

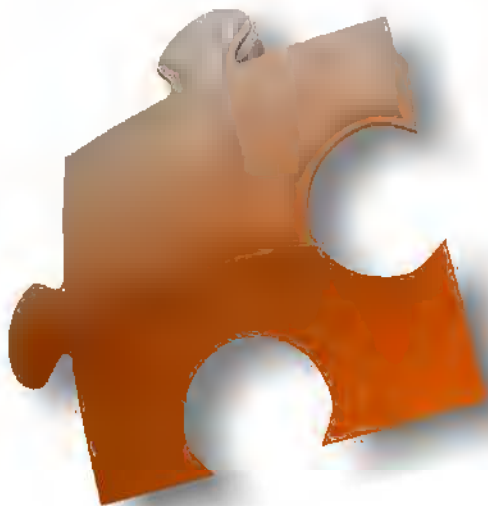


Instytut
Arcana



Analiza efektywności klinicznej dla Spiriva
Respimat[®], jako dodatkowego leku
rozszerzającego oskrzela w podtrzymującym
leczeniu astmy,
u dorosłych pacjentów leczonych obecnie
wysokimi dawkami wGKS w skojarzeniu
z LABA, u których wystąpiło \geq jedno ciężkie
zaostrenie choroby





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

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

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

SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA.....	7
2. INDEKS SKRÓTÓW.....	8
3. STRESZCZENIE	11
4. METODYKA	17
4.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej	17
4.2. Pytanie kliniczne	19
4.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu	20
4.4. Metody identyfikacji badań.....	21
4.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych	21
4.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych	23
4.4.2.1. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	24
4.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	25
4.6. Ocena jakości danych	25
4.6.1. Wiarygodność wewnętrzna.....	25
4.6.2. Wiarygodność zewnętrzna.....	27
4.7. Analiza ilościowa.....	27
4.7.1. Parametry efektywności klinicznej	27
4.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	27
4.7.3. Wyniki w postaci częstości lub liczby zdarzeń	28
4.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (<i>time-to-event</i>)	28
4.8. Metaanaliza statystyczna	29
4.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy.....	29
4.8.2. Analiza heterogeniczności	29
4.8.3. Wybór modelu oceny efektu	30
4.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich	31
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TIO 5 μG+SOC VS PL+SOC W LECZENIU ASTMY PODCZAS 24 I 48 TYGODNI LECZENIA	32
5.1. Wyniki wyszukiwania	32
5.2. Opis heterogeniczności metodologicznej.....	34
5.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	35
5.4. Charakterystyka interwencji	38
5.5. Opis heterogeniczności klinicznej.....	38
5.6. Skuteczność kliniczna podczas 24 tygodni leczenia.....	39
5.6.1. Wartość FEV ₁	42
5.6.1.1. Wartość FEV ₁ <i>peak</i>	43
5.6.1.2. Wartość FEV ₁ <i>trough</i>	44
5.6.2. Natężona pojemność życiowa (FVC)	44

5.6.2.1.	Wartość FVC <i>peak</i>	46
5.6.2.2.	Wartość FVC <i>trough</i>	46
5.6.3.	Wartość parametru PEF	47
5.6.3.1.	Poranna wartość PEF	49
5.6.3.2.	Wieczorna wartość PEF	49
5.6.4.	Kontrola objawów astmy wg kwestionariusza ACQ.....	50
5.6.5.	Jakość życia wg AQLQ.....	52
5.6.6.	Czas wolny od objawów choroby	53
5.6.7.	Zastosowanie leczenia doraźnego.....	55
5.7.	Skuteczność kliniczna podczas 48 tygodni leczenia.....	56
5.7.1.	Czas do wystąpienia ciężkiego zaostrzenia choroby	56
5.7.2.	\geq 1 ciężkie zaostrzenie choroby/pacjenta w ciągu roku	57
5.7.3.	Wartość FEV ₁	58
5.7.3.1.	Wartość FEV ₁ <i>peak</i>	59
5.7.3.2.	Wartość FEV ₁ <i>trough</i>	60
5.7.4.	Nateżona pojemność życiowa (FVC)	60
5.7.4.1.	Wartość FVC <i>peak</i>	62
5.7.4.2.	Wartość FVC <i>trough</i>	63
5.7.5.	Wartość parametru PEF	63
5.7.5.1.	Poranna wartość PEF	65
5.7.5.2.	Wieczorna wartość PEF	66
5.7.6.	\geq 1 epizod pogorszenia astmy	66
5.7.7.	\geq jeden epizod pogorszenia astmy/pacjenta w ciągu roku	67
5.7.8.	Hospitalizacja	68
5.8.	Bezpieczeństwo podczas 48 tygodni leczenia	68
5.8.1.	Zgony.....	69
5.8.2.	Przerwanie udziału w badaniu	69
5.8.2.1.	Utrata pacjentów ogółem	69
5.8.2.2.	Utrata pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych.....	71
5.8.2.3.	Utrata pacjentów z powodu braku skuteczności leczenia.....	72
5.8.2.4.	Utrata pacjentów z powodu braku dyscypliny terapeutycznej (<i>compliance</i>) 74	
5.8.3.	Zdarzenia niepożądane ogółem.....	74
5.8.4.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	76
5.8.5.	Poważne zdarzenia niepożądane	77
5.8.6.	Sercowe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	79
5.8.7.	Zdarzenia niepożądane występujące u \geq 2% pacjentów	79
5.8.8.	Nieprawidłowości w wartościach parametrów laboratoryjnych, ciśnienia tętniczego, tętna oraz EKG.....	83

6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TIO 5μG+SOC VS PL+SOC W LECZENIU ASTMY PODCZAS 8 TYGODNI LECZENIA	84
6.1. Wyniki wyszukiwania publikacji	84
6.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	85
6.3. Charakterystyka interwencji	88
6.4. Skuteczność kliniczna.....	89
6.4.1. Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV ₁)	91
6.4.1. Pole pod krzywą AUC (FEV ₁)	93
6.4.2. Natężona pojemność życiowa (FVC)	94
6.4.3. Pole pod krzywą AUC (FVC)	95
6.4.4. Szczytowy przepływ wydechowy (PEF)	95
6.4.5. Zastosowanie leczenia doraźnego.....	96
6.4.6. Jakość życia wg Mini-AQLQ.....	97
6.4.7. Kontrola objawów astmy wg kwestionariusza ACQ.....	98
6.5. Bezpieczeństwo	99
6.5.1. Utrata pacjentów z leczenia ogółem	100
6.5.2. Utrata pacjentów z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	100
6.5.3. Utrata pacjentów z leczenia z powodu nasilenia astmy	101
6.5.4. Utrata pacjentów z leczenia z powodu niestosowania się do zaleceń terapeutycznych	101
6.5.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane (<i>serious adverse events</i>)	102
6.5.6. Zdarzenia niepożądane najprawdopodobniej związane z leczeniem	102
6.5.7. Zdarzenia niepożądane ogółem oraz pozostałe zdarzenia niepożądane	103
6.5.8. Parametry życiowe oraz laboratoryjne	104
7. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	105
7.1. Cel	105
7.2. Zakres analizy bezpieczeństwa.....	105
7.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Spiriva Respimat®.....	106
7.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA oraz URPL.....	110
7.5. Badania włączone do poszerzonej analizy bezpieczeństwa	110
7.5.1. Utrata pacjentów z leczenia ogółem	110
7.5.2. Utrata pacjentów z leczenia z powodu nasilenia astmy	111
7.6. Wnioski z PSUR	111
7.6.1. Utrata pacjentów z leczenia z powodu niestosowania się do zaleceń terapeutycznych	112
7.6.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane (<i>serious adverse events</i>)	113
7.6.3. Zdarzenia niepożądane najprawdopodobniej związane z leczeniem	113
7.6.4. Zdarzenia niepożądane ogółem oraz pozostałe zdarzenia niepożądane	114
8. PRZEGLĄD BADAŃ WTÓRNYCH	116
9. WNIOSKI.....	125
9.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej w oparciu o badania RCT	125

9.1.1.	24 i 48 tygodniowy okres leczenia (<i>PrimoTina 1 i PrimoTina 2</i>).....	125
9.1.1.	8 tygodni leczenia (<i>Kerstjens 2011</i>)	127
9.2.	Wnioski z poszerzonej analizy bezpieczeństwa	128
10.	OGRANICZENIA	130
10.1.	Ograniczenia wyników	131
11.	DYSKUSJA	132
11.1.	Wyszukiwanie.....	132
11.2.	Wybór komparatora	132
11.3.	Wiarygodność zewnętrzna	134
11.4.	Wiarygodność wewnętrzna.....	135
12.	ZAŁĄCZNIKI	137
12.1.	Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	137
12.2.	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych	138
12.3.	Diagram wyszukiwania publikacji.....	142
12.4.	Opis arkusza Jadad	143
12.4.1.	Ocena wiarygodności badań wg Jadad.....	143
12.5.	Formularze ekstrakcji danych	145
12.5.1.	Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2).....	145
12.5.2.	Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2).....	146
12.5.3.	Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)	147
12.5.4.	Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)	148
12.5.5.	Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)	149
12.5.6.	Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)	150
13.	PIŚMIENNICTWO	151
13.1.	Medodyka	151
13.2.	Badania włączone do analizy głównej.....	151
13.3.	Poszerzona ocena bezpieczeństwa	152
13.4.	Przegląd opracowań wtórnych.....	152
13.5.	Ograniczenia i dyskusja	153
13.6.	Badania wyłączone z analizy głównej	153
14.	SPIS TABEL	157
15.	SPIS WYKRESÓW	160

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

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

Data zakończenia analizy: listopad 2014 r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana
ul. Plk S. Dąbka 8/510
30-732 Kraków

2. INDEKS SKRÓTÓW

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznej
AEs	działania niepożądane (<i>adverse events</i>)
AUC	pole pod krzywą (<i>area under the curve</i>)
AUC_(t1-t2)	pole pod krzywą określone w czasie od t1 do t2
bd	brak danych
BMI	współczynnik masy ciała (<i>body mass index</i>)
C_{max}	maksymalne stężenie
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (<i>confidence interval</i>)
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
DARE	<i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i>
EBM	medycyna oparta na dowodach naukowych (<i>Evidence Based Medicine</i>)
EKG	elektrokardiogram
EMA	<i>The European Medicines Agency</i>
EMTREE	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (<i>European Public Assessment Report</i>)
FEV₁	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (<i>forced expiratory volume in 1 second</i>)
FVC	natężona pojemność życiowa (<i>forced vital capacity</i>)
GRADE	<i>Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation Working Group</i>
h	godzina (<i>hour</i>)

HR	hazard względny (<i>hazard ratio</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IA	Instytut Arcana
ICS	glikokortykosteroid podawany w postaci wziewnej (<i>inhaled corticosteroid</i>)
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
ITT	analiza zgodną z intencją leczenia (<i>intention-to-treat</i>)
JADAD	skala oceny wiarygodności badań klinicznych
LABA	długodziałający agonista receptorów β_2 (<i>long-acting β_2-agonists</i>)
LAMA	długodziałający antagonistą muskarynowy (<i>long-acting muscarinic antagonist</i>)
MD	różnica średnich (<i>mean difference</i>)
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
N	liczebność grupy
n	liczba przypadków
NCCHTA	<i>The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NHS	<i>National Health Service</i>
NNH	<i>number needed to harm</i>
NNT	<i>number needed to treat</i>
np.	na przykład
ns	nieistotne statystycznie
OR	iloraz szans (<i>odds ratio</i>)
PEF	szczytowy przepływ wydechowy
PICOS	populacja, interwencja, komparatory, wyniki efektów zdrowotnych, typ badania
p	znamiennosc statystyczna (<i>p-value</i>)

PL	plácebo
PSUR	Okresowy Raport o Bezpieczeństwie (<i>Periodic Safety Update Report</i>)
pts	pacjenci (<i>patients</i>)
r	rok
RCT	randomizowane badania kliniczne (<i>randomized clinical trials</i>)
RR	współczynnik ryzyka (<i>risk ratio</i>)
QUOROM	diagram wyszukiwania publikacji
SAMA	krótkodziałający antagonistą muskarynowy (<i>short-acting muscarinic antagonist</i>)
SBU	Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii (<i>Statens beredning för medicinsk utvärdering</i>)
SD	odchylenie standardowe (<i>standard deviation</i>)
SOC	Standardowa opcja terapeutyczna (<i>standard of care</i>)
TIO	tiotropium
tj.	to jest
tyg.	tygodnie
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
μg	mikrogram (10^{-6} gram)
wg	według
wGKS	wziewne glikokortykosteroidy
vs	<i>versus</i>

3. STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem opracowania jest porównanie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa tiotropium w dawce 5µg jako terapii dodanej (*add on*) do stosowanego dotychczas leczenia (*SOC- standard of care*) w porównaniu z placebo, jako interwencji dodanej (*add on*) do stosowanego dotychczas leczenia (*SOC*) u:

- dorosłych pacjentów z astmą, którzy są obecnie leczeni wGKS (\geq 800µg budesonidu/dobę lub innym wGKS w równoważnej dawce) w skojarzeniu z LABA, i u których wystąpiło \geq 1 ciężkie zaostrzenie choroby w ostatnim roku.

Analiza problemu decyzyjnego (APD) została przedstawiona w dokumencie stanowiącym załącznik do niniejszego przeglądu. Celem niniejszej analizy było wskazanie kierunku i zakresu analizy efektywności klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika przez sprecyzowanie pytania badawczego, wybór komparatorów oraz analizę aktualnego stanu finansowania przez płatnika publicznego technologii w omawianym wskazaniu.

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

Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych preparatów przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych. Wiarygodność badań klinicznych,

spełniających kryteria włączenia do analizy określona została za pomocą skali Jadad. Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (*evidence based medicine*).

Obliczeń dokonano przy użyciu pakietu statystycznego *StatsDirect® 2.5.7*.

Analiza efektywności klinicznej TIO 5µg+SOC vs PL+SOC w leczeniu astmy podczas 24 i 48 tygodni leczenia

W procesie wyszukiwania odnaleziono publikację *Kerstjens 2012*, zestawiająca łącznie wyniki dwóch randomizowanych prób klinicznych *PrimoTina 1* i *PrimoTina 2*.

Oba badania kliniczne są randomizowanymi próbami klinicznymi z grupami równoległymi oraz podwójnym zaślepieniem (*double blind*). W badaniach oceniano efektywność kliniczną tiotropium, jako terapii dodanej to stosowanego dotychczas leczenia (*SOC*), w porównaniu z placebo, jako interwencji dołączonej do standardowego leczenia (*SOC*), w populacji dorosłych pacjentów z astmą, u których terapia wysokimi dawkami wGKS+LABA okazała się nieskuteczna.

W obu badaniach (*PrimoTina 1* i *PrimoTina 2*) dla punktu końcowego *peak FEV₁* i *trough FEV₁* testowano hipotezę *superiority*.

Mając na uwadze przedmiot analizy, dostępne dane, specyfikę ocenianego problemu zdrowotnego oraz wytyczne postępowania klinicznego adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji jest terapia *SOC (standard of care)*. W ramach *SOC*, u pacjentów, u których zastosowanie wysokich dawek wGKS w skojarzeniu z LABA okazało się nieskuteczne, dozwolona była terapia teofiliną, preparatami przeciwleukotrienowymi, lekami anty-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania.

W związku z powyższym, analizę efektywności klinicznej przeprowadzono dla porównania TIO 5 μ g+SOC vs PL+SOC podczas 24 i 48 tygodni leczenia.

Po uwzględnieniu charakterystyki wyjściowej pacjentów, zastosowanych interwencji, definicji punktów końcowych, okresów obserwacji oraz po przeanalizowaniu metodologii obu badań

(*PrimoTina 1* i *PrimoTina 2*) autorzy przeglądu zdecydowali się na przeprowadzenie metaanalizy wyników pochodzących z obu prób klinicznych podczas 24 i 48 tygodni leczenia.

Efektywność kliniczna podczas 24 tygodni leczenia [*PrimoTina 1*, *PrimoTina 2*]

Zastosowanie terapii TIO 5 μ g+SOC w porównaniu do PL+SOC wykazuje znaczące korzyści w zakresie parametrów oddechowych FEV_{1 peak} i FEV_{1 trough} podczas 24-tygodniowego okresu leczenia. Testowana dla powyższych punktów końcowych hipoteza *superiority* została potwierdzona, co oznacza, iż dodanie tiotropium do stosowanego uprzednio leczenia (SOC) jest skuteczniejsze w porównaniu z terapią SOC, bez tiotropium.

Obliczona pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów (TIO 5 μ g+SOC vs PL+SOC) różnica średnich zmian w zakresie pozostałych ocenianych

w przeglądzie parametrów spirometrycznych: natężonej pojemności życiowej mierzonej przy najwyższym i najniższym stężeniu leku (FVC), wartości parametru PEF mierzonego rano i wieczorem, jak również kontroli objawów astmy wg kwestionariusza ACQ, jakości życia wg AQLQ jest istotna statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z tiotropium.

Autorzy obu badań włączonych do analizy (*PrimoTina 1*, *PrimoTina 2*), nie przedstawili wyników dotyczących bezpieczeństwa dla niniejszego okresu obserwacji.

Efektywność kliniczna podczas 48 tygodni leczenia [*PrimoTina 1*, *PrimoTina 2*]

Zastosowanie terapii TIO 5 μ g+SOC w porównaniu do PL+SOC wykazuje znaczące korzyści w zakresie parametrów oddechowych FEV_{1 peak} i FEV_{1 trough} podczas 24-tygodniowego okresu leczenia. Testowana dla powyższych punktów końcowych hipoteza *superiority* została potwierdzona, co oznacza, iż dodanie tiotropium do stosowanego uprzednio leczenia (SOC) jest skuteczniejsze w porównaniu z terapią SOC, bez tiotropium.

Wśród pacjentów, u których zastosowano tiotropium czas do wystąpienia ciężkiego zaostrzenia choroby był znacznie wyższy w porównaniu z grupą pacjentów, u których nie zastosowano tiotropium (282 vs 226 dni). Dodanie tiotropium do stosowanego standardowo leczenia (SOC) wydłuża czas do wystąpienia ciężkiego zaostrzenia choroby o 56 dni w porównaniu z grupą pacjentów, u których zamiast TIO zastosowano placebo.

Terapia z tiotropium istotnie statystycznie redukuje w porównaniu do grupy kontrolnej, w której nie zastosowano TIO ryzyko wystąpienia ciężkiego zaostrzenia choroby ($p=0,03$).

Obliczony przez autorów badań (*PrimoTina 1*, *PrimoTina 2*) hazard względny wystąpienia ≥ 1 ciężkiego zaostrzenia astmy przypadającego na pacjenta-rok dla porównania TIO+SOC vs PL+SOC świadczy o tym, iż dodanie tiotropium do stosowanego uprzednio leczenia redukuje o 20% ryzyko wystąpienia ciężkiego zaostrzenia choroby przypadającego na pacjenta w ciągu roku. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z tiotropium ($p<0,05$).

Obliczona pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów (TIO 5 μ g+SOC vs PL+SOC) różnica średnich zmian w zakresie natężonej pojemności życiowej (FVC) mierzonej przy najwyższym i najniższym stężeniu leku, wartości parametru PEF mierzonego rano i wieczorem, co najmniej jednego epizodu pogorszenia objawów astmy, conajmniej jednego epizodu pogorszenia objawów astmy przypadających na pacjenta w ciągu roku jest istotna statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z tiotropium.

Częstość hospitalizacji z powodu astmy w obu ocenianych grupach terapeutycznych była porównywalna.

Obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów, u których do stosowanej terapii, która okazała się nieskuteczna dodano tiotropium, w porównaniu z grupą kontrolną PL+SOC. Wysoka górna granica przedziału ufności dla parametru NNT, pozwala wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji czyli braku istotności statystycznej uzyskanych wyników.

Profil bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych (TIO 5 μ g +SOC vs PL+SOC) jest zbliżony pod względem pozostałych punktów końcowych:

- zgony;
- utrata pacjentów z badania ogółem;
- utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych;
- utraty pacjentów z powodu braku skuteczności leczenia;
- utraty pacjentów z powodu braku dyscypliny terapeutycznej;
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem;

- poważnych działań niepożądanych;
- sercowych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem;
- zdarzeń niepożądanych występujących u \geq 2% pacjentów;
- nieprawidłowości w wartościach parametrów laboratoryjnych, ciśnienia tętniczego, tętna oraz EKG.

Wyjątek stanowią następujące zdarzenia niepożądane rozpatrywane jako zdarzenia występujące u \geq 2% pacjentów: astma zapalenie nosogardzieli oraz bezsenność.

Obliczone ilorazy szans wystąpienia astmy, zapalenia nosogardzieli oraz bezsenności są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z tiotropium.

W przypadku parametru NNT dla zdarzenia niepożądanego bezsenność obserwowano wysoką górną granicę przedziału ufności, pozwalająca wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

Analiza efektywności klinicznej TIO 5 μ g+SOC vs PL+SOC w leczeniu astmy podczas 8 tygodni leczenia

Na podstawie systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 1 badanie RCT, z podwójnym zaślepieniem (*double-blind*), prowadzone w schemacie *cross-over*, porównujące efektywność kliniczną tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (TIO) w dawce 5 μ g jako terapii dodanej to stosowanego dotychczas leczenia (SOC), w porównaniu z placebo, jako interwencji dołączonej

do standardowego leczenia (SOC) (Kerstjens 2011), w leczeniu pacjentów z przewlekłą, ciężką astmą, niewłaściwie kontrolowaną, którzy są obecnie leczeni wGKS (\geq 800 μ g budezonidu/dobę lub innymi wGKS w równoważnej dawce w skojarzeniu z LABA. Każda z analizowanych interwencji podawana była przez okres 8 tygodni.

Efektywności kliniczna podczas 8 tygodni leczenia [Kerstjens 2011]

Analiza statystyczna przeprowadzona przez autorów badania Kerstjens 2011 po 8 tyg. leczenia wykazała znamienność statystyczną różnic (na korzyść ocenianej interwencji) dla średnich zmian w zakresie oceny pierwszorzędowego punktu końcowego: FEV_{1 peak} pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi [139 mL (95% CI: 96; 181)]. Podobnie, w zakresie pozostałych parametrów spirometrycznych (FEV_{1 trough}, wieczorna wartość FEV₁ na podstawie domowego pomiaru, FEV_{1 AUC}(0-3h), FEV_{1 AUC}(0-24 h), FVC peak, FVC trough, FVC AUC(0-3h), PEF mierzone rano oraz wieczorem) wszystkie uzyskane różnice były statystycznie istotne na korzyść TIO 5 μ g + SOC, co świadczy o wyższej skuteczności przedmiotowej interwencji w zakresie poprawy czynności płuc. Jedyną różnicą średnich zmian dla porannej wartości FEV₁ podczas domowego pomiaru nie wykazuje znamienności statystycznej.

W obu grupach odnotowano poprawę jakości życia po 8 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowej (Mini-AQLQ), natomiast obliczone różnice średnich zmian pomiędzy TIO 5 μ g + SOC a PL + SOC, nie różniły się istotnie, za wyjątkiem domeny dotyczącej strefy emocjonalnej, w ocenie której uzyskano istotną statystycznie różnicę na korzyść analizowanej interwencji czyli tiotropium [0,21 (95% CI: 0,04; 0,38)].

Nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w częstoci

stosowania leczenia doraźnego oraz w ocenie objawów astmy.

Porównywane interwencje (TIO 5 μ g + SOC vs PL + SOC) cechują się podobnym profilem bezpieczeństwa. Dla 8-tygodniowego okresu leczenia nie wykazano znamiennych statystyczne różnic w szansie wystąpienia utraty pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych, utraty z powodu nasilenia astmy oraz niestosowania się do zaleceń terapeutycznych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych najprawdopodobniej związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych ogółem oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w obu analizowanych grupach należą: zapalenie nosogardzieli, pogorszenie astmy oraz kaszel. Należy jednak zaznaczyć, iż zdarzenia te występowały z niską częstością.

W oparciu o przeprowadzoną analizę na podstawie badania Kerstjens 2011 należy wnioskować, że oceniana interwencja (TIO+SOC) jest skuteczniejsza i porównywalnie bezpieczna do PL + SOC w leczeniu pacjentów z przewlekłą, ciężką astmą, niewłaściwie kontrolowaną, którzy są obecnie leczeni wGKS (\geq 800 μ g budezonidu/dobę lub innymi wGKS w równoważnej dawce) w skojarzeniu z LABA.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Przeprowadzona poszerzona analiza bezpieczeństwa wykazała, że tiotropium podawany zarówno w dawce

5 μ g, jak i dawce 10 μ g jest lekiem bardzo dobrze tolerowanym w populacji dorosłych pacjentów,

u których zastosowanie wysokich dawek wGKS w skojarzeniu z LABA nie zapewnia właściwej kontroli, objawów astmy.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Spiriva Respimat® najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) jest suchość błony śluzowej jamy ustnej. Podczas stosowania leku Spiriva Respimat® w populacji pacjentów z ciężką astmą mogą wystąpić: zawroty głowy, ból głowy, bezsenność, kołatanie serca, kaszel, zapalenie gardła, dysfonia, skurcz oskrzeli oraz kandydoza jamy ustnej i gardła.

Na przeszukiwanych stronach FDA, EMA oraz URPL nie zidentyfikowano dodatkowych, istotnych danych na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Spiriva Respimat® w analizowanej populacji pacjentów.

[REDACTED]

WNIOSKI

Wśród dorosłych pacjentów z astmą, niewystarczająco kontrolowaną pomimo zastosowania wysokich dawek wziewnych GKS w skojarzeniu z LABA odnotowano, iż objętość powietrza wydychanego w pierwszej sekundzie natężonego wydechu (FEV₁), mierzonych przy najwyższym (*peak*) oraz najniższym stężeniu leku (*trough*) jest istotnie statystycznie wyższa na korzyść pacjentów, u których zastosowano tiotropium podczas 8, 24 i 48 tygodni obserwacji. Hipoteza *superiority*, dla powyższych punktów końcowych świadcząca o wyższej skuteczności terapii SOC z tiotropium w porównaniu z grupą kontrolną stosującą SOC bez tiotropium została potwierdzona.

Ponadto, wśród pacjentów, u których zastosowano tiotropium czas do wystąpienia ciężkiego zaostrzenia choroby był znacznie dłuższy w porównaniu z grupą

[REDACTED]

Randomizowane, wielośrodkowe badanie kliniczne porównujące efektywność kliniczną TIO + SOC podawanego w dawce 10 µg z PL + SOC w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą, ciężką astmą, niewłaściwie kontrolowaną, którzy są obecnie leczeni wGKS (≥ 800 µg budesonidu/dobę lub innym wGKS w równoważnej dawce) w skojarzeniu z LABA wskazuje na dobry profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji. Pomędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi nie wykazano znamienych statystycznie różnic dla następujących punktów końcowych: utraty pacjentów z badania ogółem, utrata z powodu nasilenia astmy oraz niestosowania się do zaleceń terapeutycznych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych najprawdopodobniej związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych ogółem oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w obu grupach terapeutycznych należy zaliczyć: zapalenie nosogardzieli oraz pogorszenie astmy.

W oparciu o przedstawione powyżej informacji należy stwierdzić, że dorosłych pacjentów z przewlekłą, ciężką astmą, niewłaściwie kontrolowaną produktem leczniczym Spiriva Respimat® jest bezpieczne oraz dobrze tolerowane.

pacjentów, u których nie zastosowano tiotropium (282 vs 226 dni). Dodanie tiotropium do stosowanego leczenia wydłuża czas do wystąpienia ciężkiego zaostrzenia choroby o 56 dni w porównaniu z grupą pacjentów, u których zamiast TIO zastosowano placebo. Terapia z tiotropium prowadzi to istotnej statystycznie, wynoszącej 21% redukcji ryzyka wystąpienia ciężkiego zaostrzenia choroby podczas 48 tygodni leczenia, w porównaniu do pacjentów, u których nie zastosowano TIO ($p=0,03$).

Wśród pacjentów leczonych tiotropium ryzyko wystąpienia ≥ 1 ciężkiego zaostrzenia choroby przypadającego na pacjenta w ciągu roku zostało zredukowane o 20% w porównaniu z grupą kontrolną.

Dodanie tiotropium do stosowanej dotychczas terapii przynosi istotne statystycznie korzyści

w zakresie wszystkich ocenianych parametrów spirometrycznych (FEV_1 , FVC, PEF).

Dołączenie do stosowanej dotychczas terapii tiotropium przynosi znaczące korzyści w zakresie częstości wystąpienia epizodów pogorszenia astmy, czasu wolnego od objawów choroby, kontroli objawów choroby wg kwestionariusza ACQ, jak również poprawia jakość życia pacjentów wg AQLQ. Częstość zastosowania leczenia doraźnego oraz hospitalizacji z powodu nasilenia się objawów astmy w obu ocenianych grupach terapeutycznych jest porównywalna (TIO+SOC vs PL+SOC).

Obliczony iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów, u których do stosowanej terapii, dodano tiotropium, w porównaniu z grupą kontrolną (PL+SOC). Wysoka górna granica przedziału ufności dla parametru NNT, pozwala wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności statystycznej uzyskanych wyników.

Profil bezpieczeństwa porównywanych interwencji (TIO+SOC vs PL+SOC) jest zbliżony w przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych takich jak zgony, utrata pacjentów z badania, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, poważne zdarzenia niepożądane, sercowe zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów, nieprawidłowości w wartościach ciśnienia

tętniczego, nieprawidłowości w wartościach parametrów laboratoryjnych, tętna oraz EKG.

Wyjątek stanowią następujące zdarzenia niepożądane rozpatrywane jako zdarzenia występujące u $\geq 2\%$ pacjentów: astma, zapalenie nosogardzieli oraz bezsenność.

Obliczone ilorazy szans wystąpienia astmy, zapalenia nosogardzieli oraz bezsenności są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z tiotropium.

W oparciu o wyniki dodatkowej oceny bezpieczeństwa należy wnioskować, iż dodanie tiotropium w dawce 5 lub 10 $\mu\text{g}/\text{dobę}$, jako leku rozszerzającego oskrzela u dorosłych pacjentów, u których zastosowanie wysokich dawek wGKS +LABA okazało się nieskuteczne, do stosowanego dotychczas leczenia jest bezpieczne oraz dobrze tolerowane.

Podsumowując, zastosowanie tiotropium (Spiriva Respimat®) jako leku dodatkowego rozszerzającego oskrzela, u dorosłych pacjentów z ciężką postacią astmy, nieodpowiednio kontrolowaną za pomocą wysokich dawek wGKS w skojarzeniu z LABA jest skuteczne oraz bardzo dobrze tolerowane. Zastosowanie tiotropium w codziennej praktyce klinicznej pozwoliłoby właściwie kontrolować objawy astmy oraz redukować ryzyko wystąpienia zaostrzeń choroby w populacji dorosłych pacjentów, u których zalecana terapia standardowa okazuje się nieskuteczna.

4. METODYKA

4.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”) [2]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. *Raportom HTA – z ang. Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

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

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [3];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych;

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

1. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
 - (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);

- (S – *study design*) typu badań, których metodyka umożliwiła uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy oraz okresowym raporcie o bezpieczeństwie PSUR).

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

2. Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:

- sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
- konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
- przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
- systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.

3. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.

4. Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.

5. Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.

6. Analiza jakościowa:

- narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
- wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).

7. Analiza ilościowa:

- ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
- w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);

8. Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi QUOROM [5].

9. Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.

10. Wnioski końcowe, z zastosowaniem oceny siły dowodów zgodnie z propozycją *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group* [6].

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

4.2. Pytanie kliniczne

Celem raportu jest porównanie efektywności klinicznej tiotropium w dawce 5 μ g jako terapii dodanej (*add on*) do stosowanego dotychczas leczenia (*SOC- standard of care*) w porównaniu z placebo, jako interwencji dodanej (*add on*) do stosowanego dotychczas leczenia (*SOC*) u:

- dorosłych pacjentów z astmą, którzy są obecnie leczeni wGKS (\geq 800 μ g budesonidu/dobę lub innym wGKS w równoważnej dawce) w skojarzeniu z LABA, i u których wystąpiło \geq 1 ciężkie zaostrzenie choroby w ostatnim roku.

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

4.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 1.
Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Dorośli pacjenci z astmą, którzy są obecnie leczeni wziewnymi kortykosteroidami ($\geq 800\mu\text{g}$ budesonidu/dobę lub równoważną dawką innego wziewnego kortykosteroidu) w skojarzeniu z długodziałającymi $\beta 2$ -agonistami i u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń choroby w ostatnim roku.	Populacja inna niż predefiniowana: <ul style="list-style-type: none"> • populacja pediatryczna; • leczeni uprzednio wGKS w niskich/średnich dawkach w skojarzeniu z LABA; • właściwa kontrola objawów choroby po zastosowaniu wysokich dawek wGKS+LABA.
Interwencja	Bromek tiotropiowy (TIO) w dawce $5\mu\text{g}/\text{dobę}$, jako lek dodatkowy do standardowej opcji terapeutycznej (SOC). Standardowa opcja terapeutyczna (SOC- <i>standard of care</i>) oprócz zastosowania wysokich dawek wGKS+LABA uwzględniała terapię teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi, lekami anty-IgE oraz doustnymi GKS.	<ul style="list-style-type: none"> • Dawka TIO inna niż zalecana w ChPL dla ocenianego wskazania; • Inhalator inny niż Respimat
Komparatory	Placebo (PL), jako interwencja dodana do standardowej opcji terapeutycznej (SOC).	<ul style="list-style-type: none"> • Brak grupy kontrolnej
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Czas do wystąpienia zaostrzenia choroby; ▪ ≥ 1 ciężkie zaostrzenie choroby/pacjenta w ciągu roku; ▪ Natężona objętość wydechowa pierwszo sekundowa (FEV_1); ▪ Natężona pojemność życiowa (FVC); ▪ Szczytowy przepływ wydechowy (PEF); ▪ Kontrola objawów wg kwestionariusza ACQ; ▪ Jakość życia wg AQLQ; ▪ Czas wolny od objawów choroby; ▪ Zastosowanie leczenia doraźnego; ▪ ≥ 1 epizod pogorszenia astmy; ▪ ≥ 1 epizod pogorszenia astmy/pacjenta w ciągu roku; ▪ Zgony; ▪ Zdarzenia niepożądane ogółem; ▪ Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; ▪ Poważne zdarzenia niepożądane; ▪ Sercowe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; ▪ Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów; ▪ Nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych; Nieprawidłowości w wartościach ciśnienia tętniczego, tętna oraz EKG. <p>Komentarz: Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie celów leczenia określonych w polskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej oraz metodologicznych wytycznych EMA.</p>	Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku.
Typ badań	Pierwotne badania z randomizacją (RCT) przeprowadzone w schemacie grup równoległych lub naprzemiennym (<i>cross over</i>).	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Badania bez randomizacji, ▪ Badania przedkliniczne.
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Badania opublikowane ▪ Dostępne w pełnej wersji tekstowej; ▪ Publikacja w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim. 	Dostępne, jako doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty, postery itp.), publikacje typu list, komentarz.

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

- Poszerzona analiza bezpieczeństwa:
 - opublikowane badania RCT oceniające efektywność kliniczną tiotropium (TIO) w dawce innej niż zalecana w ChPL;
 - profil bezpieczeństwa wg ChPL;
 - uwzględnienie danych z raportu PSUR;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA;
- Przegląd badań wtórnych: opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICO(S) dla populacji i porównywanych interwencji.

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

4.4. Metody identyfikacji badań

4.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano bromek tiotropium (Spiriva Respimat®).

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

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;
 - CRD (*Center for Reviews and Dissemination*), złożoną z:
 - DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*);
 - NHS EED (*NHS Economic Evaluation Database*);

Health Technology Assessment (HTA) Database;

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

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

Dodatkowo, w celu identyfikacji istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego przeszukano także bazy: Medline (przez PubMed) oraz EMBASE.

Strategię wyszukiwania publikacji w bazie CRD przedstawiono w załączniku „Wyszukiwanie badań wtórnych”.

Strategię wyszukiwania w bazach Medline (przez PubMed), EMBASE oraz *Cochrane* zamieszczono w załączniku: „Wyszukiwanie badań pierwotnych”, ze względu na łączne wyszukiwanie badań wtórnych i pierwotnych.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono pomiędzy 30 września a 2 października 2014 roku. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

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

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

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

Nie stwierdzono niezgodności pomiędzy analitykami na etapie selekcji pełnych tekstów publikacji.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) odnaleziono 3 przeglądy systematyczne (*Befekadu 2014, Rashid 2014 oraz Tian 2014*). Wnioski płynące z odszukanych przeglądów systematycznych przedstawiono w rozdziale „Przegląd badań wtórnych”.

4.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

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

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

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
 - EMBASE;
- serwisy internetowe:
 - NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*);
 - SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*);
 - NCCHTA (*The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*);
 - CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
 - INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*)
- rejestry badań klinicznych:
 - <http://www.clinicaltrials.gov>.

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

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

Selekcja badań pierwotnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (I.C-O. oraz M.K.) a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – I.K.).

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono 30 września 2014r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku „*Wyszukiwanie badań pierwotnych*”.

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

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

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

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (wytyczne AOTM).

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

4.4.2.1. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych dla ocenianej interwencji (Spiriva Respimat®) przeszukano rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov). Wyszukiwanie przeprowadzono wg strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: „*Spiriva Respimat and asthma*”. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 68 badań klinicznych.

W ramach przeprowadzonej selekcji nie odnaleziono innych niż opublikowane już badania kliniczne *Kerstjens 2012* (NCT 00776984, NCT 00772538) oraz *Kerstjens 2011* (NCT 00365560), spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy głównej niniejszego raportu.

4.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

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

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

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

4.6. Ocena jakości danych

4.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

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

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

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

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

Krytycznej oceny wiarygodności dokonano zgodnie ze *standardami Cochrane Collaboration*, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

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

Dodatkowo, zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych badanie eksperymentalne (RCT) włączone do przeglądu oceniono z zastosowaniem skali oceny jakości wg. Jadad [7].

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

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

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

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta

może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

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

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

4.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

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

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

4.7. Analiza ilościowa

4.7.1. Parametry efektywności klinicznej

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

Obliczenia wykonano przy użyciu pakietu statystycznego *StatsDirect*®, wersja 2.5.7.

4.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

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

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

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

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

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

4.7.3. Wyniki w postaci częstości lub liczby zdarzeń

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (*MD – mean difference; difference in means* w przypadku pojedynczego badania oraz *WMD- weighted mean difference* dla metaanaliz) – dla średnich końcowych lub średnich zmian względem wartości wyjściowej.

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

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

Do bezpośredniego obliczenia parametru HR wymagane są dane "z poziomu pacjenta", tj. czasy wystąpienia zdarzenia (oraz czasy dla obserwacji uciętych) dla każdego pacjenta w porównywanych

grupach. W większości przypadków dane z poziomu pacjenta nie są prezentowane w publikacjach, zatem w przeglądzie prezentowane są wartości HR obliczone przez autorów badań.

4.8. Metaanaliza statystyczna

4.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

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

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

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

4.8.2. Analiza heterogeniczności

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

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

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki Q Cochran oraz I^2 [3, 8]. Statystyka Q pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie heterogeniczności przy wartości $p < 0,1$. Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu Q, w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu Q nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie (rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczność może nie mieć znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodycznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

4.8.3. Wybór modelu oceny efektu

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

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

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

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

4.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich

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

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

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

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

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

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

W pozostałych przypadkach przyjęto następujący sposób kalkulacji OR:

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

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

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TIO 5 μ G+SOC VS PL+SOC W LECZENIU ASTMY PODCZAS 24 I 48 TYGODNI LECZENIA

5.1. Wyniki wyszukiwania

W procesie wyszukiwania odnaleziono publikację *Kerstjens 2012*, zestawiającą wyniki dwóch randomizowanych prób klinicznych *PrimoTina 1* i *PrimoTina 2*.

W niniejszych próbach klinicznych (*PrimoTina 1* i *PrimoTina 2*) porównano efektywność kliniczną tiotropium w dawce 5 μ g jako terapii dodanej (*add on*) do stosowanego dotychczas leczenia (SOC- *standard of care*) w porównaniu z placebo, jako terapii dodanej (*add on*) do stosowanego dotychczas leczenia (SOC) u:

- dorosłych pacjentów z astmą, którzy są obecnie leczeni wGKS (\geq 800 μ g budesonidu/dobę lub innym wGKS w równoważnej dawce) w skojarzeniu z LABA, i u których wystąpiło \geq 1 ciężkie zaostrzenie choroby w ostatnim roku.

Charakterystykę badań włączonych do analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej TIO 5 μ g+SOC vs PL+SOC (*PrimoTina1*, *PrimoTina 2*)

Badanie		<i>PrimoTina 1 (II A)</i>	<i>PrimoTina 2 (II A)</i>
Ocena w skali Jadad		4	4
Liczba ośrodków		wieloośrodkowe	
Metodyka	Typ badania	Randomizowane badanie kliniczne z podwójnym zaślepieniem prowadzone w schemacie grup równoległych (<i>podtyp II A</i>).	
	Opis randomizacji	Po przeprowadzeniu skriningu pacjentów poddano randomizacji do grupy TIO 5 μ g+SOC oraz PL+SOC w stosunku 1:1. Przeprowadzono randomizację blokową. Liczba bloków przypadających na ośrodek wyniosła 4. Nie zastosowano innej niż niniejsza stratyfikacji pacjentów. W procedurze randomizacji wykorzystano system PMX CTM z użyciem generatora liczb pseudolosowych.	
	Zaślepienie	Podwójne zaślepienie (<i>double blind</i>). Nie przedstawiono opisu zaślepienia.	
	Hipoteza badawcza	W badaniach testowano hipotezę <i>superiority</i> dla punktu końcowego szczytowa wartość FEV ₁ . Następnie oceniano parametr FEV ₁ <i>trough</i> . W przypadku potwierdzenia hipotezy <i>superiority</i> dla punktu FEV ₁ <i>peak</i> i FEV ₁ <i>trough</i> , zarówno w badaniu <i>PrimoTina 1</i> jak również <i>PrimoTina 2</i> , ocenę dla kolejnego punktu końcowego, zdefiniowanego, jako czas do wystąpienia ciężkiego zaostrzenia objawów choroby przedstawiono łącznie, z uwzględnieniem pacjentów uczestniczących w obu badaniach klinicznych podczas 48 tygodni leczenia (<i>pooled data</i>). Dla powyższego punktu końcowego została przeprowadzona analiza <i>interim</i> przez niezależny komitet monitorujący dane, w momencie gdy liczba pacjentów z co najmniej jednym ciężkim zaostrzeniem choroby w obu badaniach klinicznych wyniesie łącznie 65 pacjentów. W rezultacie wielkość próby wzrosła do około 400 pacjentów w każdym z badań, zgodnie z tym jak przyjęli autorzy w protokole do niniejszych badań.	

Badanie	PrimoTina 1 (II A)	PrimoTina 2 (II A)
	W analizie statystycznej założono, iż analiza w podgrupach z uwzględnieniem wieku oraz obecności takiego czynnika ryzyka jak palenie tytoniu nie zostanie przeprowadzona.	
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Czas do wystąpienia zaostrzenia choroby; ▪ \geq 1 ciężkie zaostrzenie choroby/pacjenta w ciągu roku; ▪ Wartość FEV₁ peak; ▪ Wartość FEV₁ trough; ▪ Wartości FVC peak; ▪ Wartości FVC trough; ▪ Wartość PEF; ▪ Kontrola objawów wg kwestionariusza ACQ; ▪ Jakość życia wg AQLQ; ▪ Czas wolny od objawów choroby; ▪ Zastosowanie leczenia doraźnego; ▪ \geq 1 epizod pogorszenia astmy; ▪ \geq 1 epizod pogorszenia astmy/pacjenta w ciągu roku; ▪ Zgony; ▪ Zdarzenia niepożądane ogółem; ▪ Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; ▪ Poważne zdarzenia niepożądane; ▪ Sercowe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; ▪ Zdarzenia niepożądane występujące u \geq 2% pacjentów; ▪ Nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych; ▪ Nieprawidłowości w wartościach ciśnienia tętniczego, tętna oraz EKG. 	
Informacje o utracie pacjentów z badania	Zostały przedstawione szczegółowo, wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.	Zostały przedstawione szczegółowo, wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.
Analiza ITT	<ul style="list-style-type: none"> ▪ W ocenie skuteczności klinicznej nie zachowano analizy ITT (24 i 48 tyg. leczenia). Wyjątek stanowią następujące punkty końcowe: kontrola objawów choroby wg ACQ, jakość życia wg AQLQ, czas wolny od objawów choroby oraz zastosowanie leczenia doraźnego (24 tyg. leczenia)^ ▪ W ocenie bezpieczeństwa zachowano regułę ITT (48 tygodni leczenia) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ W ocenie skuteczności klinicznej nie zachowano analizy ITT (24 i 48 tyg. leczenia) ▪ W ocenie bezpieczeństwa zachowano regułę ITT (48 tygodni leczenia)
Utrata pacjentów z badania	Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio 11% w grupie TIO 5 μ g+SOC oraz 9% w grupie PL+SOC	Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio 9,6% w grupie TIO 5 μ g+SOC oraz 13,2% w grupie PL+SOC
Źródła finansowania	<i>Boehringer Ingelheim and Pfizer</i>	
Publikacje do badania/inne źródła	[1], [2], [3]	[1], [2], [3]
Identyfikatory badania	NCT00772538	NCT 00776984

^ Dane dotyczące liczby pacjentów zaczerpnięto z rejestru badań klinicznych *clinicaltrials.gov* ponieważ autorzy publikacji *Kerstjens 2012* nie przedstawili informacji dotyczących liczby pacjentów, u których oceniano niniejszy punkt końcowy.

