





Analiza efektywności klinicznej dla
olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji
(Striverdi Respimat®) jako leku
rozszerzającego oskrzela w leczeniu
podtrzymującym pacjentów z przewlekłą
obturacyjną chorobą płuc (POChP)





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

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

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



SPIS TREŚCI

| | |
|---|-----------|
| 1. INDEKS SKRÓTÓW | 9 |
| 2. STRESZCZENIE | 12 |
| 3. METODYKA | 18 |
| 3.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej | 18 |
| 3.2. Pytanie kliniczne..... | 20 |
| 3.3. Kryteria włączenia/ wyłączenia badań z przeglądu | 20 |
| 3.4. Metody identyfikacji badań | 22 |
| 3.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych | 22 |
| 3.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych..... | 24 |
| 3.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych | 26 |
| 3.5. Ekstrakcja i opracowanie danych..... | 26 |
| 3.6. Ocena jakości | 27 |
| 3.6.1. Wiarygodność wewnętrzna | 27 |
| 3.6.2. Wiarygodność zewnętrzna | 28 |
| 3.7. Analiza ilościowa | 29 |
| 3.7.1. Parametry efektywności klinicznej..... | 29 |
| 3.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych | 29 |
| 3.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych | 29 |
| 3.7.4. Wyniki w postaci zmiennych typu ang. „time to event” | 30 |
| 3.8. Metaanaliza statystyczna..... | 30 |
| 3.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy | 30 |
| 3.8.2. Analiza heterogeniczności..... | 31 |
| 3.8.3. Wybór modelu oceny efektu..... | 31 |
| 3.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich..... | 32 |
| 4. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH PRZEPROWADZONEGO W RAMACH ANALIZY EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ..... | 34 |
| 5. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE..... | 35 |
| 6. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ OLODATEROLU W POSTACI ROZTWORU DO INHALACJI (OLOres5µg, STRIVERDI RESPIMAT®) WZGLĘDEM FORMOTEROLU (FOR24µg) W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM ROZSZERZAJĄCYM OSKRZELA U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ OBTURACYJNĄ CHOROBA PŁUC | 39 |
| 6.1. Skuteczność kliniczna OLOres5µg vs FOR24µg..... | 40 |
| 6.1.1. Ocena funkcji płuc..... | 41 |
| 6.1.2. Ocena zaostrzeń POChP | 48 |
| 6.1.3. Kontrola objawów choroby | 50 |
| 6.1.4. Jakość życia pacjentów | 54 |
| 6.2. Profil bezpieczeństwa OLOres5µg vs FOR24µg..... | 56 |



| | |
|---|------------|
| 6.2.1. Zgony | 57 |
| 6.2.2. Zdarzenia niepożądane (AEs)..... | 58 |
| 6.2.3. Ciężkie (ang. <i>serious</i>) zdarzenia niepożądane (SAEs)..... | 65 |
| 6.2.4. Poważne (ang. <i>severe</i>) zdarzenia niepożądane..... | 67 |
| 6.2.5. Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ang. <i>drug-related</i>) lub zaistniałe w okresie leczenia (ang. <i>treatment-emergent</i>). 67 | |
| 6.2.6. Specyficzne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (działania niepożądane ze strony układu krążenia) | 70 |
| 6.2.7. Rezygnacje z udziału w badaniu oraz rezygnacje z leczenia..... | 70 |
| 6.2.8. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia..... | 72 |
| 6.2.9. Parametry laboratoryjne i nieprawidłowości wyników badań | 72 |
| 7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA..... | 73 |
| 7.1. Cel | 73 |
| 7.2. Zakres analizy profilu bezpieczeństwa..... | 73 |
| 7.3. Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Striverdi Respimat®..... | 74 |
| 7.4. Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPL..... | 77 |
| 7.5. Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie PSUR (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>) dla produktu leczniczego Striverdi Respimat® | 78 |
| 7.6. Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie badań wtórnych, analiz zbiorczych oraz pierwotnych badań klinicznych dla produktu leczniczego Striverdi Respimat® względem placebo | 81 |
| 8. WNIOSKI | 92 |
| 8.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej..... | 93 |
| 8.2. Wnioski końcowe | 98 |
| 9. OGRANICZENIA ANALIZY EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ | 100 |
| 10. DYSKUSJA | 104 |
| 10.1. Wyszukiwanie | 104 |
| 10.2. Wybór komparatora | 105 |
| 10.3. Wiarygodność zewnętrzna | 106 |
| 10.4. Wiarygodność wewnętrzna | 110 |
| 10.5. Dyskusja z przeglądami..... | 111 |
| 11. ZAŁĄCZNIKI | 112 |
| 11.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazach PubMed, EMBASE, Cochrane..... | 112 |
| 11.2. Strategia wyszukiwania badań wtórnych i pierwotnych w bazach dodatkowych | 113 |
| 11.3. Diagram wyszukiwania publikacji (diagram PRISMA) | 114 |
| 11.4. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyki wyjściowe osób włączonych | |



| | |
|--|------------|
| do badania, charakterystyki interwencji ocenianych w badaniach oraz zdefiniowanie punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznym uwzględnionym w analizie efektywności klinicznej | 115 |
| 11.4.1.Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej | 115 |
| 11.4.2.Kryteria włączenia i wykluczenia z randomizowanych badań klinicznych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej | 119 |
| 11.4.3.Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do randomizowanych badań klinicznych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej | 120 |
| 11.4.4.Charakterystyki interwencji ocenianych we włączonych randomizowanych badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej..... | 124 |
| 11.4.5.Charakterystyki punktów końcowych ocenianych we włączonych randomizowanych badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej..... | 126 |
| 11.4.6.Ocena możliwości przeprowadzenia metaanaliz włączonych randomizowanych badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej..... | 131 |
| 11.5. Wykresy przeprowadzonych metaanaliz..... | 135 |
| 11.6. Ocena randomizowanych badań klinicznych w skali Jadad..... | 187 |
| 11.7. Badania nieopublikowane | 188 |
| 11.8. Porównanie z dodatkowym komparatorem: Analiza porównawcza efektywności klinicznej olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji (OLOres5µg, Striverdi Respimat®) względem tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (TIOres5µg, Spiriva Respimat®) w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc | 194 |
| 11.8.1.Streszczenie dodatkowej analizy efektywności klinicznej..... | 194 |
| 11.8.2.Wyniki przeglądu medycznych baz danych przeprowadzonego w ramach dodatkowej analizy efektywności klinicznej..... | 197 |
| 11.8.3.Opublikowane przeglądy systematyczne..... | 197 |
| 11.8.4.Analiza porównawcza efektywności klinicznej olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji (OLOres5µg, Striverdi Respimat®) względem tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (TIOres5µg, Spiriva Respimat®) w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc..... | 197 |
| 11.8.5.Wnioski z dodatkowej analizy efektywności klinicznej..... | 229 |
| 11.8.6.Ograniczenia | 233 |
| 11.8.7.Najważniejsze elementy dyskusji | 235 |
| 11.9. Tabelki dodatkowe | 237 |
| 11.10. Formularz ekstrakcji danych..... | 239 |
| 11.10.1. Charakterystyki badań klinicznych – formularz ekstrakcji danych (1/2)..... | 239 |



| | |
|--|------------|
| 11.10.2. Charakterystyki badań klinicznych – formularz ekstrakcji danych (2/2)..... | 240 |
| 11.10.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)..... | 241 |
| 11.10.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)..... | 242 |
| 11.10.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)..... | 243 |
| 11.10.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)..... | 244 |
| 12. PIŚMIENNICTWO..... | 245 |
| 12.1. Badania wtórne wykorzystane w ramach analizy efektywności klinicznej..... | 245 |
| 12.2. Badania pierwotne wykorzystane w ramach analizy efektywności klinicznej..... | 245 |
| 12.3. Publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa w ramach analizy efektywności klinicznej..... | 246 |
| 12.4. Publikacje wykorzystane w częściach opisowych oraz metodyce analizy efektywności klinicznej..... | 247 |
| 12.5. Publikacje wykluczone (po pełnym tekście) z analizy efektywności klinicznej..... | 247 |
| 13. SPIS TABEL | 249 |
| 14. SPIS WYKRESÓW | 254 |

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU

| Imię i nazwisko | Funkcja | Zadania |
|-----------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Data zakończenia analizy: lipiec 2015 r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana

ul. Płk S. Dąbka 8/510

30-732 Kraków

1. INDEKS SKRÓTÓW

| | |
|--------------------------------|---|
| 6-MWD | Test 6-minutowego chodu (ang. <i>6-Minute Walk Test</i>) |
| ADR | Niepożądane działanie leku (ang. <i>adverse drug reaction</i>) |
| AEs | Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>) |
| AHRQ | <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| APD | Analiza problemu decyzyjnego |
| B.d. | Brak danych |
| CADTH | <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CI | Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>) |
| CRD | <i>Center for Reviews and Dissemination</i> |
| DARE | <i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i> |
| EBM | Medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. <i>Evidence Based Medicine</i>) |
| EKG | Elektrokardiografia |
| EMA | Europejska Agencja Medyczna (ang. <i>European Medicines Agency</i>) |
| EMTREE | <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> |
| FAS | Wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia oraz dla których dostępne były zarówno wyniki początkowe, jak również co najmniej 1 wyniki w czasie trwania okresu obserwacji (ang. <i>full analysis set</i>) |
| FDA | Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>) |
| FEV₁ | Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. <i>Forced Expiratory Volume in 1 second</i>) |
| FEV_{1AUC0-3h} | Wartość FEV ₁ mierzona polem krzywej w czasie 0-3h |
| FEV_{1peak0-3h} | Wartość FEV ₁ mierzona przy szczytowym stężeniu leku w czasie 0-3h |
| FEV_{1trough} | Wartość FEV ₁ mierzona przy najniższym stężeniu leku |
| FVC | Natężona pojemność życiowa (ang. <i>Forced Vital Capacity</i>) |
| FVC_{AUC0-3h} | Wartość FVC mierzona polem krzywej w czasie 0-3h |
| FVC_{peak0-3h} | Wartość FVC mierzona przy szczytowym stężeniu leku w czasie 0-3h |
| FVC_{trough} | Wartość FVC mierzona przy najniższym stężeniu leku |
| GOLD | <i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i> |
| GRADE | <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> |
| HR | Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>) |
| HTA | Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>) |
| I | Interwencja |
| IA | Instytut Arcana |
| IBD | Data pierwszej międzynarodowej rejestracji leku (ang. <i>international birth date</i>) |
| ICS | Wziewne kortykosteroidy (ang. <i>inhaled corticosteroids</i>) |

| | |
|--------------------------|---|
| INAHTA | <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> |
| IND | Indakaterol |
| IQWIG | <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> |
| ITT | Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat analysis</i>) |
| JADAD | Skala oceny wiarygodności badań klinicznych |
| LABA | Długodziałający agonista receptora β_2 -adrenergicznego (ang. <i>Long-acting β_2 Agonist</i>) |
| LAMA | Długodziałający antagonist receptorów muskarynowych (ang. <i>Long-acting Muscarinic Antagonist</i>) |
| μg | Mikrogram |
| MACE | Poważne sercowo-naczyniowe działania niepożądane |
| MD | Różnica średniej zmiany (ang. <i>mean difference</i>) |
| MEDLINE | <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> |
| MESH | <i>Medical Subject Headings</i> |
| MMRM | Model mieszany dla powtarzalnych pomiarów |
| N | Liczba pacjentów w grupie |
| n | Liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy |
| NHS EED | <i>National Health Service Economic Evaluation Database</i> |
| NICE | <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> |
| NNH | Liczba pacjentów, których leczenie doprowadza do wystąpienia 1 niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>) |
| NNT | Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie zapobiega 1 dodatkowemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. <i>number needed to treat</i>) |
| OLOres | Olodaterol w postaci roztworu do inhalacji |
| OR | Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>) |
| OR_{Peto} | Iloraz szans obliczony metodą Peto |
| p | Poziom istotności |
| PICOS | Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>) |
| PL | Placebo |
| PMM | Modelowanie mieszane |
| POChP | Przewlekła obturacyjna choroba płuc |
| PRISMA | Diagram wyszukiwania publikacji (ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis</i>) |
| PSUR | Okresowy Raport dot. Bezpieczeństwie (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>) |
| PTChP | Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc |
| RCT | Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>) |
| RR | Ryzyko względne (ang. <i>risk ratio</i>) |
| SAEs | Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>) |
| SBU | <i>Statens beredning för medicinsk utvärdering</i> |
| SD | Odchylenie standardowe (ang. <i>Standard deviation</i>) |
| SE | Błąd standardowy |
| SGRQ | <i>The St. George's Respiratory Questionnaire</i> |
| TDI | Skala oceniająca stopień duszności |

| | |
|---------------|---|
| TIO | Tiotropium w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardych |
| TIOres | Tiotropium w postaci roztworu do inhalacji |
| TS | Populacja leczona (ang. <i>treated-set</i>) |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| vs | <i>Versus</i> |
| WMD | Średnia ważona różnica |

2. STRESZCZENIE

Cel analizy efektywności klinicznej

Celem analizy efektywności klinicznej jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji (Striverdi Respimat®) stosowanego jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

W ramach analizy głównej porównanie efektywności klinicznej olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji (OLOres) w przedmiotowym wskazaniu zostanie przeprowadzone względem: formoterolu [komparator główny]. Ponadto,

dotatkowo zostanie przeprowadzone porównanie efektywności klinicznej OLOres oraz tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) [komparator dodatkowy] – wyniki tego porównania zostaną przedstawione w załączniku do niniejszej analizy (rozdział 11.8.). Oba komparatory (główny i dodatkowy) zostały wybrane w oparciu o Analizę Problemu Decyzyjnego (APD) i stanowią refundowane technologie opcjonalne.

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

Metodyka analizy efektywności klinicznej

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

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

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

główny] u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Przeszukano bazy Medline (via PubMed), Embase i Cochrane Library oraz zalecane źródła dodatkowe, poszukując badań opublikowanych do dnia 08.06.2015 roku.

Dotatkową ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz danych pochodzących z okresowego raportu dot. bezpieczeństwa (PSUR). Do dotatkowej oceny bezpieczeństwa włączano również dane dotatkowe (badania wtórne oraz analizy zbiorcze, a także pierwotne badania kliniczne typu RCT, porównujące olodaterol w postaci roztworu do inhalacji względem placebo w przedmiotowym wskazaniu).

Na stronie rejestrów badań klinicznych (*clinicaltrials.gov* oraz firmy Zlecającej) poszukiwano również nieopublikowanych badań klinicznych.

Wyniki wyszukiwania w ramach analizy efektywności klinicznej

Na podstawie przeprowadzonego przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano:

- 1 badanie wtórne *Deeks 2015* oraz 1 raport HTA *NICE 2015*;
- 2 randomizowane badania kliniczne o akronimach *1222.13* oraz *1222.14* umożliwiające przeprowadzenie bezpośredniego porównania interwencji wnioskowanej (OLOres_{5µg}) względem wybranego komparatora głównego – refundowanej technologii opcjonalnej FOR_{24µg};
- w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa – dane z ChPL Striverdi Respimat®, dane z PSUR, badania wtórne oraz analizy zbiorcze, w których uwzględniono badania RCT dotyczące porównania OLOres_{5µg} z placebo, a także badania RCT (o akronimach: *1222.11* i *1222.12* oraz *1222.13* i *1222.14*), porównujące OLOres_{5µg} z placebo.

Nie zidentyfikowano natomiast żadnych badań obserwacyjnych, na podstawie których możliwa była by ocena efektywności praktycznej. Należy mieć na uwadze, że ze względu na krótki czas, jaki upłynął od wprowadzenia leku do obrotu, ukończenie i opublikowanie tego typu badań w czasie opracowywania analiz było mało prawdopodobne.

W zidentyfikowanych badaniach klinicznych (RCT) populację pacjentów stanowiły osoby (dorosłe)

Wyniki: bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej OLOres_{5µg} względem FOR_{24µg} [komparator główny]

Zidentyfikowano dwa randomizowane (RCT), wieloośrodkowe, długoterminowe (48 tygodni) badania kliniczne o akronimach *1222.13* i *1222.14* spełniające kryteria włączenia do niniejszego raportu. Oba badania stanowią próby kliniczne z grupami równoległymi oraz zostały przeprowadzone z podwójnym zaślepieniem (ang. *double-blind*) i podwójnym maskowaniem (ang. *double-dummy*).

W obu włączonych próbach klinicznych porównywano efektywność kliniczną OLOres

z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (w stopniu zaawansowania choroby 2-4 według GOLD). Zatem analizowana w badaniach populacja była zgodna z założeniami niniejszej analizy efektywności klinicznej.

We wszystkich włączonych badaniach klinicznych przyjęty sposób dawkowania OLOres (Striverdi Respimat®) był zgodny z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (zalecana dobową dawką wynosi 5 µg). Ponadto, również dawka FOR (komparator główny) zastosowana w uwzględnionych badaniach klinicznych była zgodna z zaleceniami zawartymi w ChPL Atimos® i wynosiła 24 µg na dobę. Zatem dawkowanie interwencji wnioskowanej, jak i wybranego komparatora głównego było zgodne z założeniami niniejszej analizy efektywności klinicznej.

Warto również mieć na uwadze, że porównanie efektywności klinicznej olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji dokonano w oparciu o wybrane i umotywowane w APD komparatory – główny i dodatkowy (refundowane technologie opcjonalne). Okres obserwacji (≥ 12 tygodni) oraz wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność ocenianej interwencji w przedmiotowym wskazaniu.

(w dawce 5 oraz 10 µg¹ na dobę) względem wybranego (refundowanego) komparatora głównego FOR (w dawce 24 µg na dobę) oraz placebo² w populacji pacjentów dorosłych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (stopień zaawansowania choroby według GOLD 2-4).

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

² Wyniki dla porównania OLOres z placebo zostały przedstawione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa.

Ogółem analiza efektywności klinicznej przeprowadzona na podstawie wyników z badań klinicznych o akronimach 1222.13 i 1222.14 objęła (maksymalnie) 907 osób w ramach analizy FAS (452 w grupie badanej otrzymującej interwencję wnioskowaną – OLOres_{5μg}; 455 w grupie kontrolnej stosującej FOR_{24μg}) oraz 919 osób w ramach tzw. *treated set* (459 w grupie badanej otrzymującej interwencję wnioskowaną – OLOres_{5μg}; 460 w grupie kontrolnej stosującej FOR_{24μg}).

Okres obserwacji w ramach obu analizowanych badań wynosił 48 tygodni, jednak w ramach niniejszej analizy klinicznej (jeśli to było możliwe) wyniki przedstawiono po 12, 24 oraz 48 tygodniach leczenia.

Hipoteza badawcza analizowana w badaniach o akronimach 1222.13 i 1222.14 w zakresie porównania OLOres_{5μg} z FOR_{24μg} stanowiła hipotezę typu *non-inferiority*.

Po uwzględnieniu charakterystyki wyjściowej pacjentów, zastosowanych interwencji, definicji punktów końcowych, okresów obserwacji oraz po przeanalizowaniu metodologii obu badań (o akronimach 1222.13 i 1222.14) Analitycy IA nie zidentyfikowali wyraźnych przeciwwskazań do przeprowadzenia metaanalizy wyników pochodzących z obu prób klinicznych.

Skuteczność kliniczna

Na podstawie przeprowadzonych agregacji danych wykazano, że w zakresie poprawy wartości:

- FEV_{1peak0-3h} po 12, 24, jak i 48 tygodniach leczenia;
- wartości FEV_{1trough} po 12, 24, jak i 48 tygodniach leczenia;
- wartości FEV_{1AUC0-3h} po 12, 24, jak i 48 tygodniach leczenia;
- FVC_{peak0-3h} po 24, jak i 48 tygodniach leczenia;
- FVC_{trough} po 12, 24, jak i 48 tygodniach leczenia;
- FVC_{AUC0-3h} po 24, jak i 48 tygodniach;

między analizowanymi grupami (OLOres_{5μg} i FOR_{24μg}) brak znamienych statystycznie różnic. Jedynie w przypadku poprawy wartości FVC_{peak0-3h}

oraz FVC_{AUC0-3h} w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni pacjenci leczeni OLOres_{5μg} uzyskali nieznacznie niższe wyniki (o znamienności statystycznej) w porównaniu do chorych otrzymujących FOR_{24μg}.

Ponadto, przeprowadzone w ramach badań o akronimach 1222.13 i 1222.14 agregacje danych dotyczące wystąpienia pierwszego (jakiegokolwiek, umiarkowanego lub wymagającego hospitalizacji) zaostrzenia POChP w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni nie wykazały pomiędzy analizowanymi grupami (OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}) istotnych statystycznie różnic. Ze względu na bark wystarczających danych niemożliwe było natomiast przeprowadzenie analiz w zakresie czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP (jakiegokolwiek, umiarkowanego czy prowadzącego do hospitalizacji).

Również agregacja danych przeprowadzona w zakresie wszystkich punktów końcowych analizowanych w obrębie kontroli objawów choroby (tj. ocena stopnia duszności w skali TDI: na podstawie indywidualnych danych pacjentów – po 12, 24 i 48 tygodniach, w oparciu o analizę wyników typu MMRM i PMM – po 24 tygodniach, poprawa względem wartości początkowych – po 24 tygodniach, a także średnie zużycie leków ratunkowych w ciągu doby, w ciągu dnia i w ciągu nocy – po 24 tygodniach) oraz większości punktów z zakresu poprawy jakości życia w skali SGRQ w oparciu o analizę MMRM (ogółem; oceny objawów, oceny aktywności, oceny wpływu na życie) wykazała porównywalność obu analizowanych terapii. Wyjątek stanowi jednak analiza ilorazu szans wystąpienia wzrostu oceny jakości życia w skali SGRQ względem wartości początkowych o co najmniej 4 jednostki, w przypadku której pomiędzy analizowanymi grupami wykazano znamienność statystyczną ($p < 0,05$) na korzyść grupy otrzymującej OLOres_{5μg}.

Profil bezpieczeństwa

Porównywane interwencje (OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}) cechują się podobnym profilem bezpieczeństwa. Dla okresu leczenia wynoszącego 48 tygodni nie wykazano znamienych statystycznie różnic ($p < 0,05$) w szansie wystąpienia

prawie wszystkich poddanych ocenie parametrów dotyczących bezpieczeństwa (tj. zgonu – w czasie leczenia ogółem, w okresie po leczeniu ogółem, w okresie po zakończeniu badania ogółem; co najmniej jednego AEs ogółem; zapalenia nosa i gardła, infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia oskrzeli, nieżytu żołądka i jelit, grypy; zaburzeń układu nerwowego ogółem, bólu głowy, zawrotów głowy; zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem, zaostrzenia POChP, duszności; zaburzeń żołądka i jelit ogółem, biegunki; zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki podskórnej ogółem, bólu pleców, bólu mięśni; zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania ogółem, bólu w klatce piersiowej, gorączki; SAEs – ogółem, zagrażających życiu, prowadzących do upośledzenia, wymagających hospitalizacji, przedłużających hospitalizację, innych; ciężkie pogorszenie POChP związane z zastosowanym leczeniem, ciężkie migotanie przedsionków związane z zastosowanym leczeniem, ciężkie wydłużenie odstępu QT, odwrócenie załamka T w EKG, ból w klatce piersiowej związane z zastosowanym leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane, które były związane z zastosowanym leczeniem ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, które były związane z procedurami zaprojektowania badania ogółem; zaburzeń sercowych ogółem; rezygnacji z udziału w badaniu; rezygnacje z leczenia – z powodu wystąpienia co najmniej jednego AEs, zaistniałego w okresie leczenia,

z powodu działań niepożądanych ogółem; zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – zaostrzenia POChP).

Ponadto, w ramach badań o akronimach 1222.13 oraz 1222.14 nie zaobserwowano różnic pomiędzy wszystkimi analizowanymi grupami w zakresie wystąpienia nieprawidłowości dotyczących: oznak życiowych, parametrów laboratoryjnych, wyników EKG (w tym za pomocą Holtera) czy wyników badań fizycznych.

Zastosowanie ocenianej interwencji (OLOres_{5µg}) związane było z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia: kaszlu, działań niepożądanych zaistniałych w czasie leczenia ogółem, SAEs ogółem zaistniałych w czasie leczenia.

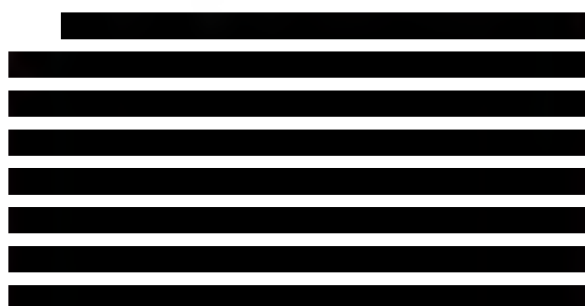
Natomiast terapia FOR_{24µg} (wybrany, refundowany komparator główny) wiązała się z istotnie niższym ryzykiem wystąpienia: infekcji i zakażeń ogółem, infekcji dróg moczowych.

W oparciu o przeprowadzoną analizę statystyczną na podstawie randomizowanych, długookresowych badań klinicznych o akronimach 1222.13 oraz 1222.14 należy wnioskować, że oceniana interwencja (OLOres_{5µg}) jest porównywalnie skuteczna i równie bezpieczna co terapia FOR_{24µg} w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z POChP.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Striverdi Respimat® na podstawie łącznej analizy 6 prowadzonych w grupach równoległych, kontrolowanych placebo badań klinicznych z okresami leczenia pacjentów z POChP wynoszącymi od 4 do 48 tygodni wykazano, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi przy stosowaniu dawki zalecanej (5µg) były zapalenie nosa i gardła, zawroty głowy, nadciśnienie, wysypka oraz bóle stawów. Miały one zazwyczaj nasilenie łagodne do umiarkowanego.

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



[REDACTED]

Na podstawie przedstawionych w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa badań wtórnych wykazano, że olodaterol jest lekiem rozszerzającym oskrzela, który jest dobrze tolerowany przez pacjentów z POChP w terapii podtrzymującej. W dawce zalecanej wynoszącej 5 µg (na dobę) był dobrze tolerowany w ramach przeprowadzonych długoterminowych badań klinicznych, a występujące zdarzenia niepożądane (AEs) były na ogół łagodne lub umiarkowane w nasileniu. Do najczęściej występujących AEs należały: zapalenie nosa i gardła, infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, ból pleców, infekcja dróg moczowych, wysypka oraz bóle stawów. Ponadto, podanie OLOres nie było związane z nieprawidłowościami w zakresie wyników EKG, oznak życiowych czy parametrów laboratoryjnych.

W ramach przeprowadzonej analizy zbiorczej *McGarvey 2015* opisującej badania o akronimach *1222.11* i *1222.12* (*Ferguson 2014*) oraz *1222.13*

Wnioski

Podstawę leczenia pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc stanowi farmakoterapia, którą należy indywidualnie dostosować do możliwości terapeutycznych chorego, jak również stopnia zaawansowania jego choroby. Zasadniczą formę terapii w POChP stanowią leki rozszerzające drogi oddechowe.

Jednym z leków rozszerzających oskrzela jest oceniana interwencja wnioskowana, olodaterol w postaci roztworu do inhalacji, będąca długodziałającym, wziewnym, β₂-mimetykiem selektywnym, przeznaczonym do stosowania raz na dobę u dorosłych pacjentów z POChP.

Wprowadzenie, do leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, leków rozszerzających oskrzela stało się dla chorych na POChP szansą na:

i *1222.14* (*Koch 2014*) ogólna częstość występowania: zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia (71,2%), ciężkich zdarzeń niepożądanych (16,1%) oraz zgonów (1,7%) była porównywalna pomiędzy wszystkimi porównywanymi grupami; zdarzenia oddechowe i sercowo-naczyniowe w tym również MACE (poważne sercowo-naczyniowe działania niepożądane) były raportowane z podobną częstotliwością w grupach leczenia aktywnego, co w grupie otrzymującej placebo; Autorzy na podstawie przeprowadzonej analizy zbiorczej stwierdzili, że olodaterol (w obu dawkach 5 i 10 µg) dostarczany przez inhalator Respimat® jest równie bezpieczny co placebo w analizowanej populacji chorych (dorosłych pacjentów z umiarkowanym do poważnego POChP); jego podanie nie jest również związane z żadnymi nowymi, niepokojącymi sygnałami ze strony bezpieczeństwa.

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

skuteczne łagodzenie objawów choroby, zmniejszenie zapotrzebowania terapii ratunkowej (stosowania leków doraźnych), zwiększenie wydolności wysiłkowej czy poprawę jakości życia. **Należy jednak pamiętać, że nie zawsze poprawa kliniczna stanu chorego będzie związana z polepszeniem w zakresie wyników spirometrycznych** (np. zwiększenie wartości FEV₁).

Bezpośrednie porównanie olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji podawanego w inhalatorze Respimat® w dawce 5 µg raz na dobę z aktywnym, refundowanym komparatorem głównym (formoterolem w inhalatorze Aerolizer® w dawce 24 µg na dobę) wykazało, że oba leki są porównywalnie skuteczne w zakresie większości analizowanych punktów końcowych. Jedyne różnice w

skuteczności odnotowano w przypadku takich punktów końcowych jak: wzrost oceny jakości życia w skali SGRQ względem wartości początkowych o co najmniej 4 jednostki (po 24 tygodniach) – wynik istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji wnioskowanej (OLOres_{5μg}), poprawa wartości FVC_{peak0-3h} i FVC_{AUC0-3h} (po 12 tygodniach) – wynik istotny statystycznie na korzyść FOR_{24μg}. Porównanie OLOres_{5μg} z FOR_{24μg} w długim okresie obserwacji/leczenia (wynoszącym 48 tygodni) wykazało również zbliżony profil bezpieczeństwa ocenianych interwencji. W ramach szerokiej oceny profilu bezpieczeństwa dla większości analizowanych punktów końcowych wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Należy zaznaczyć, że podanie OLOres_{5μg} wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia: kaszlu, AEs zaistniałych w czasie leczenia ogółem oraz ciężkich AEs ogółem zaistniałych w czasie leczenia; z kolei zastosowanie FOR_{24μg} wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia: infekcji i zakażeń ogółem oraz infekcji dróg moczowych. Ponadto obserwowane działania niepożądane były zgodne z charakterystyką produktu leczniczego Striverdi Respimat®; nie raportowano wystąpienia żadnych nowych i niespodziewanych zdarzeń/ działań niepożądanych.

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

Podsumowując, wprowadzając do leczenia chorych na POChP leki rozszerzające oskrzela takie jak olodaterol, można lepiej kontrolować chorobę. Badania kliniczne potwierdzają skuteczność OLOres w postaci produktu leczniczego Striverdi Respimat® również w długim okresie obserwacji (wynoszącym 48 tygodni). Charakteryzuje się on również korzystnym wskaźnikiem skuteczności do ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń/ działań

niepożądanych. Jak wykazano na podstawie badań RCT (1222.13 i 1222.14) oceniane opcje terapeutyczne (OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}) wykazują zbliżoną skuteczność i porównywalny profil bezpieczeństwa u dorosłych pacjentów w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, u dorosłych chorych z POChP (stopień zaawansowania choroby 2-4 według GOLD).

3. METODYKA

3.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych opracowanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [35]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanym 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, opartych na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTMiT 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* [36];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych.

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

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

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

2. Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
 - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
3. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
4. Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
5. Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
6. Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
7. Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
 - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
8. Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [37].
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* [38].

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

3.2. Pytanie kliniczne

Celem raportu jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Striverdi Respimat® (olodaterol w postaci roztworu do inhalacji, OLOres) stosowanego jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Porównanie efektywności klinicznej OLOres w przedmiotowym wskazaniu zostanie przeprowadzone względem wybranych refundowanych komparatorów – formoterolu (FOR) – komparator główny oraz tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (TIOres) – komparator dodatkowy.

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

3.3. Kryteria włączenia/ wyłączenia badań z przeglądu

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

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań z analizy

| Schemat PICOS | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|------------------------|--|---|
| (P) Populacja | <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP); chorzy, u których wskazane jest leczenie podtrzymujące, które ma rozszerzyć oskrzela; dorośli pacjenci*. <p>Komentarz: *Zgodnie z zapisem w ChPL Striverdi Respimat® stosowanie produktu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie jest właściwe [19]. Wnioskowana populacja docelowa jest zatem zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym oraz z wnioskiem o refundację, dla którego opracowano analizy HTA przedmiotowego produktu leczniczego (Striverdi Respimat®).</p> | <ul style="list-style-type: none"> pacjenci w innym stanie klinicznym (np. z astmą, z zaostrzeniami POChP); pacjenci pediatryczni i/lub młodzież. |
| (I) Interwencja | <ul style="list-style-type: none"> olodaterol (w formie chlorowodorku) w postaci roztworu do inhalacji (OLOres, Striverdi Respimat®) podawany w zalecanej dawce 5 µg jako dwa rozpylenia przez inhalator Respimat, raz na dobę, o tej samej porze dnia. <p>Komentarz: W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczenia w zakresie wielkości dawki.</p> | <ul style="list-style-type: none"> zastosowanie OLOres w innej dawce niż zalecana; podanie OLOres inną drogą niż zalecana; podanie OLOres w innym inhalatorze niż Respimat; leczenie skojarzone z zastosowaniem OLOres oraz innych leków rozszerzających oskrzela. |
| (C) Komparator | <ul style="list-style-type: none"> formoterol (FOR) [<u>komparator główny</u>] podawany zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, tj. w zależności od produktu / typu inhalatora, zalecana dobowy dawka wynosi od 12 do 48 µg na dobę; tiotropium (TIOres, Spiriva Respimat®) [<u>komparator dodatkowy</u>] w postaci roztworu do inhalacji podawane w zalecanej | <ul style="list-style-type: none"> zastosowanie FOR lub TIOres w innych dawkach niż zalecane; podanie FOR lub TIOres inną drogą niż zalecana; podanie TIOres w innym inhalatorze niż Respimat; leczenie skojarzone z zastosowaniem FOR lub TIOres oraz innych leków rozszerzających oskrzela. |

| Schemat PICOS | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|------------------------------------|---|--|
| | <p>dawce 5 µg jako dwa rozpylenia przez inhalator Respimat, raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia.</p> | |
| | <p>Komentarz: Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów znajduje się w APD. W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczenia w zakresie wielkości dawki leku, a także słów kluczowych dla komparatorów. Ważne: Porównanie OLOres z TIOres stanowi porównanie dodatkowe, którego wyniki zostały przedstawione w załączniku do niniejszej analizy (rozdział 11.8.).</p> | |
| <p>(O) Efekty zdrowotne</p> | <ul style="list-style-type: none"> • <u>skuteczność kliniczna</u>: ocena funkcji płuc (parametry spirometryczne) – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (wartość FEV₁, wartość FEV_{1AU}CO-3h, wartość FEV_{1trough}, wartość FEV_{1peak}0-3h), natężona pojemność życiowa (FVC, FVC_{AU}CO-3h, FVC_{trough}, FVC_{peak}0-3h); kontrola objawów choroby – ocena objawów choroby (duszność, kaszel oraz plwocina), ocena stopnia duszności, np. w skali TDI/BDI/CR10/VAS, zużycie leków ratunkowych (terapia doraźna); ocena tolerancji wysiłku (np. 6-minutowy test marszu: 6-MWD); ocena zaostrzeń POChP (np. częstość występowania, ciężkość); jakość życia pacjentów –jakość życia związana z objawami POChP (skale swoiste, np. SGRQ); stopień dyscypliny terapeutycznej (ang. <i>compliance</i>); • <u>profil bezpieczeństwa</u>: zgony (śmiertelność); zdarzenia/działania niepożądane (ogółem, ciężkie, poważne); działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ang. <i>drug-related</i>, <i>treatment-related</i>) lub zaistniałe w okresie leczenia (ang. <i>treatment-emergent</i>); specyficzne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (działania niepożądane ze strony układu krążenia); parametry laboratoryjne, związane z czynnością układu krążenia (w tym wydłużenie odstępu QT, nieprawidłowości w EKG); rezygnacje z udziału w badaniu lub rezygnacje z leczenia; • <u>okres obserwacji i leczenia</u>: ≥12 tygodni*. | <p>Punkty końcowe inne niż predefiniowane oraz punkty końcowe oceniające:</p> <ul style="list-style-type: none"> • biodostępność leku; • biochemię; • farmakodynamikę i/lub farmakokinetykę; • ekonomikę; <p><u>Okres obserwacji i leczenia</u>: <12 tygodni.</p> |
| | <p>Komentarz: Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie celów leczenia określonych w polskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej oraz metodologicznych wytycznych EMA. W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczenia w zakresie analizowanych punktów końcowych. *Warto zaznaczyć, że jeśli okres obserwacji w danym badaniu wynosił np. 12 tygodni, a okres aktywnego leczenia stanowił tylko 8 tygodni, takie badania kliniczne nie były włączane do analizy efektywności klinicznej, ponieważ nie spełniało założonego kryterium włączenia.</p> | |
| <p>(S) Typy badań</p> | <p>Analiza główna</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA); • pierwotne badania kliniczne | <p>Analiza główna</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak randomizacji (założono jednak, że w przypadku braku badań RCT w ramach analizy efektywności klinicznej zostaną wykorzystane |

| Schemat PICOS | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|----------------------|--|--|
| | <p>z grupą kontrolną i randomizacją (RCT);</p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku braku badań RCT, bezpośrednio porównujących interwencję wnioskowaną z wybranymi komparatorami planowano włączyć badania o niższym poziomie wiarygodności tj. badania nierandomizowane, badania obserwacyjne z grupą lub bez grupy kontrolnej; w przypadku identyfikacji badań RCT, przewidziano ponadto możliwość włączenia do analizy badań obserwacyjnych analizujących skuteczność praktyczną i bezpieczeństwo ocenianej interwencji względem wybranych komparatorów lub samej interwencji (badania z jednym ramieniem). <p>Dodatkowa analiza bezpieczeństwa (jeśli dostępne)</p> <ul style="list-style-type: none"> dane z: ChPL, EMA, FDA, URPL, PSUR; dane dodatkowe (badania wtórne, analizy zbiorcze oceniające bezpieczeństwo, badania RCT porównujące OLOres_{5µg} z placebo). | <p>badania z niższego poziomu wiarygodności);</p> <ul style="list-style-type: none"> artykuły pogładowe; badania typu <i>cross-over</i>, w których wyniki podano tylko po <i>cross-over</i>; analizy post-hoc; badania przedkliniczne, badania retrospektywne, opisy przypadków, serie opisów przypadków. |
| Inne kryteria | <ul style="list-style-type: none"> badania kliniczne przeprowadzone na ludziach; badania opublikowane w postaci pełnych tekstów i/lub protokołów/ raportów badań klinicznych nadesłanych przez Zamawiającego; badania nieopublikowane (dane ze stron rejestrów badań klinicznych); publikacje w języku: polskim, angielskim, francuskim czy niemieckim. | <ul style="list-style-type: none"> badania z wykorzystaniem modeli zwierzęcych; publikacje opisane jedynie w formie abstraktów/doniesień konferencyjnych, posterów czy komentarzy; język publikacji inny niż: polski, angielski, francuski czy niemiecki. |

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

3.4. Metody identyfikacji badań

3.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [35] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów badań wtórnych, w których oceniano zastosowanie olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji podawanego jako leku rozszerzającego oskrzela w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) i Emtree

(ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

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

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

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

Strategię wyszukiwania publikacji w wymienionych powyżej serwisach internetowych przedstawiono w rozdziale 11.2.

Strategię wyszukiwania w bazach Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w rozdziale 11.1., ze względu na łączne wyszukiwanie badań wtórnych i pierwotnych.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono w dniach 03.03.2015 r. – 23.03.2015 r. (data pierwszego wyszukiwania) oraz w dniu 08.06.2015 r. (data aktualizacji

wyszukiwania). W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania (ang. *present*).

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

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły pogładowe, 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 [REDACTED] którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej [REDACTED]

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

3.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

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

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

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - *Medline* przez *PubMed*;
 - *Cochrane Library* (CENTRAL);
 - EMBASE;
- rejestr badań klinicznych:
 - <http://www.clinicaltrial.gov>;
 - http://trials.boehringer-ingelheim.com/trial_results/clinical_trials_overview.html.

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

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

Selekcja badań pierwotnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków [REDACTED] a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – [REDACTED]). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappi wynosi 1).

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono w dniach 03.03.2015 r. – 23.03.2015 r. (data pierwszego wyszukiwania) oraz w dniu 08.06.2015 r. (data aktualizacji wyszukiwania). W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania (ang. *present*).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w rozdziale 11.1. i 11.2.

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

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

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

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących: czasu trwania terapii, interwencji alternatywnej oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (wytyczne AOTMiT [35]).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [37].

3.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych dla ocenianej interwencji (olodaterol w postaci roztworu do inhalacji, OLOres; Striverdi Respimat®) przeszukano rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov oraz http://trials.boehringer-ingenheim.com/trial_results/clinical_trials_overview.html). Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format baz danych. Do okna dialogowego na stronie www.clinicaltrials.gov wpisano słowo kluczowe: *olodaterol OR Striverdi Respimat*. Z kolei w przypadku strony rejestru badań klinicznych firmy Zlecającej przeszukiwanie przeprowadzono ręcznie. Szczegółowe omówienie badań nieopublikowanych przedstawiono w rozdziale 11.7.

3.5. Ekstrakcja i opracowanie danych

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

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

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w rozdziale 11.10.

3.6. Ocena jakości

3.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [36]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

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

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

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

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

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

Dodatkowo, zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji badania eksperymentalne (RCT) włączone do przeglądu oceniono z zastosowaniem skali oceny jakości według Jadad [39].

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

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

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

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

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne AOTMIT [35].

Ocenę jakości danych dla ocenianych interwencji przeprowadzono zgodnie z systemem GRADE [38] i zamieszczono w podsumowaniu.

3.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

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

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

3.7. Analiza ilościowa

3.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [35].

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

3.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [36], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Dla punktów końcowych, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również jako wartość ryzyka względnego (RR, ang. *risk ratio, relative risk*) dla negatywnych punktów końcowych lub korzyści względnej (RB, ang. *relative benefit*) dla pozytywnych punktów końcowych, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*.

Zaletę „parametrów względnych” (OR i RR/RB) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [36].

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

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

3.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

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

Wyniki efektów typu ciągłego, które wyrażane są w różnych, nieokreślonych jednoznacznie skalach porównywane są z użyciem standaryzowanej różnicy średnich (StMD, ang. *standardized mean difference*). Parametr ten obliczany jest jako iloraz różnicy średnich efektów obu porównywanych grup przez odchylenie standardowe wartości efektu wśród wszystkich pacjentów [36].

3.7.4. Wyniki w postaci zmiennych typu „czas do wystąpienia” (ang. „time to event”)

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

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

3.8. Metaanaliza statystyczna

3.8.1. 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 [36]. 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 (ang. *fixed effect*)

lub model efektów losowych (ang. *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.

3.8.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* [36] 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 [36], [40]. 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.

3.8.3. Wybór modelu oceny efektu

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (ang. *fixed effect*) Mantela-Haenszela, ponieważ wartość uzyskiwana w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji

[36]. 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 (ang. *random effect*) [36], [41].

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.

3.8.4. 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 [36]. 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 (lub 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 pół 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 pół 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).

4. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH PRZEPROWADZONEGO W RAMACH ANALIZY EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ

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

Tabela 2.
Publikacje włączone w ramach głównej analizy efektywności klinicznej

| Rodzaj publikacji | Populacja | Porównanie (rodzaj) | Referencje |
|--|--|---|--|
| Badania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA) | Pacjenci (dorośli) z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc | OLOres _{5μg} vs FOR _{24μg} | <i>Deeks 2015</i> [1], <i>NICE 2015</i> [2] |
| Randomizowane badania kliniczne (RCT) | | OLOres _{5μg} vs FOR _{24μg} (bezpośrednie) | <u>Badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14</u> <i>Koch 2014</i> [3], dane z rejestrów badań klinicznych [4], [5], [6], [7], <i>Koch 2013</i> (abstrakty) [8], [9] |
| Badania obserwacyjne | | OLOres _{5μg} vs FOR OLOres _{5μg} | Nie zidentyfikowano. |
| Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa | | | |
| Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) | - | - | <i>ChPL</i> [19] |
| Raport FDA | | | Nie zidentyfikowano. |
| Okresowy raport dot. bezpieczeństwa (PSUR) | | | <i>PSUR</i> [20] |
| Badania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA), w których uwzględniono badania RCT dotyczące porównania OLOres vs placebo | Pacjenci (dorośli) z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc | OLOres _{5μg} vs placebo (bezpośrednie) | <i>Deeks 2015</i> [1], <i>NICE 2015</i> [2], <i>Roskell 2014</i> [21]-[22], <i>Donohue 2014</i> [23], <i>McGarvey 2015</i> [24]-[25a], <u>Badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14</u> [3]-[9] <u>Badania o akronimach 1222.11 oraz 1222.12</u> <i>Ferguson 2014</i> [26], dane z rejestrów badań klinicznych [27], [28], [29], [30], <i>Ferguson 2014</i> (abstrakt) [31], <i>Ferguson 2013</i> (abstrakty) [32], [33], <i>Sachs 2013</i> (abstrakt) [34] |
| Badania RCT (OLOres vs placebo) | | | |
| Badania nieopublikowane (ze strony rejestrów badań klinicznych) | | | |
| http://www.clinicaltrials.gov/ http://trials.boehringer-ingelheim.com/trial_results/clinical_trials_overview.html | Pacjenci (dorośli) z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc | OLOres _{5μg} vs FOR (bezpośrednie) | Nie uwzględniono żadnych dodatkowych. |

5. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

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

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

- *Cochrane Library (bazy Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessment);*
- *NICE (ang. National Institute for Health and Care 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 (szczegółowa lista przeszukiwanych zasobów znajduje się w rozdziale 3.4.1.).

Wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono w dniach 03.03.2015 r. – 23.03.2015 r. (data pierwszego wyszukiwania) oraz w dniu 08.06.2015 r. (data aktualizacji wyszukiwania). W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania (ang. „present”).

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

Wstępne wyszukiwanie doprowadziło do odnalezienia 5 referencji dotyczących 3 badań wtórnych – badania wtórnego *Deeks 2015* [1], trzech referencji dotyczących jednego opracowania wtórnego (*Roskell 2014* [21], *Roskell_supplement 2014* [22], *Donohue 2014* [23]) oraz jednego raportu HTA (*NICE 2015* [2]), w których uwzględniono ocenę efektywności klinicznej olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji (OLOres, Striverdi Respimat®) u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

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

W przeglądzie systematycznym *Roskell 2014* [21]-[23] uwzględnione pierwotne badania kliniczne dotyczyły pośredniego porównania efektywności klinicznej: OLOres względem IND. Autorzy badania wtórnego przeprowadzili porównanie pośrednie w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych porównujących OLOres z placebo oraz IND z placebo. Z uwagi na fakt,

iż w badaniach klinicznych uwzględnionych w przeglądzie systematycznym *Roskell 2014* nie uwzględniono pierwotnych badań klinicznych porównujących OLOres z FOR lub TIOres (wybrane komparatory zgodne z predefiniowanymi kryteriami włączenia w ramach niniejszej analizy) przegląd ten ostatecznie nie został opisany w ramach niniejszej analizy efektywności klinicznej. Nie mniej jednak z uwagi na fakt uwzględnienia w opracowaniu *Roskell 2014* badań klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania OLOres z placebo, zgodnie z kryteriami włączenia w ramach niniejszej analizy (rozdział 3.3.) opracowanie to zostało uwzględnione w rozdziale z dodatkową oceną profilu bezpieczeństwa (rozdział 7.6.).

Z kolei w badaniu wtórnym *Deeks 2015* i raporcie HTA *NICE 2015* zidentyfikowano i uwzględniono m.in. pierwotne badania kliniczne (RCT) porównujące OLOres z FOR. Jednakże w żadnym z obu opracowań wtórnych nie analizowano szczegółowo wyników i wniosków z porównania tych dwóch substancji aktywnych ze sobą. Analizy zostały przeprowadzone dla porównania obu substancji czynnych (OLOres, FOR) z placebo lub przedstawiono jedynie poszczególne wyniki bez analizy statystycznej. W związku z powyższym analitycy IA postanowili zidentyfikować pierwotne badania kliniczne uwzględnione w obu opracowaniach wtórnych (*Deeks 2015* i *NICE 2015*), tabelarycznie opisać ich metodykę, kryteria selekcji i ogólne wnioski, bez powtarzania wyników, które szczegółowo zostaną przeanalizowane w ramach rozdziału 6.

W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie badania RCT (uwzględniające porównanie OLOres z aktywnym komparatorem lub placebo) zidentyfikowane w ramach obu badań wtórnych.

Tabela 3.
Pierwotne badania kliniczne, typu RCT (OLOres_{5µg} vs aktywny komparator) zidentyfikowane we włączonych badaniach wtórnych

| Uwzględnione pierwotne badania kliniczne | Badanie wtórne | | Komentarz |
|--|--------------------------|-------------------------|---|
| | <i>Deeks 2015</i> [1] | <i>NICE 2015</i> [2] | |
| Feldman 2014 | TAK | - | Badanie wykluczone z analizy. Okres obserwacji <12 tygodni, badanie typu <i>cross-over</i> . |
| Lange 2014 | TAK | TAK | Badanie wykluczone z analizy. Inny komparator (TIO _{18µg}), okres obserwacji <12 tygodni, badanie typu <i>cross-over</i> . |
| Ferguson 2014 | TAK | TAK | Badanie wykluczone z analizy głównej (porównanie z placebo). |
| Koch 2014 | TAK | TAK | Badanie uwzględnione w analizie głównej (OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg}). |
| van Noord 2011 | TAK | - | Badanie wykluczone z analizy głównej (porównanie z placebo). |
| van Noord 2009 | TAK | - | Badanie wykluczone z analizy głównej (porównanie z placebo). |
| Ichinose 2012 | TAK | - | Badanie wykluczone z analizy głównej (porównanie z placebo). |
| Joos 2012 | TAK | - | Badanie wykluczone z analizy. Brak poszukiwanego komparatora (porównanie różnych dawek OLOres), okres obserwacji <12 tygodni, badanie typu <i>cross-over</i> , dostępny tylko abstrakt. |
| Maltais 2013 | TAK | - | Badanie wykluczone z analizy głównej (porównanie z placebo). |
| Buhl 2014 | TAK | - | Badanie uwzględnione w analizie głównej (OLOres_{5µg} vs TIOres_{5µg}). |

Feldman 2014 – Feldman GJ, Bernstein JA, Hamilton A, i wsp. The 24-h FEV1 time profile of olodaterol once daily via Respimat_® and formoterol twice daily via Aerolizer_® in patients with GOLD 2–4 COPD: results from two 6-week crossover studies. Springerplus. 2014;3:419. *Lange 2014* – Lange P, Aumann J-L, Hamilton A, et al. The 24 hour lung function time profile of olodaterol once daily versus placebo and tiotropium in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease. J Pulm Resp Med. 2014;4(4). *Ferguson 2014* – Ferguson GT, Feldman GJ, Hofbauer P, et al. Efficacy and safety of olodaterol once daily delivered via Respimat_® in patients with GOLD 2–4 COPD: results from two replicate 48-week studies. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014;9:629–45. *Koch 2014* – Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat_® versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2–4 COPD: results from two replicate 48-week studies. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014;9:697–714. *van Noord 2011* – van Noord JA, Smeets JJ, Drenth BM, et al. 24-hour bronchodilation following a single dose of the novel b2-agonist olodaterol in COPD. Pulm Pharmacol Ther. 2011;24(6):666–72. *van Noord 2009* – van Noord JA, Korducki L, Hamilton AL. Four weeks once daily treatment with BI 1744 CL, a novel long-acting beta-2-agonist, is effective in COPD patients [abstract no. 210]. Am J Resp Crit Care Med. 2009. *Ichinose 2012* – Ichinose M, Takizawa A, Izumoto T, et al. Efficacy of 4 weeks' once-daily treatment with olodaterol (BI 1744), a novel longacting B2-agonist, in Japanese patients with COPD [abstract no. A2931]. Am J Respir Crit Care Med. 2012;185 (meeting abstracts). *Joos 2012* – Joos G, Aumann JL, Coeck C, et al. Comparison of 24-hour FEV1 profile for once-daily versus twice-daily treatment with olodaterol, a novel long-acting B2-agonist, in patients with COPD [abstract no. A2930]. Am J Respir Crit Care Med. 2012;185 (meeting abstracts). *Maltais 2013* – Maltais F, Kirsten A-M, Hamilton AL, et al. Evaluation of the effects of olodaterol on exercise endurance in patients with COPD: results from two 6-week studies [abstract]. Chest. 2013;144(4_meeting abstracts):748A. *Buhl 2014* – Buhl R, Derom E, Ferguson G, et al. Once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination via the respimat improves outcomes vs mono-components in COPD in two 1-year studies [abstract no. 1895]. In: 24th Annual Congress of the European Respiratory Society; 2014.

Poniżej znajduje się tabelaryczne zestawienie najważniejszych wniosków zidentyfikowanego przeglądu systematycznego [1] i raportu HTA [2] oceniających efektywność kliniczną OLOres m.in. względem FOR we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 4.

Tabelaryczne zestawienie wyników odnalezionych: przeglądu systematycznego i raportu HTA oceniających efektywność kliniczną OLOres (Striverdi Respimat®) względem FOR w leczeniu podtrzymującym, rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z POChP (Deeks 2015, NICE 2015)

| Badanie | Metodyka | Kryteria selekcji | Wnioski |
|---|--|---|--|
| <p>Deeks 2015 [1]</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Finansowanie tego przeglądu nie było wspierane zewnętrznie.</p> | <p>Cel: Ocena efektywności klinicznej OLOres (Striverdi Respimat®) w leczeniu chorych z POChP.</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny bez metaanalizy (podtyp: IB).</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do 13.02.2015 r.</p> | <p>Populacja: chorzy z POChP.</p> <p>Interwencja: OLOres w dawce 5 µg (Striverdi Respimat®),</p> <p>Komparatory: FOR w dawce całkowitej na dobę wynoszącej 24 µg, tiotropium w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardych w dawce 18 µg oraz placebo.</p> <p>Punkty końcowe: poprawa wartości – FEV₁AUC₀₋₃, FEV₁trough, FVC_{AUC0-3}, FVC_{trough}, ocena stopnia duszności wg skali TDI, stosowanie terapii ratunkowej, jakość życia w skali SGQR, bezpieczeństwo; właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne, ćwiczenia wytrzymałościowe (nie analizowane w ramach niniejszej analizy efektywności klinicznej); interakcje z innymi lekami (omówiono w rozdziale z dodatkową oceną profilu bezpieczeństwa).</p> | <p>Do analizowanego przeglądu Deeks 2015 włączono m.in. badania RCT: Koch 2014 (badania o akronimach 1222.13 i 1222.14), Buhl 2014 (badania o akronimach 1237.5 i 1237.6) oraz Ferguson 2014 (badania o akronimach 1222.11 i 1222.12), które stanowią podstawę raportu IA i zostały do niego włączone, ponieważ spełniały predefiniowane kryteria PICOS (w ramach analizy głównej Koch 2014, Buhl 2014 oraz w zakresie dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa Koch 2014, Ferguson 2014). Należy jednak zaznaczyć, że w badaniu wtórnym Deeks 2015, w odniesieniu do badań RCT opisanych w publikacji Buhl 2014 (abstrakt), wspomniano o nich nie podając konkretnych wyników.</p> <p>Wnioski (ogólne): Jak wykazano w przeglądzie systematycznym Deeks 2015, olodaterol jest skutecznym i ogólnie dobrze tolerowanym lekiem rozszerzającym oskrzela, stosowanym w terapii podtrzymującej pacjentów z POChP. Olodaterol w dawce 5 µg dziennie był dobrze tolerowany przez 48 tygodni leczenia niepożądane (AEs) były z POChP. Występujące zdarzenia niepożądane (AEs) były na ogół łagodne lub umiarkowane w nasileniu. Podanie olodaterolu nie było związane z nieprawidłowościami w zakresie wyników EKG, oznak życiowych czy parametrów laboratoryjnych. Do najczęściej występujących AEs związanych z podaniem ocenianych leków w badaniach o akronimach 1222.13 i 1222.14 (Koch 2014) należało zapalenie nosa i gardła (OLOres 15,9% vs FOR 9,9%). Najwygodniejszym sposobem stosowania jest podanie go raz dziennie. Jest to lek szybko działający (po 5 min od inhalacji), którego efekt działania (po jednorazowym podaniu) utrzymuje się do 24 godzin.</p> |
| | | <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> typ badania: badania dotyczące chorych z POChP, którzy otrzymywali olodaterol; (jeśli dostępne) duże, poprawnie zaprojektowane badania porównawcze z właściwie przeprowadzoną analizą statystyczną i metodologią; również uwzględniono dane farmakodynamiczne i farmakokinetyczne; przeszukiwane bazy: Medline, PubMed, Embase, bibliografia literatury opublikowanej, rejestry/bazy badań klinicznych, strony internetowe; pozyskano również informacje dodatkowe od firmy; słowa kluczowe: "Olodaterol, Striverdi, chronic obstructive | |

| Badanie | Metodyka | Kryteria selekcji | Wnioski |
|---|---|--|--|
| <p>NICE 2015 [2] Źródło finansowania: Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Genentech, GlaxoSmithKline, Glenmark, Merck, Napp, Novartis, Pfizer, Respivert, Skypharma, Takeda, Teva, Therevance, Verona.</p> | <p>Cel: Ocena efektywności klinicznej OLOres (Striverdi Respimat®) w leczeniu chorych z POChP. Synteza wyników: raport HTA (podtyp: -). Przedział czasu objęty wyszukaniem: brak informacji.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • kryteria selekcji: brak informacji; • kryteria wykluczenia: brak informacji; • język: brak informacji. <p>Populacja: chorzy z POChP. Interwencja: OLOres w dawce 5 µg (Striverdi Respimat®). Komparatory: FOR w dawce całkowitej na dobę wynoszącej 24 µg oraz placebo. Punkty końcowe: poprawa wartości – FEV_{1AUC0-3}, FEV_{1trough}, FVC_{AUC0-3}, FVC_{trough}, ocena stopnia duszności wg skali TDI, stosowanie terapii ratunkowej, jakość życia w skali SGQR, bezpieczeństwo. Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • typ badania: brak informacji; • przeszukiwane bazy: brak informacji; • słowa kluczowe: brak informacji; • kryteria wykluczenia: brak informacji; • język: brak informacji. | <p>Autorzy raportu HTA NICE 2015 w ocenie efektywności klinicznej uwzględnili dwa badania RCT (1222.13 i 1222.14) opisane w publikacji Koch 2014 dotyczące porównania OLOres względem FOR oraz placebo, które stanowią podstawę raportu IA i zostało do niego włączone, ponieważ spełniało predefiniowane kryteria PICOS. Dodatkowo w sekcji przeglądu danych dla analizowanego produktu („Product overview”) wspomniano również o następujących badaniach: 1222.11 oraz 1222.12 (referencja Ferguson 2014) i badanie wtórne Roskel 2014, które zostały włączone w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa.</p> <p>Wnioski (ogólne): Jak przedstawiono w raporcie HTA NICE 2015 na podstawie wyników porównujących OLO vs placebo i FOR vs placebo, pomimo iż olodaterol przyczynia się do porównywalnej do FOR poprawy w zakresie czynności płuc, niewiele jest dostępnych dowodów umożliwiających jego bezpośrednie porównanie z innymi lekami z grupy LABA lub LAMA w leczeniu chorych z POChP (szczególnie w zakresie wyników zorientowanych na pacjenta takich jak zastrzeżenia, duszność czy jakość życia).</p> <p>Warto również zaznaczyć, że w ramach uwzględnionych badań (opisanych w publikacji Koch 2014) nie raportowano bezpośrednich danych porównujących OLO z FOR pod względem punktów końcowych z zakresu objawów choroby. W uwzględnionych badaniach RCT raportowane zdarzenia niepożądane miały od łagodnego do umiarkowanego nasilenia. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie leczenia to zdarzenia oddechowe takie jak zastrzeżenia POChP, kaszel oraz duszności. Nie raportowano nowych, niespodziewanych AEs.</p> |

6. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ OLODATEROLU W POSTACI ROZTWORU DO INHALACJI (OLOres_{5µg}, STRIVERDI RESPIMAT®) WZGLĘDEM FORMOTEROLU (FOR_{24µg}) W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM ROZSZERZAJĄCYM OSKRZELA U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ OBTURACYJNĄ CHOROBA PŁUC

W procesie wyszukiwania (przeprowadzonego do dnia 08.06.2015 r.) zidentyfikowano i uwzględniono w ramach niniejszej analizy efektywności klinicznej:

- dwa (bliźniacze) randomizowane badania kliniczne o akronimach 1222.13 oraz 1222.14, które oceniały m.in. efektywność kliniczną OLOres_{5µg} względem FOR_{24µg} [komparator główny] u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)³ w długim okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni (opisane w publikacjach – Koch 2014 [3], dane z rejestrów badań klinicznych [4], [5], [6], [7], Koch 2013 (abstrakty) [8], [9]).

Szczegółowa charakterystyka uwzględnionych badań klinicznych wraz z kryteriami włączenia i wykluczenia z badania, charakterystyki wyjściowe pacjentów włączonych do badań oraz charakterystyki interwencji zostały przedstawione w Załączniku do niniejszego opracowania (rozdział 11.4.). Poniżej przedstawiono jedynie skrótową charakterystykę uwzględnionych pierwotnych badań klinicznych.

Tabela 5.
Skrócona charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do porównawczej analizy efektywności klinicznej OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg} (badania o akronimach 1222.13, 1222.14)

| Badanie | Publikacje | Ocena w skali Jadad | Interwencja | Okres obserwacji/ okres leczenia | Hipoteza badawcza |
|---|---|---------------------|--|---|---|
| Badanie o akronimie 1222.13 - wieloośrodkowe (II A) | Koch 2014 [3] (publikacja pełnotekstowa), dane z <i>clinicaltrials</i> [4], dane z rejestru badań klinicznych Zlecającego [5], Koch 2013 (abstrakty) [8], [9] | 4/5 | OLOres w dawce 5 µg raz dziennie (2,5 µg w dwóch rozpyleniach) | Okres obserwacji i leczenia: 48 tygodni | Brak szczegółowych informacji, jednak można przyjąć, że: <i>non-inferiority</i> (dla porównania OLOres z FOR) <i>superiority</i> (dla porównania z placebo) |
| | | | OLOres w dawce 10 µg raz dziennie (5 µg w dwóch rozpyleniach)* | | |
| | | | FOR w dawce 12 µg dwa razy dziennie (dawka dobową 24 µg) | | |
| | | | Placebo** | | |
| Badanie o akronimie 1222.14 - wieloośrodkowe (II A) | Koch 2014 [3] (publikacja pełnotekstowa), dane z <i>clinicaltrials</i> [6], dane z rejestru badań klinicznych Zlecającego [7], Koch 2013 (abstrakty) [8], [9] | 4/5 | OLOres w dawce 5 µg raz dziennie (2,5 µg w dwóch rozpyleniach) | Okres obserwacji i leczenia: 48 tygodni | Brak szczegółowych informacji, jednak można przyjąć, że: <i>non-inferiority</i> (dla porównania OLOres z FOR) <i>superiority</i> (dla porównania z placebo) |
| | | | OLOres w dawce 10 µg raz dziennie (5 µg w dwóch rozpyleniach)* | | |
| | | | FOR w dawce 12 µg dwa razy dziennie (dawka dobową 24 µg) | | |
| | | | Placebo** | | |

*W ramach badań o akronimach 1222.13 i 1222.14 analizowano również dawkę olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji (Striverdi Respimat®) wynoszącą 10 µg raz dziennie. W ramach niniejszej analizy nie uwzględniono jednak wyników porównania OLOres_{10µg} vs FOR_{24µg} z uwagi na fakt, iż zalecaną dawką w przedmiotowym wskazaniu (zgodną z ChPL Striverdi Respimat® [19]) jest dawka 5 µg. **Porównanie OLOres_{5µg} vs placebo zostało uwzględnione w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa.

³ Pacjenci z POChP głównie od umiarkowanego do bardzo poważnego nasilenia (pojedyncze przypadki chorych z POChP o łagodnym nasileniu).

Warto również zaznaczyć, że po przeanalizowaniu informacji w zakresie charakterystyk uwzględnionych badań klinicznych wraz z kryteriami włączenia i wykluczenia z badania, charakterystyk wyjściowych pacjentów włączonych do badań, charakterystyk interwencji i ocenianych punktów końcowych (podsumowanie patrz rozdział 11.4.6.) nie zidentyfikowano przeciwwskazań do przeprowadzenia agregacji wyników (metaanalizy) obu włączonych badań klinicznych.

6.1. Skuteczność kliniczna OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}

W ramach oceny skuteczności klinicznej zastosowania OLOres_{5μg} względem FOR_{24μg} w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) analizowane będą następujące punkty końcowe:

- ocena funkcji płuc – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa tj. wartość FEV₁, (poprawa wartości FEV₁ mierzonej przy szczytowym stężeniu leku w czasie 0-3h – FEV_{1peak0-3h}, poprawa wartości FEV₁ mierzonej przy najniższym stężeniu leku – FEV_{1trough}, poprawa wartości FEV₁ mierzonej polem krzywej w czasie 0-3h – FEV_{1AUC0-3h}); natężona pojemność życiowa tj. wartość FVC (poprawa wartości FVC mierzonej przy szczytowym stężeniu leku w czasie 0-3h – FVC_{peak0-3h}, poprawa wartości FVC mierzonej przy najniższym stężeniu leku – FVC_{trough}, poprawa wartości FVC mierzonej polem krzywej w czasie 0-3h – FVC_{AUC0-3h});
- kontrola objawów choroby – ocena stopnia duszności w skali TDI, zużycie leków ratunkowych (terapia doraźna) w ciągu: dnia, nocy oraz doby;
- ocena zaostrzeń POChP – średnia wystąpień: zaostrzenia POChP – jakiegokolwiek, umiarkowanych lub wymagających hospitalizacji (w przeliczeniu na pacjenta w ciągu roku), czas do wystąpienia: pierwszego zaostrzenia POChP, pierwszego umiarkowanego zaostrzenia POChP, pierwszego zaostrzenia POChP prowadzącego do hospitalizacji;
- jakość życia pacjentów – jakość życia związana z objawami POChP (na podstawie skali swoistej SGRQ).

W ramach niniejszej analizy niemożliwa była ocena następujących punktów końcowych: wartości FEV₁ i FVC ogółem (punkty końcowe z zakresu oceny funkcji płuc); ocena objawów choroby (punkt z zakresu kontroli objawów choroby), 6-minutowy test marszu – 6-WMD (punkt z zakresu oceny tolerancji wysiłku) oraz stopień dyscypliny terapeutycznej (ang. *compliance*), ponieważ w ramach badań RCT o akronimach 1222.13 oraz 1222.14 nie analizowano ich (lub nie opisano ich w zidentyfikowanych publikacjach do badań).

Warto zaznaczyć, że w ramach niniejszego opracowania analizowano tylko te punkty końcowe, które zostały wybrane na etapie APD opracowanej przez Instytut Arcana [45]. Szczegółowe informacje dotyczące zdefiniowania wszystkich analizowanych w ramach niniejszej analizy efektywności klinicznej punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej wraz z podaniem sposobu wyrażenia wyników zostały przedstawione w rozdziale 11.4.5.

W ramach analizowanych badań klinicznych w odniesieniu do żadnego z analizowanych punktów końcowych nie zachowano zasady ITT, czyli przedstawienia wyników dla wszystkich

pacjentów poddanych procesowi randomizacji. W ramach badań klinicznych o akronimach 1222.13 oraz 1222.14 w zakresie punktów końcowych dotyczących: oceny funkcji płuc, kontroli objawów choroby czy jakości życia, ocenę przeprowadzono dla populacji FAS (ang. *full analysis set*). Populacja FAS była definiowana jako wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia oraz dla których dostępne były zarówno wyniki początkowe (ang. *baseline*), jak również co najmniej 1 wyniki w czasie trwania okresu obserwacji. Z kolei w odniesieniu do punktów końcowych dotyczących oceny zaostrzeń POChP, wyniki przedstawiono dla populacji pacjentów leczonych – którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (ang. *treated set*).

Okres obserwacji w ramach obu analizowanych badań wynosił 48 tygodni, jednak w ramach niniejszej analizy efektywności klinicznej (jeśli to było możliwe) wyniki przedstawiono po 12, 24 oraz 48 tygodniach leczenia.

Warto również zaznaczyć, że wyniki przedstawione poniżej zaczerpnięto z następujących publikacji (przede wszystkim): publikacja pełnotekstowa Koch 2014 [3] oraz dane z rejestru badań klinicznych firmy Zamawiającej opracowanie [5] (w przypadku badania o akronimie 1222.13), [7] (w przypadku badania o akronimie 1222.14). Dodatkowo, jeśli w wymienionych publikacjach nie odnaleziono wyników uzyskanych w poszczególnych grupach w zakresie któregoś z ocenianych w ramach niniejszej analizy punktów końcowych, danych tych poszukiwano w pozostałych referencjach do uwzględnionych badań tj. danych z rejestru clinicaltrials.gov [4] (w przypadku badania o akronimie 1222.13), [6] (w przypadku badania o akronimie 1222.14) oraz abstraktach konferencyjnych [8], [9], które zostały zidentyfikowane.

6.1.1. Ocena funkcji płuc

Wyniki oceny skuteczności klinicznej w zakresie oceny funkcji płuc obejmują:

- natężoną objętość wydechową pierwszosekundową wyrażoną jako: poprawę wartości FEV₁ mierzonej przy szczytowym stężeniu leku w czasie 0-3h, poprawę wartości FEV₁ mierzonej przy najniższym stężeniu leku oraz poprawę wartości FEV₁ mierzonej polem krzywej w czasie 0-3h;
- natężoną pojemność życiową wyrażoną jako: poprawę wartości FVC mierzonej przy szczytowym stężeniu leku w czasie 0-3h, poprawę wartości FVC mierzonej przy najniższym stężeniu leku oraz poprawę wartości FVC mierzonej polem krzywej w czasie 0-3h.

W ramach niniejszej analizy wszystkie powyższe wyniki przedstawiono po 12, 24 i 48 tygodniach leczenia. Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach poniżej.

Poprawa wartości FEV₁ mierzony przy szczytowym stężeniu leku w czasie 0-3h – FEV_{1peak0-3h}

Tabela 6.

Wartość FEV_{1peak0-3h} (populacja FAS); OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

| Badanie | I | N | Średnia ^κ [L] (SE) | SD [^] | WMD (95% CI)* | GRADE |
|--------------------------------|--|-----|----------------------------------|-----------------|-------------------------------|---------|
| Po 12 tygodniach** | | | | | | |
| 1222.13 | OLOres_{5μg} | 222 | 0,247 (0,016) | 0,24 | -0,02 (-0,05; 0,01) | Średnia |
| | FOR_{24μg} | 223 | 0,256 (0,016) | 0,24 | | |
| 1222.14 | OLOres_{5μg} | 230 | 0,206 (0,014) | 0,21 | | |
| | FOR_{24μg} | 232 | 0,228 (0,014) | 0,21 | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = -0,02 (95% CI = -0,05 to 0,01) Z (test wmd+ differs from 0) = -1,11 P = 0,2662 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Cohran Q = 0,19 (df = 1) P = 0,6647 Moment-based estimate of between studies variance = 0 | | | | | |
| GRADE | Średnia (nie zachowano analizy ITT) | | | | | |
| Po 24 tygodniach** | | | | | | |
| 1222.13 | OLOres_{5μg} | 222 | 0,216 (0,016) | 0,24 | -0,02 (-0,05; 9,84E-03) | Średnia |
| | FOR_{24μg} | 223 | 0,236 (0,016) | 0,24 | | |
| 1222.14 | OLOres_{5μg} | 230 | 0,183 (0,014) | 0,21 | | |
| | FOR_{24μg} | 232 | 0,203 (0,015) | 0,23 | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = -0,02 (95% CI = -0,05 to 9,84E-03) Z (test wmd+ differs from 0) = -1,31 P = 0,189 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Cohran Q = 8,39E-31 (df = 1) P > 0,9999 Moment-based estimate of between studies variance = 0 | | | | | |
| GRADE | Średnia (nie zachowano analizy ITT) | | | | | |
| Po 48 tygodniach** | | | | | | |
| 1222.13 | OLOres_{5μg} | 222 | 0,192 (0,016) | 0,24 | -0,01 (-0,05; 0,02) | Średnia |
| | FOR_{24μg} | 223 | 0,215 (0,016) | 0,24 | | |
| 1222.14 | OLOres_{5μg} | 230 | 0,163 (0,015) | 0,23 | | |
| | FOR_{24μg} | 232 | 0,170 (0,015) | 0,23 | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = -0,01 (95% CI = -0,05 to 0,02) Z (test wmd+ differs from 0) = -0,93 P = 0,352 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Cohran Q = 0,26 (df = 1) P = 0,6085 Moment-based estimate of between studies variance = 0 | | | | | |
| GRADE | Średnia (nie zachowano analizy ITT) | | | | | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków. ** Dane z rejestru badań klinicznych firmy Zamawiającej [5] (w przypadku badania o akronimie 1222.13), [7] (w przypadku badania o akronimie 1222.14). ^Obliczone przez Analityków według wzoru: SD=SE x √N. κ Least Squares Mean.

W ramach przeprowadzonych agregacji danych wykazano, że zarówno po 12, 24, jak i 48 tygodniach leczenia średnie ważone poprawy wartości FEV_{1peak0-3h} uzyskane przez pacjentów otrzymujących OLOres w dawce 5 μg na dobę oraz chorych otrzymujących FOR w dawce 24 μg na dobę nie różniły się istotnie statystycznie. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności uzyskanych wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 11.5. niniejszej analizy.

Poprawa wartości FEV₁ mierzony przy najniższym stężeniu leku - FEV_{1trough}

Tabela 7.
Wartość FEV_{1trough} (populacja FAS); OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

| Badanie | I | N | Średnia ^κ [L] (SE) | SD [^] | WMD (95% CI)* | GRADE |
|--|---|-----|----------------------------------|-----------------|------------------------------|---------|
| Po 12 tygodniach | | | | | | |
| 1222.13 <i>(Koch 2014 [3])</i> | OLOres_{5µg} | 220 | 0,056 (0,014) | 0,21 | 7,43E-03 (-0,02; 0,03) | Średnia |
| | FOR_{24µg} | 215 | 0,033 (0,015) | 0,22 | | |
| 1222.14 <i>(Koch 2014 [3])</i> | OLOres_{5µg} | 229 | 0,018 (0,013) | 0,20 | | |
| | FOR_{24µg} | 229 | 0,024 (0,014) | 0,21 | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = 7,43E-03 (95% CI = -0,02 to 0,03) Z (test wmd+ differs from 0) = 0,53 P = 0,5965 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Cohran Q = 1,06 (df = 1) P = 0,303 Moment-based estimate of between studies variance = 2,41E-05 | | | | | |
| GRADE | Średnia (nie zachowano analizy ITT) | | | | | |
| Po 24 tygodniach [główny punkt końcowy badań] | | | | | | |
| 1222.13 <i>(Koch 2014 [3])</i> | OLOres_{5µg} | 220 | 0,021 (0,015) | 0,22 | 2,54E-03 (-0,03; 0,03) | Średnia |
| | FOR_{24µg} | 215 | -0,002 (0,015) | 0,21 | | |
| 1222.14 <i>(Koch 2014 [3])</i> | OLOres_{5µg} | 229 | -0,003 (0,014) | 0,21 | | |
| | FOR_{24µg} | 229 | 0,013 (0,014) | 0,21 | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = 2,54E-03 (95% CI = -0,03 to 0,03) Z (test wmd+ differs from 0) = 0,18 P = 0,8583 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Cohran Q = 1,88 (df = 1) P = 0,1707 Moment-based estimate of between studies variance = 3,55E-04 | | | | | |
| GRADE | Średnia (nie zachowano analizy ITT) | | | | | |
| Po 48 tygodniach | | | | | | |
| 1222.13 <i>(Koch 2014 [3])</i> | OLOres_{5µg} | 220 | 0,003 (0,015) | 0,22 | 8,48E-03 (-0,02; 0,04) | Średnia |
| | FOR_{24µg} | 215 | -0,006 (0,015) | 0,21 | | |
| 1222.14 <i>(Koch 2014 [3])</i> | OLOres_{5µg} | 229 | -0,016 (0,014) | 0,21 | | |
| | FOR_{24µg} | 229 | -0,024 (0,014) | 0,21 | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = 8,48E-03 (95% CI = -0,02 to 0,04) Z (test wmd+ differs from 0) = 0,6 P = 0,551 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Cohran Q = 1,23E-03 (df = 1) P = 0,972 Moment-based estimate of between studies variance = 0 | | | | | |
| GRADE | Średnia (nie zachowano analizy ITT) | | | | | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków. ^Obliczone przez Analityków według wzoru: SD=SE x √N.
κ Least Squares Mean.

Na podstawie przeprowadzonych agregacji danych wykazano, że zarówno po 12, 24, jak i 48 tygodniach leczenia średnie ważone poprawy wartości FEV_{1trough} uzyskane przez pacjentów otrzymujących OLOres w dawce 5 µg na dobę oraz chorych otrzymujących FOR w dawce 24 µg na dobę nie różniły się istotnie statystycznie. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności uzyskanych wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 11.5. niniejszej analizy.

Poprawa wartości FEV₁ mierzonej polem krzywej w czasie 0-3h - FEV_{1AUC0-3h}

Tabela 8.
Wartość FEV_{1AUC0-3h} (populacja FAS); OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

| Badanie | I | N | Średnia ^κ [L] (SE) | SD [^] | WMD (95% CI)* | GRADE |
|--|---|-----|----------------------------------|-----------------|-------------------------------|---------|
| Po 12 tygodniach | | | | | | |
| 1222.13 (Koch 2014 [3]) | OLOres _{5μg} | 222 | 0,176 (0,015) | 0,22 | -0,02 (-0,04; 0,01) | Średnia |
| | FOR _{24μg} | 223 | 0,182 (0,015) | 0,22 | | |
| 1222.14 (Koch 2014 [3]) | OLOres _{5μg} | 230 | 0,138 (0,014) | 0,21 | | |
| | FOR _{24μg} | 232 | 0,163 (0,014) | 0,21 | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = -0,02 (95% CI = -0,04 to 0,01) Z (test wmd+ differs from 0) = -1,13 P = 0,2583 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Cohran Q = 0,44 (df = 1) P = 0,5062 Moment-based estimate of between studies variance = 0 | | | | | |
| GRADE | Średnia (nie zachowano analizy ITT) | | | | | |
| Po 24 tygodniach [główny punkt końcowy badań] | | | | | | |
| 1222.13 (Koch 2014 [3]) | OLOres _{5μg} | 222 | 0,142 (0,015) | 0,22 | -0,02 (-0,05; 4,61E-03) | Średnia |
| | FOR _{24μg} | 223 | 0,168 (0,015) | 0,22 | | |
| 1222.14 (Koch 2014 [3]) | OLOres _{5μg} | 230 | 0,116 (0,014) | 0,21 | | |
| | FOR _{24μg} | 232 | 0,137 (0,014) | 0,21 | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = -0,02 (95% CI = -0,05 to 4,61E-03) Z (test wmd+ differs from 0) = -1,64 P = 0,1017 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Cohran Q = 0,03 (df = 1) P = 0,8611 Moment-based estimate of between studies variance = 0 | | | | | |
| GRADE | Średnia (nie zachowano analizy ITT) | | | | | |
| Po 48 tygodniach | | | | | | |
| 1222.13 (Koch 2014 [3]) | OLOres _{5μg} | 222 | 0,122 (0,015) | 0,22 | -0,02 (-0,05; 9,47E-03) | Średnia |
| | FOR _{24μg} | 223 | 0,149 (0,015) | 0,22 | | |
| 1222.14 (Koch 2014 [3]) | OLOres _{5μg} | 230 | 0,093 (0,014) | 0,21 | | |
| | FOR _{24μg} | 232 | 0,104 (0,014) | 0,21 | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = -0,02 (95% CI = -0,05 to 9,47E-03) Z (test wmd+ differs from 0) = -1,3 P = 0,195 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Cohran Q = 0,31 (df = 1) P = 0,5756 Moment-based estimate of between studies variance = 0 | | | | | |
| GRADE | Średnia (nie zachowano analizy ITT) | | | | | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków. ^Obliczone przez Analityków według wzoru: SD=SE x √N.
κ Least Squares Mean.

W ramach przeprowadzonych agregacji danych wykazano, że zarówno po 12, 24, jak i 48 tygodniach leczenia średnie ważone poprawy wartości FEV_{1AUC0-3h} uzyskane przez pacjentów otrzymujących OLOres w dawce 5 μg na dobę oraz chorych otrzymujących FOR w dawce 24 μg na dobę nie różniły się istotnie statystycznie. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności uzyskanych wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 11.5. niniejszej analizy.

Poprawa wartości FVC mierzonej przy szczytowym stężeniu leku w czasie 0-3h – FVC_{peak0-3h}

Tabela 9.
Wartość FVC_{peak0-3h} (populacja FAS); OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

| Badanie | I | N | Średnia [×] [L] (SE) | SD [^] | WMD (95% CI) [*] | GRADE |
|--------------------------------|--|-----|-------------------------------|-----------------|---|---------|
| Po 12 tygodniach** | | | | | | |
| 1222.13 | OLOres_{5µg} | 222 | 0,382 (0,029) | 0,43 | -0,06 (-0,11; -3,32E-03) | Średnia |
| | FOR_{24µg} | 223 | 0,450 (0,029) | 0,43 | | |
| 1222.14 | OLOres_{5µg} | 230 | 0,386 (0,027) | 0,41 | | |
| | FOR_{24µg} | 232 | 0,436 (0,028) | 0,43 | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = -0,06 (95% CI = -0,11 to -3,32E-03) Z (test wmd+ differs from 0) = -2,08 P = 0,0377 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Cohran Q = 0,1 (df = 1) P = 0,75 Moment-based estimate of between studies variance = 0 | | | | | |
| GRADE | Średnia (nie zachowano analizy ITT) | | | | | |
| Po 24 tygodniach** | | | | | | |
| 1222.13 | OLOres_{5µg} | 222 | 0,379 (0,029) | 0,43 | -0,04 (-0,09; 0,02) | Średnia |
| | FOR_{24µg} | 223 | 0,424 (0,029) | 0,43 | | |
| 1222.14 | OLOres_{5µg} | 230 | 0,371 (0,028) | 0,42 | | |
| | FOR_{24µg} | 232 | 0,397 (0,028) | 0,43 | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = -0,04 (95% CI = -0,09 to 0,02) Z (test wmd+ differs from 0) = -1,24 P = 0,2148 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Cohran Q = 0,11 (df = 1) P = 0,738 Moment-based estimate of between studies variance = 0 | | | | | |
| GRADE | Średnia (nie zachowano analizy ITT) | | | | | |
| Po 48 tygodniach** | | | | | | |
| 1222.13 | OLOres_{5µg} | 222 | 0,344 (0,029) | 0,43 | -0,04 (-0,09; 0,02) | Średnia |
| | FOR_{24µg} | 223 | 0,416 (0,030) | 0,45 | | |
| 1222.14 | OLOres_{5µg} | 230 | 0,325 (0,028) | 0,42 | | |
| | FOR_{24µg} | 232 | 0,329 (0,028) | 0,43 | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = -0,04 (95% CI = -0,09 to 0,02) Z (test wmd+ differs from 0) = -1,26 P = 0,2075 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Cohran Q = 1,4 (df = 1) P = 0,2369 Moment-based estimate of between studies variance = 6,60E-04 | | | | | |
| GRADE | Średnia (nie zachowano analizy ITT) | | | | | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków. ** Dane z rejestru badań klinicznych firmy Zamawiającej [5] (w przypadku badania o akronimie 1222.13), [7] (w przypadku badania o akronimie 1222.14). ^Obliczone przez Analityków według wzoru: SD=SE x √N. × Least Squares Mean.

Na podstawie przeprowadzonych agregacji danych wykazano, że zarówno po 24, jak i 48 tygodniach leczenia średnie ważone poprawy wartości FVC_{peak0-3h} uzyskane przez pacjentów otrzymujących OLOres w dawce 5 µg na dobę oraz chorych otrzymujących FOR w dawce 24 µg na dobę nie różniły się istotnie statystycznie. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności uzyskanych wyników.

Jedynie w przypadku agregacji danych przeprowadzonej dla wyników po 12 tygodniach leczenia pacjenci leczeni OLOres_{5µg} uzyskali nieznacznie niższe wyniki względem chorych otrzymujących FOR_{24µg} w zakresie średniej ważonej poprawy wartości FVC_{peak0-3h}. Obliczona wartość WMD wynosi -0,06 (95% CI: -0,11; -3,32E-03), p=0,04. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności uzyskanych wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 11.5. niniejszej analizy.

Poprawa wartości FVC mierzonej przy najniższym stężeniu leku - FVC_{trough}

Tabela 10.
Wartość FVC_{trough} (populacja FAS); OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

| Badanie | I | N | Średnia ^κ [L] (SE) | SD [^] | WMD (95% CI)* | GRADE |
|-----------------------------------|---|-----|----------------------------------|-----------------|------------------------------|---------|
| Po 12 tygodniach | | | | | | |
| 1222.13 (Koch 2014 [3]) | OLOres _{5µg} | 220 | 0,079 (0,028) | 0,42 | 6,67E-04 (-0,05; 0,05) | Średnia |
| | FOR _{24µg} | 215 | 0,068 (0,028) | 0,41 | | |
| 1222.14 (Koch 2014 [3]) | OLOres _{5µg} | 229 | 0,062 (0,026) | 0,39 | | Średnia |
| | FOR _{24µg} | 229 | 0,070 (0,026) | 0,39 | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = 6,67E-04 (95% CI = -0,05 to 0,05) Z (test wmd+ differs from 0) = 0,02 P = 0,9802 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Cohran Q = 0,12 (df = 1) P = 0,7248 Moment-based estimate of between studies variance = 0 | | | | | |
| GRADE | Średnia (nie zachowano analizy ITT) | | | | | |
| Po 24 tygodniach | | | | | | |
| 1222.13 (Koch 2014 [3]) | OLOres _{5µg} | 220 | 0,038 (0,028) | 0,42 | 0,03 (-0,02; 0,09) | Średnia |
| | FOR _{24µg} | 215 | 0,001 (0,029) | 0,43 | | |
| 1222.14 (Koch 2014 [3]) | OLOres _{5µg} | 229 | 0,023 (0,026) | 0,39 | | Średnia |
| | FOR _{24µg} | 229 | -0,005 (0,027) | 0,41 | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = 0,03 (95% CI = -0,02 to 0,09) Z (test wmd+ differs from 0) = 1,17 P = 0,2439 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Cohran Q = 0,03 (df = 1) P = 0,8708 Moment-based estimate of between studies variance = 0 | | | | | |
| GRADE | Średnia (nie zachowano analizy ITT) | | | | | |
| Po 48 tygodniach | | | | | | |
| 1222.13 (Koch 2014 [3]) | OLOres _{5µg} | 220 | 0,022 (0,028) | 0,42 | 0,03 (-0,02; 0,09) | Średnia |
| | FOR _{24µg} | 215 | 0,006 (0,029) | 0,43 | | |
| 1222.14 (Koch 2014 [3]) | OLOres _{5µg} | 229 | 0,012 (0,027) | 0,41 | | Średnia |
| | FOR _{24µg} | 229 | -0,031 (0,027) | 0,41 | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = 0,03 (95% CI = -0,02 to 0,09) Z (test wmd+ differs from 0) = 1,09 P = 0,2772 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Cohran Q = 0,23 (df = 1) P = 0,6294 Moment-based estimate of between studies variance = 0 | | | | | |
| GRADE | Średnia (nie zachowano analizy ITT) | | | | | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków. ^Obliczone przez Analityków według wzoru: SD=SE x √N.
κ Least Squares Mean.

W ramach przeprowadzonych agregacji danych wykazano, że zarówno po 12, 24, jak i 48 tygodniach leczenia średnie ważone poprawy wartości FVC_{trough} uzyskane przez pacjentów otrzymujących OLOres w dawce 5 µg na dobę oraz chorych otrzymujących FOR w dawce 24 µg na dobę nie różniły się istotnie statystycznie. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności uzyskanych wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 11.5. niniejszej analizy.

Poprawa wartości FVC mierzonej polem krzywej w czasie 0-3h - FVC_{AUC0-3h}

Tabela 11.
Wartość FVC_{AUC0-3h} (populacja FAS); OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

| Badanie | I | N | Średnia ^x [L] (SE) | SD [^] | WMD (95% CI)* | GRADE |
|-----------------------------------|--|-----|----------------------------------|-----------------|---|---------|
| Po 12 tygodniach | | | | | | |
| 1222.13 (Koch 2014 [3]) | OLOres _{5µg} | 222 | 0,233 (0,027) | 0,40 | -0,06 (-0,11; -3,03E-03) | Średnia |
| | FOR _{24µg} | 223 | 0,300 (0,028) | 0,42 | | |
| 1222.14 (Koch 2014 [3]) | OLOres _{5µg} | 230 | 0,235 (0,026) | 0,39 | | Średnia |
| | FOR _{24µg} | 232 | 0,280 (0,026) | 0,40 | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = -0,06 (95% CI = -0,11 to -3,03E-03) Z (test wmd+ differs from 0) = -2,07 P = 0,0381 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Cohran Q = 0,17 (df = 1) P = 0,6809 Moment-based estimate of between studies variance = 0 | | | | | |
| GRADE | Średnia (nie zachowano analizy ITT) | | | | | |
| Po 24 tygodniach | | | | | | |
| 1222.13 (Koch 2014 [3]) | OLOres _{5µg} | 222 | 0,220 (0,027) | 0,40 | -0,05 (-0,1; 2,86E-03) | Średnia |
| | FOR _{24µg} | 223 | 0,279 (0,028) | 0,42 | | |
| 1222.14 (Koch 2014 [3]) | OLOres _{5µg} | 230 | 0,212 (0,026) | 0,39 | | Średnia |
| | FOR _{24µg} | 232 | 0,253 (0,026) | 0,40 | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = -0,05 (95% CI = -0,1 to 2,86E-03) Z (test wmd+ differs from 0) = -1,85 P = 0,0639 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Cohran Q = 0,11 (df = 1) P = 0,7366 Moment-based estimate of between studies variance = 0 | | | | | |
| GRADE | Średnia (nie zachowano analizy ITT) | | | | | |
| Po 48 tygodniach | | | | | | |
| 1222.13 (Koch 2014 [3]) | OLOres _{5µg} | 222 | 0,196 (0,028) | 0,42 | -0,03 (-0,08; 0,02) | Średnia |
| | FOR _{24µg} | 223 | 0,260 (0,028) | 0,42 | | |
| 1222.14 (Koch 2014 [3]) | OLOres _{5µg} | 230 | 0,182 (0,026) | 0,39 | | Średnia |
| | FOR _{24µg} | 232 | 0,184 (0,026) | 0,40 | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = -0,03 (95% CI = -0,08 to 0,02) Z (test wmd+ differs from 0) = -1,13 P = 0,2584 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Cohran Q = 1,31 (df = 1) P = 0,2526 Moment-based estimate of between studies variance = 4,54E-04 | | | | | |
| GRADE | Średnia (nie zachowano analizy ITT) | | | | | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków. ^Obliczone przez Analityków według wzoru: SD=SE x √N.
x Least Squares Mean.

Na podstawie przeprowadzonych agregacji danych wykazano, że zarówno po 24, jak i 48 tygodniach leczenia średnie ważone poprawy wartości FVC_{AUC0-3h} uzyskane przez pacjentów otrzymujących OLOres w dawce 5 µg na dobę oraz chorych otrzymujących FOR w dawce 24 µg na dobę nie różniły się istotnie statystycznie. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności uzyskanych wyników.

Jedynie w przypadku agregacji danych przeprowadzonej dla wyników po 12 tygodniach leczenia pacjenci leczeni OLOres_{5µg} uzyskali nieznacznie niższe wyniki względem chorych otrzymujących FOR_{24µg} w zakresie średniej ważonej poprawy wartości FVC_{AUC0-3h}. Obliczona wartość WMD wynosi -0,06 (95% CI: -0,11; -3,03E-03), p=0,04. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności uzyskanych wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 11.5. niniejszej analizy.

6.1.2. Ocena zaostrzeń POChP

Wyniki oceny skuteczności klinicznej w zakresie oceny zaostrzeń POChP obejmują:

- średnią liczbę zaostrzeń POChP w przeliczeniu na pacjenta w ciągu roku: jakichkolwiek, umiarkowanych, wymagających hospitalizacji;
- czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP: jakiegokolwiek, umiarkowanego, prowadzącego do hospitalizacji.

Wszystkie powyższe wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego 48 tygodni. Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach poniżej.

Wystąpienie zaostrzenia POChP (w przeliczeniu na pacjenta w ciągu roku)

Tabela 12.
Średnia liczba zaostrzeń POChP w przeliczeniu na pacjenta w ciągu roku (populacja TS); OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

| Badanie | I | N | Średnia [#] (SE) | SD [^] | WMD (95% CI)* | GRADE |
|---------------------------------------|--|-----|---------------------|-----------------|------------------------------|--------|
| Jakichkolwiek*** | | | | | | |
| 1222.13 | OLOres_{5µg} | 227 | 0,7117 (0,0793) | 1,19 | 7,24E-03 (-0,38; 0,39) | Wysoka |
| | FOR_{24µg} | 227 | 0,5098 (0,0649) | 0,98 | | |
| 1222.14 | OLOres_{5µg} | 232 | 0,5409 (0,0690) | 1,05 | | |
| | FOR_{24µg} | 233 | 0,7325 (0,0861) | 1,31 | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Random effects (DerSimonian-Laird) Pooled wmd+ = 7,24E-03 (95% CI = -0,38 to 0,39) Z (test wmd+ differs from 0) = 0,04 P = 0,9706 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Cohran Q = 6,86 (df = 1) P = 0,0088 Moment-based estimate of between studies variance = 0,07 | | | | | |
| GRADE | Średnia (przeprowadzone testy na heterogeniczność wykazały heterogeniczność uzyskanych wyników) | | | | | |
| Umiarkowane*** | | | | | | |
| 1222.13 | OLOres_{5µg} | 227 | 0,5537 (0,0674) | 1,02 | 0,03 (-0,28; 0,33) | Wysoka |
| | FOR_{24µg} | 227 | 0,3721 (0,0537) | 0,81 | | |
| 1222.14 | OLOres_{5µg} | 232 | 0,4128 (0,0578) | 0,88 | | |
| | FOR_{24µg} | 233 | 0,5415 (0,0699) | 1,07 | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Random effects (DerSimonian-Laird) Pooled wmd+ = 0,03 (95% CI = -0,28 to 0,33) Z (test wmd+ differs from 0) = 0,18 P = 0,8583 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Cohran Q = 6,12 (df = 1) P = 0,0133 Moment-based estimate of between studies variance = 0,04 | | | | | |
| GRADE | Średnia (przeprowadzone testy na heterogeniczność wykazały heterogeniczność uzyskanych wyników) | | | | | |
| Wymagających hospitalizacji*** | | | | | | |
| 1222.13 | OLOres_{5µg} | 227 | 0,1043 (0,0378) | 0,57 | 2,78E-03 (-0,05; 0,06) | Wysoka |
| | FOR_{24µg} | 227 | 0,0570 (0,0227) | 0,34 | | |
| 1222.14 | OLOres_{5µg} | 232 | 0,0781 (0,0221) | 0,34 | | |
| | FOR_{24µg} | 233 | 0,1025 (0,0262) | 0,40 | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = 2,78E-03 (95% CI = -0,05 to 0,06) Z (test wmd+ differs from 0) = 0,1 P = 0,9183 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Cohran Q = 1,64 (df = 1) P = 0,1997 Moment-based estimate of between studies variance = 1,01E-03 | | | | | |
| GRADE | Wysoka | | | | | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków. *** Dane z rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov [4] (w przypadku badania o akronimie 1222.13), [6] (w przypadku badania o akronimie 1222.14). ^Obliczone przez Analityków według wzoru: SD=SE x √N. [#] Liczba zaostrzeń POChP na pacjenta w ciągu roku.

W ramach przeprowadzonych agregacji danych wykazano, że bez względu na rodzaj rozpatrywanego zaostrzenia POChP (jakiegokolwiek, umiarkowane czy wymagające hospitalizacji) pomiędzy analizowanymi grupami otrzymującymi OLOres w dawce 5 µg na dobę oraz FOR w dawce 24 µg na dobę nie wykazano istotnie statystycznych różnic w zakresie średniej liczby ich

wystąpienia w przeliczeniu na pacjenta w ciągu roku po 48 tygodniach leczenia. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności uzyskanych wyników tylko w przypadku oceny wystąpienia zaostrzeń POChP wymagających hospitalizacji. W przypadku oceny wystąpienia zaostrzeń POChP jakichkolwiek i umiarkowanych nie stwierdzono przyczyn zaistniałej heterogeniczności uzyskanych wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 11.5. niniejszej analizy.

Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP

Tabela 13.

Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP (populacja TS); OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

| Badanie | I | N | Średnia [Dni] (95% CI) | HR (95% CI)* | GRADE |
|--|-----------------------------|-----|------------------------|--------------|---------|
| Pacjenci nieotrzymujący dodatkowej terapii w postaci TIO*** | | | | | |
| 1222.13 | OLOres_{5µg} | 167 | 189 (115; 262) | - | Średnia |
| | FOR_{24µg} | 169 | 310 (207; NA) | | |
| 1222.14 | OLOres_{5µg} | 173 | 270 (180; NA) | | |
| | FOR_{24µg} | 175 | 232 (161; 368) | | |
| Pacjenci otrzymujący dodatkową terapię w postaci TIO*** | | | | | |
| 1222.13 | OLOres_{5µg} | 60 | 136 (74; 255) | - | Średnia |
| | FOR_{24µg} | 58 | 223 (115; 280) | | |
| 1222.14 | OLOres_{5µg} | 59 | 252 (164; NA) | | |
| | FOR_{24µg} | 58 | 149 (106; 217) | | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków. *** Dane z rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov [4] (w przypadku badania o akronimie 1222.13), [6] (w przypadku badania o akronimie 1222.14). NA – oznacza dane niedostępne ze względu na małą liczbę zaobserwowanych zdarzeń.

Przeprowadzenie analizy statystycznej w zakresie hazardu względnego wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP nie było możliwe ze względu na brak wystarczających danych, jak również z uwagi na fakt, że w referencjach do analizowanych badań RCT nie zidentyfikowano takich informacji. Jednakże zaobserwować można, że w ramach badania o akronimie 1222.14 u pacjentów przyjmujących OLOres_{5µg} (zarówno otrzymujących, jak i nieotrzymujących dodatkowej terapii w postaci TIO) czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP był znacznie dłuższy niż w grupie chorych otrzymujących FOR_{24µg} (zarówno otrzymujących, jak i nieotrzymujących dodatkowej terapii w postaci TIO). Odwrotna sytuacja ma miejsce wśród pacjentów biorących udział w badaniu o akronimie 1222.13. Sytuacja ta może wynikać z faktu włączenia do grupy otrzymującej OLOres_{5µg} w ramach badania o akronimie 1222.13 oraz do grupy otrzymującej FOR_{24µg} w ramach badania o akronimie 1222.14 większej liczby chorych z bardziej zaawansowaną chorobą (POChP w stopniu GOLD3 i 4).

Czas do wystąpienia pierwszego umiarkowanego zaostrzenia POChP

Tabela 14.