5.2. Opis heterogeniczności metodologicznej

Każde z badań włączonych do niniejszej analizy (*PrimoTinA 1*, *PrimoTinA 2*) otrzymało 4/5 punktów w skali Jadad, co oznacza iż niniejsze próby kliniczne cechuje wysoka wiarygodność. Jakość badań została obniżona wyłącznie ze względu na brak opisu zaślepienia próby.

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych oba badania (*PrimoTinA 1*, *PrimoTinA 2*) zostały oznaczone jako IIA, co oznacza, że stanowiły poprawnie zaprojektowane kontrolne próby kliniczne z randomizacją, która zapewnia równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach terapeutycznych.

W ocenianych próbach klinicznych przedstawiono szczegółowy opis randomizacji oraz dane dotyczące utraty pacjentów podczas badania. Metodologicznie oba badania kliniczne (*PrimoTinA 1*, *PrimoTinA 2*) są jednorodne pod względem procedury randomizacji, testowanej hipotezy badawczej, szacowanej wielkości próby oraz ocenianych punktów końcowych.

Skala utraty pacjentów w obu badaniach klinicznych (*PrimoTinA 1*, *PrimoTinA 2*) była zrównoważona w porównywanych grupach pacjentów i nie przekroczyła 13,2% wielkości próby.

Wyniki badań *PrimoTinA 1* i *PrimoTinA 2* zostały opublikowane łącznie, w publikacji *Kerstjens 2012*. Wyniki niniejszych prób klinicznych dostępne są również w rejestrze badań klinicznych www.clinicaltrials.gov.

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

Ocenę efektywności klinicznej porównywanych opcji terapeutycznych (TIO 5 μ g+SOC vs PL+SOC) przedstawiono po 24, jak również 48 tygodniach leczenia.

Autorzy publikacji *Kerstjens 2012* odnotowali, iż analiza główna została przeprowadzona z uwzględnieniem populacji FAS (*Full analysis set*), zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ocenianego preparatu oraz u których przeprowadzono co najmniej jednokrotną ocenę skuteczności klinicznej.

Zdaniem autorów przeglądu w analizowanych badaniach klinicznych (*PrimoTinA 1*, *PrimoTinA 2*) w ocenie skuteczności klinicznej nie zachowano reguły ITT (24 i 48 tygodni leczenia).

Wyjątek stanowią punkty końcowe oceniane w badaniu *PrimoTinA 1* podczas 24 tygodni leczenia takie jak: kontrola objawów choroby wg ACQ, jakość życia wg AQLQ, czas wolny od objawów choroby oraz zastosowanie leczenia doraźnego. Należy podkreślić, iż dane dotyczące liczby pacjentów dla niniejszych punktów końcowych zaczerpnięto z rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov. Autorzy publikacji *Kerstjens 2012* nie przedstawili informacji dotyczących liczby pacjentów, u których oceniano niniejszy punkt końcowy (24 tygodnie leczenia). W ocenie bezpieczeństwa stosowanych terapii podczas 48 tygodni obserwacji reguła ITT została zachowana.

W przypadku potwierdzenia hipotezy *superiority* dla punktu FEV₁ peak i FEV₁ trough, zarówno w badaniu *PrimoTinA 1*, jak również *PrimoTinA 2*, ocenę punktów końcowych dotyczących zaostrzeń objawów choroby, ale również pogorszenia astmy oraz konieczności hospitalizacji z powodu choroby przedstawiono łącznie, z uwzględnieniem pacjentów uczestniczących w obu badaniach klinicznych podczas 48 tygodni leczenia (*pooled data*).

Po uwzględnieniu okresów leczenia oraz przeanalizowaniu metodologii obu badań (*PrimoTinA 1*, *PrimoTinA 2*) autorzy przeglądu zdecydowali się na przeprowadzenie metaanalizy wyników pochodzących z badania *PrimoTinA 1* z wynikami uzyskanymi w próbie klinicznej *PrimoTinA 2* podczas 24 i 48 tygodni leczenia.

5.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Tabela 3.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (*PrimoTinA1*, *PrimoTinA 2*)

Badanie	<i>PrimoTinA1 (II A)/PrimoTinA2 (II A)</i>
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci w wieku 18-75 lat; Astma zdiagnozowana przed 40 rokiem życia, trwająca od co najmniej 5 lat; $\geq 1,5$ punkta wg kwestionariusza oceniającego kontrolę objawów choroby (ACQ); Wartość FEV₁ po zastosowaniu bronchodilatatora $< 80\%$ wartości przewidywanej i $\leq 70\%$ wartości FVC, mierzonego 30 minut po zastosowaniu inhalacji zawierającej 100µg salbutamolu lub 90 µg albuterolu podczas wizyty skaningowej, pomimo codzienne stosowanego leczenia wGKS ($\geq 800\mu\text{g}$ budezonidu lub jego odpowiednika) +LABA; Wystąpienie \geq jednego zaostrzenia choroby podczas ubiegłego roku, wymagającego zastosowania doustnych GKS; Pacjenci niepalący lub palący mniej niż 10 paczko-lat*;
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> Wcześniejsza diagnoza POChP; Poważne współistniejące choroby wymagające zastosowania leków przeciwocholinergicznym.

* Jeden paczko-rok = wypalanie 1 paczki papierosów codziennie przez 1 rok

Wyjściową charakterystykę próby włączonej do badań *PrimoTinA 1* jak również *PrimoTinA 2* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań (*PrimoTinA1*, *PrimoTinA 2*)

Parametr	<i>PrimoTinA1 (II A)</i>		<i>PrimoTinA2 (II A)</i>	
	TIO 5µg + SOC*	PL + SOC*	TIO 5µg + SOC*	PL + SOC*
Liczebność populacji, N	237	222	219	234
Kobiety, n (%)	146 (61,6)	143 (64,4)	127 (58,0)	135 (57,7)
Wiek pacjentów w latach (SD)	52,9 (12,4)	53,9 (12,8)	51,4 (12,5)**	53,6 (11,7)

Parametr		PrimoTinA1 (II A)		PrimoTinA2 (II A)	
		TIO 5µg + SOC*	PL + SOC*	TIO 5µg + SOC*	PL + SOC*
BMI (SD)		28,2 (6,0)	28,2 (5,8)	28,2 (5,9)	28,2 (5,9)
Rasa, n (%)	Biała	200 (84,4)	187 (84,2)	176 (80,4)	196 (83,8)
	Inna	37 (15,6)	35 (15,8)	43 (19,6)	38 (16,2)
Historia palenia tytoniu, n (%)	Byli palacze	182 (76,8)	174 (78,4)	158 (72,1)	178 (76,1)
	Aktualni palacze	55 (23,2)	48 (21,6)	61 (27,9)	56 (23,9)
Wiek pacjentów w którym zdiagnozowano astmę (mediana, zakres)		23 (0; 40)	26 (0; 39)	28,7 (0; 44)	26,7 (0; 39)
Czas trwania choroby w latach (mediana, zakres)		30,5 (6;70)	28,42 (6;68)	25,5 (5;72)***	28 (5; 69)
Liczba ciężkich zaostrzeń choroby w ciągu ostatniego roku, n (%) [^]	<3	201 (84,8)	185 (83,3)	179 (81,7)	173 (73,9)
	3-5	27 (11,4)	27 (12,2)	30 (13,7)	44 (18,8)
	>5	9 (3,8)	10 (4,5)	10 (4,6)	17 (7,3)
Liczba pacjentów stosujących wziewnie GKS (%)		235 (99,2)	219 (98,6)	217 (99,1)	230 (98,3)
Liczba pacjentów stosujących LABA		230 (97,0)	213 (95,9)	212 (96,8)	231 (98,7)
Liczba pacjentów stosujących jako leczenie podtrzymujące doustne GKS** (%) [§]		16 (6,8)	11 (5,0)	8 (3,7)	13 (5,6)
Liczba pacjentów stosujących omalizumab** (%)		6 (2,5)	10 (4,5)	6 (2,7)	14 (6,0)
Średnia dawka inhalacji SABA/dobę ^{^^}		2,81	3,28	3,4	3,29
Liczba pacjentów stosujących krótkodziałające leki antycholinergiczne** (%) [#]		16 (6,8)	16 (7,2)	18 (8,2)	17 (7,3)
Liczba pacjentów stosujących długodziałające leki antycholinergiczne** (%) [#]		5 (2,1)	5 (2,3)	8 (3,7)	6 (2,6)
Liczba pacjentów stosujących teofilinę** (%)		44 (18,6)	47 (21,2)	31 (14,2)	30 (12,8)
Liczba pacjentów stosujących leki przeciwleukotrienowe** (%)		60 (25,3)	61 (27,5)	36 (16,4)	46 (19,7)
Liczba pacjentów stosujących leki przeciwhistaminowe** (%)		48 (20,3)	36 (16,2)	31 (14,2)	19 (8,1)

Parametr	PrimoTina1 (II A)		PrimoTina2 (II A)	
	TIO 5 μ g + SOC*	PL + SOC*	TIO 5 μ g + SOC*	PL + SOC*
Liczba punktów wg ACQ-7 [‡]	2,7 (0,7)	2,7 (0,7)	2,6 (0,7)	2,6 (0,7)
Liczba punktów wg AQLQ [‡]	4,6 (1,1)	4,6 (1,1)	4,6 (1,0)	4,7 (1,1)
Średnia wyjściowa wartość FEV ₁ w litrach (SD) [§]	1,596 (0,546)	1,558 (0,537)	1,659 (0,569)	1,598 (0,506)
Średnia wyjściowa wartość FVC w litrach (SD) [§]	2,715 (0,923)	2,704 (0,912)	2,894 (0,909)	2,788 (0,851)
Średnia przewidywana wartość FEV ₁ przed podaniem leków rozszerzających oskrzela w litrach, (SD)	54,6 (12,2)	54,6 (12,2)	55,1 (12,8)	55,0 (12,6)
Średnia przewidywana wartość FEV ₁ po podaniu leków rozszerzających oskrzela w litrach, (SD)	61,5 (12,5)	62,7 (12,6)	62,6 (12,5)	62,3 (13,0)
Średnia wartość FEV ₁ podczas próby rozkurczowej w mL (SD)	201 (211)	230 (223)	228 (206)	209 (229)
Średnia wyjściowa, procentowa wartość FEV ₁ podczas próby rozkurczowej w mL (SD)	14,4 (16,5)	16,4 (16,2)	15,1 (13,5)	14,9 (16,4)
Średnia procentowa wartość FEV ₁ /FVC przed zastosowaniem bronhodilatora (SD)	58,8 (9,4)	58,0 (9,3)	56,8 (9,2)	57,7 (9,1)

* Oprócz wysokich dawek w GKS w skojarzeniu z LABA dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciweukotrienowymi, lekami anty-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania.

**p<0,05;

*** p<0,01;

^ Wyrażone jako liczba cykli steroidoterapii podczas ostatniego roku;

^^ Średnia liczba wykonanych inhalacji w ciągu ostatniego tygodnia poprzedzającego randomizację;

* Ocenę przeprowadzono podczas skriningu pacjentów do badania;

* Pomiar przeprowadzony podczas randomizacji (wizyta 2).

Populacja pacjentów uczestniczących w obu próbach klinicznych (*PrimoTina 1*, *PrimoTina 2*) jest zbliżona pod względem ocenianych cech demograficznych oraz klinicznych.

5.4. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystyki interwencji zastosowanych w badaniach włączonych do analizy.

Tabela 5.
Charakterystyka interwencji (PrimoTina1, PrimoTina 2)

Interwencja	Okres skriningu	Okres leczenia w badaniu	
	4 tygodnie	48 tygodni	
TIO 5μg + SOC	Kontynuacja stosowanego dotychczas leczenia (SOC)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Inhalacja tiotropium jako terapia dodana (<i>add on</i>) do stosowanego dotychczas leczenia wziewnymi glikokortykosteroidami w wysokich dawkach (\geq 800 μg budesonidu/dobę lub innym wGKS w równoważnej dawce) w skojarzeniu z LABA ➤ Tiotropium stosowano w dawce 5 μg (2 wdychy po 2,5 μg), raz na dobę ,rano, przy użyciu inhalatora Respimat. <p>Dodatkowo, podczas badania dozwolona była kontynuacja dotychczasowego leczenia (SOC - <i>Standard of care</i>). Terapia SOC oprócz wysokich dawek wGKS+LABA uwzględniała leczenie teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi, lekami anti-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania.</p>	+ albuterol 90 μ g /salbutamol doraźnie100 μ g
PL+ SOC		<ul style="list-style-type: none"> ➤ Inhalacja placebo jako terapia dodana (<i>add on</i>) do stosowanego dotychczas leczenia wziewnymi glikokortykosteroidami w wysokich dawkach (\geq 800 μg budesonidu/dobę lub innym wGKS w równoważnej dawce) w skojarzeniu z LABA ➤ Placebo, 2 wdychy, raz na dobę, rano, z inhalatora Respimat. <p>Dodatkowo, podczas badania dozwolona była kontynuacja dotychczasowego leczenia (SOC - <i>Standard of care</i>). Terapia SOC oprócz wysokich dawek wGKS+LABA uwzględniała leczenie teofiliną przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi, lekami anti-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania.</p>	

5.5. Opis heterogeniczności klinicznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszego przeglądu (PrimoTina 1, PrimoTina 2).

Do udziału w analizowanych próbach klinicznych zakwalifikowano dorosłych pacjentów, u których niedostatecznie kontrolowano objawy choroby pomimo stosowanych uprzednio wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z LABA, oraz u których wystąpiło \geq 1 zaostrzenie choroby w ciągu ostatniego roku.

Populacje pacjentów włączonych do poszczególnych badań klinicznych (PrimoTina 1, PrimoTina 2) są zbliżone pod względem ocenianych cech demograficznych oraz klinicznych.

Obie analizowane próby kliniczne nie różniły się pomiędzy sobą sposobem oraz dawkowaniem leków. W obu próbach klinicznych okres leczenia wynosił 48 tygodni. Dodatkowo autorzy ocenianych badań klinicznych przedstawili wyniki dotyczące skuteczności klinicznej podczas 24 tygodni leczenia.

W obu ocenianych próbach klinicznych głównym punktem końcowym, dla którego testowano hipotezę *superiority* była wartość FEV₁ mierzona przy najwyższym stężeniu leku (*peak*), a następnie FEV₁ (*trough*).

5.6. Skuteczność kliniczna podczas 24 tygodni leczenia

Szczegółowe informacje dotyczące ocenianych punktów końcowych w badaniach *PrimoTina 1* i *PrimoTina 2* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (*PrimoTina1*, *PrimoTina 2*)

Punkt końcowy	Definicja	Porównywane interwencje	Sposób przedstawienia wyników
Czas do wystąpienia zaostrzenia choroby	<p>Głównym punktem końcowym ocenianym w obu próbach klinicznych jest czas do wystąpienia ciężkiego zaostrzenia choroby wyrażony w postaci mediany liczby dni do wystąpienia niniejszego punktu końcowego w grupie eksperymentalnej, jak również kontrolnej.</p> <p>Ciężkie zaostrzenie choroby zdefiniowano jako czas do wystąpienia pogorszenia przebiegu astmy, wymagający rozpoczęcia terapii lub podwojenia stosowanych już doustnych GKS podczas ≥ 3 dni.</p> <p>Oceniano również liczbę pacjentów, zarówno w grupie eksperymentalnej, jak również kontrolnej, u których wystąpiło \geq jedno ciężkie zaostrzenie choroby podczas 48 tygodni leczenia.</p>	TIO 5 μ g + SOC* vs PL + SOC*	Mediana, HR(95% CI), znamienność statystyczna (p)
≥ 1 ciężkie zaostrzenie choroby/pacjenta w ciągu roku	<p>Autorzy badań włączonych do analizy oceniali liczbę ciężkich zaostrzeń choroby przypadających na pacjenta w ciągu roku.</p> <p>Wyniki przedstawiono po 48 tygodniach terapii.</p>	TIO 5 μ g + SOC* vs PL + SOC*	HR, znamienność statystyczna (p)
Wartość FEV₁ <i>peak</i>	<p>Wartość FEV₁ mierzona była przy najwyższym stężeniu leku tzn. w ciągu 3 godzin po podaniu preparatu.</p> <p>Wynik przedstawiono jako różnicę średnich zmian wraz z 95% przedziałem ufności po zakończeniu leczenia, w stosunku do wartości wyjściowej, zarówno w grupie eksperymentalnej jak również kontrolnej.</p> <p>Wyjściowa wartość FEV₁ mierzona była w momencie randomizacji (wizyta 2), rano, 10 minut przed podaniem ocenianych interwencji.</p> <p>Punkt końcowy oceniano na każdej wizycie podczas 48 tygodni leczenia.</p> <p>Wyniki przedstawiono po 24 i 48 tygodniach terapii.</p>	TIO 5 μ g + SOC* vs PL + SOC*	WMD (95% CI), znamienność statystyczna (p)

Punkt końcowy	Definicja	Porównywane interwencje	Sposób przedstawienia wyników
Wartość FEV₁ trough	<p>Wartość FEV₁ mierzona była przy najniższym stężeniu leku.</p> <p>Wynik przedstawiono jako różnicę średnich zmian wraz z 95% CI, po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej, zarówno w grupie eksperymentalnej jak również kontrolnej.</p> <p>Wyjściowa wartość FEV₁ mierzona była w momencie randomizacji (wizyta 2), rano, 10 minut przed podaniem ocenianych interwencji.</p> <p>Punkt końcowy oceniano na każdej wizycie podczas 48 tygodni leczenia.</p> <p>Wyniki przedstawiono po 24 i 48 tygodniach terapii.</p>	TIO 5µg + SOC* vs PL + SOC*	WMD (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)
Wartości FVC peak	<p>Nateżona pojemność życiowa (FVC) oznacza największą objętość powietrza wydmuchniętą przy maksymalnym wysiłku wydechowym, po możliwie najgłębszym wdechu.</p> <p>Niniejszy punkt końcowy oceniano podczas najwyższego stężenia leku tzn. 3 godziny po zastosowaniu ocenianych interwencji.</p> <p>Punkt końcowy oceniano na każdej wizycie podczas 48 tygodni leczenia.</p> <p>Wyniki przedstawiono po 24 i 48 tygodniach terapii.</p>	TIO 5µg + SOC* vs PL + SOC*	WMD (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)
Wartości FVC trough	<p>Nateżona pojemność życiowa (FVC) analizowana była podczas najniższego stężenia leku.</p> <p>Punkt końcowy oceniano na każdej wizycie podczas 48 tygodni leczenia.</p> <p>Wyniki przedstawiono po 24 i 48 tygodniach terapii.</p>	TIO 5µg + SOC* vs PL + SOC*	WMD (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)
Wartość PEF	<p>Szczytowy przepływ wydechowy czyli maksymalną prędkość przepływu powietrza, jaką jesteśmy w stanie uzyskać podczas wydechu mierzono codziennie, przedstawiano jako wartość średnią wraz z 95% CI po każdym tygodniu leczenia.</p> <p>Niniejszy punkt końcowy oceniano rano oraz wieczorem podczas 48 tygodni terapii.</p> <p>Wyniki przedstawiono po 24 i 48 tygodniach terapii.</p>	TIO 5µg + SOC* vs PL + SOC*	WMD (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)
Kontrola objawów wg kwestionariusza ACQ	<p>Kwestionariusz ACQ (<i>Asthma Control Questionnaire</i>) ma na celu ocenę przez pacjentów stopnia kontroli objawów astmy.</p> <p>Składa się z 7 pytań, z których 5 dotyczy najbardziej istotnych objawów choroby, następnie oceniana jest konieczność zastosowania leczenia doraźnego (<i>rescue medication</i>) oraz przewidywana procentowa wartość FEV₁.</p> <p>Zakres odpowiedzi zawiera się w 7 stopniowej skali, w której wartość 0 oznacza całkowitą kontrolę objawów choroby, natomiast wartość 6 oznacza bardzo słabą kontrolę objawów astmy. Ostatnie siódme pytanie dotyczące wartości FEV₁ określane jest przez personel medyczny.</p> <p><u>Wnioskowanie:</u> Liczba punktów w skali ACQ < 1,0 oznacza odpowiednią kontrolę astmy, natomiast > 1,0 punkta świadczy o niedostatecznej kontroli objawów choroby.</p>	TIO 5µg + SOC* vs PL + SOC*	WMD (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)

Punkt końcowy	Definicja	Porównywane interwencje	Sposób przedstawienia wyników
	Średnia zmiana w liczbie punktów podczas leczenia wynosząca co najmniej 0,5 pkt. jest uznawana za minimalną, istotną różnicę. Niniejszy punkt końcowy oceniano podczas 24 tygodni leczenia.		
Jakość życia wg AQLQ	Kwestionariusz AQLQ ma na celu ocenę wpływu leczenia na codzienną aktywność pacjenta chorego na astmę. Składa się on z 32 pytań w ramach 4 obszarów takich jak objawy choroby, ograniczenie aktywności w związku z chorobą, funkcje emocjonalne oraz umiejętność unikania czynników drażniących, wywołujących duszność. Zakres odpowiedzi zawiera się w przedziale od 1, co oznacza całkowite ograniczenie aktywności, natomiast 7 oznacza, że choroba wcale nie ogranicza aktywności pacjenta. Wyniki w każdym z badań przedstawiono jako różnicę średnich zmian wraz z 95% CI. Niniejszy punkt końcowy oceniano podczas 24 tygodni leczenia.	TIO 5 μ g + SOC* vs PL + SOC*	WMD (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)
Czas wolny od objawów choroby	Różnica w średniej liczbie dni wraz z 95% CI bez objawów choroby podczas 24 tygodni leczenia.	TIO 5 μ g + SOC* vs PL + SOC*	WMD (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)
Zastosowanie leczenia doraźnego	Różnica średnich zmian w częstości zastosowania leczenia doraźnego z powodu nasilenia objawów choroby podczas 24 tygodni leczenia z 95% CI. Leczenie doraźne rozumiano jako zastosowanie salbutamolu w dawce 100 μ g/dawkę lub albuterolu w dawce 90 μ g/dawkę. Niniejszy punkt końcowy oceniano podczas 24 tygodni leczenia.	TIO 5 μ g + SOC* vs PL + SOC*	WMD (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)
\geq 1 epizod pogorszenia astmy	Autorzy badań włączonych do metaanalizy (<i>PrimoTina 1</i> , <i>PrimoTina 2</i>) oceniali liczbę pacjentów, u których podczas badania wystąpił co najmniej jeden epizod pogorszenia objawów choroby podczas badania. Punkt końcowy zdefiniowano jako progresywne nasilenie się objawów choroby lub co najmniej 30% spadek porannej, szczytowej wartości PEF podczas co najmniej 2 kolejnych dni. Punkt końcowy oceniano podczas 48 tygodni terapii.	TIO 5 μ g + SOC* vs PL + SOC*	OR (95% CI), statystyczna (p)
\geq 1 epizod pogorszenia astmy/pacjenta w ciągu roku	Liczba epizodów pogorszenia choroby przypadających na pacjenta w ciągu roku. Punkt końcowy oceniano podczas 48 tygodni terapii.	TIO 5 μ g + SOC* vs PL + SOC*	HR, znamiennosc statystyczna (p)
Hospitalizacja	Liczba pacjentów, wymagających hospitalizacji z powodu astmy. Punkt końcowy oceniano podczas 48 tygodni terapii.	TIO 5 μ g + SOC* vs PL + SOC*	OR, p

*Oprócz wysokich dawek wGKS w skojarzeniu z LABA dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi, lekami anty-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania.

5.6.1. Wartość FEV₁

Szczegółowe informacje dotyczące różnicy średnich zmian w wartości parametru FEV₁ mierzonego przy najwyższym (*peak*) oraz najniższym stężeniu leku (*trough*) po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej przedstawiono w poniższej tabeli (*PrimoTina 1*, *PrimoTina 2*).

Tabela 7.
Różnica średnich zmian wartości parametru FEV₁ podczas 24 tygodni leczenia (*PrimoTina 1*, *PrimoTina 2*)

Badanie	Interwencja	N	Różnica średnich zmian po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej (95% CI)
Wartość FEV₁ peak			
PrimoTina1 (II A)	TIO 5µg + SOC*	428	86 (20; 152)
	PL + SOC*		
PrimoTina2 (II A)	TIO 5µg + SOC*	423	154 (91; 217)
	PL + SOC*		
Wynik metaanalizy	Pooled difference = 121,58 (95% CI = 76,01 to 167,15) Z (test difference differs from 0) = 5,23 P < 0,0001		
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 2,13 (df = 1) P = 0,1441		
GRADE	Wysoka		
Wartość FEV₁ trough			
PrimoTina1 (II A)	TIO 5µg + SOC*	428	88 (27; 149)
	PL + SOC*		
PrimoTina2 (II A)	TIO 5µg + SOC*	422	111 (53; 169)
	PL + SOC*		
Wynik metaanalizy	Fixed effects (inverse variance) Pooled difference = 100,08 (95% CI = 58,05 to 142,11) Z (test difference differs from 0) = 4,67 P < 0,0001		
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 0,29 (df = 1) P = 0,5923		
GRADE	Wysoka		

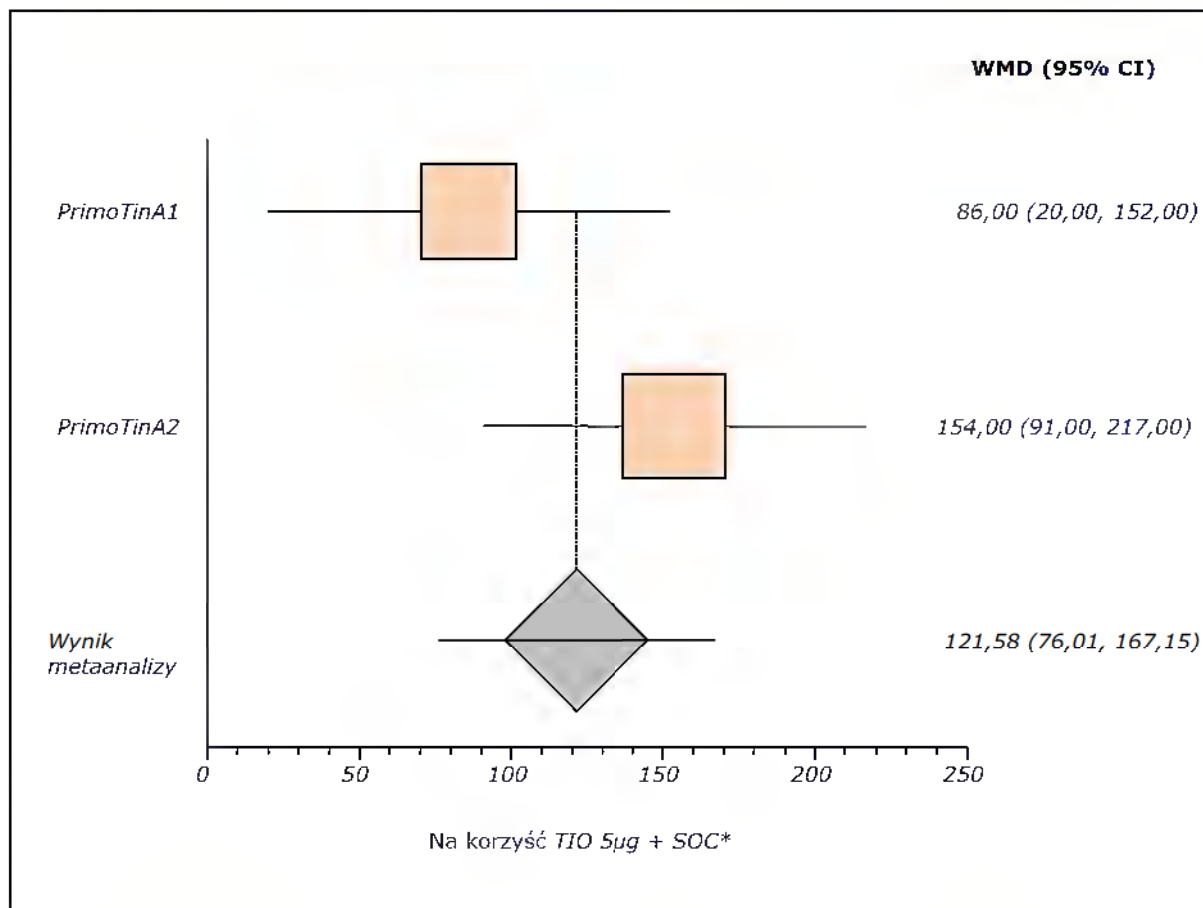
*Oprócz wysokich dawek w GKS w skojarzeniu z LABA dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi, lekami anty-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania.

5.6.1.1. Wartość FEV₁ peak

Wynik metaanalizy dla ocenianego punktu końcowego przedstawiono graficznie na wykresie poniżej.

Wykres 1.

Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FEV₁ peak podczas 24 tygodni leczenia (PrimoTinA1, PrimoTinA 2)



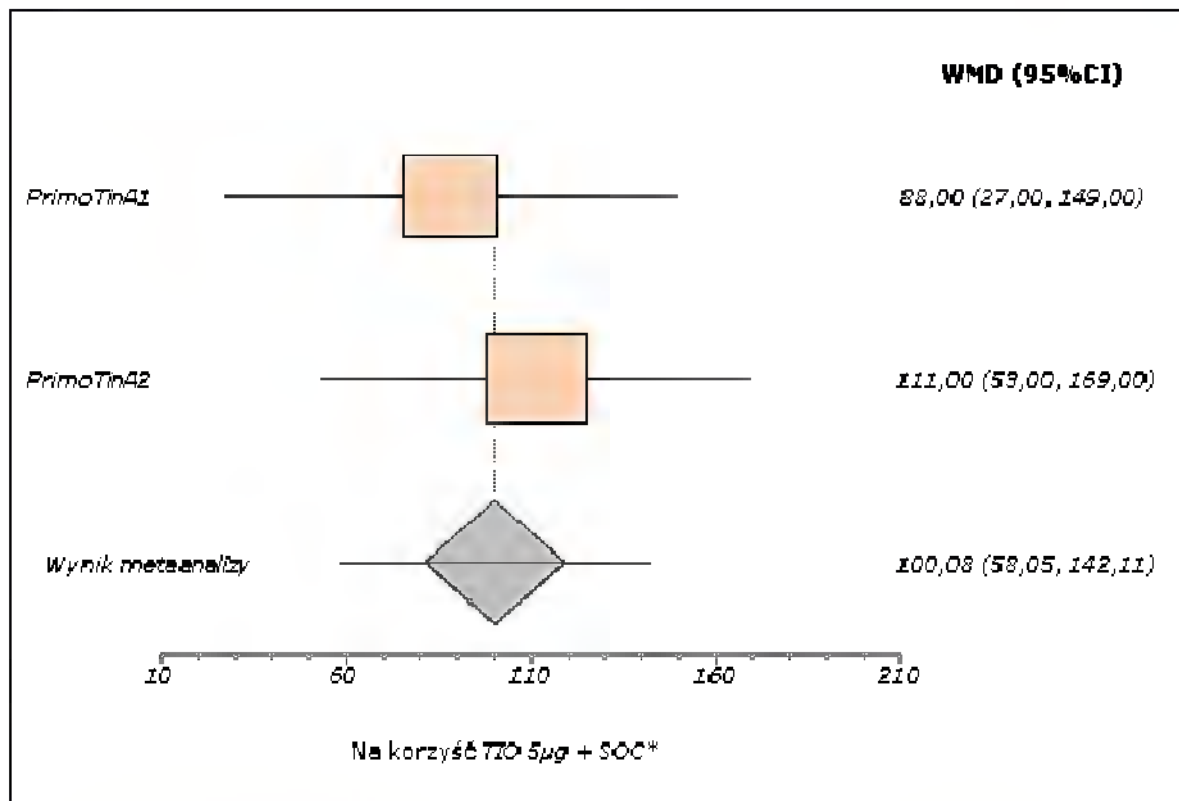
*Oprócz wysokich dawek w GKS w skojarzeniu z LABA dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi, lekami anty-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania.

Obliczona w wyniku metaanalizy różnica średnich zmian w wartości parametru FEV₁ ocenianego w ciągu 3 godzin po podaniu leku wynosi 121,58 (95% CI: 76,01; 167,15). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych tiotropium ($p < 0,0001$). Nie stwierdzono heterogeniczności uzyskanych wyników.

5.6.1.2. Wartość FEV₁ trough

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Wykres 2.
Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FEV₁ trough podczas 24 tygodni leczenia (PrimoTin A1, PrimoTinA 2)



*Oprócz wysokich dawek w GKS w skojarzeniu z LABA dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi, lekami anti-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania.

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi odnotowano istotną statystycznie różnicę średnich zmian wartości parametru FEV₁ mierzonego przy najniższym stężeniu leku podczas 24 tygodniowego okresu leczenia wynoszącą 100,08 (95%CI: 58,05; 142,11). Uzyskana różnica jest istotna statystycznie na korzyść pacjentów, u których zastosowano tiotropium jako terapię *add on* ($p < 0,0001$). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

5.6.2. Natężona pojemność życiowa (FVC)

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów autorzy badań *PrimoTinA 1*, *PrimoTinA 2* oceniali różnicę średnich zmian w wartości parametru FVC zarówno przy najwyższym stężeniu leku tzn. 3 godziny po zastosowaniu preparatu, jak również przy najniższym stężeniu leku (*trough*).

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 8.
Różnica średnich zmian wartości parametru FVC podczas 24 tygodni leczenia
(PrimoTinA 1, PrimoTinA 2)

Badanie	Interwencja	N	Różnica średnich zmian po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej (95% CI)
Wartość FVC peak			
PrimoTinA1 (IIA)	TIO 5μg + SOC*	428	89 (6; 173)
	PL + SOC*		
PrimoTinA2 (IIA)	TIO 5μg + SOC*	423	94 (10; 177)
	PL + SOC*		
Wynik metaanalizy	Fixed effects: (inverse variance) Pooled difference = -91,5 (95% CI = 32,46 to 150,54) Z: (test test * difference differs from 0) = 3,04 P = 0,0024		
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 6,89E-03 (df = 1) P = 0,9339		
GRADE	Wysoka		
Wartość FVC trough			
PrimoTinA1 (IIA)	TIO 5μg + SOC*	428	136 (58; 214)
	PL + SOC*		
PrimoTinA2 (IIA)	TIO 5μg + SOC*	422	106 (25; 186)
	PL + SOC*		
Wynik metaanalizy	Fixed effects: (inverse variance) Pooled difference = 121,47 (95% CI = 65,46 to 177,49) Z: (test test * difference differs from 0) = 4,25 P < 0,0001		
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 0,28 (df = 1) P = 0,5999		
GRADE	Wysoka		

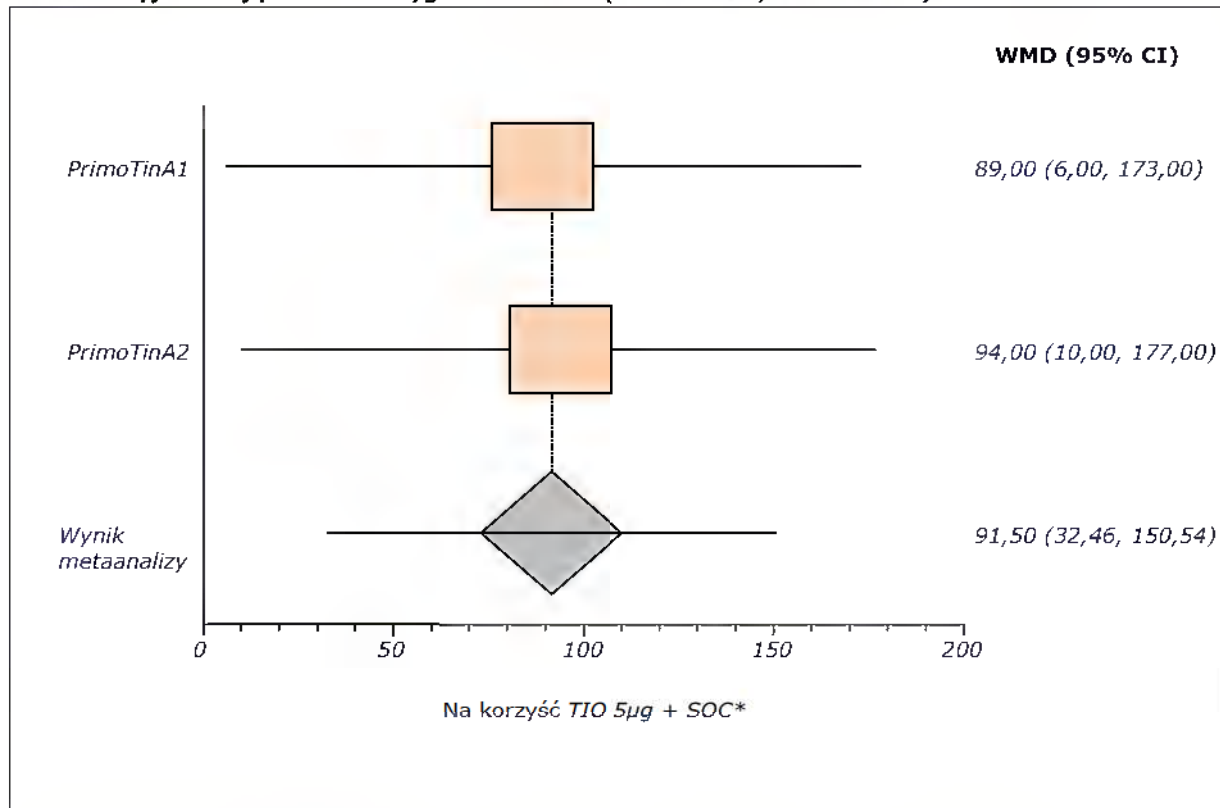
*Oprócz wysokich dawek w GKS w skojarzeniu z LABA dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi, lekami anty-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania

5.6.2.1. Wartość FVC peak

Wynik metaanalizy dla niniejszego punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Wykres 3

Metaanaliza różnicy średnich zmian wartości FVC peak po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej podczas 24 tygodni leczenia (PrimoTina 1, PrimoTina 2)



*Oprócz wysokich dawek w GKS w skojarzeniu z LABA dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi, lekami anty-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania.

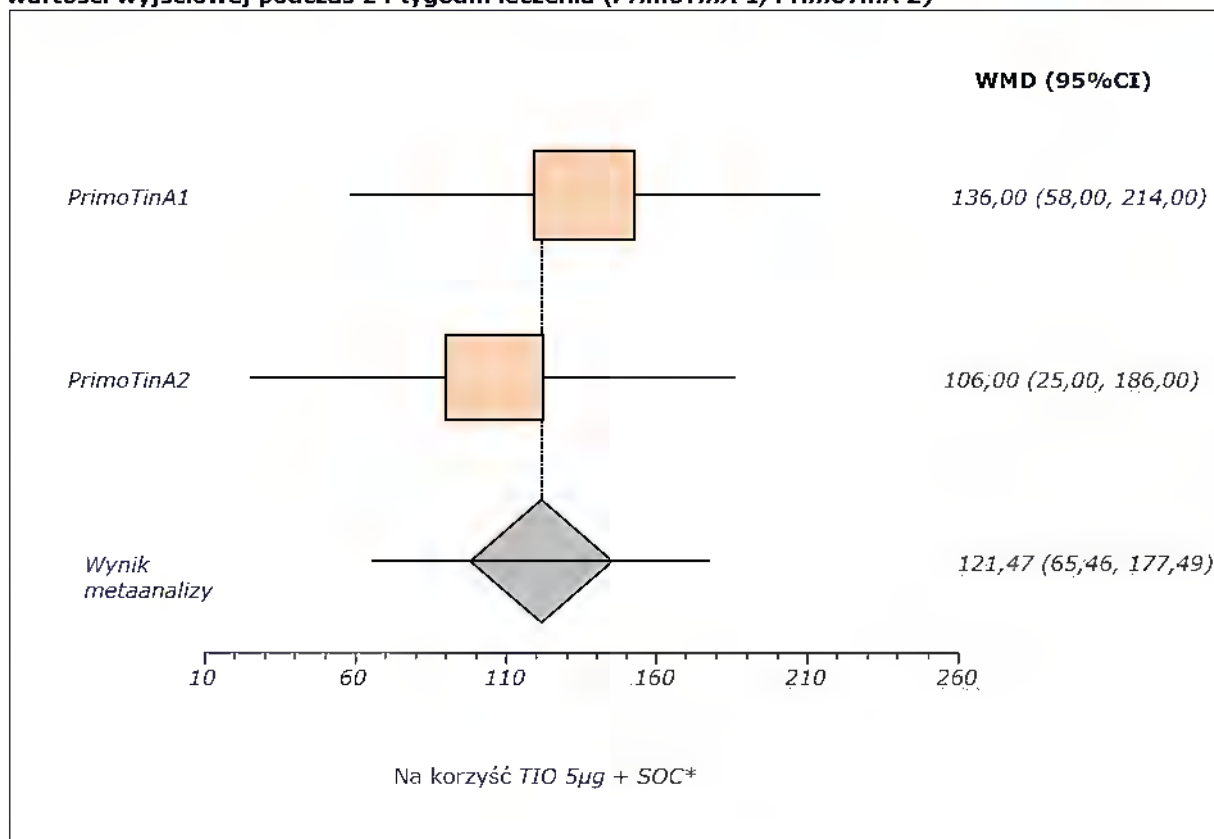
Obliczona w wyniku metaanalizy różnica średnich zmian w zakresie natężonej pojemności życiowej mierzonej przy najwyższym stężeniu leku (FVC peak) wynosi 91,50 (95% CI: 32,46; 150,54). Uzyskana różnica jest istotna statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem zawierającym tiotropium ($p < 0,0024$). Wyniki testów nie wykazały heterogeniczności wyników.

5.6.2.2. Wartość FVC trough

Wynik metaanalizy dla różnicy średnich zmian dla punktu końcowego natężona pojemność życiowa mierzona przy najniższym stężeniu leku przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 4

Metaanaliza różnicy średnich zmian wartości FVC *trough* po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej podczas 24 tygodni leczenia (*PrimoTina 1, PrimoTina 2*)



*Oprócz wysokich dawek w GKS w skojarzeniu z LABA dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi, lekami anty-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania.

Obliczona w wyniku metaanalizy dwóch badań (*PrimoTina 1, PrimoTina 2*) różnica średnich zmian dla FVC *trough* wynosi 121,47 (95%CI: 65,46; 177,49). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z TIO ($p < 0,0001$). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

5.6.3. Wartość parametru PEF

Szczegółowe informacje dotyczące różnicy średnich zmian w wartości parametru PEF mierzonego rano i wieczorem po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej przedstawiono w poniższej tabeli (*PrimoTina 1, PrimoTina 2*).