Czas do wystąpienia pierwszego umiarkowanego zaostrzenia POChP (populacja TS); OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

| Badanie | I | N | Średnia [Dni] (95% CI) | HR (95% CI)* | GRADE |
|--|-----------------------------|-----|------------------------|--------------|---------|
| Pacjenci nieotrzymujący dodatkowej terapii w postaci TIO*** | | | | | |
| 1222.13 | OLOres_{5µg} | 167 | 244 (154; NA) | - | Średnia |
| | FOR_{24µg} | 169 | 270 (270; NA) | | |
| 1222.14 | OLOres_{5µg} | 173 | 312 (205; NA) | | |
| | FOR_{24µg} | 175 | 325 (181; NA) | | |
| Pacjenci otrzymujący dodatkową terapię w postaci TIO*** | | | | | |
| 1222.13 | OLOres_{5µg} | 60 | 239 (98; 304) | - | Średnia |
| | FOR_{24µg} | 58 | 280 (167; NA) | | |
| 1222.14 | OLOres_{5µg} | 59 | 264 (164; NA) | | |
| | FOR_{24µg} | 58 | 190 (112; NA) | | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków. *** Dane z rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov [4] (w przypadku badania o akronimie 1222.13), [6] (w przypadku badania o akronimie 1222.14). NA – oznacza dane niedostępne ze względu na małą liczbę zaobserwowanych zdarzeń.

Przeprowadzenie analizy statystycznej w zakresie hazardu względnego wystąpienia pierwszego umiarkowanego zaostrzenia POChP nie było możliwe ze względu na brak wystarczających danych, jak również z uwagi na fakt, że w referencjach do analizowanych badań RCT nie zidentyfikowano takich informacji. Mimo to, zaobserwować można, że w ramach badania o akronimie 1222.14 u pacjentów przyjmujących OLOres_{5µg} (otrzymujących dodatkową terapię w postaci TIO) czas do wystąpienia pierwszego umiarkowanego zaostrzenia POChP był znacznie dłuższy niż w grupie chorych otrzymujących FOR_{24µg} (otrzymujących dodatkową terapię w postaci TIO). Odwrotna sytuacja ma miejsce wśród pacjentów biorących udział w badaniu o akronimie 1222.13. Sytuacja ta może wynikać z faktu włączenia do grupy otrzymującej OLOres_{5µg} w ramach badania o akronimie 1222.13 oraz do grupy otrzymującej FOR_{24µg} w ramach badania o akronimie 1222.14 większej liczby chorych z bardziej zaawansowaną chorobą (POChP w stopniu GOLD3 i 4).

Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia prowadzącego do hospitalizacji

Tabela 15.

Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP prowadzącego do hospitalizacji (populacja TS); OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

| Badanie | I | N | Średnia [Dni] (95% CI) | HR (95% CI)* | GRADE |
|--|-----------------------------|-----|---------------------------|-----------------|-------|
| Pacjenci nieotrzymujący dodatkowej terapii w postaci TIO*** | | | | | |
| 1222.13 | OLOres_{5µg} | 167 | NA (NA; NA) | - | Niska |
| | FOR_{24µg} | 169 | NA (NA; NA) | | |
| 1222.14 | OLOres_{5µg} | 173 | NA (NA; NA) | | |
| | FOR_{24µg} | 175 | NA (NA; NA) | | |
| Pacjenci otrzymujący dodatkową terapię w postaci TIO*** | | | | | |
| 1222.13 | OLOres_{5µg} | 60 | NA (NA; NA) | - | Niska |
| | FOR_{24µg} | 58 | NA (NA; NA) | | |
| 1222.14 | OLOres_{5µg} | 59 | NA (NA; NA) | | |
| | FOR_{24µg} | 58 | NA (NA; NA) | | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków. *** Dane z rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov [4] (w przypadku badania o akronimie 1222.13), [6] (w przypadku badania o akronimie 1222.14). NA – oznacza dane niedostępne ze względu na małą liczbę zaobserwowanych zdarzeń.

Przeprowadzenie analizy statystycznej w zakresie hazardu względnego wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP prowadzącego do hospitalizacji nie było możliwe ze względu na brak wystarczających danych, jak również z uwagi na fakt, że w referencjach do analizowanych badań RCT nie zidentyfikowano takich informacji.

6.1.3. Kontrola objawów choroby

Wyniki oceny skuteczności klinicznej w zakresie kontroli objawów choroby obejmują:

- ocenę stopnia duszności w skali TDI (na podstawie indywidualnych danych pacjentów, w oparciu o analizę wyników typu MMRM i PMM oraz poprawa względem wartości początkowych);
- zużycie leków ratunkowych (w ciągu dnia, nocy oraz doby).

W ramach niniejszej analizy powyższe wyniki (jeśli było to możliwe) przedstawiono po 12, 24 i 48 tygodniach leczenia. Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach poniżej.

Ocena stopnia duszności w skali TDI

W ramach niniejszej analizy klinicznej wyniki w zakresie analizowanego punktu końcowego na podstawie indywidualnych danych pacjentów biorących udział w badaniach o akronimach 1222.13 oraz 1222.14 przedstawiono dla 12, 24 oraz 48 tygodni leczenia. Z kolei ocenę analizowanego punktu końcowego w oparciu o analizę wyników typu MMRM i PMM, jak również poprawę oceny duszności w skali TDI względem wartości początkowych w obu uwzględnionych badaniach klinicznych przeprowadzono po 24 tygodniach leczenia.

Ponadto, wyniki dla obu analiz (MMRM i PMM) przedstawiono łącznie dla osób otrzymujących poszczególne aktywne leczenie (OLOres_{5μg}, OLOres_{10μg}, FOR_{24μg}) lub placebo w obu włączonych badaniach klinicznych, a nie dla każdej z grupy biorącej udział w obu badaniach. Podobna sytuacja miała miejsce w przypadku punktu końcowego – poprawa oceny stopnia duszności w skali TDI względem wartości początkowych.

Na podstawie indywidualnych danych pacjentów

Tabela 16.
Ocena stopnia duszności w skali TDI (populacja FAS); OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

| Badanie | I | N | Średnia [punkty na skali] (SE) | SD [^] | WMD (95% CI)* | GRADE |
|--|---|-----|--------------------------------|-----------------|--------------------------|---------|
| Po 12 tygodniach | | | | | | |
| 1222.13 (Koch 2014 [3]) | OLOres_{5μg} | 212 | 1,8 (0,2) | 2,91 | 0,1 (-0,29; 0,49) | Średnia |
| | FOR_{24μg} | 202 | 1,8 (0,2) | 2,84 | | |
| 1222.14 (Koch 2014 [3]) | OLOres_{5μg} | 221 | 1,7 (0,2) | 2,97 | | |
| | FOR_{24μg} | 215 | 1,5 (0,2) | 2,93 | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = 0,1 (95% CI = -0,29 to 0,49) Z (test wmd+ differs from 0) = 0,5 P = 0,6167 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Cohran Q = 0,25 (df = 1) P = 0,6168 Moment-based estimate of between studies variance = 0 | | | | | |
| GRADE | Średnia (nie zachowano analizy ITT) | | | | | |
| Po 24 tygodniach [główny punkt końcowy badań] | | | | | | |
| 1222.13 (Koch 2014 [3]) | OLOres_{5μg} | 212 | 2,2 (0,2) | 2,91 | 0,1 (-0,29; 0,49) | Średnia |
| | FOR_{24μg} | 202 | 1,8 (0,2) | 2,84 | | |
| 1222.14 (Koch 2014 [3]) | OLOres_{5μg} | 221 | 1,5 (0,2) | 2,97 | | |
| | FOR_{24μg} | 215 | 1,7 (0,2) | 2,93 | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = 0,1 (95% CI = -0,29 to 0,49) Z (test wmd+ differs from 0) = 0,5 P = 0,617 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Cohran Q = 2,25 (df = 1) P = 0,1333 Moment-based estimate of between studies variance = 0,1 | | | | | |
| GRADE | Średnia (nie zachowano analizy ITT) | | | | | |
| Po 48 tygodniach | | | | | | |
| 1222.13 (Koch 2014 [3]) | OLOres_{5μg} | 212 | 2,0 (0,2) | 2,91 | 0,12 (-0,31; 0,56) | Średnia |
| | FOR_{24μg} | 202 | 2,0 (0,3) | 4,26 | | |
| 1222.14 (Koch 2014 [3]) | OLOres_{5μg} | 221 | 1,5 (0,2) | 2,97 | | |
| | FOR_{24μg} | 215 | 1,3 (0,2) | 2,93 | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = 0,12 (95% CI = -0,31 to 0,56) Z (test wmd+ differs from 0) = 0,56 P = 0,5776 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Cohran Q = 0,19 (df = 1) P = 0,6622 Moment-based estimate of between studies variance = 0 | | | | | |
| GRADE | Średnia (nie zachowano analizy ITT) | | | | | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków. ^Obliczone przez Analityków według wzoru: SD=SE x √N.

Na podstawie przeprowadzonych agregacji danych wykazano, że zarówno po 12, 24, jak i 48 tygodniach leczenia ocena stopnia duszności w skali TDI na podstawie indywidualnych danych

pacjentów raportowana przez chorych otrzymujący OLOres w dawce 5 µg na dobę oraz chorych otrzymujących FOR w dawce 24 µg na dobę nie różniła się istotnie statystycznie. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności uzyskanych wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 11.5. niniejszej analizy.

W oparciu o analizę wyników typu MMRM i PMM [główny punkt końcowy badań]

Tabela 17.
Ocena stopnia duszności w skali TDI w oparciu o analizę MMRM i PMM (populacja FAS); OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

| Badanie | I | N | Średnia [punkty na skali] (SE) | SD [^] | MD (95% CI)* | GRADE |
|--|-----------------------|-----|--------------------------------|-----------------|-------------------------|---------|
| W oparciu o analizę MMRM (analiza łączna), po 24 tygodniach | | | | | | |
| 1222.13 (Koch 2014 [3]) 1222.14 (Koch 2014 [3]) | OLOres _{5µg} | 433 | 1,9 (0,2) | 4,16 | 0,1 (-0,45; 0,65) | Średnia |
| | FOR _{24µg} | 417 | 1,8 (0,2) | 4,08 | | |
| W oparciu o analizę PMM (analiza łączna), po 24 tygodniach | | | | | | |
| 1222.13 (Koch 2014 [3]) 1222.14 (Koch 2014 [3]) | OLOres _{5µg} | 433 | 2,0 (0,2) | 4,16 | 0,2 (-0,35; 0,75) | Średnia |
| | FOR _{24µg} | 417 | 1,8 (0,2) | 4,08 | | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków. MMRM – model mieszany dla powtarzalnych pomiarów. PMM – modelowanie mieszane. ^Obliczone przez Analityków według wzoru: SD=SE x √N.

W ramach przeprowadzonych ocen wykazano, że bez względu na rodzaj wykonanej analizy danych (MMRM czy PMM) pomiędzy analizowanymi grupami otrzymującymi OLOres w dawce 5 µg na dobę oraz FOR w dawce 24 µg na dobę nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie oceny stopnia duszności w skali TDI po 24 tygodniach leczenia.

Poprawa oceny stopnia duszności w skali TDI względem wartości początkowych

Tabela 18.
Poprawa oceny stopnia duszności w skali TDI względem wartości początkowych (populacja FAS); OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

| Badanie | I | N | n | OR (95% CI)* | NNT/NNH (95% CI)* | GRADE |
|--|-----------------------|-----|-------------|----------------------|-------------------|---------|
| Po 24 tygodniach (analiza łączna) | | | | | | |
| 1222.13 (Koch 2014 [3]) 1222.14 (Koch 2014 [3]) | OLOres _{5µg} | 433 | 240 (55,4%) | 1,03 (0,78; 1,36) | - | Średnia |
| | FOR _{24µg} | 417 | 228 (54,7) | | | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków.

W wyniku przeprowadzonej analizy danych obliczony iloraz szans (OR) wystąpienia poprawy oceny stopnia duszności w skali TDI względem wartości początkowych wskazuje na brak różnic znamienych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami (OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg}) w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie (analiza łączna).

Zużycie leków ratunkowych (terapia doraźna) w ciągu dnia, nocy oraz doby

W publikacji pełnotekstowej Koch 2014 nie przedstawiono szczegółowych danych umożliwiających porównanie obu analizowanych grup (OLOres_{5µg} oraz FOR_{24µg}) w zakresie zużycia leków ratunkowych dla okresu obserwacji wynoszącego 48 tygodni. Wspomniano jednak, że oba leki (względem placebo) wykazały istotną statystycznie poprawę w zakresie średniego tygodniowego, dziennego oraz nocnego zużycia leków ratunkowych [3].

Szczegółowe dane w zakresie ocenianego punktu końcowego zaczerpnięto jednak z referencji [4], [6] i obejmowały one okres obserwacji wynoszący 24 tygodnie.

Tabela 19.

Zużycie leków ratunkowych w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie (populacja FAS); OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

| Badanie | I | N | Średnia [liczba rozpyleń] (SE) | SD [^] | WMD (95% CI)* | GRADE |
|--------------------------------|---|-----|--------------------------------|-----------------|---------------------------|---------|
| Ogółem*** | | | | | | |
| 1222.13 | OLOres_{5µg} | 212 | 2,399 (0,198) | 2,88 | -0,2 (-0,82; 0,43) | Średnia |
| | FOR_{24µg} | 221 | 2,917 (0,195) | 2,90 | | |
| 1222.14 | OLOres_{5µg} | 228 | 2,470 (0,187) | 2,82 | | |
| | FOR_{24µg} | 224 | 2,353 (0,190) | 2,84 | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Random effects (DerSimonian-Laird) Pooled wmd+ = -0,2 (95% CI = -0,82 to 0,43) Z (test wmd+ differs from 0) = -0,62 P = 0,5379 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Cohran Q = 2,72 (df = 1) P = 0,0989 Moment-based estimate of between studies variance = 0,13 | | | | | |
| GRADE | Średnia (nie zachowano analizy ITT; przeprowadzone testy na heterogeniczność wykazały heterogeniczność uzyskanych wyników) | | | | | |
| W ciągu dnia*** | | | | | | |
| 1222.13 | OLOres_{5µg} | 212 | 0,961 (0,099) | 1,44 | -0,09 (-0,41; 0,23) | Średnia |
| | FOR_{24µg} | 221 | 1,217 (0,097) | 1,44 | | |
| 1222.14 | OLOres_{5µg} | 228 | 1,036 (0,089) | 1,34 | | |
| | FOR_{24µg} | 224 | 0,967 (0,090) | 1,35 | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Random effects (DerSimonian-Laird) Pooled wmd+ = -0,09 (95% CI = -0,41 to 0,23) Z (test wmd+ differs from 0) = -0,55 P = 0,5852 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Cohran Q = 3 (df = 1) P = 0,0831 Moment-based estimate of between studies variance = 0,04 | | | | | |
| GRADE | Średnia (nie zachowano analizy ITT; przeprowadzone testy na heterogeniczność wykazały heterogeniczność uzyskanych wyników) | | | | | |
| W ciągu nocy*** | | | | | | |
| 1222.13 | OLOres_{5µg} | 212 | 1,449 (0,126) | 1,83 | -0,09 (-0,32; 0,14) | Średnia |
| | FOR_{24µg} | 221 | 1,701 (0,124) | 1,84 | | |
| 1222.14 | OLOres_{5µg} | 228 | 1,435 (0,111) | 1,68 | | |
| | FOR_{24µg} | 224 | 1,393 (0,113) | 1,69 | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = -0,09 (95% CI = -0,32 to 0,14) Z (test wmd+ differs from 0) = -0,76 P = 0,4486 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Cohran Q = 1,54 (df = 1) P = 0,2151 Moment-based estimate of between studies variance = 0,02 | | | | | |
| GRADE | Średnia (nie zachowano analizy ITT) | | | | | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków. *** Dane z rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov [4] (w przypadku badania o akronimie 1222.13), [6] (w przypadku badania o akronimie 1222.14). ^Obliczone przez Analityków według wzoru: SD=SE x √N.

W ramach przeprowadzonych agregacji wykazano, że bez względu na moment zastosowania leków ratunkowych (ogółem w ciągu doby, w ciągu dnia czy w ciągu nocy) pomiędzy analizowanymi grupami otrzymującymi OLOres w dawce 5 µg na dobę oraz FOR w dawce 24 µg na dobę nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie zużycia leków ratunkowych po 24 tygodniach leczenia. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności uzyskanych wyników tylko w zakresie zużycia leków ratunkowych w ciągu nocy. W przypadku zużycia leków ratunkowych w ciągu dnia oraz ogółem nie stwierdzono przyczyn zaistniałej heterogeniczności uzyskanych wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 11.5. niniejszej analizy.

6.1.4. Jakość życia pacjentów

Wyniki oceny skuteczności klinicznej w zakresie jakości życia pacjentów obejmują:

- poprawę jakości życia w skali SGRQ w oparciu o analizę MMRM (ogółem; w zakresie oceny: objawów, aktywności, wpływu na życie);
- wzrost oceny jakości życia w skali SGRQ względem wartości początkowych o co najmniej 4 jednostki.

W ramach niniejszej analizy powyższe wyniki (jeśli było to możliwe) przedstawiono po 12, 24 i 48 tygodniach leczenia. Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach poniżej.

Jakość życia związana z objawami POChP (na podstawie skali swoistej SGRQ)

W ramach niniejszej analizy efektywności klinicznej wyniki w zakresie poprawy jakości życia ogółem w skali SGRQ w oparciu o analizę MMRM przedstawiono w obu badaniach dla 12, 24 oraz 48 tygodni leczenia oraz łącznie dla obu badań po 24 tygodniach. Poprawę oceny: objawów, aktywności oraz wpływu na życie stanowiły z kolei analizy łączne z obu badań dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie. Podobna sytuacja miała miejsce w przypadku punktu końcowego – wzrost oceny jakości życia w skali SGRQ względem wartości początkowych o co najmniej 4 jednostki.

W oparciu o analizę wyników typu MMRM

Tabela 20.
Poprawa jakości życia w skali SGRQ w oparciu o analizę MMRM (populacja FAS); OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

| Badanie | I | N | Średnia [punkty na skali] (SE) | SD [^] | WMD/ MD (95% CI)* | GRADE |
|--|---|-----|--------------------------------|-----------------|------------------------------|---------|
| Ogółem, po 12 tygodniach*** | | | | | | |
| 1222.13 | OLOres_{5µg} | 200 | 39,320 (0,986) | 13,94 | -0,23 (-2,14; 1,68) | Średnia |
| | FOR_{24µg} | 202 | 40,351 (0,992) | 14,10 | | |
| 1222.14 | OLOres_{5µg} | 216 | 40,054 (0,955) | 14,04 | | |
| | FOR_{24µg} | 206 | 39,521 (0,975) | 13,99 | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = -0,23 (95% CI = -2,14 to 1,68) Z (test wmd+ differs from 0) = -0,24 P = 0,8139 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Cohran Q = 0,64 (df = 1) P = 0,4235 | | | | | |
| GRADE | Średnia (nie zachowano analizy ITT) | | | | | |
| Ogółem, po 24 tygodniach*** | | | | | | |
| 1222.13 | OLOres_{5µg} | 200 | 38,627 (0,995) | 14,07 | -1,61 (-3,54; 0,32) | Średnia |
| | FOR_{24µg} | 202 | 40,116 (0,994) | 14,13 | | |
| 1222.14 | OLOres_{5µg} | 216 | 38,970 (0,965) | 14,18 | | |
| | FOR_{24µg} | 206 | 40,704 (0,984) | 14,12 | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = -1,61 (95% CI = -3,54 to 0,32) Z (test wmd+ differs from 0) = -1,64 P = 0,1011 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Cohran Q = 0,02 (df = 1) P = 0,901 | | | | | |
| GRADE | Średnia (nie zachowano analizy ITT) | | | | | |
| Ogółem (analiza łączna), po 24 tygodniach | | | | | | |
| 1222.13 (Koch 2014 [3]) | OLOres_{5µg} | 416 | 38,8 (0,7) | 14,28 | MD -1,60 (-3,54; 0,34) | Średnia |
| | FOR_{24µg} | 408 | 40,4 (0,7) | 14,14 | | |
| Ogółem, po 48 tygodniach*** | | | | | | |
| 1222.13 | OLOres_{5µg} | 200 | 38,545 (1,000) | 14,14 | -1,16 (-3,12; 0,8) | Średnia |
| | FOR_{24µg} | 202 | 40,431 (1,015) | 14,43 | | |

| Badanie | I | N | Średnia [punkty na skali] (SE) | SD [^] | WMD/ MD (95% CI)* | GRADE |
|--|--|-----|--------------------------------|-----------------|------------------------|---------|
| 1222.14 | OLOres_{5μg} | 216 | 39,562 (0,986) | 14,49 | | Średnia |
| | FOR_{24μg} | 206 | 40,025 (0,996) | 14,30 | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = -1,16 (95% CI = -3,12 to 0,8) Z (test wmd+ differs from 0) = -1,16 P = 0,2446 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Cohran Q = 0,51 (df = 1) P = 0,4765 Moment-based estimate of between studies variance = 0 | | | | | |
| GRADE | Średnia (nie zachowano analizy ITT) | | | | | |
| Ocena objawów (analiza łączna), po 24 tygodniach | | | | | | |
| 1222.13 (Koch 2014 [3]) 1222.14 (Koch 2014 [3]) | OLOres_{5μg} | 430 | 41,1 (1,0) | 20,74 | MD -2,60 (-5,37; 0,17) | Średnia |
| | FOR_{24μg} | 418 | 43,7 (1,0) | 20,45 | | |
| Ocena aktywności (analiza łączna), po 24 tygodniach | | | | | | |
| 1222.13 (Koch 2014 [3]) 1222.14 (Koch 2014 [3]) | OLOres_{5μg} | 419 | 52,9 (0,9) | 18,41 | MD -2,10 (-4,59; 0,39) | Średnia |
| | FOR_{24μg} | 410 | 55,0 (0,9) | 18,22 | | |
| Ocena wpływu na życie (analiza łączna), po 24 tygodniach | | | | | | |
| 1222.13 (Koch 2014 [3]) 1222.14 (Koch 2014 [3]) | OLOres_{5μg} | 418 | 30,0 (0,8) | 16,36 | MD -0,80 (-3,02; 1,42) | Średnia |
| | FOR_{24μg} | 409 | 30,8 (0,8) | 16,18 | | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków. *** Dane z rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov [4] (w przypadku badania o akronimie 1222.13), [6] (w przypadku badania o akronimie 1222.14). MMRM – model mieszany dla powtarzalnych pomiarów. PMM – modelowanie mieszane. ^Obliczone przez Analityków według wzoru: SD=SE x √N. Skala oceny w kwestionariuszu SGRQ wynosi od 0 (co oznacza najwyższą jakość życia) do 100 punktów (co oznacza najniższą jakość życia).

Na podstawie przeprowadzonych agregacji danych wykazano, że zarówno po 12, 24, jak i 48 tygodniach leczenia poprawa jakości życia ogółem w oparciu o skalę SGRQ (analiza MMRM) u pacjentów otrzymujących OLOres w dawce 5 μg na dobę oraz chorych otrzymujących FOR w dawce 24 μg na dobę nie różniła się istotnie statystycznie. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności uzyskanych wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 11.5. niniejszej analizy.

Również analiza łączonych danych z obu badań dotycząca poprawy jakości życia w oparciu o skalę SGRQ: ogółem oraz w zakresie oceny objawów, aktywności i wpływu na życie w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie wykazała brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (OLOres w dawce 5 μg na dobę vs FOR w dawce 24 μg na dobę).

Poprawa oceny jakości życia w skali SGRQ względem wartości początkowych

Tabela 21.
Wzrost oceny jakości życia w skali SGRQ względem wartości początkowych o co najmniej 4 jednostki (populacja FAS); OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

| Badanie | I | N | n | OR (95% CI)* | NNT/NNH (95% CI)* | GRADE |
|--|-----------------------------|-----|-------------|--------------------------|-----------------------|---------|
| Po 24 tygodniach (analiza łączna) | | | | | | |
| 1222.13 (Koch 2014 [3]) 1222.14 (Koch 2014 [3]) | OLOres_{5μg} | 452 | 227 (50,2%) | 1,57 (1,20; 2,06) | NNT= 9 (6; 22) | Średnia |
| | FOR_{24μg} | 455 | 178 (39,1%) | | | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków.

Obliczony iloraz szans wystąpienia wzrostu oceny jakości życia w skali SGRQ względem wartości początkowych o co najmniej 4 jednostki wynosi 1,57 (95% CI: 1,20; 2,06), p<0,05 i wskazuje na znamienność statystyczną pomiędzy analizowanymi grupami,

na korzyść grupy otrzymującej OLOres_{5μg}. Obliczona korzyść względna wystąpienia wzrostu oceny jakości życia w skali SGRQ względem wartości początkowych o co najmniej 4 jednostki wynosi $RB=1,28$ (95% CI: 1,11; 1,49). Parametr NNT wynosi 9 (95% CI: 6; 22), co oznacza, że lecząc 9 pacjentów OLOres_{5μg} zamiast FOR_{24μg} w ocenianym okresie obserwacji (24 tygodnie) można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego wzrostu oceny jakości życia w skali SGRQ względem wartości początkowych o co najmniej 4 jednostki.

6.2. Profil bezpieczeństwa OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}

W ramach oceny bezpieczeństwa zastosowania OLOres_{5μg} względem FOR_{24μg} w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) analizowane będą następujące punkty końcowe:

- zgony;
- zdarzenia niepożądane (AEs);
- ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs);
- poważne (ang. *severe*) zdarzenia niepożądane;
- działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ang. *drug-related*) lub zaistniałe w okresie leczenia (ang. *treatment-emergent*);
- specyficzne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (działania niepożądane ze strony układu krążenia);
- rezygnacje z udziału w badaniu oraz rezygnacje z przyjmowania leczenia;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.
- parametry laboratoryjne i nieprawidłowości w wynikach badań.

Warto zaznaczyć, że w ramach niniejszego opracowania analizowano tylko te punkty końcowe, które zostały wybrane na etapie APD opracowanej przez Instytut Arcana [45].

Szczegółowe informacje dotyczące zdefiniowania wszystkich analizowanych w ramach niniejszej analizy klinicznej punktów końcowych wraz z podaniem sposobu wyrażenia wyników zostały przedstawione w rozdziale 11.4.5.

W ramach badań klinicznych o akronimach 1222.13 oraz 1222.14 w odniesieniu do analizy bezpieczeństwa dla wszystkich ocenianych punktów końcowych ocenę przeprowadzono dla populacji pacjentów leczonych (ang. *treated set*). Okres obserwacji dla punktów z zakresu profilu bezpieczeństwa wynosił 48 tygodni.

Warto również zaznaczyć, że wyniki przedstawione poniżej zaczerpnięto z następujących publikacji (przede wszystkim): publikacja pełnotekstowa Koch 2014 [3] oraz dane z rejestru badań klinicznych firmy Zamawiającej opracowanie [5] (w przypadku badania o akronimie 1222.13), [7] (w przypadku badania o akronimie 1222.14). Dodatkowo, jeśli w wymienionych publikacjach nie odnaleziono wyników uzyskanych w poszczególnych grupach w zakresie któregoś z ocenianych w ramach niniejszej analizy punktów końcowych, danych tych poszukiwano w pozostałych referencjach do uwzględnionych badań tj. danych z rejestru clinicaltrials.gov [4] (w przypadku

badania o akronimie 1222.13), [6] (w przypadku badania o akronimie 1222.14) oraz abstraktach konferencyjnych [8], [9], które zostały zidentyfikowane.

Jak podkreślono w danych z rejestru badań klinicznych firmy Zamawiającej, w obu długoterminowych, analizowanych badaniach klinicznych (o akronimach 1222.13 oraz 1222.14) podanie olodaterolu (w dawce 5 µg i 10 µg) było bezpieczne i dobrze tolerowane oraz nie raportowano żadnych problemów związanych z bezpieczeństwem ocenianego leku [5], [7].

6.2.1. Zgony

Ogółem odsetki zdarzeń śmiertelnych w badaniach o akronimach 1222.13 i 1222.14 wyniosły odpowiednio 1,9% oraz 2,7% [3].

W badaniu o akronimie 1222.13 raportowano ogółem 26 zgonów (25 osób z populacji pacjentów leczonych oraz 1 osoba, która została zrandomizowana, ale nie była leczona) [5].

W badaniu o akronimie 1222.14 raportowano łącznie 31 przypadków zgonów. U 25 osób zgon był wynikiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych w czasie okresu leczenia. Warto także zaznaczyć, że jeden z chorych otrzymujących olodaterol w dawce 5 µg zmarł z powodu działań niepożądanych, które występowały u niego w okresie leczenia oraz po zakończeniu badania, jednak jego zgon był liczony jako jeden w ogólnej liczbie zgonów [7].

Szczegółowe dane dotyczące wystąpienia zgonów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22.
Zgony (populacja TS); OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

| Badanie | I | N | n | OR (95% CI)* | NNT/NNH (95% CI)* | GRADE |
|--|---|-----|-----------|--|----------------------|--------|
| W czasie leczenia ogółem (ang. during treatment) | | | | | | |
| 1222.13 (Koch 2014 [3])** | OLOres_{5µg} | 227 | 3 (1,3%) | 1,00 (0,41; 2,43) | - | Wysoka |
| | FOR_{24µg} | 227 | 4 (1,8%) | | | |
| 1222.14 (Koch 2014 [3])** | OLOres_{5µg} | 232 | 7 (3,0%) | | | Wysoka |
| | FOR_{24µg} | 233 | 6 (2,6%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 1 (95% CI = 0,41 to 2,43) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 0,05 P = 0,8261 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Breslow-Day = 0,23 (df = 1) P = 0,6325 Cochran Q = 0,23 (df = 1) P = 0,6334 | | | | | |
| GRADE | Wysoka | | | | | |
| W okresie po leczeniu ogółem (ang. post-treatment)** | | | | | | |
| 1222.13 | OLOres_{5µg} | 227 | 2 (0,9%)* | OR _{Peto} 1,00 (0,14; 7,15) | - | Wysoka |
| | FOR_{24µg} | 227 | 2 (0,9%)* | | | |
| 1222.14 | OLOres_{5µg} | 232 | 0 (0,0%) | | | Wysoka |
| | FOR_{24µg} | 233 | 0 (0,0%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Peto odds ratio meta-analysis Pooled odds ratio = 1 (95% CI = 0,14 to 7,15) Z (test of odds ratio differs from 1) = 0 P > 0,9999 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Cochran Q = 0 (df = 0) P = * | | | | | |
| GRADE | I ² (inconsistency) = *% (95% CI = *% to *%) Wysoka | | | | | |
| W okresie po zakończeniu badania ogółem (ang. post-study)** | | | | | | |
| 1222.13 | OLOres_{5µg} | 227 | 0 (0,0%) | OR _{Peto} 1,00 (0,06; 16,10) | - | Wysoka |
| | FOR_{24µg} | 227 | 0 (0,0%) | | | |
| 1222.14 | OLOres_{5µg} | 232 | 1 (0,4%)* | | | Wysoka |
| | FOR_{24µg} | 233 | 1 (0,4%)* | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Peto odds ratio meta-analysis Pooled odds ratio = 1 (95% CI = 0,06 to 16,1) Z (test of odds ratio differs from 1) = 3,04E-03 P = 0,9976 | | | | | |

| Badanie | I | N | n | OR (95% CI)* | NNT/NNH (95% CI)* | GRADE |
|-------------------------|--|---|---|-----------------|----------------------|-------|
| Ocena heterogeniczności | Cochran Q = 2,74E-34 (df = 0) P = * | | | | | |
| | I ² (inconsistency) = % (95% CI = % to %) | | | | | |
| GRADE | Wysoka | | | | | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków. ** Dane z rejestru badań klinicznych firmy Zamawiającej [5] (w przypadku badania o akronimie 1222.13), [7] (w przypadku badania o akronimie 1222.14).

Warto podkreślić, że w przypadku badania o akronimie 1222.13 w żadnej z analizowanych w ramach niniejszego opracowania grup nie raportowano wystąpienia zgonu w okresie po zakończeniu badania, z kolei w badaniu o akronimie 1222.14 w żadnej z ocenianych grup nie wystąpił zgon w okresie po leczeniu.

W wyniku przeprowadzonych agregacji danych obliczone ilorazy szans (OR lub OR_{Peto}) wystąpienia zgonu wskazują na brak znaczącości statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami (OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg}) w zakresie: zgonów w czasie leczenia ogółem, zgonów w okresie po leczeniu ogółem, jak również zgonów w okresie po zakończeniu badania ogółem. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 11.5. niniejszej analizy.

6.2.2. Zdarzenia niepożądane (AEs)

W badaniach o akronimach 1222.13 oraz 1222.14 ogólna proporcja pacjentów, u których raportowano wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego w czasie leczenia wyniosła odpowiednio 69,2% oraz 72,8%. Przypadki wystąpienia zdarzeń niepożądanych były zbalansowane pomiędzy grupami otrzymującymi leczenie, a większość z występujących zdarzeń niepożądanych miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego [3].

W badaniu o akronimie 1222.13 najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zaostrzenia POChP, pogorszenie choroby (łącznie 30,3%), zapalenie nosa i gardła (łącznie 9,4%), infekcja górnych dróg oddechowych (łącznie 6,1%) [5]. W badaniu o akronimie 1222.14 do najczęściej występujących AEs należały (ogółem): pogorszenie/zaostrzenie POChP (27,5%), zapalenie nosa i gardła (11,8%), infekcja górnych dróg oddechowych (7,4%), kaszel (5,1%) [7].

Szczegółowe dane dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane ogółem

Tabela 23.
Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane ogółem (populacja TS); OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

| Badanie | I | N | n | OR (95% CI)* | NNT/NNH (95% CI)* | GRADE |
|--|--|-----|-------------|----------------------|----------------------|--------|
| 1222.13 (Koch 2014 [3])** | OLOres _{5µg} | 227 | 160 (70,5%) | 1,13 (0,85; 1,50) | - | Wysoka |
| | FOR _{24µg} | 227 | 149 (65,6%) | | | |
| 1222.14 (Koch 2014 [3])** | OLOres _{5µg} | 232 | 169 (72,8%) | | | |
| | FOR _{24µg} | 233 | 169 (72,5%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) | | | | | |
| | Pooled odds ratio = 1,13 (95% CI = 0,85 to 1,5) | | | | | |
| | Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 0,6 P = 0,4382 | | | | | |
| | Breslow-Day = 0,51 (df = 1) P = 0,4741 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Cochran Q = 0,51 (df = 1) P = 0,4741 | | | | | |

| Badanie | I | N | n | OR (95% CI)* | NNT/NNH (95% CI)* | GRADE |
|--------------|--------|---|---|-----------------|----------------------|-------|
| GRADE | Wysoka | | | | | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków. ** Dane z rejestru badań klinicznych firmy Zamawiającej [5] (w przypadku badania o akronimie 1222.13), [7] (w przypadku badania o akronimie 1222.14).

Obliczony w ramach przeprowadzonej agregacji danych iloraz szans wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego ogółem wskazuje na brak znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami (OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg}). Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plot dla przeprowadzonej agregacji danych znajduje się w rozdziale 11.5. niniejszej analizy.

Do zdarzeń niepożądanych występujących u >3% pacjentów, które raportowano w badaniach o akronimach 1222.13 oraz 1222.14 należały: infekcje i zakażenia, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki podskórnej oraz zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania [3].

Szczegółowe dane dotyczące omawianych punktów końcowych przedstawiono w tabelach poniżej.

Infekcje i zakażenia

Tabela 24.
Infekcje i zakażenia (populacja TS); OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

| Badanie | I | N | n | OR (95% CI)* | NNT/NNH (95% CI)* | GRADE |
|--|--|-----|-------------|--|----------------------------------|--------|
| Infekcje i zakażenia ogółem | | | | | | |
| 1222.13 (Koch 2014 [3]) | OLOres_{5µg} | 227 | 77 (33,9%) | 1,34 (1,02; 1,76) | NNH=16 (8; 236) | Wysoka |
| | FOR_{24µg} | 227 | 69 (30,4%) | | | |
| 1222.14 (Koch 2014 [3]) | OLOres_{5µg} | 232 | 100 (43,1%) | | | |
| | FOR_{24µg} | 233 | 78 (33,5%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 1,34 (95% CI = 1,02 to 1,76) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 4,12 P = 0,0423 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Breslow-Day = 0,79 (df = 1) P = 0,3735 Cochran Q = 0,79 (df = 1) P = 0,3736 | | | | | |
| GRADE | Wysoka | | | | | |
| Zapalenie nosa i gardła | | | | | | |
| 1222.13 (Koch 2014 [3]) | OLOres_{5µg} | 227 | 22 (9,7%) | 1,33 (0,88; 2,00) | - | Wysoka |
| | FOR_{24µg} | 227 | 23 (10,1%) | | | |
| 1222.14 (Koch 2014 [3])** | OLOres_{5µg} | 232 | 37 (15,9%) | | | |
| | FOR_{24µg} | 233 | 23 (9,9%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 1,33 (95% CI = 0,88 to 2) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 1,58 P = 0,2085 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Breslow-Day = 2,01 (df = 1) P = 0,1559 Cochran Q = 2 (df = 1) P = 0,157 | | | | | |
| GRADE | Wysoka | | | | | |
| Infekcja górnych dróg oddechowych | | | | | | |
| 1222.13 (Koch 2014 [3]) | OLOres_{5µg} | 227 | 17 (7,5%) | 1,00 (0,41; 2,40) | - | Wysoka |
| | FOR_{24µg} | 227 | 11 (4,8%) | | | |
| 1222.14 (Koch 2014 [3]) | OLOres_{5µg} | 232 | 14 (6,0%) | | | |
| | FOR_{24µg} | 233 | 21 (9,0%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Random effects (DerSimonian-Laird) Pooled odds ratio = 1 (95% CI = 0,41 to 2,4) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 2,19E-05 (df = 1) P = 0,9963 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Breslow-Day = 2,84 (df = 1) P = 0,0921 Cochran Q = 2,8 (df = 1) P = 0,0944 | | | | | |
| GRADE | Średnia (przeprowadzone testy na heterogeniczność wykazały heterogeniczność uzyskanych | | | | | |

| Badanie | I | N | n | OR (95% CI)* | NNT/NNH (95% CI)* | GRADE |
|-----------------------------------|---|-----|-----------|---|----------------------------------|--------|
| wyników) | | | | | | |
| Zapalenie oskrzeli | | | | | | |
| 1222.13 (Koch 2014 [3]) | OLOres_{5μg} | 227 | 10 (4,4%) | 1,82 (0,91; 3,63) | - | Wysoka |
| | FOR_{24μg} | 227 | 5 (2,2%) | | | |
| 1222.14 (Koch 2014 [3]) | OLOres_{5μg} | 232 | 13 (5,6%) | | | |
| | FOR_{24μg} | 233 | 8 (3,4%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | <u>Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)</u> Pooled odds ratio = 1,82 (95% CI = 0,91 to 3,63) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 2,36 P = 0,1243 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Breslow-Day = 0,08 (df = 1) P = 0,7778 Cochran Q = 0,08 (df = 1) P = 0,7779 | | | | | |
| GRADE | Wysoka | | | | | |
| Zapalenie płuc | | | | | | |
| 1222.13 (Koch 2014 [3]) | OLOres_{5μg} | 227 | 8 (3,5%) | 1,00 (0,47; 2,13) | - | Wysoka |
| | FOR_{24μg} | 227 | 5 (2,2%) | | | |
| 1222.14 (Koch 2014 [3]) | OLOres_{5μg} | 232 | 6 (2,6%) | | | |
| | FOR_{24μg} | 233 | 9 (3,9%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | <u>Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)</u> Pooled odds ratio = 1 (95% CI = 0,47 to 2,13) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 0,03 P = 0,8528 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Breslow-Day = 1,32 (df = 1) P = 0,2507 Cochran Q = 1,3 (df = 1) P = 0,2544 | | | | | |
| GRADE | Wysoka | | | | | |
| Nieżyt żołądka i jelit | | | | | | |
| 1222.13 (Koch 2014 [3]) | OLOres_{5μg} | 227 | 5 (2,2%) | 0,62 (0,16; 2,18) | - | Wysoka |
| | FOR_{24μg} | 227 | 8 (3,5%) | | | |
| Grypa | | | | | | |
| 1222.13 (Koch 2014 [3]) | OLOres_{5μg} | 227 | 8 (3,5%) | 1,62 (0,46; 6,40) | - | Wysoka |
| | FOR_{24μg} | 227 | 5 (2,2%) | | | |
| Infekcja dróg moczowych | | | | | | |
| 1222.13 (Koch 2014 [3]) | OLOres_{5μg} | 227 | 8 (3,5%) | OR_{Peto} 7,62 (1,89; 30,82) | NNH=29 (15; 56) | Wysoka |
| | FOR_{24μg} | 227 | 0 (0,0%) | | | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków.

W wyniku przeprowadzonych analizy z pojedynczych badań lub agregacji danych(*) obliczone ilorazy szans wystąpienia większości analizowanych powyżej punktów końcowych wskazują na brak znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami (OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}) w zakresie ryzyka wystąpienia:

- zapalenia nosa i gardła(*), zapalenia oskrzeli(*), zapalenia płuc(*); przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników;
- infekcji górnych dróg oddechowych(*); przeprowadzone testy na heterogeniczność wykazały heterogeniczności wyników (nie stwierdzono jednak przyczyn zaistniałej heterogeniczności uzyskanych wyników);
- nieżyty żołądka i jelit, grypy.

Wykazanie istotnych statystycznie różnic dotyczy jedynie ryzyka wystąpienia: infekcji i zakażeń ogółem oraz infekcji dróg moczowych. W ramach przeprowadzonej agregacji danych obliczony iloraz szans wystąpienia infekcji i zakażeń ogółem wynosi 1,34 (95% CI: 1,02; 1,76), p=0,04 i wskazuje na znamienność statystyczną pomiędzy analizowanymi grupami, na korzyść grupy otrzymującej FOR_{24μg}. Obliczone ryzyko względne wystąpienia infekcji i zakażeń ogółem wynosi RR=1,21 (95% CI: 1,01; 1,44). Parametr NNH wynosi 16 (95% CI: 8; 236), co oznacza, że lecząc 16 pacjentów OLOres_{5μg} zamiast FOR_{24μg} w ocenianym okresie obserwacji (48 tygodni) można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku infekcji i zakażeń ogółem. 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. Ponadto, obliczony iloraz szans wystąpienia infekcji dróg moczowych wynosi 7,62 (95% CI: 1,89; 30,82), $p < 0,05$ i wskazuje na znamienność statystyczną pomiędzy analizowanymi grupami, na korzyść grupy otrzymującej FOR_{24μg}. Obliczone ryzyko względne wystąpienia infekcji dróg moczowych wynosi RR=17,00 (95% CI: 2,11; ∞). Parametr NNH wynosi 29 (95% CI: 15; 56), co oznacza, że lecząc 29 pacjentów OLOres_{5μg} zamiast FOR_{24μg} w ocenianym okresie obserwacji (48 tygodni) można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku infekcji dróg moczowych. Dodatkowo należy również 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.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 11.5. niniejszej analizy.

Zaburzenia układu nerwowego

Tabela 25.
Zaburzenia układu nerwowego (populacja TS); OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

| Badanie | I | N | n | OR (95% CI)* | NNT (95% CI)* | GRADE |
|---|--|-----|-----------|----------------------|------------------|--------|
| Zaburzenia układu nerwowego ogółem | | | | | | |
| 1222.13 (Koch 2014 [3]) | OLOres _{5μg} | 227 | 15 (6,6%) | 1,04 (0,62; 1,73) | - | Wysoka |
| | FOR _{24μg} | 227 | 11 (4,8%) | | | |
| 1222.14 (Koch 2014 [3]) | OLOres _{5μg} | 232 | 17 (7,3%) | | | |
| | FOR _{24μg} | 233 | 20 (8,6%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 1,04 (95% CI = 0,62 to 1,73) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 1,08E-04 P = 0,9917 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności GRADE | Breslow-Day = 0,88 (df = 1) P = 0,3472 Cochran Q = 0,88 (df = 1) P = 0,3484 Wysoka | | | | | |
| Ból głowy | | | | | | |
| 1222.13 (Koch 2014 [3]) | OLOres _{5μg} | 227 | 5 (2,2%) | 1,00 (0,48; 2,08) | - | Wysoka |
| | FOR _{24μg} | 227 | 6 (2,6%) | | | |
| 1222.14 (Koch 2014 [3]) | OLOres _{5μg} | 232 | 10 (4,3%) | | | |
| | FOR _{24μg} | 233 | 9 (3,9%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 1 (95% CI = 0,48 to 2,08) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 0,03 P = 0,8587 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności GRADE | Breslow-Day = 0,15 (df = 1) P = 0,6961 Cochran Q = 0,15 (df = 1) P = 0,6964 Wysoka | | | | | |
| Zawroty głowy | | | | | | |
| 1222.13 (Koch 2014 [3]) | OLOres _{5μg} | 227 | 3 (1,3%) | 1,00 (0,13; 7,55) | - | Wysoka |
| | FOR _{24μg} | 227 | 3 (1,3%) | | | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków.

W oparciu o przeprowadzoną analizę z pojedynczego badania lub agregacji danych(*) obliczone ilorazy szans wystąpienia wszystkich analizowanych powyżej punktów końcowych wskazują na brak znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami (OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}) w zakresie ryzyka wystąpienia:

- zaburzeń układu nerwowego ogółem(*), bólu głowy(*); przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników;
- zawrotów głowy.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 11.5. niniejszej analizy.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Tabela 26.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (populacja TS); OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

| Badanie | I | N | n | OR (95% CI)* | NNT/NNH (95% CI)* | GRADE |
|--|--|-----|------------|--|-----------------------------------|--------|
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem | | | | | | |
| 1222.13 (Koch 2014 [3]) | OLOres _{5μg} | 227 | 94 (41,4%) | 0,96 (0,48; 1,94) | - | Wysoka |
| | FOR _{24μg} | 227 | 77 (33,9%) | | | |
| 1222.14 (Koch 2014 [3]) | OLOres _{5μg} | 232 | 77 (33,2%) | | | Wysoka |
| | FOR _{24μg} | 233 | 99 (42,5%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Random effects (DerSimonian-Laird) Pooled odds ratio = 0,96 (95% CI = 0,48 to 1,94) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 0,01 (df = 1) P = 0,9131 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Breslow-Day = 6,89 (df = 1) P = 0,0087 Cochran Q = 6,87 (df = 1) P = 0,0088 | | | | | |
| GRADE | Średnia (przeprowadzone testy na heterogeniczność wykazały heterogeniczność uzyskanych wyników) | | | | | |
| Zaostrzenia POChP | | | | | | |
| 1222.13 (Koch 2014 [3]) | OLOres _{5μg} | 227 | 77 (33,9%) | 0,99 (0,53; 1,86) | - | Wysoka |
| | FOR _{24μg} | 227 | 62 (27,3%) | | | |
| 1222.14 (Koch 2014 [3]) | OLOres _{5μg} | 232 | 54 (23,3%) | | | Wysoka |
| | FOR _{24μg} | 233 | 69 (29,6%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Random effects (DerSimonian-Laird) Pooled odds ratio = 0,99 (95% CI = 0,53 to 1,86) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 2,72E-04 (df = 1) P = 0,9868 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Breslow-Day = 4,73 (df = 1) P = 0,0296 Cochran Q = 4,72 (df = 1) P = 0,0299 | | | | | |
| GRADE | Średnia (przeprowadzone testy na heterogeniczność wykazały heterogeniczność uzyskanych wyników) | | | | | |
| Kaszel | | | | | | |
| 1222.13 (Koch 2014 [3]) | OLOres _{5μg} | 227 | 7 (3,1%) | 0,47 (0,24; 0,92) | NNT=33 (18; 241) | Wysoka |
| | FOR _{24μg} | 227 | 13 (5,7%) | | | |
| 1222.14 (Koch 2014 [3]) | OLOres _{5μg} | 232 | 6 (2,6%) | | | Wysoka |
| | FOR _{24μg} | 233 | 14 (6,0%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 0,47 (95% CI = 0,24 to 0,92) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 4,38 P = 0,0364 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Breslow-Day = 0,11 (df = 1) P = 0,7364 Cochran Q = 0,11 (df = 1) P = 0,7366 | | | | | |
| GRADE | Wysoka | | | | | |
| Duszności | | | | | | |
| 1222.13 (Koch 2014 [3]) | OLOres _{5μg} | 227 | 9 (4,0%) | 0,79 (0,43; 1,45) | - | Wysoka |
| | FOR _{24μg} | 227 | 6 (2,6%) | | | |
| 1222.14 (Koch 2014 [3]) | OLOres _{5μg} | 232 | 11 (4,7%) | | | Wysoka |
| | FOR _{24μg} | 233 | 19 (8,2%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 0,79 (95% CI = 0,43 to 1,45) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 0,36 P = 0,5468 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Breslow-Day = 2,32 (df = 1) P = 0,1278 Cochran Q = 2,26 (df = 1) P = 0,1323 | | | | | |
| GRADE | Wysoka | | | | | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków.

W ramach przeprowadzonej agregacji danych obliczony **iloraz szans wystąpienia kaszlu** wynosi 0,47 (95% CI: 0,24; 0,92), p=0,04 i **wskazuje na znamienność statystyczną pomiędzy analizowanymi grupami, na korzyść grupy otrzymującej OLOres_{5μg}**. Obliczone ryzyko względne wystąpienia kaszlu wynosi RR=0,48 (95% CI: 0,25; 0,92). Parametr NNT wynosi 33 (95% CI: 18; 241), co oznacza, że lecząc 33 pacjentów OLOres_{5μg} zamiast FOR_{24μg} w ocenianym okresie obserwacji (48 tygodni) można spodziewać się uniknięcia wystąpienia jednego przypadku

kaszlu. 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.

W przypadku pozostałych agregacji danych obliczone ilorazy szans wystąpienia analizowanych powyżej punktów końcowych wskazują na brak znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami (OLOres_{5µg} vs FOR_{18µg}) w zakresie ryzyka wystąpienia:

- zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem, zaostrzenia POChP; przeprowadzone testy na heterogeniczność wykazały heterogeniczności wyników (nie stwierdzono jednak przyczyn zaistniałej heterogeniczności uzyskanych wyników);
- duszności; przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 11.5. niniejszej analizy.

Zaburzenia żołądka i jelit

Tabela 27.
Zaburzenia żołądka i jelit (populacja TS); OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

| Badanie | I | N | n | OR (95% CI)* | NNT/NNH (95% CI)* | GRADE |
|--|--|-----|------------|----------------------|----------------------|--------|
| Zaburzenia żołądka i jelit ogółem | | | | | | |
| 1222.13 <i>(Koch 2014 [3])</i> | OLOres _{5µg} | 227 | 23 (10,1%) | 1,02 (0,69; 1,52) | - | Wysoka |
| | FOR _{24µg} | 227 | 30 (13,2%) | | | |
| 1222.14 <i>(Koch 2014 [3])</i> | OLOres _{5µg} | 232 | 33 (14,2%) | | | |
| | FOR _{24µg} | 233 | 25 (10,7%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 1,02 (95% CI = 0,69 to 1,52) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 1,59E-04 P = 0,9899 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Breslow-Day = 2,33 (df = 1) P = 0,1266 Cochran Q = 2,32 (df = 1) P = 0,1276 | | | | | |
| GRADE | Wysoka | | | | | |
| Biegunka | | | | | | |
| 1222.13 <i>(Koch 2014 [3])</i> | OLOres _{5µg} | 227 | 3 (1,3%) | 1,02 (0,19; 5,41) | - | Wysoka |
| | FOR _{24µg} | 227 | 7 (3,1%) | | | |
| 1222.14 <i>(Koch 2014 [3])</i> | OLOres _{5µg} | 232 | 9 (3,9%) | | | |
| | FOR _{24µg} | 233 | 4 (1,7%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Random effects (DerSimonian-Laird) Pooled odds ratio = 1,02 (95% CI = 0,19 to 5,41) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 5,48E-04 (df = 1) P = 0,9813 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Breslow-Day = 3,6 (df = 1) P = 0,0579 Cochran Q = 3,39 (df = 1) P = 0,0656 | | | | | |
| GRADE | Średnia (przeprowadzone testy na heterogeniczność wykazały heterogeniczność uzyskanych wyników) | | | | | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków.

W oparciu o przeprowadzone agregacje danych obliczone ilorazy szans wystąpienia wszystkich analizowanych powyżej punktów końcowych wskazują na brak znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami (OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg}) w zakresie ryzyka wystąpienia:

- zaburzeń żołądka i jelit ogółem; przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników;
- biegunki; przeprowadzone testy na heterogeniczność wykazały heterogeniczności wyników (nie stwierdzono jednak przyczyn zaistniałej heterogeniczności uzyskanych wyników).

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 11.5. niniejszej analizy.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki podskórnej

Tabela 28.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki podskórnej (populacja TS); OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

| Badanie | I | N | n | OR (95% CI)* | NNT/NNH (95% CI)* | GRADE |
|--|--|-----|------------|--------------------------|----------------------|--------|
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki podskórnej ogółem | | | | | | |
| 1222.13 (Koch 2014 [3]) | OLOres _{5μg} | 227 | 34 (15,0%) | 0,93 (0,64; 1,35) | - | Wysoka |
| | FOR _{24μg} | 227 | 32 (14,1%) | | | |
| 1222.14 (Koch 2014 [3]) | OLOres _{5μg} | 232 | 29 (12,5%) | | | |
| | FOR _{24μg} | 233 | 35 (15,0%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 0,93 (95% CI = 0,64 to 1,35) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 0,07 P = 0,7867 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Breslow-Day = 0,56 (df = 1) P = 0,4541 Cochran Q = 0,56 (df = 1) P = 0,4543 | | | | | |
| GRADE | Wysoka | | | | | |
| Ból pleców | | | | | | |
| 1222.13 (Koch 2014 [3]) | OLOres _{5μg} | 227 | 9 (4,0%) | 1,06 (0,55; 2,05) | - | Wysoka |
| | FOR _{24μg} | 227 | 9 (4,0%) | | | |
| 1222.14 (Koch 2014 [3]) | OLOres _{5μg} | 232 | 10 (4,3%) | | | |
| | FOR _{24μg} | 233 | 9 (3,9%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 1,06 (95% CI = 0,55 to 2,05) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 4,69E-05 P = 0,9945 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Breslow-Day = 0,03 (df = 1) P = 0,8649 Cochran Q = 0,03 (df = 1) P = 0,8649 | | | | | |
| GRADE | Wysoka | | | | | |
| Ból mięśni | | | | | | |
| 1222.14 (Koch 2014 [3]) | OLOres _{5μg} | 232 | 4 (1,7%) | 2,02 (0,29; 22,49) | - | Wysoka |
| | FOR _{24μg} | 233 | 2 (0,9%) | | | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków.

Na podstawie przeprowadzonej analizy z pojedynczego badania lub agregacji danych(*) obliczone ilorazy szans wystąpienia wszystkich analizowanych powyżej punktów końcowych wskazują na brak znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami (OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}) w zakresie ryzyka wystąpienia:

- zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki podskórnej ogółem(*), bólu pleców(*); przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników;
- bólu mięśni.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 11.5. niniejszej analizy.

Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania

Tabela 29.

Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania (populacja TS); OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

| Badanie | I | N | n | OR (95% CI)* | NNT/NNH (95% CI)* | GRADE |
|---|---|-----|------------|----------------------|----------------------|--------|
| Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania ogółem | | | | | | |
| 1222.13 (Koch 2014 [3]) | OLOres _{5µg} | 227 | 20 (8,8%) | 1,08 (0,7; 1,69) | - | Wysoka |
| | FOR _{24µg} | 227 | 14 (6,2%) | | | |
| 1222.14 (Koch 2014 [3]) | OLOres _{5µg} | 232 | 25 (10,8%) | | | Wysoka |
| | FOR _{24µg} | 233 | 28 (12,0%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 1,08 (95% CI = 0,7 to 1,69) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 0,06 P = 0,8115 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Breslow-Day = 1,2 (df = 1) P = 0,2734 Cochran Q = 1,19 (df = 1) P = 0,2745 | | | | | |
| GRADE | Wysoka | | | | | |
| Ból w klatce piersiowej | | | | | | |
| 1222.13 (Koch 2014 [3]) | OLOres _{5µg} | 227 | 2 (0,9%) | 0,33 (0,03; 1,86) | - | Wysoka |
| | FOR _{24µg} | 227 | 6 (2,6%) | | | |
| Gorączka | | | | | | |
| 1222.14 (Koch 2014 [3]) | OLOres _{5µg} | 232 | 6 (2,6%) | 0,66 (0,19; 2,12) | - | Wysoka |
| | FOR _{24µg} | 233 | 9 (3,9%) | | | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków.

W ramach przeprowadzonej analizy z pojedynczego badania lub agregacji danych(*) obliczone ilorazy szans wystąpienia wszystkich analizowanych powyżej punktów końcowych wskazują na brak znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami (OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg}) w zakresie ryzyka wystąpienia:

- zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania ogółem(*); przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników;
- bólu w klatce piersiowej, gorączki.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 11.5. niniejszej analizy.

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

Łączny odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowanych w analizowanych badaniach wyniósł 13,6% (123/904 osoby) w badaniu o akronimie 1222.13 [3], [5] oraz 17,0% w badaniu o akronimie 1222.14 [3].

W badaniu o akronimie 1222.13 wśród SAEs, które wystąpiły u więcej niż 2 pacjentów ogółem raportowano: POChP (41 osób, 4,5%), zapalenie płuc (18 osób, 2,0%), niezbyt żołądka i jelit (4 osoby, 0,4%), infekcyjne zaostrzenie przewlekłej obturacji dróg oddechowych (4 osoby, 0,4%), migotanie przedsionków (4 osoby, 0,4%), ostra niewydolność oddechowa (4 osoby, 0,4%) [5].

Szczegółowe dane dotyczące omawianych punktów końcowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30.
Ciężkie zdarzenia niepożądane (populacja TS); OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

| Badanie | I | N | n | OR (95% CI)* | NNT/NNH (95% CI)* | GRADE |
|---|--|-----|------------|--|----------------------|--------|
| Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem** | | | | | | |
| 1222.13 <i>(Koch 2014 [3])</i> | OLOres _{5μg} | 227 | 33 (14,5%) | 0,97 (0,67; 1,39) | - | Wysoka |
| | FOR _{24μg} | 227 | 33 (14,5%) | | | |
| 1222.14 <i>(Koch 2014 [3])</i> | OLOres _{5μg} | 232 | 34 (14,7%) | | | Wysoka |
| | FOR _{24μg} | 233 | 36 (15,5%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 0,97 (95% CI = 0,67 to 1,39) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 6,21E-03 P = 0,9372 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Breslow-Day = 0,03 (df = 1) P = 0,8671 Cochran Q = 0,03 (df = 1) P = 0,8671 | | | | | |
| GRADE | Wysoka | | | | | |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane zagrażające życiu | | | | | | |
| 1222.13 <i>(Koch 2014 [3])</i> | OLOres _{5μg} | 227 | 2 (0,9%) | OR _{Peto} 0,67 (0,19; 2,33) | - | Wysoka |
| | FOR _{24μg} | 227 | 1 (0,4%) | | | |
| 1222.14 <i>(Koch 2014 [3])</i> | OLOres _{5μg} | 232 | 2 (0,9%) | | | Wysoka |
| | FOR _{24μg} | 233 | 5 (2,1%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Pooled odds ratio = 0,67 (95% CI = 0,19 to 2,33) Z (test of odds ratio differs from 1) = -0,63 P = 0,5281 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Cochran Q = 1,23 (df = 1) P = 0,2681 I ² (inconsistency) = *% (95% CI = *% to *%) | | | | | |
| GRADE | Wysoka | | | | | |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do upośledzenia | | | | | | |
| 1222.13 <i>(Koch 2014 [3])</i> | OLOres _{5μg} | 227 | 0 (0,0%) | OR _{Peto} 2,74 (0,38; 19,48) | - | Wysoka |
| | FOR _{24μg} | 227 | 3 (1,3%) | | | |
| 1222.14 <i>(Koch 2014 [3])</i> | OLOres _{5μg} | 232 | 1 (0,4%) | | | Wysoka |
| | FOR _{24μg} | 233 | 0 (0,0%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Pooled odds ratio = 2,74 (95% CI = 0,38 to 19,48) Z (test of odds ratio differs from 1) = 1 P = 0,315 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Cochran Q = 3,02 (df = 1) P = 0,0824 I ² (inconsistency) = *% (95% CI = *% to *%) | | | | | |
| GRADE | Wysoka | | | | | |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane wymagające hospitalizacji | | | | | | |
| 1222.13 <i>(Koch 2014 [3])</i> | OLOres _{5μg} | 227 | 31 (13,7%) | 1,16 (0,78; 1,72) | - | Wysoka |
| | FOR _{24μg} | 227 | 24 (10,6%) | | | |
| 1222.14 <i>(Koch 2014 [3])</i> | OLOres _{5μg} | 232 | 28 (12,1%) | | | Wysoka |
| | FOR _{24μg} | 233 | 28 (12,0%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 1,16 (95% CI = 0,78 to 1,72) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 0,38 P = 0,536 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Breslow-Day = 0,5 (df = 1) P = 0,4811 Cochran Q = 0,5 (df = 1) P = 0,4814 | | | | | |
| GRADE | Wysoka | | | | | |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane przedłużające hospitalizację | | | | | | |
| 1222.13 <i>(Koch 2014 [3])</i> | OLOres _{5μg} | 227 | 1 (0,4%) | OR _{Peto} 1,5 (0,26; 8,7) | - | Wysoka |
| | FOR _{24μg} | 227 | 0 (0,0%) | | | |
| 1222.14 <i>(Koch 2014 [3])</i> | OLOres _{5μg} | 232 | 2 (0,9%) | | | Wysoka |
| | FOR _{24μg} | 233 | 2 (0,9%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Pooled odds ratio = 1,5 (95% CI = 0,26 to 8,7) Z (test of odds ratio differs from 1) = 0,45 P = 0,6511 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Cochran Q = 0,8 (df = 1) P = 0,3724 I ² (inconsistency) = *% (95% CI = *% to *%) | | | | | |
| GRADE | Wysoka | | | | | |
| Inne ciężkie zdarzenia niepożądane | | | | | | |
| 1222.13 <i>(Koch 2014 [3])</i> | OLOres _{5μg} | 227 | 4 (1,8%) | OR _{Peto} 0,63 (0,21; 1,87) | - | Wysoka |
| | FOR _{24μg} | 227 | 4 (1,8%) | | | |
| 1222.14 <i>(Koch 2014 [3])</i> | OLOres _{5μg} | 232 | 1 (0,4%) | | | Wysoka |
| | FOR _{24μg} | 233 | 4 (1,7%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Pooled odds ratio = 0,63 (95% CI = 0,21 to 1,87) Z (test of odds ratio differs from 1) = -0,83 P = 0,404 | | | | | |

| Badanie | I | N | n | OR (95% CI)* | NNT/NNH (95% CI)* | GRADE |
|-------------------------|---|---|---|-----------------|----------------------|-------|
| Ocena heterogeniczności | Cochran Q = 1,11 (df = 1) P = 0,2929 I ² (inconsistency) = *% (95% CI = *% to *%) | | | | | |
| GRADE | Wysoka | | | | | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków. ** Dane z rejestru badań klinicznych firmy Zamawiającej [5] (w przypadku badania o akronimie 1222.13), [7] (w przypadku badania o akronimie 1222.14).

Na podstawie przeprowadzonych agregacji danych obliczone ilorazy szans wystąpienia wszystkich analizowanych powyżej punktów końcowych wskazują na brak znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami (OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}) w zakresie ryzyka wystąpienia:

- ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu, ciężkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do upośledzenia, ciężkich zdarzeń niepożądanych wymagających hospitalizacji, ciężkich zdarzeń niepożądanych przedłużających hospitalizację, innych ciężkich zdarzeń niepożądanych; przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 11.5. niniejszej analizy.

6.2.4. Poważne (ang. severe) zdarzenia niepożądane

Łączny odsetek poważnych zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu o akronimie 1222.13 wyniósł 10,3% [5]. Z kolei w badaniu o akronimie 1222.14 ogółem u 12,3% osób wystąpiły poważne AEs [7]. W zidentyfikowanych publikacjach brak bardziej szczegółowych danych zakresie tego punktu końcowego.

6.2.5. Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ang. drug-related) lub zaistniałe w okresie leczenia (ang. treatment-emergent)

Łącznie 7,7% oraz 8,2% przypadków działań niepożądanych występujących odpowiednio w badaniach o akronimach 1222.13 oraz 1222.14 była rozważana jako zaistniała w okresie leczenia (ang. treatment-emergent). Większość działań niepożądanych zaistniałych w okresie leczenia stanowiła zdarzenia oddechowe: pogorszenie/zaostrenie POChP, kaszel lub duszność [3]. Z kolei odpowiednio 7,7% [5] oraz 8,1% działań niepożądanych występujących w badaniach o akronimach 1222.13 oraz 1222.14 była rozważana jako związana z zastosowanym leczeniem (ang. drug-related).

W badaniu o akronimie 1222.13 łącznie u 8 osób zidentyfikowano (w ocenie badacza) ciężkie działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem. Z pośród tych osób u 6 ciężkie działania niepożądane były związane z otrzymywanym lekiem (u 5 osób reakcje te wystąpiły w czasie leczenia a u 1 osoby w okresie po zakończeniu badania), a u 2 osób wystąpienie SAEs było związane z procedurami zaprojektowania badania (zapalenie płuc u pacjenta otrzymującego

OLOres_{5μg}; pojedynczy przypadek zaostrenia POChP w czasie fazy przesiewowej u pacjenta otrzymującego FOR_{24μg}) [5].

W badaniu o akronimie 1222.14 wśród ciężkich AEs zaistniałych w okresie leczenia raportowano najczęściej: pogorszenie/zaostrenie POChP (67 osób, 7,2%), zapalenie płuc (15 osób, 1,6%), duszności (5 osób, 0,5%), migotanie przedsionków, zatorowość płucna i niewydolność oddechowa (każde u 4 osób, po 0,4%), odma opłucnowa, występ międzykręgowy tarczy/krażka, ostry zawał mięśnia sercowego, ostry zespół wieńcowy i śmierć (każde u 3 osób, po 0,3%). **Warto zaznaczyć, że w ocenie badaczy u żadnego z chorych otrzymujących w badaniu o akronimie 1222.14 OLOres_{5μg} nie wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia, które były związane z zastosowanym leczeniem (ang. drug-related) [7].**

Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31.
Działania niepożądane zaistniałe w czasie leczenia i/lub związane z zastosowanym leczeniem (populacja TS); OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

| Badanie | I | N | n | OR (95% CI)* | NNT/NNH (95% CI)* | GRADE |
|--|--|-----|------------|--|------------------------------------|--------|
| Zaistniałe w czasie leczenia ogółem** | | | | | | |
| 1222.13 (Koch 2014 [3]) | OLOres_{5μg} | 227 | 16 (7,0%) | 0,52 (0,32; 0,84) | NNT=21 (12; 73) | Wysoka |
| | FOR_{24μg} | 227 | 25 (11,0%) | | | |
| 1222.14 (Koch 2014 [3]) | OLOres_{5μg} | 232 | 12 (5,2%) | | | |
| | FOR_{24μg} | 233 | 26 (11,2%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 0,52 (95% CI = 0,32 to 0,84) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 6,64 P = 0,01 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Breslow-Day = 0,49 (df = 1) P = 0,4848 Cochran Q = 0,49 (df = 1) P = 0,4852 | | | | | |
| GRADE | Wysoka | | | | | |
| Ciężkie pogorszenie POChP, związane z zastosowanym leczeniem** | | | | | | |
| 1222.13 | OLOres_{5μg} | 227 | 3 (1,3%)* | OR _{Peto} 7,46 (0,77; 72;03) | - | Wysoka |
| | FOR_{24μg} | 227 | 0 (0,0%) | | | |
| Ciężkie migotanie przedsionków, związane z zastosowanym leczeniem** | | | | | | |
| 1222.13 | OLOres_{5μg} | 227 | 0 (0,0%) | OR _{Peto} 0,14 (0,003; 6,82) | - | Wysoka |
| | FOR_{24μg} | 227 | 1 (0,4%)* | | | |
| Ciężkie wydłużenie odstępu QT, odwrócenie załamka T w EKG, ból w klatce piersiowej, związane z zastosowanym leczeniem** | | | | | | |
| 1222.13 | OLOres_{5μg} | 227 | 0 (0,0%) | OR _{Peto} 0,14 (0,003; 6,82) | - | Wysoka |
| | FOR_{24μg} | 227 | 1 (0,4%)* | | | |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, zaistniałe w czasie leczenia** | | | | | | |
| 1222.14 | OLOres_{5μg} | 232 | 0 (0,0%) | OR_{Peto} 0,13 (0,02; 0,78) | NNT= 47 (21; 202) | Wysoka |
| | FOR_{24μg} | 233 | 5 (2,1%)* | | | |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane, które były związane z zastosowanym leczeniem ogółem** | | | | | | |
| 1222.13 | OLOres_{5μg} | 227 | 3 (1,3%)* | OR _{Peto} 1,00 (0,20; 4,99) | - | Wysoka |
| | FOR_{24μg} | 227 | 2 (0,9%)* | | | |
| 1222.14 | OLOres_{5μg} | 232 | 0 (0,0%) | | | |
| | FOR_{24μg} | 233 | 1 (0,4%)* | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Pooled odds ratio = 1 (95% CI = 0,2 to 4,99) Z (test of odds ratio differs from 1) = 8,81E-04 P = 0,9993 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Cochran Q = 1,2 (df = 1) P = 0,2738 I ² (inconsistency) = *% (95% CI = *% to *%) | | | | | |
| GRADE | Wysoka | | | | | |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane, które były związane z procedurami zaprojektowania badania ogółem** | | | | | | |
| 1222.13 | OLOres_{5μg} | 227 | 1 (0,4%)* | OR _{Peto} 0,27 (0,04; 1,66) | - | Wysoka |
| | FOR_{24μg} | 227 | 1 (0,4%)* | | | |
| 1222.14 | OLOres_{5μg} | 232 | 0 (0,0%) | | | Wysoka |

| Badanie | I | N | n | OR (95% CI)* | NNT/NNH (95% CI)* | GRADE |
|--------------------------------|---|-----|-----------|-----------------|----------------------|-------|
| | FOR_{24µg} | 233 | 4 (1,7%)* | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 0,27 (95% CI = 0,04 to 1,66) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 1,29 P = 0,2569 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Breslow-Day = 2,07 (df = 1) P = 0,1502 Cochran Q = 1,21 (df = 1) P = 0,2705 | | | | | |
| GRADE | Wysoka | | | | | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków. ** Dane z rejestru badań klinicznych firmy Zamawiającej [5] (w przypadku badania o akronimie 1222.13), [7] (w przypadku badania o akronimie 1222.14).

W ramach przeprowadzonej agregacji danych obliczony **iloraz szans wystąpienia działań niepożądanych zaistniałych w czasie leczenia ogółem** wynosi 0,52 (95% CI: 0,32; 0,84), $p=0,01$ i **wskazuje na znamienność statystyczną pomiędzy analizowanymi grupami, na korzyść grupy otrzymującej OLOres_{5µg}**. Obliczone ryzyko względne wystąpienia działań niepożądanych zaistniałych w czasie leczenia ogółem wynosi $RR=0,55$ (95% CI: 0,35; 0,86). Parametr NNT wynosi 21 (95% CI: 12; 73), co oznacza, że lecząc 21 pacjentów OLOres_{5µg} zamiast FOR_{24µg} w ocenianym okresie obserwacji (48 tygodni) można spodziewać się uniknięcia wystąpienia jednego przypadku działań niepożądanych zaistniałych w czasie leczenia ogółem. 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.

Również obliczony metodą Peto **iloraz szans wystąpienia ciężkich działań niepożądanych zaistniałych w czasie leczenia** wynosi 0,13 (95% CI: 0,02; 0,78), $p<0,05$ i **wskazuje na znamienność statystyczną pomiędzy analizowanymi grupami, na korzyść grupy otrzymującej OLOres_{5µg}**. Obliczone ryzyko względne wystąpienia ciężkich działań niepożądanych zaistniałych w czasie leczenia wynosi $RR=0,09$ (95% CI: 0,00; 0,76). Parametr NNT wynosi 47 (95% CI: 21; 202), co oznacza, że lecząc 47 pacjentów OLOres_{5µg} zamiast FOR_{24µg} w ocenianym okresie obserwacji (48 tygodni) można spodziewać się uniknięcia wystąpienia jednego przypadku ciężkich działań niepożądanych zaistniałych w czasie leczenia. Dodatkowo należy podkreślić, iż wysoka górna granica przedziału ufności pozwala wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

W przypadku pozostałych analiz na podstawie pojedynczych badań lub agregacji danych(*) obliczone ilorazy szans (OR lub OR_{Peto}) wystąpienia analizowanych powyżej punktów końcowych wskazują na brak znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami (OLOres_{5µg} vs FOR_{18µg}) w zakresie ryzyka wystąpienia:

- ciężkiego pogorszenia POChP, związanego z zastosowanym leczeniem, ciężkiego migotania przedsionków, związanego z zastosowanym leczeniem, ciężkiego wydłużenia odstępu QT, odwrócenia załamka T w EKG, bólu w klatce piersiowej, związanego z zastosowanym leczeniem;
- ciężkiego zdarzenia niepożądanego, które było związane z zastosowanym leczeniem ogółem(*), ciężkiego zdarzenia niepożądanego, które było związane z procedurami zaprojektowania badania ogółem(*); przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 11.5. niniejszej analizy.

6.2.6. Specyficzne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (działania niepożądane ze strony układu krążenia)

W ramach badań o akronimach 1222.13 i 1222.14 specyficzne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem tj. działania niepożądane ze strony układu krążenia występowały bardzo rzadko. W związku z powyższym na podstawie danych z rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov poniżej przedstawiono jedynie dane liczbowe dotyczące ryzyka wystąpienia zaburzeń sercowych ogółem. Dodatkowo w rozdziale 6.2.5. przedstawiono dane dotyczące ryzyka ciężkiego migotania przedsionków, związanego z zastosowanym leczeniem.

Tabela 32.
Zaburzenia sercowe ogółem (populacja TS); OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

| Badanie | I | N | n | OR (95% CI)* | NNT/NNH (95% CI)* | GRADE |
|--------------------------------|--|-----|----------|----------------------|----------------------|--------|
| 1222.13*** | OLOres _{5µg} | 227 | 4 (1,8%) | 1,39 (0,55; 3,48) | - | Wysoka |
| | FOR _{24µg} | 227 | 4 (1,8%) | | | |
| 1222.14*** | OLOres _{5µg} | 232 | 7 (3,0%) | | | |
| | FOR _{24µg} | 233 | 4 (1,7%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 1,39 (95% CI = 0,55 to 3,48) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 0,22 P = 0,6393 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Breslow-Day = 0,37 (df = 1) P = 0,5438 Cochran Q = 0,37 (df = 1) P = 0,5452 | | | | | |
| GRADE | Wysoka | | | | | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków. *** Dane z rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov [4] (w przypadku badania o akronimie 1222.13), [6] (w przypadku badania o akronimie 1222.14).

Na podstawie przeprowadzonej agregacji danych obliczone ilorazy szans wystąpienia zaburzeń sercowych wskazuje na brak znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami (OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg}). Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 11.5. niniejszej analizy.

6.2.7. Rezygnacje z udziału w badaniu oraz rezygnacje z leczenia

Rezygnacje z udziału w badaniu

Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33.
Rezygnacje z udziału w badaniu (populacja TS); OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

| Badanie | I | N | n | OR (95% CI)* | NNT/NNH (95% CI)* | GRADE |
|--------------------------------------|---|-----|------------|----------------------|----------------------|--------|
| 1222.13 (Koch 2014 [3])** | OLOres _{5µg} | 227 | 36 (15,9%) | 0,86 (0,61; 1,21) | - | Wysoka |
| | FOR _{24µg} | 227 | 43 (18,9%) | | | |
| 1222.14 (Koch 2014 [3])** | OLOres _{5µg} | 232 | 37 (16,0%) | | | |
| | FOR _{24µg} | 233 | 40 (17,2%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 0,86 (95% CI = 0,61 to 1,21) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 0,6 P = 0,4381 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Breslow-Day = 0,13 (df = 1) P = 0,7189 Cochran Q = 0,13 (df = 1) P = 0,7189 | | | | | |
| GRADE | Wysoka | | | | | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków. ** Dane z rejestru badań klinicznych firmy Zamawiającej [5] (w przypadku badania o akronimie 1222.13), [7] (w przypadku badania o akronimie 1222.14).

Na podstawie przeprowadzonej agregacji danych obliczony ilorazy szans wystąpienia rezygnacji z udziału w badaniu wskazuje na brak znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami (OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg}). Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 11.5. niniejszej analizy.

Rezygnacje z leczenia

Ogółem z badania o akronimie 1222.13 z leczenia z powodu wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego zaistniałego w okresie leczenia zrezygnowało 65 osób (7,2%) [5]. Identyfikacyjny (7,2%, 67 osób) odsetek rezygnacji uzyskano w badaniu o akronimie 1222.14 [7].

Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34.
Rezygnacje z leczenia (populacja TS); OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

| Badanie | I | N | n | OR (95% CI)* | NNT/NNH (95% CI)* | GRADE |
|--|--|-----|-------------|----------------------|----------------------|--------|
| Z powodu wystąpienia co najmniej jednego AEs, zaistniałego w okresie leczenia | | | | | | |
| 1222.13 <i>(Koch 2014 [3])**</i> | OLOres_{5µg} | 227 | 15 (6,6%) | 0,82 (0,50; 1,36) | - | Wysoka |
| | FOR_{24µg} | 227 | 19 (8,4%) | | | |
| 1222.14 <i>(Koch 2014 [3])**</i> | OLOres_{5µg} | 232 | 15 (6,5%) | | | |
| | FOR_{24µg} | 233 | 17 (7,3%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 0,82 (95% CI = 0,5 to 1,36) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 0,4 P = 0,5291 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Breslow-Day = 0,06 (df = 1) P = 0,8066 Cochran Q = 0,06 (df = 1) P = 0,8066 | | | | | |
| GRADE | Wysoka | | | | | |
| Z powodu działań niepożądanych ogółem** | | | | | | |
| 1222.13 | OLOres_{5µg} | 227 | 16 (7,05%) | 0,88 (0,54; 1,45) | - | Wysoka |
| | FOR_{24µg} | 227 | 20 (8,81%)* | | | |
| 1222.14 | OLOres_{5µg} | 232 | 16 (6,90%) | | | |
| | FOR_{24µg} | 233 | 16 (6,87%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 0,88 (95% CI = 0,54 to 1,45) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 0,14 P = 0,7121 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Breslow-Day = 0,24 (df = 1) P = 0,6256 Cochran Q = 0,24 (df = 1) P = 0,6258 | | | | | |
| GRADE | Wysoka | | | | | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków. ** Dane z rejestru badań klinicznych firmy Zamawiającej [5] (w przypadku badania o akronimie 1222.13), [7] (w przypadku badania o akronimie 1222.14).

W oparciu o przeprowadzone agregacje danych obliczone ilorazy szans wystąpienia wszystkich analizowanych powyżej punktów końcowych wskazują na brak znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami (OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg}) w zakresie ryzyka wystąpienia:

- rezygnacji z leczenia z powodu: wystąpienia co najmniej jednego AEs zaistniałego w czasie leczenia oraz działań niepożądanych ogółem; przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 11.5. niniejszej analizy.

6.2.8. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

W badaniu o akronimie 1222.13 zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do rezygnacji z leczenia, które wystąpiły u ≥ 3 osób były: pogorszenie/zaostrenie POChP (23 osoby, 2,5%), zapalenie płuc (3 osoby, 0,3%), duszności (3 osoby, 0,3%) [5].

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w okresie leczenia, które prowadziły do rezygnacji z leczenia były: pogorszenie/zaostrenie POChP (22 osoby, 2,4%), duszności (4 osoby, 0,4%), zgony (3 osoby, 0,3%), zapalenie płuc, rak pęcherza moczowego, nowotwór złośliwy płuc, ostry zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, skurcze komorowe, niewydolność układu oddechowego, ostra niewydolność nerek, ból w klatce piersiowej (każde u 2 osób, po 0,2%) [7].

Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35.
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (populacja TS); OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

| Badanie | I | N | n | OR (95% CI)* | NNT/NNH (95% CI)* | GRADE |
|--------------------------------|--|-----|-----------|----------------------|----------------------|--------|
| Zaostrzenie POChP** | | | | | | |
| 1222.13 | OLOres_{5µg} | 227 | 9 (4,0%) | 1,17 (0,54; 2,57) | - | Wysoka |
| | FOR_{24µg} | 227 | 5 (2,2%) | | | |
| 1222.14 | OLOres_{5µg} | 232 | 5* (2,2%) | | | |
| | FOR_{24µg} | 233 | 7* (3,0%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 1,17 (95% CI = 0,54 to 2,57) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 0,04 P = 0,8384 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Breslow-Day = 1,36 (df = 1) P = 0,2439 Cochran Q = 1,33 (df = 1) P = 0,248 | | | | | |
| GRADE | Wysoka | | | | | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków. ** Dane z rejestru badań klinicznych firmy Zamawiającej [5] (w przypadku badania o akronimie 1222.13), [7] (w przypadku badania o akronimie 1222.14).

Na podstawie przeprowadzonej agregacji danych obliczony iloraz szans wystąpienia rezygnacji zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia jakimi było wystąpienie zaostreń POChP wskazuje na brak znaczącości statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami (OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg}). Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plot dla przeprowadzonej agregacji danych znajduje się w rozdziale 11.5. niniejszej analizy.

6.2.9. Parametry laboratoryjne i nieprawidłowości wyników badań

W ramach badań o akronimach 1222.13 oraz 1222.14 nie zaobserwowano różnic pomiędzy wszystkimi analizowanymi grupami w zakresie wystąpienia nieprawidłowości dotyczących: oznak życiowych, parametrów laboratoryjnych, wyników EKG (w tym za pomocą Holtera) czy wyników badań fizycznych [5], [7].

7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

7.1. Cel

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

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [35] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania produktu leczniczego Striverdi Respimat® (OLOres, olodaterol w postaci roztworu do inhalacji) podawanego jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 08.06.2015 r.

7.2. Zakres analizy profilu bezpieczeństwa

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

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [35] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [42] w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla leku Striverdi Respimat®, raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: Europejska Agencja ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*, <http://www.ema.europa.eu>), Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*, <http://www.fda.gov>), Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL, <http://www.urpl.gov.pl/>) oraz aktualnego okresowego raportu dot. bezpieczeństwa (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Należy zaznaczyć, iż wszystkie działania niepożądane, które można odnaleźć w internetowych bazach danych, powinny również zostać uwzględnione w okresowym raporcie dot. bezpieczeństwa

produktu leczniczego (PSUR). Autorzy niniejszego raportu zwrócili się do Firmy Zlecającej z prośbą o udostępnienie aktualnego raportu PSUR.

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

W ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa Autorzy niniejszego raportu oprócz danych z: ChPL, raportów o działaniach niepożądanych oraz PSUR postanowili również uwzględnić badania wtórne i analizy zbiorcze, w których uwzględniono pierwotne badania kliniczne (RCT) porównujące olodaterol w postaci roztworu do inhalacji względem placebo w przedmiotowym wskazaniu. Ponadto, analitycy IA w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa postanowili uwzględnić również pierwotne badania kliniczne (RCT) porównujące OLOres z placebo.

7.3. Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Striverdi Respimat®

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi przy stosowaniu dawki zalecanej (5µg) były zapalenie nosa i gardła, zawroty głowy, nadciśnienie, wysypka oraz bóle stawów. Miały one zazwyczaj nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Częstości występowania przypisane poniżej wymienionym działaniom niepożądanym oparte są na nieskorygowanych częstościach występowania działań niepożądanych (tj. działań przypisanych olodaterolowi), zaobserwowanych w grupie przyjmującej olodaterol w dawce 5 mikrogramów (1 035 pacjentów) na podstawie łącznej analizy 6 prowadzonych w grupach równoległych, kontrolowanych placebo badań klinicznych z okresami leczenia pacjentów z POChP wynoszącymi od 4 do 48 tygodni.

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) [19].

Tabela 36.
Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Striverdi Respimat® (olodaterol w postaci roztworu do inhalacji) w oparciu o ChPL [19]

| Klasyfikacja układów i narządów* | Działania niepożądane | Częstość występowania | | | |
|--------------------------------------|-------------------------|-----------------------|----------------|--------|-------------------|
| | | Często | Niezbyt często | Rzadko | Częstość nieznana |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Zapalenia nosa i gardła | | x | | |
| Zaburzenia układu nerwowego | Zawroty głowy | | x | | |
| Zaburzenia naczyniowe | Nadciśnienie | | | x | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Wysypka | | x | | |

| Klasyfikacja układów i narządów* | Działania niepożądane | Częstość występowania | | | |
|---|-----------------------|-----------------------|----------------|--------|-------------------|
| | | Często | Niezbyt często | Rzadko | Częstość nieznana |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Bóle stawów | | | x | |

*Według terminologii MedDRA.

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Występowanie wysypki może być wynikiem reakcji nadwrażliwości na produkt leczniczy Striverdi Respimat®. Tak jak w przypadku wszystkich leków stosowanych miejscowo, mogą wystąpić także inne reakcje nadwrażliwości.

Profil działań niepożądanych beta₂-mimetyków

Produkt leczniczy Striverdi Respimat® należy do grupy terapeutycznej długodziałających beta₂-mimetyków. Z tego względu należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia działań niepożądanych związanych z beta-mimetykami, takich jak: tachykardia, arytmia, kołatanie serca, zawał mięśnia sercowego, dusznica bolesna, nadciśnienie lub niedociśnienie, drżenie mięśni, ból głowy, nerwowość, bezsenność, zawroty głowy, suchość w ustach, nudności, skurcze mięśni, zmęczenie, złe samopoczucie, hipokaliemia, hiperglikemia i kwasica metaboliczna.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (e-mail:ndl@urpl.gov.pl).

Inne szczególne grupy pacjentów

- pacjenci w podeszłym wieku mogą stosować produkt leczniczy Striverdi Respimat® w zalecanej dawce;
- pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu małym do umiarkowanego mogą stosować produkt leczniczy Striverdi Respimat® w zalecanej dawce. Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Striverdi Respimat® u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby;
- pacjenci z zaburzeniami czynności nerek mogą stosować produkt leczniczy Striverdi Respimat® w zalecanej dawce. Doświadczenia dotyczące stosowania produktu leczniczego Striverdi Respimat® u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek są ograniczone.
- stosowanie produktu Striverdi Respimat® u dzieci i młodzieży (poniżej 18 roku życia) nie jest właściwe.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Tabela 37.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności [19]

| Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania | |
|---|--|
| Astma | Nie należy stosować produktu leczniczego Striverdi Respimat® w leczeniu astmy. Nie przeprowadzono badań dotyczących długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania olodaterolu w astmie. |
| Ostry skurcz oskrzeli | Produktu leczniczego Striverdi Respimat® jako leku rozszerzającego oskrzela przeznaczonego do stosowania raz na dobę w terapii podtrzymującej nie należy stosować w leczeniu ostrych napadów skurczu oskrzeli, tzn. w stanach zagrażających życiu. |
| Reakcje nadwrażliwości | Tak jak wszystkie leki, produkt leczniczy Striverdi Respimat® może powodować natychmiastowe reakcje nadwrażliwości. |
| Paradoksalny skurcz oskrzeli | Tak jak w przypadku innych leków podawanych wziewnie, produkt leczniczy Striverdi Respimat® może wywołać paradoksalny skurcz oskrzeli, który może stanowić zagrożenie życia. Jeśli wystąpi paradoksalny skurcz oskrzeli, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Striverdi Respimat® oraz zastosować terapię zastępczą. |
| Działania ogólnoustrojowe | Długo działające beta ₂ -mimetyki powinny być stosowane z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniami układu krążenia, zwłaszcza z chorobą niedokrwienną serca, ciężką niewydolnością niewydolnością serca, arytmia serca, kardiomiopatią przerostową, nadciśnieniem i tętniakiem, u pacjentów z zaburzeniami drgawkowymi lub nadczynnością tarczycy, u pacjentów ze stwierdzonym lub podejrzanym wydłużeniem odstępu QT (np. QT > 0,44 s) oraz u pacjentów, którzy są niezwykle wrażliwi na aminy sympatykomimetyczne. Pacjenci, którzy w roku poprzedzającym badanie przeszli zawał mięśnia sercowego, z niestabilnym lub zagrażającym życiu zaburzeniem rytmu serca, byli hospitalizowani z powodu niewydolności serca w ciągu poprzedniego roku lub z rozpoznaniem napadowym częstoskurczem (> 100 uderzeń na minutę) zostali wyłączeni z badań klinicznych. Dlatego doświadczenie w tych grupach pacjentów jest ograniczone. Produkt leczniczy Striverdi Respimat® u tych pacjentów powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności. |
| Działanie na układ sercowo-naczyniowy | Tak jak w przypadku innych beta ₂ -mimetyków, u niektórych pacjentów olodaterol może powodować klinicznie istotne działanie na układ sercowo-naczyniowy przejawiające się zwiększeniem częstości uderzeń serca, wzrostem ciśnienia krwi i (lub) innymi objawami. W takich przypadkach może zaistnieć konieczność przerwania leczenia. Co więcej, odnotowano, że beta-mimetyki powodują zmiany w EKG, takie jak spłaszczenie załamka T i obniżenie odcinka ST, chociaż znaczenie kliniczne tych obserwacji jest nieznanne. |
| Hipokaliemia | Beta ₂ -mimetyki mogą powodować znaczną hipokaliemię u niektórych pacjentów, co może wiązać się z możliwością wystąpienia działań niepożądanych dotyczących układu sercowo-naczyniowego. Zmniejszenie stężenia potasu w osoczu jest zwykle przemijające i nie wymaga suplementacji. U pacjentów z ciężką postacią POChP hipokaliemia może być nasiloną przez niedotlenienie i jednoczesne leczenie, co może powodować wzrost podatności na zaburzenia rytmu serca. |
| Hiperglikemia | Przyjmowanie drogą wziewną dużych dawek beta ₂ -mimetyków może powodować wzrost stężenia glukozy w osoczu. |
| Znieczulenie | Należy podjąć środki ostrożności w przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego, podczas którego używane będą środki anestetyczne zawierające węglowodory halogenowe, ze względu na zwiększoną podatność na wystąpienie działań niepożądanych ze strony serca wywołanych agonistami receptora beta-adrenergicznego rozszerzającymi oskrzela. Nie należy stosować produktu leczniczego Striverdi Respimat® w połączeniu z innymi lekami zawierającymi długo działające beta ₂ -mimetyki. Pacjenci, którzy regularnie (np. 4 razy na dobę) stosują wziewne beta ₂ -mimetyki, powinni zostać poinformowani, aby stosowali te leki tylko w celu objawowego leczenia ostrych objawów oddechowych. |

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [42] dane dotyczące bezpieczeństwa analizowanej interwencji zostały uzupełnione o informacje z zakresu interakcji leku z innymi technologiami medycznymi.

Leki adrenergiczne: jednoczesne podanie innych leków adrenergicznych (samodzielnie lub jako element terapii skojarzonej) może powodować wystąpienie działań niepożądanych związanych z produktem leczniczym Striverdi Respimat®.

Pochodne ksantyny, steroidy lub diuretyki: jednoczesne leczenie pochodnymi ksantyny, steroidami lub lekami moczopędnymi z grupy nieoszczędzającej potasu może nasilać efekt zmniejszania stężenia potasu przez antagonistów adrenergicznych.

Beta-blokery: blokery beta-adrenergiczne mogą powodować osłabienie działania produktu leczniczego Striverdi Respimat lub antagonizować jego działanie. Dlatego produkt leczniczy Striverdi Respimat® powinien być stosowany z blokerami beta-adrenergicznymi (w tym kroplami do oczu) tylko w przypadku, gdy istnieją istotne wskazania do ich stosowania. W takim przypadku można rozważyć stosowanie kardioselektywnych beta-blokerów, jednakże powinny być one podawane z zachowaniem ostrożności.

Inhibitory MAO oraz trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki wydłużające odstęp QTc: inhibitory monoaminooksydazy, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne lub inne leki wydłużające odstęp QTc mogą nasilać działanie produktu leczniczego Striverdi Respimat® na układ sercowo-naczyniowy.

Farmakokinetyczne interakcje lekowe: w badaniach interakcji międzylekowych, w których jednocześnie podawano flukonazol stosowany jako modelowy inhibitor CYP2C9, nie zaobserwowano istotnego wpływu na ogólnoustrojową ekspozycję na olodaterol. Jednoczesne podawanie ketokonazolu, silnego inhibitora P-gp i CYP, powodowało zwiększenie ekspozycji na olodaterol o około 70%. Nie ma konieczności modyfikacji dawki. Jednoczesne podawanie olodaterolu i tiotropium nie miało istotnego wpływu na ogólnoustrojową ekspozycję na którykolwiek z tych leków.

Badania in vitro wykazały, że olodaterol nie hamuje enzymów CYP ani substancji transportujących leki w stężeniach w osoczu osiąganych w praktyce klinicznej.

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

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [35] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [42] przeprowadzono wyszukiwanie na stronach: Amerykańskiej Agencji ds. Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*; <http://www.fda.gov>), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*, www.ema.europa.eu/) oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl/>), w celu identyfikacji działań niepożądanych na dzień 08.06.2015 r.

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Analiza efektywności klinicznej dla olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji (Striverdi Respimat[®]), jako leku rozszerzającego oskrzela w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHp)

| | | [REDACTED] | | | | | | | | | | [REDACTED] | |
|-----------------|----------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Kryterium oceny | Opis kryterium | [REDACTED] | | | | | | | | | | [REDACTED] | |
| | | [REDACTED] | | | | | | | | | | [REDACTED] | |
| Skala | Opis | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

7.6. Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie badań wtórnych, analiz zbiorczych oraz pierwotnych badań klinicznych dla produktu leczniczego Striverdi Respimat® względem placebo

Jak wspomniano w rozdziale 4., w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania (do dn.: 08.06.2015 r.) zidentyfikowano:

- 4 badania wtórne (przeglądy systematyczne, analizy zbiorcze, raporty HTA), które zakwalifikowano do omówienia w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa OLOres_{5µg} względem placebo – *Deeks 2015* [1], *NICE 2015* [2], *Roskell 2014* [21]-[23], *McGarvey 2015* [24]-[25a];
- 4 pierwotne, randomizowane badania kliniczne, które porównywały zastosowanie OLOres_{5µg} względem placebo m.in. w zakresie profilu bezpieczeństwa w analizowanej populacji pacjentów – badania o akronimach *1222.13* oraz *1222.14* [3]-[9], badania o akronimach *1222.11* oraz *1222.12* [26]-[34].

W pierwszej kolejności opracowano zestawienie wszystkich pierwotnych badań klinicznych (RCTs) porównujących OLOres_{5µg} względem placebo w przedmiotowej populacji pacjentów, które zostały zidentyfikowane w uwzględnionych badaniach wtórnych. Szczegółowe informacje w tym zakresie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40.
Zestawienie pierwotnych badań klinicznych (OLOres_{5µg} vs placebo) włączonych do zidentyfikowanych badań wtórnych uwzględnionych w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa

| Uwzględnione pierwotne badania kliniczne | Badanie wtórne | | | | Komentarz |
|--|-----------------------|----------------------|-------------------------------|---------------------------------|---|
| | <i>Deeks 2015</i> [1] | <i>NICE 2015</i> [2] | <i>Roskell 2014</i> [21]-[23] | <i>McGarvey 2015</i> [24]-[25a] | |
| Feldman 2014 | TAK | - | TAK | - | Badanie wykluczone z dodatkowej oceny bezpieczeństwa. Okres obserwacji <12 tygodni, badanie typu <i>cross-over</i> . |
| Lange 2014 | TAK | TAK | TAK | - | Badanie wykluczone z dodatkowej oceny bezpieczeństwa. Okres obserwacji <12 tygodni, badanie typu <i>cross-over</i> . |
| Ferguson 2014 | TAK | TAK | TAK | TAK | Badanie uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa. |
| Koch 2014 | TAK | TAK | TAK | TAK | Badanie uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa. |
| van Noord 2011 van Noord 2009 | TAK | - | - | - | Badanie wykluczone z dodatkowej oceny bezpieczeństwa. Pojedyncze podanie testowanych dawek leku, okres obserwacji <12 tygodni, badanie typu <i>cross-over</i> . |
| Ichinose 2012 | TAK | - | - | - | Badanie wykluczone z dodatkowej oceny bezpieczeństwa. Okres obserwacji <12 tygodni, badanie typu <i>cross-over</i> , dostępny tylko abstrakt. |
| Joos 2012 | TAK | - | - | - | Badanie wykluczone z dodatkowej oceny bezpieczeństwa. Brak poszukiwanego komparatora, okres obserwacji <12 tygodni, badanie typu <i>cross-over</i> , dostępny tylko abstrakt. |
| Maltais 2013 | TAK | - | - | - | Badanie wykluczone z dodatkowej oceny bezpieczeństwa. Okres obserwacji <12 tygodni, badanie typu <i>cross-over</i> , dostępny tylko abstrakt. |
| Buhl 2014 | TAK | - | - | - | Badanie wykluczone z dodatkowej oceny bezpieczeństwa. Brak poszukiwanego komparatora. |

Feldman 2014 – Feldman GJ, Bernstein JA, Hamilton A, i wsp. The 24-h FEV1 time profile of olodaterol once daily via Respimat_® and formoterol twice daily via Aerolizer_® in patients with GOLD 2–4 COPD: results from two 6-week crossover studies. Springerplus. 2014;3:419. *Lange 2014* – Lange P, Aumann J-L, Hamilton A, et al. The 24 hour lung function time profile of olodaterol once daily versus placebo and tiotropium in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease. J Pulm Resp Med. 2014;4(4). *Ferguson 2014* – Ferguson GT, Feldman GJ, Hofbauer P, et al. Efficacy and safety of olodaterol once daily delivered via Respimat_® in patients with GOLD 2–4 COPD: results from two replicate 48-week studies. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014;9:629–45. *Koch 2014* – Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat_® versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2–4 COPD: results from two replicate 48-week studies. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014;9:697–714. *van Noord 2011* – van Noord JA, Smeets JJ, Drenth BM, et al. 24-hour bronchodilation following a single dose of the novel b2-agonist olodaterol in COPD. Pulm Pharmacol Ther. 2011;24(6):666–72. *van Noord 2009* – van Noord JA, Korducki L, Hamilton AL. Four weeks once daily treatment with BI 1744 CL, a novel long-acting beta-2-agonist, is effective in COPD patients [abstract no. 210]. Am J Resp Crit Care Med. 2009. *Ichinose 2012* – Ichinose M, Takizawa A, Izumoto T, et al. Efficacy of

4 weeks' once-daily treatment with olodaterol (BI 1744), a novel longacting B2-agonist, in Japanese patients with COPD [abstract no. A2931]. Am J Respir Crit Care Med. 2012;185 (meeting abstracts). *Joos 2012* – Joos G, Aumann JL, Coeck C, et al. Comparison of 24-hour FEV1 profile for once-daily versus twice-daily treatment with olodaterol, a novel long-acting B2-agonist, in patients with COPD [abstract no. A2930]. Am J Respir Crit Care Med. 2012;185 (meeting abstracts). *Maltais 2013* – Maltais F, Kirsten A-M, Hamilton AL, et al. Evaluation of the effects of olodaterol on exercise endurance in patients with COPD: results from two 6-week studies [abstract]. Chest. 2013;144(4_meeting abstracts):748A. *Buhl 2014* – Buhl R, Derom E, Ferguson G, et al. Once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination via the respimat improves outcomes vs mono-components in COPD in two 1-year studies [abstract no. 1895]. In: 24th Annual Congress of the European Respiratory Society; 2014.

Jak wynika z zestawienia przedstawionego w Tabeli 40. w ramach odnalezionych badań wtórnych nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych badań RCT porównujących OLOres_{5µg} względem placebo w analizowanej populacji chorych. W związku z powyższym w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa zostaną uwzględnione wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa pochodzące z 4 zidentyfikowanych również przez Analityków IA badań RCT:

- dwóch (bliźniaczych) randomizowanych badań klinicznych o akronimach 1222.13 oraz 1222.14, które oceniały m.in. profil bezpieczeństwa OLOres_{5µg} względem placebo u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)⁴ w długim okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni (opisane w publikacjach – *Koch 2014* [3], dane z rejestrów badań klinicznych [4], [5], [6], [7], *Koch 2013* (abstrakt) [8], *Koch 2013* (abstrakt) [9]);
- dwóch (bliźniaczych) randomizowanych badań klinicznych o akronimach 1222.11 oraz 1222.12, które oceniały m.in. profil bezpieczeństwa OLOres_{5µg} względem placebo u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)⁵ w długim okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni (opisane w publikacjach – *Ferguson 2014* [26], dane z rejestrów badań klinicznych [27], [28], [29], [30], *Ferguson 2014* (abstrakt) [31], *Ferguson 2013* (abstrakt) [32], *Ferguson 2013*(abstrakt) [33], *Sachs 2013* (abstrakt) [34].