Tabela 9.
Różnica średnich zmian wartości parametru PEF podczas 24 tygodni leczenia (PrimoTinA1, PrimoTinA 2)

Badanie	Interwencja	N	Różnica średnich zmian po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej (95% CI)
Wartość PEF mierzona rano			
PrimoTinA1 (II A)	TIO 5μg + SOC*	414	21,5 (12,7; 30,4)
	PL + SOC*		
PrimoTinA2 (II A)	TIO 5μg + SOC*	407	23,3 (14,5; 32,1)
	PL + SOC*		
Wynik metaanalizy	Fixed effects (inverse variance) Pooled difference = 22,41 (95% CI = 16,16 to 28,65) Z (test test difference differs from 0) = 7,04 P < 0,0001		
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 0,08 (df = 1) P = 0,7774		
GRADE	Wysoka		
Wartość PEF mierzona wieczorem			
PrimoTinA1 (II A)	TIO 5μg + SOC*	413	22,0 (13,0; 30,9)
	PL + SOC*		
PrimoTinA2 (II A)	TIO 5μg + SOC*	405	29,9 (20,7; 39,1)
	PL + SOC*		
Wynik metaanalizy	Fixed effects (inverse variance) Pooled difference = 25,84 (95% CI = 19,43 to 32,26) Z (test test difference differs from 0) = 7,9 P < 0,0001		
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 1,46 (df = 1) P = 0,2277		
GRADE	Wysoka		

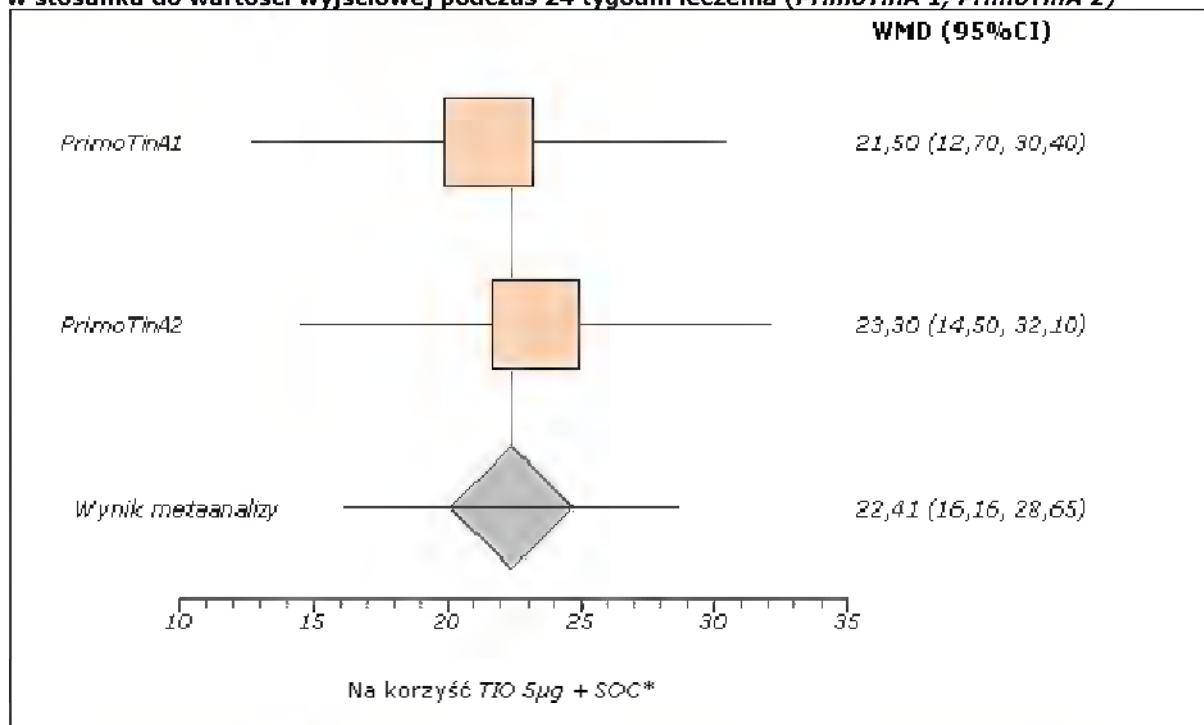
*Oprócz wysokich dawek wGKS w skojarzeniu z LABA dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną, o przedłużonym uwalnianiu preparatami przeciwlukotrieniowymi, lekami anty-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania.

5.6.3.1. Poranna wartość PEF

Dane dotyczące punktu końcowego w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 5.

Metaanaliza różnicy średnich zmian parametru PEF mierzonego rano, po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej podczas 24 tygodni leczenia (*PrimoTina 1*, *PrimoTina 2*)



*Oprócz wysokich dawek wGKS w skojarzeniu z LABA dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną, o przedłużonym uwalnianiu preparatami przeciwleukotrienowymi, lekami anti-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania.

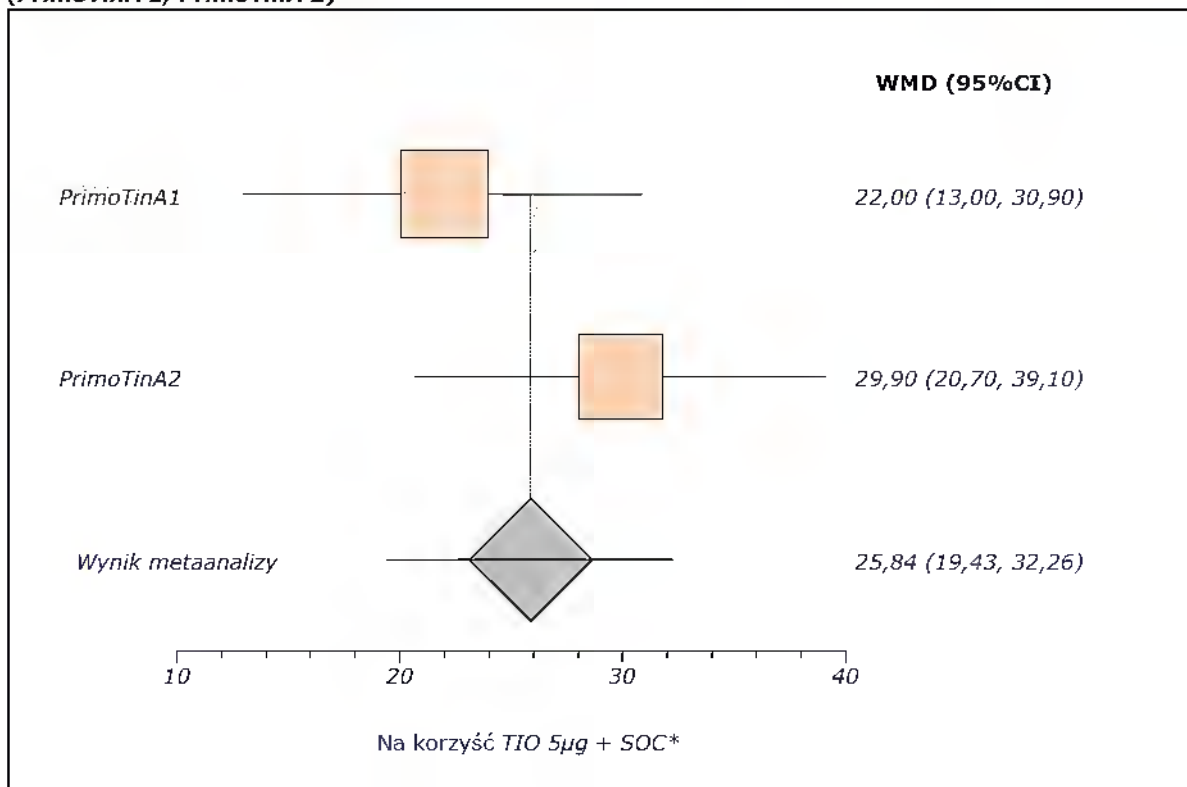
Obliczona w wyniku metaanalizy dwóch badań (*PrimoTina 1*, *PrimoTina 2*) różnica średnich zmian parametru PEF mierzonego rano wynosi 22,41 (95% CI: 16,16; 28,65). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z tiotropium ($p < 0,0001$). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

5.6.3.2. Wieczorna wartość PEF

Wynik metaanalizy dla niniejszego punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Wykres 6.

Metaanaliza różnicy średnich zmian parametru PEF mierzonego wieczorem, po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej podczas 24 tygodni leczenia (PrimoTinA 1, PrimoTinA 2)



*Oprócz wysokich dawek wGKS w skojarzeniu z LABA dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną, o przedłużonym uwalnianiu preparatami przeciwleukotrienowymi, lekami anti-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania.

Obliczona w wyniku metaanalizy różnica średnich zmian w wartości parametru PEF ocenianego wieczorem wynosi 25,84 (95% CI: 19,43; 32,26). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych tiotropium ($p < 0,0001$). Nie stwierdzono heterogeniczności uzyskanych wyników.

5.6.4. Kontrola objawów astmy wg kwestionariusza ACQ

Autorzy badań *PrimoTinA 1* i *PrimoTinA 2* oceniali średnią zmianę w liczbie punktów wg kwestionariusza ACQ, oceniającego stopień kontroli astmy w populacji pacjentów z wyjściowo nieodpowiednią kontrolą objawów choroby.

Tabela 10.
Różnica średnich zmian w zakresie kontroli objawów astmy wg kwestionariusza ACQ podczas 24 tyg. leczenia (*PrimoTina1, PrimoTina 2*)

Badanie	Interwencja	N	Różnica średnich zmian po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej (95% CI)
PrimoTina1 (II A)	TIO 5μg + SOC*	237 [^]	-0,13 (-0,26; 0,01)
	PL + SOC*	222 [^]	
PrimoTina2 (II A)	TIO 5μg + SOC*	216 [^]	-0,20 (-0,3; -0,07)
	PL + SOC*	232 [^]	
Wynik metaanalizy	Fixed effects (inverse variance) Pooled difference = -0,17 (95% CI = -0,26 to -0,08) Z (test: test difference differs from 0) = -3,82 P = 0,0001		
Ocena heterogeniczności	Cochran I^2 = 0,6, (df = 1) P = 0,4391		
GRADE	Wysoka		

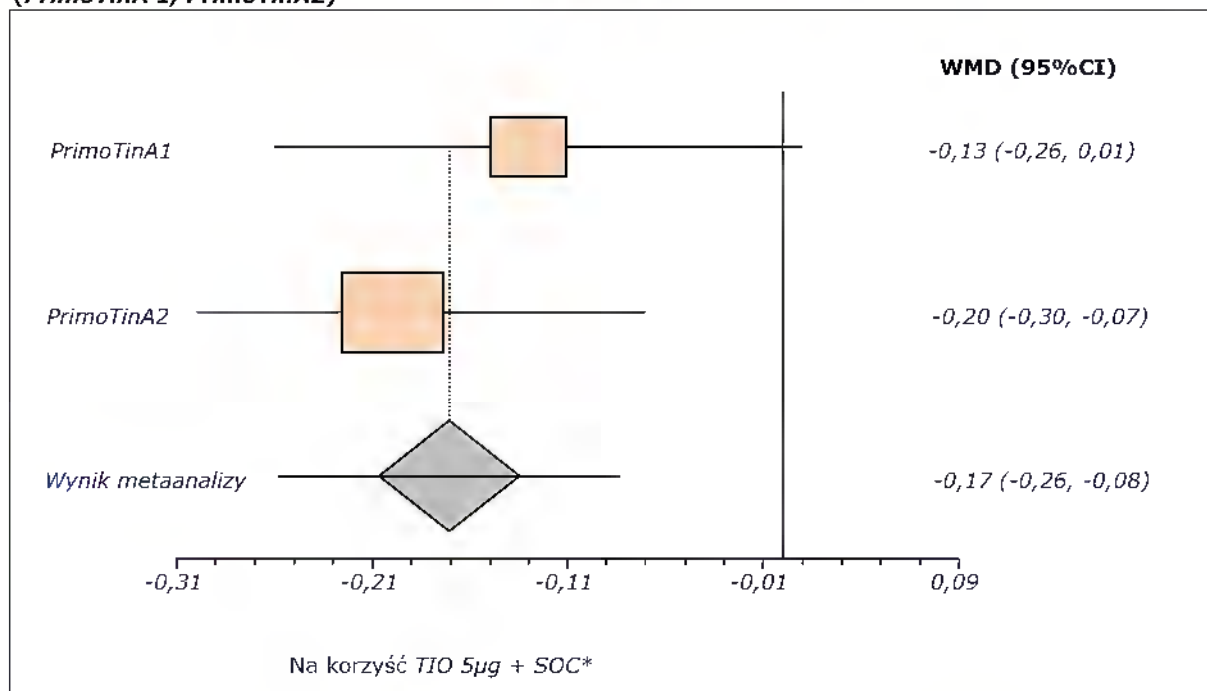
*Oprócz wysokich dawek wGKS w skojarzeniu z LABA dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną, o przedłużonym uwalnianiu preparatami przeciwleukotrienowymi, lekami anti-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania.

[^]Dane dotyczące liczby pacjentów zaczerpnięto z rejestru badań klinicznych *clinicaltrials.gov* ponieważ autorzy publikacji *Kerstjens 2012* nie przedstawili informacji dotyczących liczby pacjentów, u których oceniano niniejszy punkt końcowy:

Dane dotyczące punktu końcowego w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 7.

Metaanaliza różnicy średnich zmian w zakresie kontroli objawów astmy wg kwestionariusza ACQ, po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej podczas 24 tygodni leczenia (*PrimoTina 1, PrimoTina2*)



*Oprócz wysokich dawek wGKS w skojarzeniu z LABA dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną, o przedłużonym uwalnianiu preparatami przeciwleukotrienowymi, lekami anti-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania.

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów odnotowano istotną statystycznie redukcję liczby punktów w skali ACQ, oceniającej stopień kontroli objawów choroby, wynoszącą -0,17 (95% CI: -0,26; -0,08), $p = 0,0001$. Uzyskany wynik jest korzystny dla osób leczonych schematem z tiotropium. Minimalnie istotna klinicznie różnica pomiędzy grupami wynosząca w tej skali $\geq 0,5$ pkt. nie została osiągnięta. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

5.6.5. Jakość życia wg AQLQ

Szczegółowe informacje dotyczące punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 11.
Różnica średnich zmian w liczbie punktów wg AQLQ podczas 24 tyg. leczenia
(PrimoTinA1, PrimoTinA 2)

Badanie	Interwencja	N	Różnica średnich zmian po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej (95% CI)
PrimoTinA1 (II A)	TIO 5μg + SOC*	237 [^]	0,04 (-0,10; 0,19)
	PL + SOC*	222 [^]	
PrimoTinA2 (II A)	TIO 5μg + SOC*	216 [^]	0,18 (0,03; 0,33)
	PL + SOC*	232 [^]	
Wynik metaanalizy	Fixed effects (inverse variance) Pooled difference = 0,11 (95% CI = 0,003 to 0,21) Z (test test difference differs from 0) = 2,02 P = 0,043		
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 1,73 (df = 1) P = 0,1884		
GRADE	Wysoka		

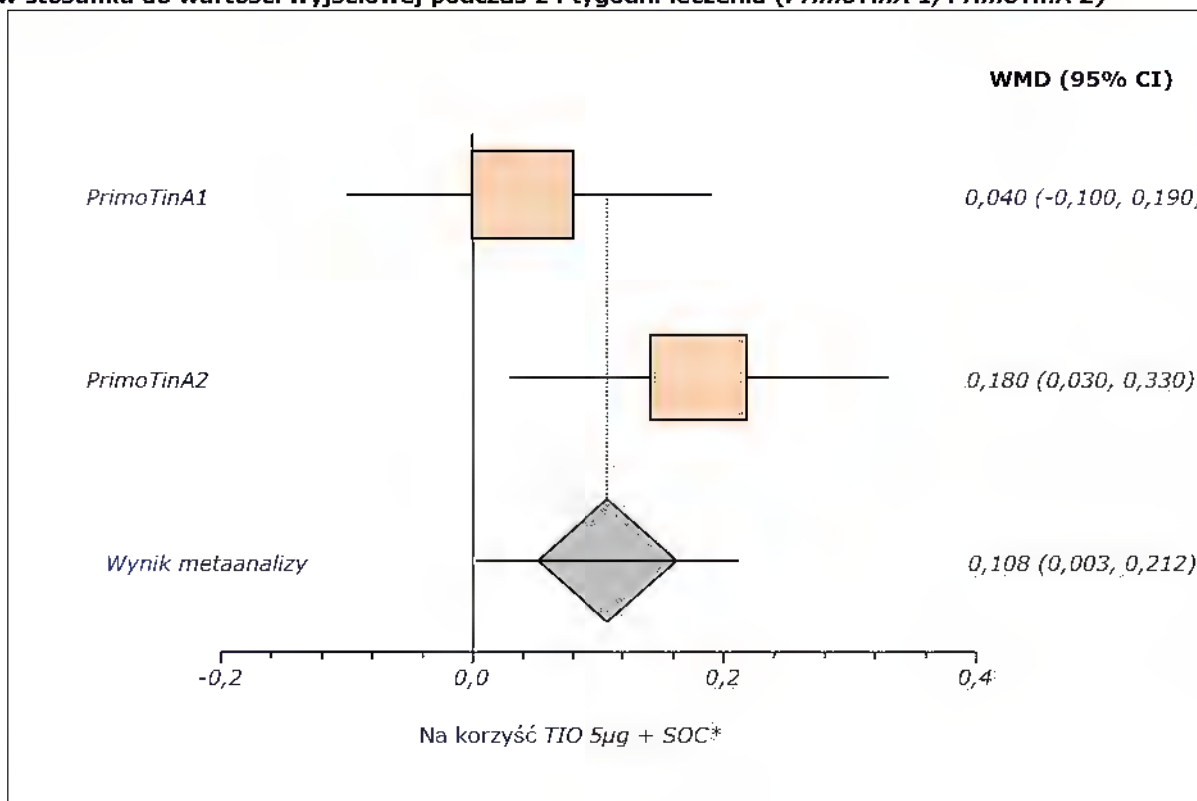
*Oprócz wysokich dawek wGKS w skojarzeniu z LABA dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną, o przedłużonym uwalnianiu preparatami przeciwlukotrienowymi, lekami anti-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania;

[^] Dane dotyczące liczby pacjentów zaczerpnięto z rejestru badań klinicznych *clinicaltrials.gov* ponieważ autorzy publikacji *Kerstjens 2012* nie przedstawili informacji dotyczących liczby pacjentów, u których oceniano niniejszy punkt końcowy.

Wyniki dla ocenianego punktu końcowego w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 8.

Metaanaliza różnicy średnich zmian w liczbie punktów wg AQLQ, po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej podczas 24 tygodni leczenia (PrimoTina 1, PrimoTina 2)



*Oprócz wysokich dawek wGKS w skojarzeniu z LABA dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną, o przedłużonym uwalnianiu preparatami przeciwleukotrienowymi, lekami anty-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania.

Obliczona w wyniku metaanalizy dwóch badań (PrimoTina 1, PrimoTina 2) różnica średnich zmian w liczbie punktów w skali AQLQ oceniającej jakość życia pacjentów wynosi 0,108 (95% CI: 0,003; 0,212). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z tiotropium ($p=0,043$). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

5.6.6. Czas wolny od objawów choroby

W obu badaniach włączonych do analizy analizowano liczbę dni bez objawów choroby podczas 24 tygodni leczenia.

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Różnica średnich zmian w liczbie dni wolnych od objawów choroby podczas 24 tyg. leczenia (PrimoTinA1, PrimoTinA 2)

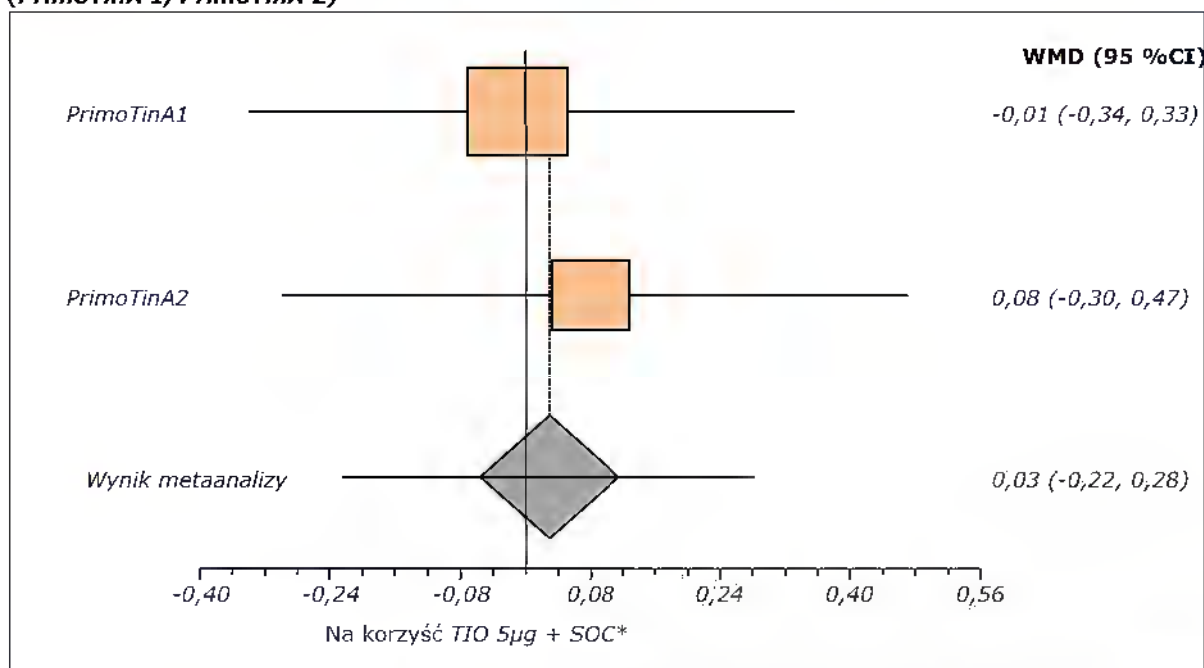
Badanie	Interwencja	N	Różnica średnich zmian po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej (95% CI)
PrimoTinA1 (II A)	TIO 5µg + SOC*	237 [^]	-0,01 (-0,34; 0,33)
	PL + SOC*	222 [^]	
PrimoTinA2 (II A)	TIO 5µg + SOC*	216 [^]	0,08 (-0,30; 0,47)
	PL + SOC*	232 [^]	
Wynik metaanalizy	Fixed effects (inverse variance) Pooled difference = 0,03 (95% CI = -0,22 to 0,28) Z (test test difference differs from 0) = 0,22 P = 0,8234		
Ocena heterogeniczności	Cochran I^2 = 0,12 (df = 1) P = 0,7296		
GRADE	Wysoka		

*Oprócz wysokich dawek wGKS w skojarzeniu z LABA dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną, o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi, lekami anty-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania;

[^]Dane dotyczące liczby pacjentów zaczerpnięto z rejestru badań klinicznych *clinicaltrials.gov* ponieważ autorzy publikacji *Kerstjens 2012* nie przedstawili informacji dotyczących liczby pacjentów, u których oceniano niniejszy punkt końcowy.

Dane dotyczące punktu końcowego w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 9.
Metaanaliza różnicy średnich zmian w liczbie dni wolnych od objawów choroby, po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej podczas 24 tygodni leczenia (PrimoTinA 1, PrimoTinA 2)



*Oprócz wysokich dawek wGKS w skojarzeniu z LABA dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu preparatami przeciwleukotrienowymi, lekami anty-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania.

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w liczbie dni wolnych od objawów choroby; WMD=0,03 (95% CI:-0,22; 0,28), p=0,8234. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

5.6.7. Zastosowanie leczenia doraźnego

W obu badaniach włączonych do analizy (*PrimoTinA 1*, *PrimoTinA 2*) oceniano częstość zastosowania leczenia doraźnego (*rescue medication*) z powodu nasilenia objawów choroby podczas 24-tygodniowego okresu leczenia.

W badaniach analizowano średnią zmianę w liczbie zastosowanych doraźnie dawek leku (inhalacji)/dzień, zarówno w grupie eksperymentalnej, jak również kontrolnej.

Tabela 13.
Różnica średnich zmian w częstości zastosowania leczenia doraźnego w ciągu 24 tyg. leczenia (*PrimoTinA1*, *PrimoTinA 2*)

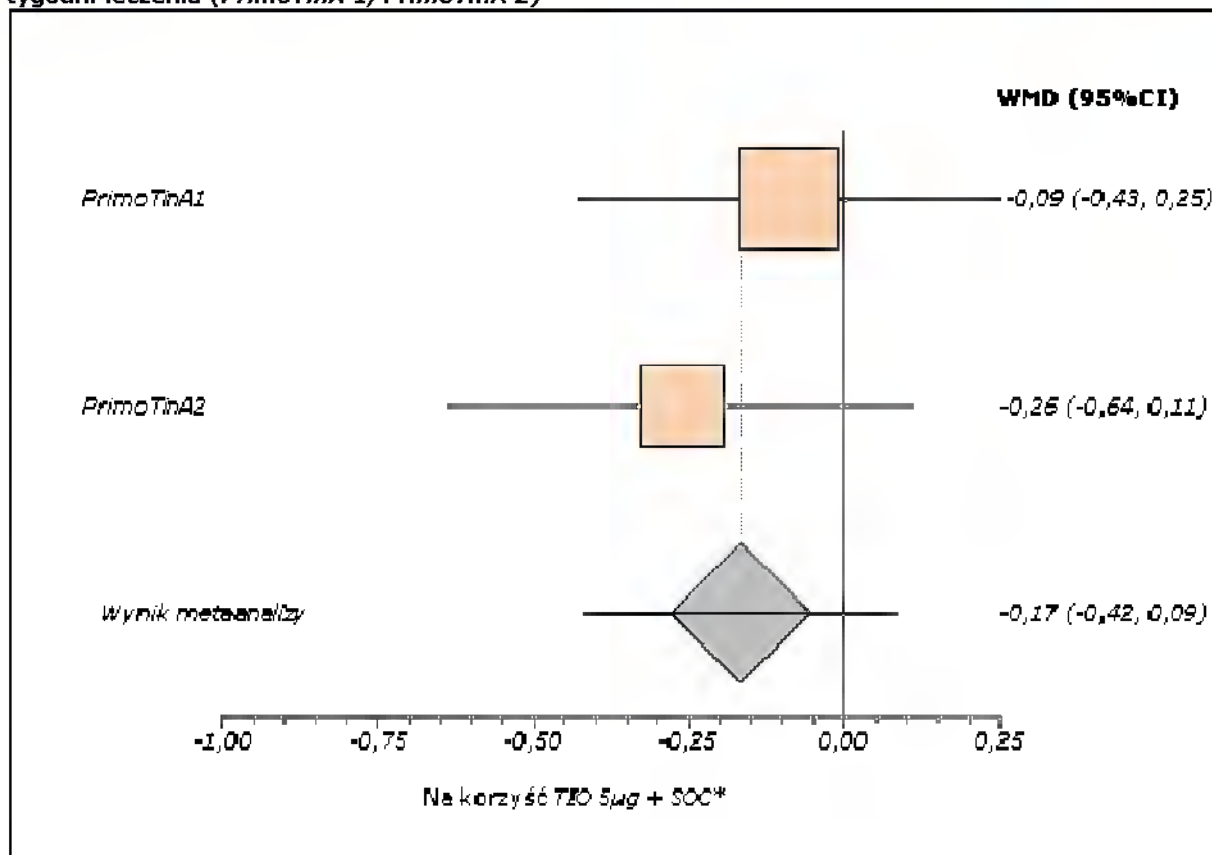
Badanie	Interwencja	N	Różnica średnich zmian po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej (95% CI)
PrimoTinA1 (II A)	TIO 5µg + SOC*	237 [^]	-0,09 (-0,43; 0,25)
	PL + SOC*	222 [^]	
PrimoTinA2 (II A)	TIO 5µg + SOC*	216 [^]	-0,26 (-0,64; 0,11)
	PL + SOC*	232 [^]	
Wynik metaanalizy:	Fixed effects (inverse variance) Pooled difference = -0,17 (95% CI = -0,42 to 0,09) Z (test test difference differs from 0) = -1,3 P = 0,1946		
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 0,43 (df = 1) P = 0,5104		
GRADE	Wysoka		

*Oprócz wysokich dawek wGKS w skojarzeniu z LABA dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną, o przedłużonym uwalnianiu; preparatami przeciweleukotrienowymi, lekami anty-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania.

[^] Dane dotyczące liczby pacjentów zaczerpnięto z rejestru badań klinicznych *clinicaltrials.gov* ponieważ autorzy publikacji *Kerstjens 2012* nie przedstawili informacji dotyczących liczby pacjentów, u których oceniano niniejszy punkt końcowy.

Wykres 10.

Metaanaliza różnicy średnich zmian w częstości zastosowania leczenia doraźnego podczas 24 tygodni leczenia (PrimoTina 1, PrimoTina 2)



Oprócz wysokich dawek wGKS w skojarzeniu z LABA dozwolona była kontynuacja leczenia teofilina, o przedłużonym uwalnianiu preparatami przeciwleukotrienowymi, lekami anti-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania.

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznym nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w częstości zastosowania leczenia doraźnego; WMD=-0,17 (95% CI:-0,42; 0,09), p=0,1946. Wyniki testów nie wykazały heterogeniczności wyników.

5.7. Skuteczność kliniczna podczas 48 tygodni leczenia

5.7.1. Czas do wystąpienia ciężkiego zaostrzenia choroby

Autorzy badań włączonych do metaanalizy (PrimoTina 1, PrimoTina 2), jako główny punkt końcowy analizowali czas do wystąpienia zaostrzenia w stopniu ciężkim.

Oceniano również liczbę pacjentów, zarówno w grupie eksperymentalnej, jak również kontrolnej, u których wystąpiło \geq jedno ciężkie zaostrzenie choroby podczas 48 tygodni leczenia.

Tabela14.

Hazard względny czasu do wystąpienia ciężkiego zaostrzenia choroby podczas 48 tyg. leczenia (PrimoTina1, PrimoTina 2)

Badanie	PrimoTina 1 (IIA)	PrimoTina 2 (IIA)	Czas do wystąpienia zaostrzenia (mediana dni)	HR (95% CI), p	GRADE
	n (%)				
TIO 5μg + SOC*	122 (26,9)		282	0,79 (0,692; 1,00), P=0,03	Wysoka
PL+ SOC*	149 (32,8)				

*Oprócz wysokich dawek wGKS w skojarzeniu z LABA dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną, o przedłużonym uwalnianiu preparatami przeciwleukotrienowymi, lekami anty-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania.

Wśród pacjentów, u których zastosowano tiotropium czas do wystąpienia ciężkiego zaostrzenia choroby był znacznie dłuższy w porównaniu z grupą pacjentów, u których nie zastosowano tiotropium (282 vs 226 dni). Mając powyższe na uwadze, dodanie tiotropium do stosowanego leczenia wydłuża czas do wystąpienia ciężkiego zaostrzenia choroby o 56 dni w porównaniu z grupą pacjentów u których zamiast TIO zastosowano placebo.

Obliczony przez autorów badań (PrimoTina 1, PrimoTina 2) hazard względny wystąpienia zaostrzenia astmy w ciężkim stopniu dla porównania TIO+SOC vs PL+SOC wynosi 0,79 (95% CI:0,692; 1,00), co oznacza, iż zastosowanie leczenia z tiotropium redukuje o 21% ryzyko wystąpienia ciężkiego zaostrzenia choroby. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z tiotropim (p=0,03).

5.7.2. \geq 1 ciężkie zaostrzenie choroby/pacjenta w ciągu roku

Szczegółowe dane dotyczące liczby ciężkich zaostrzeń astmy przypadających na pacjento-rok przedstawiono poniżej.

Tabela15.

Hazard względny dla punktu końcowego \geq 1 zaostrzenie choroby/pacjento-rok w ciągu 48 tyg. leczenia (PrimoTina1, PrimoTina 2)

Badanie	PrimoTina 1 (IIA)	PrimoTina 2 (IIA)	HR (p)	GRADE
	n (95% CI)			
TIO 5μg + SOC*	0,530 (0,450;0,625)		0,80 (p<0,05)	Wysoka
PL+ SOC*	0,663 (0,573;0,768)			

*Oprócz wysokich dawek wGKS w skojarzeniu z LABA dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną, o przedłużonym uwalnianiu preparatami przeciwleukotrienowymi, lekami anty-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania.

Obliczony przez autorów badań (PrimoTina 1, PrimoTina 2) hazard względny wystąpienia \geq 1 ciężkiego zaostrzenia astmy przypadającego na pacjento-rok dla porównania TIO+SOC vs PL+SOC wynosi 0,80, co oznacza, iż dodanie tiotropium do stosowanego leczenia redukuje o 20% ryzyko wystąpienia ciężkiego zaostrzenia choroby przypadającego na pacjenta w ciągu roku.

Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z tiotropim ($p < 0,05$).

5.7.3. Wartość FEV₁

Szczegółowe informacje dotyczące różnicy średnich zmian w wartości parametru FEV₁ mierzonego przy najwyższym (*peak*) oraz najniższym stężeniu leku (*trough*) po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej przedstawiono w poniższej tabeli (*PrimoTinA 1*, *PrimoTinA 2*).

Tabela 16.
Różnica średnich zmian wartości parametru FEV₁ podczas 48 tygodni leczenia
(*PrimoTinA 1*, *PrimoTinA 2*)

Badanie	Interwencja	N	Różnica średnich zmian po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej (95% CI)
Wartość FEV₁ peak			
PrimoTinA1 (II A)	TIO 5µg + SOC*	417	73 (5;140)
	PL + SOC*		
PrimoTinA2 (II A)	TIO 5µg + SOC*	403	152 (87; 217)
	PL + SOC*		
Wynik metaanalizy	Pooled difference = 113,05 (95% CI = 35,63 to 190,46) Z (test test* difference differs from 0) = 2,86 P = 0,0042		
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 2,73 (df = 1) P = 0,0985		
GRADE	Średnia [†]		
Wartość FEV₁ trough			
PrimoTinA1 (II A)	TIO 5µg + SOC*	417	42 (-21;104)
	PL + SOC*		
PrimoTinA2 (II A)	TIO 5µg + SOC*	402	92 (32; 151)
	PL + SOC*		
Wynik metaanalizy	Pooled * difference = 68,23 (95% CI = 25,13 to 111,32) Z (test test * difference differs from 0) = 3,1 P = 0,0019		
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 1,29 (df = 1) P = 0,2561		
GRADE	Wysoka		

* Oprócz wysokich dawek wGKS w skojarzeniu z LABA dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną, o przedłużonym uwalnianiu preparatami przeciwleukotrienowymi, lekami anty-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania.

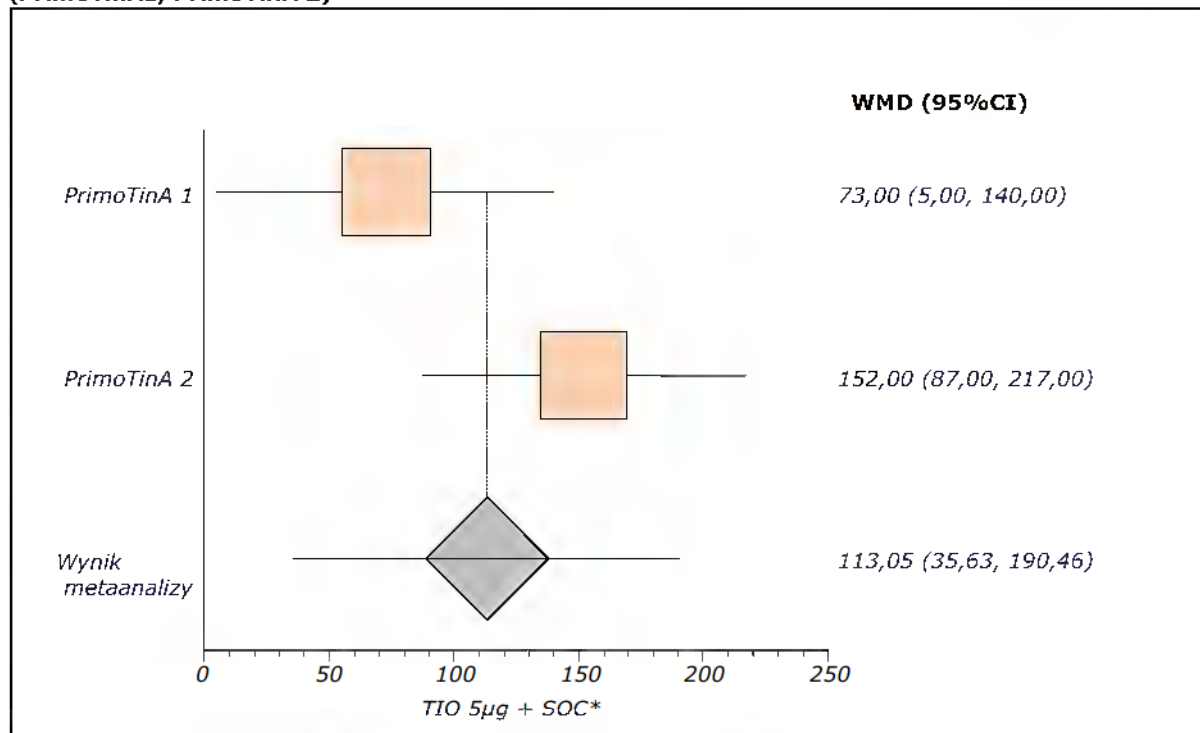
[†] Stwierdzono heterogeniczność

5.7.3.1. Wartość FEV₁ peak

Wynik metaanalizy dla ocenianego punktu końcowego przedstawiono graficznie na wykresie poniżej.

Wykres 11.

Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FEV₁ peak podczas 48 tygodni leczenia (PrimoTinA1, PrimoTinA 2)



*Oprócz wysokich dawek wGKS w skojarzeniu z LABA dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi, lekami anti-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania.

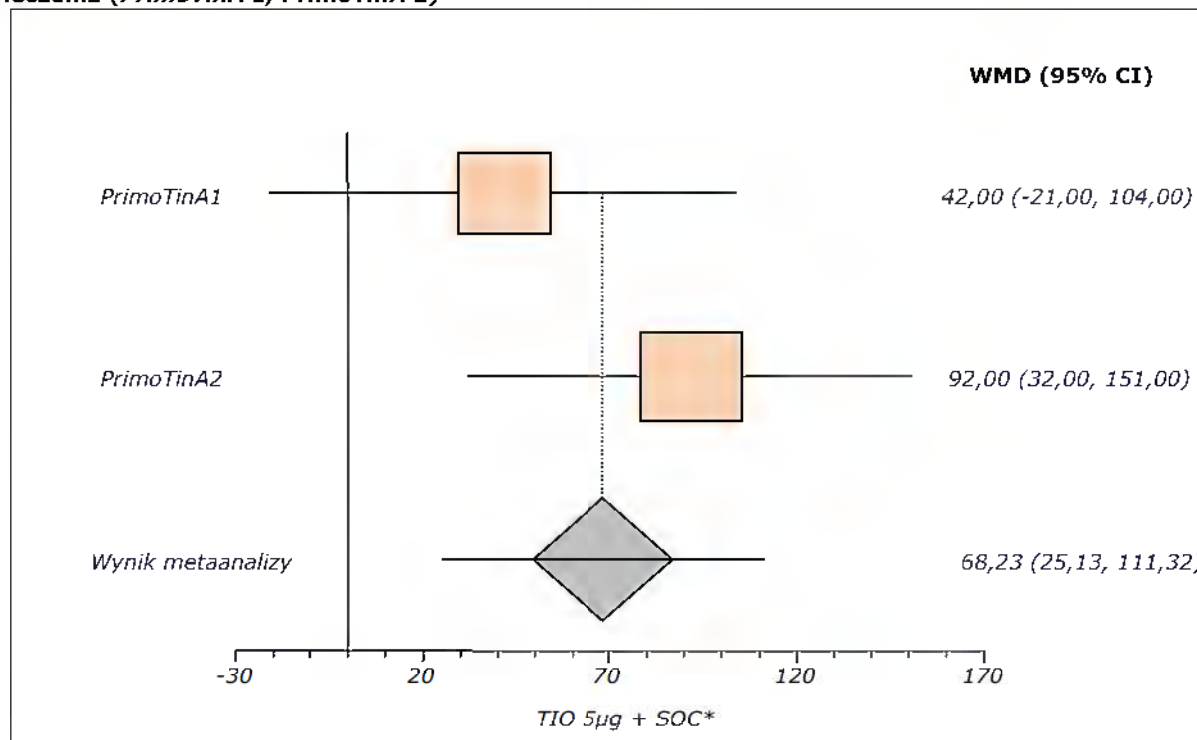
Obliczona w wyniku metaanalizy różnica średnich zmian w wartości parametru FEV₁ ocenianego w ciągu 3 godzin po podaniu leku wynosi 113,05 (95% CI: 35,63; 190,46). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z tiotropum ($p=0,0042$). Stwierdzono heterogeniczność uzyskanych wyników. Nie stwierdzono przyczyn heterogeniczności wyniku.

5.7.3.2. Wartość FEV₁ trough

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Wykres 12.

Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FEV₁ trough podczas 48 tygodni leczenia (PrimoTinA 1, PrimoTinA 2)



*Oprócz wysokich dawek wGKS w skojarzeniu z LABA dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi, lekami anty-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania.

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi odnotowano istotną statystycznie różnicę średnich zmian wartości parametru FEV₁ mierzonego przy najniższym stężeniu leku podczas 48 tygodniowego okresu leczenia wynoszącą 68,23 (95% CI: 25,13; 111,32). Uzyskana różnica jest istotna statystycznie na korzyść pacjentów, u których zastosowano tiotropium jako terapię *add on* ($p = 0,2561$). Wyniki testów nie wykazały heterogeniczności.

5.7.4. Natężona pojemność życiowa (FVC)

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów autorzy badań PrimoTinA 1, PrimoTinA 2 oceniali różnicę średnich zmian w wartości parametru FVC zarówno przy najwyższym stężeniu leku tzn. 3 godziny po zastosowaniu preparatu, jak również przy najniższym stężeniu leku (*trough*).

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono poniżej (PrimoTinA 1, PrimoTinA 2).

Tabela 17.
Różnica średnich zmian wartości parametru FVC podczas 48 tygodni leczenia
(PrimoTinA 1, PrimoTinA 2)

Badanie	Interwencja	N	Różnica średnich zmian po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej (95% CI)
Wartość FVC peak			
PrimoTinA1 (II A)	TIO 5μg + SOC*	417	125 (40; 210)
	PL + SOC*		
PrimoTinA2 (II A)	TIO 5μg + SOC*	403	114 (29; 200)
	PL + SOC*		
Wynik metaanalizy:	Fixed effects: (inverse variance) Pooled difference = 119,53 (95% CI = 59,25 to 179,81) Z: (test test * difference differs from 0) = 3,89 P = 0,0001		
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 0,03 (df = 1) P = 0,8581		
GRADE	Wysoka		
Wartość FVC trough			
PrimoTinA1 (II A)	TIO 5μg + SOC*	417	111 (31; 190)
	PL + SOC*		
PrimoTinA2 (II A)	TIO 5μg + SOC*	402	71 (-12; 153)
	PL + SOC*		
Wynik metaanalizy:	Fixed effects: (inverse variance) Pooled difference = 91,74 (95% CI = 34,49 to 148,99) Z: (test test * difference differs from 0) = 3,14 P = 0,0017		
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 0,47 (df = 1) P = 0,4938		
GRADE	Wysoka		

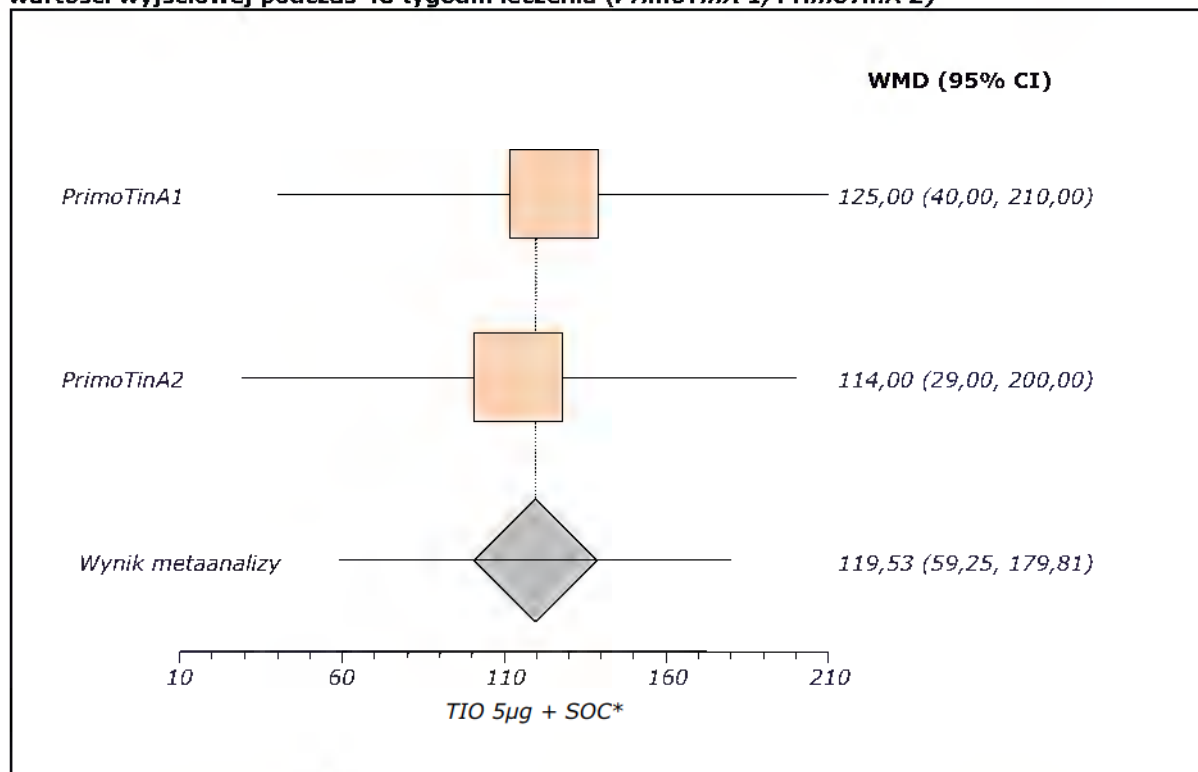
*Oprócz wysokich dawek wGKS w skojarzeniu z LABA dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwlukotrienowymi, lekami anty-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania.