Mając na uwadze, że we wszystkich zidentyfikowanych badaniach wtórnych powoływano się na wyniki z powyższych badań RCT, Analitycy IA postanowili tabelarycznie opisać metodykę badań wtórnych, kryteria selekcji i ogólne wnioski z nich płynące, bez szczegółowego powtarzania wyników. Jedynie w przypadku badania wtórnego *Roskell 2014* [21]-[23] ograniczono się do przedstawienia badań RCT OLOres_{5µg} vs placebo uwzględnionych w tym badaniu wtórnym, ponieważ wnioski przedstawione przez autorów tej publikacji dotyczyły pośredniego porównania OLOres z IND przez wspólny komparator (placebo).

Z kolei wyniki z badań RCT porównania profilu bezpieczeństwa OLOres_{5µg} względem placebo, zostaną opracowane na podstawie opracowania *McGarvey 2015* [24]-[25a], stanowiącego analizę zbiorczą (ang. *pooled analysis*) ww. badań RCT. Z uwagi na fakt, iż autorzy powyższych badań są również autorami analizy zbiorczej, będącej analizą *pre-specified*, tj. zaplanowaną przed rozpoczęciem omawianych prób klinicznych, stanowi ona bardzo wiarygodne źródło danych i będzie stanowić podstawę przedstawionej w niniejszym raporcie analizy statystycznej w zakresie porównania OLOres_{5µg} względem placebo. Należy jednak zaznaczyć, że w rozdziale 11.4. przedstawiono informacje w zakresie charakterystyk uwzględnionych pierwotnych badań klinicznych wraz z kryteriami włączenia i wykluczenia z badania, charakterystyk wyjściowych pacjentów włączonych do badań, charakterystyk interwencji i ocenianych punktów końcowych).

⁴ Pacjenci z POChP głównie od umiarkowanego do bardzo poważnego nasilenia (pojedyncze przypadki chorych z POChP o łagodnym nasileniu).

Badania wtórne

Poniżej znajduje się tabelaryczne zestawienie najważniejszych wniosków zidentyfikowanych badań wtórnych: przeglądu systematycznego Deeks 2015 [1], raportu HTA NICE 2015 [2], przeglądu systematycznego Roskell 2014 [21]-[23], analizy zbiorczej McGarvey 2015 [24]-[25a].

Tabela 41.

Tabelaryczne zestawienie wyników odnalezionych badań wtórnych włączonych w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa porównujących OLOres z placebo w leczeniu pacjentów z POChP – leczenie podtrzymujące rozszerzające oskrzela; (Deeks 2015, NICE 2015, Roskell 2014, McGarvey 2015)

| Badanie | Metodyka | Kryteria selekcji | Wyniki i wnioski |
|---|------------------------|---|--|
| <p>Deeks 2015 [1] Źródło finansowania: tego przeglądu nie było wspierane zewnętrznie.</p> | <p>Patrz Tabela 4.</p> | <p>Patrz Tabela 4. Poniżej znajduje się zestawienie najważniejszych wniosków zidentyfikowanego przeglądu systematycznego [1] i raportu HTA [2] oceniających efektywność kliniczną OLOres m.in. względem FOR we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Tabela 4</p> | <p>Wnioski (ogólne): Jak wykazano w przeglądzie systematycznym Deeks 2015, olodaterol jest lekiem rozszerzającym oskrzela, który jest dobrze tolerowanym przez pacjentów z POChP w terapii podtrzymującej. Olodaterol w dawce 5 µg (na dobę) był dobrze tolerowany w ramach przeprowadzonych długoterminowych badań klinicznych trwających przez 48 tygodni wśród dorosłych pacjentów z POChP. Występujące zdarzenia niepożądane (AEs) były na ogół łagodne lub umiarkowane w nasileniu. Podanie OLOres nie było związane z nieprawidłowościami w zakresie wyników EKG, oznak życiowych czy parametrów laboratoryjnych. W ramach porównania OLOres (w dawce 5 i 10 µg) z placebo wystąpienie zdarzeń niepożądanych dotyczyło znacznej części ocenianej populacji (około 70%), jednak rzadko były to ciężkie działania niepożądane (15,8% w grupach otrzymujących OLOres i 16,4% w grupach otrzymujących placebo), jak również rzadko prowadziły do rezygnacji z leczenia (odpowiednio 6,2% i 8,4% dla OLOres i placebo) czy zgonu (po 1,5%). Co istotne żaden przypadek zgonu nie był związany z badaniem leczeniem. Najczęściej występującymi AEs były: zapalenie nosa i gardła, infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, ból pleców, infekcja dróg moczowych, wysypka oraz bóle stawów.</p> |
| <p>NICE 2015 [2] Źródło finansowania: Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Genentech, GlaxoSmithKline, Glenmark, Merck, Napp, Novartis, Pfizer, Resplivert, Skypharma, Takeda, Teva,</p> | | | <p>Wnioski (ogólne): W uwzględnionych w ramach raportu HTA NICE 2015 badaniach RCT raportowane zdarzenia niepożądane miały od łagodnego do umiarkowanego nasilenia. Do najczęściej występujących AEs, które pojawiły się w czasie leczenia należały zdarzenia oddechowe takie jak zaostrzenia POChP, kaszel oraz duszność. Ponadto, nie raportowano nowych, niespodziewanych AEs.</p> |

| Badanie | Metodyka | Kryteria selekcji | Wyniki i wnioski |
|---|--|--|--|
| <p>Therevance, Verona. McGarvey 2015 [24]-[25a] Źródło finansowania: Finansowanie tego przeglądu nie było wspierane zewnętrznie.</p> | <p>Cel: Przedstawienie analizy zbiorczej, będącej analizą <i>pre-specified</i>, tj. zaplanowaną przed rozpoczęciem się randomizowanych prób klinicznych o akronimach 1222.11 i 1222.12 oraz 1222.13 i 1222.14 mające na celu ocenę bezpieczeństwa OLOres w dawce 5 i 10 µg u pacjentów z POChP. Synteza wyników: analiza zbiorcza (podtyp: -). Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: brak informacji.</p> | <p>Populacja: pacjenci z POChP. Interwencja: OLOres; FOR, placebo. Punkty końcowe: z zakresu bezpieczeństwa. Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • typ badania: badania RCT; • przeszukiwane bazy: brak informacji; • słowa kluczowe: brak informacji; • kryteria wykluczenia: brak informacji; • język: brak informacji; | <p>Wnioski (ogólne): Jak wspomnieli Autorzy omawianej analizy zbiorczej, olodaterol wykazał się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa już w ramach przeprowadzonych, krótkoterminowych badań klinicznych II fazy. W ramach analizy zbiorczej <i>McGarvey 2015</i> dokonano oceny profilu bezpieczeństwa m.in. OLOres_{5µg} i placebo w oparciu o 4 długoterminowe (48 tygodni), randomizowane badania kliniczne przeprowadzone na dużej populacji pacjentów z POChP (łącznie 3 104 osoby, w tym m.in.: 876 osób otrzymujących OLOres w dawce 5 µg i 885 osób otrzymujących w czasie leczenia (71,2%), ciężkich zdarzeń niepożądanych (16,1%) oraz zgonów (1,7%) była porównywalna pomiędzy wszystkimi porównywanymi grupami. Zdarzenia oddechowe i sercowo-naczyniowe w tym również MACE (poważne sercowo-naczyniowe działania niepożądane) były raportowane z podobną częstotliwością w grupach leczenia aktywnego, co w grupie otrzymującej placebo. Autorzy na podstawie przeprowadzonej analizy zbiorczej stwierdzili, że olodaterol (w obu dawkach 5 i 10 µg) dostarczany przez inhalator Respimat® jest równie bezpieczny co placebo w analizowanej populacji chorych (dorosłych pacjentów z umiarkowanym do poważnego POChP). Jego podanie nie jest również związane z żadnymi nowymi, niepokojącymi sygnałami ze strony bezpieczeństwa.</p> |

Pierwotne badania kliniczne

Jak wspomniano powyżej w wyniku prowadzonego przeszukiwania zidentyfikowano cztery, opublikowane pierwotne badania kliniczne z randomizacją o akronimach 1222.11 (NCT00782210), 1222.12 (NCT00782509), 1222.13 (NCT00793624) oraz 1222.14 (NCT00796653), których celem było m.in. porównanie leczenia olodaterolem z placebo u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) w stopniu zaawansowania II-IV wg GOLD 2013.

W ramach uwzględnionych badań klinicznych w odniesieniu do analizy bezpieczeństwa dla wszystkich ocenianych punktów końcowych ocenę przeprowadzono dla populacji pacjentów zrandomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia (ang. *treated set*). Okres obserwacji zastosowany we wszystkich ww. badaniach wynosi 48 tygodni.

W niniejszym rozdziale zostaną przedstawione wyniki z zakresu bezpieczeństwa dla porównania OLOres (jedynie dawka zgodna z zarejestrowaną, tj. 5 µg raz dziennie) vs placebo.

Wszystkie cztery włączone badania były zbliżone pod względem sposobu zaprojektowania, stanowiące wielośrodkowe badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem. Warto również zaznaczyć, że po przeanalizowaniu informacji w zakresie charakterystyk uwzględnionych badań klinicznych wraz z kryteriami włączenia i wykluczenia z badania, charakterystyk wyjściowych pacjentów włączonych do badań, charakterystyk interwencji i ocenianych punktów końcowych (podsumowanie patrz rozdział 11.4.6.) nie zidentyfikowano przeciwwskazań do przeprowadzenia agregacji wyników (metaanalizy) włączonych badań klinicznych.

Poniżej znajduje się tabelaryczne zestawienie wyników z badań RCT (o akronimach 1222.11 i 1222.12 oraz 1222.13 oraz 1222.14). Jak wspomniano powyżej dane przedstawiono na podstawie analizy zbiorczej McGarvey 2015 [24]-[25a].

Poszczególne zdarzenia niepożądane

Tabela 42.
Poszczególne zdarzenia niepożądane; OLOres_{5µg} vs placebo; (badania o akronimach 1222.11, 1222.12, 1222.13 oraz 1222.14) na podstawie analizy zbiorczej McGarvey 2015

| Parametr | I | N | n | OR/ OR _{Peto} (95% CI)* | NNH/NNT (95% CI)* |
|--|-----------------------|-----|-------------|-------------------------------------|----------------------|
| Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane ogółem | OLOres _{5µg} | 876 | 622 (71,0%) | 1,01 | - |
| | PL | 885 | 627 (70,8%) | (0,82; 1,24) | - |
| Zakażenia i infekcje ogółem# | OLOres _{5µg} | 876 | 333 (38,0%) | 1,25 | NNH 20 |
| | PL | 885 | 292 (33,0%) | (1,02; 1,52) | (11; 183) |
| Zaburzenia układu nerwowego ogółem# | OLOres _{5µg} | 876 | 71 (8,1%) | 0,91 | - |
| | PL | 885 | 78 (8,8%) | (0,64; 1,30) | - |
| ▪ Ból głowy# | OLOres _{5µg} | 876 | 25 (2,9%) | 0,78 | - |
| | PL | 885 | 32 (3,6%) | (0,44; 1,38) | - |
| Zaburzenia sercowe ogółem# | OLOres _{5µg} | 876 | 50 (5,7%) | 1,08 | - |
| | PL | 885 | 47 (5,3%) | (0,70; 1,66) | - |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem# | OLOres _{5µg} | 876 | 317 (36,2%) | 0,79 | NNT 18 |
| | PL | 885 | 370 (41,8%) | (0,65; 0,96) | (10; 95) |
| ▪ Zaostrzenia POChP/ pogorszenie choroby# | OLOres _{5µg} | 876 | 227 (25,9%) | 0,86 | - |
| | PL | 885 | 255 (28,8%) | (0,70; 1,07) | - |
| ▪ Kaszel# | OLOres _{5µg} | 876 | 37 (4,2%) | 1,07 | - |
| | PL | 885 | 35 (4,0%) | (0,65; 1,77) | - |
| Zaburzenia żołądka i jelit ogółem# | OLOres _{5µg} | 876 | 116 (13,2%) | 0,95 | - |
| | PL | 885 | 123 (13,9%) | (0,71; 1,25) | - |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki podskórnej# | OLOres _{5µg} | 876 | 121 (13,8%) | 1,32 | - |
| | PL | 885 | 96 (10,8%) | (0,98; 1,77) | - |
| Zaburzenia ogólne i reakcje w | OLOres _{5µg} | 876 | 71 (8,1%) | 0,98 | - |

| Parametr | I | N | n | OR/ OR _{Peto} (95% CI)* | NNH/ NNT (95% CI)* |
|--|-----------------------|-----|-------------|-------------------------------------|-----------------------|
| miejsca podania# | PL | 885 | 73 (8,2%) | (0,69; 1,40) | |
| AEs związane z leczeniem ogółem** | OLOres _{5µg} | 876 | 63 (7,2%) | 0,79 | |
| | PL | 885 | 79 (8,9%) | (0,55; 1,13) | - |
| Zakażenia i infekcje ogółem# | OLOres _{5µg} | 876 | 9 (1,0%) | OR _{Peto} 1,14 | |
| | PL | 885 | 8 (0,9%) | (0,39; 3,41) | - |
| Zaburzenia układu nerwowego ogółem# | OLOres _{5µg} | 876 | 8 (0,9%) | OR _{Peto} 0,73 | |
| | PL | 885 | 11 (1,2%) | (0,25; 2,01) | - |
| ▪ Ból głowy# | OLOres _{5µg} | 876 | 3 (0,3%) | OR _{Peto} 0,30 | |
| | PL | 885 | 10 (1,1%) | (0,05; 1,17) | - |
| Zaburzenia sercowe ogółem# | OLOres _{5µg} | 876 | 12 (1,4%) | 1,01 | |
| | PL | 885 | 12 (1,4%) | (0,41; 2,47) | - |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem# | OLOres _{5µg} | 876 | 21 (2,4%) | 0,61 | |
| | PL | 885 | 34 (3,8%) | (0,34; 1,10) | - |
| ▪ Zaostrzenia POChP/ pogorszenie choroby# | OLOres _{5µg} | 876 | 12 (1,4%) | OR _{Peto} 2,44 | |
| | PL | 885 | 5 (0,6%) | (0,0,80; 8,90) | |
| ▪ Kaszel# | OLOres _{5µg} | 876 | 1 (0,1%) | OR _{Peto} 0,08 | NNT 74 (42; 159) |
| | PL | 885 | 13 (1,5%) | (0,002; 0,51) | |
| Zaburzenia żołądka i jelit ogółem# | OLOres _{5µg} | 876 | 9 (1,0%) | OR _{Peto} 0,91 | |
| | PL | 885 | 10 (1,1%) | (0,33; 2,50) | - |
| AEs prowadzące do rezygnacji z badania | OLOres _{5µg} | 876 | 54 (6,2%) | 0,72 | |
| | PL | 885 | 74 (8,4%) | (0,49; 1,05) | - |
| Ciężkie AEs: | OLOres _{5µg} | 876 | 138 (15,8%) | 0,95 | |
| | PL | 885 | 145 (16,4%) | (0,73; 1,24) | - |
| ▪ Zgony (podczas leczenia) | OLOres _{5µg} | 876 | 13 (1,5%) | 1,01 | |
| | PL | 885 | 13 (1,5%) | (0,43; 2,38) | - |
| ▪ Bezpośrednio zagrażające życiu | OLOres _{5µg} | 876 | 6 (0,7%) | OR _{Peto} 0,68 | |
| | PL | 885 | 9 (1,0%) | (0,24; 1,87) | - |
| ▪ Prowadzących do upośledzenia | OLOres _{5µg} | 876 | 1 (0,1%) | OR _{Peto} 1,01 | |
| | PL | 885 | 1 (0,1%) | (0,06; 16,17) | - |
| ▪ Wymagające hospitalizacji | OLOres _{5µg} | 876 | 122 (13,9%) | 0,96 | |
| | PL | 885 | 128 (14,5%) | (0,73; 1,26) | - |
| ▪ Przedłużające hospitalizację | OLOres _{5µg} | 876 | 4 (0,5%) | OR _{Peto} 0,81 | |
| | PL | 885 | 5 (0,6%) | (0,16; 3,77) | - |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków. **Zdefiniowane przez badacza jako mające związek z zastosowanym leczeniem. W tabeli wyniki zaczerpnięto z publikacji pełnotekstowej [24], chyba że zaznaczono inaczej. #Dane z suplementu do publikacji pełnotekstowej [25].

W oparciu o przeprowadzoną analizę danych **ilorazy szans wystąpienia zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem oraz kaszlu** wynoszą odpowiednio 0,79 (95% CI: 0,65; 0,96) oraz 0,08 (95% 0,002; 0,51), w obu przypadkach $p < 0,05$ i **wskazują na znamienność statystyczną pomiędzy analizowanymi grupami, na korzyść grupy otrzymującej OLOres_{5µg}**. Obliczone ryzyka względne wystąpienia zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem oraz kaszlu wynoszą $RR = 0,87$ (95% CI: 0,77; 0,97) oraz $RR = 0,08$ (95% CI: 0,01; 0,46). Parametry NNT wynoszą 18 (95% CI: 10; 95) oraz 74 (95%: 42; 159), co oznacza, że lecząc 18 i 74 pacjentów OLOres_{5µg} zamiast placebo w ocenianym okresie obserwacji (48 tygodni) można spodziewać się uniknięcia jednego przypadku zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem oraz kaszlu. Dodatkowo należy podkreślić, iż wysoka górna granica przedziału ufności (w obu przypadkach) pozwala wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

Z kolei iloraz szans wystąpienia zakażenia i infekcji ogółem wynosi 1,25 (95% CI: 1,02; 1,52), $p < 0,05$ i wskazuje na znamienność statystyczną pomiędzy analizowanymi grupami, na korzyść grupy otrzymującej placebo. Obliczone ryzyko względne wystąpienia zakażenia i infekcji ogółem wynosi $RR = 1,15$ (95% CI: 1,02; 1,31). Parametr NNH wynosi 20 (95% CI: 11; 183), co oznacza,

że lecząc 20 pacjentów OLOres_{5μg} zamiast placebo w ocenianym okresie obserwacji (48 tygodni) można spodziewać się wystąpienia jednego przypadku zakażenia i infekcji ogółem. 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.

Na podstawie przeprowadzonej analizy danych obliczone ilorazy szans (OR lub OR_{Peto}) wystąpienia pozostałych ocenianych powyżej poszczególnych zdarzeń niepożądanych (jakichkolwiek AEs ogółem w tym: zaburzenia układu nerwowego ogółem, w tym również ból głowy, zaburzenia sercowe ogółem, zaostrzenia POChP/ pogorszenie choroby, kaszel, zaburzenia żołądka i jelit ogółem, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki podskórnej, zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania, AEs związanych z zastosowanym leczeniem ogółem w tym również: zakażenia i infekcje ogółem, zaburzenia układu nerwowego ogółem w tym również ból głowy, zaburzenia sercowe ogółem, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem w tym również zaostrzenia POChP/ pogorszenie choroby, zaburzenia żołądka i jelit ogółem, AEs prowadzących do rezygnacji z badania, ciężkich AEs takich jak zgony podczas leczenia, SAEs bezpośrednio zagrażających życiu, SAEs prowadzących do upośledzenia, SAEs wymagających hospitalizacji, SAEs przedłużających hospitalizację oraz innych SAEs) wskazują na brak znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami (OLOres_{5μg} vs placebo).

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu

Tabela 43.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu; OLOres_{5μg} vs placebo; (badania o akronimach 1222.11, 1222.12, 1222.13 oraz 1222.14) na podstawie analizy zbiorczej McGarvey 2015

| Parametr | I | N | n | OR/ OR _{Peto} (95% CI)* | NNH/ NNT (95% CI)* |
|---|-----------------------|-----|-----------|---|-----------------------|
| Jakiegokolwiek AEs prowadzące do zgonu ogółem | OLOres _{5μg} | 876 | 13 (1,5%) | 1,01 (0,43; 2,38) | - |
| | PL | 885 | 13 (1,5%) | | |
| ▪ Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: zaostrzenia POChP | OLOres _{5μg} | 876 | 9 (1,0%) | 2,29 (0,63; 10,19) | - |
| | PL | 885 | 4 (0,5%) | | |
| ▪ Zakażenia i infekcje: zapalenia płuc | OLOres _{5μg} | 876 | 0 (0,0%) | - | - |
| | PL | 885 | 0 (0,0%) | | |
| ▪ Zaburzenia serca i naczyń krwionośnych, w tym nagły zgon# | OLOres _{5μg} | 876 | 2 (0,2%) | 0,34 (0,03; 1,88) | - |
| | PL | 885 | 6 (0,7%) | | |
| ▪ Nowotwory: płuc, krtani, przelyku, pęcherza moczowego lub raka wątroby | OLOres _{5μg} | 876 | 2 (0,2%) | OR _{Peto} 7,47 (0,47; 119,59) | - |
| | PL | 885 | 0 (0,0%) | | |
| ▪ Zgon z nieznanymi przyczyn | OLOres _{5μg} | 876 | 0 (0,0%) | OR _{Peto} 0,14 (0,01; 1,31) | - |
| | PL | 885 | 3 (0,3%) | | |
| ▪ Inne: samobójstwo, ukąszenie przez stawonogi | OLOres _{5μg} | 876 | 0 (0,0%) | - | - |
| | PL | 885 | 0 (0,0%) | | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków. #Włączając: nagłe zgony /zgony z przyczyn sercowych, zastoinowa niewydolność serca, udar naczyniowy mózgu; tętniak lub pęknięcie aorty.

W oparciu o przeprowadzone analizy obliczone ilorazy szans (OR lub OR_{Peto}) wystąpienia wszystkich ocenianych powyżej zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu (jakichkolwiek AEs ogółem, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia takie jak zaostrzenia POChP, zaburzenia serca i naczyń krwionośnych w tym nagły zgon, nowotwory płuc, krtani, przelyku, pęcherza moczowego lub rak wątroby, zgony z nieznanymi przyczyn) wskazują na brak znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami (OLOres_{5μg} vs placebo). Warto również mieć na uwadze, że **w żadnej z analizowanych grup (OLOres_{5μg} oraz placebo) nie**

raportowano wystąpienia zgonu z powodu: zakażeń i infekcji takich jak zapalenie płuc oraz innych przyczyn takich jak samobójstwo czy ukąszenie przez stawonogi.

MACE

Tabela 44.

MACE; OLOres_{5μg} vs placebo; (badania o akronimach 1222.11, 1222.12, 1222.13 oraz 1222.14) na podstawie analizy zbiorczej McGarvey 2015

| Parametr | I | N | n | OR/ OR _{Peto} (95% CI)* | NNH/NNT (95% CI)* |
|--|-----------------------------|-----|-----------|-------------------------------------|----------------------|
| MACE zakończone zgonem**: | OLOres_{5μg} | 876 | 3 (0,3%) | 0,38 | - |
| | PL | 885 | 8 (0,9%) | (0,06; 1,58) | - |
| ▪ Zaburzenia serca SOC (ang. fatal) | OLOres_{5μg} | 876 | 2 (0,2%) | OR _{Peto} 0,68 | - |
| | PL | 885 | 3 (0,3%) | (0,12; 3,91) | - |
| ▪ Zaburzenia naczyniowe SOC (ang. fatal) | OLOres_{5μg} | 876 | 0 (0,0%) | OR _{Peto} 0,14 | - |
| | PL | 885 | 1 (0,1%) | (0,003; 6,89) | - |
| ▪ SMQ choroba niedokrwienna serca, sub-SMQ zawał mięśnia sercowego*** | OLOres_{5μg} | 876 | 0 (0,0%) | OR _{Peto} 0,14 | - |
| | PL | 885 | 1 (0,1%) | (0,003; 6,89) | - |
| ▪ Udar (PV) | OLOres_{5μg} | 876 | 0 (0,0%) | OR _{Peto} 0,4 | - |
| | PL | 885 | 1 (0,1%) | (0,003; 6,89) | - |
| ▪ Nagły zgon (PT) | OLOres_{5μg} | 876 | 0 (0,0%) | OR _{Peto} 0,14 | - |
| | PL | 885 | 1 (0,1%) | (0,003; 6,89) | - |
| ▪ Zgon z przyczyn sercowych (PT) | OLOres_{5μg} | 876 | 0 (0,0%) | - | - |
| | PL | 885 | 0 (0,0%) | - | - |
| ▪ Nagły zgon z przyczyn sercowych (PT) | OLOres_{5μg} | 876 | 1 (0,1%) | OR _{Peto} 7,47 | - |
| | PL | 885 | 0 (0,0%) | (0,15; 376,25) | - |
| ▪ Zgon (PT) | OLOres_{5μg} | 876 | 0 (0,0%) | OR _{Peto} 0,14 | - |
| | PL | 885 | 2 (0,2%) | (0,01; 2,19) | - |
| MACE ogółem: | OLOres_{5μg} | 876 | 10 (1,1%) | 0,41 | NNT 64 |
| | PL | 885 | 24 (2,7%) | (0,18; 0,91) | (34; 332) |
| ▪ Zaburzenia serca SOC (ang. fatal) | OLOres_{5μg} | 876 | 2 (0,2%) | OR _{Peto} 0,68 | - |
| | PL | 885 | 3 (0,3%) | (0,12; 3,91) | - |
| ▪ Zaburzenia naczyniowe SOC (ang. fatal) | OLOres_{5μg} | 876 | 0 (0,0%) | OR _{Peto} 0,14 | - |
| | PL | 885 | 1 (0,1%) | (0,003; 6,89) | - |
| ▪ SMQ choroba niedokrwienna serca, sub-SMQ zawał mięśnia sercowego*** | OLOres_{5μg} | 876 | 4 (0,5%) | 0,45 | - |
| | PL | 885 | 9 (1,0%) | (0,10; 1,61) | - |
| ▪ Udar (PV) | OLOres_{5μg} | 876 | 3 (0,3%) | 0,27 | - |
| | PL | 885 | 11 (1,2%) | (0,05; 1,04) | - |
| ▪ Nagły zgon (PT) | OLOres_{5μg} | 876 | 0 (0,0%) | OR _{Peto} 0,14 | - |
| | PL | 885 | 1 (0,1%) | (0,003; 6,89) | - |
| ▪ Zgon z przyczyn sercowych (PT) | OLOres_{5μg} | 876 | 0 (0,0%) | - | - |
| | PL | 885 | 0 (0,0%) | - | - |
| ▪ Nagły zgon z przyczyn sercowych (PT) | OLOres_{5μg} | 876 | 1 (0,1%) | OR _{Peto} 7,47 | - |
| | PL | 885 | 0 (0,1%) | (0,15; 376,25) | - |

*Obliczone na podstawie dostępnych danych przez Analityków. **Włączając zgon z nieznaną przyczyną. ***Każy zawał mięśnia sercowego. MACE = major adverse cardiac event; SOC = System Organ Class; SMQ = Special MedDRA Query; PV = pharmacovigilance (sponsor-defined end point); PT = Preferred Term.

Na podstawie przeprowadzonej analizy danych obliczone ilorazy szans (OR lub OR_{Peto}) wystąpienia prawie wszystkich ocenianych powyżej poważnych sercowo-naczyniowych działań niepożądanych (MACE zakończone zgonem, w tym również: zaburzenia serca SOC, zaburzenia naczyniowe SOC, SMQ choroba niedokrwienna sera lub sub-SMQ zawał mięśnia sercowego, udar, nagły zgon, nagły zgon z przyczyn sercowych; MACE ogółem takich jak: zaburzenia serca SOC, zaburzenia naczyniowe SOC, SMQ choroba niedokrwienna sera lub sub-SMQ zawał mięśnia sercowego, udar, nagły zgon, nagły zgon z przyczyn sercowych) wskazują na brak znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami (OLOres_{5μg} vs placebo). Warto również zaznaczyć, że w żadnej z analizowanych grup (OLOres_{5μg} oraz placebo) nie raportowano wystąpienia: **MACE zakończone zgonem z przyczyn sercowych oraz MACE ogółem - zgon z przyczyn sercowych.** Z kolei w oparciu o przeprowadzoną analizę danych **iloraz szans wystąpienia MACE**

ogółem wynosi 0,41 (95% CI: 0,18; 0,91), $p < 0,05$ i **wskazuje na znamienność statystyczną pomiędzy analizowanymi grupami, na korzyść grupy otrzymującej OLOres_{5μg}**. Obliczone ryzyko względne wystąpienia MACE ogółem wynosi $RR = 0,42$ (95% CI: 0,21; 0,86). Parametr NNT wynosi 64 (95% CI: 34; 332), co oznacza, że lecząc 64 pacjentów OLOres_{5μg} zamiast placebo w ocenianym okresie obserwacji (48 tygodni) można spodziewać się uniknięcia jednego przypadku MACE ogółem. 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.

Zdarzenia niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym

Tabela 45.

Zdarzenia niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym; OLOres_{5μg} vs placebo; (badania o akronimach 1222.11, 1222.12, 1222.13 oraz 1222.14) na podstawie analizy zbiorczej McGarvey 2015

| Parametr | | I | N | n | OR (95% CI)* | NNH/NNT (95% CI)* |
|--|-----------------------|-----|----|--------|-----------------|----------------------|
| AEs według SOC/PT u >2% pacjentów | | | | | | |
| ▪ Zaburzenia serca | OLOres _{5μg} | 876 | 69 | (7,9%) | 1,04 | - |
| | PL | 885 | 67 | (7,6%) | (0,72; 1,51) | |
| ▪ Zaburzenia naczyniowe: | OLOres _{5μg} | 876 | 50 | (5,7%) | 1,08 | - |
| | PL | 885 | 47 | (5,3%) | (0,70; 1,66) | |
| Nadciśnienie | OLOres _{5μg} | 876 | 23 | (2,6%) | 0,77 | - |
| | PL | 885 | 30 | (3,4%) | (0,42; 1,38) | |
| Ciężkie AEs** | | | | | | |
| ▪ Zaburzenia serca | OLOres _{5μg} | 876 | 19 | (2,2%) | 0,73 | - |
| | PL | 885 | 26 | (2,9%) | (0,38; 1,39) | |
| ▪ Zaburzenia naczyniowe | OLOres _{5μg} | 876 | 8 | (0,9%) | 1,01 | - |
| | PL | 885 | 8 | (0,9%) | (0,38; 2,70) | |
| Zdarzenia sercowo-naczyniowe u >2% pacjentów | | | | | | |
| ▪ SMQ zaburzenia rytmu serca – sub-SMQ zaburzenia rytmu serca (synonimy) | OLOres _{5μg} | 876 | 49 | (5,6%) | 1,36 | - |
| | PL | 885 | 37 | (4,2%) | (0,86; 2,16) | |
| ▪ SMQ zaburzenia rytmu serca – sub-SMQ zaburzenia tachyarytmii | OLOres _{5μg} | 876 | 31 | (3,5%) | 1,05 | - |
| | PL | 885 | 30 | (3,4%) | (0,61; 1,81) | |
| ▪ Kołatanie serca*** | OLOres _{5μg} | 876 | 14 | (1,6%) | 1,09 | - |
| | PL | 885 | 13 | (1,5%) | (0,47; 2,53) | |
| ▪ SMQ zaburzenia rytmu serca – sub-SMQ zaburzenia tachyarytmii komorowej | OLOres _{5μg} | 876 | 17 | (1,9%) | 1,93 | - |
| | PL | 885 | 9 | (1,0%) | (0,81; 4,93) | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków. **Nie odnotowano PT z częstością >2%. *** Predefiniowane według sponsora standardowych przez sponsora zapytań MedDRA. SOC = System Organ Class. SMQ = Special MedDRA Query. PT = Preferred Term.

W oparciu o przeprowadzone analizy obliczone ilorazy szans wystąpienia wszystkich ocenianych powyżej zdarzeń niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym (AEs według SOC/PT u >2% pacjentów: zaburzenia serca, zaburzenia naczyniowe, nadciśnienie; SAEs: zaburzenia serca, zaburzenia naczyniowe; zdarzenia sercowo-naczyniowe u >2% pacjentów: SMQ zaburzenia rytmu serca – sub-SMQ zaburzenia rytmu serca, SMQ zaburzenia rytmu serca – sub-SMQ zaburzenia tachyarytmii, kołatanie serca, SMQ zaburzenia rytmu serca – sub-SMQ zaburzenia tachyarytmii komorowej) wskazują na brak znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami (OLOres_{5μg} vs placebo).

Sercowe, naczyniowe oraz ciężkie zdarzenia niepożądane

Tabela 46.

Sercowe, naczyniowe oraz ciężkie zdarzenia niepożądane w podziale na subpopulacje mające zaburzenia serca w przeszłości lub bez historii ww. zaburzeń; OLOres_{5µg} vs placebo; (badania o akronimach 1222.11, 1222.12, 1222.13 oraz 1222.14) na podstawie analizy zbiorczej McGarvey 2015

| Parametr | I | N | n | OR/ OR _{Peto} (95% CI)* | NNH/NNT (95% CI)* |
|---|-----------------------|-----|-------------|-------------------------------------|----------------------|
| Subpopulacja pacjentów z zaburzeniami serca w przeszłości (w okresie wyjściowym) | | | | | |
| Zdarzenia niepożądane ogółem: | OLOres _{5µg} | 219 | 162 (74,0%) | 0,97 | - |
| | PL | 204 | 152 (74,5%) | (0,61; 1,54) | - |
| ▪ Zaburzenia serca | OLOres _{5µg} | 219 | 34 (15,5%) | 1,45 | - |
| | PL | 204 | 23 (11,3%) | (0,79; 2,68) | - |
| ▪ Zaburzenia naczyniowe | OLOres _{5µg} | 219 | 21 (9,6%) | 1,34 | - |
| | PL | 204 | 15 (7,4%) | (0,63; 2,87) | - |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem | OLOres _{5µg} | 219 | 43 (19,6%) | 1,18 | - |
| | PL | 204 | 35 (17,2%) | (0,70; 2,00) | - |
| ▪ Zaburzenia serca | OLOres _{5µg} | 219 | 12 (5,5%) | 1,12 | - |
| | PL | 204 | 10 (4,9%) | (0,43; 2,98) | - |
| ▪ Zaburzenia naczyniowe | OLOres _{5µg} | 219 | 5 (2,3%) | 1,17 | - |
| | PL | 204 | 4 (2,0%) | (0,25; 5,97) | - |
| Subpopulacja pacjentów bez zaburzeń serca w przeszłości (w okresie wyjściowym) | | | | | |
| Zdarzenia niepożądane ogółem: | OLOres _{5µg} | 657 | 460 (70,0%) | 1,01 | - |
| | PL | 681 | 475 (69,8%) | (0,80; 1,29) | - |
| ▪ Zaburzenia serca | OLOres _{5µg} | 657 | 35 (5,3%) | 0,81 | - |
| | PL | 681 | 44 (6,5%) | (0,5; 1,32) | - |
| ▪ Zaburzenia naczyniowe | OLOres _{5µg} | 657 | 29 (4,4%) | 0,94 | - |
| | PL | 681 | 32 (4,7%) | (0,54; 1,62) | - |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem | OLOres _{5µg} | 657 | 95 (14,5%) | 0,88 | - |
| | PL | 681 | 110 (16,2%) | (0,64; 1,20) | - |
| ▪ Zaburzenia serca | OLOres _{5µg} | 657 | 7 (1,1%) | 0,45 | - |
| | PL | 681 | 16 (2,3%) | (0,15; 1,16) | - |
| ▪ Zaburzenia naczyniowe | OLOres _{5µg} | 657 | 3 (0,5%) | OR _{Peto} 0,78 | - |
| | PL | 681 | 4 (0,6%) | (0,18; 3,44) | - |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków.

Na podstawie przeprowadzonej analizy danych obliczone ilorazy szans (OR lub OR_{Peto}) wystąpienia wszystkich ocenianych powyżej sercowych, naczyniowych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych w podziale na subpopulacje mające zaburzenia serca w przeszłości lub bez historii ww. zaburzeń (zdarzenia niepożądane ogółem, w tym również zaburzenia serca, zaburzenia naczyniowe oraz SAEs, w tym również zaburzenia serca, zaburzenia naczyniowe) wskazują na brak znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami (OLOres_{5µg} vs placebo).

Tabela 47.

Sercowe, naczyniowe oraz ciężkie zdarzenia niepożądane w podziale na subpopulacje pacjentów przyjmujących lub nieprzyjmujących leczenie towarzyszące β-blokerami; OLOres_{5µg} vs placebo; (badania o akronimach 1222.11, 1222.12, 1222.13 oraz 1222.14) na podstawie analizy zbiorczej McGarvey 2015

| Parametr | I | N | n | OR/ OR _{Peto} (95% CI)* | NNH/NNT (95% CI)* |
|---|-----------------------|----|------------|-------------------------------------|----------------------|
| Subpopulacja pacjentów otrzymujących leczenie towarzyszące β-blokerami | | | | | |
| Zdarzenia niepożądane ogółem: | OLOres _{5µg} | 81 | 65 (80,2%) | 1,09 | - |
| | PL | 90 | 71 (78,9%) | (0,48; 2,47) | - |
| ▪ Zaburzenia serca | OLOres _{5µg} | 81 | 17 (21,0%) | 0,77 | - |
| | PL | 90 | 23 (25,6%) | (0,35; 1,67) | - |
| ▪ Zaburzenia naczyniowe | OLOres _{5µg} | 81 | 12 (14,8%) | 1,56 | - |
| | PL | 90 | 9 (10,0%) | (0,57; 4,47) | - |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem: | OLOres _{5µg} | 81 | 23 (28,4%) | 0,93 | - |
| | PL | 90 | 27 (30,0%) | (0,45; 1,89) | - |
| ▪ Zaburzenia serca | OLOres _{5µg} | 81 | 8 (9,9%) | 0,79 | - |
| | PL | 90 | 11 (12,2%) | (0,26; 2,29) | - |
| ▪ Zaburzenia naczyniowe | OLOres _{5µg} | 81 | 3 (3,7%) | 1,69 | - |
| | PL | 90 | 2 (2,2%) | (0,19; 20,69) | - |

| Parametr | I | N | n | OR/ OR _{Peto} (95% CI)* | NNH/NNT (95% CI)* |
|---|-----------------------------|-----|-------------|-------------------------------------|----------------------|
| Subpopulacja pacjentów nie otrzymujących leczenie towarzyszące β-blokerami | | | | | |
| Zdarzenia niepożądane ogółem: | OLOres_{5μg} | 766 | 522 (72,1%) | 0,82 | - |
| | PL | 766 | 553 (72,2%) | (0,66; 1,03) | |
| ▪ Zaburzenia serca | OLOres_{5μg} | 766 | 50 (6,5%) | 1,15 | - |
| | PL | 766 | 44 (5,7%) | (0,74; 1,78) | |
| ▪ Zaburzenia naczyniowe | OLOres_{5μg} | 766 | 38 (5,0%) | 1,0 | - |
| | PL | 766 | 38 (5,0%) | (0,61; 1,63) | |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem | OLOres_{5μg} | 766 | 115 (15,0%) | 0,97 | - |
| | PL | 766 | 118 (15,4%) | (0,73; 1,30) | |
| ▪ Zaburzenia serca | OLOres_{5μg} | 766 | 11 (1,4%) | 0,73 | - |
| | PL | 766 | 15 (2,0%) | (0,30; 1,71) | |
| ▪ Zaburzenia naczyniowe | OLOres_{5μg} | 766 | 5 (0,7%) | OR _{Peto} 0,83 | - |
| | PL | 766 | 6 (0,8%) | (0,25; 2,73) | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków.

W oparciu o przeprowadzone analizy obliczone ilorazy szans (OR lub OR_{Peto}) wystąpienia wszystkich ocenianych powyżej sercowych, naczyniowych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych w podziale na subpopulacje pacjentów przyjmujących lub nieprzyjmujących leczenie towarzyszące β-blokerami (zdarzenia niepożądane ogółem, w tym również zaburzenia serca, zaburzenia naczyniowe oraz SAEs, w tym również zaburzenia serca, zaburzenia naczyniowe) wskazują na brak znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami (OLOres_{5μg} vs placebo).

Rezygnacje z badania

Tabela 48.

Rezygnacje z badania; OLOres_{5μg} vs placebo; (badania o akronimach 1222.11, 1222.12, 1222.13 oraz 1222.14) na podstawie analizy zbiorczej McGarvey 2015

| Parametr | I | N | n | OR (95% CI)* | NNT (95% CI)* |
|-----------------------------|-----------------------------|-----|--------------|---------------------|------------------|
| Rezygnacje z badania | OLOres_{5μg} | 876 | 132* (15,1%) | 0,61 | 14 |
| | PL | 885 | 199* (22,5%) | (0,48; 0,79) | (10; 27) |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków.

W oparciu o przeprowadzoną analizę danych **iloraz szans wystąpienia rezygnacji z badania** wynosi 0,61 (95% CI: 0,48; 0,79), $p < 0,05$ i **wskazuje na znamienność statystyczną pomiędzy analizowanymi grupami, na korzyść grupy otrzymującej OLOres_{5μg}**. Obliczone ryzyko względne wystąpienia rezygnacji z badania wynosi $RR = 0,67$ (95% CI: 0,55; 0,82). Parametr NNT wynosi 14 (95% CI: 10; 27), co oznacza, że lecząc 14 pacjentów OLOres_{5μg} zamiast placebo w ocenianym okresie obserwacji (48 tygodni) można spodziewać się uniknięcia jednego przypadku rezygnacji z badania.

8. WNIOSKI

Celem raportu jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Striverdi Respimat® (olodaterol w postaci roztworu do inhalacji, OLOres) stosowanego jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). W ramach analizy głównej porównanie efektywności klinicznej olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji (OLOres) w przedmiotowym wskazaniu zostało przeprowadzone względem: formoterolu [komparator główny]. Ponadto, dodatkowo zostało przeprowadzone porównanie efektywności klinicznej OLOres oraz tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) [komparator dodatkowy] – wyniki tego porównania zostały przedstawione w załączniku do niniejszej analizy (rozdział 11.8.). Oba komparatory (główny i dodatkowy) zostały wybrane w oparciu o Analizę Problemu Decyzyjnego (APD) i stanowią refundowane we wnioskowanym wskazaniu technologie opcjonalne.

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

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), na podstawie definicji przedstawionej w Zaleceniach Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP) z 2014 roku, jest przewlekłą chorobą cechującą się utrwalonym ograniczeniem przepływu powietrza przez dolne drogi oddechowe, które zwykle postępuje oraz jest związane z nadmierną reakcją zapalną w oskrzelach i płucach w odpowiedzi na szkodliwe działanie gazów oraz pyłów (w Polsce najczęściej dymu tytoniowego). W definicji zaznaczono, że POChP jest chorobą poddającą się profilaktyce i leczeniu [47]. Zaostrzenia oraz występowanie chorób współistniejących wpływają na przebieg POChP u poszczególnych chorych [47]. Co istotne, POChP jest chorobą powszechną, niestety w poradniach podstawowej opieki zdrowotnej często pozostaje nierozpoznana [49].

Ze względu na przewlekły i postępujący charakter przewlekłej obturacyjnej choroby płuc zaleca się długotrwałe stosowanie leczenia podtrzymującego (wytyczne GOLD 2015 [48]), którego zasadniczą formę stanowi zastosowanie leków rozszerzających drogi oskrzelowe.

Olodaterol wykazuje wysokie powinowactwo i wysoką selektywność w stosunku do ludzkiego receptora beta₂-adrenergicznego. Badania *in vitro* wykazały, że olodaterol ma 241-krotnie większą aktywność beta₂-mimetyków w porównaniu z receptorami beta₁-adrenergicznymi i 2299-krotnie większą aktywność agonisty w porównaniu z receptorami beta₃-adrenergicznymi. Związek wywiera swoje działanie farmakologiczne przez wiązanie i aktywację receptorów beta₂-adrenergicznych po podaniu wziewnym. Aktywacja tych receptorów w drogach oddechowych powoduje stymulację wewnątrzkomórkowej cyklazy adenylowej, enzymu, który pośredniczy w syntezie 3',5'-cyklicznego adenozynomonofosforanu (cAMP). Podwyższone stężenie cAMP wywołuje rozszerzenie oskrzeli przez rozluźnienie komórek mięśni gładkich dróg oddechowych. Olodaterol wykazuje przedkliniczny profil długo działającego beta₂-mimetyku (LABA) o szybkim początku działania i czasie działania wynoszącym co najmniej 24 godziny. Produkt leczniczy Striverdi Respimat® przeznaczony jest wyłącznie do stosowania wziewnego. Dwa rozpylenia z inhalatora Respimat odpowiadają jednej dawce leczniczej. Dawką zalecaną jest 5 mikrogramów olodaterolu podawane jako dwa rozpylenia z inhalatora Respimat, raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia. Wskazaniem do stosowania

OLOres jest podane go jako leku rozszerzającego oskrzela w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), wyłącznie u osób dorosłych, w wieku co najmniej 18 lat. Zgodnie z zapisem w ChPL stosowanie produktu leczniczego Striverdi Respimat® u dzieci i młodzieży (poniżej 18 roku życia) nie jest właściwe [19].

Mając na uwadze mechanizm działania leku, dawkowanie, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, specyfikę choroby jak również standardy i wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu adekwatnymi komparatorami dla ocenianej interwencji wnioskowanej jest formoterol (komparator główny) oraz tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (komparator dodatkowy).

8.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej

Badania wtórne (przeglądy systematyczne, raporty HTA):

- w wyniku przeprowadzonego (do dn.: 08.06.2015 r.) wyszukiwania w medycznych bazach danych zidentyfikowano dwa badanie wtórne spełniające predefiniowane kryteria włączenia w ramach niniejszej analizy efektywności klinicznej *Deeks 2015* (przegląd systematyczny bez metaanalizy) oraz *NICE 2015* (raport HTA); w opracowaniach tych uwzględniono badania kliniczne (RCT) porównujące m.in. OLOres_{5µg} względem FOR_{24µg} lub placebo;
- we włączonych badaniach wtórnych uwzględniono m.in. wyniki badań o akronimach *1222.13* i *1222.14*, porównujących OLOres_{5µg} z FOR_{24µg} (oraz placebo) oraz dodatkowo w przeglądzie systematycznym *Deeks 2015* wspomniano (bez przedstawienia wyników i wniosków) o badaniach RCT porównujących OLOres_{5µg} z TIOres_{5µg} (badania o akronimach *1237.5* i *1237.6*);
- ponadto w obu zidentyfikowanych badaniach wtórnych uwzględniono również badania RCT porównujące OLOres_{5µg} z placebo (badania o akronimach *1222.11* i *1222.12* – badania omówiono w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa), jak również inne badania RCT dotyczące OLOres, które nie spełniały predefiniowanych kryteriów włączenia w ramach niniejszego opracowania;
- należy zaznaczyć, że zgodnie z podejściem autorów badań o akronimach *1222.13* i *1222.14*, autorzy uwzględnionych badań wtórnych skupili się na porównaniu OLOres z placebo oraz FOR z placebo a nie porównywali oni obu aktywnych terapii ze sobą;
- ogólne wnioski z badań wtórnych *Deeks 2015* i *NICE 2015* wykazują, że olodaterol jest skutecznym i ogólnie dobrze tolerowanym lekiem rozszerzającym oskrzela, stosowanym w terapii podtrzymującej dorosłych pacjentów z POChP; jak podkreślają autorzy raportu HTA (*NICE 2015*) na podstawie wyników porównujących OLO vs placebo i FOR vs placebo, pomimo iż olodaterol przyczynia się do porównywalnej do FOR poprawy w zakresie czynności płuc, niewiele jest dostępnych dowodów umożliwiających jego bezpośrednie porównanie z innymi lekami z grupy LABA lub LAMA w leczeniu chorych z POChP (szczególnie w zakresie wyników zorientowanych na pacjenta takich jak zaostrzenia, duszność czy jakość życia); zdarzenia niepożądane raportowane w uwzględnionych

badaniach RCT miały od łagodnego do umiarkowanego nasilenia; najczęściej występującymi AEs zaistniałymi w czasie leczenia były zdarzenia oddechowe takie jak zaostrzenia POChP, kaszel oraz duszności; co istotne w omawianych badaniach RCT nie raportowano nowych, niespodziewanych AEs; najwygodniejszym sposobem stosowania OLOres jest podanie go raz dziennie; ponadto warto zaznaczyć, że jest to lek szybko działający (po 5 min od inhalacji), którego efekt działania (po jednorazowym podaniu) utrzymuje się do 24 godzin;

- wyniki i wnioski przedstawione w badaniach wtórnych Deeks 2015 (przegląd systematyczny bez metaanalizy) oraz NICE 2015 (raport HTA) okazały się zbieżne z wynikami i wnioskami uzyskanymi w ramach niniejszej analizy efektywności klinicznej.

Wnioski z analizy porównawczej efektywności klinicznej OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg} (komparator główny) w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z POChP:

- w wyniku przeprowadzonego przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano dwa (bliźniacze) randomizowane, długoterminowe (48 tygodni) badania kliniczne bezpośrednio porównujące zastosowanie OLOres (w dawce 5 µg oraz 10 µg⁵ na dobę) względem FOR (w dawce 24 µg na dobę) lub placebo⁶ w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z POChP (stopień zaawansowania choroby 2-4 GOLD);
- w tabeli poniżej podsumowano wyniki uzyskane w ramach analizowanego porównania.

Tabela 49.
Podsumowanie wyników porównania efektywności klinicznej OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

| Parametr | Wynik [metaanalizy]* | Komentarz |
|---|--|---|
| Skuteczność kliniczna | | |
| Poprawa wartości FEV _{1peak0-3h} (po 12, 24 i 48 tygodniach) | p>0,05 | Wyniki nieistotny statystycznie. |
| Poprawa wartości FEV _{1trough} (po 12, 24** i 48 tygodniach) | | |
| Poprawa wartości FEV _{1AUC0-3h} (po 12, 24** i 48 tygodniach) | | |
| Poprawa wartości FVC _{peak0-3h} (po 12 tygodniach) | WMD=-0,06 (95% CI: -0,11; -3,32E-03), p=0,04 | Wyniki istotny statystycznie na korzyść FOR _{24µg} . |
| Poprawa wartości FVC _{peak0-3h} (po 24 i 48 tygodniach) | p>0,05 | Wyniki nieistotny statystycznie. |
| Poprawa wartości FVC _{trough} (po 12, 24 i 48 tygodniach) | | |
| Poprawa wartości FVC _{AUC0-3h} (po 12 tygodniach) | WMD=-0,06 (95% CI: -0,11; -3,03E-03), p=0,04 | Wyniki istotny statystycznie na korzyść FOR _{24µg} . |
| Poprawa wartości FVC _{AUC0-3h} (po 24 i 48 tygodniach) | p>0,05 | Wyniki nieistotny statystycznie. |
| Średnia liczba - jakichkolwiek, umiarkowanych, wymagających hospitalizacji - zaostrzeń POChP w przeliczeniu na pacjenta w ciągu roku (po 48 tygodniach) | | |

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

⁶ Wyniki dla porównania OLOres_{5µg} z placebo zostały przedstawione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa.

| Parametr | Wynik [metaanalizy]* | Komentarz |
|--|---|---|
| Czas do wystąpienia pierwszego - jakiegokolwiek, umiarkowanego, wymagającego hospitalizacji - zaostrzenia POChP (po 48 tygodniach) | - | Brak możliwości przeprowadzenia analizy statystycznej ze względu na niewystarczającą liczbę danych. |
| Ocena stopnia duszności w skali TDI (po 12, 24 i 48 tygodniach) | p>0,05 | Wyniki nieistotny statystycznie. |
| Ocena stopnia duszności w skali TDI – analiza MMRM, PMM (po 24 tygodniach)^ | | |
| Poprawa oceny stopnia duszności w skali TDI względem wartości początkowych (po 24 tygodniach)^ | | |
| Zużycie leków ratunkowych (ogółem, w ciągu dnia, w ciągu nocy) (po 24 tygodniach) | | |
| Poprawa jakości życia w skali SGRQ w oparciu o analizę MMRM ogółem (po 12, 24 i 48 tygodniach) | | |
| Poprawa jakości życia w skali SGRQ w oparciu o analizę MMRM ogółem (po 24 tygodniach)^ | | |
| Poprawa jakości życia w skali SGRQ w oparciu o analizę MMRM w zakresie oceny: objawów, aktywności, wpływu na życie (po 24 tygodniach)^ | | |
| Wzrost oceny jakości życia w skali SGRQ względem wartości początkowych o co najmniej 4 jednostki (po 24 tygodniach)^ | OR=1,57 (95% CI: 1,20; 2,06), p<0,05 RB=1,28 (95% CI: 1,11; 1,49), NNT=9 (95% CI: 6; 22) | Wyniki istotny statystycznie na korzyść OLOres_{5µg}. |
| Profil bezpieczeństwa (po 48 tygodniach) | | |
| Zgony (w czasie leczenia, w okresie po leczeniu, w okresie po zakończeniu badania) Co najmniej 1 AEs | p>0,05 | Wyniki nieistotny statystycznie. |
| Infekcje i zakażenia ogółem | OR=1,34 (95% CI: 1,02; 1,76), p=0,04 RR=1,21 (95% CI: 1,01; 1,44) NNH=16 (95% CI: 8; 236) | Wyniki istotny statystycznie na korzyść FOR _{24µg} . Wyniki nieistotny klinicznie#. |
| Zapalenie nosa i gardła, infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc Nieżyt żołądka i jelit^^, grypa^^ | p>0,05 | Wyniki nieistotny statystycznie. |
| Infekcja dróg moczowych^^ | OR _{Peto} 7,62 (95% CI: 1,89; 30,82), p<0,05 RR=17,00 (95% CI: 2,11; ∞) NNH=29 (95% CI: 15; 56) | Wyniki istotny statystycznie na korzyść FOR _{24µg} . Wyniki nieistotny klinicznie#. |
| Zaburzenia układu nerwowego ogółem, ból głowy, zawroty głowy^^ | p>0,05 | Wyniki nieistotny statystycznie. |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem, zaostrzenia POChP, duszności | | |
| Kaszel | | |
| Zaburzenia żołądka i jelit ogółem, biegunka | p>0,05 | Wyniki nieistotny statystycznie. |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki podskórnej ogółem, ból pleców, ból mięśni^^ | | |
| Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania ogółem, ból w klatce piersiowej^^, gorączka^^ | | |

| Parametr | Wynik [metaanalizy]* | Komentarz |
|---|---|--|
| SAEs: ogółem, zagrażające życiu, prowadzące do upośledzenia, wymagające hospitalizacji, przedłużające hospitalizację, inne | | |
| AEs zaistniałe w czasie leczenia ogółem | OR=0,52 (95% CI: 0,32; 0,84), p=0,01 RR=0,55 (95% CI: 0,35; 0,86) NNT=21 (95% CI: 12; 73) | Wyniki istotny statystycznie na korzyść OLOres_{5µg} . Wyniki nieistotny klinicznie#. |
| Ciężkie pogorszenie POChP, związane z zastosowanym leczeniem^^, ciężkie migotanie przedsionków, związane z zastosowanym leczeniem^^, ciężkie wydłużenie odstępu QT, odwrócenie załamka T w EKG, ból w klatce piersiowej, związane z zastosowanym leczeniem^^, ciężkie zdarzenia niepożądane, które były związane z zastosowanym leczeniem ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, które były związane z procedurami zaprojektowania badania ogółem | p>0,05 | Wyniki nieistotny statystycznie. |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, zaistniałe w czasie leczenia^^ | OR_{Peto} =0,13 (95% CI: 0,02; 0,78), p<0,05 RR=0,09 (95% CI: 0,00; 0,76) NNT= 47 (95% CI: 21; 202) | Wyniki istotny statystycznie na korzyść OLOres_{5µg} . Wyniki nieistotny klinicznie#. |
| Zaburzenia sercowe ogółem | | |
| Rezygnacje z udziału w badaniu | | |
| Rezygnacje z leczenia z powodu: wystąpienia co najmniej jednego AEs, zaistniałego w okresie leczenia, działań niepożądanych ogółem | p>0,05 | Wyniki nieistotny statystycznie. |
| Zdarzeniu niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – zaostrzenia POChP | | |
| Parametry laboratoryjne, nieprawidłowości wyników badań | Nie zaobserwowano różnic pomiędzy wszystkimi analizowanymi grupami w zakresie wystąpienia nieprawidłowości dotyczących: oznak życiowych, parametrów laboratoryjnych, wyników EKG (w tym za pomocą Holtera) czy wyników badań fizycznych | Możliwe opisowe przedstawienie wyników. |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków. W tabeli powyżej pełne wyniki podawano jedynie w przypadku punktów końcowych istotnych statystycznie. **Główny punkt końcowy badania. ^^Analiza łączna. ^^Wynik z pojedynczego badania. #Wysoka górna granica przedziału ufności wartości parametru NNH pozwala wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

- podsumowując: olodaterol w dawce 5 µg na dobę okazał się porównywalnie skuteczny co formoterol w dawce 24 µg na dobę w zakresie większości analizowanych punktów końcowych; jedyne różnice w skuteczności odnotowano w przypadku takich punktów końcowych jak: wzrost oceny jakości życia w skali SGRQ względem wartości początkowych o co najmniej 4 jednostki (po 24 tygodniach) – **wynik istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji wnioskowanej (OLOres_{5µg})**, poprawa wartości FVC_{peak0-3h} i FVC_{AUC0-3h} (po 12 tygodniach) – **wynik istotny statystycznie na korzyść FOR_{24µg}**; przeprowadzona ocena profilu bezpieczeństwa stosowania OLOres_{5µg} względem FOR_{24µg} wykazała porównywalność obu ocenianych leków; należy zaznaczyć, że **podanie OLOres_{5µg} wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia: kaszlu, AEs zaistniałych w czasie leczenia ogółem oraz ciężkich AEs ogółem zaistniałych w czasie leczenia**; z kolei zastosowanie FOR_{24µg} wiązało się z istotnie

statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia: infekcji i zakażeń ogółem oraz infekcji dróg moczowych; ponadto obserwowane działania niepożądane były zgodne z charakterystyką produktu leczniczego Striverdi Respimat®; nie raportowano wystąpienia żadnych nowych i niespodziewanych zdarzeń/ działań niepożądanych.

Wnioski z analizy efektywności praktycznej OLOres_{5µg} w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z POChP:

- w ramach przeprowadzonego przeszukiwania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań obserwacyjnych;
- należy mieć jednak na uwadze, że ze względu na krótki czas, jaki upłynął od wprowadzenia leku do obrotu, ukończenie i opublikowanie tego typu badań w czasie opracowywania analiz było mało prawdopodobne.

Wnioski z dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa:

- w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa OLOres_{5µg} uwzględniono dane z: ChPL Striverdi Respimat® [19], aktualnego PSUR1 dostarczonego przez Zamawiającego [20], badań wtórnych *Deeks 2015* [1], *NICE 2015* [2], *Roskell 2014* [21]-[23], analizy zbiorczej *McGarvey 2015* [24]-[25a] opisującej badania o akronimach *1222.11* i *1222.12* (*Ferguson 2014* [26]-[34]) oraz *1222.13* i *1222.14* (*Koch 2014* [3]-[9]);
- nie zidentyfikowano danych na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Striverdi Respimat® na stronach EMA, FDA czy URPL;
- przedstawiona w ChPL ocena bezpieczeństwa na podstawie łącznej analizy 6 prowadzonych w grupach równoległych, kontrolowanych placebo badań klinicznych z okresami leczenia pacjentów z POChP wynoszącymi od 4 do 48 tygodni wykazała, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi przy stosowaniu dawki zalecanej olodaterolu (5µg) były zapalenie nosa i gardła, zawroty głowy, nadciśnienie, wysypka oraz bóle stawów; miały one zazwyczaj nasilenie łagodne do umiarkowanego [19];

[REDACTED]

- w oparciu o omówione w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa badania wtórne wykazano, że olodaterol jest lekiem rozszerzającym oskrzela, który jest dobrze tolerowanym przez pacjentów z POChP w terapii podtrzymującej; w dawce zalecanej wynoszącej 5 µg (na dobę) był dobrze tolerowany w ramach przeprowadzonych długoterminowych badań klinicznych; występujące zdarzenia niepożądane (AEs) były

na ogół łagodne lub umiarkowane w nasileniu; najczęściej występującymi AEs były: zapalenie nosa i gardła, infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, ból pleców, infekcja dróg moczowych, wysypka oraz bóle stawów; podanie OLOres nie było związane z nieprawidłowościami w zakresie wyników EKG, oznak życiowych czy parametrów laboratoryjnych;

- w ramach przeprowadzonej analizy zbiorczej *McGarvey 2015* [24]-[25a] opisującej badania o akronimach *1222.11* i *1222.12* (*Ferguson 2014* [26]-[34]) oraz *1222.13* i *1222.14* (*Koch 2014* [3]-[9]) ogólna częstość występowania: zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia (71,2%), ciężkich zdarzeń niepożądanych (16,1%) oraz zgonów (1,7%) była porównywalna pomiędzy wszystkimi porównywanymi grupami; zdarzenia oddechowe i sercowo-naczyniowe w tym również MACE (poważne sercowo-naczyniowe działania niepożądane) były raportowane z podobną częstotliwością w grupach leczenia aktywnego, co w grupie otrzymującej placebo; Autorzy na podstawie przeprowadzonej analizy zbiorczej stwierdzili, że olodaterol (w obu dawkach 5 i 10 µg) dostarczany przez inhalator Respimat® jest równie bezpieczny co placebo w analizowanej populacji chorych (dorosłych pacjentów z umiarkowanym do poważnego POChP); jego podanie nie jest również związane z żadnymi nowymi, niepokojącymi sygnałami ze strony bezpieczeństwa;
- podsumowując, w oparciu o dane przedstawione w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa można stwierdzić, że leczenie olodaterolem w postaci roztworu do inhalacji jest bezpieczną oraz tolerowaną formą leczenia podtrzymującego rozszerzającego oskrzela u pacjentów z POChP, (dawka 5 µg wziewnie, raz na dobę).

8.2. Wnioski końcowe

Wprowadzenie, do leczenia POChP, leków rozszerzających oskrzela stało się dla chorych na POChP szansą na skuteczne łagodzenie objawów choroby, zmniejszenie zapotrzebowania terapii ratunkowej (stosowania leków doraźnych), zwiększenie wydolności wysiłkowej czy poprawę jakości życia. Należy jednak pamiętać, że **nie zawsze poprawa kliniczna stanu chorego będzie związana z polepszeniem w zakresie wyników spirometrycznych** (np. zwiększenie wartości FEV₁).

Bezpośrednie porównanie olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji podawanego w inhalatorze Respimat® w dawce 5 µg raz na dobę z aktywnym, refundowanym komparatorem - formoterolem w dawce 24 µg na dobę (komparator główny) wykazało, iż oceniana interwencja jest lekiem porównywalnie skutecznym.

Przeprowadzona analiza w długim okresie obserwacji/ leczenia (wynoszącym 48 tygodni) wykazała również zbliżony profil bezpieczeństwa ocenianych interwencji. W ramach szerokiej oceny profilu bezpieczeństwa dla większości analizowanych punktów końcowych wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

Ponadto, w grupie otrzymującej OLOres_{5µg} (względem FOR_{24µg}) wykazano istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia: kaszlu, AEs zaistniałych w czasie leczenia ogółem oraz ciężkich AEs ogółem

zaistniałych w czasie leczenia; z kolei zastosowanie FOR_{24μg} wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia: infekcji i zakażeń ogółem oraz infekcji dróg moczowych.

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

Podsumowując, wprowadzając do leczenia chorych na POChP leki rozszerzające oskrzela, takie jak olodaterol, można lepiej kontrolować chorobę. Badania kliniczne potwierdzają skuteczność OLOres w postaci produktu leczniczego Striverdi Respimat® również w długim okresie obserwacji (wynoszącym 48 tygodni). Charakteryzuje się on również korzystnym wskaźnikiem skuteczności do ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń/ działań niepożądanych. Jak wykazano na podstawie uwzględnionych badań RCT porównywane opcje terapeutyczne (OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}) wykazują zbliżoną skuteczność i porównywalny profil bezpieczeństwa u dorosłych pacjentów z POChP w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela.

9. OGRANICZENIA ANALIZY EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ

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

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

Wybrana populacja jest zgodna z populacją analizowaną w niniejszym przeglądzie oraz określoną w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Striverdi Respimat® [19].

W niniejszym przeglądzie uwzględniono wszystkie zidentyfikowane badania pierwotne spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy.

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

Tabela 50.

Zestawienie zidentyfikowanych ograniczeń wraz z komentarzem

| Wskazanie | Rodzaj ograniczenia | Zidentyfikowane ograniczenie | Komentarz |
|---|---|--|---|
| <p>Leczenie podtrzymujące rozszerzające oskrzela u pacjentów (dorosłych) z POChP</p> | <p>Dotyczące analizy efektywności klinicznej (ogółem)</p> | <ul style="list-style-type: none"> brak zidentyfikowania badań obserwacyjnych autorzy raportu do analizy głównej nie włączyli publikacji dostępnych jedynie jako doniesienie konferencyjne (postery, abstrakty, plakaty itp.) jak również publikacji typu list, komentarz. | <ul style="list-style-type: none"> należy jednak mieć na uwadze, że ze względu na krótki czas, jaki upłynął od wprowadzenia leku do obrotu ukończenie i opublikowanie tego typu badań w czasie opracowywania analizy jest mało prawdopodobne. brak uwzględnienia wskazanych rodzajów publikacji wynika z faktu, że wartość dowodowa danych pochodzących m.in. z abstraktów konferencyjnych, posterów itd. jest z definicji niska i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych; ponadto niemożliwa jest do przeprowadzenia ocena wiarygodności tego typu doniesień (często) ze względu na brak wystarczających danych w nich opisanych; istotnym jest jednak fakt, że na etapie systematycznego wyszukiwania odnaleziono abstrakty konferencyjne/ postery/ listy/ komentarze weryfikowano pod kątem identyfikacji nowych badań. nie można przy tym wykluczyć, że w trakcie takich przeliczeń uzyskane wartości różnią się nieznacznie od wartości rzeczywistych; takie podejście jest zgodne z wytycznymi AOTMIT [35]. mimo zidentyfikowanych drobnych różnic należy jednak zaznaczyć, że charakterystyki wyjściowe pacjentów włączonych do analizowanych grup (OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg} w ramach analizy głównej oraz OLOres_{5µg} vs placebo w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa) można uznać za porównywalne pod względem demograficznym i klinicznym w zakresie danego badania, jak również pomiędzy badaniami; w uwzględnionym badaniu wyniki podawano dla różnych populacji: FAS (w zakresie wyników dotyczących skuteczności klinicznej) oraz tzw. <i>treated set</i> (w zakresie profilu bezpieczeństwa); w badaniach podano jednoznacznie, że w ramach porównania OLOres z placebo testowaną hipotezą badawczą była hipoteza <i>superiority</i>; zastosowanie leków dodatkowych może prowadzić do przeszacowania/ niedoszacowania wyników eksperymentu; |
| | <p>Dotyczące randomizowanych badań klinicznych o akronimach 1222.13 i 1222.14 (porównanie OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg} w ramach analizy głównej oraz porównanie OLOres_{5µg} vs placebo w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa)</p> | <ul style="list-style-type: none"> konieczność dokonania przeliczeń wyników uzyskanych przez autorów badań na wartości imputowane do metaanaliz (SE na SD); w analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku: polskim, angielskim, francuskim, niemieckim. zidentyfikowano nieznaczne różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów włączonych do analizowanych grup, które zostały omówione szczegółowo w Tabeli 63. brak przedstawienia wyników (z zakresu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) zgodnie z regułą ITT; brak jednoznacznej informacji o rodzaju testowanej hipotezy badawczej (ang. <i>superiority</i> czy ang. <i>non-inferiority</i>) w zakresie porównania OLOres z FOR; w ramach uwzględnionych badań RCT dopuszczalne było przyjmowanie wszystkich klas leków stosowanych w terapii podtrzymującej rozszerzającej oskrzela; | |

| Wskazanie | Rodzaj ograniczenia | Zidentyfikowane ograniczenie | Komentarz |
|---|---------------------|---|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> w ramach porównania efektywności klinicznej OLOres oraz FOR niemożliwe było przeprowadzenie oceny w zakresie takich punktów końcowych jak: zwykłe wartości FEV₁ i FVC, ocena objawów choroby, 6-minutowy test marszu – 6-WMD oraz stopień dyscypliny terapeutycznej (ang. <i>compliance</i>), ponieważ w ramach badań RCT o akronimach 1222.13 oraz 1222.14 nie analizowano ich (lub nie opisano ich w zidentyfikowanych publikacjach do badań); brak szczegółowego opisu zaślepienia i pozorowania prób klinicznych; brak szczegółowych definicji punktów końcowych z zakresu profilu bezpieczeństwa; wyniki dotyczące parametrów życiowych, wyniki EKG oraz wartości parametrów laboratoryjnych przedstawiono w formie opisowej, uniemożliwiając przeprowadzenie agregacji statystycznej wyników; brak wystarczających danych w zakresie punktów końcowych dotyczących czasu do wystąpienia zaostrzenia POChP, umożliwiających przeprowadzenie analizy statystycznej i obliczenia parametrów m.in. HR brak danych z pojedynczych badań klinicznych w zakresie takich punktów końcowych jak: poprawa oceny stopnia duszności w skali TDI względem wartości początkowych, poprawa jakości życia w skali SGRQ w zakresie oceny – objawów, aktywności oraz wpływu na życie, wzrost oceny jakości życia w skali SGRQ względem wartości początkowych o co najmniej 4 jednostki; wyniki dla podanych punktów końcowych podano łącznie dla obu uwzględnionych badań RCT; zidentyfikowano nieznaczne różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów włączonych do analizowanych grup, które zostały omówione szczegółowo w Tabeli 67; | <ul style="list-style-type: none"> należy jednak zaznaczyć, że ocena skuteczności klinicznej porównywanych interwencji została przeprowadzona w oparciu o inne liczne punkty końcowe (np. w ramach oceny funkcji płuc analizowano wartości: FEV₁AUC_{0-3h}, FEV₁trough, FEV₁peak_{0-3h}, FVC_{AUC_{0-3h}}, FVC_{trough}, FVC_{peak_{0-3h}} stanowiące surogaty dla zwykłych wartości FEV₁ i FVC oraz inne punkty końcowe), które można uznać za wystarczające; ograniczenie nie dotyczy porównania OLOres_{5mg} vs placebo w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa; dodatkowy komentarz w zakresie braku oceny dla wymienianych punktów końcowych przedstawiono w rozdziale 10.3.; - - - nie mniej jednak Analitycy IA odnieśli się do przedstawionych danych w sposób opisowy; ograniczenie nie dotyczy porównania OLOres_{5mg} vs placebo w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa; fakt ten nie uniemożliwił jednak przeprowadzenia analizy statystycznej i wnioskowania w zakresie tych punktów końcowych; ograniczenie nie dotyczy porównania OLOres_{5mg} vs placebo w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa; mimo zidentyfikowanych drobnych różnic należy jednak zaznaczyć, że charakterystyki wyjściowe pacjentów włączonych do analizowanych grup (OLOres_{5mg} vs placebo w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa) można uznać za porównywalne pod względem demograficznym i klinicznym w zakresie danego badania, jak również pomiędzy |
| <p>Dotyczące randomizowanych badań klinicznych o akronimach 1222.11 i 1222.11 (porównanie OLOres_{5mg} vs placebo)</p> | | | |

| Wskazanie | Rodzaj ograniczenia w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa | Zidentyfikowane ograniczenie | Komentarz |
|-----------|--|--|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • brak przedstawienia wyników (z zakresu bezpieczeństwa) zgodnie z regułą ITT; • w ramach uwzględnionych badań RCT dopuszczalne było przyjmowanie wszystkich klas leków stosowanych w terapii podtrzymującej rozszerzającej oskrzela; • brak szczegółowego opisu zaślepienia prób klinicznych; • brak szczegółowych definicji punktów końcowych z zakresu profilu bezpieczeństwa; | <p>badaniami;</p> <ul style="list-style-type: none"> • w uwzględnionym badaniu wyniki podawano dla populacji tzw. <i>-treated set</i>; • zastosowanie leków dodatkowych może prowadzić do przeszacowania/ niedoszacowania wyników eksperymentu; |
| | | | - |
| | | | - |

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

Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji (produkt leczniczy Striverdi Respimat®) w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc jest zgodna z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego. Populacja pacjentów włączonych do analizy jest zgodna z populacją docelową określoną w ChPL Striverdi Respimat®. Przyjęty w publikacjach sposób dawkowania ocenianej interwencji (OLOres_{5µg}), jak i wybranego (refundowanego) komparatora (FOR_{2-4µg}) był zgodny z założeniami analizy. Porównanie efektywności klinicznej OLOres_{5µg} dokonano w oparciu o wybrany komparator umotywowany w APD. Wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji.

10. DYSKUSJA

10.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji (przeprowadzonego w dniach 03.03.2015 r. – 23.03.2015 r. – data pierwszego wyszukiwania oraz w dniu 08.06.2015 r. – data aktualizacji wyszukiwania) dla produktu leczniczego Striverdi Respimat® (OLOres) nie zastosowano ograniczeń dotyczących: interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych, z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania.

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

Wyszukiwanie doniesień naukowych przeprowadzono, zatem pod kątem analizowanej populacji docelowej (pacjenci z POChP) i interwencji (OLOres, Striverdi Respimat®). Pominięcie w strategii słów kluczowych dla punktów końcowych oraz rodzaju badania pozwoliło zachować wysoką czułość wyszukiwania. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku: angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (zgodnie z wytycznymi AOTMIT [35]). Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

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

- 1 przegląd systematyczny *Deeks 2015* [1] oraz 1 raport HTA *NICE 2015* [2];
- 2 (bliźniacze) randomizowane badania kliniczne o akronimach 1222.13 i 1222.14 porównujące m.in. efektywność kliniczną OLOres_{5µg} (interwencja wnioskowana) względem FOR_{24µg} (refundowana technologia opcjonalna, komparator główny) w populacji dorosłych pacjentów z POChP (*Koch 2014* [3]-[9]);
- w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa: dane z ChPL Striverdi Respimat® [19], PSUR1 [20], 3 badania wtórne (*Deeks 2015* [1], *NICE 2015* [2], *Roskell 2014* [21]-[23]), 1 analizę zbiorczą *McGarvey 2015* [24]-[25a] opisującą badania o akronimach

1222.11 i 1222.12 (Ferguson 2014 [26]-[34]) oraz 1222.13 i 1222.14 (Koch 2014 [3]-[9]), które również włączono.

Przeprowadzono również wyszukiwanie na stronach: Europejskiej Agencji Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, w celu identyfikacji działań niepożądanych, jednak nie znaleziono na w/w stronach żadnych materiałów dotyczących produktu leczniczego Striverdi Respimat® (OLOres).

Na stronie www.clinicaltrials.gov oraz stronie rejestru badań klinicznych firmy Zlecającej opracowanie nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych badań klinicznych, które kwalifikowałyby się do włączenia w ramach niniejszego raportu.

Wszystkie zidentyfikowane badania kliniczne (RCT) dotyczące zastosowania OLOres zostały opisane na podstawie publikacji pełnotekstowych, jak również innych dodatkowych referencji (np. suplementy do publikacji pełnotekstowych, dane z rejestrów badań klinicznych czy abstrakty).

10.2. Wybór komparatora

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 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. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [35]. Powyższe kryterium wyboru komparatora jest zgodne z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [42].

Substancją czynną ocenianej interwencji – produktu leczniczego Striverdi Respimat® jest olodaterol. Olodaterol wykazuje wysokie powinowactwo i wysoką selektywność w stosunku do ludzkiego receptora beta₂-adrenergicznego. Badania *in vitro* wykazały, że olodaterol ma 241-krotnie większą aktywność beta₂-mimetyków w porównaniu z receptorami beta₁-adrenergicznymi i 2299-krotnie większą aktywność agonisty w porównaniu z receptorami beta₃-adrenergicznymi. Związek wywiera swoje działanie farmakologiczne przez wiązanie i aktywację receptorów beta₂-adrenergicznych po podaniu wziewnym. Aktywacja tych receptorów w drogach oddechowych powoduje stymulację wewnątrzkomórkowej cyklicznej adenylowej, enzymu, który pośredniczy w syntezie 3',5'-cyklicznego adenylozomonofosforanu (cAMP). Podwyższone stężenie cAMP wywołuje rozszerzenie oskrzeli przez rozluźnienie komórek mięśni gładkich dróg oddechowych. Olodaterol wykazuje przedkliniczny profil długo działającego beta₂-mimetyku (LABA) o szybkim początku działania i czasie działania wynoszącym co najmniej 24 godziny. Produkt leczniczy Striverdi Respimat® przeznaczony jest wyłącznie do stosowania wziewnego. Dwa rozpylenia z inhalatora Respimat odpowiadają jednej dawce leczniczej. Dawką zalecaną jest 5 mikrogramów

olodaterolu podawane jako dwa rozpylenia z inhalatora Respimat, raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia [19].

Wskazaniem do zastosowania OLOres jest leczenie podtrzymujące rozszerzające oskrzela u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) [19].

W ramach niniejszej analizy **rozważaną populację docelową stanowią** osoby dorosłe z POChP, u których stosowano leczenie podtrzymujące rozszerzające oskrzela. Warto również zaznaczyć, iż z uwagi na fakt, że stosowanie produktu leczniczego Striverdi Respimat® u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie jest właściwe [19] w ramach niniejszej analizy efektywności klinicznej nie uwzględniono subpopulacji dzieci i młodzieży.

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

Mając na uwadze standardy i wytyczne (polskie i zagraniczne) postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, specyfikę problemu zdrowotnego, a także stan finansowania ze środków publicznych w Polsce, jako komparatory do analiz HTA dla ocenianej interwencji (OLOres, olodaterol w postaci roztworu do inhalacji, produkt leczniczy Striverdi Respimat®) wybrano: formoterol (FOR) jako komparator główny oraz tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (TIOres) jako komparator dodatkowy (szczegółowe omówienie tego porównania znajduje się w rozdziale 11.8.).

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

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne [42], [43], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [35].

10.3. Wiarygodność zewnętrzna

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

Zgodnie z rozważaną w ramach niniejszej analizy populacją docelową w niniejszym opracowaniu uwzględniono badania kliniczne, które dotyczyły osób dorosłych, chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, u których stosowano leczenie podtrzymujące rozszerzające oskrzela; pacjenci (biorący udział w badaniach RCT), u których okres aktywnego leczenia/ obserwacji wynosił ≥ 12 tygodni.

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

Kryteria włączenia, jak i wykluczenia chorych do badań RCT były jasno sprecyzowane.

W oparciu o charakterystykę wyjściową pacjentów zakwalifikowanych do udziału we włączonych randomizowanych badaniach klinicznych można wnioskować, iż populacje wyjściowe w nich analizowane są zbliżone pod względem większości cech demograficznych i klinicznych.

W ramach badań RCT uwzględniono pacjentów ze zdiagnozowanym POChP w różnym stopniu zaawansowania choroby (od II do IV według GOLD; również rzadkie przypadki chorych w I stopniu zaawansowania choroby)

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

Warto również zwrócić uwagę, na fakt, że w badaniach RCT wykluczono pacjentów u których wystąpiły: astma, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku przed fazą przesiewową, niestabilna lub zagrażająca życiu arytmia sercowa, aktywna gruźlica, klinicznie potwierdzone rozstrzenie oskrzeli, mukowiscydoza lub zagrażająca życiu obturacja płuc, hospitalizacja w związku z niewydolnością mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, zdiagnozowana nadczynność tarczycy lub napadowy częstoskurcz, regularne stosowanie tlenu w ciągu dnia. Zatem, wyników uzyskanych w badaniach nie należy przenosić na populację pacjentów, u których występują te schorzenia współistniejące. Jednak z drugiej strony uwzględnienie pacjentów chorych z cięższą postacią POChP oraz współistnieniem warunków naczyniowo-sercowych w momencie włączenia do któregoś z badania mogłoby się wiązać z zaobserwowaniem wzrostu ryzyka zgonu.

W analizowanych pierwotnych badaniach klinicznych podawano m.in. OLOres – olodaterol w postaci roztworu do inhalacji w dawce 5 µg na dobę, wziewnie przez inhalator Respimat®, FOR – formoterol w dawce 24 µg na dobę. Uwzględnione w badaniach dawki leków są zgodne z zaleceniami zawartymi w ChPL Striverdi Respimat® oraz Atimos® do stosowania w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela u pacjentów z POChP.

Zatem, reprezentatywność interwencji można uznać za wysoką, ze względu na testowanie efektywności klinicznej zalecanych dawek olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji oraz wybranego komparatora głównego.

Okres leczenia/ obserwacji w randomizowanych badaniach klinicznych (o akronimach 1222.11, 1222.12, 1222.13 i 1222.14) był długi i wynosił 48 tygodni. Za każdym razem, kiedy to było możliwe wyniki z uwzględnionych badań podawano odpowiednio dla 12, 24 oraz 48 tygodni.

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

Należy jednak pamiętać, iż niektóre działania niepożądane mogą pojawić się w dłuższym okresie obserwacji, dlatego w niniejszym przeglądzie umieszczono dodatkowe dane z zakresu bezpieczeństwa pochodzące z ChPL Striverdi Respimat®, danych z okresowego rejestru działań

niepożądanych PSUR1, jak również danych z badań wtórnych uwzględniających pierwotne badania kliniczne porównujące OLOres z placebo, a także badań RCT porównujących OLOres z placebo.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistemu związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania. We włączonych badaniach klinicznych ocenianymi punktami końcowymi były m.in. efekty zdrowotne istotne klinicznie. Podczas wyboru włączonych do analizy punktów końcowych autorzy przeglądu uwzględnili informacje zawarte w wytycznych EMA [46] oraz dane z wytycznych praktyki klinicznej opracowanych przez Polskie Towarzystwo Chorób Płuc z 2014 roku [47] i wytycznych GOLD z 2015 roku [48]. Uwzględniając cytowane powyżej źródła do oceny w analizie efektywności klinicznej wybrano punkty końcowe, pozwalające na obiektywną ocenę skuteczności leczenia oraz ocenę profilu bezpieczeństwa:

- z zakresu skuteczności klinicznej:
 - ocena funkcji płuc – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (wartość FEV_1); natężona pojemność życiowa (FVC);
 - kontrola objawów choroby – ocena objawów choroby (duszność, kaszel oraz plwocina); ocena stopnia duszności, np. w skali TDI/BDI/CR10/VAS; zużycie leków ratunkowych (terapia doraźna);
 - ocena tolerancji wysiłku (np. 6-minutowy test marszu:6-MWD);
 - ocena zaostrzeń POChP (np. częstość występowania, ciężkość);
 - jakość życia pacjentów – jakość życia związana z objawami POChP (skale swoiste, np. SGRQ);
 - stopień dyscypliny terapeutycznej (ang. *compliance*);
- w zakresie profilu bezpieczeństwa:
 - zgony;
 - zdarzenia/ działania niepożądane (ogółem, ciężkie, poważne);
 - specyficzne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (działania niepożądane ze strony układu krążenia);
 - parametry laboratoryjne, związane z czynnością układu krążenia (w tym wydłużenie odstępu QT, nieprawidłowości w EKG);
 - rezygnacje z udziału w badaniu lub rezygnacje z leczenia.

Ostatecznie w ramach niniejszej analizy niemożliwa była ocena takich punktów końcowych jak: zwykle FEV_1 i FCV (oceniano natomiast $FEV_{1AUC0-3h}$, $FEV_{1trough}$, $FEV_{1peak0-3h}$, $FVC_{AUC0-3h}$, FVC_{trough} czy $FVC_{peak0-3h}$), ocena objawów choroby czy ocena tolerancji wysiłku, ponieważ w uwzględnionych pierwotnych badaniach klinicznych nie analizowano tych punktów końcowych.

Należy zaznaczyć, że we włączonych badaniach klinicznych (RCT) główny nacisk kładzono na ocenę wpływu leczenia w zakresie zastępczego punktu końcowego (surogatu) jakim była wartość $FEV_{1trough}$ (po 24 tygodniach jako główny punkt końcowy badań) oraz pierwszorzędnego punktu

końcowego jakim była ocena stopnia duszności w skali TDI (po 24 tygodniach jako główny punkt końcowy badań). Jak podkreślono w ramach niniejszej analizy efektywności klinicznej **nie zawsze poprawa kliniczna stanu chorego będzie związana z polepszeniem w zakresie wyników spirometrycznych** (np. zwiększenie wartości FEV_1). Zgodnie z wytycznymi EMA pomiar parametrów czynności płuc nie jest wystarczający do oceny efektu terapeutycznego. W związku z powyższym jeśli w ramach badań klinicznych jako główny punkt końcowy wybierana jest ocena np. wartości zwykłego FEV_1 (czy innych parametrów spirometrycznych) należy również przedstawić dodatkowe dowody skuteczności w postaci innych pierwszorzędowych punktów końcowych (np. liczba zaostrzeń i/lub objawów czy jakość życia oceniana w skali SGRQ i/lub ocena wydolności wysiłkowej), które uznawane są za istotne klinicznie punkty końcowe. Najczęstszym narzędziem, które jest wykorzystywane do oceny jakości życia jest skala SGRQ, z kolei ocena objawów choroby analizowana jest poprzez określenie częstości stosowania terapii ratunkowej, nasilenia duszności (w oparciu o skalę TDI) czy częstości zaostrzeń. Zatem kiedy w ramach badań klinicznych jako główny punkt końcowy badania oceniana jest np. liczba zaostrzeń to w celu potwierdzenia, że poprawa tego parametru nie odbywa się kosztem pogorszenia np. w zakresie czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia należy uwzględnić również ocenę tego punktu końcowego. W ramach niniejszej analizy oceniano takie dodatkowe punkty końcowe (jednak nie wykazano jednoznacznie istotnej statystycznie i klinicznie przewagi którejkolwiek z terapii) [46], [52].

Istotne jest również, że przewlekła obturacyjna choroba płuc cechuje się wystąpieniem obturacji dróg oddechowych czyli związana jest ze zmniejszeniem przepływu powietrza przez płuca. Choroba ta ma często charakter progresywny oraz stanowi jedną z najczęstszych przyczyn zgonów na świecie. Główny cel terapii POChP powinna stanowić poprawa przeżycia całkowitego [46]. W związku z powyższym w zakresie statystycznej istotności, siły interwencji i wpływu ryzyka wyjściowego na efektywność postępowania, wnioskowanie należy opierać na twardych punktach końcowych, którymi są m.in. śmiertelność ogólna, chorobowość (hospitalizacje, zaostrzenia) czy jakość życia [53]. Niemniej jednak wpływ na przeżycie całkowite żadnej z aktualnie dostępnych metod leczenia farmakologicznego stosowanego w POChP nie został udowodniony (wymaga on potwierdzenia i przeprowadzenia prawidłowo zaprojektowanych, długoterminowych badań klinicznych) [46].

Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej OLOres (Striverdi Respimat®) w przedmiotowym wskazaniu (leczenie podtrzymujące rozszerzające oskrzela u dorosłych pacjentów z POChP) jest zgodna z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego (APD). Przyjęty w publikacjach sposób dawkowania OLOres był zgodny z założeniami analizy. Oceny efektywności klinicznej olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji dokonano w oparciu o wybrane i umotywowane w analizie problemu decyzyjnego komparatory (główny i dodatkowy). Czas leczenia/ obserwacji oraz wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność ocenianej interwencji. Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, jak również długość okresu leczenia oraz liczebność badanych populacji można uznać, iż uzyskane wyniki mają duże odniesienie do docelowej populacji.

10.4. Wiarygodność wewnętrzna

Do niniejszej głównej analizy klinicznej zgodnie z wytycznymi AOTMiT [35] włączono badania kliniczne z najwyższego możliwego do zidentyfikowania poziomu klasyfikacji. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano i włączono 4 randomizowane badania kliniczne z grupami kontrolnymi. Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych uwzględnione badania porównujące zastosowanie OLOres_{5µg} względem FOR_{24µg} (w ramach analizy głównej) oraz OLOres_{5µg} względem placebo (w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa) były poprawnie zaprojektowanymi, prospektywnymi, randomizowanymi badaniami klinicznymi z równoczesową grupą kontrolną – podtyp II A.

Randomizowane badania kliniczne o akronimach 1222.13 i 1222.14 włączone do analizy głównej oraz 1222.11, 1222.12, 1222.13 i 1222.14 włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa stanowiły próby kliniczne typu podwójnie zaślepionego (ang. *double-blind*). Oznacza to, że w tajemnicy zarówno przed pacjentem, jak i badaczem utrzymano rodzaj zastosowanej interwencji, co zapewniło jednakowe warunki leczenia i ocenę stanu pacjenta, pozwalając na uniknięcie błędów oraz kontrolę zakłócającego wpływu czynników psychologicznych wynikających z wiedzy o otrzymywanej interwencji. Ponadto, zastosowanie w badaniach o akronimach 1222.13 i 1222.14 podwójnego pozorowania próby (ang. *double-dummy*) umożliwiło utrzymanie w tajemnicy rodzaju inhalatora (Respimat® czy Aerolizer®), z którego w danej grupie podawano testowany lek.

Badania o akronimach 1222.11, 1222.12, 1222.13 i 1222.14, będące badaniami randomizowanymi uzyskały w skali Jadad 4 z 5 możliwych punktów. Oznacza to, że badania te charakteryzują się wysoką wiarygodnością wewnętrzną.

W ramach badań z losowym przydziałem do grup terapeutycznych pacjentów rozdzielono równomiernie do poszczególnych grup z zastosowaniem randomizacji: ze stratyfikacją na podstawie danych o równoczesnym przyjmowaniu tiotropium w celu zapewnienia równowagi pomiędzy grupami (w przypadku badań o akronimach 1222.11, 1222.12, 1222.13 i 1222.14). Ponadto, w przypadku przedstawiania wyników z wszystkich uwzględnionych badań RCT nie zachowano reguły ITT. Większość wyników (z zakresu skuteczności klinicznej) jest przedstawiona dla tzw. full-analysis set (FAS), z kolei wszystkie raportowane wyniki z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono dla tzw. *treated-set* (TS).

Autorzy prób klinicznych o akronimach 1222.11, 1222.12, 1222.13 i 1222.14 włączonych do analizy przedstawili dokładny opis metody randomizacji, jak również przedstawili szczegółowe informacje w zakresie utraty pacjentów z badania.

W randomizowanych badaniach klinicznych o akronimie 1222.13 i 1222.14 nie podano jednoznacznie jaki rodzaj hipotezy badawczej był analizowany dla porównania OLOres_{5µg} względem FOR_{24µg}. Można jednak przypuszczać, że była to co najmniej hipoteza *non-inferiority*. W przypadku porównania OLOres_{5µg} względem placebo w ramach badań RCT o akronimach 1222.11, 1222.12, 1222.13 i 1222.14 rodzaj testowanej hipotezy badawczej to *superiority*.

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

większości punktów końcowych dot. skuteczności klinicznej) oraz wysoka (w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa).

10.5. Dyskusja z przeglądami

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) zidentyfikowano 1 przegląd systematyczny oraz 1 raport HTA spełniające kryteria włączenia do analizy, w którym oceniano efektywność kliniczną OLOres_{5µg} względem FOR_{24µg} u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, w okresie obserwacji i leczenia wynoszącym ≥ 12 tygodni. Omówienie opracowania *Deeks 2015* i *NICE 2015* znajdują się w rozdziale 5.

11. ZAŁĄCZNIKI

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

Tabela 51.
Strategia wyszukiwania PubMed – olodaterol w postaci roztworu do inhalacji

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania | |
|--|---|---------------------|------------|
| | | 23.03.2015 | 08.06.2015 |
| Interwencja wnioskowana (olodaterol w postaci roztworu do inhalacji) | | | |
| 1. | "olodaterol" [Supplementary Concept] | 14 | 14 |
| 2. | (olodaterol) | 42 | 46 |
| 3. | (olodaterol hydrochloride) | 1 | 1 |
| 4. | (6-hydroxy-8-(1-hydroxy-2-((2-(4-methoxyphenyl)-1,1-dimethylethyl)amino)ethyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-one) | 1 | 1 |
| 5. | (6 hydroxy 8 [1 hydroxy 2 [[2 (4 methoxyphenyl) 1, 1 dimethylethyl] amino] ethyl] 2h 1, 4 benzoxazin 3 (4h) one) | 1 | 1 |
| 6. | (6 hydroxy 8 [1 hydroxy 2 [[1 (4 methoxyphenyl) 2 methylpropan 2 yl] amino] ethyl] 2h 1, 4 benzoxazin 3 (4h) one) | 0 | 0 |
| 7. | (Bi 1744 OR Bi 1744 OR Bi-1744) | 79 | 79 |
| 8. | (Bi 1744 CL OR Bi-1744 CL) | 44 | 48 |
| 9. | (olodaterol respimat) | 11 | 14 |
| 10. | (Striverdi Respimat) | 3 | 46 |
| Razem | | | |
| 11. | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 | 119 | 123 |

Tabela 52.
Strategia wyszukiwania Embase – olodaterol w postaci roztworu do inhalacji

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania | |
|--|---|---------------------|------------|
| | | 23.03.2015 | 08.06.2015 |
| Interwencja wnioskowana (olodaterol w postaci roztworu do inhalacji) | | | |
| 1. | 'olodaterol'/exp OR olodaterol | 144 | 178 |
| 2. | olodaterol AND hydrochloride | 3 | 3 |
| 3. | '6-hydroxy-8-(1-hydroxy-2-((2-(4-methoxyphenyl)-1,1-dimethylethyl)amino)ethyl)-2h-1,4-benzoxazin-3(4h)-one' | 0 | 0 |
| 4. | '6 hydroxy 8 [1 hydroxy 2 [[2 (4 methoxyphenyl) 1, 1 dimethylethyl] amino] ethyl] 2h 1, 4 benzoxazin 3 (4h) one' | 0 | 0 |
| 5. | '6 hydroxy 8 [1 hydroxy 2 [[1 (4 methoxyphenyl) 2 methylpropan 2 yl] amino] ethyl] 2h 1, 4 benzoxazin 3 (4h) one' | 0 | 0 |
| 6. | bi AND 1744 OR bi AND 1744 OR 'bi 1744' | 68 | 72 |
| 7. | bi AND 1744 AND cl OR 'bi 1744' AND cl | 20 | 20 |
| 8. | olodaterol AND respimat | 38 | 54 |
| 9. | striverdi AND respimat | 8 | 10 |
| Razem | | | |
| 10. | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 | 189 | 227 |
| 11. | #10 AND [embase]/lim | 180 | 216 |

Tabela 53.
Strategia wyszukiwania Cochrane – olodaterol w postaci roztworu do inhalacji

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania | |
|--|---|---------------------|------------|
| | | 23.03.2015 | 08.06.2015 |
| Interwencja wnioskowana (olodaterol w postaci roztworu do inhalacji) | | | |
| 1. | (olodaterol) | 28 | 47 |
| 2. | (olodaterol hydrochloride) | 0 | 0 |
| 3. | (6-hydroxy-8-(1-hydroxy-2-((2-(4-methoxyphenyl)-1,1-dimethylethyl)amino)ethyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-one) | 0 | 0 |
| 4. | (Bi 1744 OR Bi 1744 OR Bi-1744) | 6 | 7 |
| 5. | (Bi 1744 CL OR Bi-1744 CL) | 1 | 1 |
| 6. | (olodaterol respimat) | 15 | 30 |
| 7. | (Striverdi Respimat) | 0 | 0 |
| Razem | | | |
| 8. | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 | 32 | 52 |
| 9. | #8 in Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessments | 7 | 9 |
| 10. | #8 in TRIALS | 25 | 43 |

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

11.2. Strategia wyszukiwania badań wtórnych i pierwotnych w bazach dodatkowych

Tabela 54.

Strategia wyszukiwania badań wtórnych dla ocenianej interwencji w elektronicznej bazie danych CRD i serwisach internetowych: NICE, SBU, NCCHTA, CADATH, AHQR, EMA, FDA, INAHTA, URPL

| Nazwa | Słowa kluczowe/ deskryptory | Wyniki | |
|--|------------------------------------|------------|------------|
| | | 23.03.2015 | 08.06.2015 |
| CRD (ang. <i>Center for Reviews and Dissemination</i>) | (Olodaterol OR Striverdi Respimat) | 1 | 2 |
| NICE (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>) | (Olodaterol OR Striverdi Respimat) | 3 | 3 |
| CADTH (ang. <i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>) | (Olodaterol OR Striverdi Respimat) | 1 | 1 |
| AHRQ (ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>) | (Olodaterol OR Striverdi Respimat) | 0 | 0 |
| EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i>) | (Olodaterol OR Striverdi Respimat) | 5 | 5 |
| FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i>) | (Olodaterol OR Striverdi Respimat) | 7 | 19 |
| INAHTA (ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>) | (Olodaterol OR Striverdi Respimat) | 0 | 0 |
| SBU (<i>Statens beredning för medicinsk utvärdering</i>) | (Olodaterol OR Striverdi Respimat) | 0 | 0 |
| URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych i Wyrobów Medycznych) | Olodaterol | 0 | 0 |
| | Striverdi Respimat | 0 | 0 |

Tabela 55.

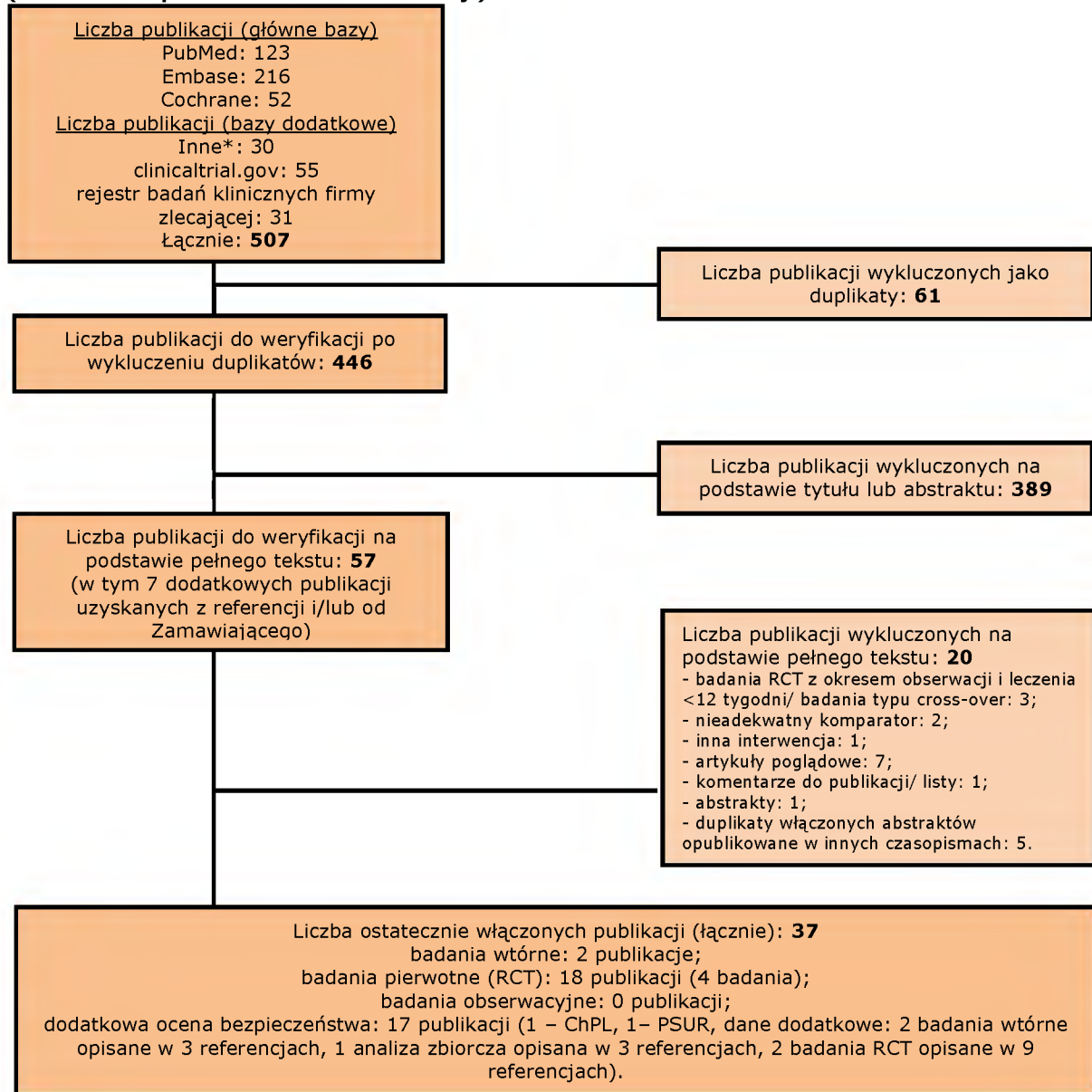
Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla ocenianej interwencji w serwisach internetowych: www.clinicaltrials.gov oraz http://trials.boehringer-ingenelheim.com/trial_results.html

| Nazwa serwisu internetowego | Słowa kluczowe/ deskryptory | Wyniki | |
|---|--|------------|------------|
| | | 23.03.2015 | 08.06.2015 |
| www.clinicaltrials.gov | (Olodaterol OR Striverdi Respimat) | 55 | 55 |
| http://trials.boehringer-ingenelheim.com/trial_results.html | Wyszukanie ręczne po nazwie handlowej leku | 31 | 31 |

11.3. Diagram wyszukiwania publikacji (diagram PRISMA)

Wykres 1.