5.7.4.1. Wartość FVC peak

Wynik metaanalizy dla niniejszego punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Wykres13

Metaanaliza różnicy średnich zmian wartości FVC peak po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej podczas 48 tygodni leczenia (PrimoTinA 1, PrimoTinA 2)



*Oprócz wysokich dawek wGKS w skojarzeniu z LABA dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi, lekami anty-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania.

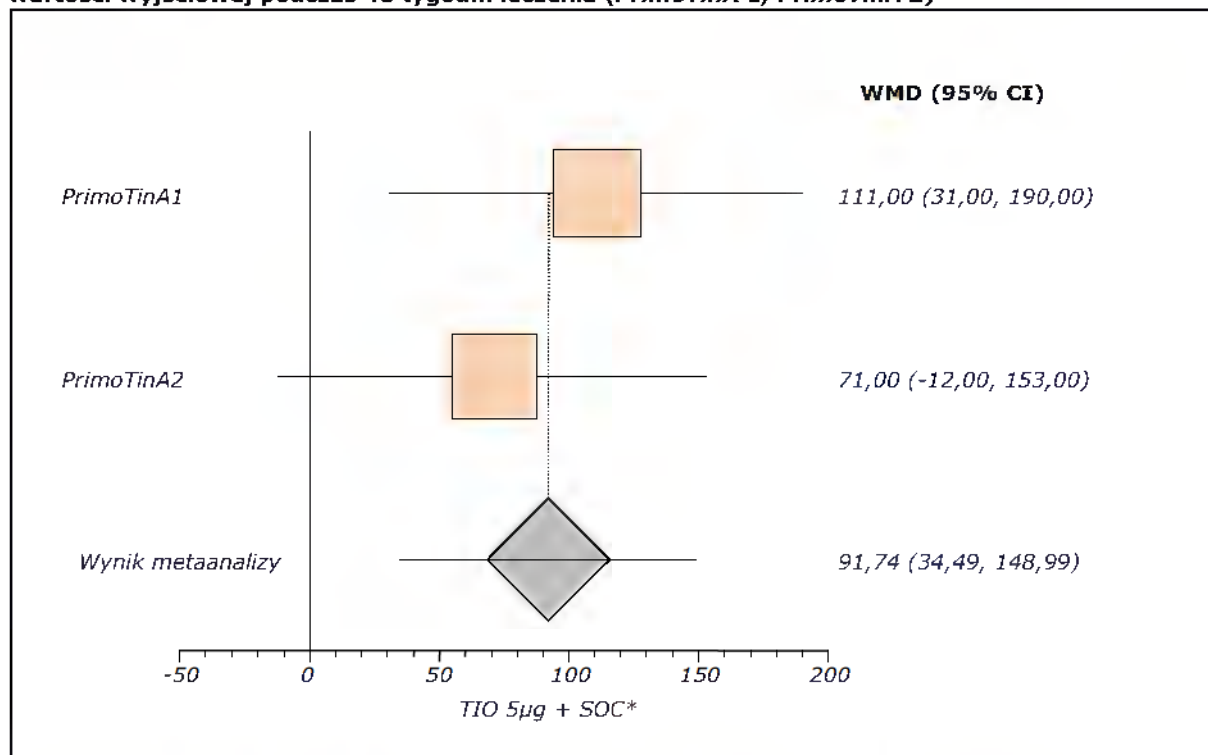
Obliczona w wyniku metaanalizy różnica średnich zmian w zakresie natężonej pojemności życiowej mierzonej przy najwyższym stężeniu leku (FVC peak) wynosi 119,53 (95% CI: 59,25; 179,81). Uzyskana różnica jest istotna statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem zawierającym tiotropium ($p=0,0001$). Nie stwierdzono heterogeniczności.

5.7.4.2. Wartość FVC trough

Wynik metaanalizy różnicy średnich zmian dla punktu końcowego natężona pojemność życiowa mierzona przy najniższym stężeniu leku przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres14

Metaanaliza różnicy średnich zmian wartości FVC trough po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej podczas 48 tygodni leczenia (*PrimoTina 1, PrimoTina 2*)



*Oprócz wysokich dawek wGKS w skojarzeniu z LABA dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi, lekami anti-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania.

Obliczona w wyniku metaanalizy dwóch badań (*PrimoTina 1, PrimoTina 2*) różnica średnich zmian dla FVC trough wynosi 91,74 (95%CI: 34,49;148,99). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z TIO ($p= 0,0017$). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

5.7.5. Wartość parametru PEF

Szczegółowe informacje dotyczące różnicy średnich zmian w wartościach parametru PEF mierzonego rano i wieczorem po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej przedstawiono w poniższej tabeli (*PrimoTina 1, PrimoTina 2*).

Tabela 18.
Różnica średnich zmian wartości parametru PEF podczas 48 tygodni leczenia (PrimoTinA1, PrimoTinA 2)

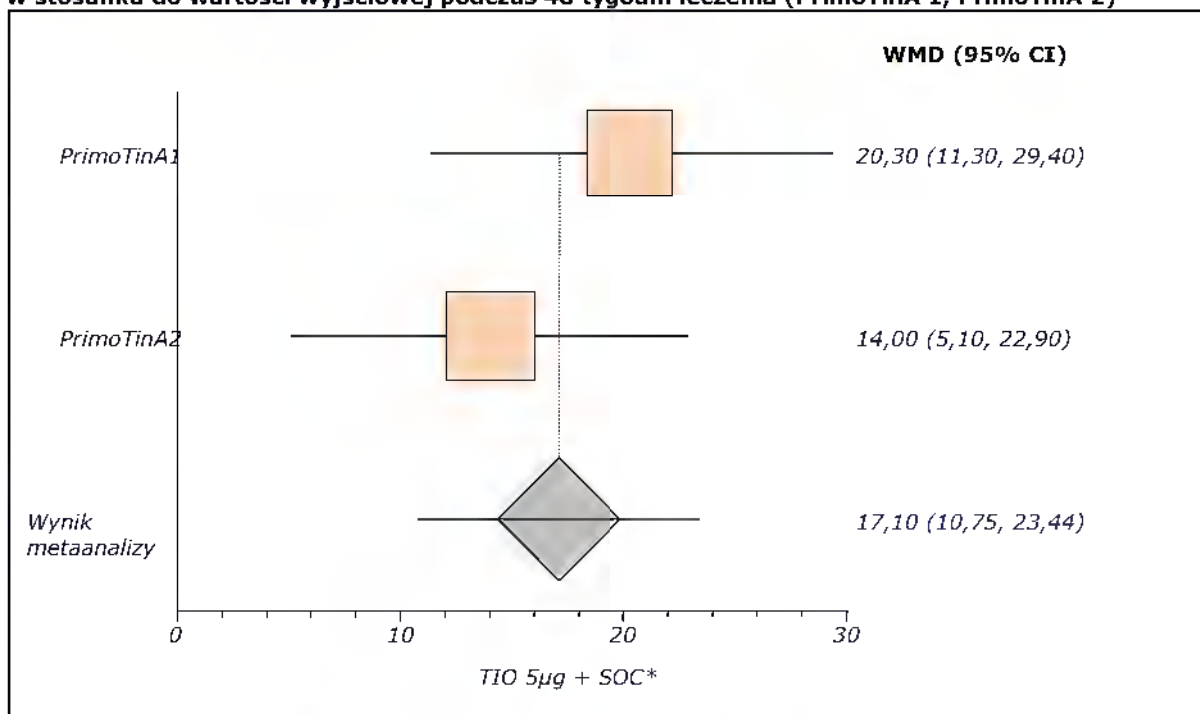
Badanie	Interwencja	N	Różnica średnich zmian po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej (95% CI)
Wartość PEF mierzona rano			
PrimoTinA1 (II A)	TIO 5µg + SOC*	369	20,3 (11,3; 29,4)
	PL + SOC*		
PrimoTinA2 (II A)	TIO 5µg + SOC*	378	14,0 (5,1; 22,9)
	PL + SOC*		
Wynik metaanalizy	Fixed effects (inverse variance) Pooled difference = 17,1 (95% CI = 10,75 to 23,44) Z (test test: difference differs from 0) = 5,28 P < 0,0001		
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 0,95 (df = 1) P = 0,3307		
GRADE	Wysoka		
Wartość PEF mierzona wieczorem			
PrimoTinA1 (II A)	TIO 5µg + SOC*	369	22,6 (13,5; 31,7)
	PL + SOC*		
PrimoTinA2 (II A)	TIO 5µg + SOC*	377	24,5 (15,1; 33,8)
	PL + SOC*		
Wynik metaanalizy	Fixed effects (inverse variance) Pooled difference = 23,52 (95% CI = 17 to 30,05) Z (test test: difference differs from 0) = 7,07 P < 0,0001		
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 0,08 (df = 1) P = 0,7753		
GRADE	Wysoka		

*Oprócz wysokich dawek wGKS w skojarzeniu z LABA dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi, lekami anty-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania.

5.7.5.1. Poranna wartość PEF

Wykres15.

Metaanaliza różnicy średnich zmian parametru PEF mierzonego rano, po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej podczas 48 tygodni leczenia (PrimoTina 1, PrimoTina 2)



*Oprócz wysokich dawek wGKS w skojarzeniu z LABA dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi, lekami anti-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania.

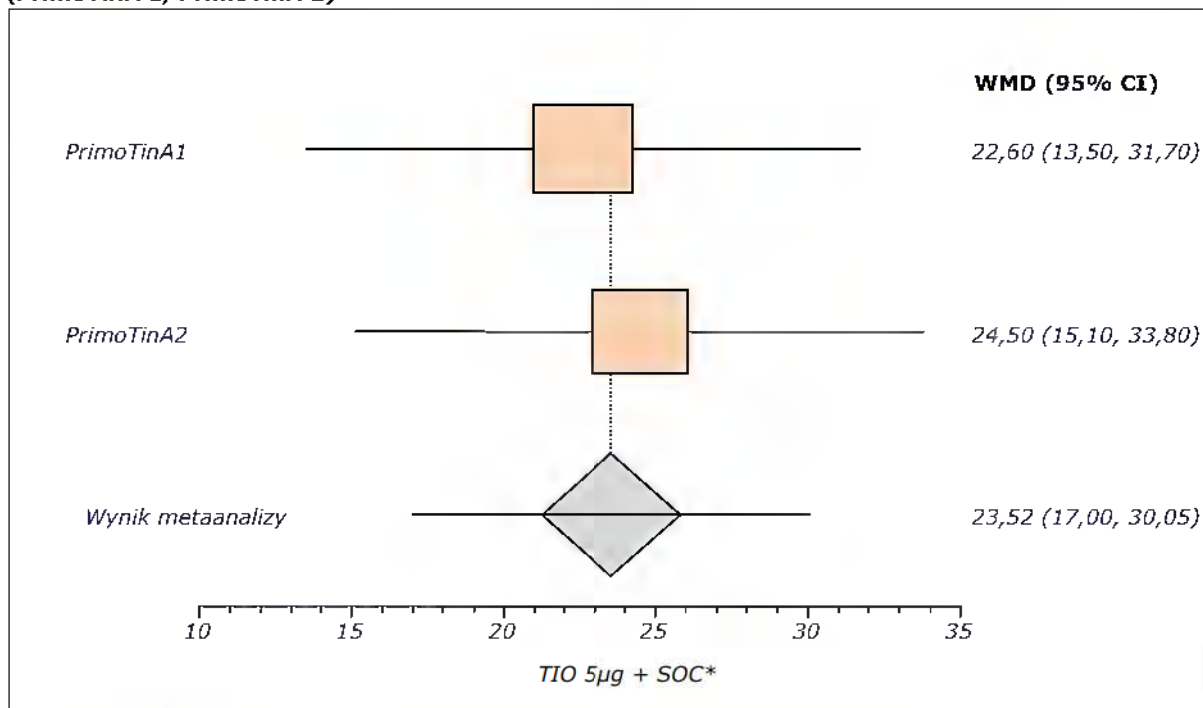
Obliczona w wyniku metaanalizy dwóch badań (*PrimoTina 1*, *PrimoTina 2*) różnica średnich zmian parametru PEF mierzonego rano wynosi 17,10 (95% CI: 10,75; 23,44). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z tiotropium ($p < 0,0001$). Nie wykazano heterogeniczności wyników.

5.7.5.2. Wieczorna wartość PEF

Wynik metaanalizy dla niniejszego punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Wykres 16.

Metaanaliza różnicy średnich zmian parametru PEF mierzonego wieczorem, po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej podczas 48 tygodni leczenia (PrimoTinA 1, PrimoTinA 2)



*Oprócz wysokich dawek wGKS w skojarzeniu z LABA dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi, lekami anti-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania.

Obliczona w wyniku metaanalizy różnica średnich zmian w wartości parametru PEF ocenianego wieczorem wynosi 23,52 (95% CI: 17,00; 30,05). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych tiotropium ($p < 0,0001$). Nie stwierdzono heterogeniczności uzyskanych wyników.

5.7.6. \geq 1 epizod pogorszenia astmy

Autorzy badań włączonych do metaanalizy (PrimoTinA 1, PrimoTinA 2) oceniali liczbę pacjentów, u których podczas badania wystąpił co najmniej jeden epizod pogorszenia objawów choroby.

Tabela19.

Iloraz szans dla punktu końcowego \geq 1 epizod pogorszenia choroby podczas 48 tyg. leczenia (PrimoTina1, PrimoTina 2)

Badanie	PrimoTina 1 (IIA)	PrimoTina 2 (IIA)	OR (95% CI) [^] , p	GRADE
	n (%)			
TIO 5 μ g + SOC*	226 (49,9)		0,58 p < 0,001	Wysoka
PL+ SOC*	287 (63,2)			

*Oprócz wysokich dawek wGKS w skojarzeniu z LABA dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi, lekami anty-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania.

[^] Brak danych.

Dodanie tiotropium do stosowanego dotychczas leczenia związane jest z niższym w porównaniu z grupą kontrolną odsetkiem pacjentów, u których obserwowano \geq 1 epizod pogorszenia objawów choroby (49,9% vs 63,2%).

Obliczony przez autorów badań (PrimoTina 1, PrimoTina 2) iloraz szans pogorszenia objawów choroby wynosi 0,58, co oznacza, iż szansa wystąpienia ocenianego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych tiotropium stanowi 58% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych tiotropium (p < 0,001).

5.7.7. \geq jeden epizod pogorszenia astmy/pacjenta w ciągu roku

Autorzy badań włączonych do metaanalizy (PrimoTina 1, PrimoTina 2) oceniali liczbę epizodów pogorszenia choroby przypadających na pacjenta w ciągu roku.

Dane przedstawiono na poniższym wykresie.

Tabela20.

Hazard względny dla punktu końcowego \geq 1 epizod pogorszenia choroby podczas 48 tyg. leczenia (PrimoTina 1, PrimoTina 2)

Badanie	PrimoTina 1 (IIA)	PrimoTina 2 (IIA)	HR(95% CI) [^] , p	GRADE
	n (95% CI)			
TIO 5 μ g + SOC*	2,145 (1,866; 2,466)		0,76, p<0,01	Wysoka
PL+ SOC*	2,835 (2,511; 3,200)			

*Oprócz wysokich dawek wGKS w skojarzeniu z LABA dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi, lekami anty-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania.

[^] Brak danych.

Obliczony przez autorów badań (PrimoTina 1, PrimoTina 2) hazard względny wystąpienia \geq 1 epizodu pogorszenia choroby przypadającego na pacjenta w ciągu roku wynosi 0,76, co oznacza, iż dodanie tiotropium do stosowanego leczenia redukuje o 24% ryzyko wystąpienia pogorszenia choroby przypadające na pacjenta w ciągu roku. Uzyskany wynik jest istotny

statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z tiotropium ($p < 0,01$).

5.7.8. Hospitalizacja

Autorzy badań włączonych do metaanalizy (*PrimoTinA 1*, *PrimoTinA 2*) analizowali liczbę pacjentów, którzy co najmniej raz w roku wymagali hospitalizacji z powodu astmy.

Dane dotyczące punktu przedstawiono poniżej.

Tabela 21.

Iloraz szans wystąpienia ≥ 1 hospitalizacji z powodu astmy w ciągu 48 tyg. leczenia (*PrimoTinA1*, *PrimoTinA 2*)

Badanie	<i>PrimoTinA 1</i> (IIA)	<i>PrimoTinA 2</i> (IIA)	OR (95% CI) [^]	GRADE
	n (%)	n (%)		
TIO 5 μ g + SOC*	16 (3,5)		0,79	Średnia
PL+ SOC*	20 (4,4)			

*Oprócz wysokich dawek wGKS w skojarzeniu z LABA dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi, lekami anti-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania;

[^] Brak danych.

W obu porównywanych grupach pacjentów, obserwowano niską częstość występowania hospitalizacji pacjentów z powodu ciężkiego zaostrzenia choroby. Obliczony przez autorów badań iloraz szans wystąpienia hospitalizacji wynosi 0,79, co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych schematem z tiotropium stanowi 79% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Autorzy publikacji *Kerstjens 2012* nie przedstawili informacji dotyczących istotności statystycznej uzyskanych wyników.

5.8. Bezpieczeństwo podczas 48 tygodni leczenia

Autorzy 2 randomizowanych badań klinicznych (*PrimoTinA 1*, *PrimoTinA 2*) analizowali bezpieczeństwo porównywanych opcji terapeutycznych (TIO 5 μ g+SOC vs PL+ SOC) podczas 48 tygodni leczenia z uwzględnieniem następujących punktów końcowych:

- Zgony;
- Zdarzenia niepożądane ogółem;
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- Utrata pacjentów z badania ogółem, z powodu działań niepożądanych, z powodu braku skuteczności leczenia, z powodu braku dyscypliny terapeutycznej;
- Poważne zdarzenia niepożądane;
- Sercowe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;

- Zdarzenia niepożądane występujące u \geq 2% pacjentów;
- Nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych;
- Nieprawidłowości w wartościach ciśnienia tętniczego, tętna oraz EKG.

5.8.1. Zgony

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 22.
Częstość występowania zgonu w ciągu 48 tyg. leczenia (*PrimoTina 1*, *PrimoTina 2*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
PrimoTina 1 (IIA)	TIO 5μg + SOC*	237	0 (0)
	PL+ SOC*	222	0 (0)
PrimoTina 2 (IIA)	TIO 5μg + SOC*	219	0 (0)
	PL+ SOC*	234	0 (0)
GRADE	Wysoka		

*Oprócz wysokich dawek wGKS w skojarzeniu z LABA dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi, lekami anty-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania.

W żadnym z ocenianych badań klinicznych nie odnotowano wystąpienia zgonu zarówno w grupie eksperymentalnej, jak również kontrolnej.

Mając powyższe na uwadze nie przeprowadzono obliczeń statystycznych dla niniejszego punktu końcowego.

5.8.2. Przerwanie udziału w badaniu

5.8.2.1. Utrata pacjentów ogółem

W badaniach włączonych do analizy (*PrimoTina 1*, *PrimoTina 2*) oceniano utratę pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (w tym pogorszenie choroby), niestosowania się do dyscypliny terapeutycznej, utraty pacjentów z okresu obserwacji, zmniejszenia stosowanych dawek leków oraz innych przyczyn.

Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem przedstawiono w poniższej tabeli.

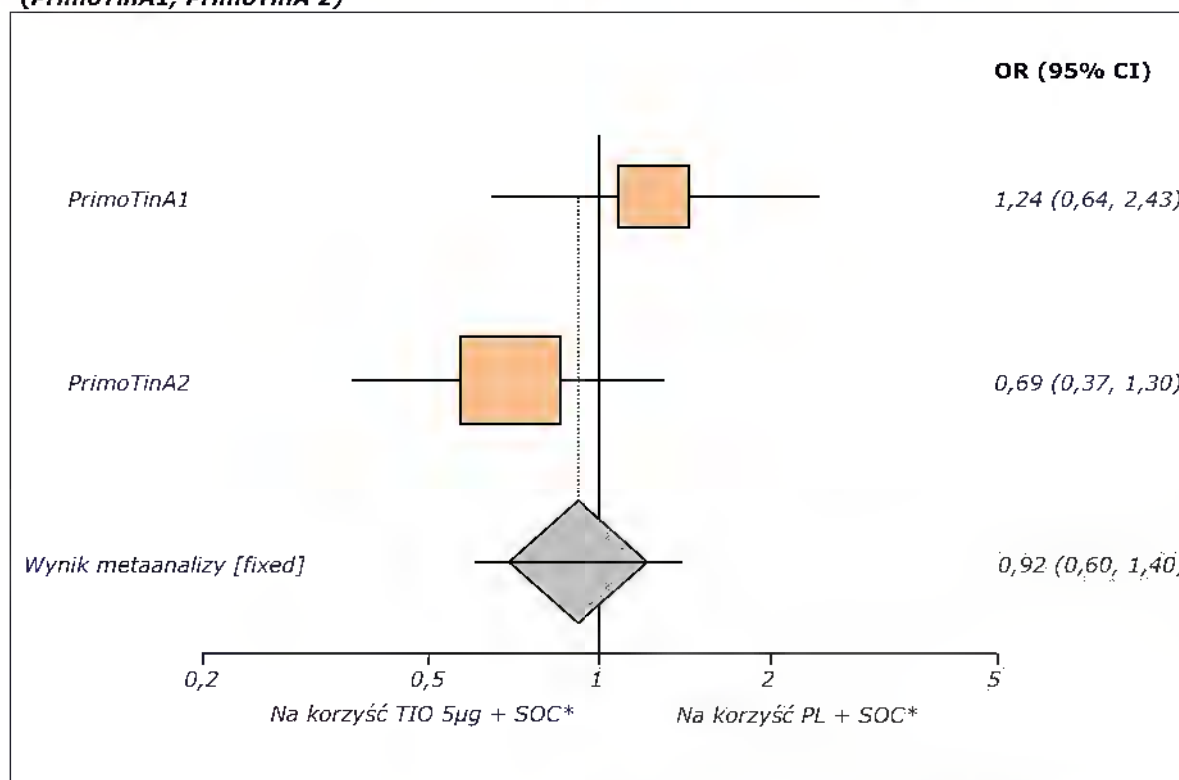
Tabela 23.
Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem w ciągu 48 tyg. leczenia (PrimoTinA1, PrimoTinA 2)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
PrimoTinA 1 (IIA)	TIO 5µg + SOC*	237	26 (11,0)
	PL+ SOC*	222	20 (9,0)
PrimoTinA 2 (IIA)	TIO 5µg + SOC*	219	21 (9,6)
	PL+ SOC*	234	31 (13,2)
Wynik metaanalizy	Pooled odds ratio = 0,92 (95% CI = 0,6 to 1,4) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 0,09 P = 0,7662		
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 1,81 (df = 1) P = 0,1785		
GRADE	Wysoka		

**Oprócz wysokich dawek wGKS w skojarzeniu z LABA dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi, lekami anty-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania.

Dane w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 17.
Metaanaliza liczby pacjentów utraconych z badania ogółem podczas 48 tygodni leczenia (PrimoTinA1, PrimoTinA 2)



*Oprócz wysokich dawek wGKS w skojarzeniu z LABA dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi, lekami anty-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania.

Obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem wynosi 0,92 (95%CI:0,60; 1,40), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego zdarzenia niepożądanego wśród pacjentów leczonych tiotropium jest niższa i stanowi 92% analogicznej szansy w grupie kontrolnej, leczonej bez tiotropium. Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie.

5.8.2.2. Utrata pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych

Szczegółowe dane dotyczące utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, w tym z powodu pogorszenia choroby zestawiono poniżej.

Tabela 24.
Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych w ciągu 48 tyg. leczenia (*PrimoTina1, PrimoTina 2*)

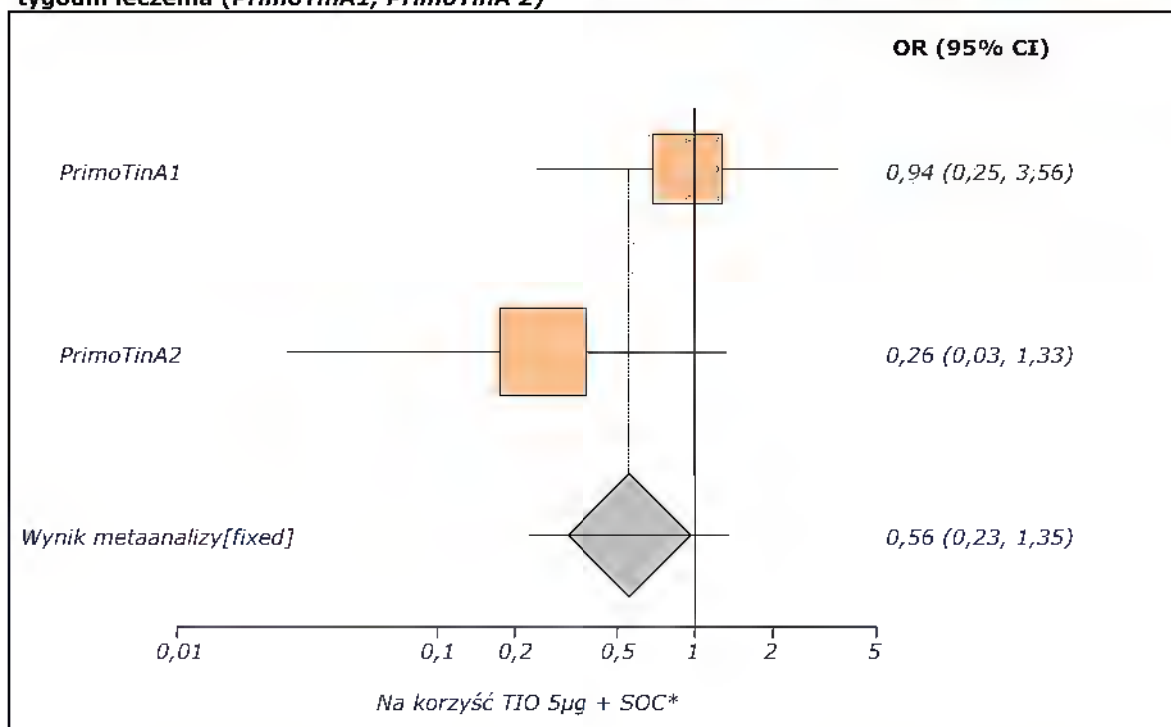
Badanie	Interwencja	N	n (%)
<i>PrimoTina 1</i> (IIA)	TIO 5µg +SOC*	237	6 (2,5) [^]
	PL+SOC*	222	6 (2,7) [^]
<i>PrimoTina.2</i> (IIA)	TIO 5µg +SOC*	219	2 (0,91) [^]
	PL+SOC*	234	8 (3,42) [^]
Wynik metaanalizy	Pooled odds ratio = 0,56 (95% CI = 0,23 to 1,35) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 1,19 P = 0,2749		
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 1,7 (df = 1) P = 0,1929		
GRADE	Wysoka		

*Oprócz wysokich dawek wGKS w skojarzeniu z LABA dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi, lekami anty-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania.

[^] Obliczono na podstawie dostępnych danych

Wyniki w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 18.
Metaanaliza liczby pacjentów utraconych z badania z powodu działań niepożądanych podczas 48 tygodni leczenia (PrimoTinA1, PrimoTinA 2)



*Oprócz wysokich dawek wGKS w skojarzeniu z LABA dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciweukotrienowymi, lekami anti-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania.

Wśród pacjentów leczonych TIO 5 μ g+SOC obserwowano niższe w porównaniu z grupą PL+SOC odsetki pacjentów utraconych z badania z powodu zdarzeń niepożądanych podczas 48 tygodni leczenia.

Obliczony dla niniejszego punktu końcowego iloraz szans wynosi 0,56 (95% CI:0,23; 1,35) i jest nieistotny statystycznie (p=0,1929). Nie stwierdzono heterogeniczności uzyskanych wyników.

5.8.2.3. Utrata pacjentów z powodu braku skuteczności leczenia

Szczegółowe dane dotyczące utraty pacjentów z badania z powodu braku skuteczności przedstawiono poniżej.

Tabela 25.

Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z powodu braku skuteczności leczenia w ciągu 48 tyg. terapii (PrimoTina1, PrimoTina 2)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
PrimoTina 1 (IIA)	TIO 5 μ g + SOC*	237	1 (0,42) [^]
	PL+ SOC*	222	0 (0)
PrimoTina 2 (IIA)	TIO 5 μ g + SOC*	219	1 (0,46) [^]
	PL+ SOC*	234	0 (0)
Wynik metaanalizy	Pooled odds ratio = 7,41 (95% CI = 0,46 to 118,62) ^{^^} Z (test of odds ratio differs from 1) = 1,42 P = 0,157		
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 2,17E-03 (df = 1) P = 0,9629		
GRADE	Wysoka		

*Oprócz wysokich dawek wGKS w skojarzeniu z LABA dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi, lekami anty-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania;

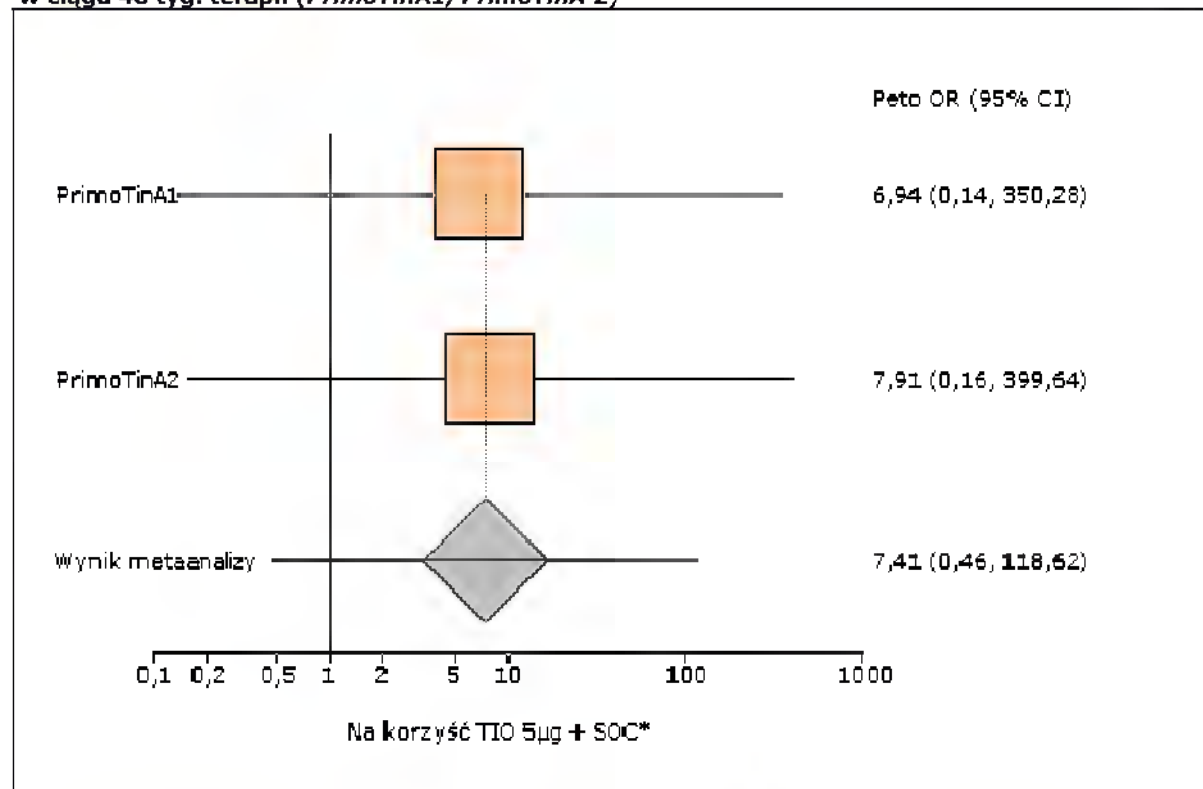
[^] Obliczono na podstawie dostępnych danych;

^{^^} Obliczono metodą Peto.

Wynik w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 19.

Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z powodu braku skuteczności leczenia w ciągu 48 tyg. terapii (PrimoTina1, PrimoTina 2)



*Oprócz wysokich dawek wGKS w skojarzeniu z LABA dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi, lekami anty-IgE oraz doustnymi GKS, które

stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania.

Obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań iloraz szans wycofania pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia nie jest istotny statystycznie ($p=0,157$). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

5.8.2.4. Utrata pacjentów z powodu braku dyscypliny terapeutycznej (*compliance*)

W badaniach włączonych do analizy (*PrimoTina 1*, *PrimoTina 2*) oceniano utratę pacjentów z badania z powodu niestosowania się do dyscypliny terapeutycznej.

Tabela 26.
Metaanaliza ilorazu szans utraty pacjentów z badania z powodu braku dyscypliny terapeutycznej w ciągu 48 tyg. terapii (*PrimoTina 1*, *PrimoTina 2*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
PrimoTina 1 (IIA)	TIO 5 μ g + SOC*	237	3 (1,27) [^]
	PL+ SOC*	222	3 (1,35) [^]
PrimoTina 2 (IIA)	TIO 5 μ g + SOC*	219	2 (0,91) [^]
	PL+ SOC*	234	4 (1,71) [^]
Wynik metaanalizy	Pooled odds ratio = 0,71 (95% CI = 0,23 to 2,23) ^{^^} Z (test of odds ratio differs from 1) = -0,58 P = 0,5618		
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 0,22 (df = 1) P = 0,641		
GRADE	Wysoka		

*Oprócz wysokich dawek wGKS w skojarzeniu z LABA dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi, lekami anty-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania.

[^] Obliczono na podstawie dostępnych danych

^{^^} Obliczono metodą Peto

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości utraty pacjentów z badania z powodu nieprzestrzegania dyscypliny terapeutycznej (*compliance*). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

5.8.3. Zdarzenia niepożądane ogółem

W badaniach włączonych do metaanalizy (*PrimoTina 1*, *PrimoTina 2*) oceniano częstość występowania zdarzeń niepożądanych podczas 48 tygodni leczenia.

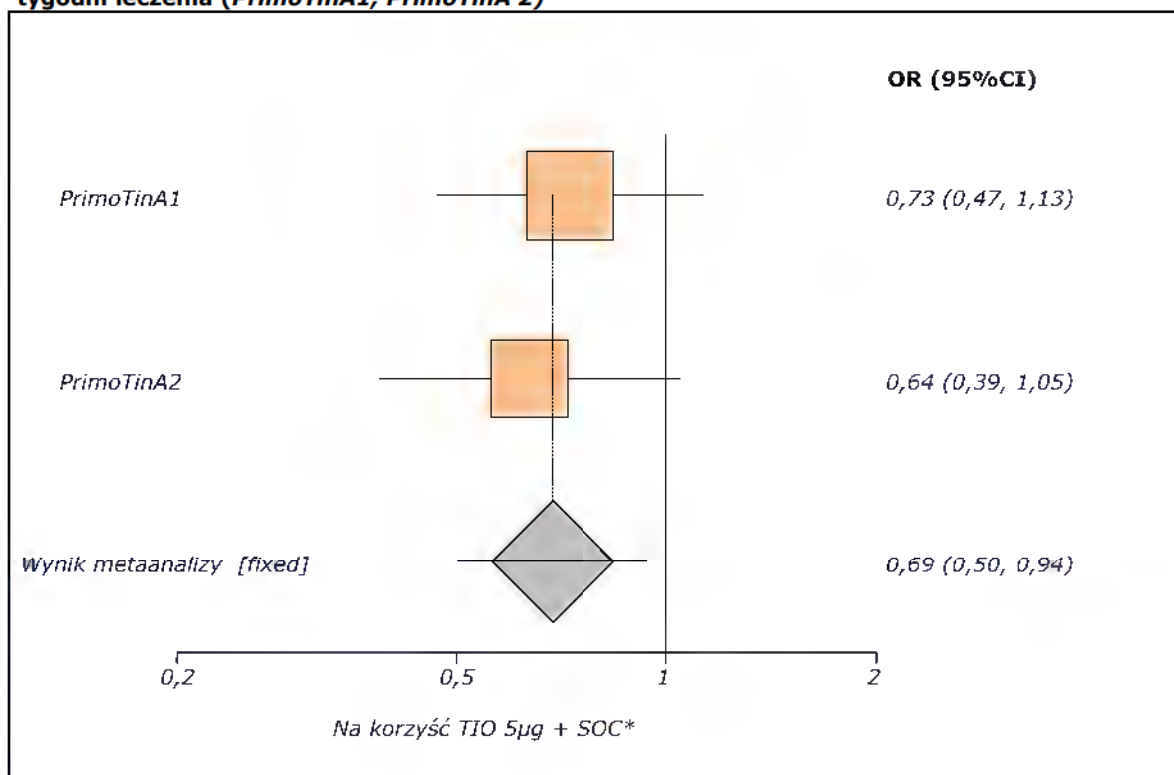
Tabela 27.
Iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych w ciągu 48 tyg. leczenia (PrimoTina1, PrimoTina 2)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
PrimoTina 1 (IIA)	TIO 5μg + SOC*	237	167 (70,5)
	PL+ SOC*	222	170 (76,6)
PrimoTina 2 (IIA)	TIO 5μg + SOC*	219	168 (76,7)
	PL+ SOC*	234	196 (83,8)
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds-ratio = 0,69 (95% CI = 0,5 to 0,94) P = 0,0226		
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 0,17 (df = 1) P = 0,6769		
GRADE	Wysoka		

*Oprócz wysokich dawek wGKS w skojarzeniu z LABA dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi, lekami anti-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania.

Graficzną prezentację wyników przedstawiono poniżej.

Wykres 20.
Metaanaliza liczby pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem podczas 48 tygodni leczenia (PrimoTina1, PrimoTina 2)



*Oprócz wysokich dawek wGKS w skojarzeniu z LABA dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi, lekami anti-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania.

Wśród pacjentów leczonych TIO 5 μ g+SOC obserwowano niższe w porównaniu z grupą PL+SOC odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem podczas 48 tygodni leczenia.

Obliczony dla niniejszego punktu końcowego iloraz szans wynosi 0,69 (95% CI:0,50; 0,94), co oznacza, iż szansa wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem wśród pacjentów leczonych z tiotropium jest niższa i stanowi 69% analogicznej szansy w grupie kontrolnej, leczonej bez tiotropium. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie ($p=0,0226$). Nie stwierdzono heterogeniczności uzyskanych wyników.

Dla omawianego punktu końcowego wyliczono parametr NNT (*number need to treat*).

Tabela28

Parametr NNT dotyczący zdarzeń niepożądanych ogółem podczas 48 tygodni leczenia (PrimoTina1, PrimoTina 2)

Parametr	TIO 5 μ g + SOC* vs PL + SOC*
NNT (95% CI)	16 (9; 91)

*Oprócz wysokich dawek wGKS w skojarzeniu z LABA dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi, lekami anty-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania.

Parametr NNT wynosi 16 (95% CI: 9; 91), co oznacza, że lecząc 16 pacjentów TIO+SOC zamiast PL+SOC przez okres 48 tygodni uda się uniknąć 1 dodatkowego przypadku wystąpienia zdarzenia niepożądanego.

Dodatkowo należy podkreślić, iż wysoka górna granica przedziału ufności pozwala wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

5.8.4. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W badaniach włączonych do metaanalizy (*PrimoTina 1, PrimoTina 2*) oceniano częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela29.

Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w ciągu 48 tyg. terapii (PrimoTina1, PrimoTina 2)

Badanie	PrimoTina 1 (IIA)	PrimoTina 2 (IIA)
	n/N (%)	
TIO 5μg + SOC*	26/456* (5,7)	
PL+ SOC*	21/456* (4,6)	
Wynik metaanalizy	Pooled Odds Ratio = 1,25 (0,67; 2,38)*	
Ocena heterogeniczności	bd	

Badanie	PrimoTina 1 (IIA)	PrimoTina 2 (IIA)
	n/N (%)	
GRADE	Średnia*	

*Oprócz wysokich dawek wGKS w skojarzeniu z LABA dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi, lekami anty-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania;

* Obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ Autorzy publikacji *Kerstjens 2012* nie przedstawili danych dotyczących częstości występowania ocenianych zdarzeń niepożądanych w poszczególnych grupach pacjentów oddzielnie dla badania *PrimoTina 1* i *PrimoTina 2*. Dane przedstawiono łącznie w postaci odsetka pacjentów leczonych TIO+SOC vs PL+SOC, u których wystąpił oceniany punkt końcowy;

* Ze względu na sposób przedstawienia wyników w publikacji *Kerstjens 2012* nie przedstawiono wyniku metaanalizy w formie graficznej.

W porównywanych grupach terapeutycznych obserwowano zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (5,7% vs 4,6%). Obliczony iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wynosi 1,25 (95% CI:0,67; 2,38) i jest nieistotny statystycznie.

5.8.5. Poważne zdarzenia niepożądane

Szczegółowe informacje dotyczące częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej przedstawiono poniżej.

Tabela30.

Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych w ciągu 48 tyg. leczenia (*PrimoTina1, PrimoTina 2*)

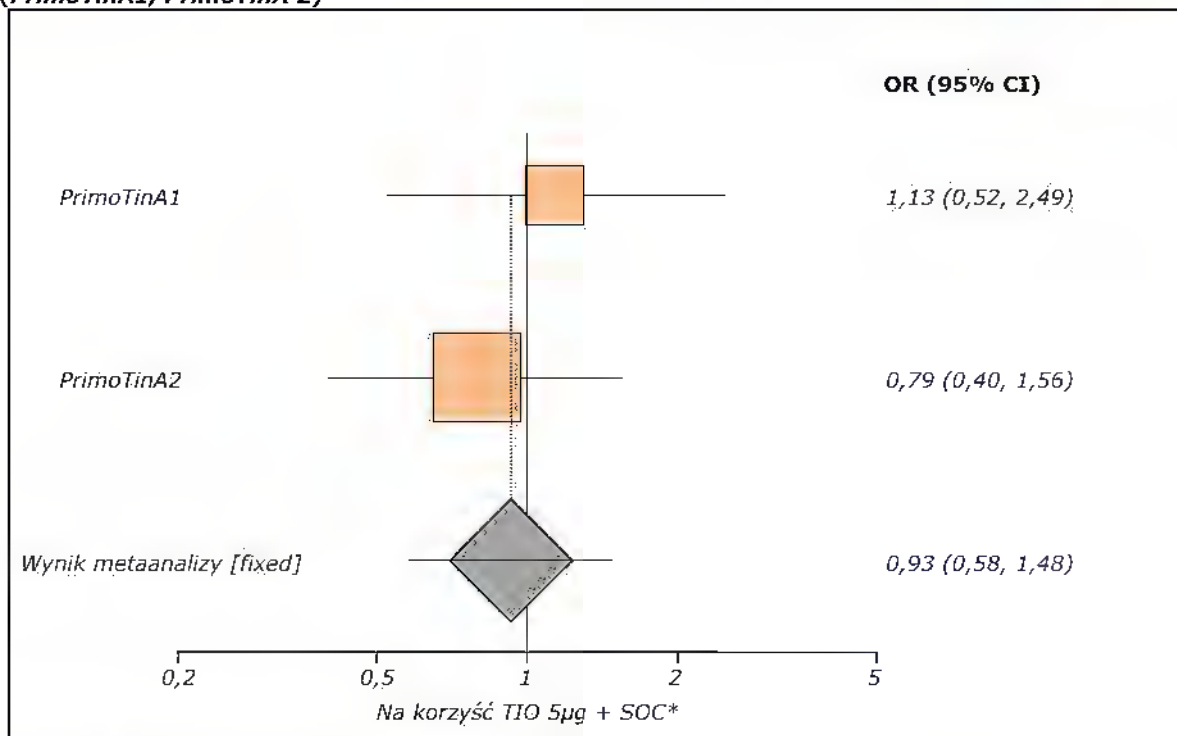
Badanie	Interwencja	N	n (%)
PrimoTina 1 (IIA)	TIO 5µg + SOC*	237	18 (7,6)
	PL+ SOC*	222	15 (6,8)
PrimoTina 2 (IIA)	TIO 5µg + SOC*	219	19 (8,7)
	PL+ SOC*	234	25 (10,7)
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 0,93 (95% CI = 0,58 to 1,48) P = 0,8468		
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 0,54 (df = 1) P = 0,4613		
GRADE	Wysoka		

*Oprócz wysokich dawek wGKS w skojarzeniu z LABA dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi, lekami anty-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania.