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



*Inne bazy (dla których były rekordy wyszukiwania): CRD – 2, NICE – 3, CADTH – 1, EMA – 5, FDA – 19.

11.4. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyki wyjściowe osób włączonych do badania, charakterystyki interwencji ocenianych w badaniach oraz zdefiniowanie punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej

11.4.1. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej

Porównanie OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg} (w ramach analizy głównej) oraz OLOres_{5μg} vs placebo (w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa)

Tabela 56.
Charakterystyka badań klinicznych (RCT) włączonych do analizy efektywności klinicznej OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg} oraz OLOres_{5μg} vs placebo (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

| Analizowana cecha | | Badanie kliniczne | |
|--|-------------------|--|--|
| | | Badanie o akronimie 1222.13 | Badanie o akronimie 1222.14 |
| Ocena w skali Jadad | | 4* | |
| Liczba ośrodków | | Wieloośrodkowe (93 ośrodków z 20 krajów). | |
| Metodyka | Rodzaj badania | Prospektywne, wieloośrodkowe, przeprowadzone z podwójnym zaślepieniem i podwójnym pozorowaniem próby (ang. <i>double-blind, double dummy</i>), randomizowane badanie kliniczne, z grupami równoległymi, kontrolowane placebo (<i>podtyp II A</i>); faza badania – III; brak informacji dotyczących utajnienia kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>). | |
| | Opis randomizacji | Randomizacja została przeprowadzona do jednej z 4 grup: OLOres _{5μg} , OLOres _{10μg} , FOR _{24μg} lub placebo. Randomizacja ze stratyfikacją na podstawie danych o równoczesnym przyjmowaniu tiotropium w celu zapewnienia równowagi pomiędzy grupami. | |
| | Zaślepienie | Badanie przeprowadzono z podwójnym zaślepieniem i podwójnym pozorowaniem próby (ang. <i>double-blind, double dummy</i>). | |
| | Hipoteza badawcza | Brak szczegółowych informacji w tym zakresie, ale można przyjąć, że: <i>non-inferiority</i> w zakresie porównania z FOR oraz <i>superiority</i> w zakresie porównania z placebo. | |
| Populacja | | Pacjenci (dorośli) w wieku co najmniej 40 lat, ze zdiagnozowanym na podstawie wytycznych GOLD POChP w stopniu 2-4. | |
| Oceniane punkty końcowe | | <p>Punkty końcowe oceniane w ramach niniejszej analizy klinicznej:</p> <p>Punkty z zakresu skuteczności klinicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena funkcji płuc – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa FEV₁ (FEV_{1peak0-3h}; FEV_{1trough}; FEV_{1AUC0-3h}); natężona pojemność życiowa FVC (FVC_{peak0-3h}; FVC_{trough}; FVC_{AUC0-3h}); kontrola objawów choroby – ocena stopnia duszności w skali TDI, zużycie leków ratunkowych (terapia doraźna) w ciągu dnia, nocy oraz dobowe; ocena zaostrzeń POChP – średnia wystąpienia: zaostrzenia – jakiegokolwiek, umiarkowanych lub wymagających hospitalizacji (w przeliczeniu na pacjenta w ciągu roku), czas do wystąpienia: pierwszego zaostrzenia, pierwszego umiarkowanego zaostrzenia, pierwszego zaostrzenia prowadzącego do hospitalizacji; jakość życia pacjentów – jakość życia związana z objawami POChP (skala SGRQ). <p>Punkty z zakresu profilu bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> zgon; zdarzenia niepożądane (AEs); ciężkie (ang. <i>serious</i>) zdarzenia niepożądane (SAEs); poważne (ang. <i>severe</i>) zdarzenia niepożądane; działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ang. <i>drug-related</i>) lub zaistniałe w okresie leczenia (ang. <i>treatment-emergent</i>); specyficzne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (działania niepożądane ze strony układu krążenia); rezygnacje z udziału w badaniu oraz rezygnacje z przyjmowania leczenia; działania/zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; parametry laboratoryjne i nieprawidłowości w wynikach badań. <p>Punkty końcowe nie uwzględnione w ramach niniejszej analizy klinicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> wskaźnik szczytowego przepływu wydechowego (rano i wieczorem) – PEFR; globalna ocena pacjenta (ang. <i>Patient's Global Rating</i>, PGR); właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne. | |
| Informacje o utracie pacjentów z badania | | Zostały przedstawione oraz podano przyczyny rezygnacji. | |
| Utrata pacjentów z badania, n (%)** | | W fazie przesiewowej ogółem: 1 212 osób z czego 306 nie zostało zrandomizowanych. Zrandomizowano ogółem: 906 osób, z czego 2 nie otrzymały leczenia (pacjenci wycofali zgodę | W fazie przesiewowej ogółem: 1 257 osób z czego 320 nie zostało zrandomizowanych. Zrandomizowano ogółem: 937 osób, z czego 3 nie otrzymały leczenia (m.in. dwóch pacjentów, |

| Analizowana cecha | Badanie kliniczne | |
|-----------------------|---|---|
| | Badanie o akronimie 1222.13 | Badanie o akronimie 1222.14 |
| | <p>- jeden przed podaniem leku oraz jeden po przeprowadzonej spirometrii).</p> <p>Populacja włączona ogółem: 904 (grupa OLOres_{5μg} – 227; grupa FOR_{24μg} – 227; grupa OLOres_{10μg} – 225; grupa placebo – 225).</p> <p>Z leczenia zrezygnowało ogółem: 175 osób (19,4%); grupa OLOres_{5μg} – 36 (15,9%); grupa FOR_{24μg} – 43 (18,9%); grupa OLOres_{10μg} – 39 (17,3%); grupa placebo – 57 (25,3%).</p> <p>Powody rezygnacji: AEs (grupa OLOres_{5μg} – 16; grupa FOR_{24μg} – 20; grupa OLOres_{10μg} – 15; grupa placebo – 18), tzw. <i>lost to follow up</i> (grupa OLOres_{5μg} – 2; grupa FOR_{24μg} – 0; grupa OLOres_{10μg} – 4; grupa placebo – 2), wycofanie się przez pacjenta (grupa OLOres_{5μg} – 9; grupa FOR_{24μg} – 14; grupa OLOres_{10μg} – 11; grupa placebo – 20), brak skuteczności leczenia (grupa OLOres_{5μg} – 2; grupa FOR_{24μg} – 3; grupa OLOres_{10μg} – 1; grupa placebo – 9), nie spełnianie wymagań protokołu (grupa OLOres_{5μg} – 3; grupa FOR_{24μg} – 3; grupa OLOres_{10μg} – 2; grupa placebo – 2), inne powody (grupa OLOres_{5μg} – 4; grupa FOR_{24μg} – 3; grupa OLOres_{10μg} – 6; grupa placebo – 6).</p> <p>Populacja analizowana – przy FEV₁, AUC₀₋₃: 885 osób (grupa OLOres_{5μg} – 222; grupa FOR_{24μg} – 223; grupa OLOres_{10μg} – 223; grupa placebo – 217).</p> <p>Populacja analizowana – przy FEV₁trough: 859 osób (grupa OLOres_{5μg} – 220; grupa FOR_{24μg} – 215; grupa OLOres_{10μg} – 219; grupa placebo – 205).</p> | <p>którzy zostali zrandomizowani i wycofali zgodę wycofali zgodę - jeden przed podaniem przed otrzymaniem leku).</p> <p>Populacja włączona ogółem: 934 (grupa OLOres_{5μg} – 232; grupa FOR_{24μg} – 233; grupa OLOres_{10μg} – 234; grupa placebo – 235).</p> <p>Z leczenia zrezygnowało ogółem: 164 osoby (17,6%); grupa OLOres_{5μg} – 37 (16,0%); grupa FOR_{24μg} – 40 (17,2%); grupa OLOres_{10μg} – 36 (15,4%); grupa placebo – 51 (21,7%).</p> <p>Powody rezygnacji: AEs (grupa OLOres_{5μg} – 16; grupa FOR_{24μg} – 16; grupa OLOres_{10μg} – 16; grupa placebo – 19), tzw. <i>lost to follow up</i> (grupa OLOres_{5μg} – 1; grupa FOR_{24μg} – 3; grupa OLOres_{10μg} – 2; grupa placebo – 2), wycofanie się przez pacjenta (grupa OLOres_{5μg} – 8; grupa FOR_{24μg} – 13; grupa OLOres_{10μg} – 8; grupa placebo – 16), brak skuteczności leczenia (grupa OLOres_{5μg} – 1; grupa FOR_{24μg} – 2; grupa OLOres_{10μg} – 3; grupa placebo – 8), nie spełnianie wymagań protokołu (grupa OLOres_{5μg} – 2; grupa FOR_{24μg} – 2; grupa OLOres_{10μg} – 0; grupa placebo – 2), inne powody (grupa OLOres_{5μg} – 9; grupa FOR_{24μg} – 7; grupa OLOres_{10μg} – 4; grupa placebo – 4).</p> <p>Populacja analizowana – przy FEV₁, AUC₀₋₃: 928 osób (grupa OLOres_{5μg} – 230; grupa FOR_{24μg} – 232; grupa OLOres_{10μg} – 233; grupa placebo – 233).</p> <p>Populacja analizowana – przy FEV₁trough: 918 osób (grupa OLOres_{5μg} – 229; grupa FOR_{24μg} – 229; grupa OLOres_{10μg} – 228; grupa placebo – 232).</p> |
| Populacja ITT | Niezachowana (w przypadku skuteczności wyniki przedstawiono dla populacji FAS, a w zakresie profilu bezpieczeństwa wyniki przedstawiono dla populacji leczonej tzw. <i>treated set</i> , TS). | |
| Źródło finansowania | Boehringer Ingelheim. | |
| Publikacje do badania | Koch 2014 [3], dane z clinicaltrials.gov [4], dane z rejestru badań firmy Zlecającej [5], Koch 2013 (abstrakt) [8], [9] | Koch 2014 [3], dane z clinicaltrials.gov [6], dane z rejestru badań firmy Zlecającej [7], Koch 2013 (abstrakt) [8], [9] |
| Identyfikator badania | Badanie o akronimie 1222.13; NCT00793624. | Badanie o akronimie 1222.14; NCT00796653. |

*Badanie uzyskało 4 na 5 punktów w skali Jadad, co oznacza, iż próbę cechuje wysoka wiarygodność. **Dodatkowo wykorzystano również dane z referencji [5] dla badania o akronimie 1222.13 oraz z referencji [7] dla badania o akronimie 1222.14.

Porównanie OLOres_{5μg} vs TIOres_{5μg} (w ramach analizy głównej)

Tabela 57.
Charakterystyka badań klinicznych (RCT) włączonych do analizy efektywności klinicznej OLOres_{5μg} vs TIOres_{5μg} (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)

| Analizowana cecha | Badanie kliniczne | |
|-------------------------|---|--|
| | Badanie o akronimie 1237.5 | Badanie o akronimie 1237.6 |
| Ocena w skali Jadad | 5* | 5* |
| Liczba ośrodków | Wieloośrodkowe (239 ośrodków klinicznych z 25 krajów). | Wieloośrodkowe (241 ośrodków klinicznych z 24 krajów). |
| Metodyka | Rodzaj badania | Prospektywne, wieloośrodkowe, przeprowadzone z podwójnym zaślepieniem próby (ang. <i>double-blind</i>), randomizowane badanie kliniczne, z grupami równoległymi (<i>podtyp II A</i>); faza badania – III; [redacted] |
| | Opis randomizacji | Randomizacja została przeprowadzona do jednej z 5 grup: OLOres _{5μg} , TIOres _{2,5μg} , TIOres _{5μg} , TIOres _{2,5μg} /OLOres _{5μg} lub TIOres _{5μg} /OLOres _{5μg} . Randomizacja za pomocą interaktywnego systemu głosowego/ interaktywnego systemu sieciowego [redacted] |
| | Zaślepienie | Badanie przeprowadzono z podwójnym zaślepieniem próby (ang. <i>double-blind</i>); [redacted] |
| | Hipoteza badawcza | W badaniu analizowany rodzaj hipotezy badawczej to: <i>superiority</i> w zakresie porównania TIOres _{5μg} /OLOres _{5μg} z OLOres _{5μg} , TIOres _{5μg} /OLOres _{5μg} z TIOres _{5μg} , TIOres _{2,5μg} /OLOres _{5μg} z OLOres _{5μg} , TIOres _{2,5μg} /OLOres _{5μg} z TIOres _{5μg} . Brak jednoznacznej informacji jaką hipotezę badawczą stosowano w przypadku porównania monokomponentów, ale można założyć, że co najmniej <i>non-inferiority</i> . |
| Populacja | Pacjenci (dorośli) w wieku co najmniej 40 lat, ze zdiagnozowanym na podstawie wytycznych GOLD POChP w stopniu 2-4. | |
| Oceniane punkty końcowe | <p>Punkty końcowe oceniane w ramach niniejszej analizy klinicznej:</p> <p>Punkty z zakresu skuteczności klinicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena funkcji płuc: natężona objętość wydechu pierwszosekundowa FEV₁ (FEV_{1peak0-3h}; FEV_{1trough}; FEV_{1AUC0-3h}); natężona pojemność życiowa FVC (FVC_{peak0-3h}; FVC_{trough}; FVC_{AUC0-3h}); kontrola objawów choroby: ocena stopnia duszności w skali TDI, zużycie leków ratunkowych (terapia doraźna) w ciągu dnia, nocy oraz dobowe; | |

| Analizowana cecha | Badanie kliniczne | |
|--|--|---|
| | Badanie o akronimie 1237.5 | Badanie o akronimie 1237.6 |
| | <ul style="list-style-type: none"> ocena zaostżeń POChP: średnia wystąpienia zaostżenia POChP – jakiegokolwiek, umiarkowanych/poważnych lub poważnych (w przeliczeniu na pacjenta w ciągu roku), liczba pacjentów, u których wystąpiło zaostżenie POChP – jakiegokolwiek, umiarkowane/poważne lub poważne, czas do wystąpienia: pierwszego zaostżenia, pierwszego umiarkowanego/poważnego zaostżenia, pierwszego poważnego zaostżenia; jakość życia pacjentów: jakość życia związana z objawami POChP (skala SGRQ); stopień dyscypliny terapeutycznej. <p>Punkty z zakresu profilu bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> zgon; zdarzenia niepożądane (AEs); ciężkie (ang. <i>serious</i>) zdarzenia niepożądane (SAEs); poważne (ang. <i>severe</i>) zdarzenia niepożądane; działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ang. <i>drug-related</i>) lub zaistniałe w okresie leczenia (ang. <i>treatment-emergent</i>); specyficzne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (działania niepożądane ze strony układu krążenia); rezygnacje z udziału w badaniu oraz rezygnacje z przyjmowania leczenia; działania/zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; parametry laboratoryjne i nieprawidłowości w wynikach badań. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w ramach niniejszej analizy klinicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> wskaźnik szczytowego przepływu wydechowego (rano i wieczorem) – PEFR; globalna ocena pacjenta (ang. <i>Patient's Global Rating</i>, PGR); Functional Performance Inventory; właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne. | |
| Informacje o utracie pacjentów z badania | Zostały przedstawione oraz podano przyczyny rezygnacji. | |
| Utrata pacjentów z badania, n (%) | <p><u>W fazie przesiewowej ogółem:</u> 3 369 osób z czego 745 nie zostało zrandomizowanych. <u>Zrandomizowano ogółem:</u> 2 624 osób. <u>Populacja włączona ogółem:</u> 2 624 (grupa OLOres_{5µg} – 528; grupa TIOres_{2,5µg} – 527; grupa TIOres_{2,5µg} – 525; grupa TIOres_{2,5µg}/OLOres_{5µg} – 522, grupa TIOres_{5µg}/OLOres_{5µg} – 522). <u>Z leczenia zrezygnowało ogółem:</u> 362 osoby (13,8%); (grupa OLOres_{5µg} – 97; grupa TIOres_{5µg} – 72; grupa TIOres_{2,5µg} – 77; grupa TIOres_{2,5µg}/OLOres_{5µg} – 60, grupa TIOres_{5µg}/OLOres_{5µg} – 56). <u>Powody rezygnacji:</u> AEs (grupa OLOres_{5µg} – 51; grupa TIOres_{5µg} – 43; grupa TIOres_{2,5µg} – 37; grupa TIOres_{2,5µg}/OLOres_{5µg} – 30, grupa TIOres_{5µg}/OLOres_{5µg} – 37), tzw. <i>lost to follow up</i> (grupa OLOres_{5µg} – 6; grupa TIOres_{5µg} – 1; grupa TIOres_{2,5µg} – 7; grupa TIOres_{2,5µg}/OLOres_{5µg} – 4, grupa TIOres_{5µg}/OLOres_{5µg} – 0), wycofanie się przez pacjenta (grupa OLOres_{5µg} – 29; grupa TIOres_{5µg} – 17; grupa TIOres_{2,5µg} – 20; grupa TIOres_{2,5µg}/OLOres_{5µg} – 20, grupa TIOres_{5µg}/OLOres_{5µg} – 11), nie spełnianie wymagań (grupa OLOres_{5µg} – 5; grupa TIOres_{5µg} – 4; grupa TIOres_{2,5µg} – 8; grupa TIOres_{2,5µg}/OLOres_{5µg} – 4, grupa TIOres_{5µg}/OLOres_{5µg} – 4), inne powody (grupa OLOres_{5µg} – 6; grupa TIOres_{5µg} – 7; grupa TIOres_{2,5µg} – 5; grupa TIOres_{2,5µg}/OLOres_{5µg} – 2, grupa TIOres_{5µg}/OLOres_{5µg} – 4).</p> | <p><u>W fazie przesiewowej ogółem:</u> 3 518 osób z czego 979 nie zostało zrandomizowanych. <u>Zrandomizowano ogółem:</u> 2 539 osób z czego 1 osoba nie była leczona. <u>Populacja włączona ogółem:</u> 2 538 (grupa OLOres_{5µg} – 510; grupa TIOres_{5µg} – 506; grupa TIOres_{2,5µg} – 507; grupa TIOres_{2,5µg}/OLOres_{5µg} – 508, grupa TIOres_{5µg}/OLOres_{5µg} – 507). <u>Z leczenia zrezygnowało ogółem:</u> 432 osoby (17,0%); (grupa OLOres_{5µg} – 98; grupa TIOres_{5µg} – 96; grupa TIOres_{2,5µg} – 98; grupa TIOres_{2,5µg}/OLOres_{5µg} – 63, grupa TIOres_{5µg}/OLOres_{5µg} – 77). <u>Powody rezygnacji:</u> AEs (grupa OLOres_{5µg} – 59; grupa TIOres_{5µg} – 53; grupa TIOres_{2,5µg} – 57; grupa TIOres_{2,5µg}/OLOres_{5µg} – 33, grupa TIOres_{5µg}/OLOres_{5µg} – 41), tzw. <i>lost to follow up</i> (grupa OLOres_{5µg} – 0; grupa TIOres_{5µg} – 2; grupa TIOres_{2,5µg} – 3; grupa TIOres_{2,5µg}/OLOres_{5µg} – 3, grupa TIOres_{5µg}/OLOres_{5µg} – 1), wycofanie się przez pacjenta (grupa OLOres_{5µg} – 29; grupa TIOres_{5µg} – 34; grupa TIOres_{2,5µg} – 30; grupa TIOres_{2,5µg}/OLOres_{5µg} – 19, grupa TIOres_{5µg}/OLOres_{5µg} – 29), nie spełnianie wymagań (grupa OLOres_{5µg} – 6; grupa TIOres_{5µg} – 5; grupa TIOres_{2,5µg} – 6; grupa TIOres_{2,5µg}/OLOres_{5µg} – 6, grupa TIOres_{5µg}/OLOres_{5µg} – 5), inne powody (grupa OLOres_{5µg} – 4; grupa TIOres_{5µg} – 2; grupa TIOres_{2,5µg} – 2; grupa TIOres_{2,5µg}/OLOres_{5µg} – 2, grupa TIOres_{5µg}/OLOres_{5µg} – 1).</p> |
| Populacja ITT | Niezachowana (w przypadku skuteczności wyniki przedstawiono dla populacji FAS, a w zakresie profilu bezpieczeństwa wyniki przedstawiono dla populacji leczonej tzw. <i>treated set</i> , TS). | |
| Źródło finansowania | Boehringer Ingelheim. | |
| Publikacje do badania | Buhl 2015 [10]-[11], CTR [data on file] [12], dane z clinicaltrials.gov [14], Buhl 2014 (abstrakt) [16], [17], [18], Chia 2015 (abstrakty) [18a], [18b] | Buhl 2015 [10]-[11], CTR [data on file] [13], dane z clinicaltrials.gov [15], Buhl 2014 (abstrakt) [16], [17], [18], Chia 2015 (abstrakty) [18a], [18b] |
| Identyfikator badania | Badanie o akronimie 1237.5; NCT01431274. | Badanie o akronimie 1237.6; NCT01431287. |

*Badanie uzyskało 5 na 5 punktów w skali Jadad, co oznacza, iż próbę cechuje wysoka wiarygodność. W przypadku rezygnacji z badania z powodu wycofania zgody pacjenta, decyzje te nie były związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.

Porównanie OLOres_{5µg} vs placebo (w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa)

Tabela 58.
Charakterystyka badań klinicznych (RCT) włączonych do analizy efektywności klinicznej OLOres_{5µg} vs placebo (badania o akronimach 1222.11 oraz 1222.12)

| Analizowana cecha | | Badanie kliniczne | |
|--|-------------------|---|--|
| | | Badanie o akronimie 1222.11 | Badanie o akronimie 1222.12 |
| Ocena w skali Jadad | | 4* | |
| Liczba ośrodków | | Wieloośrodkowe (ośrodki z: Stanów Zjednoczonych, Niemiec, Australii, Nowej Zelandii, Chin oraz Tajwanu). | |
| Metodyka | Rodzaj badania | Prospektywne, wieloośrodkowe, przeprowadzone z podwójnym zaślepieniem próby (ang. <i>double-blind</i>), randomizowane badanie kliniczne, z grupami równoległymi (<i>podtyp II A</i>); faza badania – III; brak informacji dotyczących utajnienia kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>). | |
| | Opis randomizacji | Randomizacja została przeprowadzona do jednej z 3 grup: OLOres _{5µg} , OLOres _{10µg} lub placebo. Randomizacja ze stratyfikacją na podstawie danych o równoczesnym przyjmowaniu tiotropium w celu zapewnienia równowagi pomiędzy grupami. | |
| | Zaślepienie | Badanie przeprowadzono z podwójnym zaślepieniem próby (ang. <i>double-blind</i>). | |
| | Hipoteza badawcza | W badaniu analizowany rodzaj hipotezy badawczej to: <i>superiority</i> w zakresie porównania OLOres vs placebo. | |
| Populacja | | Pacjenci (dorośli) dorośli, ze zdiagnozowanym na podstawie wytycznych GOLD POChP w stopniu 2-4. | |
| Oceniane punkty końcowe | | <p>Punkty końcowe oceniane w ramach niniejszej analizy klinicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgon; • zdarzenia niepożądane (AEs) w tym jakiegokolwiek oraz poszczególne; • ciężkie (ang. <i>serious</i>) zdarzenia niepożądane (SAEs); • działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ang. <i>drug-related</i>); • specyficzne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (działania niepożądane ze strony układu krążenia); • rezygnacje z udziału w badaniu oraz rezygnacje z przyjmowania leczenia; • parametry laboratoryjne i nieprawidłowości w wynikach badań. <p>Punkty końcowe nie uwzględnione w ramach niniejszej analizy klinicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wszystkie punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej. | |
| Informacje o utracie pacjentów z badania | | Zostały przedstawione oraz podano przyczyny rezygnacji. | |
| Utrata pacjentów z badania, n (%) | | <p><u>W fazie przesiewowej ogółem:</u> 859 osób z czego 234 nie zostało zrandomizowanych.</p> <p><u>Zrandomizowano ogółem:</u> 625 osób z czego 1 osoba nie była leczona ponieważ po randomizacji wyniki EKG tego pacjenta były nieprawidłowe.</p> <p><u>Populacja włączona ogółem:</u> 624 (grupa OLOres_{5µg} – 208; grupa OLOres_{10µg} – 207; grupa placebo – 209).</p> <p><u>Z leczenia zrezygnowało ogółem:</u> 120 osób (19,2%); (grupa OLOres_{5µg} – 35; grupa OLOres_{10µg} – 35; grupa placebo – 50).</p> <p><u>Powody rezygnacji:</u> AEs (grupa OLOres_{5µg} – 17; grupa OLOres_{10µg} – 16; grupa placebo – 21), brak skuteczności leczenia (grupa OLOres_{5µg} – 4; grupa OLOres_{10µg} – 1; grupa placebo – 13) tzw. <i>lost to follow up</i> (grupa OLOres_{5µg} – 1; grupa OLOres_{10µg} – 2; grupa placebo – 2), wycofanie się przez pacjenta (grupa OLOres_{5µg} – 8; grupa OLOres_{10µg} – 11; grupa placebo – 11), nie spełnianie wymagań protokołu (grupa OLOres_{5µg} – 3; grupa OLOres_{10µg} – 2; grupa placebo – 0), inne powody (grupa OLOres_{5µg} – 2; grupa OLOres_{10µg} – 3; grupa placebo – 3).</p> | <p><u>W fazie przesiewowej ogółem:</u> 892 osoby z czego 248 nie zostało zrandomizowanych.</p> <p><u>Zrandomizowano ogółem:</u> 644 osoby z czego 2 osoby nie były leczone (jedna osoba z powodu braku potwierdzenia ubezpieczenia zdrowotnego oraz jedna osoba zrezygnowała po pierwszej dawce leku).</p> <p><u>Populacja włączona ogółem:</u> 642 (grupa OLOres_{5µg} – 209; grupa OLOres_{10µg} – 217; grupa placebo – 216).</p> <p><u>Z leczenia zrezygnowało ogółem:</u> 101 osób (15,3%); (grupa OLOres_{5µg} – 24; grupa OLOres_{10µg} – 36; grupa placebo – 41).</p> <p><u>Powody rezygnacji:</u> AEs (grupa OLOres_{5µg} – 10; grupa OLOres_{10µg} – 20; grupa placebo – 20), brak skuteczności leczenia (grupa OLOres_{5µg} – 5; grupa OLOres_{10µg} – 2; grupa placebo – 10), tzw. <i>lost to follow up</i> (grupa OLOres_{5µg} – 2; grupa OLOres_{10µg} – 3; grupa placebo – 1), wycofanie się przez pacjenta (grupa OLOres_{5µg} – 5; grupa OLOres_{10µg} – 8; grupa placebo – 3), nie spełnianie wymagań protokołu (grupa OLOres_{5µg} – 0; grupa OLOres_{10µg} – 0; grupa placebo – 2), inne powody (grupa OLOres_{5µg} – 2; grupa OLOres_{10µg} – 3; grupa placebo – 5).</p> |
| Populacja ITT | | Niezachowana (w przypadku skuteczności wyniki przedstawiono dla populacji FAS, a w zakresie profilu bezpieczeństwa wyniki przedstawiono dla populacji leczonej tzw. <i>treated set</i> , TS). | |
| Źródło finansowania | | Boehringer Ingelheim. | |
| Publikacje do badania | | <i>Ferguson 2014</i> [26], dane z <i>clinicaltrials.gov</i> [27], dane z rejestru badań firmy Zlecającej [28], <i>Ferguson 2013</i> (abstrakt) [31], [32], [33], <i>Sachs 2013</i> (abstrakt) [34] | <i>Ferguson 2014</i> [26], dane z <i>clinicaltrials.gov</i> [29], dane z rejestru badań firmy Zlecającej [30], <i>Ferguson 2013</i> (abstrakt) [31], [32], [33], <i>Sachs 2013</i> (abstrakt) [34] |
| Identyfikator badania | | Badanie o akronimie 1222.11; NCT00782210. | Badanie o akronimie 1222.12; NCT00782509. |

*Badanie uzyskało 4 na 5 punktów w skali Jadad, co oznacza, iż próbę cechuje wysoka wiarygodność. W przypadku rezygnacji z badania z powodu wycofania zgody pacjenta, decyzje te nie były związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.

11.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia z randomizowanych badań klinicznych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej

Porównanie OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg} (w ramach analizy głównej) oraz OLOres_{5μg} vs placebo (w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa)

Tabela 59.

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań klinicznych (RCT) uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg} oraz OLOres_{5μg} vs placebo (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

| Kryteria | Badania kliniczne 1222.13 oraz 1222.14 OLOres _{5μg} vs FOR _{24μg} vs placebo) (na podstawie referencji: Koch 2014 [3]) |
|-------------|--|
| Włączenia | Pacjenci w wieku 40 lub więcej lat. |
| | Chorzy ze zdiagnozowanym POChP na podstawie wytycznych GOLD (2013). |
| | Wartość wskaźnika FEV ₁ wynosząca 80% lub mniej z przewidywanej wartości. |
| | Wartość wskaźnika FEV ₁ /FVC wynosząca 70% lub mniej z przewidywanej wartości. |
| | Osoby aktualnie palące papierosy lub byli palacze z co najmniej 10 letnią historią palenia papierosów. |
| | Pacjenci otrzymujący w badaniu leki z grupy LABA mogli kontynuować stosowanie dodatkowej terapii wspomagającej zawierającej leki z grup: SAMA, LAMA, wGKS oraz ksantyny. |
| | Pacjenci otrzymujący wcześniej leki LABA mieli możliwość zmiany na leki z grupy SAMA. |
| Wykluczenia | Świadoma zgoda na udział w badaniu. |
| | Pacjenci, u których wystąpiły: astma, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku przed fazą przesiewową, klinicznie istotne zaburzenia rytmu serca, rozpoznana aktywna gruźlica, mukowiscydoza, zagrażająca życiu obturacja płuc, hospitalizacja w związku z niewydolnością mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, klinicznie widoczne rozstrzenie oskrzeli lub zdiagnozowana nadczynność tarczycy lub napadowy częstoskurcz, wcześniejsza tracheotomia wraz z ograniczeniem płuc, regularne stosowanie tlenu w ciągu dnia. |
| | Pacjenci biorący udział w programie rehabilitacji oddechowej lub którzy ukończyli ten program na 6 tygodni przed fazą przesiewową. |

Porównanie OLOres_{5μg} vs TIOres_{5μg} (w ramach analizy głównej)

Tabela 60.

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań klinicznych (RCT) uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej OLOres_{5μg} vs TIOres_{5μg} (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)

| Kryteria | Badania kliniczne 1237.5 oraz 1237.6 OLOres _{5μg} vs TIOres _{5μg}) (na podstawie referencji: Buhl 2015 [10]) |
|-------------|---|
| Włączenia | Pacjenci w wieku 40 lub więcej lat. |
| | Chorzy ze zdiagnozowanym POChP na podstawie wytycznych GOLD (2006) w stopniu zaawansowania choroby 2-4. |
| | Wartość wskaźnika FEV ₁ wynosząca 80% lub mniej z przewidywanej wartości. |
| | Wartość wskaźnika FEV ₁ /FVC wynosząca 70% lub mniej. |
| | Osoby aktualnie palące papierosy lub byli palacze z co najmniej 10 letnią historią palenia papierosów. |
| | Pacjenci z umiarkowaną lub poważną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny ≤50 mL·min ⁻¹) nie byli wykluczani z badań, ale uważnie ich obserwowano. |
| Wykluczenia | Świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu. |
| | Pacjenci z znaczącą chorobą inną niż POChP. |
| | Klinicznie istotne nieprawidłowości w zakresie wyjściowych parametrów laboratoryjnych. |
| | Pacjenci, u których wystąpiły: astma, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku przed fazą przesiewową, niestabilna lub zagrażająca życiu arytmia sercowa, aktywna gruźlica, klinicznie potwierdzone rozstrzenie oskrzeli, mukowiscydoza lub zagrażająca życiu obturacja płuc, hospitalizacja w związku z niewydolnością mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, zdiagnozowana nadczynność tarczycy lub napadowy częstoskurcz, regularne |

| | |
|--|--|
| | stosowanie tlenu w ciągu dnia. Pacjenci biorący udział w programie rehabilitacji oddechowej lub którzy ukończyli ten program na 6 tygodni przed fazą przesiewową. |
|--|--|

Porównanie OLOres_{5µg} vs placebo (w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa)

Tabela 61.

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań klinicznych (RCT) uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej OLOres_{5µg} vs placebo (badania o akronimach 1222.11 oraz 1222.12)

| Kryteria | Badania kliniczne 1222.11 oraz 1222.12 OLOres _{5µg} vs placebo (na podstawie referencji: Ferguson 2014 [26]) | |
|--------------------|--|---|
| | Włączenia | Pacjenci w wieku co najmniej 40. Chorzy ze zdiagnozowanym POChP na podstawie wytycznych GOLD w stopniu zaawansowania choroby 2-4. Wartość wskaźnika FEV ₁ wynosząca 80% lub mniej z przewidywanej wartości. Wartość wskaźnika FEV ₁ /FVC wynosząca 70% lub mniej z przewidywanej wartości. Osoby z co najmniej 10 letnią historią palenia papierosów. Pacjenci mogli kontynuować przyjmowanie dodatkowej terapii wspomagającej (inne niż leki z grupy LABA) zawierającej leki z grup: SAMA, LAMA, wGKS oraz metyloksantyny. Pacjenci otrzymujący wcześniej leki LABA wymagali 48-godzinnego okresu wypłukania i następnie mieli możliwość przejścia na leki z grupy SAMA. Świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu. |
| Wykluczenia | Pacjenci, u których wystąpiły: astma, znacząca choroba inna niż POChP (choroba, która mogłaby narazić pacjenta na ryzyko ze względu na udział oraz wzbudzać wątpliwości w zakresie zdołności pacjenta do wzięcia udziału w badaniu lub mogłaby mieć wpływ na wyniki), zawał mięśnia sercowego lub hospitalizacja w związku z niewydolnością mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, niestabilna lub zagrażająca życiu arytmia sercowa, regularne stosowanie tlenu w ciągu dnia. | |

Nie było dolnej granicy dla wartości FEV₁.

11.4.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do randomizowanych badań klinicznych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej

Porównanie OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg} (w ramach analizy głównej) oraz OLOres_{5µg} vs placebo (w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa)

Tabela 62.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań klinicznych (RCT) uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg} oraz OLOres_{5µg} vs placebo (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

| Parametr | Badania kliniczne OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} oraz OLOres _{5µg} vs placebo | | | | | | |
|---|--|--|---------------------------------|---|--|---------------------------------|-------------|
| | Badanie o akronimie 1222.13 ^Δ , na podstawie referencji: Koch 2014 [3] | | | Badanie o akronimie 1222.14 ^Δ , na podstawie referencji: Koch 2014 [3] | | | |
| | Grupa badana: OLOres _{5µg} , N=227 | Grupa kontrolna: FOR _{24µg} , N=227 | Grupa kontrolna: placebo, N=225 | Grupa badana: OLOres _{5µg} , N=232 | Grupa kontrolna: FOR _{24µg} , N=233 | Grupa kontrolna: placebo, N=235 | |
| Mężczyźni, n (%) | 177 (78,0%) | 179 (78,9%) | 180 (80,0%) | 187 (80,6%) | 192 (82,4%) | 195 (83,0%) | |
| Wiek, średnia (SD) [lata] | 63,7 (9,1%) | 64,8 (8,6%) | 64,0 (8,4%) | 63,7 (8,8%) | 65,0 (8,2%) | 63,9 (7,8%) | |
| Status palacza | Osoby palące w przeszłości, n (%) | 159 (70,0%) | 144 (63,4%) | 138 (61,3%) | 144 (62,1%) | 161 (69,1%) | 163 (69,4%) |
| | Osoby obecnie palące papierosy, n (%) | 68 (30,0%) | 83 (36,6%) | 87 (38,7%) | 88 (37,9%) | 72 (30,9%) | 72 (30,6%) |
| Badanie przesiewowe przed podaniem leku rozszerzając | Wartość FEV₁ [litry], średnia (SD) | 1,28 (0,49) | 1,27 (0,48) | 1,23 (0,48) | 1,27 (0,48) | 1,21 (0,47) | 1,27 (0,47) |

| Parametr | Badania kliniczne OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} oraz OLOres _{5µg} vs placebo | | | | | | |
|--|--|---|--|---|--|--|--|
| | Badanie o akronimie 1222.13 [^] , na podstawie referencji: Koch 2014 [3] | | | Badanie o akronimie 1222.14 [^] , na podstawie referencji: Koch 2014 [3] | | | |
| | Grupa badana: OLOres _{5µg} N=227 | Grupa kontrolna: FOR _{24µg} N=227 | Grupa kontrolna: placebo N=225 | Grupa badana: OLOres _{5µg} N=232 | Grupa kontrolna: FOR _{24µg} N=233 | Grupa kontrolna: placebo N=235 | |
| Badanie przesiewowe po podaniu leku rozszerzającego oskrzela | Wartość FEV ₁ [litry], średnia (SD) | 1,44 (0,51) | 1,44 (0,49) | 1,39 (0,51) | 1,42 (0,50) | 1,36 (0,48) | 1,41 (0,50) |
| | Zmiana wartości FEV ₁ względem badań przesiewowych przed i po podaniu leku rozszerzającego oskrzela, Średnia (SD) | 0,17 (0,17) | 0,17 (0,17) | 0,16 (0,15) | 0,15 (0,16) | 0,15 (0,14) | 0,14 (0,14) |
| | Wartość FEV ₁ /FVC[% przewidywanej wartości], średnia (SD) | 47,4 (10,9) | 46,6 (11,7) | 44,7 (11,3) | 47,0 (10,9) | 46,5 (11,5) | 47,7 (11,9) |
| | Wartość FEV ₁ [% przewidywanej wartości], średnia (SD) | 52,3 (14,9) | 52,8 (14,6) | 50,0 (14,7) | 52,2 (14,7) | 51,0 (15,8) | 52,0 (16,0) |
| | Stożek zaawansowania POChP według GOLD, n (%) | 1 – ≥80%, 2 – 50%– ≤80% 3 – 30%– ≤50% 4 – <30% | 1,0 (0,4%) 125 (55,1%) 87 (38,3%) 14 (6,2%) | 0 (0,0%) 136 (59,9%) 75 (33,0%) 16 (7,0%) | 0 (0,0%) 110 (48,9%) 95 (42,2%) 20 (8,9%) | 1 (0,4%) 130 (56,0%) 84 (36,2%) 17 (7,3%) | 3 (1,3%) 111 (47,6%) 97 (41,6%) 22 (9,4%) |
| Podstawowe leczenie płucne, n (%) | SAMA | 77 (33,9%) | 69 (30,4%) | 74 (32,9%) | 67 (28,9%) | 64 (27,5%) | 62 (26,4%) |
| | LAMA | 59 (26,0%) | 58 (25,6%) | 56 (24,9%) | 58 (25,0%) | 59 (25,3%) | 62 (26,4%) |
| | SABA | 114 (50,2%) | 118 (52,0%) | 110 (48,9%) | 104 (44,8%) | 102 (43,8%) | 107 (45,5%) |
| | LABA | 65 (28,6%) | 77 (33,9%) | 75 (33,3%) | 103 (44,4%) | 96 (41,2%) | 95 (40,4%) |
| | wGKS | 94 (41,4%) | 89 (39,2%) | 99 (44,0%) | 128 (55,2%) | 121 (51,9%) | 128 (54,5%) |
| | Ksantyny | 35 (15,4%) | 37 (16,3%) | 35 (15,6%) | 53 (22,8%) | 43 (18,5%) | 43 (18,3%) |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków IA. [^]W badaniach o akronimach 1222.13 oraz 1222.14 analizowano 4 grupy pacjentów: grupa 1 – OLOres_{5µg}, grupa 2 – OLOres_{10µg}, grupa 3 – FOR_{24µg}, grupa 4 – placebo; ponieważ zgodnie z ChPL Striverdi Respimat® zalecana dawka olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji wynosi 5 µg, grupa otrzymująca OLOres_{10µg} nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy; zatem w powyższej tabelce nie uwzględniono danych z zakresu charakterystyki wyjściowej pacjentów włączonych w ramach tej grupy. Warto również pamiętać, że w ramach analizy głównej analizowano dane dotyczące porównania OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg}, a porównanie OLOres_{5µg} vs placebo analizowano w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa. SAMA – ipratropium, ipratropium/fenoterol, ipratropium/salbutamol; LAMA – tiotropium; SABA – fenoterol, ipratropium/fenoterol, ipratropium/salbutamol, lewosalbutamol, salbutamol; wGKS – beklametazon, flutikazon, budesonid, formoterol/beklametazon, formoterol/budezonid, mometazon, furonian mometazonu, prednizon, salmeterol/flutikazon; ksantyny – aminofilina, teobromina, teofilina.

Charakterystyki wyjściowe pacjentów włączonych do analizowanych grup (OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg} w ramach analizy głównej oraz OLOres_{5µg} vs placebo w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa) można uznać za porównywalne pod względem demograficznym i klinicznym w zakresie danego badania, jak również pomiędzy badaniami. Poniżej przedstawiono ewentualne (drobne) różnice w charakterystykach wyjściowych.

Tabela 63.
Różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów włączonych do badań klinicznych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg} oraz OLOres_{5µg} vs placebo (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

| Badanie o akronimie 1222.13 | Badanie o akronimie 1222.14 |
|---|--|
| - | do każdej z analizowanych grup włączono nieco więcej mężczyzn niż w badaniu o akronimie 1222.13; |
| do grupy otrzymującej OLOres _{5µg} włączono więcej osób, które paliły papierosy w przeszłości; | do grup otrzymujących FOR _{24µg} i placebo włączono więcej osób, które paliły papierosy w przeszłości; |
| do grup otrzymujących FOR _{24µg} i placebo włączono więcej osób, które obecnie palą papierosy; | do grupy otrzymującej OLOres _{5µg} włączono więcej osób, które obecnie palą papierosy; |
| do grup otrzymujących OLOres _{5µg} i FOR _{24µg} włączono więcej osób ze stopniem zaawansowania POChP – GOLD2; | do grup otrzymujących OLOres _{5µg} i placebo włączono więcej osób ze stopniem zaawansowania POChP – GOLD2; |
| do grup otrzymujących OLOres _{5µg} i placebo włączono więcej osób ze stopniem zaawansowania POChP – GOLD3; | do grup otrzymujących OLOres _{5µg} i FOR _{24µg} włączono więcej osób ze stopniem zaawansowania POChP – GOLD3; |
| - | do każdej z analizowanych grup włączono nieco więcej osób ze stopniem zaawansowania POChP – GOLD4 niż w badaniu o akronimie 1222.13; |

| Badanie o akronimie 1222.13 | Badanie o akronimie 1222.14 |
|---|---|
| do każdej z analizowanych grup włączono nieco więcej osób przyjmujących jako leczenie podstawowe leki z grupy SAMA, SABA niż w badaniu o akronimie 1222.14. | - |
| - | do każdej z analizowanych grup włączono nieco więcej osób przyjmujących jako leczenie podstawowe leki z grupy LABA, wGKS niż w badaniu o akronimie 1222.13. |

Porównanie OLOres_{5μg} vs TIOres_{5μg} (w ramach analizy głównej)

Tabela 64.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań klinicznych (RCT) uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej OLOres_{5μg} vs TIOres_{5μg} (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)

| Parametr | Badania kliniczne OLOres _{5μg} vs TIOres _{5μg} | | | | |
|---|--|--|---|--|--|
| | Badanie o akronimie 1237.5 [^] , na podstawie referencji: suplement Buhl 2015 [11] | | Badanie o akronimie 1237.6 [^] , na podstawie referencji: suplement Buhl 2015 [11] | | |
| | Grupa badana: OLOres _{5μg} , N=528 | Grupa kontrolna: TIOres _{5μg} , N=527 | Grupa badana: OLOres _{5μg} , N=510 | Grupa kontrolna: TIOres _{5μg} , N=506 | |
| Mężczyźni, n (%) | 386 (73,1%) | 383 (72,7%) | 378 (74,1%) | 372 (73,5%) | |
| Wiek, średnia (SD) [lata] | 63,7 (8,0) | 64,2 (8,5) | 64,7 (8,3) | 63,5 (8,7) | |
| Status palacza | Osoby palące w przeszłości, n (%) | 332 (62,9%) | 339 (64,3%) | 328 (64,3%) | 324 (64,0%) |
| | Osoby obecnie palące papierosy, n (%) | 196 (37,1%) | 188 (35,7%) | 182 (35,7%) | 182 (36,0%) |
| Choroby współistniejące | Ogółem | 447 (84,7%) | 456 (86,5%) | 450 (88,2%) | 446 (88,1%) |
| | Sercowe, n (%) | 96 (18,2%) | 111 (21,1%) | 138 (27,1%) | 108 (21,3%) |
| | Naczyniowe, n (%) | 252 (47,7%) | 252 (47,8%) | 259 (50,8%) | 261 (51,6%) |
| Badanie przesiewowe przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela | Wartość FEV ₁ [litry], średnia (SD) | 1,20 (0,52) | 1,20 (0,50) | 1,22 (0,50) | 1,20 (0,51) |
| | Wartość FEV ₁ [litry], średnia (SD) | 1,37 (0,53) | 1,36 (0,51) | 1,38 (0,51) | 1,38 (0,53) |
| Badanie przesiewowe po podaniu leku rozszerzającego oskrzela | Zmiana wartości FEV ₁ względem badań przesiewowych przed i po podaniu leku rozszerzającego oskrzela, Średnia (SD) | 0,17 (0,14) | 0,17 (0,15) | 0,17 (0,14) | 0,18 (0,15) |
| | Wartość FEV ₁ /FVC [% przewidywanej wartości], średnia (SD) | 44,4 (11,5) | 44,7 (11,7) | 45,7 (11,6) | 45,3 (12,3) |
| | Wartość FEV ₁ [% przewidywanej wartości], średnia (SD) | 49,9 (15,6) | 49,7 (15,3) | 50,7 (15,6) | 49,7 (16,1) |
| | 1 – ≥80%, 2 – 50%– ≤80% 3 – 30%– ≤50% 4 – <30% | 0 (0,0%) 257 (48,7%) 207 (39,2%) 64 (12,1%) | 0 (0,0%) 263 (49,9%) 202 (38,3%) 62 (11,8%) | 0 (0,0%) 275 (53,9%) 171 (33,5%) 64 (12,5%) | 1 (0,2%) 254 (50,2%) 185 (36,6%) 66 (13,0%) |
| Podstawowe leczenie płucne, n (%) | SAMA | 50 (9,5%) | 60 (11,4%) | 84 (16,5%) | 71 (14,0%) |
| | LAMA | 185 (35,0%) | 173 (32,8%) | 180 (35,3%) | 173 (34,2%) |
| | SABA | 223 (42,2%) | 208 (39,5%) | 201 (39,4%) | 193 (38,1%) |
| | LABA | 249 (47,2%) | 234 (44,4%) | 242 (47,5%) | 216 (42,7%) |
| | wGKS | 249 (47,2%) | 237 (45,0%) | 256 (50,2%) | 229 (45,3%) |
| | Ksantyny | 45 (8,5%) | 46 (8,7%) | 51 (10,0%) | 63 (12,5%) |

[^]W badaniach o akronimach 1237.5 oraz 1237.6 analizowano 5 grup pacjentów: grupa 1 – OLOres_{5μg}, grupa 2 – TIOres_{2,5μg}, grupa 3 – TIOres_{5μg}, grupa 4 – TIOres_{2,5μg}/OLOres_{5μg}, grupa 5 – TIOres_{5μg}/OLOres_{5μg}; ponieważ zgodnie z ChPL Spiriva Respimat® zalecana dawka tiotropium w postaci roztworu do inhalacji wynosi 5 μg, grupa otrzymująca TIOres_{2,5μg} nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy; ponadto jako wybrane komparatory nie analizowano terapii skojarzonej TIOres i OLOres; zatem w powyższej tabelce nie uwzględniono danych z zakresu charakterystyki wyjściowej pacjentów włączonych w ramach tych grup. SAMA – ipratropium, ipratropium/fenoterol, ipratropium/salbutamol, oksytropium; LAMA – tiotropium; SABA – jako terapia doraźna (ratunkowa) stosowana u wszystkich pacjentów; wGKS – beklametazon, flutikazon, budezonid, cyklesonid, dulera, formoterol/beklametazon, formoterol/budezonid, mometazon, furonian mometazonu, salmeterol/flutikazon; ksantyny – aminofilina, teofilina.