Dane w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 21.

Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych w ciągu 48 tyg. leczenia (PrimoTina1, PrimoTina 2)



*Oprócz wysokich dawek wGKS w skojarzeniu z LABA dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi, lekami anti-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania.

Wśród pacjentów leczonych TIO 5 μ g+SOC obserwowano niższą niż w grupie kontrolnej, leczonej PL+SOC częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych.

Wśród pacjentów leczonych schematem z tiotropium odnotowano 3 przypadki zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych (u 2 pacjentów wystąpiło zaostrzenie choroby, jednego pacjenta skierowano do szpitala z powodu niedokrwiennego udaru mózgu).

Obliczony iloraz szans wynosi 0,93 (95% CI: 0,58; 1,48) i jest nieistotny statystycznie.

5.8.6. Sercowe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 31.
Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia sercowych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w ciągu 48 tyg. terapii (*PrimoTina1*, *PrimoTina 2*)

Badanie	PrimoTina 1 (IIA)	PrimoTina 2 (IIA)
	n/N (%)	
TIO 5µg + SOC*	2/456# (0,4)	
PL+ SOC*	1/456# (0,2)	
Wynik metaanalizy	Peto Pooled odds ratio = 1,95 (0,20; 18,80) *	
Ocena heterogeniczności	bd [^]	
GRADE	Średnia [§]	

*Oprócz wysokich dawek wGKS w skojarzeniu z LABA dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi, lekami anty-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania;

Obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] Autorzy publikacji *Kerstjens 2012* nie przedstawili danych dotyczących częstości występowania ocenianych zdarzeń niepożądanych w poszczególnych grupach pacjentów oddzielnie dla badania *PrimoTina 1* i *PrimoTina 2*. Dane przedstawiono łącznie w postaci odsetka pacjentów leczonych TIO+SOC vs PL+SOC, u których wystąpił oceniany punkt końcowy;

[§] Ze względu na sposób przedstawienia wyników w publikacji *Kerstjens 2012* nie przedstawiono wyniku metaanalizy w formie graficznej.

W porównywanych grupach terapeutycznych obserwowano zbliżoną częstość występowania sercowych działań niepożądanych związanych z leczeniem (0,4% vs 0,2%).

Obliczony iloraz szans wystąpienia sercowych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wynosi 1,95 (95% CI:0,20; 18,80) i jest nieistotny statystycznie.

5.8.7. Zdarzenia niepożądane występujące u \geq 2% pacjentów

Autorzy badań włączonych do metaanalizy (*PrimoTina 1*, *PrimoTina 2*) oceniali częstość występowania zdarzeń niepożądanych, u co najmniej 2% pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej.

Szczegółowe dane dotyczące ocenianych zdarzeń niepożądanych przedstawiono poniżej.

Analiza efektywności klinicznej dla Spiriva Respimat®, jako dodatkowego leku rozszerzającego oskrzela w podtrzymującym leczeniu astmy, u dorosłych pacjentów leczonych obecnie wysokimi dawkami wGKS w skojarzeniu z LABA, u których wystąpiło \geq jedno ciężkie zaostrzenie choroby



Tabela 32. Liczby, odsetki pacjentów u których wystąpiły działania niepożądane u \geq 2% pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej wraz z obliczonymi parametrami OR i NNT w ciągu 48 tyg. leczenia (*PrimoTina 1, PrimoTina 2*)

Działania niepożądane	PrimoTina 1 (IIA)		PrimoTina 2 (IIA)		OR (95% CI), p	Wyniki testów heterogeniczność	NNT (95% CI)	Grade
	TIO 5µg + SOC* [N=237]	PL + SOC* [N=222]	TIO 5µg + SOC* [N=219]	PL + SOC* [N=234]				
	n (%)		n (%)					
Astma	91 (38,4)	109 (49,1)	91 (41,6)	123 (52,6)	0,64 (0,50; 0,84), P = 0,0013	Cochran Q = 7,06E-04 (df = 1) P = 0,9788	10 (6; 25)	Wysoka
Spadek PEF	49 (20,7)	58 (26,1)	44 (20,1)	64 (27,4)	1,00 (0,74; 1,36), P > 0,9999	Cochran Q = 0,09 (df = 1) P = 0,7581	-	Wysoka
Zapalenie nosogardzieli	19 (8,0)	20 (9,0)	32 (14,6)	36 (15,4)	0,54 (0,35; 0,81), P = 0,0042	Cochran Q = 0,02 (df = 1) P = 0,877	2 (10; 46)	Wysoka
Ból głowy	12 (5,1)	13 (5,9)	17 (7,8)	20 (8,5)	0,66 (0,39; 1,12) P = 0,1535	Cochran Q = 8,24E-03 (df = 1) P = 0,9277	-	Wysoka
Zapalenie oskrzeli	12 (5,1)	10 (4,5)	13 (5,9)	10 (4,3)	0,95 (0,52; 1,73), P = 0,9811	Cochran Q = 0,13 (df = 1) P = 0,7169	-	Wysoka
Zapalenie zatok	3 (1,3)	10 (4,5)	13 (5,9)	12 (5,1)	0,46 (0,11; 1,93), P = 0,289	Cochran Q = 3,52 (df = 1) P = 0,0605H	-	Średnia
Infekcje górnych dróg oddechowych	13 (5,5)	6 (2,7)	8 (3,7)	10 (4,3)	1,03 (0,43; 2,47), P = 0,9791	Cochran Q = 1,66 (df = 1) P = 0,197	-	Wysoka
Grypa	10 (4,2)	4 (1,8)	10 (4,6)	10 (4,3)	0,68 (0,34; 1,37), P = 0,3643	Cochran Q = 1,15 (df = 1) P = 0,2838	-	Wysoka
Kaszel	6 (2,5)	5 (2,3)	7 (3,2)	8 (3,4)	0,73 (0,33; 1,60), P = 0,5515	Cochran Q = 0,06 (df = 1) P = 0,8145	-	Wysoka
Ból pleców	3 (1,3)	7 (3,2)	8 (3,7)	5 (2,1)	0,77 (0,34; 1,76), P = 0,6787	Cochran Q = 2,69 (df = 1) P = 0,1007	-	Wysoka
Ból gardła	3 (1,3)	5 (2,3)	6 (2,7)	6 (2,6)	0,67 (0,27; 1,64), P = 0,5079	Cochran Q = 0,48 (df = 1) P = 0,4865	-	Wysoka

Analiza efektywności klinicznej dla Spiriva Respimat®, jako dodatkowego leku rozszerzającego oskrzela w podtrzymującym leczeniu astmy, u dorosłych pacjentów leczonych obecnie wysokimi dawkami wGKS w skojarzeniu z LABA, u których wystąpiło \geq jedno ciężkie zaostrzenie choroby



Działania niepożądane	PrimoTina 1 (IIA)		PrimoTina 2 (IIA)		OR (95% CI), p	Wyniki testów heterogeniczność	NNT (95% CI)	Grade
	TIO 5µg + SOC* [N=237]	PL + SOC* [N=222]	TIO 5µg + SOC* [N=219]	PL + SOC* [N=234]				
	n (%)		n (%)					
Zapalenie płuc	7 (3,0)	1 (0,5)	5 (2,3)	6 (2,6)	0,71 (0,29; 1,77) [^] P = 0,4637	Cochran Q = 2,98 (df = 1) P = 0,0843	-	Wysoka
Bóle stawów	6 (2,5)	2 (0,9)	4 (1,8)	7 (3,0)	0,72 (0,29; 1,79) [^] P = 0,4828	Cochran Q = 2,3 (df = 1) P = 0,1296	-	Wysoka
Dysfonia	5 (2,1)	4 (1,8)	5 (2,3)	4 (1,7)	1,26 (0,49; 3,21) P = 0,8112	Cochran Q = 0,02 (df = 1) P = 0,8885	-	Wysoka
Biegunka	4 (1,7)	4 (1,8)	4 (1,8)	6 (2,6)	0,8 (0,31; 2,05) P = 0,8248	Cochran Q = 0,08 (df = 1) P = 0,7719	-	Wysoka
Infekcje górnych dróg oddechowych	5 (2,1)	5 (2,3)	2 (0,9)	6 (2,6)	1,27 (0,50; 3,24) [^] P = 0,6112	Cochran Q = 0,89 (df = 1) P = 0,3449	-	Wysoka
Alergiczny nieżyt nosa	3 (1,3)	2 (0,9)	10 (4,6)	1 (0,4)	0,43 (0,15; 1,25), P=0,178	Cochran Q = 2,19 (df = 1) P = 0,1389	-	Wysoka
Nadciśnienie	2 (0,8)	2 (0,9)	4 (1,8)	8 (3,4)	0,33 (0,11; 1,04) P = 0,0834	Cochran Q = 0,24 (df = 1) P = 0,6236	-	wysoka
Bezsennaść	0 (0)	1 (0,5)	2 (0,9)	9 (3,8)	0,13 (0,02; 0,72) , P=0,0142	Cochran Q = 0,07 (df = 1) P = 0,7967	50 (21;125)	Wysoka

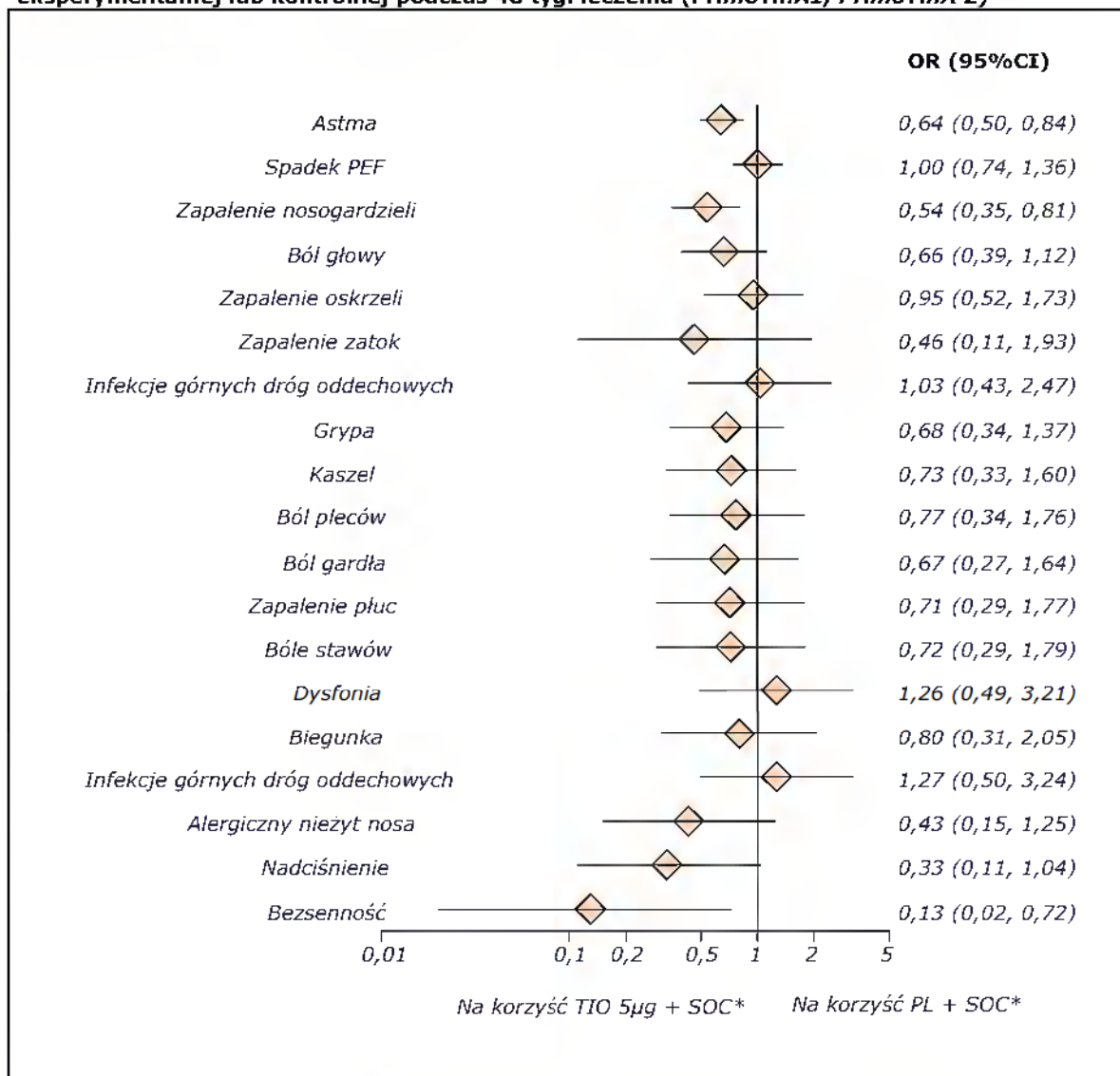
*Oprócz wysokich dawek wGKS w skojarzeniu z LABA dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrieniowymi, lekami anty-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania.

[^] Obliczono metodą Peto

Wyniki w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 22.

Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych u \geq 2% pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej podczas 48 tyg. leczenia (PrimoTina1, PrimoTina 2)



*Oprócz wysokich dawek wGKS w skojarzeniu z LABA dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi, lekami anty-IgE oraz doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem pacjentów do badania.

Wśród pacjentów leczonych schematem z tiotropium obserwowano niższą w porównaniu z grupą kontrolną częstość występowania następujących zdarzeń niepożądanych: astma, ból głowy, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, grypa, kaszel, ból pleców, ból gardła, zapalenie płuc, bóle stawów, biegunka, alergiczny nieżyt nosa, nadciśnienie oraz bezsenność.

Obliczone ilorazy szans dla następujących zdarzeń niepożądanych: astma, zapalenie nosogardzieli oraz bezsenność są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych TIO 5µg+SOC.

W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotności statystycznej uzyskanych wyników.

Parametr NNT dla zdarzenia niepożądanego takiego jak astma wynosi 10 (95% CI: 6; 25), co oznacza, że lecząc 10 pacjentów TIO 5 μ g+SOC zamiast PL+SOC przez okres 48 tygodni uda się uniknąć 1 dodatkowego przypadku wystąpienia astmy.

Obliczony dla zapalenia nosogardzieli parametr NNT wynosi 2 (95% CI: 10; 46), co oznacza, że lecząc 2 pacjentów TIO 5 μ g+SOC zamiast PL+SOC przez okres 48 tygodni uda się uniknąć 1 dodatkowego przypadku wystąpienia zapalenia nosogardzieli.

Parametr NNT dla zdarzenia niepożądanego takiego jak bezsenność wynosi 50 (95% CI: 21; 125), co oznacza, że lecząc 50 pacjentów TIO 5 μ g+SOC zamiast PL+SOC przez okres 48 tygodni uda się uniknąć 1 dodatkowego przypadku wystąpienia bezsenności.

Należy podkreślić, iż wysoka górna granica przedziału ufności pozwala wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

Wśród pacjentów leczonych TIO 5 μ g+SOC obserwowano wyższe w porównaniu z grupą PL+SOC odsetki pacjentów, u których wystąpiły infekcje dróg oddechowych, infekcje górnych dróg oddechowych oraz dysfonia. Obliczone dla niniejszych zdarzeń ilorazy szans nie są istotne statystycznie.

5.8.8. Nieprawidłowości w wartościach parametrów laboratoryjnych, ciśnienia tętniczego, tętna oraz EKG

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33.

Nieprawidłowości w wartościach ciśnienia tętniczego, tętna oraz EKG podczas 48 tyg. leczenia (PrimoTina 1, PrimoTina 2)

Badanie	Punkt końcowy
PrimoTina 1 (IIA)	Autorzy publikacji Kerstjens 2012 odnotowali, iż analizowane grupy terapeutyczne (TIO 5 μ g+SOC vs PL+SOC) są porównywalne pod względem nieprawidłowości w wartościach parametrów laboratoryjnych, wartościach ciśnienia tętniczego, pulsu oraz wyników badania EKG.
PrimoTina 2 (IIA)	
Grade	Średnia*

*Ze względu na sposób przedstawienia wyników niemożliwe było przeprowadzenie obliczeń statystycznych dla niniejszego punktu końcowego.

6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TIO 5 μ G+SOC VS PL+SOC W LECZENIU ASTMY PODCZAS 8 TYGODNI LECZENIA

6.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne spełniające predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu (*Kerstjens 2011*).

W niniejszym eksperymencie bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną tiotropium podawanego w dawce 5 μ g oraz w dawce 10 μ g jako terapii dodanej (*add on*) do stosowanego dotychczas leczenia (*SOC- standard of care*) w porównaniu z placebo, jako terapii dodanej (*add on*) do stosowanego dotychczas leczenia (*SOC*) u:

- dorosłych pacjentów z astmą przewlekłą, ciężką, niewłaściwie kontrolowaną, którzy są obecnie leczeni wGKS (\geq 800 μ g budesonidu/dobę lub innym wGKS w równoważnej dawce) w skojarzeniu z LABA.

Tiotropium w dawce 10 μ g nie stanowi przedmiotu analizy głównej (zostało uwzględnione jedynie w poszerzonej ocenie bezpieczeństwa).

Poniżej przedstawiono tabelaryczną charakterystykę badania *Kerstjens 2011*.

Tabela 34.
Charakterystyka badania włączonego do analizy (*Kerstjens 2011*)

Badanie		<i>Kerstjens 2011 (II A)</i>
Ocena w skali Jadad		5 punktów*
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe
Metodyka	Rodzaj badania	Randomizowane badanie kliniczne z podwójnym zaślepieniem, badanie typu <i>cross-over</i> (podtyp II A)
	Opis randomizacji	Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1:1 do następujących grup interwencyjnych: TIO 5 μ g + SOC vs TIO 10 μ g + SOC vs PL + SOC. Przeprowadzono randomizację blokową. Liczba bloków przypadających na ośrodek wyniosła 6. Nie zastosowano innej niż niniejsza stratyfikacji pacjentów. W procedurze randomizacji wykorzystano system PMX CTM.
	Zaślepienie	Zastosowano procedurę podwójnego zaślepienia (<i>double-blind</i>). Wszystkie leki oceniane w badaniu były zawarte w zestawie dla określonego pacjenta z numerem badania oraz numerem leku.
	Hipoteza badawcza	Dla pierwszorzędnego punktu końcowego (<i>peak FEV₁</i>) badanie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> umożliwiającej wykazanie wyższości TIO 5 i 10 μ g + SOC nad PL + SOC oraz <i>noninferiority</i> dla porównania TIO 5 μ g+SOC vs TIO 10 μ g+SOC. Każdy krok był uznany za potwierdzony, tylko jeśli wszystkie wcześniejsze kroki zakończyły się sukcesem. Ocena pozostałych parametrów spirometrycznych również została zaprojektowana w metodyce <i>superiority</i> dla porównania TIO μ g + SCO nad PL + SCO.
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Natężona objętość wydechu pierwszo sekundowa (<i>FEV₁</i>): <ul style="list-style-type: none"> ➤ Wartość <i>FEV₁</i> mierzona przy najwyższym stężeniu leku („<i>peak</i>”) – pierwszorzędowy punkt końcowy;

Badanie	Kerstjens 2011 (II A)
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Wartość FEV₁ mierzona przy niskim stężeniu leku („trough”); ➤ Poranna i wieczorna domowa wartość parametru FEV₁; ➤ Pole pod krzywą FEV₁ AUC_(0-3h) oraz FEV₁ AUC_(0-24h); ▪ Natężona pojemność życiowa (FVC): <ul style="list-style-type: none"> ➤ Wartość FVC mierzona przy najwyższym stężeniu leku („peak”); ➤ Wartość FVC mierzona przy niskim stężeniu leku („trough”); ➤ Pole pod krzywą FVC AUC_(0-3h); ▪ Szczytowy przepływ wydechowy (PEF): <ul style="list-style-type: none"> ➤ Wartość PEF mierzona rano; ➤ Wartość PEF mierzona wieczorem; ▪ Zastosowanie leczenia doraźnego; ▪ Jakość życia wg Mini-AQLQ; ▪ Kontrola objawów astmy wg kwestionariusza ACQ; ▪ Utrata pacjentów z badania; ▪ Zdarzenia niepożądane ogółem; ▪ Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; ▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane; ▪ Zdarzenia niepożądane występujące u \geq2% pacjentów; ▪ Parametry laboratoryjne, nieprawidłowości w wartościach ciśnienia tętniczego, tętna oraz EKG.
Informacje o utracie pacjentów z badania	Zostały przedstawione szczegółowo, wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.
Populacja ITT	W ocenie skuteczności oraz bezpieczeństwa zachowano#
Utrata pacjentów z badania^^	Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio 3,8% w grupie TIO 5 µg + SOC oraz 1,9% w grupie PL+SOC
Źródła finansowania	Boehringer Ingelheim oraz Pfizer
Publikacje do badania	Kerstjens 2011 [4]
Identyfikator badania	NCT 00365560

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

#Jedynie ocena punktu końcowego: FEV₁AUC_(0-24h) przeprowadzona została w podgrupie pacjentów;

^^Przedstawiono jedynie dla grup będących przedmiotem niniejszej analizy.

6.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania Kerstjens 2011 przedstawiono poniżej.

Tabela 35.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (Kerstjens 2011)

	Kerstjens 2011 (II A)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci, którzy udzieliли pisemnie zgody na udział w badaniu przed rozpoczęciem jakichkolwiek związanych z nim procedur; • Kobiety i mężczyźni w wieku 18-75 lat; • Pacjenci z co najmniej 5-letnią historią astmy oraz aktualna diagnoza ciężkiej, przewlekłej astmy; • Pacjenci ze stałą obturacją oraz objawami (ocena \geq1,5 w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ (<i>Asthma Control Questionnaire</i>, FEV₁ po bronchodilatorze \leq80% wartości należytnej, FVC \leq70% w ciągu 30 minut po 4 x 100 µg inhalacjach salbutamolu na wejściu) pomimo terapii wysokimi dawkami wziewnymi glikokortykosteroidami (\geq800 µg budesonidu lub odpowiednik) lub lekami z grupy LABA;

Kerstjens 2011 (II A)	
	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci niepalący lub niepalący od roku z historią palenia tytoniu poniżej 10 paczko-lat.; • Pacjenci zdolni do wdychania leku we właściwy sposób za pomocą inhalatora Respimat®; • Pacjenci zdolni do wykonania technicznie akceptowalnych testów czynności płuc oraz pomiaru PEF i FEV₁ za pomocą elektronicznego pikfłometru i zdolni do przeprowadzenia wszystkich niezbędnych zapisów w dzienniczku elektronicznym, stanowiącym część elektronicznego pikfłometru.
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z poważnymi chorobami innymi niż astma; • Pacjenci z istotnymi klinicznie nieprawidłowościami w zakresie parametrów hematologicznych lub chemicznych krwi; • Pacjenci z niedawną historią (\leq 6 miesięcy) zawału mięśnia sercowego; • Pacjenci hospitalizowani z powodu niewydolności serca w ciągu ostatniego roku (NYHA III i IV); • Pacjenci z niestabilną lub zagrażającą życiu arytmią serca bądź arytmią serca wymagającą interwencji lub zmiany leczenia w ciągu ostatniego roku; • Pacjenci z nowotworem, którzy przeszli resekcję, radioterapię lub chemioterapię w ciągu ostatnich 5 lat, za wyjątkiem raka podstawnokomórkowego; • Pacjenci z chorobami płuc innymi niż astma (np. POChP); • Pacjenci z potwierdzoną, aktywną gruźlicą płuc; • Pacjenci znacząco nadużywający alkohol lub narkotyki w ciągu ostatnich 2 lat; • Pacjenci, którzy przeszli torakotomię z resekcją płuc; • Pacjenci, którzy uczestniczyli w programie rehabilitacji oddechowej; • Pacjenci leczeni produktem leczniczym Xolair® (omalizumab); • Pacjenci przyjmujący glikokortykosteroidy w postaci doustnej w stałych dawkach przekraczających 5 mg/d prednizolonu lub odpowiedników prednizolonu przyjmowanych codziennie lub 10 mg/d prednizolonu lub odpowiedników prednizolonu co drugi dzień; • Pacjenci leczeni β-blokerami, za wyjątkiem miejscowych selektywnych β-blokerów podawanych do oczu; • Pacjenci ze znaną nadwrażliwością na leki antycholinergiczne lub składowe tiotropium w postaci roztworu do inhalacji; • Kobiety w wieku przedmenopauzalnym (ostatnia menstruacja \leq 1 rok przed podpisaniem zgody), które nie przeszły sterylizacji chirurgicznej, kobiety w ciąży lub karmiące piersią, kobiety o potencjale rozrodczym niestosujące akceptowalnych metod antykoncepcji oraz nieplanujące stosowania antykoncepcji podczas trwania badania i nie wyrażające zgody na okresowe stosowanie testów ciążyowych podczas uczestnictwa w badaniu; • Pacjenci, u których stosowano oceniany lek w ciągu miesiąca lub co najmniej 6 okresów półtrwania leku przed pierwszą wizytą; • Pacjenci leczeni długodziałającym lekiem antycholinergicznym: tiotropium (Spiriva®) w ciągu 4 tygodni przed pierwszą wizytą; • Pacjenci z infekcjami dróg oddechowych w ciągu 4 tygodni przed wizytą skryningową (wizyta 1) bądź podczas 2-tygodniowego okresu wstępnego; • Pacjenci obecnie biorący udział w innych badaniach; • Pacjenci z przerostem gruczołu krokowego, niedrożnością szyjki pęcherza moczowego lub jaskrą wąskiego kąta przesaczenia; • Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny \leq 50 mL/min); • Pacjenci leczeni blokerami TNF-alfa.

Charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do badania *Kerstjens 2011* przedstawiono dla populacji ogółem. Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Kerstjens 2011)

Parametr		Kerstjens 2011 (IIA)
		TIO 5 µg/TIO 10 µg/PL
Liczebność populacji, N		107
Średni wiek w latach, (SD)		54,8 (11,7)
Płeć, n (%)	Mężczyźni	49* (45,8)*
	Kobiety	58 (54,2)
Historia palenia tytoniu, n:(%)	Niepalący wcześniej	73 (68,2)
	Byli palacze	34 (31,8)
Średnia długość palenia, paczko-lat. (SD)		5,6 (0-9,0)
Średni wiek wystąpienia astmy w latach, (SD)		25,2 (18,5)
Średni czas trwania astmy w latach, (SD)		29,7 (16,8)
Średnia liczba punktów wg kwestionariusza Mini-AQLQ, (SD)		4,8 (1,1)
Pacjenci stosujący ICS + LABA, zgodnie z protokołem, (%)		100
Średnia dawka ICS (µg)		1235 (749)
Pacjenci stosujący szybko działające β2-mimetyki, n (%)		82,4* (77)
Średnia dzienna liczba rozpyleń szybko działających β2-mimetyków, (SD)		3,9 (3,6)
Zastosowane uprzednio: leczenie, n (%)	Krótko działające leki antycholinergiczne [^]	22* (21)
	Teofilina	14* (13)
	Leki antyleukotrienowe	14* (13)
	Leki przeciwhistaminowe	24* (22)
FEV ₁ (% wartości przewidywanej)	Przed bronchodilatorem, średnia (SD)	58,0 (11,6)
	<35%, n (%)	5 (4,7)
	35%-50%, n (%)	20 (18,7)
	50%-60%, n (%)	29 (27,1)
	>60%, n (%)	53 (49,5)
	Po bronchodilatorze, średnia (SD)	65,3 (11,4)
Średnia wartość należnej FEV ₁ przed zastosowaniem bronchodilatora [^] w % (SD)		58,0 (11,6)
Kategorie należnej, procentowej wartości FEV ₁	<35%, n (%)	5 (4,7)
	35%-50%, n (%)	20 (18,7)
	50%-60%, n (%)	29 (27,1)
	>60%, n (%)	53 (49,5)
Średnia wartość należnej FEV ₁ po bronchodilatorze w %, (SD)		65,3 (11,4)
Średnia wartość FEV ₁ / FVC w % (SD)	Przed zastosowaniem bronchodilatora	56,1 (9,5)
	Po bronchodilatorze	57,9 (8,7)

Parametr	Kerstjens 2011 (IIA)
	TIO 5 μ g/TIO 10 μ g/PL
Średnia wartość FEV ₁ podczas badania odwracalności oskrzeli po bronchodilatatorze w mL (SD)	218 (0,22)
Średnia wartość należnej FEV ₁ , % wartość wyjściowa	14,0 (14,4)
Średnia wartość należnej PFF w % _z (SD)	72,2 (18)

*Obliczone na podstawie dostępnych danych; ^Zaprzestano ich stosowania podczas trwania badania

6.3. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanych w badaniu Kerstjens 2011.

Tabela 37.
Charakterystyka interwencji (Kerstjens 2011)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Forma podania leku	Okres leczenia	Czas trwania badania
Kerstjens 2011 (IIA)	TIO 5 μ g+ SOC*	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Inhalacja tiotropium jako terapia dodana (<i>add on</i>) do stosowanego dotychczas leczenia [SOC - <i>standard of care</i>] wziewnymi glikokortykosteroidami w wysokich dawkach (\geq 800 μg budezonidu/dobę lub innym wGKS w równoważnej dawce) w skojarzeniu z LABA ➤ Tiotropium stosowano w dawce 5 μg (2 wdechy po 2,5 μg), raz na dobę, rano, przy użyciu inhalatora Respimat. <p>Terapia SOC uwzględniała ponadto leczenie teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi, doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach.</p>		8 tyg.*	24 tyg.
	PL+ SOC*	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Inhalacja placebo jako terapia dodana (<i>add on</i>) do stosowanego dotychczas leczenia [SOC - <i>standard of care</i>] wziewnymi glikokortykosteroidami w wysokich dawkach (\geq 800 μg budezonidu/dobę lub innym wGKS w równoważnej dawce) w skojarzeniu z LABA ➤ Placebo, 2 wdechy, raz na dobę, rano, z inhalatora Respimat. <p>Terapia SOC uwzględniała ponadto leczenie teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi, doustnymi GKS, które stosowano w stałych dawkach.</p>		8 tyg.*	

*Badanie typu *cross-over*

W badaniu Kerstjens 2011 po 2 tygodniowym okresie *run-in*, nastąpiła randomizacja pacjentów

do 24-tygodniowego badania prowadzonego w schemacie *cross-over*. Każda z analizowanych interwencji podawana była przez okres 8 tygodni (TIO 5 μ g + SOC, TIO 10 μ g + SOC, PL + SOC). Pomiedzy analizowanymi interwencjami nie wprowadzono okresu *wash-out*. Tiotropium w dawce 10 μ g nie stanowi przedmiotu analizy głównej, przedstawione zostało dodatkowo w poszerzonej ocenie bezpieczeństwa.

W czasie badania dozwolone było stosowanie ratunkowo salbutamolu w dawce 100 μ g/rozpylenie, podawanego za pomocą inhalatora MDI (*metered-dose inhaler*).

6.4. Skuteczność kliniczna

Szczegółowe informacje dotyczące ocenianych punktów końcowych w badaniu *Kerstjens 2011* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38.
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (*Kerstjens 2011*)

Punkt końcowy	Definicja	Porównywane interwencje	Sposób przedstawienia wyników
Wartość FEV₁ peak	<p>Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV₁) to objętość powietrza wydychanego w pierwszej sekundzie natężonego wydechu, mierzona za pomocą spirometru.</p> <p>Głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu jest wartość FEV₁ peak (pierwszorzędowy punkt końcowy).</p> <p>Wartość FEV₁ mierzona była przy najwyższym stężeniu leku tzn. 3 godziny po podaniu preparatu.</p> <p>Wynik przedstawiono, jako różnicę średnich zmian po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej, zarówno w grupie eksperymentalnej jak również kontrolnej.</p> <p>Wyjściowa wartość FEV₁ mierzona była w momencie randomizacji (wizyta 2), rano, 10 minut przed podaniem ocenianych interwencji.</p> <p>Punkt końcowy oceniano na każdej wizycie podczas 8 tygodniowego okresu leczenia.</p> <p>Wyniki przedstawiono jako różnicę średnich zmian wraz z 95% CI.</p>	TIO 5 μ g + SOC* vs PL + SOC*	MD (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)
Wartość FEV₁ trough	<p>Wartość FEV₁ mierzona była przy najniższym stężeniu leku.</p> <p>Wynik przedstawiono, jako różnicę średnich zmian po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej, zarówno w grupie eksperymentalnej jak również kontrolnej.</p> <p>Wyjściowa wartość FEV₁ mierzona była w momencie randomizacji (wizyta 2), rano, 10 minut przed podaniem ocenianych interwencji.</p> <p>Punkt końcowy oceniano na każdej wizycie podczas 8 tygodniowego okresu leczenia.</p> <p>Wyniki przedstawiono, jako różnicę średnich zmian wraz z 95% CI.</p>	TIO 5 μ g + SOC* vs PL + SOC*	MD (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)

Punkt końcowy	Definicja	Porównywane interwencje	Sposób przedstawienia wyników
Pole pod krzywą AUC (FEV₁)	Standaryzowane pole pod krzywą dla FEV ₁ w przedziałach czasowych: 0 – 3 h oraz 0-24 h (w podgrupie pacjentów) po dawce [mL]. Wyniki przedstawiono jako różnicę średnich zmian wraz z 95% CI.	TIO 5µg + SOC* vs PL + SOC*	MD (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)
Poranna i wieczorna wartość FEV₁ mierzony przez pacjenta	Domowa analiza parametru FEV ₁ przeprowadzona została za pomocą AsthmaMonitor® AM2+. Analizę przeprowadzano rano i wieczorem. Wyniki przedstawiono, jako różnicę średnich zmian wraz z 95% CI.	TIO 5 µg + SOC* vs PL + SOC*	MD (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)
Wartości FVC peak	Natężona pojemność życiowa (FVC) oznacza największą objętość powietrza wydmuchniętą przy maksymalnym wysiłku wydechowym, po możliwie najgłębszym wdechu. Niniejszy punkt końcowy oceniano podczas najwyższego stężenia leku tzn. 3 godziny po zastosowaniu ocenianych preparatów. Punkt końcowy oceniano na każdej wizycie podczas 8 tygodniowego okresu leczenia. Wyniki przedstawiono, jako różnicę średnich zmian wraz z 95% CI dla 4-8 tygodnia leczenia.	TIO 5µg + SOC* vs PL + SOC*	MD (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)
Wartości FVC trough	Natężona pojemność życiowa (FVC) analizowana była podczas najniższego stężenia leku. Punkt końcowy oceniano na każdej wizycie podczas 8 tygodniowego okresu leczenia. Wyniki przedstawiono jako różnicę średnich zmian wraz z 95% CI.	TIO 5 µg + SOC* vs PL + SOC*	MD (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)
Pole pod krzywą AUC (FVC)	Standaryzowane pole pod krzywą dla FVC w przedziale czasowym: 0 – 3 h po dawce [mL]. Wyniki przedstawiono, jako różnicę średnich zmian wraz z 95% CI.	TIO 5 µg + SOC* vs PL + SOC*	MD (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)
Wartość PEF	Szczytowy przepływ wydechowy, czyli maksymalną prędkość przepływu powietrza, jaką jesteśmy w stanie uzyskać podczas wydechu mierzono codziennie, przedstawiano jako wartość średnią po każdym tygodniu leczenia. Niniejszy punkt końcowy oceniano rano oraz wieczorem. Analiza tygodniowych średnich wartości parametru PEF została przeprowadzona z wyłączeniem pierwszych 3 tygodni leczenia w celu uniknięcia efektu „przeniesienia” (carryover) ze względu na metodykę badania (badanie cross-over bez okresu wash-out pomiędzy analizowanymi interwencjami). Wyniki przedstawiono, jako różnicę średnich zmian wraz z 95% CI dla 4-8 tygodnia leczenia.	TIO 5 µg + SOC* vs PL + SOC*	MD (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)

Punkt końcowy	Definicja	Porównywane interwencje	Sposób przedstawienia wyników
Zastosowanie leczenia doraźnego	Średnie zmiany w częstości zastosowania leczenia doraźnego. Leczenie doraźne rozumiano, jako zastosowanie salbutamolu w dawce 100 µg/dawkę. Niniejszy punkt końcowy oceniano podczas 8 tygodni leczenia. Wyniki przedstawiono, jako średnia zmiana.	TIO 5 µg + SOC* vs PL + SOC*	MD (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)
Kontrola objawów wg kwestionariusza ACQ	Kwestionariusz ACQ (<i>Asthma Control Questionnaire</i>) ma na celu ocenę przez pacjentów stopnia kontroli objawów astmy. Niniejszy punkt końcowy oceniano podczas 8 tygodni leczenia. Wyniki przedstawiono, jako średnia zmiana.	TIO 5 µg + SOC* vs PL + SOC*	MD (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)
Jakość życia wg Mini-AQLQ	Kwestionariusz mini-AQLQ został opracowany na podstawie kwestionariusza AQLQ, przez eliminację pytań mających niski wkład do ogólnego wyniku oraz połączenie niektórych szczegółowych pytań w jedno ogólniejsze; dzięki temu liczba pytań została skrócona do 15. Obejmuje 4 domeny: aktywność, strefę emocjonalną, znaczenie czynników środowiskowych oraz objawy. Wyniki przedstawiono, jako średnia zmiana.	TIO 5 µg + SOC* vs PL + SOC*	MD (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)

*Wziewne glikokortykosteroidy w wysokich dawkach (\geq 800 µg budesonidu/dobę lub innym wGKS w równoważnej dawce) w skojarzeniu z LABA, ponadto dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi oraz doustnymi GKS

6.4.1. Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV₁)

Wyniki oceny skuteczności w zakresie natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁) przedstawiono w postaci *trough* FEV₁ (wartość mierzona przy niskim stężeniu leku) oraz *peak* FEV₁ (wartość mierzona przy najwyższym stężeniu leku, tzn. 3 godziny po zastosowaniu preparatu) podczas 8 tygodni leczenia.

Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 39.
Różnica średnich zmian wartości parametru FEV₁ podczas 8 tygodni leczenia (Kerstjens 2011)

Badanie	Interwencja	N	Różnica średnich zmian po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej [mL] (95% CI), p [^]	GRADE
Wartość FEV₁ peak				
<i>Kerstjens 2011 (II-A)</i>	TIO 5 µg + SOC*	104	139 (96; 181); p<0,001 ^{^^}	wysoka
	PL + SOC*	103		
Wartość FEV₁ trough				
<i>Kerstjens 2011 (II-A)</i>	TIO 5 µg + SOC*	104	86 (41; 132); p<0,001 ^{^^}	wysoka
	PL + SOC*	103		

*Wzięte glikokortykosteroidy w wysokich dawkach (\geq 800 µg budesonidu/dobę lub innym wGKS w równoważnej dawce) w skojarzeniu z LABA, ponadto dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi oraz doustnymi GKS; [^]Obliczone przez autorów badania Kerstjens 2011; ^{^^} Wynik istotny statystycznie

Pomiędzy analizowanymi grupami (TIO 5 µg vs PL) autorzy badania Kerstjens 2011 odnotowali istotne statystycznie różnice wartości trough FEV₁ oraz wartości peak FEV₁ podczas ocenianego okresu obserwacji (8 tyg.) na korzyść analizowanej interwencji.

Obliczone przez autorów badania Kerstjens 2011 różnice średnich zmian wartości trough FEV₁ oraz wartości peak FEV₁ są znamienne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji i wynoszą odpowiednio 139 (95% CI: 96; 181), p<0,001 oraz 86 (95% CI:41; 132), p<0,001.

W badaniu Kerstjens 2011 dokonano również domowej analizy parametru FEV₁ za pomocą Asthma Monitor® AM2+. Pomiary dokonywane były przez pacjentów rano i wieczorem.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 40.
Różnica średnich zmian w ogólnej porannej i wieczornej domowej wartości parametru FEV₁; pomiary dokonywane w domu przez pacjenta (Kerstjens 2011)

Badanie	Interwencja	N	Różnica średnich zmian po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej [mL] (SE), p [^]	GRADE
Ogólna poranna wartość FEV₁				
<i>Kerstjens 2011 (II-A)</i>	TIO 5 µg + SOC*	104	-0,02 (0,02); p=0,3912	wysoka
	PL + SOC*	103		
Ogólna wieczorna wartość FEV₁				
<i>Kerstjens 2011 (II-A)</i>	TIO 5 µg + SOC*	104	-0,06 (0,02); p=0,0018 ^{^^}	wysoka
	PL + SOC*	103		

*Wzięte glikokortykosteroidy w wysokich dawkach (\geq 800 µg budesonidu/dobę lub innym wGKS

w równoważnej dawce) w skojarzeniu z LABA, ponadto dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi oraz doustnymi GKS; ^Obliczono przez autorów badania Kerstjens 2011; ^^ Wynik istotny statystycznie

Istotnie statystycznie wyższe domowe wartości FEV₁ po leczeniu TIO 5 µg + SOC w porównaniu z PL + SOC uzyskano podczas pomiarów dokonywanych w godzinach wieczornych (p=0,0018). Natomiast podczas pomiarów porannych autorzy badania Kerstjens 2011 nie uzyskali znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami (p=0,3912).

6.4.1. Pole pod krzywą AUC (FEV₁)

W próbie klinicznej oceniano punkt końcowy FEV₁ AUC_(0-3 h) oraz FEV₁ AUC_(0-24 h) z uwzględnieniem 8-tygodniowego okresu leczenia. Analizę dla punktu końcowego FEV₁ AUC_(0-24 h) przeprowadzono w podgrupie pacjentów, u których przeprowadzono 24-godziną ocenę spirometryczną.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli.

Tabela 41.
Różnica średnich zmian wartości wartości AUC_(0-3 h) FEV₁, FEV₁ AUC_(0-24 h) podczas 8 tygodni leczenia (Kerstjens 2011)

Badanie	Interwencja	N	Różnica średnich zmian po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej [mL] (95% CI), p [^]	GRADE
FEV₁ AUC_(0-3 h)				
Kerstjens 2011 (II A)	TIO 5 µg + SOC*	104	126 (87; 165); p<0,001^^	wysoka
	PL + SOC*	103		
FEV₁ AUC_(0-24 h)				
Kerstjens 2011 (II A)	TIO 5 µg + SOC*	64	86 (35; 138); p=0,001^^	średnia#
	PL + SOC*	64		

*Wziewne glikokortykosteroidy w wysokich dawkach (\geq 800 µg budezonidu/dobę lub innym wGKS w równoważnej dawce) w skojarzeniu z LABA, ponadto dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi oraz doustnymi GKS; ^Obliczono przez autorów badania Kerstjens 2011; ^^ Wynik istotny statystycznie;

Wśród pacjentów leczonych TIO 5 µg + SOC odnotowano istotnie statystycznie większe niż w grupie PL + SOC pole pod krzywą AUC_(0-3 h) FEV₁ podczas 8-tygodniowego okresu leczenia (p<0,001).

Ponadto wykonana przez autorów badania analiza w podgrupie pacjentów, u których przeprowadzono 24-godziną ocenę, wykazała, iż leczenie TIO 5 µg + SOC związane jest z istotnie wyższym w porównaniu z PL + SOC polem pod krzywą: FEV₁ AUC_(0-24h) (p=0,001).

6.4.2. Natężona pojemność życiowa (FVC)

Wyniki oceny skuteczności w zakresie natężonej pojemności życiowej (FVC), wyrażone jako *trough* FVC (mierzone przy najniższym stężeniu leku) oraz *peak* FVC (mierzone przy najwyższym stężeniu leku) podczas 8 tyg. leczenia, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42.
Różnica średnich zmian wartości parametru FVC podczas 8 tygodni leczenia (Kerstjens 2011)

Badanie	Interwencja	N	Różnica średnich zmian po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej [mL] (95% CI), p [^]	GRADE
Wartość FVC peak				
Kerstjens 2011 (II A)	TIO 5 µg + SOC*	104	121 (67; 175); p<0,001 ^{^^}	wysoka
	PL + SOC*	103		
Wartość FVC trough				
Kerstjens 2011 (II A)	TIO 5 µg + SOC*	104	127 (67; 187); p<0,001 ^{^^}	wysoka
	PL + SOC*	103		

*Wziewne glikokortykosteroidy w wysokich dawkach (\geq 800 µg budezonidu/dobę lub innym wGKS w równoważnej dawce) w skojarzeniu z LABA, ponadto dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi oraz doustnymi GKS; [^]Obliczone przez autorów badania Kerstjens 2011; ^{^^} Wynik istotny statystycznie

Pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (TIO 5 µg + SOC vs PL + SOC) autorzy badania Kerstjens 2011 odnotowali istotne statystycznie różnice wartości *trough* FVC oraz wartości *peak* FVC podczas ocenianego okresu obserwacji na korzyść analizowanej interwencji.

Obliczone przez autorów badania różnice średnich zmian wartości *trough* FVC oraz *peak* FVC są znamienne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji i wynoszą odpowiednio 121 (95% CI: 67; 175), p<0,001 oraz 127 (95% CI: 67; 187), p<0,001.

6.4.3. Pole pod krzywą AUC (FVC)

Wyniki oceny skuteczności w zakresie natężonej pojemności życiowej (FVC), wyrażona jako różnice średnich zmian w AUC_{0-3h} FVC podczas 8 tygodni leczenia, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43.
Różnica średnich zmian wartości wartości AUC (0-3 h) FVC podczas 8 tygodni leczenia (Kerstjens 2011)

Badanie	Interwencja	N	Różnica średnich zmian po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej [mL] (95% CI), p [^]	GRADE
Wartość FVC peak				
Kerstjens 2011 (II A)	TIO 5 µg + SOC*	104	116 (69; 163); p<0,001 ^{^^}	wysoka
	PL + SOC*	103		

*Wziewne glikokortykosteroidy w wysokich dawkach (\geq 800 µg budesonidu/dobę lub innym wGKS w równoważnej dawce) w skojarzeniu z LABA, ponadto dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwcukrotienowymi oraz doustnymi GKS; [^]Obliczono przez autorów badania Kerstjens 2011; ^{^^} Wynik istotny statystycznie

Po 8 tygodniach leczenia pacjenci leczeni TIO 5 µg + SOC uzyskiwali istotnie statystycznie wyższe wartości AUC_{0-3h} FVC niż chorzy leczeni PL + SOC (p<0,001).

6.4.4. Szczytowy przepływ wydechowy (PEF)

Autorzy próby klinicznej Kerstjens 2011 poddali ocenie wartości parametru PEF mierzonego rano i wieczorem. Szczytowy przepływ wydechowy przedstawiono, jako średnią dla 4-8 tygodnia leczenia.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 44.
Różnica średnich zmian wartości parametru PEF podczas 4-8 tygodni leczenia (Kerstjens 2011)

Badanie	Interwencja	N	Różnica średnich zmian po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej [L/min] (95% CI), p [^]	GRADE
Wartość PEF mierzona rano				
Kerstjens 2011 (II A)	TIO 5 µg + SOC*	104	7,9 (1,2; 14,7); p=0,02 ^{^^}	wysoka
	PL + SOC*	103		
Wartość PEF mierzona wieczorem				
Kerstjens 2011 (II A)	TIO 5 µg + SOC*	104	14,7 (6,8; 22,5); p<0,001 ^{^^}	wysoka
	PL + SOC*	103		

*Wziewne glikokortykosteroidy w wysokich dawkach (\geq 800 µg budesonidu/dobę lub innym wGKS w równoważnej dawce) w skojarzeniu z LABA, ponadto dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o

przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi oraz doustnymi GKS; ^Obliczono przez autorów badania Kerstjens 2011; ^^ Wynik istotny statystycznie

Leczenie TIO 5 μ g + SOC skutkuje istotnym statystycznie zwiększeniem wartości PEF mierzonej rano oraz wieczorem w porównaniu z grupą leczoną PL + SOC. Obliczone przez autorów badania różnice średnich zmian dla wartości PEF mierzonej rano i wieczorem wynoszą odpowiednio: 7,9 (95% CI: 1,2; 14,7), $p = 0,02$ oraz 14,7 (95% CI: 6,8; 22,5), $p < 0,001$.

6.4.5. Zastosowanie leczenia doraźnego

W próbie klinicznej Kerstjens 2011 oceniano częstość zastosowania leczenia doraźnego (*rescue medication*). W badaniu analizowano średnią zmianę w liczbie zastosowanych doraźnie dawek leku (inhalacji)/dzień, zarówno w grupie eksperymentalnej, jak również kontrolnej.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45.
Różnica średnich zmian w częstości zastosowania leczenia doraźnego (Kerstjens 2011)

Badanie	Parametr/okres leczenia	I	N	Średnia zmiana (SD ^{**})	Różnica średnich zmian [liczba wzięć/dobę] (95% CI) ^{**}	GRADE
Kerstjens (II A)	Zmiana częstości stosowania leków ratunkowych w ciągu dnia – zmiana po 1 tyg.	TIO 5 μ g + SOC*	104	-1,61 (1,84)	-0,46 (-0,96; 0,04)	wysoka
		PL + SOC*	103	-1,15 (1,83)		
	Zmiana częstości stosowania leków ratunkowych w ciągu dnia – zmiana po 2 tyg.	TIO 5 μ g + SOC*	104	-1,33 (1,63)	-0,29 (-0,73; 0,15)	wysoka
		PL + SOC*	103	-1,04 (1,62)		
	Zmiana częstości stosowania leków ratunkowych w ciągu dnia – zmiana po 3 tyg.	TIO 5 μ g + SOC*	104	-1,25 (1,94)	-0,24 (-0,78; 0,3)	wysoka
		PL + SOC*	103	-1,01 (2,03)		
	Zmiana częstości stosowania leków ratunkowych w ciągu dnia – zmiana po 4 tyg.	TIO 5 μ g + SOC*	104	-1,24 (1,63)	-0,25 (-0,69; 0,19)	wysoka
		PL + SOC*	103	-0,99 (1,62)		
	Zmiana częstości stosowania leków ratunkowych w ciągu dnia – zmiana po 5 tyg.	TIO 5 μ g + SOC*	104	-1,20 (1,53)	-0,17 (-0,59; 0,25)	wysoka
		PL + SOC*	103	-1,03 (1,52)		
	Zmiana częstości stosowania leków ratunkowych w ciągu dnia – zmiana po 6 tyg.	TIO 5 μ g + SOC*	104	-1,30 (1,53)	-0,2 (-0,62; 0,22)	wysoka
		PL + SOC*	103	-1,1 (1,52)		

Badanie	Parametr/okres leczenia	I	N	Średnia zmiana (SD ^{**})	Różnica średnich zmian [liczba wziewów/dobę] (95% CI) ^{**}	GRADE
	Zmiana częstości stosowania leków ratunkowych w ciągu dnia – zmiana po 7 tyg.	TIO 5 μ g + SOC*	104	-1,30 (1,63)	-0,28 (-0,71; 0,15)	wysoka
		PL + SOC*	103	-1,02 (1,52)		
	Zmiana częstości stosowania leków ratunkowych w ciągu dnia – zmiana po 8 tyg.	TIO 5 μ g + SOC*	104	-1,19 (1,53)	-0,17 (-0,59; 0,25)	wysoka
		PL + SOC*	103	-1,02 (1,52)		
	Zmiana częstości stosowania leków ratunkowych w ciągu dnia – zmiana po 9 tyg.	TIO 5 μ g + SOC*	104	-1,21 (1,53)	-0,09 (-0,51; 0,33)	wysoka
		PL + SOC*	103	-1,12 (1,52)		

*Wziewne glikokortykosteroidy w wysokich dawkach (\geq 800 μ g budezonidu/dobę lub innym wGKS w równoważnej dawce) w skojarzeniu z LABA, ponadto dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi oraz doustnymi GKS; **Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (TIO 5 μ g + SOC vs PL +SOC) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie stosowania leków ratunkowych w przypadku analizowanych okresów leczenia.

6.4.6. Jakość życia wg Mini-AQLQ

Autorzy badania *Kerstjens 2011* oceniali jakość życia pacjentów za pomocą kwestionariusza Mini-AQLQ podczas 8-tygodniowego okresu leczenia.

W tabeli poniżej przedstawiono, obliczone na podstawie dostępnych danych, wielkości średniej zmiany wyniku Mini-AQLQ ogółem oraz w 4 domenach: aktywności, strefy emocjonalnej, znaczenia czynników środowiskowych oraz objawów podczas 8 tygodni leczenia względem wartości wyjściowej.

Tabela 46. Różnica średnich zmian w liczbie punktów wg Mini-AQLQ ogółem oraz w poszczególnych domenach podczas 8-tygodni leczenia (*Kerstjens 2011*)

Badanie	Parametr	I	N	Średnia zmiana (SD ^{**})	Różnica średnich zmian ^{**} [pkt] (95% CI)	GRADE
<i>Kerstjens 2011 (IIA)</i>	Mini-AQLQ ogółem	TIO 5 μ g + SOC*	104	0,21 (0,49)	0,1 (-0,03; 0,23)	wysoka
		PL + SOC*	103	0,11 (0,50)		
	Mini-AQLQ, aktywność	TIO 5 μ g + SOC*	104	0,20 (0,60)	0,08 (-0,08; 0,24)	wysoka
		PL + SOC*	103	0,12 (0,61)		

Badanie	Parametr	I	N	Średnia zmiana (SD**)	Różnica średnich zmian** [pkt] (95% CI)	GRADE
	Mini-AQLQ, strefa emocjonalna	TIO 5 μ g + SOC*	104	0,20 (0,63)	0,21 (0,04; 0,38)	wysoka
		PL + SOC*	103	-0,01 (0,64)		
	Mini-AQLQ, czynniki środowiskowe	TIO 5 μ g + SOC*	104	0,14 (0,60)	0,05 (-0,11; 0,21)	wysoka
		PL + SOC*	103	0,09 (0,61)		
	Mini-AQLQ, objawy	TIO 5 μ g + SOC*	104	0,26 (0,60)	0,07 (-0,09; 0,23)	wysoka
		PL + SOC*	103	0,19 (0,61)		

*Wziewne glikokortykosteroidy w wysokich dawkach (\geq 800 μ g budesonidu/dobę lub innym wGKS w równoważnej dawce) w skojarzeniu z LABA, ponadto dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi oraz doustnymi GKS; **Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^^ Wynik istotny statystycznie

Obliczona przez autorów analizy różnica średnich zmian w liczbie punktów w skali Mini-AQLQ oceniającej strefę emocjonalną pacjentów wynosi 0,21 (95% CI: 0,04; 0,38). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych TIO 5 μ g + SOC.

Natomiast w przypadku pozostałych domen (aktywność, czynniki środowiskowe, objawy), jak również w przypadku skali Mini-AQLQ ogółem obliczone różnice średnich zmian nie wykazały znaczącości statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami.

6.4.7. Kontrola objawów astmy wg kwestionariusza ACQ

Autorzy próby klinicznej *Kerstjens 2011* poddali ocenie średnią zmianę w liczbie punktów wg kwestionariusza ACQ, oceniającego stopień kontroli astmy.

Dokładne dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 47.
Różnica średnich zmian w zakresie kontroli objawów astmy wg kwestionariusza ACQ (*Kerstjens 2011*)

Badanie	Kryterium	I	N	Średnia zmiana (SD**)	Różnica średnich zmian** [pkt] (95% CI)	GRADE
<i>Kerstjens 2011 (II A)</i>	Objawy dzienne astmy	TIO 5 μ g + SOC*	104	-0,14 (0,25)	-0,02 (-0,09; 0,05)	wysoka
		PL + SOC*	103	-0,12 (0,25)		
	Ograniczenie aktywności życiowej	TIO 5 μ g + SOC*	104	-0,13 (0,24)	0 (-0,07; 0,07)	wysoka

Badanie	Kryterium	I	N	Średnia zmiana (SD**)	Różnica średnich zmian** [pkt] (95% CI)	GRADE
	Duszność	PL + SOC*	103	-0,13 (0,24)	-0,02 (-0,09; 0,05)	wysoka
		TIO 5 µg + SOC*	104	-0,16 (0,27)		
	Świszczący oddech lub kaszel	PL + SOC*	103	-0,14 (0,26)	0,01 (-0,06; 0,08)	wysoka
		TIO 5 µg + SOC*	104	-0,09 (0,25)		
	Objawy nocne, przebudzenie	PL + SOC*	103	-0,10 (0,25)	-0,02 (-0,08; 0,04)	wysoka
		TIO 5 µg + SOC*	104	-0,11 (0,22)		
	Objawy astmy oceniane za pomocą Asthma Monitor	PL + SOC*	103	-0,09 (0,22)	-0,01 (-0,07; 0,05)	wysoka
		TIO 5 µg + SOC*	104	-0,10 (0,22)		

*Wziewne glikokortykosteroidy w wysokich dawkach (\geq 800 µg budesonidu/dobę lub innym wGKS w równoważnej dawce) w skojarzeniu z LABA, ponadto dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi oraz doustnymi GKS; **Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^^ Wynik istotny statystycznie

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów (TIO 5 µg + SOC vs PL + SOC) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w średniej zmianie liczby punktów w ocenie poszczególnych elementów skali ACQ.

6.5. Bezpieczeństwo

Autorzy badania *Kerstjens 2011* analizowali bezpieczeństwo interwencji (PL vs TIO) z uwzględnieniem następujących punktów końcowych:

- Utrata pacjentów z badania;
- Zdarzenia niepożądane ogółem;
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane;
- Zdarzenia niepożądane występujące u \geq 2% pacjentów;
- Parametry laboratoryjne, nieprawidłowości w wartościach ciśnienia tętniczego, tętna oraz EKG.

6.5.1. Utrata pacjentów z leczenia ogółem

W próbie klinicznej *Kerstjens 2011* analizowano częstość występowania utraty pacjentów z leczenia ogółem.

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

Tabela 48.
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia utraty pacjentów z leczenia ogółem (*Kerstjens 2011*)

Badanie	Interwencja	N	n (%*)	OR* (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
<i>Kerstjens 2011 (II A)</i>	TIO 5 μ g + SOC**	104	4 (3,9*)	2,02 (0,28; 22,73)	-	wysoka
	PL + SOC**	103	2 (1,9*)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; **Wziewne glikokortykosteroidy w wysokich dawkach (\geq 800 μ g budesonidu/dobę lub innym wGKS w równoważnej dawce) w skojarzeniu z LABA, ponadto dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi oraz doustnymi GKS

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość utraty pacjentów z badania ogółem była nieznacznie wyższa w grupie pacjentów leczonych TIO 5 μ g + SOC w porównaniu do PL + SOC. Obliczony dla tego punktu końcowego iloraz szans wynosi 2,02 (95% CI: 0,28; 22,73). Otrzymany wynik nie jest znamieny statystycznie.

6.5.2. Utrata pacjentów z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

W próbie klinicznej *Kerstjens 2011* analizowano częstość występowania utraty pacjentów z leczenia z powodu działań niepożądanych.

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

Tabela 49.
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia utraty pacjentów z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (*Kerstjens 2011*)

Badanie	Interwencja	N	n (%*)	OR* (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
<i>Kerstjens 2011 (II A)</i>	TIO 5 μ g + SOC**	104	2 (1,9)	7,39 (0,46; 118,95)^	-	wysoka
	PL + SOC**	103	0 (0)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^Obliczone metodą Peto; **Wziewne glikokortykosteroidy w wysokich dawkach (\geq 800 μ g budesonidu/dobę lub innym wGKS w równoważnej dawce) w skojarzeniu z LABA, ponadto dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi oraz doustnymi GKS

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (TIO 5 μ g + SOC vs PL + SOC) nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w szansie wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych [OR = 7,39 (95% CI: 0,46; 118,95)].

6.5.3. Utrata pacjentów z leczenia z powodu nasilenia astmy

W próbie klinicznej *Kerstjens 2011* analizowano częstość występowania utraty pacjentów z leczenia z powodu nasilenia astmy.

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

Tabela 50.
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia utraty pacjentów z leczenia z powodu nasilenia astmy (*Kerstjens 2011*)

Badanie	Interwencja	N	n (%*)	OR* (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
<i>Kerstjens 2011 (II A)</i>	TIO 5 μ g + SOC**	104	2 (1,9)	2 (0,1; 119,13)	-	wysoka
	PL + SOC**	103	1 (0,98)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; **Wziewne glikokortykosteroidy w wysokich dawkach (\geq 800 μ g budesonidu/dobę lub innym wGKS w równoważnej dawce) w skojarzeniu z LABA, ponadto dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciweukotrienowymi oraz doustnymi GKS

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość utraty pacjentów z leczenia z powodu nasilenia astmy była zbliżona pomiędzy porównywanymi grupami. Obliczony dla tego punktu końcowego iloraz szans wynosi 2 (95% CI: 0,1; 119,13). Otrzymany wynik nie jest znamieny statystycznie.

6.5.4. Utrata pacjentów z leczenia z powodu niestosowania się do zaleceń terapeutycznych

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 51.
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia utraty pacjentów z leczenia z powodu niestosowania się do zaleceń terapeutycznych (*Kerstjens 2011*)

Badanie	Interwencja	N	n (%*)	OR* (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
<i>Kerstjens 2011 (II A)</i>	TIO 5 μ g + SOC**	104	0 (0)	0,13 (0,003; 6,75)^	-	wysoka
	PL + SOC**	103	1 (0,98)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^Obliczone metodą Peto; **Wziewne glikokortykosteroidy w wysokich dawkach (\geq 800 μ g budesonidu/dobę lub innym wGKS w równoważnej dawce) w skojarzeniu z LABA, ponadto dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciweukotrienowymi oraz doustnymi GKS

Jedynie u 1 pacjenta z grupy kontrolnej (PL + SOC) odnotowano przerwanie badania z powodu niestosowania się do zaleceń terapeutycznych. Obliczony dla tego punktu końcowego iloraz szans wynosi 0,13 (95% CI: 0,003; 6,75) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

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

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 52.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (*Kerstjens 2011*)

Badanie	Interwencja	N	n (%*)	OR* (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
<i>Kerstjens 2011 (II A)</i>	TIO 5 μ g + SOC**	104	2 (1,9)	0,99 (0,07; 13,9)	-	wysoka
	PL + SOC**	103	2 (1,9)			

*Obliczone na podstawie dostępnych danych; **Wziewne glikokortykosteroidy w wysokich dawkach (\geq 800 μ g budezonidu/dobę lub innym wGKS w równoważnej dawce) w skojarzeniu z LABA, ponadto dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi oraz doustnymi GKS

W obu porównywanych grupach terapeutycznych odnotowano taką samą częstość występowania ciężkich działań niepożądanych (1,9%).

W grupie pacjentów otrzymujących ocenianą interwencję (TIO 5 μ g + SOC) do ciężkich zdarzeń niepożądanych należały: zapalenie płuc/zapalenie opłucnej, przerwanie leczenia oraz zapalenie żołądka. Natomiast w grupie kontrolnej odnotowano wystąpienie: zapalenie kości i stawów oraz zaostrzenie astmy. Zdarzenia niepożądane zostały określone jako ciężkie ponieważ wymagały hospitalizacji, jednakże żadne z nich nie zagrażało życiu oraz nie było związane z leczeniem.

Obliczony iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem wynosi 0,99 (95% CI: 0,07; 13,9). Uzyskany wynik jest niezamienny statystycznie.

6.5.6. Zdarzenia niepożądane najprawdopodobniej związane z leczeniem

Szczegółowe informacje dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 53.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych najprawdopodobniej związanych z zastosowanym leczeniem (*Kerstjens 2011*)

Badanie	Interwencja	N	n (%*)	OR* (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
<i>Kerstjens 2011</i>	TIO 5 μ g + SOC*	104	1 (0,97)	0,99 (0,01; 78,49)	-	wysoka
	PL + SOC*	103	1 (0,97)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; **Wziewne glikokortykosteroidy w wysokich dawkach (\geq 800 μ g budezonidu/dobę lub innym wGKS w równoważnej dawce) w skojarzeniu z LABA, ponadto dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi oraz doustnymi GKS

Obliczony iloraz szans wystąpienia działań niepożądanych najprawdopodobniej związanych z leczeniem wynosi 0,99 (95% CI: 0,01; 78,49). Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie.

Do zdarzeń niepożądanych najprawdopodobniej związanych z zastosowanym leczeniem należały: ból w nadbrzuszu w grupie leczonej ocenianą interwencją oraz zaostrzenie astmy w grupie otrzymującej placebo.

6.5.7. Zdarzenia niepożądane ogółem oraz pozostałe zdarzenia niepożądane

W opracowaniu *Kerstjens 2011* analizowano zdarzenia niepożądane, które wystąpiły, u co najmniej 2% pacjentów.

Liczby oraz odsetki pacjentów, u których podczas leczenia odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych ogółem oraz pozostałych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 54.

Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz pozostałych działań niepożądanych (*Kerstjens 2011*)

Działania niepożądane	TIO 5 µg + SOC* [N = 104]	PL + SOC* [N = 103]	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
	n (%)	n (%)			
Ogółem	44 (42,3)	41 (39,8)	1,11 (0,61; 2)	-	wysoka
Zapalenie nosogardzieli	9 (8,7)	11 (10,7)	0,79 (0,28; 2,22)	-	wysoka
Pogorszenie astmy	10 (9,6)	11 (10,7)	0,89 (0,32; 2,43)	-	wysoka
Kaszel	6 (5,8)	3 (2,9)	2,04 (0,42; 12,92)	-	wysoka
Duszność	5 (4,8)	5 (4,9)	0,99 (0,22; 4,45)	-	wysoka
Suchość w ustach	2 (1,9)	1 (1,0)	2 (0,1; 119,13)	-	wysoka
Ból głowy	3 (2,9)	1 (1,0)	3,03 (0,24; 160,58)	-	wysoka
Biegunka	2 (1,9)	4 (3,9)	0,49 (0,04; 3,48)	-	wysoka
Grypa	1 (1,0)	1 (1,0)	0,99 (0,01; 78,49)	-	wysoka
Zapalenie zatok	3 (2,9)	2 (1,9)	1,5 (0,17; 18,28)	-	wysoka
Nadciśnienie	2 (1,9)	3 (2,9)	0,65 (0,05; 5,84)	-	wysoka
Wymioty	2 (1,9)	4 (2,9)	0,49 (0,04; 3,48)	-	wysoka
Infekcje dróg oddechowych	1 (1,0)	2 (1,9)	0,49 (0,008; 9,59)	-	wysoka
Kaszel mokry	2 (1,9)	0	7,39 (0,46; 118,95)^	-	wysoka
Zapalenie płuc	2 (1,9)	0	7,39 (0,46; 118,95)^	-	wysoka
Chrypka	1 (1,0)	1 (1,0)	0,99 (0,01; 78,49)	-	wysoka
Ból w nadbrzuszu	2 (1,9)	0	7,39 (0,46; 118,95)^	-	wysoka

^Obliczone metodą Peto; **Wziewne glikokortykosteroidy w wysokich dawkach (≥ 800 µg budesonidu/dobę lub

innym wGKS w równoważnej dawce) w skojarzeniu z LABA, ponadto dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi oraz doustnymi GKS

W obu porównywanych grupach terapeutycznych odnotowano zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (42,3% vs 39,8%).

Obliczony iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem wynosi 1,11 (95% CI: 0,61; 2). Uzyskany wynik jest niezamienny statystycznie.

Jak wynika z powyżej przedstawionych danych, do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów przyjmujących ocenianą interwencję (TIO 5 μ g + SOC) należą: pogorszenie astmy (9,8%) oraz zapalenie nosogardzieli (8,7%). Podobną sytuację obserwujemy w grupie kontrolnej (PL + SOC). Częstość pozostałych działań niepożądanych w obu analizowanych grupach terapeutycznych była niska (poniżej 6%).

Obliczone dla wszystkich ocenianych zdarzeń niepożądanych ilorazy szans są nieistotne statystycznie.

6.5.8. Parametry życiowe oraz laboratoryjne

Podczas trwania badania *Kerstjens 2011* nie odnotowano wystąpienia nieprawidłowości w wartościach ciśnienia tętniczego, tętna, wynikach badań laboratoryjnych oraz EKG, które mogły zostać przypisane do badanego leku bądź dawki.

7. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

7.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest prezentacja pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest tiotropium podawany w inhalatorze Respimat (produkt leczniczy Spiriva Respimat®) w populacji dorosłych pacjentów z astmą, jako dodatkowy lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z astmą, którzy są obecnie leczeni wziewnymi glikokortykosteroidami ($\geq 800 \mu\text{g}$ budesonidu na dobę lub równoważną dawką innego wziewnego kortykosteroidu) w skojarzeniu z długo działającym $\beta 2$ -agonistami, i u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń choroby w ostatnim roku, poprzez identyfikację działań niepożądanych najczęściej występujących, poważnych, występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania preparatu Spiriva Respimat® (tiotropium), jako leku rozszerzającego oskrzela w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z astmą, którzy są obecnie leczeni wziewnymi kortykosteroidami ($\geq 800 \mu\text{g}$ budesonidu/dobę lub równoważna dawka innego wziewnego kortykosteroidu) w skojarzeniu z długodziałającymi $\beta 2$ -agonistami i u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń choroby w ciągu roku.

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 20 listopada 2014 r., pochodzące w szczególności ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA).

7.2. Zakres analizy bezpieczeństwa

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem preparatu Spiriva Respimat® (tiotropium), u pacjentów z astmą.

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2] w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla leku Spiriva Respimat® [3], raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, zbieranych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: *European Medicines Agency* (<http://www.ema.europa.eu>) [4], *Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>) [5] oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych

i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>] [6], aktualnego PSUR (Periodic Safety Update Report).

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

Działania/zdarzenia niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego [3].

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji, jaką jest lek tiotropium podawany w jednym inhalatorze (produkt leczniczy Spiriva Respimat®).

Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji badań klinicznych przeszukano następujące bazy danych: *PubMed*, *Embase* oraz *Cochrane*.

7.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Spiriva Respimat®

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

Częstości występowania przypisane poniżej wymienionym działaniom niepożądanym oparte są na nieskorygowanych częstościach występowania działań niepożądanych (tj. działań niepożądanych przypisywanych tiotropium), zaobserwowanych w grupie przyjmującej tiotropium na podstawie łącznej analizy 6 badań klinicznych kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów chorych na astmę (1 256 pacjentów).

Częstość występowania działań niepożądanych określono za pomocą następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) [3].

Tabela 55.
Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Spiriva Respimat® (tiotropium w postaci roztworu do inhalacji) w oparciu o ChPL [3]

Klasyfikacja układów i narządów*	Działania niepożądane	Częstość występowania			
		Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Odwodnienie				X
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy		X		
	Ból głowy		X		
	Bezsenna		X		
Zaburzenia oka	Jaskra				X
	Zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe				X
	Niewyraźne widzenie				X
Zaburzenia serca	Migotanie przedsionków				X
	Kołatanie serca		X		

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

*Według terminologii MedDRA.

Zaprezentowany w powyższej tabeli profil bezpieczeństwa jest zbieżny z oceną bezpieczeństwa zaprezentowaną w niniejszym przeglądzie.

Opis wybranych działań niepożądanych

U pacjentów chorych na astmę częstość występowania suchości błony śluzowej jamy ustnej wynosiła 1,2%.

W 6 badaniach klinicznych z udziałem pacjentów chorych na astmę (1256 pacjentów) nie wystąpiły przypadki przerwania leczenia z powodu suchości błony śluzowej jamy ustnej.

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

Inne szczególne grupy pacjentów

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

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Tabela 56.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności [3]

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	
Ostre napady skurczu oskrzeli	Bromku tiotropiowego jako leku rozszerzającego oskrzela przeznaczonego do stosowania raz na dobę w terapii podtrzymującej, nie należy stosować jako początkowego leczenia ostrych napadów skurczu oskrzeli lub w celu doraźnego złagodzenia ostrych objawów choroby. W przypadku wystąpienia ostrego napadu skurczu oskrzeli należy zastosować szybko działającego β_2 -agonistę.
Stosowanie w monoterapii	Produktu leczniczego Spiriva Respimat® nie należy stosować w leczeniu astmy jako monoterapii (leczenia pierwszego rzutu). Pacjentów z astmą należy pouczyć, aby po rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego Spiriva Respimat® nie przerywali stosowania leków przeciwzapalnych, tj. wziewnych kortykosteroidów, nawet jeśli nastąpi poprawa ich stanu zdrowia.
Reakcje nadwrażliwości	Po zastosowaniu bromku tiotropiowego w roztworze do inhalacji, mogą wystąpić natychmiastowe reakcje nadwrażliwości.
Pacjenci z: jaskrą, rozrostem gruczołu krokowego, zwężeniem szyi pęcherza moczowego	Ze względu na działanie przeciwcholinergiczne, podczas stosowania bromku tiotropiowego, należy zachować ostrożność u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączenia, rozrostem gruczołu krokowego lub zwężeniem szyi pęcherza moczowego.
Odruchowy skurcz oskrzeli	Leki stosowane wziewnie mogą powodować odruchowy skurcz oskrzeli.
Pacjenci z zaburzeniami rytmu serca	Produkt leczniczy Spiriva Respimat® należy stosować ostrożnie u pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami rytmu serca.
Pacjenci z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek	Ponieważ stężenie leku w osoczu krwi zwiększa się wraz ze zmniejszeniem czynności nerek, u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 50 ml/min), bromek tiotropiowy należy stosować jedynie wtedy, gdy spodziewana korzyść dla pacjenta przewyższa potencjalne ryzyko. Brak długoterminowego doświadczenia dotyczącego stosowania bromku tiotropiowego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.
Kontakt z oczami	Nie wolno dopuścić, aby podczas inhalacji bromek tiotropiowy dostał się do oczu. Pacjenta należy uprzedzić, że może to spowodować wystąpienie lub zaostrzenie objawów jaskry z wąskim kątem przesączenia, ból oka lub dyskomfort, przemijające niewyraźne widzenie, widzenie tęczy wokół źródła światła lub zmienione widzenie kolorów jednocześnie z zaczerwienieniem oczu wywołanym przekrwieniem spojówek i obrzękiem rogówki. W przypadku wystąpienia któregokolwiek z tych objawów, pacjent powinien przerwać stosowanie bromku tiotropiowego i niezwłocznie skonsultować się z lekarzem specjalistą.
Próchnica zębów	Suchość błony śluzowej jamy ustnej obserwowana w trakcie stosowania leków przeciwcholinergicznym, może po dłuższym czasie powodować próchnicę zębów.
Częstość stosowania	Bromku tiotropiowego nie należy stosować częściej niż jeden raz na dobę.
Mukowiscydoza	Produkt leczniczy Spiriva Respimat® nie jest zalecany do stosowania w mukowiscydozie. W przypadku stosowania u pacjentów chorych na mukowiscydozę, produkt leczniczy Spiriva Respimat® może nasilać objawy podmiotowe i przedmiotowe mukowiscydozy (np. ciężkie działania niepożądane, zaostrzenia płucne i zakażenia układu oddechowego).

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2]. Dane dotyczące bezpieczeństwa analizowanej interwencji zostały uzupełnione o informacje z zakresu interakcji leku z innymi technologiami medycznymi.

Chociaż nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji leku, podawanie bromku tiotropiowego równocześnie z innymi lekami często stosowanymi w leczeniu POChP i astmy, takimi jak: sympatykomimetyki rozszerzające oskrzela, metyloksantyny, steroidy doustne i wziewne, leki przeciwhistaminowe, leki mukolityczne, leki przeciwleukotrienowe, kromony, leki anty-IgE, nie powodowało wystąpienia interakcji lekowych.

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

Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Spiriva Respimat® u dzieci i młodzieży.

7.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA oraz URPL

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2] przeprowadzono identyfikację działań niepożądanych na podstawie informacji zawartych na stronach internetowych Food and Drug Administration [5], Europejskiej Agencji Leków (EMA) European Medicines Agency [4] oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [6].

Na stronach FDA, EMA oraz URPL nie znaleziono żadnych informacji dotyczących zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Spiriva Respimat® w populacji pacjentów z astmą (tiotropium w postaci roztworu do inhalacji).

7.5. Badania włączone do poszerzonej analizy bezpieczeństwa

Do poszerzonej analizy bezpieczeństwa włączono randomizowane badanie kliniczne, w którym bezpośrednio porównano bezpieczeństwo tiotropium podawanego w wyższej dawce, wynoszącej 10 μ g (TIO 10 μ g) z placebo (PL) jako terapii dodanej (*add on*) do stosowanego dotychczas leczenia (*SOC- standard of care*). Badanie *Kerstjens 2011* zostało włączone do analizy głównej raportu (porównanie: TIO 5 μ g + SOC vs PL + SOC).

Szczegółowe dane dotyczące metodyki badania, charakterystyki wyjściowej pacjentów, kryteria włączania oraz wykluczenia zostały przedstawione w rozdziale 6.

Tiotropium podawane było w postaci inhalacji, jako terapia dodana (*add on*) do stosowanego dotychczas leczenia [*SOC - standard of care*] wziewnymi glikokortykosteroidami w wysokich dawkach (\geq 800 μ g budesonidu/dobę lub innym wGKS w równoważnej dawce) w skojarzeniu z LABA. Tiotropium stosowano w dawce 10 μ g (2 wdechy po 5 μ g), raz na dobę, rano, przy użyciu inhalatora Respimat. Szczegóły dotyczące stosowania leków w grupie kontrolnej przedstawione zostały w rozdziale 6.

7.5.1. Utrata pacjentów z leczenia ogółem

Autorzy opracowania *Kerstjens 2011* oceniali częstość występowania utraty pacjentów z leczenia ogółem.

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

Tabela 57.
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia utraty pacjentów z leczenia ogółem (Kerstjens 2011)

Badanie	Interwencja	N	n (%*)	OR* (95% CI)	GRADE
Kerstjens 2011 (IIA)	TIO 10 μ g + SOC**	103	1 (3,9*)	0,5 (0,008; 9,68)	Wysoka
	PL + SOC**	103	2 (0,97*)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; **Wziewne glikokortykosteroidy w wysokich dawkach (\geq 800 μ g budezonidu/dobę lub innym wGKS w równoważnej dawce) w skojarzeniu z LABA, ponadto dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi oraz doustnymi GKS

Częstość utraty pacjentów z badania ogółem była zbliżona pomiędzy porównywanymi grupami. Obliczony iloraz szans wynosi 0,5 (95% CI: 0,008; 9,68) i jest nieistotny statystycznie.

7.5.2. Utrata pacjentów z leczenia z powodu nasilenia astmy

W próbie klinicznej Kerstjens 2011 analizie poddano częstość występowania utraty pacjentów z leczenia z powodu nasilenia astmy.

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

Tabela 58.
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia utraty pacjentów z leczenia z powodu nasilenia astmy (Kerstjens 2011)

Badanie	Interwencja	N	n (%*)	OR* (95% CI)	GRADE
Kerstjens 2011 (IIA)	TIO 10 μ g + SOC**	103	1 (0,97)	1 (0,01; 79,26)	Wysoka
	PL + SOC**	103	1 (0,98)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; **Wziewne glikokortykosteroidy w wysokich dawkach (\geq 800 μ g budezonidu/dobę lub innym wGKS w równoważnej dawce) w skojarzeniu z LABA, ponadto dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi oraz doustnymi GKS

Częstość występowania utraty pacjentów z leczenia z powodu nasilenia astmy jest taka sama w obu analizowanych grupach. Obliczony iloraz szans jest nieistotny statystycznie [OR = 1 (95% CI: 0,01; 79,26)].

7.6. Wnioski z PSUR

[Redacted content]

[Redacted text block]

7.6.1. Utrata pacjentów z leczenia z powodu niestosowania się do zaleceń terapeutycznych

Dokładne dane dotyczące utraty pacjentów z badania z powodu niestosowania się do zaleceń terapeutycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 59.
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia utraty pacjentów z leczenia z powodu niestosowania się do zaleceń terapeutycznych (Kerstjens 2011)

Badanie	Interwencja	N	n (%*)	OR* (95% CI)	GRADE
Kerstjens 2011 (IIA)	TIO 10 µg + SOC**	103	0 (0)	0,14 (0,003; 6,82)^	Wysoka
	PL + SOC**	103	1 (0,98)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^Obliczone metodą Peto; **Wziewne glikokortykosteroidy w wysokich dawkach (\geq 800 µg budesonidu/dobę lub innym wGKS w równoważnej dawce) w skojarzeniu z LABA, ponadto dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwlukotrieniowymi oraz doustnymi GKS

Jedynie u 1 pacjenta z grupy kontrolnej (PL + SOC) odnotowano przerwanie badania z powodu niestosowania się do zaleceń terapeutycznych. Obliczony dla tego punktu końcowego iloraz szans wynosi 0,14 (95% CI: 0,003; 6,82) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

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

Autorzy opracowania *Kerstjens 2011* jako punkt końcowy oceniali częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Tabela 60.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (*Kerstjens 2011*)

Badanie	Interwencja	N	n (%*)	OR* (95% CI)	GRADE
<i>Kerstjens 2011 (IIA)</i>	TIO 10 μ g + SOC**	103	1 (0,97)	0,5 (0,008; 9,68)	Wysoka
	PL + SOC**	103	2 (1,9)		

*Obliczone na podstawie dostępnych danych; **Wziewne glikokortykosteroidy w wysokich dawkach (\geq 800 μ g budesonidu/dobę lub innym wGKS w równoważnej dawce) w skojarzeniu z LABA, ponadto dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi oraz doustnymi GKS

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w obu analizowanych grupach była niska (0,97% vs 1,9%). Obliczony iloraz szans nie jest znamieny statystycznie: 0,5 (95% CI: 0,008; 9,86).

W grupie leczonej TIO 10 μ g + SOC wystąpił obrzęk naczynioruchowy. Natomiast w grupie kontrolnej odnotowano wystąpienie: zapalenie kości i stawów oraz zaostrzenie astmy. Zdarzenia niepożądane zostały określone jako ciężkie ponieważ wymagały hospitalizacji, jednakże żadne z nich nie zagrażało życiu oraz nie było związane z leczeniem.

7.6.3. Zdarzenia niepożądane najprawdopodobniej związane z leczeniem

W poniższej tabeli przedstawiono informacje dotyczące ocenianego punktu końcowego.

Tabela 61.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych najprawdopodobniej związanych z zastosowanym leczeniem (*Kerstjens 2011*)

Badanie	Interwencja	N	n (%*)	OR* (95% CI)	GRADE
<i>Kerstjens 2011 (IIA)</i>	TIO 10 μ g + SOC*	103	4 (3,9)	4,12 (0,4; 204,91)	Wysoka
	PL + SOC*	103	1 (0,97)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; **Wziewne glikokortykosteroidy w wysokich dawkach (\geq 800 μ g budesonidu/dobę lub innym wGKS w równoważnej dawce) w skojarzeniu z LABA, ponadto dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi oraz doustnymi GKS

Obliczony iloraz szans wystąpienia działań niepożądanych najprawdopodobniej związanych z leczeniem wynosi 4,12 (95% CI: 0,4; 204,91). Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie.

Do zdarzeń niepożądanych najprawdopodobniej związanych z zastosowanym leczeniem należały: refluks żołądkowo-jelitowy, kandydoza jamy ustnej oraz suchość w ustach w grupie leczonej ocenianą interwencją oraz zaostrzenie astmy w grupie otrzymującej placebo.

7.6.4. Zdarzenia niepożądane ogółem oraz pozostałe zdarzenia niepożądane

W opracowaniu *Kerstjens 2011* analizowano zdarzenia niepożądane, które wystąpiły, u co najmniej 2% pacjentów.

Liczby oraz odsetki pacjentów, u których podczas leczenia odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych ogółem oraz pozostałych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 62.
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz pozostałych działań niepożądanych (*Kerstjens 2011*)

Działania niepożądane	TIO 10 μ g + SOC** [N = 103]	PL + SOC** [N = 103]	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
	n (%)	n (%)			
Ogółem	51 (49,5)	41 (39,8)	1,48 (0,82; 2,68)	-	Wysoka
Zapalenie nosogardzieli	10 (9,7)	11 (10,7)	0,9 (0,33; 2,46)	-	Wysoka
Pogorszenie astmy	9 (8,7)	11 (10,7)	0,8 (0,28; 2,24)	-	Wysoka
Kaszel	4 (3,9)	3 (2,9)	1,35 (0,22; 9,42)	-	Wysoka
Duszność	1 (1,0)	5 (4,9)	0,19 (0,004; 1,77)	-	Wysoka
Suchość w ustach	7 (6,8)	1 (1,0)	7,44 (0,92; 338,41)	-	Wysoka
Ból głowy	2 (1,9)	1 (1,0)	2,02 (0,1; 120,31)	-	Wysoka
Biegunka	1 (1,0)	4 (3,9)	0,24 (0,005; 2,52)	-	Wysoka
Grypa	4 (3,9)	1 (1,0)	4,12 (0,4; 204,91)	-	Wysoka
Zapalenie zatok	2 (1,9)	2 (1,9)	1 (0,07; 14,04)	-	Wysoka
Nadciśnienie	1 (1,0)	3 (2,9)	0,33 (0,006; 4,17)	-	Wysoka
Wymioty	2 (1,9)	4 (2,9)	0,49 (0,004; 3,52)	-	Wysoka
Infekcje dróg oddechowych	2 (1,9)	2 (1,9)	1 (0,007; 14,04)	-	Wysoka
Kaszel mokry	2 (1,9)	0	7,46 (0,46; 120,11)^	-	Wysoka
Chrypka	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (0,01; 79,26)	-	Wysoka
Ból gardła i krtani	1 (1,0)	0	7,39 (0,15; 372,38)^	-	Wysoka
Ból pleców	1 (0,97*)	0	7,39 (0,15; 372,38)^	-	Wysoka

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; **Wziewne glikokortykosteroidy w wysokich dawkach (\geq 800 μ g budezonidu/dobę lub innym wGKS w równoważnej dawce) w skojarzeniu z LABA, ponadto dozwolona była kontynuacja leczenia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi oraz doustnymi GKS; ^Obliczono metodą Peto

Pomiędzy analizowanymi grupami odnotowano zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (49,5% vs 39,8%). Obliczony iloraz szans wystąpienia zdarzeń

niepożądanych ogółem wynosi 1,48 (95% CI: 0,82; 2,68). Uzyskany wynik jest niezamienny statystycznie.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należą: zapalenie nosogardzieli (9,7% vs 10,7%) oraz pogorszenie astmy (8,7% vs 10,7%). Częstość pozostałych działań niepożądanych w obu analizowanych grupach terapeutycznych była niska (poniżej 5%).

Obliczone dla wszystkich ocenianych zdarzeń niepożądanych ilorazy szans są nieistotne statystycznie.

8. PRZEGLĄD BADAŃ WTÓRNYCH

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

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

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

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

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono do dn. 2 października 2014 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

Wyszukiwanie doprowadziło do odnalezienia 3 publikacji spełniających formalne wymogi stawiane przeglądom systematycznym, w których oceniano efektywność kliniczną produktu leczniczego Spiriva Respimat® u pacjentów z astmą:

1. *Befekadu E. (2014) Tiotropium in asthma: a systematic review. Journal of asthma and Allergy 2014; 7; 11-21 [9];*
2. *Rashid Q. (2014) Tiotropium in the treatment of patients with asthma. South Med J. 2014; 107 (5): 330-337 [10];*
3. *Tian J. (2014) Tiotropium versus placebo for inadequately controlled asthma: a meta-analysis. Respir Care. 2014 May; 59 (5): 654-66 [11].*

Autorzy raportu dokonali pełnej weryfikacji referencji ww. przeglądów systematycznych.

Szczegółowe dane dotyczące odnalezionych przeglądów systematycznych zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 63.

Tabelaryczne zestawienie wyników odnalezionych przeglądów systematycznych, w których oceniano efektywność kliniczną produktu leczniczego Spiriva Respimat® u pacjentów z astmą (Befekadu 2014, Rashid 2014, Tian 2014)

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski														
Befekadu 2014 [9]	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa długodziałających, wziewnych inhibitorów receptorów muskarynowych jako terapia <i>add-on</i> u pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wziewnych glikokortykosteroidów.</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny bez metaanalizy.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od 1946 do 12 września 2013 r.</p>	<p>Populacja: pacjenci z niewłaściwie kontrolowaną astmą pomimo stosowania wziewnych glikokortykosteroidów.</p> <p>Interwencja: tiotropium</p> <p>Punkty końcowe: wartość FEV₁ mierzona przy najwyższym stężeniu leku „peak”; wartość FEV₁ mierzona przy najniższym stężeniu leku „trough”, wartość FVC mierzona przy najwyższym stężeniu leku „peak”; wartość FVC mierzona przy najniższym stężeniu leku „trough”, pole pod krzywą AUC FVC₀₋₃, PEF mierzone rano i wieczorem, objawy astmy, jakość życia wg kwestionariusza Mini-AQLQ, stosowanie leczenia ratunkowego, ACQ-7, dni wolne od objawów choroby, czas do wystąpienia pierwszego ciężkiego zaostrzenia, bezpieczeństwo.</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> > typ badania: badania w języku angielskim, prowadzone na ludziach, badania RCT oceniające skuteczność tiotropium u pacjentów z astmą, trwające co najmniej 4 tygodnie, > przeszukiwano bazy: Ovid MEDLINE/PubMed (od 1946 do 12 września 2013 r.), The Cochrane Library review oraz the TRIP database, referencje opublikowanej literatury; > słowa kluczowe: tiotropium 	<p>Włączone badania: uwzględnione w ramach przeglądu systematycznego Befekadu 2014 badania kliniczne dotyczyły zastosowania tiotropium u pacjentów z astmą (włączono 5 badań RCT). Do przeglądu Befekadu 2014 włączono badania: Kerstjens 2011 oraz Kerstjens 2012 (PrimoTInA1, PrimoTInA 2), które zostały uwzględnione w przeglądzie systematycznym IA. Dodatkowo do przeglądu Befekadu 2014 zostały włączone 3 próby kliniczne: Bateman 2011, Fardon 2007 oraz Peters 2010, które zostały wyłączone z przeglądu systematycznego IA odpowiednio z powodu: nieadekwatna populacja, pacjenci z umiarkowaną astmą (Bateman 2011), nieadekwatna interwencja, tiotropium MDI (Fardon 2007), nieadekwatna interwencja, tiotropium HandiHaler (Peters 2010).</p> <p>Poniżej zostaną przedstawione wyniki i wnioski odnoszące się do skuteczności klinicznej tiotropium w dawce 5 µg podawanego za pomocą inhalatora Respimat względem placebo w populacji pacjentów z przewlekłą, ciężką astmą (Kerstjens 2011 oraz Kerstjens 2012 [PrimoTInA1, PrimoTInA 2]) oraz bezpieczeństwa w dawce 5 µg (Kerstjens 2011 oraz Kerstjens 2012 [PrimoTInA1, PrimoTInA 2]) oraz 10 µg (Kerstjens 2011). Tiotropium w dawce 10 µg zostało bowiem uwzględnione w poszerzonej ocenie bezpieczeństwa.</p> <p>Ogólne wyniki: W ramach przeglądu systematycznego Befekadu 2014 nie przeprowadzono ilościowej agregacji wyników. Wynik przedstawiono w sposób opisowy.</p> <p>W badaniu Kerstjens 2011 wyniki przedstawiono po 8 tygodniach leczenia.</p> <p>W badaniu Kerstjens 2012 wyniki dla parametru FEV₁ przedstawiono dla 24-tygodniowego okresu leczenia.</p> <table border="1" data-bbox="842 1361 1423 1527"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Badanie</th> </tr> <tr> <th>Kerstjens 2011</th> <th>Kerstjens 2012</th> </tr> <tr> <th></th> <th>PrimoTInA1</th> <th>PrimoTInA 2</th> </tr> <tr> <th></th> <th colspan="2">FEV₁ peak (różnica zmian), p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TIO 5 µg + SOC PL+†</td> <td>139 mL (95% CI: 96-181 mL)</td> <td>86±34 mL, p=0,01 154±32 mL, p<0,001</td> </tr> </tbody> </table>		Badanie		Kerstjens 2011	Kerstjens 2012		PrimoTInA1	PrimoTInA 2		FEV ₁ peak (różnica zmian), p		TIO 5 µg + SOC PL+†	139 mL (95% CI: 96-181 mL)	86±34 mL, p=0,01 154±32 mL, p<0,001
	Badanie																
	Kerstjens 2011	Kerstjens 2012															
	PrimoTInA1	PrimoTInA 2															
	FEV ₁ peak (różnica zmian), p																
TIO 5 µg + SOC PL+†	139 mL (95% CI: 96-181 mL)	86±34 mL, p=0,01 154±32 mL, p<0,001															

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																						
		and asthma', > kryteria wykluczenia: badania nieopublikowane oraz trwające; badania na zwierzętach, przeglądy, opisy przypadków, komentarze oraz badania obejmujące pacjentów z PCChP (z lub bez astmy); > język: język angielski.	<table border="1"> <thead> <tr> <th>SOC</th> <th colspan="3">FEV₁ through (różnica zmian), p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TIO 5 µg + SOC</td> <td>86 mL (95% CI: 41-132 mL)</td> <td>88±31 mL, p=0,01</td> <td>110±30 mL, p<0,001</td> </tr> <tr> <td>PL + SOC</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Wśród pacjentów, u których zastosowano tiotropium czas do wystąpienia ciężkiego zaostrzenia choroby był znacznie wyższy w porównaniu z grupą pacjentów z placebo, z 21% redukcją wystąpienia ciężkiego zaostrzenia choroby (p=0,03).</p> <p>Odnotowano niewielkie zmiany pomiędzy grupą leczoną tiotropium względem grupy kontrolnej w przypadku ACQ-7, AQLQ, dni wolnych bez objawów choroby odnotowywanych w elektrycznym dzienniczku oraz w stosowaniu leczenia ratunkowego.</p> <p>W badaniu Kerstjens 2011 tiotropium w dawce 5 µg wykazywało lepszą skuteczność względem placebo w zakresie następujących punktów końcowych: FVC mierzone przy najniższym oraz najwyższym stężeniu leku, pole pod krzywą AUC FVC₀₋₃, PEF mierzone rano i wieczorem. Nie zaobserwowano, znamiennej statystycznych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie objawów astmy, stosowania leczenia ratunkowego oraz jakości życia wg kwestionariusza Mini-AQLQ.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Badanie</th> </tr> <tr> <th>Kerstjens 2011</th> <th>Kerstjens 2012</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Zdarzenia niepożądane, %</td> </tr> <tr> <td>TIO 5 µg + SOC</td> <td>42%</td> <td>73,5%</td> </tr> <tr> <td>TIO 10 µg + SOC</td> <td>50%</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>PL + SOC</td> <td>40%</td> <td>80,3%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Ciężkie zdarzenia niepożądane, %</td> </tr> <tr> <td>TIO 5 µg + SOC</td> <td>-</td> <td>8,1%</td> </tr> <tr> <td>PL + SOC</td> <td>-</td> <td>8,8%</td> </tr> </tbody> </table>	SOC	FEV ₁ through (różnica zmian), p			TIO 5 µg + SOC	86 mL (95% CI: 41-132 mL)	88±31 mL, p=0,01	110±30 mL, p<0,001	PL + SOC					Badanie		Kerstjens 2011	Kerstjens 2012	Zdarzenia niepożądane, %			TIO 5 µg + SOC	42%	73,5%	TIO 10 µg + SOC	50%	-	PL + SOC	40%	80,3%	Ciężkie zdarzenia niepożądane, %			TIO 5 µg + SOC	-	8,1%	PL + SOC	-	8,8%
SOC	FEV ₁ through (różnica zmian), p																																								
TIO 5 µg + SOC	86 mL (95% CI: 41-132 mL)	88±31 mL, p=0,01	110±30 mL, p<0,001																																						
PL + SOC																																									
	Badanie																																								
	Kerstjens 2011	Kerstjens 2012																																							
Zdarzenia niepożądane, %																																									
TIO 5 µg + SOC	42%	73,5%																																							
TIO 10 µg + SOC	50%	-																																							
PL + SOC	40%	80,3%																																							
Ciężkie zdarzenia niepożądane, %																																									
TIO 5 µg + SOC	-	8,1%																																							
PL + SOC	-	8,8%																																							

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski						
			<table border="1" data-bbox="847 730 1401 842"> <thead> <tr> <th colspan="2">Sercowe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TIO 5 µg + SOC</td> <td>0,4%</td> </tr> <tr> <td>PL + SOC</td> <td>0,2%</td> </tr> </tbody> </table> <p>W badaniu <i>Kerstjens 2011</i> odnotowano największą częstość występowania suchości w ustach w grupie pacjentów leczonych tiotropiolum w dawce 10 µg. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 5 pacjentów. Nie odnotowano wystąpienia nieprawidłowości w wartościach ciśnienia tętniczego, tętna, wynikach badań laboratoryjnych oraz EKG, które mogły zostać przypisane do badanego leku bądź dawki. W badaniu <i>Kerstjens 2012</i> zdarzeniem niepożądanym, który wystąpił u ponad 2% pacjentów, z większą częstością w grupie pacjentów leczonych tiotropiolum w porównaniu z placebo był alergiczny nieżyt nosa.</p> <p>Autórzy publikacji <i>Kerstjens 2012</i> odnotowali, iż analizowane grupy terapeutyczne są porównywalne pod względem nieprawidłowości w wartościach parametrów laboratoryjnych, wartościach ciśnienia tętniczego, pulsu oraz wyników badania EKG. Odnotowano wystąpienie 3 zdarzeń zagrażających życiu w grupie pacjentów otrzymujących tiotropiolum (w grupie z placebo nie odnotowano wystąpienia zdarzeń zagrażających życiu).</p> <p>Podsumowanie i wnioski: tiotropiolum (Spiriva Respimat®) jako terapia dodana (<i>add-on</i>) do GKS-LABA przyczynia się do istotnej poprawy czynności płuc (<i>Kerstjens 2011</i>). Tiotropiolum (Spiriva Respimat®) jako terapia dodana do GKS-LABA poprawia czynność płuc oraz redukuje liczbę zaostrzeń (<i>Kerstjens 2012</i>).</p>	Sercowe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, %		TIO 5 µg + SOC	0,4%	PL + SOC	0,2%
Sercowe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, %									
TIO 5 µg + SOC	0,4%								
PL + SOC	0,2%								
<p>Rashid 2014 [10]</p>	<p>Cel: określenie roli tiotropiolum w leczeniu dorosłych pacjentów z astmą.</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny bez metaanalizy.</p> <p>Przedział czasu objętego</p>	<p>Populacja: dorośli pacjenci z astmą;</p> <p>Interwencja: tiotropiolum;</p> <p>Punkty końcowe: wartość FEV₁ mierzona przy najwyższym stężeniu leku „<i>peak</i>”; wartość FEV₁ mierzona przy najniższym stężeniu leku „<i>trough</i>”, wartość FVC mierzona przy najwyższym stężeniu leku „<i>peak</i>”;</p>	<p>Włączone badania: w ramach przeglądu systematycznego <i>Rashid 2014</i> uwzględniono 6 badań RCT: 3 badania prowadzone w schemacie grup równoległych z placebo (<i>Kerstjens 2012</i> [<i>PrimoTina1</i>, <i>PrimoTina 2</i>], <i>Bateman 2011</i>, <i>Park 2009</i>) oraz 3 badania zaprojektowane w schemacie <i>cross-over</i> (<i>Kerstjens 2011</i>, <i>Peters 2010</i>, <i>Fardon 2007</i>). W przeglądzie systematycznym IA uwzględnione zostały badania, w których tiotropiolum podawane było za pomocą inhalatora <i>Respimat</i>, obejmujące pacjentów z ciężką postacią astmy (<i>Kerstjens 2011</i> oraz <i>Kerstjens 2012</i> [<i>PrimoTina1</i>, <i>PrimoTina 2</i>]). Natomiast pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego <i>Rashid 2014</i> nie zostały uwzględnione w przeglądzie</p>						

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	<p>wyszukiwaniem: wyszukiwanie zostało przeprowadzone w czerwcu 2012 r.; weryfikację wyszukiwania przeprowadzono we wrześniu 2012 r. oraz w październiku 2012 r.</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ typ badania: badania, w których badano rolę tiotropium w leczeniu dorosłych pacjentów z astmą; badania uwzględniające pacjentów z różnym stopniem nasilenia astmy oraz kontrola, badania, w których pacjenci przyjmują jednocześnie leki na astmę; ➤ przeszukiwano bazy: MEDLINE (PubMed), Embase/Medline, referencje opublikowanej literatury; ➤ słowa kluczowe: 'asthma' and 'tiotropium'; ➤ kryteria wykluczenia: badania, dla których niedostępny był pełny tekst publikacji w języku angielskim, badania, w których nie zastosowano odpowiedniej, ilościowej oceny danych, np. opisy przypadków; ➤ język: język angielski. 	<p>wartość FVC mierzona przy najniższym stężeniu leku „trough”, objawy astmy, jakość życia wg kwestionariusza AQLQ, stosowanie leczenia ratunkowego, ACQ-7, dni wolne od objawów choroby, czas do wystąpienia zaostrzenia, bezpieczeństwo;</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ typ badania: badania, w których badano rolę tiotropium w leczeniu dorosłych pacjentów z astmą; badania uwzględniające pacjentów z różnym stopniem nasilenia astmy oraz kontrola, badania, w których pacjenci przyjmują jednocześnie leki na astmę; ➤ przeszukiwano bazy: MEDLINE (PubMed), Embase/Medline, referencje opublikowanej literatury; ➤ słowa kluczowe: 'asthma' and 'tiotropium'; ➤ kryteria wykluczenia: badania, dla których niedostępny był pełny tekst publikacji w języku angielskim, badania, w których nie zastosowano odpowiedniej, ilościowej oceny danych, np. opisy przypadków; ➤ język: język angielski. 	<p>systematycznym IA z następujących powodów: nieadekwatna populacja, pacjenci z umiarkowaną astmą (Bateman 2011), nieadekwatna interwencja, tiotropium MDI (Fardon 2007), nieadekwatna interwencja, tiotropium HandiHaler (Peters 2010), nieadekwatna interwencja, tiotropium HandiHaler (Park 2009).</p> <p>Poniżej zostaną przedstawione wyniki i wnioski odnoszące się do skuteczności klinicznej tiotropium w dawce 5 µg podawanego za pomocą inhalatora Respimat względem placebo w populacji pacjentów z przewlekłą, ciężką astmą (Kerstjens 2011 oraz Kerstjens 2012 [PrimoTinA1, PrimoTinA 2]) oraz bezpieczeństwa w dawce 5 µg (Kerstjens 2011 oraz Kerstjens 2012 [PrimoTinA1, PrimoTinA 2]) oraz 10 µg (Kerstjens 2011). Tiotropium w dawce 10 µg zostało bowiem uwzględnione w poszerzonej ocenie bezpieczeństwa.</p> <p>Ogólne wyniki:</p> <p>Dane dotyczące skuteczności przedstawione w przeglądzie Rashid 2014 zostały przedstawione w sposób opisowy. Autorzy opracowania Kerstjens 2012 [PrimoTinA1, PrimoTinA 2] odnotowali zmniejszenie częstości wystąpienia poważnych zaostrzeń astmy podczas stosowania tiotropium u pacjentów z ciężką astmą. Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia zmniejszył się o 56 dni przy stosowaniu tiotropium, co związane jest z 21% redukcją ryzyka (HR: 0,79, p=0,03). W tylko jednym badaniu w publikacji Kerstjens 2012 odnotowano znamienne poprawę w grupie pacjentów stosujących tiotropium odnośnie kwestionariusza ACQ, skali AQLQ. Nie odnotowano różnic pomiędzy grupami w analizie dni wolnych od objawów choroby oraz stosowaniu leczenia ratunkowego. Odnotowano znamienne statystycznie różnicę pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących tiotropium w dawce 5 µg a grupą z placebo w przypadku następujących wartości: FEV₁ peak, FEV₁ trough podczas 24-tygodniowego okresu obserwacji oraz dla parametrów FVC peak, FVC trough, PEF.</p> <p>W badaniu Kerstjens 2011 odnotowano znamienne statystycznie różnicę pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących tiotropium w dawce 5 µg a grupą z placebo w przypadku następujących wartości: FEV₁ peak, FEV₁ trough, FVC peak, FVC trough, PEF mierzony wieczorem.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																	
			<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Badanie</th> </tr> <tr> <th>Kerstjens 2011</th> <th>Kerstjens 2012</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Zdarzenia niepożądane, %</td> </tr> <tr> <td>TIO 5 µg + SOC</td> <td>42,3%</td> <td>73,5%</td> </tr> <tr> <td>TIO 10 µg + SOC</td> <td>49,5%</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>PL + SOC</td> <td>39,8%</td> <td>80,3%</td> </tr> </tbody> </table> <p>W próbie klinicznej <i>Kerstjens 2012</i> do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: astma, zmniejszenie PEF, zapalenie nosa i gardła. Odnotowano wystąpienie 77 ciężkich zdarzeń niepożądanych, włączając 36 hospitalizacji z powodu zaostrzenia astmy (nie odnotowano różnic pomiędzy grupami). Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym w badaniu <i>Kerstjens 2011</i> była suchość w ustach (7 pacjentów w grupie TIO 10 µg + SOC, 2 pacjentów w grupie TIO 5 µg + SOC, 1 pacjent w grupie PL + SOC). Nie odnotowano różnic we wskaźnikach pogorszenia astmy.</p> <p>Wyniki badań włączonych do przeglądu <i>Rashid 2014</i> zostały przedstawione oddzielnie w sposób opisowy i odnośnie badań: (<i>Kerstjens 2012</i> [<i>PrimoTina 1</i>, <i>PrimoTina 2</i>]) są zbieżne z wynikami zamieszczonymi w przeglądzie systematycznym IA.</p> <p>Wnioski: Wnioski wynikające z przeglądu <i>Rashid 2014</i> wskazują, że tiotropium jest skutecznym oraz bezpiecznym leczeniem pacjentów z ciężką postacią astmy.</p>		Badanie		Kerstjens 2011	Kerstjens 2012	Zdarzenia niepożądane, %			TIO 5 µg + SOC	42,3%	73,5%	TIO 10 µg + SOC	49,5%	-	PL + SOC	39,8%	80,3%
	Badanie																			
	Kerstjens 2011	Kerstjens 2012																		
Zdarzenia niepożądane, %																				
TIO 5 µg + SOC	42,3%	73,5%																		
TIO 10 µg + SOC	49,5%	-																		
PL + SOC	39,8%	80,3%																		
Tian 2014 [11]	<p>Cel: ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa tiotropium jako terapii dodanej do dotychczas stosowanego leczenia w populacji pacjentów z niewłaściwie kontrolowaną astmą.</p> <p>Synteza wyników:</p>	<p>Populacja: pacjenci z niewłaściwie kontrolowaną astmą;</p> <p>Interwencja: tiotropium podawane za pomocą inhalatora Respimat;</p> <p>Punkty końcowe: PEF mierzony rano i wieczorem, zmiana w FEV₁, zmiana w FVC, kontrola astmy, nocne przebudzenia, stosowanie leków ratunkowych, jakość życia,</p>	<p>Włączone badania: do przeglądu systematycznego <i>Tian 2014</i> włączone następujące badania: <i>Bateman 2011</i>, <i>Kerstjens 2012</i> [<i>PrimoTina 1</i>, <i>PrimoTina 2</i>], NCT01122680, NCT01233284, NCT01152450.</p> <p>Z powyższych badań do przeglądu systematycznego IA nie włączone zostały następujące badania: <i>Bateman 2011</i> (nieadekwatna populacja, pacjenci z umiarkowaną astmą); NCT01122680 (nieadekwatna populacja, dzieci: 12-17 roku życia, astma umiarkowana); NCT01233284 (nieadekwatna populacja, astma umiarkowana); NCT01152450 (nieadekwatna populacja, astma umiarkowana).</p>																	

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																																															
	<p>przegląd systematyczny z metaanalizą.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od stycznia 1980 r. do grudnia 2012 r. Dalsze wyszukiwanie przeprowadzone w kwietniu 2013 r. nie doprowadziło do zidentyfikowania nowych prób klinicznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu <i>Tian 2014</i>.</p>	<p>bezpieczeństwo.</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ typ badania: badania RCT, <i>double-blind</i>, z grupą kontrolną (placebo), trwająca co najmniej 4 tygodnie, obejmujące pacjentów ≥ 12 roku życia, z astmą objawową pomimo leczenia wGKS bądź wGKS + LABA; z historią astmy bez innych chorób płuc, badania z liczbą punktów w skali Jadad ≥ 4. ➤ przeszukiwano bazy: PubMed, EMBASE, MEDLINE, CENTRAL database, ClinicalTrials.gov, referencje w kluczowych czasopiśmiech związanych z tematyką układu oddechowego oraz abstraktach konferencyjnych; ➤ słowa kluczowe: tiotropium OR Ba 679 BR OR Spiriva AND asthma; ➤ kryteria wykluczenia: brak informacji; ➤ język: język angielski. 	<p>W przeglądzie systematycznym <i>Tian 2014</i> zostały przeprowadzone agregacje danych uwzględniające wszystkie wymienione powyżej badania. Z tego powodu w poniższej tabeli zestawione zostały jedynie wyniki odnoszące się do publikacji <i>Kerstjens 2012</i> [<i>PrimoTina 1</i>; <i>PrimoTina 2</i>].</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Badanie</th> </tr> <tr> <th></th> <th colspan="2">Kerstjens 2012</th> </tr> <tr> <th></th> <th><i>PrimoTina 1</i></th> <th><i>PrimoTina 2</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">PEF mierzone rano (różnica zmian*)</td> </tr> <tr> <td>TIO 5 µg SOC</td> <td>22,29 (12,10; 32,49)</td> <td>20,65 (9,44; 31,87)</td> </tr> <tr> <td>PL SOC</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">PEF mierzone wieczorem (różnica zmian*)</td> </tr> <tr> <td>TIO 5 µg SOC</td> <td>23,27 (12,83; 33,70)</td> <td>32,45 (20,55; 44,35)</td> </tr> <tr> <td>PL SOC</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">FEV₁ peak (różnica zmian*)</td> </tr> <tr> <td>TIO 5 µg SOC</td> <td>0,07 (-0,00; 0,14)</td> <td>0,15 (0,08; 0,22)</td> </tr> <tr> <td>PL SOC</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">FEV₁ trough (różnica zmian*)</td> </tr> <tr> <td>TIO 5 µg SOC</td> <td>0,04 (-0,03; 0,11)</td> <td>0,09 (0,03; 0,16)</td> </tr> <tr> <td>PL SOC</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">FEV₁ AUC₀₋₃ (różnica zmian*)</td> </tr> <tr> <td>TIO 5 µg SOC</td> <td>0,07 (0,00; 0,14)</td> <td>0,14 (0,007; 0,20)</td> </tr> <tr> <td>PL SOC</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">FVC peak (różnica zmian*)</td> </tr> <tr> <td>TIO 5 µg SOC</td> <td>0,13 (0,03; 0,22)</td> <td>0,11 (0,02; 0,21)</td> </tr> <tr> <td>PL SOC</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Badanie				Kerstjens 2012			<i>PrimoTina 1</i>	<i>PrimoTina 2</i>	PEF mierzone rano (różnica zmian*)			TIO 5 µg SOC	22,29 (12,10; 32,49)	20,65 (9,44; 31,87)	PL SOC			PEF mierzone wieczorem (różnica zmian*)			TIO 5 µg SOC	23,27 (12,83; 33,70)	32,45 (20,55; 44,35)	PL SOC			FEV₁ peak (różnica zmian*)			TIO 5 µg SOC	0,07 (-0,00; 0,14)	0,15 (0,08; 0,22)	PL SOC			FEV₁ trough (różnica zmian*)			TIO 5 µg SOC	0,04 (-0,03; 0,11)	0,09 (0,03; 0,16)	PL SOC			FEV₁ AUC₀₋₃ (różnica zmian*)			TIO 5 µg SOC	0,07 (0,00; 0,14)	0,14 (0,007; 0,20)	PL SOC			FVC peak (różnica zmian*)			TIO 5 µg SOC	0,13 (0,03; 0,22)	0,11 (0,02; 0,21)	PL SOC		
Badanie																																																																		
	Kerstjens 2012																																																																	
	<i>PrimoTina 1</i>	<i>PrimoTina 2</i>																																																																
PEF mierzone rano (różnica zmian*)																																																																		
TIO 5 µg SOC	22,29 (12,10; 32,49)	20,65 (9,44; 31,87)																																																																
PL SOC																																																																		
PEF mierzone wieczorem (różnica zmian*)																																																																		
TIO 5 µg SOC	23,27 (12,83; 33,70)	32,45 (20,55; 44,35)																																																																
PL SOC																																																																		
FEV₁ peak (różnica zmian*)																																																																		
TIO 5 µg SOC	0,07 (-0,00; 0,14)	0,15 (0,08; 0,22)																																																																
PL SOC																																																																		
FEV₁ trough (różnica zmian*)																																																																		
TIO 5 µg SOC	0,04 (-0,03; 0,11)	0,09 (0,03; 0,16)																																																																
PL SOC																																																																		
FEV₁ AUC₀₋₃ (różnica zmian*)																																																																		
TIO 5 µg SOC	0,07 (0,00; 0,14)	0,14 (0,007; 0,20)																																																																
PL SOC																																																																		
FVC peak (różnica zmian*)																																																																		
TIO 5 µg SOC	0,13 (0,03; 0,22)	0,11 (0,02; 0,21)																																																																
PL SOC																																																																		

Analiza efektywności klinicznej dla Spiriva Respimat®, jako dodatkowego leku rozszerzającego oskrzela w podtrzymującym leczeniu astmy, u dorosłych pacjentów leczonych obecnie wysokimi dawkami wGKS w skojarzeniu z LABA, u których wystąpiło ≥ jedno ciężkie zaostrzenie choroby

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski	
			FVC trough (różnica zmian*)	
			TIO 5 µg,+ SOC	0,11 (0,02; 0,20)
			PL+ SOC	0,07 (-0,02; 0,16)
			FVC AUC₀₋₂₄ (różnica zmian*)	
			TIO 5 µg,+ SOC	0,12 (0,04; 0,21)
			PL+ SOC	0,11 (0,02; 0,20)
			Stosowanie leków ratunkowych (różnica zmian*)	
			TIO 5 µg,+ SOC	-0,09 (-0,47; 0,29)
			PL+ SOC	-0,26 (-0,71; 0,18)
			*Obliczone przez autorów przeglądu systematycznego Tian 2014	
			Częstość wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych została podana ogółem (agregacja danych) dla wszystkich badań włączonych do przeglądu systematycznego Tian 2014, w związku z czym nie ma możliwości przedstawienia poszczególnych działań niepożądanych dla populacji pacjentów z ciężką astmą (populacja docelowa w przeglądzie systematycznym IA).	
			Badanie Kerstjens 2012	
			PrimoTioA1	PrimoTioA2
			Zdarzenia niepożądane ogółem (OR*)	
			TIO 5 µg,+ SOC	0,73 (0,48; 1,11)
			PL+ SOC	0,64 (0,40; 1,02)
			Ciężkie zdarzenia niepożądane (OR*)	
			TIO 5 µg,+ SOC	1,44 (0,68; 3,06)
			PL+ SOC	0,79 (0,42; 1,49)
			*Obliczona metodą M-H przez autorów przeglądu systematycznego 2014	

Analiza efektywności klinicznej dla Spiriva Respimat®, jako dodatkowego leku rozszerzającego oskrzela w podtrzymującym leczeniu astmy, u dorosłych pacjentów leczonych obecnie wysokimi dawkami wGKS w skojarzeniu z LABA, u których wystąpiło ≥ jedno ciężkie zaostrzenie choroby



Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
			<p>Wnioski: Wnioski wynikające z przeglądu systematycznego <i>Tian 2014</i> wskazują, iż stosowanie tiotropium jako terapii dodanej do dotychczas stosowanego leczenia przyczynia się do znaczącej poprawy czynności płuc, bez zwiększenia częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych, u pacjentów z niewłaściwie kontrolowaną astmą. Autorzy wskazują, iż konieczne jest przeprowadzenie badań długoterminowych w celu oceny zaostrzeń astmy oraz śmiertelności związanej ze stosowaniem tiotropium jako terapii dodanej.</p>

9. WNIOSKI

9.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej w oparciu o badania RCT

Celem opracowania jest porównanie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa tiotropium stosowanego w dawce 5 μ g jako terapii dodanej (*add on*) do stosowanego dotychczas leczenia (SOC- *standard of care*) w porównaniu z placebo, jako interwencji dodanej (*add on*) do stosowanego dotychczas leczenia (SOC) u:

- dorosłych pacjentów z astmą, którzy są obecnie leczeni wGKS w wysokich dawkach (\geq 800 μ g budesonidu/dobę lub innym wGKS w równoważnej dawce) w skojarzeniu z LABA, i u których wystąpiło \geq 1 ciężkie zaostrzenie choroby w ostatnim roku.

Wyniki dotyczące efektywności klinicznej TIO 5 μ g+SOC vs PL+SOC przedstawiono z uwzględnieniem następujących okresów obserwacji:

- 24 tygodni (metanaliza 2 badań z grupami równoległymi *PrimoTina 1*, *PrimoTina 2* przedstawione łącznie w publikacji *Kerstjens 2012*);
- 48 tygodni (metanaliza 2 badań z grupami równoległymi *PrimoTina 1*, *PrimoTina 2*, przedstawione łącznie w publikacji *Kerstjens 2012*).
- 8 tygodni (badanie RCT typu *cross over*, *Kerstjens 2011*).

9.1.1. 24 i 48 tygodniowy okres leczenia (*PrimoTina 1* i *PrimoTina 2*)

Zidentyfikowano publikację *Kerstjens 2012*, w której przedstawiono wyniki dwóch randomizowanych prób klinicznych z podwójnym zaślepieniem (*PrimoTina 1*, *PrimoTina 2*), porównywalnych ze sobą pod względem populacji, stosowanych interwencji, ocenianych punktów końcowych oraz okresów obserwacji. Mając powyższe na uwadze, autorzy opracowania zdecydowali się na przeprowadzenie metaanalizy niniejszych badań dla 24 i 48 tygodniowego leczenia.

24 tygodnie leczenia

Dla punktów końcowych takich jak objętość powietrza wydychanego w pierwszej sekundzie natężonego wydechu (FEV₁), mierzonych przy najwyższym (*peak*) oraz najniższym stężeniu leku (*trough*), hipoteza *superiority*, świadcząca o wyższej skuteczności terapii SOC z tiotropium w porównaniu z grupą kontrolną stosującą SOC bez tiotropium została potwierdzona.

Dodanie tiotropium do stosowanego uprzednio leczenia (SOC) prowadzi do uzyskania istotnych statystycznie korzyści w porównaniu do grupy kontrolnej (PL+SOC) w zakresie parametru FEV₁ *peak* i FEV₁ *trough* w porównaniu do pacjentów, u których nie stosowano TIO.

Obliczona pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów (TIO 5 μ g+SOC vs PL+SOC) różnica średnich zmian w zakresie natężonej pojemności życiowej (FVC) mierzonej przy najwyższym

i najniższym stężeniu leku, wartości parametru PEF mierzonego rano i wieczorem, kontroli objawów astmy wg kwestionariusza ACQ, jakości życia wg AQLQ jest istotna statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z tiotropium.

Autorzy obu badań włączonych do analizy (*PrimoTina 1, PrimoTina 2*), nie przedstawili wyników dotyczących bezpieczeństwa dla niniejszego okresu obserwacji.

48 tygodniowy okres leczenia (*PrimoTina 1 i PrimoTina 2*)

Hipoteza *superiority* dla parametru FEV₁ mierzonego przy najwyższym (*peak*) oraz najniższym (*trough*) stężeniu leku została potwierdzona. Mając powyższe na uwadze dodanie tiotropium w dawce 5µg na dobę do stosowanego dotychczas leczenia przynosi istotne statystycznie korzyści w zakresie poprawy parametrów oddechowych FEV₁ *peak* oraz FEV₁ *trough*.

Wśród pacjentów, u których zastosowano tiotropium czas do wystąpienia ciężkiego zaostrzenia choroby był znacznie dłuższy w porównaniu z grupą pacjentów, u których nie zastosowano tiotropium (282 vs 226 dni). Dodanie tiotropium do stosowanego leczenia wydłuża czas do wystąpienia ciężkiego zaostrzenia choroby o 56 dni w porównaniu z grupą pacjentów, u których zamiast TIO zastosowano placebo.

Terapia z tiotropium istotnie statystycznie redukuje w porównaniu do grupy kontrolnej, w której nie zastosowano TIO ryzyko wystąpienia ciężkiego zaostrzenia choroby ($p=0,03$).

Obliczony przez autorów badań (*PrimoTina 1, PrimoTina 2*) hazard względny wystąpienia ≥ 1 ciężkiego zaostrzenia astmy przypadającego na pacjenta-rok dla porównania TIO+SOC vs PL+SOC świadczy o tym, iż dodanie tiotropium do stosowanego uprzednio leczenia redukuje o 20% ryzyko wystąpienia ciężkiego zaostrzenia choroby przypadającego na pacjenta w ciągu roku. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z tiotropium ($p<0,05$).

Obliczona pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów (TIO 5µg +SOC vs PL+SOC) różnica średnich zmian w zakresie natężonej pojemności życiowej (FVC) mierzonej przy najwyższym i najniższym stężeniu leku, wartości parametru PEF mierzonego rano i wieczorem, co najmniej jednego epizodu pogorszenia objawów astmy, co najmniej jednego epizodu pogorszenia objawów astmy przypadających na pacjenta w ciągu roku jest istotna statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z tiotropium.

Częstość hospitalizacji z powodu astmy w obu ocenianych grupach terapeutycznych była porównywalna.

Obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów, u których do stosowanej terapii, która okazała się nieskuteczna dodano tiotropium, w porównaniu z grupą kontrolną PL+SOC. Wysoka górna granica przedziału ufności dla parametru NNT, pozwala wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności statystycznej uzyskanych wyników.

Profil bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych (TIO 5 μ g +SOC vs PL+SOC) jest zbliżony pod względem pozostałych punktów końcowych:

- zgony;
- utrata pacjentów z badania ogółem;
- utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych;
- utraty pacjentów z powodu braku skuteczności leczenia;
- utraty pacjentów z powodu braku dyscypliny terapeutycznej;
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem;
- poważnych działań niepożądanych;
- sercowych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem;
- nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych;
- nieprawidłowości w wartościach ciśnienia tętniczego.
- zdarzeń niepożądanych występujących u $\geq 2\%$ pacjentów;
- nieprawidłowości w wartościach parametrów laboratoryjnych, ciśnienia tętniczego, tętna oraz EKG.

Wyjątek stanowią następujące zdarzenia niepożądane rozpatrywane jako zdarzenia występujące u $\geq 2\%$ pacjentów: astma, zapalenie nosogardzieli oraz bezsenność.

Obliczone ilorazy szans wystąpienia astmy, zapalenia nosogardzieli oraz bezsenności są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z tiotropium.

W przypadku parametru NNT dla zdarzenia niepożądanego bezsenność obserwowano wysoką górną granicę przedziału ufności, pozwalająca wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

9.1.1. 8 tygodni leczenia (Kerstjens 2011)

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne (Kerstjens 2011), w którym oceniano efektywność kliniczną TIO 5 μ g + SOC w porównaniu PL + SOC. Każda interwencja podawana była przez okres 8 tygodni (badanie prowadzone w schemacie *cross-over*).

Przeprowadzona analiza efektywności klinicznej w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą, ciężką astmą, niewłaściwie kontrolowaną, którzy są obecnie leczeni wGKS (≥ 800 μ g budesonidu/dobę lub innym wGKS w równoważnej dawce) w skojarzeniu z LABA wskazuje, iż leczenie TIO 5 μ g + SOC w porównaniu z grupą leczoną PL + SOC przynosi istotne statystycznie korzyści w zakresie poprawy czynności płuc, ocenianej na podstawie następujących parametrów oddechowych: FEV_{1 peak}, FEV_{1 trough}, wieczorna wartość FEV₁ na podstawie domowego pomiaru, FEV_{1 AUC}(0-3h), FEV_{1 AUC}(0-24 h), FVC peak, FVC trough, FVC AUC(0-3h), PEF

mierzone rano oraz wieczorem. Oprócz tego wśród pacjentów leczonych TIO 5 μ g + SOC odnotowano większą poprawę jakości życia w zakresie strefy emocjonalnej mierzonej za pomocą kwestionariusza Mini-AQLQ.

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona dla 8 tygodniowego okresu leczenia wykazała, iż tiotropium w dawce 5 μ g podawany za pomocą inhalatora Respimat stosowany jako terapia dodana (*add on*) do dotychczas stosowanego leczenia cechuje się zbliżonym profilem bezpieczeństwa do placebo stosowanego jako terapia dodana (*add on*) do dotychczas stosowanego leczenia.

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów (TIO 5 μ g + SOC vs PL + SOC) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem, utraty z powodu zdarzeń niepożądanych, utraty z powodu nasilenia astmy oraz niestosowania się do zaleceń terapeutycznych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych najprawdopodobniej związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych ogółem oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w obu analizowanych grupach należą: zapalenie nosogardzieli, pogorszenie astmy oraz kaszel. Należy jednak zaznaczyć, iż zdarzenia te występowały z niską częstością.

Reasumując, można stwierdzić, iż terapia TIO 5 μ g + SOC skutecznie wpływa na poprawę czynności płuc oraz poprawę jakości życia w zakresie strefy emocjonalnej mierzonej za pomocą kwestionariusza Mini-AQLQ oraz stanowi bezpieczną terapię.

9.2. Wnioski z poszerzonej analizy bezpieczeństwa

Przeprowadzona poszerzona analiza bezpieczeństwa wykazała, że tiotropium podawany zarówno w dawce 5 μ g, jak i dawce 10 μ g jest lekiem bardzo dobrze tolerowanym w populacji dorosłych pacjentów z ciężką astmą, niewłaściwie kontrolowaną.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Spiriva Respimat® najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) jest suchość błony śluzowej jamy ustnej. Podczas stosowania leku Spiriva Respimat® w populacji pacjentów z ciężką astmą mogą wystąpić: zawroty głowy, ból głowy, bezsenność, kołatanie serca, kaszel, zapalenie gardła, dysfonia, skurcz oskrzeli oraz kandydoza jamy ustnej i gardła.

Na przeszukiwanych stronach FDA, EMA oraz URPL nie zidentyfikowano dodatkowych, istotnych danych na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Spiriva Respimat® w populacji pacjentów z ciężką astmą.

Randomizowane, wielośrodkowe badanie kliniczne porównujące efektywność kliniczną

TIO + SOC podawanego w dawce 10 µg z PL + SOC w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą, ciężką astmą, niewłaściwie kontrolowaną, którzy są obecnie leczeni wGKS (≥ 800 µg budesonidu/dobę lub innym wGKS w równoważnej dawce) w skojarzeniu z LABA wskazuje na dobry profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji. Pomędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi nie wykazano znamienych statystycznie różnic w przypadku analizy wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem, utraty z powodu nasilenia astmy oraz niestosowania się do zaleceń terapeutycznych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych najprawdopodobniej związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych ogółem oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w obu grupach terapeutycznych należy zaliczyć: zapalenie nosogardzieli oraz pogorszenie astmy.

Wobec przedstawionych powyżej informacji należy stwierdzić, że leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą, ciężką astmą, niewłaściwie kontrolowaną produktem leczniczym Spiriva Respimat® jest bezpieczne oraz dobrze tolerowane.

10. OGRANICZENIA

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego preparat Spiriva Respimat® wskazany jest jako lek dodatkowy rozszerzający oskrzela, w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z astmą, którzy są obecnie leczeni wziewnymi kortykosteroidami ($\geq 800 \mu\text{g}$ na dobę lub równoważną dawką innego wziewnego kortykosteroidu) w skojarzeniu z długodziałającymi $\beta 2$ -agonistami, i u których wystąpiło co najmniej jedno ciężkie zaostrzenie choroby w ostatnim roku [20].

W badaniu *Kerstjens 2011* nie podano bezpośrednio informacji dotyczącej częstości występowania ciężkich zaostrzeń choroby u pacjentów poddanych randomizacji. Autorzy publikacji *Kerstjens 2011* podają, iż randomizacja pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby w ciągu 4 tygodni przed randomizacją pacjentów lub wyjściowo (*baseline*) powinna być odroczone. Pacjenci mogli być poddani randomizacji jeśli nastąpiła poprawa w zakresie kontroli zaostrzeń choroby w wyniku stosowania od co najmniej 4 tygodni farmakoterapii w stałych dawkach.

Odnalezione próby kliniczne zaprojektowano w metodyce *superiority*. Ze względu na testowaną hipotezę (*superiority*) podstawowa dla interpretacji wyników badania jest analiza ITT- bardziej konserwatywna.

Zdaniem autorów przeglądu w analizowanych badaniach klinicznych (*PrimoTinA 1*, *PrimoTinA 2*) w ocenie skuteczności klinicznej nie zachowano reguły ITT (24 i 48 tygodni leczenia). Wyjątek stanowią punkty końcowe oceniane w badaniu *PrimoTinA 1* podczas 24 tygodni leczenia takie jak: kontrola objawów choroby wg ACQ, jakość życia wg AQLQ, czas wolny od objawów choroby oraz zastosowanie leczenia doraźnego. Należy podkreślić, iż dane dotyczące liczby pacjentów dla niniejszych punktów końcowych zaczerpnięto z rejestru badań klinicznych *clinicaltrials.gov*. Autorzy publikacji *Kerstjens 2012* nie przedstawili informacji dotyczących liczby pacjentów, u których oceniano niniejszy punkt końcowy (24 tygodnie leczenia). W badaniu *Kerstjens 2011* nie zachowano reguły ITT wyłącznie dla punktu skuteczności klinicznej takiej jak FEV1 AUC_(0-24h). W ocenie bezpieczeństwa stosowanych terapii we wszystkich analizowanych próbach klinicznych zachowano regułę ITT.

Autorzy badań *PrimoTinA 1*, *PrimoTinA 2* nie przedstawili definicji dla zdarzenia niepożądanego zdefiniowanego jako astma, rozpatrywanego w ramach „Zdarzeń niepożądanych występujących u $\geq 2\%$ pacjentów”.

Populacja pacjentów uczestniczących w badaniu *Kerstjens 2011* jest niewielka i wynosi 107 pacjentów. Niniejsze badanie jest próbą kliniczną RCT z grupami naprzemiennymi (*cross over*). Okres stosowania każdej z ocenianych interwencji jest krótki i wynosi 8 tygodni. Pomiedzy zmianą ocenianych interwencji nie zastosowano okresu *wash out*, co może mieć wpływ na uzyskane wyniki w poszczególnych grupach terapeutycznych.

10.1. Ograniczenia wyników

W przypadku metaanalizy dla punktu końcowego FEV₁ peak ocenianego podczas 48 tygodni leczenia (*PrimoTina 1* i *PrimoTina 2*) stwierdzono heterogeniczność wyników, nie stwierdzono natomiast przyczyn heterogeniczności.

We wszystkich 3 analizowanych badaniach klinicznych wyniki dotyczące parametrów życiowych (tętno, ciśnienie krwi), wyniki EKG oraz wartości parametrów laboratoryjnych przedstawiono w formie opisowej, uniemożliwiając przeprowadzenie agregacji statystycznej wyników.

11. DYSKUSJA

11.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji (przeprowadzonego do dn. 2 października 2014 r.) dla Spiriva Respimat® nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie wprowadzono również ograniczeń dotyczących rodzaju publikacji, aby umożliwić identyfikację badań wtórnych oraz badań obserwacyjnych zawierających dodatkowe informacje z zakresu efektywności praktycznej oraz bezpieczeństwa w długim okresie czasu. W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych przeszukano rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov).

W procesie systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego niezależnie przez 2 osoby odnaleziono 3 badania kliniczne z randomizacją (*podtyp II A*), spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy (*Kersatjens 2012* i *Kerstjens 2011*).

Jedna z odnalezionych publikacji *Kerstjens 2012*, zestawia wyniki dwóch randomizowanych prób klinicznych *PrimoTina 1* i *PrimoTina 2*.

We wszystkich 3 badaniach klinicznych porównano efektywność kliniczną tiotropium w dawce 5µg jako terapii dodanej (*add on*) do stosowanego dotychczas leczenia (*SOC- standard of care*) w porównaniu z placebo, jako terapii dodanej (*add on*) do stosowanego dotychczas leczenia (*SOC*) u:

- dorosłych pacjentów z astmą, którzy są obecnie leczeni wGKS ($\geq 800\mu\text{g}$ budesonidu/dobę lub innym wGKS w równoważnej dawce) w skojarzeniu z LABA, i u których wystąpiło ≥ 1 ciężkie zaostrzenie choroby w ostatnim roku.

W celu wykazania pełnego profilu bezpieczeństwa tiotropium zakres dodatkowej analizy bezpieczeństwa poszerzono o interwencję stosowaną w dawce wyższej niż zalecana (10 µg).

11.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [16, 17] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych Wytyczne oceny technologii medycznych [18].

Zgodnie z wytycznymi AOTM analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podjmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [18]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [16, 17].

W oparciu o polskie oraz międzynarodowe wytyczne praktyki klinicznej [14], [15] rekomendowana i stosowana obecnie standardowa terapia (*SOC-standard of care*) w docelowej populacji pacjentów, obejmuje wysokie dawki wGKS w skojarzeniu z LABA, jak również leki dodatkowe (terapia typu *add on*), takie jak doustne GKS, teofilinę o przedłużonym uwalnianiu, omalizumab oraz leki przeciwleukotrienowe [15].

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej *GINA 2014* [15] zalecanymi opcjami terapeutycznymi, po niepowodzeniu leczenia w stopniu 4 (zwykle średnia/wysoka dawka wGKS+LABA), pomimo stosowania prawidłowej techniki inhalacji rekomendowane jest dołączenie do stosowanej terapii dodatkowego leku, terapia typu *add on* (stopień 5).

U pacjentów, po niepowodzeniu terapii zalecanej w stopniu 4, zaleca się następujące opcje terapeutyczne (*terapia typu add on*):

- Terapię anty-IgE (omalizumab), zalecana jest ona w leczeniu pacjentów z alergiczną astmą w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu stosowanego wcześniej leczenia (stopień 4) [poziom dowodu A];
- Terapia w oparciu o wynik cytologicznego badania płwociny zalecana jest u pacjentów, u których występują objawy choroby i/lub zaostrzenia pomimo stosowania wysokich dawek GKS [poziom dowodu A];
- Terapia typu *add on* w postaci teofiliny i LTRAs jest rekomendowana pomimo niewielkiej ilości dowodów klinicznych w przypadku ciężkiej postaci astmy, u pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania GKS w średnich i wysokich dawkach w skojarzeniu z LABA.
- Doustna kortykosteroidoterapia może przynosić korzyści u pacjentów z ciężką postacią astmy (poziom dowodu E), natomiast należy wziąć pod uwagę potencjalne długoterminowe zdarzenia niepożądane w związku z doustnym stosowaniem GKS (monitorowane jest ryzyko wystąpienia osteoporozy indukowanej GKS).

Stosowana i rekomendowana obecnie standardowa terapia (*SOC*) w docelowej populacji, okazuje się niewystarczająco skuteczna (wGKS+LABA). Ponadto, dodanie innych, zalecanych do stosowania leków w ocenianej populacji (omalizumab, teofilina o przedłużonym uwalnianiu, leki przeciwleukotrienowe oraz doustne GKS) ze względu na częstość stosowania, zarejestrowane wskazanie, postać oraz sposób podania nie stanowią odpowiedniego komparatora dla tiotropium.

W związku z powyższym istnieje niezaspokojona potrzeba wprowadzenia do codziennej praktyki klinicznej nowego leku takiego jak tiotropium (Spiriva Respimat®), który będzie stosowany

u dorosłych pacjentów z astmą, zapewniającego właściwą kontrolę objawów astmy oraz redukcję zaostrzeń choroby.

11.3. Wiarygodność zewnętrzna

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Spiriva Respimat® jest wskazana jako lek dodatkowy rozszerzający oskrzela, w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z astmą, którzy są obecnie leczeni wziewnymi kortykosteroidami ($\geq 800 \mu\text{g}$ na dobę lub równoważną dawką innego wziewnego kortykosteroidu) w skojarzeniu z długodziałającymi $\beta 2$ -agonistami, i u których wystąpiło co najmniej jedno ciężkie zaostrzenie choroby w ostatnim roku.

Populacja pacjentów uczestniczących w analizowanych próbach klinicznych oraz dawkowanie ocenianej interwencji jest zgodne z populacją zdefiniowaną w oparciu o ChPL (*PrimoTinA 1, PrimoTinA 2, Kerstjens 2011*). Należy podkreślić, iż w badaniu *Kerstjens 2011* nie podano bezpośrednio informacji na temat częstości występowania zaostrzeń choroby.

Kryteria włączenia pacjentów we wszystkie oceniane próby kliniczne zostały jasno sprecyzowane (*PrimoTinA 1, PrimoTinA 2, Kerstjens 2011*).

Badania kliniczne uwzględnione w publikacji *Kerstjens 2012* dla których przeprowadzono metaanalizę wyników są zbieżne pod względem ocenianych wyjściowo cech demograficznych oraz klinicznych, stosowanej interwencji, liczebności populacji, okresu obserwacji oraz definicji ocenianych punktów końcowych.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistemu związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania.

Mając na uwadze zalecenia dotyczące oceny efektywności klinicznej produktów leczniczych stosowanych w leczeniu astmy (Wytyczne EMA 2013 roku), analizę efektywności klinicznej dla Spiriva Respimat® przedstawiono z uwzględnieniem istotnych klinicznie punktów końcowych takich m.in. takich jak:

- Natężona objętość wydechowa pierwszo sekundowa (FEV_1);
- Natężona pojemność życiowa (FVC);
- Szczytowy przepływ wydechowy (PEF);
- Zastosowanie leczenia doraźnego;
- Jakość życia wg AQLQ;
- Kontrola objawów astmy wg kwestionariusza ACQ;
- Zgony;
- Utrata pacjentów z badania;
- Zdarzenia niepożądane ogółem;

- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane;
- Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów;
- Parametry laboratoryjne, nieprawidłowości w wartościach ciśnienia tętniczego, tętna oraz EKG [19].

Wymagany czas trwania badania uzależniony jest, według wytycznych EMA od czasu trwania leczenia oraz intensywności leczenia, które zależą od stopnia ciężkości choroby. Często leczenie jest rozpoczynane w młodym wieku i podawane jest przez wiele lat; w wytycznych EMA nie podano jednak dokładnego, wystarczającego do oceny efektywności klinicznej okresu obserwacji [19].

W przypadku obu prób klinicznych dla których przeprowadzono metaanalizę (*PrimoTinA 1*, *PrimoTinA 2*) analizowana populacja, stosowane dawkowanie leku, długość okresu obserwacji, oraz oceniane punkty końcowe pozwalają uznać, że uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej.

Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej dla preparatu Spiriva Respimat® zawierającego tiotropium jest zgodna z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego.

11.4. Wiarygodność wewnętrzna

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych badania włączone do analizy głównej (*PrimoTinA 1*, *PrimoTinA 2*, *Kerstjens 2011*) oznaczone są numerem *IIA*, co oznacza, iż stanowią poprawnie zaprojektowane próby kliniczne z randomizacją która zapewnia równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach.

W poszczególnych badaniach przedstawiono szczegółowy opis randomizacji pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych. W przypadku wszystkich analizowanych badań klinicznych zastosowano podwójne zaślepienie próby (*double blind*).

Publikacją włączonym do przeglądu przyporządkowano 4/5 punktów w skali Jadad (*PrimoTinA 1*, *PrimoTinA 2*) oraz 5/5 punktów w niniejszej skali (*Kerstjens 2011*), co znaczy, że badania te cechuje wysoka wiarygodność.

Skala utraty pacjentów z badań zawierała się w zakresie od 1,9% do 13,2%. Przyczyny przerwania udziału w poszczególnych badaniach zostały dokładnie opisane.

Autorzy ocenianych prób klinicznych nie przedstawili informacji dotyczących utajnienia procesu randomizacji (ang. *allocation concealment*).

Badania włączone do przeglądu zaprojektowano w metodyce *superiority* umożliwiającej wykazanie wyższej skuteczności ocenianej interwencji pod względem wartości FEV_1 *peak*, FEV_1 *trough* oraz czasu do wystąpienia ciężkiego zaostrzenia choroby.

Podsumowując, siła dowodów dla istotnych klinicznie efektów zdrowotnych mających szczególne znaczenie dla pacjenta w oparciu o analizowane w przeglądzie badania kliniczne jest wysoka.

12. ZAŁĄCZNIKI

12.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Tabela 64
Strategia wyszukiwania w bazie CRD

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	tiotropium bromide	13
2.	Spiriva	2
3.	BA 679 BR	0
4.	BA-679 BR	0
5.	spiriva respimat	0
6.	tiotropium	78
7.	tiotropium bromide monohydrate	0
8.	tiova rotacaps	0
9.	respimat	5
10.	soft mist inhaler	3
11.	#9 OR#10	7
12.	#2 AND#9 OR#10	0
13.	#1 OR#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #12	78
14.	asthma	1143
15.	Asthmas	0
16.	Bronchial Asthma	25
17.	Asthma, Bronchial	0
18.	asthma bronchiale	6
19.	asthma pulmonale	0
20.	bronchial asthma state	0
21.	bronchial asthma, occupational	0
22.	bronchial asthma, status	0
23.	bronchus asthma	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
24.	#14 OR#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	1143
25.	#13 AND#24	9

Data ostatniego wyszukiwania: 02.10.2013 r.

12.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

Tabela 65
Strategia wyszukiwania w bazie PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	tiotropium bromide	1060
2.	"tiotropium" [Supplementary Concept]	690
3.	Spiriva	1062
4.	7-((hydroxybis(2-thienyl)acetyl)oxy)-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo(3.3.1.0(2,4))nonane bromide	0
5.	BA 679 BR	1060
6.	BA-679 BR	1060
7.	7beta [hydroxybis (2 thienyl) acetoxy] 9	0
8.	spiriva respimat	49
9.	tiotropium	1060
10.	tiotropium bromide monohydrate	20
11.	tiova rotacaps	9
12.	respimat	104
13.	soft mist inhaler	62
14.	#12 OR#13	112
15.	#3 AND#12 OR#13	51
16.	#1 OR#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR#15	1081
17.	asthma	145970
18.	"Asthma"[Mesh]	105476
19.	Asthmas	145976

Lp	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
20.	Bronchial Asthma	145970
21.	Asthma, Bronchial	145970
22.	asthma bronchiale	277
23.	asthma pulmonale	95
24.	bronchial asthma state	4909
25.	bronchial asthma, occupational	7341
26.	bronchial asthma, status	8128
27.	bronchus asthma	7200
28.	#17 OR#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	145976
29.	#16 AND#28	179

Data wyszukiwania: 30.09.2014, r.

Tabela 66
Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	tiotropium bromide	151
2.	Spiriva	42
3.	7- ((hydroxybis (2-thienyl) acetyl) oxy) -9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo (3.3.1.0 (2,4)) nonane bromide	0
4.	BA 679 BR	3
5.	BA-679 BR	3
6.	7beta [hydroxybis (2 thienyl) acetoxyl] 9	0
7.	spiriva respimat	5
8.	tiotropium	728
9.	tiotropium bromide monohydrate	2
10.	tiova rotacaps	0
11.	respimat	90
12.	soft mist inhaler	54
13.	#11 OR#12	104
14.	#2 AND#13	5

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
15.	#1 OR#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR#14	733
16.	asthma	23034
17.	asthmas	23034
18.	bronchial Asthma	4868
19.	asthma, Bronchial	4868
20.	asthma bronchiale	209
21.	asthma pulmonale	15
22.	bronchial asthma state	438
23.	bronchial asthma, occupational	96
24.	bronchial asthma, status	339
25.	bronchus asthma	769
26.	#16 OR#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	23034
27.	#15 AND#26	110

Data wyszukiwania: 02.10.2014 r.

Tabela 67
Strategia wyszukiwania w bazie Embase

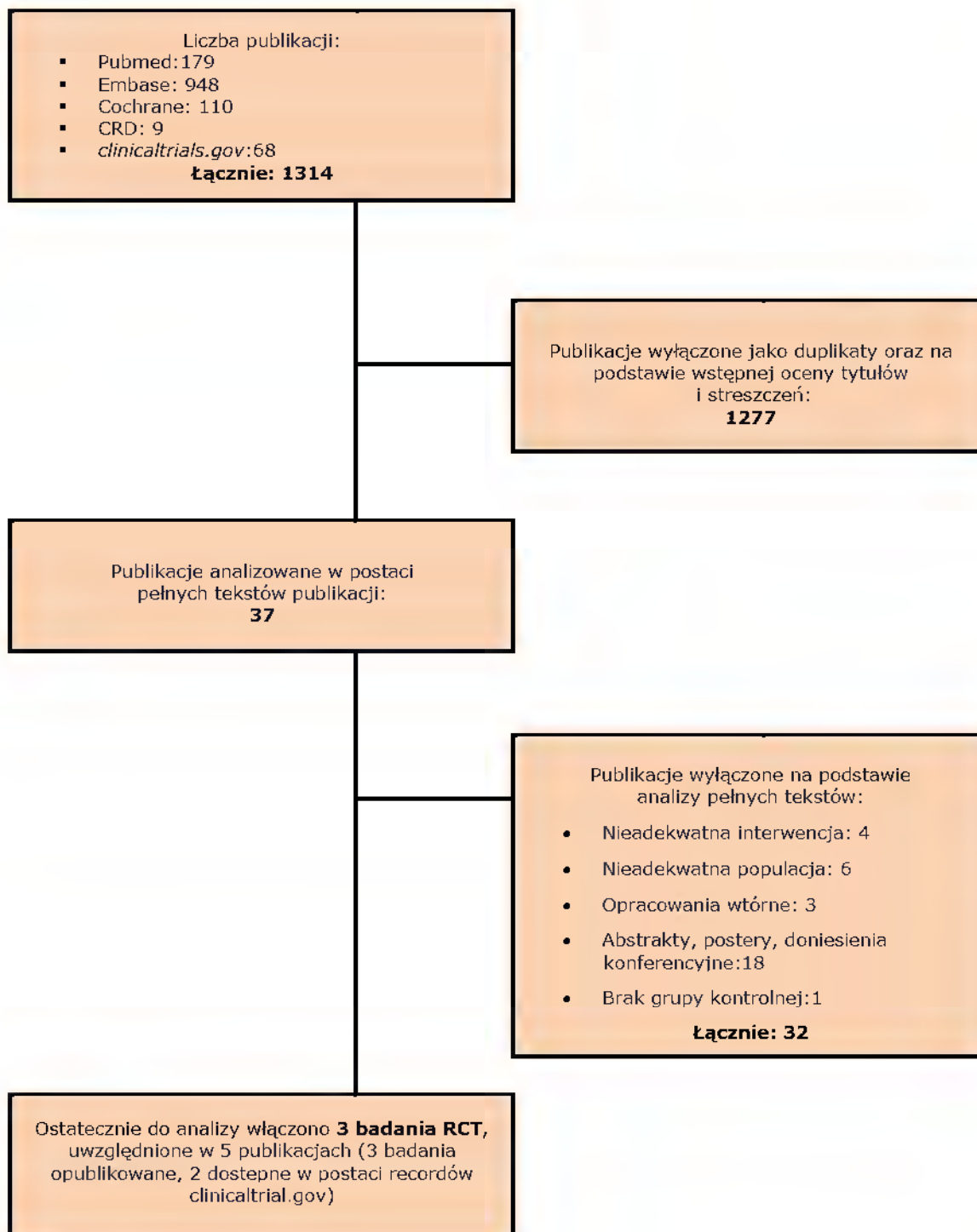
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'tiotropium'/exp OR tiotropium AND ('bromide'/exp OR bromide)	3427
2.	'7beta hydroxybis 2 thienyl acetoxy 9 9 dimethyl 3 oxa 9 azoniatricyclo 3 3 1 0 2 4 nonane bromide'	0
3.	dimethyl AND 3 AND oxa AND 9 AND azoniatricyclo AND 3.3.1.0 AND 2, AND 4 AND nonane AND bromide	0
4.	ba AND 679 AND br	29
5.	ba679 AND br	0
6.	spiriva'	486
7.	'spiriva respimat'	8
8.	'tiotropium'	3473
9.	'tiotropium bromide monohydrate'	1
10.	'tiova rotacaps'	0
11.	'respimat'	308
12.	soft AND mist AND inhaler	157

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
13.	#11 OR#12	331
14.	#6 AND#11 OR#12	36
15.	#1 OR#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR#14	3483
16.	asthma	226244
17.	asthmas	168
18.	bronchial AND asthma	37516
19.	asthma, AND bronchial	37516
20.	asthma AND bronchiale	3217
21.	asthma AND pulmonale	368
22.	bronchial AND asthma AND state	1603
23.	bronchial AND asthma, AND occupational	2137
24.	bronchial AND asthma, AND status	1334
25.	bronchus AND asthma	17203
26.	#16 OR#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	226252
27.	#15 AND#26 AND [embase]/lim	948

Data wyszukiwania: 30.09.2014 r.

12.3. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 23.
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM)



12.4. Opis arkusza Jadad

Tabela 68.
Opis arkusza skali *Jadad*

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

12.4.1. Ocena wiarygodności badań wg *Jadad*

Tabela 69.
Ocena wiarygodności badania *PrimoTinA1*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaslepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaslepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaslepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informacje o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	4

Tabela 70.
Ocena wiarygodności badania *PrimoTInA 2*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	4

Tabela 71.
Ocena wiarygodności badania *Kerstjens 2011*

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

12.5. Formularze ekstrakcji danych

12.5.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp AOTM:.....					
Populacja			Interwencja		Punkty końcowe
Parametry (wyściółowo)	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	

12.5.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

Uwagi dotyczące badania:

Tytuł badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

Publikacje:

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

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

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

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

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

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

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

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

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

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

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

13. PIŚMIENICTWO

13.1. Medodyka

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009, wprowadzone zarządzeniem prezesa AOTM z dnia 4.01.2010.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696) oraz w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).
3. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from www.cochrane-handbook.org, 2011.
4. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Spiriva Respimat® jako dodatkowego leku rozszerzającego oskrzela w podtrzymującym leczeniu astmy, u dorosłych pacjentów leczonych obecnie wysokimi dawkami wGKS w skojarzeniu z LABA, u których wystąpiło \geq jedno ciężkie zaostrzenie choroby. Kraków 2014.
5. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet. 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896–900.
6. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. British Medical Journal 2004;328:1490-1494.
7. Jadad AR, Moore RA, Carroll D I in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? Controlled Clin Trials 1996; 17: 1–12.
8. Huedo-Medina TB, Sánchez-Meca J, Marín-Martínez F, Botella J., Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I2 index? Psychol Methods. 2006 Jun; 11(2):193-206.
9. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. Controlled Clinical Trials 1986;7:177-188.

13.2. Badania włączone do analizy głównej

Kerstjens 2012

1. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, Sigmund R, Seibold W, Moroni ZP, Bateman ED. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. New England journal of medicine 2012; 367:1198-1207
2. Evaluation of Tiotropium 5 µg/Day Delivered Via the Respimat® Inhaler Over 48 Weeks in Patients With Severe Persistent Asthma on Top of Usual Care (Study II). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00776984?term=00776984&rank=1> (dostęp w dniu 27.11.2014).

3. Evaluation of Tiotropium 5 μ g/Day Delivered Via the Respimat® Inhaler Over 48 Weeks in Patients With Severe Persistent Asthma on Top of Usual Care (Study I) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00772538?term=00776984&rank=2> (dostęp w dniu 27.11.2014).

Kerstjens 2011

4. Kerstjens HA, Disse B, Schroder-Babo W, Bantje TA, Gahlemann M, Sigmund R, Engel M, van N. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128:308-314.

13.3. Poszerzona ocena bezpieczeństwa

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) wersja 2.0. Warszawa: kwiecień 2009.
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
3. Charakterystyka produktu leczniczego Spiriva Respimat 2,5 mikrograma/dawkę odmierzoną, roztwór do inhalacji [aktualna ChPL dostarczona przez Zleceniodawcę].
4. <http://www.ema.europa.eu> [data przeszukiwania bazy: 20-11-2014 r.]
5. <http://www.fda.gov> [data przeszukiwania bazy: 20-11-2014 r.]
6. <http://www.urpl.gov.pl/> [data przeszukiwania bazy: 20-11-2014 r.]

8. Kerstjens HA, Disse B, Schroder-Babo W, Bantje TA, Gahlemann M, Sigmund R, Engel M, van N. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128:308-314.

13.4. Przegląd opracowań wtórnych

9. Befekadu E, Onofrei C, Colice GL. Tiotropium in asthma: a systematic review. *J Asthma Allergy.* 1927; 7:11-21.
10. Rashid Q, Klein R. Tiotropium in the treatment of patients with asthma. *South Med J.* 2014; 107:330-337.
11. Tian JW, Chen JW, Chen R, Chen X. Tiotropium versus placebo for inadequately controlled asthma: a meta-analysis. *Respir Care.* 2014; 59:654-666
12. Charakterystyka produktu leczniczego Spiriva Respimat 2,5 mikrograma/dawkę odmierzoną, roztwór do inhalacji [aktualna ChPL dostarczona przez Zleceniodawcę].
13. European Medicines Agency. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for

13.5. Ograniczenia i dyskusja

14. Chazan R. Rozpoznanie i postępowanie w astmie w 2012 roku. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2012; 80, 5: 375–382.
15. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2014. 2014. Global Initiative for Asthma (GINA) *Gina_Raport_2014_Aug12.pdf*.
16. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
17. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
18. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
19. European Medicines Agency. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for treatment of asthma. 27 June 2013 CHMP/EWP/2922/01 Rev.1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/07/WC500144964.pdf
20. Charakterystyka produktu leczniczego Spiriva Respimat 2,5 mikrograma/dawkę odmierzoną, roztwór do inhalacji [aktualna ChPL dostarczona przez Zleceniodawcę].

13.6. Badania wyłączone z analizy głównej

1. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, Pascual R, Ameredes BT, Boushey HA, Calhoun WJ, Castro M, Cherniack RM, Craig T, Denlinger L, Engle LL, Dimango EA, Fahy JV, Israel E, Jarjour N, Kazani SD, Kraft M, Lazarus SC, Lemanske RFJ, Lugogo N, Martin RJ, Meyers DA, Ramsdell J, Sorkness CA, Sutherland ER, Szefer SJ, Wasserman SI, Walter MJ, Wechsler ME, Chinchilli VM, Bleecker ER. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med.* 1928; 363:1715-1726 (**nieadekwatna interwencja**)
2. Iwamoto H, Yokoyama A, Shiota N, Shoda H, Haruta Y, Hattori N, Kohno N. Tiotropium bromide is effective for severe asthma with noneosinophilic phenotype. *Eur Respir J.* 2008; 31:1379-1380 (**brak grupy kontrolnej**)
3. Bollmeier SG, Lee SY. The emerging role of tiotropium for patients with asthma. *Ann Pharmacother.* 2013; 47:704-713 (**opracowanie wtórne**).
4. Slat AM, Janssen K, Jeu R, Glaab T, Sterk PJ, Rabe KF. The effect of tiotropium bromide on deep inspiration-induced bronchodilation and airway responsiveness in asthma [Abstract]. *American Thoracic Society International Conference*, May.15.20., 2009., San.Diego. 2009; A2427 (**abstract**).
5. Sayal P, Adhikari T, Vijayan VK. The effects of inhaled tiotropium bromide on lung inflammation in bronchial asthma. *Chest* 2007; 132:509a (**abstract**).

6. Paggiaro P, Engel M, Tudoric N, Forstner B, Radeckzy E, Zubek V. Phase III trial of tiotropium as add-on therapy to low-dose inhaled corticosteroids for patients with symptomatic mild persistent asthma: Design and planned analyses [Abstract]. European.Respiratory.Society.Annual.Congress., 2013.Sept.7.11, Barcelona., Spain. 2013; 42:877s **(abstract)**.
7. Paggiaro P, Halpin DMG, Buhl R, Engel M, Zubek V, Blahova Z. Tiotropium respimat add-on to inhaled corticosteroids improves lung function in patients with symptomatic mild asthma: Results from a phase III trial. Journal of allergy and clinical immunology 2014; 133:AB4 **(abstract)**.
8. Adams KS, Lowe DK. Tiotropium for adults with inadequately controlled persistent asthma. Ann Pharmacother. 2013; 47:117-123 **(opracowanie wtórne)**.
9. Vogelberg C, Engel M, Moroni-Zentgraf P, Leonaviciute-Klimantaviciene M, Sigmund R, Downie J, Nething K, Vevere V, Vandewalker M. Tiotropium in asthmatic adolescents symptomatic despite inhaled corticosteroids: A randomised dose-ranging study. Respir Med. 2014; 108:1268-1276 **(nieadekwatna populacja)**.
10. Halpin D-MG, Bateman ED, Moroni ZP, Engel M, Schmidt H, Kerstjens H-AM. Tiotropium is effective in patients with severe asthma without evidence of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2013; 68:A152 **(abstract)**.
11. Peters SP, Bleecker ER, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, Pascual R, Ameredes BT, Boushey HA, Calhoun WJ, Castro M, Cherniack RM, Craig T, Denlinger LC, Engle LL, Dimango EA, Israel E, Kraft M, Lazarus SC, Lemanske RFJ, Lugogo N, Martin RJ, Meyers DA, Ramsdell J, Sorkness CA, Sutherland ER, Wasserman SI, Walter MJ, Wechsler ME, Chinchilli VM, Szeffler SJ. Predictors of response to tiotropium versus salmeterol in asthmatic adults. J Allergy Clin Immunol. 2013; 132:1068-1074e1 **(nieadekwatna interwencja)**.
12. Park HW, Yang MS, Park CS, Kim TB, Moon HB, Min KU, Kim YY, Cho SH. Additive role of tiotropium in severe asthmatics and Arg16Gly in ADRB2 as a potential marker to predict response. Allergy. 2009; 64:778-783 **(nieadekwatna interwencja)**.
13. Disse B, Speck GA, Rominger KL, Witek TJJ, Hammer R. Tiotropium (Spiriva): mechanical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. Life Sci. 1999; 64:457-464 **(nieadekwatna populacja)**.
14. Antoniu SA, Sampablo I, Carone M. Tiotropium in the treatment of asthma. Expert Opin Pharmacother. 2011; 12:489-491 **(nieadekwatna populacja)**.
15. Doherty DE, Tashkin DP, Harrison TW, Engel M, Schmidt H, Moroni ZP. Improvements in lung function with tiotropium as add-on controller therapy to ICS+LABA for patients with symptomatic severe asthma. Chest 2013; 144 **(opracowanie wtórne)**.
16. Hozawa S, Kerstjens-Huib AM, Tashkin DP, Engel M, Ronald D, Pierluigi P. Tiotropium decreases the risk of exacerbations in patients with symptomatic asthma regardless of baseline characteristics. Respiriology. 2013; 18:175 **(abstract)**.
17. Kerstjens H, Bleecker E, Meltzer E, Casale T, Pizzichini E, Schmidt O. Tiotropium as add-on to inhaled corticosteroids significantly improves asthma control as reflected by the ACQ responder rate [Abstract]. Respiriology. 2014; 19:78 **(abstract)**.
18. Vogelberg C, Leonaviciute KM, Vevere V, Vandewalker ML, Engel M, Sigmund R. Dose-Ranging Study Of Tiotropium As Treatment For Moderate Persistent Asthma In Adolescents [Abstract]. American.journal of respiratory.and critical.care medicine 2012; 185:A4069 **(abstract)**.

19. Dahl R, Doherty DE, Corren J, Karpel J, Kerstjens HAM, Engel M. Once-daily tiotropium respimat improves lung function in patients with severe symptomatic asthma independent of leukotriene modifier use. *Journal of allergy and clinical immunology* 2014; 133:AB5 **(abstrakt)**.
20. Hashimoto S, Engel M, Schmidt H, Moroni ZP, Kerstjens H-AM. Once-daily tiotropium as add-on to ICS + LABA for patients with severe symptomatic asthma: Baseline characteristics in Japanese patients. *Respirology*. 2013; 18:88 **(abstrakt)**.
21. Halpin D-MG, Bateman ED, Tashkin DP, Engel M, Dahl R, Paggiaro P. Tiotropium decreases the risk of exacerbations in patients with symptomatic asthma regardless of baseline characteristics including markers of allergic status. *Thorax* 2013; 68:A149 **(abstrakt)**.
22. Corren J, Frew A, Engel M, Schmidt H, Moroni ZP, Kerstjens HAM. Tiotropium as add-on therapy to ICS+LABA in patients with symptomatic severe asthma: spirometric assessment over 24 hours [Abstract]. *Chest* 2013; 144:91A **(abstrakt)**.
23. Corren J, Murphy KR, Bensch G, Dahl R, Paggiaro P, Engel M. Once-daily tiotropium respimat decreases the risk of exacerbations, independent of baseline characteristics, in patients with symptomatic severe asthma without evidence of chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of General Internal Medicine* 2014; 29:S157-S158 **(abstrakt)**.
24. Bernstein JA, Kerstjens H-AM, Moroni ZP, Engel M, Schmidt H, Halpin D-MG. Once-daily tiotropium is well tolerated as add-on to standard treatment for patients with symptomatic asthma despite receiving inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists. *Chest* 2013; 144 **(abstrakt)**.
25. Vandewalker M.L. Engel M. Schmidt H. Siebold W. Moroni-Zentgraf P. Kerstjens H. Bateman E.D. Tashkin D.P. Efficacy of tiotropium in patients with asthma in relation to allergic status. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2013) 131:2 SUPPL. 1 (AB1). Date of Publication: February 2013 **(poster)**.
26. Beeh KM, Moroni-Zentgraf P, Ablinger O, Hollaenderova Z, Unseld A, Engel M, Korn S. Tiotropium Respimat(R) in asthma: a double-blind, randomised, dose-ranging study in adult patients with moderate asthma. *Respir Res*. 2003; 15:61-15 **(nieadekwatna populacja)**.
27. Beeh KM, Ablinger O, Moroni ZP, Hollaenderova Z, Pivovarova A, Engel M. Tiotropium in asthma: a dose-finding study in adult patients with moderate persistent asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2013; 187:A1283 **(abstrakt)**.
28. Bateman ED, Kornmann O, Schmidt P, Pivovarova A, Engel M, Fabbri LM. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128:315-322 **(nieadekwatna populacja)**.
29. Rajanandh MG, Nageswari AD, Ilango K. Assessment of various second-line medications in addition to inhaled corticosteroid in asthma patients: a randomized controlled trial. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2014; 41:509-513 **(nieadekwatna populacja)**.
30. Tashkin D.P. Moroni-Zentgraf P. Engel M. Schmidt H. Kerstjens H.A.M. Once-daily tiotropium reduces risk of exacerbations and asthma worsening in patients with symptomatic asthma despite treatment with inhaled corticosteroids and long-acting (beta)(2)-agonists *Chest* (2013) 144:4 MEETING ABSTRACT. Date of Publication: October 2013 **(abstrakt)**.
31. J Mark FitzGerald, Huib Kerstjens, Pierluigi Paggiaro. Once-daily tiotropium Respimat® add-on to ICS \pm LABA improves control across asthma severities **(poster)**.

32. Fardon T, Haggart K, Lee DK, Lipworth BJ. A proof of concept study to evaluate stepping down the dose of fluticasone in combination with salmeterol and tiotropium in severe persistent asthma. *Respir Med.* 2007 Jun;101(6):1218-28. Epub 2006 Dec 18 **(nieadekwatna interwencja).**

14. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu.....	20
Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej TIO 5 μ g+SOC vs PL+SOC (PrimoTina1, PrimoTina 2).....	32
Tabela 3. Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania (PrimoTina1, PrimoTina 2)	35
Tabela 4. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań (PrimoTina1, PrimoTina 2)	35
Tabela 5. Charakterystyka interwencji (PrimoTina1, PrimoTina 2)	38
Tabela 6. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (PrimoTina1, PrimoTina 2).....	39
Tabela 7. Różnica średnich zmian wartości parametru FEV ₁ podczas 24 tygodni leczenia (PrimoTina1, PrimoTina 2).....	42
Tabela 8. Różnica średnich zmian wartości parametru FVC podczas 24 tygodni leczenia (PrimoTina 1, PrimoTina 2).....	45
Tabela 9. Różnica średnich zmian wartości parametru PEF podczas 24 tygodni leczenia (PrimoTina1, PrimoTina 2).....	48
Tabela 10. Różnica średnich zmian w zakresie kontroli objawów astmy wg kwestionariusza ACQ podczas 24 tyg. leczenia (PrimoTina1, PrimoTina 2).....	51
Tabela 11. Różnica średnich zmian w liczbie punktów wg AQLQ podczas 24 tyg. leczenia (PrimoTina1, PrimoTina 2).....	52
Tabela 12. Różnica średnich zmian w liczbie dni wolnych od objawów choroby podczas 24 tyg. leczenia (PrimoTina1, PrimoTina 2)	54
Tabela 13. Różnica średnich zmian w częstotliwości zastosowania leczenia doraźnego w ciągu 24 tyg. leczenia (PrimoTina1, PrimoTina 2)	55
Tabela14. Hazard względny czasu do wystąpienia ciężkiego zaostrzenia choroby podczas 48 tyg. leczenia (PrimoTina1, PrimoTina 2)	57
Tabela15. Hazard względny dla punktu końcowego \geq 1 zaostrzenie choroby/pacjento-rok w ciągu 48 tyg. leczenia (PrimoTina1, PrimoTina 2)	57
Tabela 16. Różnica średnich zmian wartości parametru FEV ₁ podczas 48 tygodni leczenia (PrimoTina 1, PrimoTina 2).....	58
Tabela 17. Różnica średnich zmian wartości parametru FVC podczas 48 tygodni leczenia (PrimoTina 1, PrimoTina 2).....	61
Tabela 18. Różnica średnich zmian wartości parametru PEF podczas 48 tygodni leczenia (PrimoTina1, PrimoTina 2).....	64
Tabela19. Iloraz szans dla punktu końcowego \geq epizod pogorszenia choroby podczas 48 tyg. leczenia (PrimoTina1, PrimoTina 2)	67
Tabela20. Hazard względny dla punktu końcowego \geq epizod pogorszenia choroby podczas 48 tyg. leczenia (PrimoTina 1, PrimoTina 2)	67
Tabela21. Iloraz szans wystąpienia \geq 1 hospitalizacji z powodu astmy w ciągu 48 tyg. leczenia (PrimoTina1, PrimoTina 2).....	68
Tabela22. Częstość występowania zgonu w ciągu 48 tyg. leczenia (PrimoTina1, PrimoTina 2).....	69
Tabela23. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem w ciągu 48 tyg. leczenia (PrimoTina1, PrimoTina 2)	70

Tabela24. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych w ciągu 48 tyg. leczenia (<i>PrimoTina1, PrimoTina 2</i>)	71
Tabela25. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z powodu braku skuteczności leczenia w ciągu 48 tyg. terapii (<i>PrimoTina1, PrimoTina 2</i>)	73
Tabela26. Metaanaliza ilorazu szans utraty pacjentów z badania z powodu braku dyscypliny terapeutycznej w ciągu 48 tyg. terapii (<i>PrimoTina1, PrimoTina 2</i>).....	74
Tabela27. Iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych w ciągu 48 tyg. leczenia (<i>PrimoTina1, PrimoTina 2</i>)	75
Tabela28 Parametr NNT dotyczący zdarzeń niepożądanych ogółem podczas 48 tygodni leczenia (<i>PrimoTina1, PrimoTina 2</i>).....	76
Tabela29. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w ciągu 48 tyg. terapii (<i>PrimoTina1, PrimoTina 2</i>).....	76
Tabela30. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych w ciągu 48 tyg. leczenia (<i>PrimoTina1, PrimoTina 2</i>)	77
Tabela 31. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia sercowych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w ciągu 48 tyg. terapii (<i>PrimoTina1, PrimoTina 2</i>)	79
Tabela32. Liczby, odsetki pacjentów u których wystąpiły działania niepożądane u \geq 2% pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej wraz z obliczonymi parametrami OR i NNT w ciągu 48 tyg. leczenia (<i>PrimoTina1, PrimoTina 2</i>)	80
Tabela33. Nieprawidłowości w wartościach ciśnienia tętniczego, tętna oraz EKG podczas 48 tyg. leczenia (<i>PrimoTina1, PrimoTina 2</i>)	83
Tabela 34. Charakterystyka badania włączonego do analizy (<i>Kerstjens 2011</i>).....	84
Tabela 35. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (<i>Kerstjens 2011</i>).....	85
Tabela 36. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (<i>Kerstjens 2011</i>).....	87
Tabela 37. Charakterystyka interwencji (<i>Kerstjens 2011</i>).....	88
Tabela 38. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (<i>Kerstjens 2011</i>)	89
Tabela 39. Różnica średnich zmian wartości parametru FEV ₁ podczas 8 tygodni leczenia (<i>Kerstjens 2011</i>).....	92
Tabela 40. Różnica średnich zmian w ogólnej porannej i wieczornej domowej wartości parametru FEV ₁ ; pomiary dokonywane w domu przez pacjenta (<i>Kerstjens 2011</i>)	92
Tabela 41. Różnica średnich zmian wartości wartości AUC _(0-3 h) FEV ₁ , FEV ₁ AUC _(0-24 h) podczas 8 tygodni leczenia (<i>Kerstjens 2011</i>)	93
Tabela 42. Różnica średnich zmian wartości parametru FVC podczas 8 tygodni leczenia (<i>Kerstjens 2011</i>).....	94
Tabela 43. Różnica średnich zmian wartości wartości AUC _(0-3 h) FVC podczas 8 tygodni leczenia (<i>Kerstjens 2011</i>)	95
Tabela 44. Różnica średnich zmian wartości parametru PEF podczas 4-8 tygodni leczenia (<i>Kerstjens 2011</i>).....	95
Tabela 45. Różnica średnich zmian w częstości zastosowania leczenia doraźnego (<i>Kerstjens 2011</i>)	96
Tabela 46. Różnica średnich zmian w liczbie punktów wg Mini-AQLQ ogółem oraz w poszczególnych domenach podczas 8-tygodni leczenia (<i>Kerstjens 2011</i>)	97
Tabela 47. Różnica średnich zmian w zakresie kontroli objawów astmy wg kwestionariusza ACQ (<i>Kerstjens 2011</i>)	98

Tabela 48. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia utraty pacjentów z leczenia ogółem (<i>Kerstjens 2011</i>)	100
Tabela 49. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia utraty pacjentów z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (<i>Kerstjens 2011</i>)	100
Tabela 50. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia utraty pacjentów z leczenia z powodu nasilenia astmy (<i>Kerstjens 2011</i>)	101
Tabela 51. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia utraty pacjentów z leczenia z powodu niestosowania się do zaleceń terapeutycznych (<i>Kerstjens 2011</i>)	101
Tabela 52. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (<i>Kerstjens 2011</i>)	102
Tabela 53. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych najprawdopodobniej związanych z zastosowanym leczeniem (<i>Kerstjens 2011</i>)	102
Tabela 54. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz pozostałych działań niepożądanych (<i>Kerstjens 2011</i>)	103
Tabela 55. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Spiriva Respimat® (tiotropium w postaci roztworu do inhalacji) w oparciu o ChPL [3]	106
Tabela 56. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności [3]	108
Tabela 57. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia utraty pacjentów z leczenia ogółem (<i>Kerstjens 2011</i>)	111
Tabela 58. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia utraty pacjentów z leczenia z powodu nasilenia astmy (<i>Kerstjens 2011</i>)	111
Tabela 59. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia utraty pacjentów z leczenia z powodu niestosowania się do zaleceń terapeutycznych (<i>Kerstjens 2011</i>)	112
Tabela 60. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (<i>Kerstjens 2011</i>)	113
Tabela 61. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych najprawdopodobniej związanych z zastosowanym leczeniem (<i>Kerstjens 2011</i>)	113
Tabela 62. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz pozostałych działań niepożądanych (<i>Kerstjens 2011</i>)	114
Tabela 63. Tabela zestawienia wyników odnalezionych przeglądów systematycznych, w których oceniano efektywność kliniczną produktu leczniczego Spiriva Respimat® u pacjentów z astmą (<i>Befekadu 2014, Rashid 2014, Tian 2014</i>)	117
Tabela 64 Strategia wyszukiwania w bazie CRD	137
Tabela 65 Strategia wyszukiwania w bazie PubMed	138
Tabela 65 Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane	139
Tabela 65 Strategia wyszukiwania w bazie Embase	140
Tabela 68. Opis arkusza skali <i>Jadad</i>	143
Tabela 69. Ocena wiarygodności badania <i>PrimoTinA1</i>	143
Tabela 70. Ocena wiarygodności badania <i>PrimoTinA 2</i>	144
Tabela 70. Ocena wiarygodności badania <i>Kerstjens 2011</i>	144

15. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FEV ₁ peak podczas 24 tygodni leczenia (<i>PrimoTina1, PrimoTina 2</i>)	43
Wykres 2. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FEV ₁ trough podczas 24 tygodni leczenia (<i>PrimoTina A1, PrimoTina 2</i>)	44
Wykres3 Metaanaliza różnicy średnich zmian wartości FVC peak po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej podczas 24 tygodni leczenia (<i>PrimoTina 1, PrimoTina 2</i>).....	46
Wykres4 Metaanaliza różnicy średnich zmian wartości FVC trough po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej podczas 24 tygodni leczenia (<i>PrimoTina 1, PrimoTina 2</i>)	47
Wykres 5. Metaanaliza różnicy średnich zmian parametru PEF mierzonego rano, po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej podczas 24 tygodni leczenia (<i>PrimoTina 1, PrimoTina 2</i>)	49
Wykres 6. Metaanaliza różnicy średnich zmian parametru PEF mierzonego wieczorem, po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej podczas 24 tygodni leczenia (<i>PrimoTina 1, PrimoTina 2</i>).....	50
Wykres 7. Metaanaliza różnicy średnich zmian w zakresie kontroli objawów astmy wg kwestionariusza ACQ, po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej podczas 24 tygodni leczenia (<i>PrimoTina 1, PrimoTina2</i>).....	51
Wykres 8. Metaanaliza różnic średnich zmian w liczbie punktów wg AQLQ, po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej podczas 24 tygodni leczenia (<i>PrimoTina 1, PrimoTina 2</i>).....	53
Wykres 9. Metaanaliza różnicy średnich zmian w liczbie dni wolnych od objawów choroby, po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej podczas 24 tygodni leczenia (<i>PrimoTina 1, PrimoTina 2</i>).....	54
Wykres 10. Metaanaliza różnicy średnich zmian w częstości zastosowania leczenia doraźnego podczas 24 tygodni leczenia (<i>PrimoTina 1, PrimoTina 2</i>)	56
Wykres 11. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FEV ₁ peak podczas 48 tygodni leczenia (<i>PrimoTina1, PrimoTina 2</i>)	59
Wykres 12. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FEV ₁ trough podczas 48 tygodni leczenia (<i>PrimoTina 1, PrimoTina 2</i>)	60
Wykres13 Metaanaliza różnicy średnich zmian wartości FVC peak po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej podczas 48 tygodni leczenia (<i>PrimoTina 1, PrimoTina 2</i>)	62
Wykres14 Metaanaliza różnicy średnich zmian wartości FVC trough po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej podczas 48 tygodni leczenia (<i>PrimoTina 1, PrimoTina 2</i>)	63
Wykres15. Metaanaliza różnicy średnich zmian parametru PEF mierzonego rano, po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej podczas 48 tygodni leczenia (<i>PrimoTina 1, PrimoTina 2</i>)	65

Wykres 16. Metaanaliza różnicy średnich zmian parametru PEF mierzonego wieczorem, po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej podczas 48 tygodni leczenia (PrimoTina 1, PrimoTina 2).....	66
Wykres 17. Metaanaliza liczby pacjentów utraconych z badania ogółem podczas 48 tygodni leczenia (PrimoTina1, PrimoTina 2).....	70
Wykres 18. Metaanaliza liczby pacjentów utraconych z badania z powodu działań niepożądanych podczas 48 tygodni leczenia (PrimoTina1, PrimoTina 2).....	72
Wykres 19. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z powodu braku skuteczności leczenia w ciągu 48 tyg. terapii (PrimoTina1, PrimoTina 2).....	73
Wykres20. Metaanaliza liczby pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem podczas 48 tygodni leczenia (PrimoTina1, PrimoTina 2).....	75
Wykres 21. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych w ciągu 48 tyg. leczenia (PrimoTina1, PrimoTina 2).....	78
Wykres22. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych u $\geq 2\%$ pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej podczas 48 tyg. leczenia (PrimoTina1, PrimoTina 2).....	82
Wykres 23. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM).....	142