Charakterystyki wyjściowe pacjentów włączonych do analizowanych grup (OLOres_{5μg} vs TIOres_{5μg} w ramach analizy głównej) można uznać za porównywalne pod względem demograficznym i klinicznym w zakresie danego badania, jak również pomiędzy badaniami. Poniżej przedstawiono ewentualne (drobne) różnice w charakterystykach wyjściowych.

Tabela 65.

Różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów włączonych do badań klinicznych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej OLOres_{5µg} vs TIOres_{5µg} (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)

| Badanie o akronimie 1237.5 | Badanie o akronimie 1237.6 |
|---|---|
| do grupy otrzymującej OLOres _{5µg} włączono nieco mniej osób, które paliły papierosy w przeszłości oraz które obecnie palą papierosy; | - |
| - | do każdej z analizowanych grup włączono nieco więcej osób z chorobami współistniejącymi ogółem; |
| do grupy otrzymującej OLOres _{5µg} włączono nieco mniej osób ze współistniejącymi chorobami sercowymi; | do grupy otrzymującej OLOres _{5µg} włączono nieco więcej osób ze współistniejącymi chorobami sercowymi; |
| - | do grup otrzymujących OLOres _{5µg} i TIOres _{5µg} włączono więcej osób ze stopniem zaawansowania POChP – GOLD2; |
| do grup otrzymujących OLOres _{5µg} i TIOres _{5µg} włączono więcej osób ze stopniem zaawansowania POChP – GOLD3; | - |
| - | do grup otrzymujących OLOres _{5µg} i TIOres _{5µg} włączono więcej osób przyjmujących jako leczenie podstawowe leki z grupy SAMA, wGKS, ksantyny niż w badaniu o akronimie 1237.5. |
| do grup otrzymujących OLOres _{5µg} i TIOres _{5µg} włączono więcej osób przyjmujących jako leczenie podstawowe leki z grupy SABA niż w badaniu o akronimie 1237.6. | - |

Porównanie OLOres_{5µg} vs placebo (w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa)

Tabela 66.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań klinicznych (RCT) uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej OLOres_{5µg} vs placebo (badania o akronimach 1222.11 oraz 1222.12)

| Parametr | Badania kliniczne OLOres _{5µg} vs placebo | | | | |
|---|--|--------------------------------|--|--------------------------------|--------------|
| | Badanie o akronimie 1222.11 [^] , na podstawie referencji: Ferguson 2014 [26] | | Badanie o akronimie 1222.13 [^] , na podstawie referencji: Ferguson 2013 [26] | | |
| | Grupa badana: OLOres _{5µg} N=208 | Grupa kontrolna: placebo N=209 | Grupa badana: OLOres _{5µg} N=209 | Grupa kontrolna: placebo N=216 | |
| Mężczyźni, n (%) | 150 (72,1%) | 152 (72,7%) | 152 (72,7%) | 152 (70,4%) | |
| Wiek, średnia (SD) [lata] | 64,0 (8,6) | 65,8 (8,5) | 64,7 (8,1) | 63,8 (8,3) | |
| Status palacza | Osoby palące w przeszłości, n (%) | 133 (63,9%) | 123 (58,9%) | 111 (53,1%) | 125 (57,9%) |
| | Osoby obecnie palące papierosy, n (%) | 75 (36,1%) | 86 (41,1%) | 98 (46,9%) | 91 (42,1%) |
| Badanie przesiewowe przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela | Wartość FEV₁ [litry], średnia (SD) | 1,13 (0,44) | 1,17 (0,45) | 1,21 (0,47) | 1,20 (0,53) |
| Badanie przesiewowe po podaniu leku rozszerzającego oskrzela | Wartość FEV₁ [litry], średnia (SD) | 1,32 (0,48) | 1,33 (0,49) | 1,38 (0,50) | 1,37 (0,56) |
| | Zmiana wartości FEV₁ względem badań przesiewowych przed i po podaniu leku rozszerzającego oskrzela, Średnia (SD) | 0,19 (0,14) | 0,17 (0,15) | 0,17 (0,20) | 0,17 (0,15) |
| | Wartość FEV₁/FVC [% przewidywanej wartości], średnia (SD) | 45,2 (12,18) | 45,71 (11,73) | 46,7 (11,54) | 45,6 (12,35) |
| | Wartość FEV₁ [% przewidywanej wartości], średnia (SD) | 48,1 (15,4) | 49,1 (15,4) | 49,72 (14,5) | 49,1 (16,7) |
| Stopień zaawansowania POChP według GOLD, n (%) | 1 | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 1 (0,5%) ^{\$} | 0 (0,0%) |
| | 2 | 93 (44,7%) | 101 (48,3%) | 103 (49,3%) | 106 (49,1%) |
| | 3 | 86 (41,3%) | 83 (39,7%) | 84 (40,2%) | 72 (33,3%) |
| | 4 | 29 (13,9%) | 25 (12,0%) | 22 (10,5%) | 37 (17,1%) |
| Podstawowe leczenie płucne, n (%) | Jakiegokolwiek leki oddechowe | 168 (80,8%) | 165 (78,9%) | 153 (73,2%) | 159 (73,2%) |
| | SAMA | 46 (22,1%) | 42 (20,1%) | 29 (13,9%) | 42 (19,4%) |
| | LAMA (tiotropium) | 44 (21,2%) | 53 (25,4%) | 33 (15,8%) | 38 (17,6%) |
| | SABA (wziewne) | 111 (53,4%) | 102 (48,8%) | 106 (50,7%) | 109 (50,5%) |
| | LABA (wziewne) | 72 (34,6%) | 73 (34,9%) | 72 (34,4%) | 73 (33,8%) |
| | B-adrenergiczne (doustne) | 4 (1,9%) | 6 (2,9%) | 4 (1,9%) | 4 (1,9%) |
| | wGKS | 86 (41,3%) | 89 (42,6%) | 86 (41,1%) | 91 (42,1%) |
| | GKS (doustne) | 12 (5,8%) | 6 (2,9%) | 5 (2,4%) | 5 (2,3%) |
| Ksantyny | 29 (13,9%) | 30 (14,4%) | 25 (12,0%) | 25 (11,6%) | |

[^]W badaniach o akronimach 1222.11 oraz 1222.12 analizowano 3 grupy pacjentów: grupa 1 – OLOres_{5µg}, grupa 2 – OLOres_{10µg}, grupa 3 – placebo; ponieważ zgodnie z ChPL Striverdia Respimat® zalecana dawka olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji wynosi 5 µg, grupa otrzymująca OLOres_{10µg} nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy; zatem w powyższej tabelce nie uwzględniono danych z zakresu charakterystyki wyjściowej pacjentów włączonych w ramach tej grupy. ^{\$}Badania przesiewowe po podaniu leku rozszerzającego oskrzela dla wartości FEV₁ wyniosły 82,1% i 80,0%.

Charakterystyki wyjściowe pacjentów włączonych do analizowanych grup (OLOres_{5µg} vs placebo w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa) można uznać za porównywalne pod względem demograficznym i klinicznym w zakresie danego badania, jak również pomiędzy badaniami. Poniżej przedstawiono ewentualne (drobne) różnice w charakterystykach wyjściowych.

Tabela 67.
Różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów włączonych do badań klinicznych uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa OLOres_{5µg} vs placebo (badania o akronimach 1222.11 oraz 1222.12)

| Badanie o akronimie 1222.11 | Badanie o akronimie 1222.12 |
|---|--|
| - | do grupy otrzymującej OLOres _{5µg} włączono nieco mniej osób, które paliły papierosy w przeszłości; |
| - | do grup otrzymujących OLOres _{5µg} i placebo włączono nieco więcej osób, które obecnie palą papierosy; |
| - | w grupach otrzymujących OLOres _{5µg} i placebo w badaniu przesiewowym po podaniu leku rozszerzającego oskrzela otrzymano nieco wyższe wyniki w zakresie wartości FEV ₁ |
| do grupy otrzymującej placebo włączono więcej osób ze stopniem zaawansowania POChP – GOLD2; | do grup otrzymujących OLOres _{5µg} i placebo włączono więcej osób ze stopniem zaawansowania POChP – GOLD2; |
| - | do grupy otrzymującej placebo włączono mniej osób ze stopniem zaawansowania POChP – GOLD3; |
| - | do grupy otrzymującej OLOres _{5µg} włączono mniej osób ze stopniem zaawansowania POChP – GOLD4; |
| - | do grupy otrzymującej placebo włączono więcej osób ze stopniem zaawansowania POChP – GOLD4; |
| do grup otrzymujących OLOres _{5µg} i placebo włączono nieco więcej osób otrzymujących jakiegokolwiek leki oddechowe; | - |
| do grup otrzymujących OLOres _{5µg} i placebo włączono nieco więcej osób otrzymujących jako leczenie podstawowe leki z grupy: LAMA. | do grupy otrzymującej OLOres _{5µg} włączono mniej osób przyjmujących jako leczenie podstawowe leki z grupy: SAMA, LAMA. |

11.4.4. Charakterystyki interwencji ocenianych we włączonych randomizowanych badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej

Porównanie OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg} (w ramach analizy głównej)

Tabela 68.
Charakterystyki interwencji we włączonych do badań klinicznych (RCT) uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg} (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

| Cecha | Badania kliniczne OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} Badanie o akronimie 1222.13 oraz 1222.14 (na podstawie referencji: Koch 2014 [3]) | |
|-------------------------------|--|--|
| | Grupa badana: olodaterol (OLOres) w postaci roztworu do inhalacji. | Grupa kontrolna: formoterol (FOR) w postaci roztworu do inhalacji. |
| Interwencja* | OLOres: wziewna, przez inhalator Respimat. | FOR: wziewna, przez inhalator Aerolizer. |
| Forma podania | OLOres: w dawce 2,5 µg, w dwóch rozpyleniach (łącznie 5 µg), raz na dobę. | FOR: w dawce 12 µg, dwa razy dziennie (łącznie 24 µg). |
| Dawkowanie | W czasie badań o akronimach 1222.13 oraz 1222.14 dozwolone było stosowanie wszystkich klas leków stosowanych w terapii podtrzymującej rozszerzającej oskrzela. | |
| Stosowanie leków dodatkowych | B.d. | |
| Opóźnienie lub redukcja dawki | B.d. | |
| Okres leczenia | 48 tygodni | |
| Okres obserwacji | 48 tygodni | |

*W badaniach o akronimach 1222.13 oraz 1222.14 analizowano 4 grupy pacjentów: grupa 1 – OLOres_{5µg}, grupa 2 – OLOres_{10µg}, grupa 3 – FOR_{24µg} oraz grupa 4 – placebo (odpowiadające inhalacji jak w przypadku olodaterolu lub formoterolu); ponieważ zgodnie z ChPL Striverdi Respimat® zalecana dawka olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji wynosi 5 µg, grupa otrzymująca OLOres_{10µg} nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy; zatem w powyższej tabelce nie uwzględniono danych z zakresu charakterystyki interwencji w ramach tej grupy. Warto również pamiętać, że w ramach analizy głównej analizowano dane dotyczące porównania OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg}, a porównanie OLOres_{5µg} vs placebo analizowano w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa.

Porównanie OLOres_{5µg} vs TIOres_{5µg} (w ramach analizy głównej)

Tabela 69.

Charakterystyki interwencji we włączonych do badań klinicznych (RCT) uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej OLOres_{5µg} vs TIOres_{5µg} (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)

| Cecha | Badania kliniczne OLOres _{5µg} vs FOR _{5µg} Badanie o akronimie 1237.5 oraz 1237.6 (na podstawie referencji: Buhl 2015 [10]) | |
|-------------------------------|--|---|
| | Grupa badana: olodaterol (OLOres) w postaci roztworu do inhalacji. | Grupa kontrolna: tiotropium (TIOres) w postaci roztworu do inhalacji. |
| Interwencja* | OLOres: wziewna, przez inhalator Respimat. | TIOres: wziewna, przez inhalator Respimat. |
| Forma podania | OLOres: w dawce 2,5 µg, w dwóch rozpyleniach (łącznie 5 µg), raz na dobę. | TIOres: w dawce 2,5 µg, w dwóch rozpyleniach (łącznie 5 µg), raz na dobę. |
| Dawkowanie | W czasie badań o akronimach 1237.5 oraz 1237.6 dozwolone było stosowanie wszystkich klas leków stosowanych w terapii podtrzymującej rozszerzającej oskrzela. | |
| Stosowanie leków dodatkowych | B.d. | |
| Opóźnienie lub redukcja dawki | B.d. | |
| Okres leczenia | 52 tygodnie | |
| Okres obserwacji | 52 tygodnie | |

*W badaniach o akronimach 1237.5 oraz 1237.6 analizowano 5 grup pacjentów: grupa 1 – OLOres_{5µg}, grupa 2 – TIOres_{2,5µg}, grupa 3 – TIOres_{5µg}, grupa 4 – TIOres_{2,5µg}/OLOres_{5µg}, grupa 5 – TIOres_{5µg}/OLOres_{5µg}; ponieważ zgodnie z ChPL Spiriva Respimat® zalecana dawka tiotropium w postaci roztworu do inhalacji wynosi 5 µg, grupa otrzymująca TIOres_{2,5µg} nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy; ponadto jako wybrane komparatory nie analizowano terapii skojarzonej TIOres i OLOres; zatem w powyższej tabelce nie uwzględniono danych z zakresu charakterystyki interwencji w ramach tych grup.

Porównanie OLOres_{5µg} vs placebo (w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa)

Tabela 70.

Charakterystyki interwencji we włączonych do badań klinicznych (RCT) uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej OLOres_{5µg} vs placebo (badania o akronimach 1222.11 oraz 1222.12)

| Cecha | Badania kliniczne OLOres _{5µg} vs placebo Badanie o akronimie 1222.13 oraz 1222.14 (na podstawie referencji: Koch 2014 [3]) | |
|-------------------------------|--|--|
| | Grupa badana: olodaterol (OLOres) w postaci roztworu do inhalacji. | Grupa kontrolna: placebo. |
| Interwencja* | OLOres: wziewna, przez inhalator Respimat. | placebo: wziewna, przez inhalator Respimat. |
| Forma podania | OLOres: w dawce 2,5 µg, w dwóch rozpyleniach (łącznie 5 µg), raz na dobę. | placebo: w dawce 2,5 µg, w dwóch rozpyleniach (łącznie 5 µg), raz na dobę. |
| Dawkowanie | W czasie badań o akronimach 1222.11 oraz 1222.12 dozwolone było stosowanie wszystkich klas leków stosowanych w terapii podtrzymującej rozszerzającej oskrzela. | |
| Stosowanie leków dodatkowych | B.d. | |
| Opóźnienie lub redukcja dawki | B.d. | |
| Okres leczenia | 48 tygodni | |
| Okres obserwacji | 48 tygodni | |

*W badaniach o akronimach 1222.11 oraz 1222.12 analizowano 3 grupy pacjentów: grupa 1 – OLOres_{5µg}, grupa 2 – OLOres_{10µg}, grupa 3 – placebo; ponieważ zgodnie z ChPL Striverdia Respimat® zalecana dawka olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji wynosi 5 µg, grupa otrzymująca OLOres_{10µg} nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy; zatem w powyższej tabelce nie uwzględniono danych z zakresu charakterystyki interwencji w ramach tej grupy.

11.4.5. Charakterystyki punktów końcowych ocenianych we włączonych randomizowanych badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej

Zdefiniowanie punktów końcowych analizowanych w niniejszym raporcie przedstawiono poniżej. Wyboru punktów końcowych dokonano w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego [45]. Poniżej przedstawiono definicje tylko tych punktów końcowych, które zostały ostatecznie wybrane do oceny w ramach analizy efektywności klinicznej.

Porównanie OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg} (w ramach analizy głównej) oraz porównanie OLOres_{5µg} vs placebo (w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa)

Tabela 71.

Zdefiniowanie punktów końcowych we włączonych randomizowanych badaniach klinicznych (RCT) uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg} w ramach analizy głównej oraz dla porównania OLOres_{5µg} vs placebo w ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

| Punkt końcowy | Sposób przedstawienia wyniku | Definicja punktu końcowego | Status oceny |
|--------------------|--|--|--------------|
| Ocena funkcji płuc | Poprawa wartości FEV ₁ mierzonej przy szczytowym stężeniu leku w czasie 0-3h – FEV _{1,peak0-3h} | <ul style="list-style-type: none"> • średnia (SE oraz SD obliczone przez Analityków IA); • WMD/ MD (95% CI); • znamienność statystyczna (p) | TAK |
| | Poprawa wartości FEV ₁ mierzonej przy najniższym stężeniu leku - FEV _{1,trough} | | TAK |
| | Poprawa wartości FEV ₁ mierzonej polem krzywej w czasie 0-3h - FEV _{1,AUC0-3h} | | TAK |
| | | Poprawa FEV ₁ definiowana jako zmiana względem wartości początkowych. Wartość początkowa FEV _{1,peak} definiowana jako średnia z dostępnych przedawkowych wartości FEV _{1,peak} odnotowanych przed podaniem pierwszej dawki randomizowanego leczenia. Wartości FEV _{1,peak0-3h} zostały uzyskane w ciągu 0-3h po leczeniu. | |
| | | Poprawa FEV ₁ definiowana jako zmiana względem wartości początkowych. Wartość początkowa FEV ₁ definiowana jako średnia jednogodzinnych i dziesięciominutowych pomiarów przeprowadzonych tuż przed podaniem pierwszej dawki analizowanego leku. FEV _{1,trough} definiowana jako wartość FEV ₁ przeprowadzona w 10 min przed podaniem badanego leku i na końcu okresu dawkowania lub średnia jednogodzinnych i dziesięciominutowych pomiarów (jeśli obie wartości są dostępne). | |
| | | Poprawa FEV ₁ definiowana jako zmiana względem wartości początkowych. Wartość początkowa FEV _{1,AUC} definiowana jako średnia jednogodzinnych i dziesięciominutowych pomiarów przeprowadzonych tuż przed podaniem pierwszej dawki analizowanego leku. FEV _{1,AUC0-3h} obliczana w okresie 0-3 godzin po podaniu analizowanego leku z wykorzystaniem reguły trapezów podzieloną przez czas obserwacji (3h), raportowaną w litrach. | |
| | | Definicja jak w przypadku FEV _{1,peak0-3h} . | TAK |

| Punkt końcowy | Sposób przedstawienia wyniku | Definicja punktu końcowego | Status oceny |
|---|---|---|--------------|
| Poprawa wartości FVC mierzonej przy najniższym stężeniu leku - FVC _{trough} Poprawa wartości FVC mierzonej polem krzywej w czasie 0-3h - FVC _{AUC0-3h} | | Definicja jak w przypadku FEV _{1trough} . | TAK |
| | | Definicja jak w przypadku FEV _{1AUC0-3h} . | TAK |
| Ocena zaostrzeń POChP | Srednia liczba zaostrzeń POChP w przeliczeniu na pacjenta w ciągu roku: jakiegokolwiek, umiarkowanych, wymagających hospitalizacji | Zdarzenia kwalifikujące wystąpienie POChP zostały specjalnie wstępnie zdefiniowane w protokole. Inne związane z nimi zdarzenia oddechowe były oceniane przez badacza, aby sprawdzić czy spełniają one predefiniowane kryteria. | TAK |
| | Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP: jakiegokolwiek, umiarkowanego, prowadzącego do hospitalizacji | Zdarzenia kwalifikujące wystąpienie POChP zostały specjalnie wstępnie zdefiniowane w protokole. Inne związane z nimi zdarzenia oddechowe były oceniane przez badacza, aby sprawdzić czy spełniają one predefiniowane kryteria. Czas do wystąpienia zdarzenia był mierzony od początku leczenia. | TAK |
| | Ocenę stopnia duszności w skali TDI (na podstawie indywidualnych danych pacjentów, w oparciu o analizę wyników typu MMRM i PMM | Skala TDI ocenia 3 komponenty duszności, które powodują duszność w życiu codziennym: upośledzenie czynnościowe, wielkość wykonywanego zadania oraz wielkość wysiłku. Skala TDI mierzy zmiany względem wartości początkowych w zakresie oceny stopnia duszności od -9 (największe pogorszenie) do +9 (największa poprawa). | TAK |
| Kontrola objawów choroby | Ocena objawów choroby (duszność, kaszel oraz płwocina) | - | NIE |
| | Zużycie leków ratunkowych (terapia doraźna) | Średnia liczba rozpyleń leków ratunkowych zużytych w ciągu dnia, nocy oraz ogółem w ciągu doby. | TAK |
| | Ocena tolerancji wysiłku (np. 6-minutowy test marszu:6-MWD) | - | NIE |
| Jakość życia pacjentów | Poprawa jakości życia w skali SGRQ w oparciu o analizę MMRM (ogółem; oceny objawów, oceny aktywności, oceny wpływu na życie) | Skala SGRQ mierzy wpływ POChP na zdrowie ogółem, życie codzienne oraz postrzegane samopoczucie. Skala punktowa od 0 (brak ograniczeń) do 100 (najwięcej ograniczeń). | TAK |
| | Wzrost oceny jakości życia w skali SGRQ względem wartości początkowych o co najmniej 4 jednostki | Poprawa wartości początkowych o co najmniej 4 jednostki (punkty) w skali SGRQ. | TAK |
| Stopień dyscypliny terapeutycznej (ang. compliance) | Zgony | - | NIE |
| | Zdarzenia/działania niepożądane ogółem | - | TAK |
| Ciężkie (ang. serious) zdarzenia niepożądane | Poważne (ang. severe) zdarzenia niepożądane | - | TAK |
| | Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ang. drug-related) lub zaistniałe w okresie leczenia (ang. treatment-emergent) | Brak bezpieczeństwa oceniane zgodnie z klasyfikacją MedDRA 14.0. | TAK |
| Specyficzne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (np. MACE, zdarzenia sercowe) | - | - | TAK |
| | Rezygnacje z udziału w badaniu oraz rezygnacje z | - | TAK |

| Punkt końcowy | Sposób przedstawienia wyniku | Definicja punktu końcowego | Status oceny |
|---|---|-------------------------------|--------------|
| przyjmowania leczenia | | | |
| Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia | | | TAK |
| Parametry laboratoryjne i nieprawidłowości w wynikach badań | <ul style="list-style-type: none"> Opisowo | Brak szczegółowych definicji. | TAK |

Porównanie OLOressug vs TIOressug (w ramach analizy głównej)

Tabela 72.

Zdefiniowanie punktów końcowych we włączonych do randomizowanych badań klinicznych (RCT) uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej OLOressug vs TIOressug w ramach analizy głównej (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)

| Punkt końcowy | Sposób przedstawienia wyniku | Definicja punktu końcowego | Status oceny |
|--|--|--|--------------|
| Poprawa wartości FEV ₁ mierzonej przy szczytowym stężeniu leku w czasie 0-3h – FEV _{1,peak0-3h} | | Poprawa definiowana jako zmiana względem wartości początkowych. Obliczana jako maksymalna wartość osiągnięta w ciągu pierwszych 3 godzin po podaniu leku. | TAK |
| Poprawa wartości FEV ₁ mierzonej przy najniższym stężeniu leku – FEV _{1,trough} | | Poprawa definiowana jako zmiana względem wartości początkowych. Wartość FEV _{1,trough} definiowana jako wartość FEV ₁ uzyskana na koniec interwału dawkowania leku (24 godziny). Obliczana jako średnia z dwóch pomiarów FEV ₁ przeprowadzonych po 23 godzinach i 23 h 50 min od podania ocenianego leku. Poprawa wartości FEV _{1,trough} obliczana jako FEV _{1,trough} minus początkowa wartość FEV ₁ . | TAK |
| Ocena funkcji płuc | <ul style="list-style-type: none"> średnia (SE oraz SD obliczone przez Analityków IA); WMD (95% CI); znamiennosc statystyczna (p) | Poprawa definiowana jako zmiana względem wartości początkowych. FEV _{1,AUC0-3h} obliczana w okresie 0-3 godzin po podaniu analizowanego leku z wykorzystaniem reguły trapezów podzieloną przez czas obserwacji (3h), raportowaną w litrach. Poprawa wartości FEV _{1,AUC0-3h} obliczana jako FEV _{1,AUC0-3h} minus początkowa wartość FEV ₁ . | TAK |
| Poprawa wartości FEV ₁ mierzonej polem krzywej w czasie 0-3h - FEV _{1,AUC0-3h} | | | TAK |
| Poprawa wartości FVC mierzonej przy szczytowym stężeniu leku w czasie 0-3h – FVC _{peak0-3h} | | Definicja jak w przypadku FEV _{1,peak0-3h} . | TAK |
| Poprawa wartości FVC mierzonej przy najniższym stężeniu leku - FVC _{trough} | | Definicja jak w przypadku FEV _{1,trough} . | TAK |
| Poprawa wartości FVC mierzonej polem krzywej w czasie 0-3h - FVC _{AUC0-3h} | | Definicja jak w przypadku FEV _{1,AUC0-3h} . | TAK |
| Średnia liczba zaostrzeń POChP w przeliczeniu na pacjenta w ciągu roku: jakichkolwiek, umiarkowanych/ poważnych, poważnych | | Zdarzenia kwalifikujące wystąpienie POChP zostały specjalnie wstępnie zdefiniowane w protokole. Inne związane z nimi zdarzenia oddechowe były oceniane przez badacza, aby sprawdzić czy spełniają one predefiniowane kryteria. | TAK |
| Ocena zaostrzeń POChP | <ul style="list-style-type: none"> n (%); OR (95% CI); RR ((95% CI) i NNT/NNH (95% CI) w przypadku, gdy OR istotny statystycznie; znamiennosc statystyczna (p) średnia (95% CI); HR (95% CI); | | TAK |
| Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP: jakiegokolwiek, | | Zdarzenia kwalifikujące wystąpienie POChP zostały specjalnie wstępnie zdefiniowane w protokole. Inne związane z nimi | TAK |

| Punkt końcowy | | Sposób przedstawienia wyniku | Definicja punktu końcowego | Status oceny | |
|---|--|--|---|--------------|------------|
| Kontrola objawów choroby | umiarkowanego/poważnego, poważnego | <ul style="list-style-type: none"> znamiennosc statystyczna (p) | zdarzenia oddechowe były oceniane przez badacza, aby sprawdzić czy spełniają one predefiniowane kryteria. Czas do wystąpienia zdarzenia był mierzony od początku leczenia. | TAK | |
| | Ocenę stopnia duszności w skali TDI (w oparciu o analizę wyników typu MMRM) | | Skala TDI ocenia 3 komponenty duszności, które powodują duszność w życiu codziennym: upośledzenie czynnościowe, wielkość wykonywanego zadania oraz wielkość wysiłku. Skala TDI mierzy zmiany względem wartości początkowych w zakresie oceny stopnia duszności od -9 (największe pogorszenie) do +9 (największa poprawa). | | |
| | Ocena objawów choroby (duszność, kaszel oraz płwocina) | <ul style="list-style-type: none"> średnia (SE oraz SD obliczone przez Analityków IA); WMD (95% CI); znamiennosc statystyczna (p) | Średnia liczba rozpyleń leków ratunkowych zużytych w ciągu dnia, nocy oraz ogółem w ciągu doby. | | TAK |
| | Zużycie leków ratunkowych (terapia doraźna) | | - | | NIE |
| Jakość życia pacjentów | Ocena tolerancji wysiłku (np. 6-minutowy test marszu: 6-MWD) | | - | NIE | |
| | Poprawa jakości życia w skali SGRQ w oparciu o analizę MMRM (ogółem; oceny objawów, oceny aktywności, oceny wpływu na życie) | | Skala SGRQ mierzy wpływ POChP na zdrowie ogółem, życie codzienne oraz postrzegane samopoczucie. Skala punktowa od 0 (brak ograniczeń) do 100 (najwięcej ograniczeń). | TAK | |
| Stopień dyscypliny terapeutycznej (ang. compliance) | Wzrost oceny jakości życia w skali SGRQ względem wartości początkowych o co najmniej 4 jednostki | <ul style="list-style-type: none"> n (%); OR (95% CI); RR ((95% CI) i NNT/NNH (95% CI) w przypadku, gdy OR istotny statystycznie; znamiennosc statystyczna (p) | Poprawa wartości początkowych o co najmniej 4 jednostki (punkty) w skali SGRQ. | TAK | |
| | Zgony | | Pacjenci raportowali w ciągu całego okresu leczenia czy przyjęli swoją dzienną dawkę badanego leku. Stopień dyscypliny terapeutycznej szacowano na podstawie tego czy pacjent przyjął czy nie przyjął leku (pominięcie dawki leku, przyjęcie <80% dawek leku, przyjęcie 80-100% dawek leku). | TAK | |
| Zdarzenia/działania niepożądane ogółem Ciężkie (ang. serious) zdarzenia niepożądane Poważne (ang. severe) zdarzenia niepożądane | Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ang. treatment-related) lub zaistniałe w okresie leczenia (ang. treatment-emergent) | <ul style="list-style-type: none"> n (%); OR (95% CI); RR ((95% CI) i NNT/NNH (95% CI) w przypadku, gdy OR istotny statystycznie; znamiennosc statystyczna (p) | Brak szczególnych definicji. Wszystkie zdarzenia w zakresie profilu bezpieczeństwa oceniane zgodnie z klasyfikacją MedDRA 16.1. | TAK | |
| | Specyficzne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (np. MACE, zdarzenia sercowe) | | | TAK | |
| Rezygnacje z udziału w badaniu | Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia | | | TAK | |
| Parametry laboratoryjne i nieprawidłowości w wynikach badań | | <ul style="list-style-type: none"> Opisowo | Brak szczególnych definicji. | TAK | |

Porównanie OLOressug vs placebo (w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa)

Tabela 73.

Zdefiniowanie punktów końcowych we włączonych do randomizowanych badań klinicznych (RCT) uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej OLOressug vs placebo w ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa (badania o akronimach 1222.11 oraz 1222.12)

| Punkt końcowy | Sposób przedstawienia wyniku | Definicja punktu końcowego | Status oceny |
|---|---|---|--------------|
| Skuteczność kliniczna | - | - | NIE |
| Zgony | - | - | DOTYCZY |
| Zdarzenia / działania niepożądane ogółem | | | TAK |
| Ciężkie (ang. <i>serious</i>) zdarzenia niepożądane | | | TAK |
| Poważne (ang. <i>severe</i>) zdarzenia niepożądane | | | TAK |
| Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ang. <i>drug-related</i>) | | | NIE |
| Działania niepożądane związane zaistniałe w okresie leczenia (ang. <i>treatment-emergent</i>) | | | TAK |
| Specyficzne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (np. MACE, zdarzenia sercowe) | <ul style="list-style-type: none"> n (%); OR (95% CI); RR (95% CI) i NNT/MNH (95% CI) w przypadku, gdy OR istotny statystycznie; znamiennosc statystyczna (p) | Brak szczegółowych definicji. Wszystkie zdarzenia w zakresie profilu bezpieczeństwa oceniane zgodnie z klasyfikacją MedDRA (nie podano wersji). | NIE |
| Rezygnacje z udziału w badaniu oraz Rezygnacje z przyjmowania leczenia | | | TAK |
| Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia | | | TAK |
| Parametry laboratoryjne i nieprawidłowości w wynikach badań | <ul style="list-style-type: none"> Opisowo | Brak szczegółowych definicji. | NIE |
| | | | TAK |

11.4.6. Ocena możliwości przeprowadzenia metaanaliz włączonych randomizowanych badań klinicznych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej

Ocena możliwości przeprowadzenia agregacji danych dla porównania OLOres_{5µg} vs FOR_{5µg} (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

Tabela 74.

Ocena możliwości przeprowadzenia agregacji danych z badań klinicznych (RCT) uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg}

| Podsumowanie przeprowadzone na podstawie informacji zawartych w: Tabela 56, Tabela 59, Tabela 62, Tabela 63, Tabela 68, Tabela 71 | | | |
|---|---|------------|---|
| Cecha | Badanie | | Komentarz |
| | 1222.13 | 1222.14 | |
| Ocena w skali Jadad | Identyczna (4 punkty) | | Oba badania charakteryzują się wysoką wiarygodnością wewnętrzną. |
| Ośrodki | Identycznie (wieloośrodkowe) | | - |
| Rodzaj badania | Identyczne | | Oba badania stanowią próby: prospektywne, przeprowadzone z podwójnym zaślepieniem i pozorowaniem próby (ang. <i>double-blind, double dummy</i>), randomizowane badanie kliniczne, z grupami równoległymi, kontrolowane placebo (<i>podtyp II A</i>); faza badania – III. |
| Utajenie kodu randomizacji | Brak informacji w obu badaniach. | | - |
| Hipoteza badawcza | Identyczna | | Brak szczegółowych informacji, ale można przyjąć, że: <i>non-inferiority</i> w zakresie porównania z FOR oraz <i>superiority</i> w zakresie porównania z placebo. |
| Populacja (ogólnie) | Porównywalna | | Pacjenci (dorośli) w wieku co najmniej 40 lat, ze zdiagnozowanym na podstawie wytycznych GOLD POChP w stopniu 2-4. |
| Liczebność prób | Porównywalna | | - |
| Rodzaj analizowanej populacji w ramach skuteczności klinicznej | Identyczna (FAS) | | - |
| Rodzaj analizowanej populacji w ramach profilu bezpieczeństwa | Identyczna (TS) | | - |
| Cechy demograficzne i kliniczne | Charakterystyki wyjściowe pacjentów można uznać za porównywalne pod względem demograficznym i klinicznym. | | Ewentualne (drobne) różnice w charakterystykach wyjściowych omówiono w Tabeli 63. |
| Interwencja wnioskowana | Identyczna | | Olodaterol (OLOres) w postaci roztworu do inhalacji, podawany wziewnie przez inhalator Respimat, w dawce 2,5 µg, w dwóch rozpyleniach (łącznie 5 µg), raz na dobę. |
| Komparator | Identyczny | | Formoterol (FOR) w postaci roztworu do inhalacji, podawany wziewnie przez inhalator Aerolizer, w dawce 12 µg, dwa razy dziennie (łącznie 24 µg). |
| Stosowanie leków dodatkowych | Identyczne podejście | | Dozwolone było stosowanie wszystkich klas leków stosowanych w terapii podtrzymującej rozszerzającej oskrzela. |
| Okres leczenia/ okres obserwacji | Identyczny (48 tygodni) | | - |
| Podsumowanie | | | Na podstawie informacji przedstawionych powyżej należy stwierdzić brak wyraźnych przeciwwskazań do przeprowadzenia agregacji danych dla badań o akronimach 1222.13 i 1222.14. |
| Punkty końcowe, dla których możliwe jest przeprowadzenie agregacji danych (metaanaliza) | | | |
| Skuteczność kliniczna | Punkt końcowy | | Okres obserwacji |
| | Wartość FEV _{1,peak0-3h} | | 12, 24, 48 tygodni |
| | Wartość FEV _{1,trough} | | 12, 24 (główny punkt końcowy badań), 48 tygodni |
| | Wartość FEV _{1,AUC0-3h} | | |
| | Wartość FVC _{peak0-3h} | | 12, 24, 48 tygodni |
| | Wartość FVC _{trough} | | |
| Wartość FVC _{AUC0-3h} | | | |
| Średnia liczba (jakichkolwiek, umiarkowanych, wymagających hospitalizacji) zaostrzeń POChP w przeliczeniu na pacjenta w ciągu | | 48 tygodni | |

| | | |
|------------------------------|--|---|
| | roku | |
| | Ocena stopnia duszności w skali TDI | 12, 24 (główny punkt końcowy badań), 48 tygodni |
| | Zużycie leków ratunkowych (ogółem, w ciągu dnia, w ciągu nocy) | 24 tygodnie |
| | Poprawa jakości życia ogółem w skali SGRQ | 12, 24, 48 tygodni |
| Profil bezpieczeństwa | Zgony | 48 tygodni |
| | Co najmniej 1 AEs | |
| | Infekcje i zakażenia ogółem, zapalenie nosa i gardła, infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc, | |
| | Zaburzenia układu nerwowego ogółem, ból głowy | |
| | Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem, zaostrzenia POChP, kaszel, duszności | |
| | Zaburzenia żołądka i jelit ogółem, biegunka | |
| | Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki podskórnej ogółem, Ból pleców | |
| | Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania ogółem, | |
| | Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane zagrażające życiu, ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do upośledzenia, ciężkie zdarzenia niepożądane wymagające hospitalizacji, ciężkie zdarzenia niepożądane przedłużające hospitalizację, inne ciężkie zdarzenia niepożądane | |
| | AEs zaistniałe w czasie leczenia ogółem | |
| | Ciężkie zdarzenia niepożądane, które były związane z zastosowanym leczeniem ogółem | |
| | Ciężkie zdarzenia niepożądane, które były związane z procedurami zaprojektowania badania ogółem | |
| | Zaburzenia sercowe ogółem | |
| | Rezygnacje z udziału w badaniu | |
| | Rezygnacje z leczenia Z powodu wystąpienia co najmniej jednego AEs, zaistniałego w okresie leczenia | |
| | Rezygnacje z leczenia Z powodu działań niepożądanych ogółem | |
| | Zdarzeniu niepożądane prowadzące do przerwania leczenia | |

Ocena możliwości przeprowadzenia agregacji danych dla porównania OLOres_{5µg} vs TIOres_{5µg} (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)

Tabela 75.

Ocena możliwości przeprowadzenia agregacji danych z badań klinicznych (RCT) uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej OLOres_{5µg} vs TIOres_{5µg}

| Podsumowanie przeprowadzone na podstawie informacji zawartych w: Tabela 57, Tabela 60, Tabela 64, Tabela 65, Tabela 69, Tabela 72 | | | |
|---|----------------------------------|--------|---|
| Cecha | Badanie | | Komentarz |
| | 1237.5 | 1237.6 | |
| Ocena w skali Jadad | Identyczna (4 punkty) | | Oba badania charakteryzują się wysoką wiarygodnością wewnętrzną. |
| Ośrodki | Identycznie (wieloośrodkowe) | | - |
| Rodzaj badania | Identyczne | | Oba badania stanowią próby: prospektywne, przeprowadzone z podwójnym zaślepieniem próby (ang. <i>double-blind</i>), randomizowane badanie kliniczne, z grupami równoległymi, (<i>podtyp II A</i>); faza badania – III. |
| Utajenie kodu randomizacji | Brak informacji w obu badaniach. | | - |
| Hipoteza badawcza | Identyczna | | W badaniach analizowany rodzaj hipotezy badawczej to: <i>non-inferiority</i> w zakresie porównania z TIOres. |
| Populacja (ogólnie) | Porównywalna | | Pacjenci (dorośli) w wieku co najmniej 40 lat, ze |

| | | |
|--|---|---|
| | | zdiagnozowanym na podstawie wytycznych GOLD POChP w stopniu 2-4. |
| Liczebność prób | Porównywalna | - |
| Rodzaj analizowanej populacji w ramach skuteczności klinicznej | Identyczna (FAS) | - |
| Rodzaj analizowanej populacji w ramach profilu bezpieczeństwa | Identyczna (TS) | - |
| Cechy demograficzne i kliniczne | Charakterystyki wyjściowe pacjentów można uznać za porównywalne pod względem demograficznym i klinicznym. | Ewentualne (drobne) różnice w charakterystykach wyjściowych omówiono w Tabeli 65. |
| Interwencja wnioskowana | Identyczna | Olodaterol (OLOres) w postaci roztworu do inhalacji, podawany wziewnie przez inhalator Respimat, w dawce 2,5 µg, w dwóch rozpyleniach (łącznie 5 µg), raz na dobę. |
| Komparator | Identyczny | Tiotropium (TIOres) w postaci roztworu do inhalacji, podawany wziewnie przez inhalator Respimat, w dawce 5 µg, raz dziennie. |
| Stosowanie leków dodatkowych | Identyczne podejście | Dozwolone było stosowanie wszystkich klas leków stosowanych w terapii podtrzymującej rozszerzającej oskrzela. |
| Okres leczenia/ okres obserwacji | Identyczny (52 tygodnie) | - |
| Podsumowanie | | Na podstawie informacji przedstawionych powyżej należy stwierdzić brak wyraźnych przeciwwskazań do przeprowadzenia agregacji danych dla badań o akronimach 1237.5 i 1237.6. |
| Punkty końcowe, dla których możliwe jest przeprowadzenie agregacji danych (metaanaliza) | | |
| | Punkt końcowy | Okres obserwacji |
| Skuteczność kliniczna | Wartość FEV _{1peak0-3h} | 12, 24, 52 tygodnie |
| | Wartość FEV _{1trough} | 12, 24 (główny punkt końcowy badania), 52 tygodnie |
| | Wartość FEV _{1AUC0-3h} | |
| | Wartość FVC _{peak0-3h} | |
| | Wartość FVC _{trough} | 12, 24, 52 tygodnie |
| | Wartość FVC _{AUC0-3h} | |
| | Średnia liczba (jakichkolwiek, umiarkowanych/poważnych, poważnych) zaostrzeń POChP w przeliczeniu na pacjenta w ciągu roku | 52 tygodnie |
| | Liczba pacjentów z (jakimkolwiek, umiarkowanym/poważnym, poważnym) zaostrzeniem POChP | |
| | Ocena stopnia duszności w skali TDI | 12, 24, 52 tygodnie |
| | Poprawa oceny stopnia duszności w skali TDI względem wartości początkowych | 24 tygodnie |
| | Zużycie leków ratunkowych (ogółem, w ciągu dnia, w ciągu nocy) | 12, 24, 52 tygodnie |
| | Poprawa jakości życia w skali SGRQ ogółem, ocena objawów, ocena aktywności, ocena wpływu na życie | 12, 24, 52 tygodnie |
| | Stopień dyscypliny terapeutycznej (pominięcie dawki leku, przyjęcie <80% dawek leku, przyjęcie 80-100% dawek leku) | 52 tygodnie |
| Profil bezpieczeństwa | Zgony | |
| | Co najmniej 1 AEs | |
| | Infekcje i zakażenia ogółem, zapalenie nosa i gardła, infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc, grypa, infekcja dróg moczowych | |
| | Zaburzenia układu nerwowego ogółem, ból głowy | |
| | Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem, zaostrzenia POChP, kaszel, duszności | 52 tygodnie |
| | Zaburzenia żołądka i jelit ogółem, biegunka | |
| | Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki podskórnej ogółem, ból pleców | |
| | Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania ogółem, ból w klatce piersiowej | |
| | Ciężkie zdarzenia niepożądane | |

| | | |
|--|--|--|
| | ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane zagrażające życiu, ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do upośledzenia, ciężkie zdarzenia niepożądane wymagające hospitalizacji, ciężkie zdarzenia niepożądane przedłużające hospitalizację, inne ciężkie zdarzenia niepożądane | |
| | Poważne zdarzenia niepożądane ogółem, poważne zaostření POChP, poważne zapalenie płuc | |
| | AEs związane z leczeniem ogółem | |
| | Rezygnacje z leczenia ogółem oraz z powodu wystąpienia AEs | |
| | Zdarzeniu niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ogółem, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej oraz śródpiersia | |

Ocena możliwości przeprowadzenia agregacji danych dla porównania OLOres_{5µg} vs placebo (badania o akronimach 1222.11 i 1222.12 oraz 1222.13 i 1222.14)

Tabela 76.

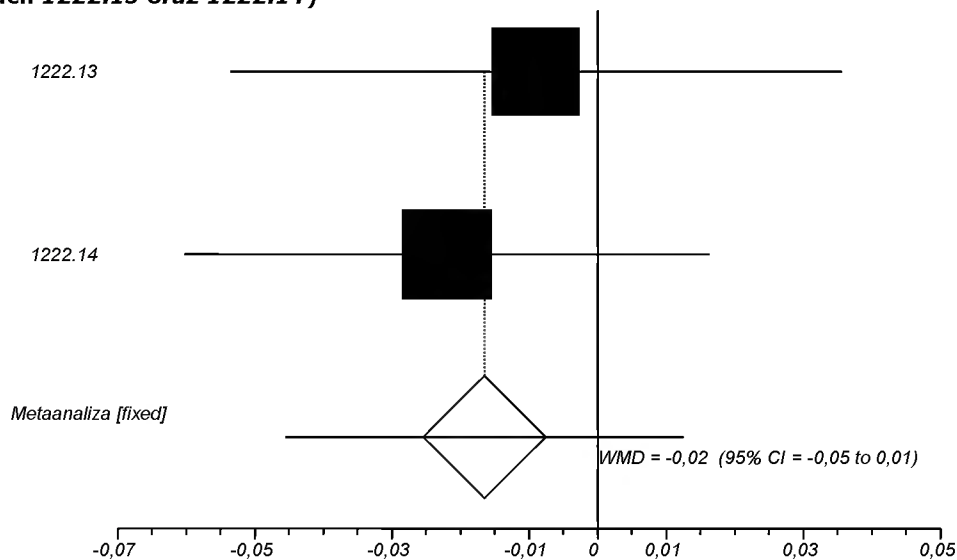
Ocena możliwości przeprowadzenia agregacji danych z badań klinicznych (RCT) uwzględnionych w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa OLOres_{5µg} vs placebo

| Podsumowanie przeprowadzone na podstawie informacji zawartych w: Tabela 56, Tabela 59, Tabela 62, Tabela 63, Tabela 68, Tabela 71 oraz Tabela 58, Tabela 61, Tabela 66, Tabela 67, Tabela 70, Tabela 73 | | | | | |
|---|---|---------|---------|------------------|--|
| Cecha | Badanie | | | | Komentarz |
| | 1222.11 | 1222.12 | 1222.13 | 1222.14 | |
| Ocena w skali Jadad | Identyczna (4 punkty) | | | | Badania charakteryzują się wysoką wiarygodnością wewnętrzną. |
| Ośrodki | Identycznie (wieloośrodkowe) | | | | - |
| Rodzaj badania | Identyczne | | | | Badania stanowią próby: prospektywne, przeprowadzone z podwójnym zaślepieniem (ang. <i>double-blind</i>), randomizowane badanie kliniczne, z grupami równoległymi, kontrolowane placebo (<i>podtyp II A</i>); faza badania – III. Dodatkowo badania o akronimach 1222.13 i 1222.14 stanowią badania przeprowadzone z zaślepieniem próby (ang. <i>double dummy</i>). |
| Utajenie kodu randomizacji | Brak informacji w obu badaniach. | | | | - |
| Hipoteza badawcza | Identyczna | | | | W badaniach analizowany rodzaj hipotezy badawczej to: <i>superiority</i> w zakresie porównania z placebo. |
| Populacja (ogólnie) | Porównywalna | | | | Pacjenci (dorośli) w wieku co najmniej 40 lat, ze zdiagnozowanym na podstawie wytycznych GOLD POChP w stopniu 2-4. |
| Liczebność prób | Porównywalna | | | | - |
| Rodzaj analizowanej populacji w ramach profilu bezpieczeństwa | Identyczna (TS) | | | | - |
| Cechy demograficzne i kliniczne | Charakterystyki wyjściowe pacjentów można uznać za porównywalne pod względem demograficznym i klinicznym. | | | | Ewentualne (drobne) różnice w charakterystykach wyjściowych omówiono w Tabela 63 oraz Tabela 67. |
| Interwencja wnioskowana | Identyczna | | | | Olodaterol (OLOres) w postaci roztworu do inhalacji, podawany wzięwnie przez inhalator Respimat, w dawce 2,5 µg, w dwóch rozpyleniach (łącznie 5 µg), raz na dobę. |
| Komparator | Identyczny | | | | Placebo |
| Stosowanie leków dodatkowych | Identyczne podejście | | | | Dozwolone było stosowanie wszystkich klas leków stosowanych w terapii podtrzymującej rozszerzającej oskrzela. |
| Okres leczenia/ okres obserwacji | Identyczny (48 tygodni) | | | | - |
| Podsumowanie | | | | | Na podstawie informacji przedstawionych powyżej należy stwierdzić brak wyraźnych przeciwwskazań do przeprowadzenia agregacji danych dla badań o akronimach 1222.11 i 1222.12. oraz 1222.13 i 1222.14. |
| Punkty końcowe, dla których możliwe jest przeprowadzenie agregacji danych (metaanaliza) | | | | | |
| | Punkt końcowy | | | Okres obserwacji | |
| Skuteczność kliniczna | Nie dotyczy. | | | | - |
| Profil bezpieczeństwa | Przeprowadzono w oparciu o punkty końcowe analizowane w analizie zbiorczej McGarvey 2015 [24]-[25]. | | | | 48 tygodni |

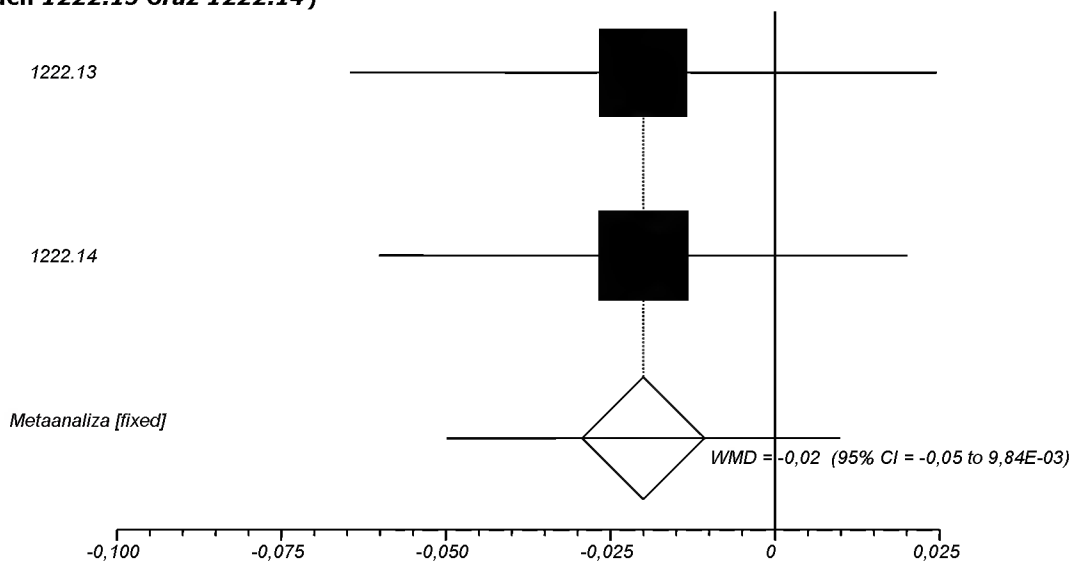
11.5. Wykresy przeprowadzonych metaanaliz

Porównanie OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}

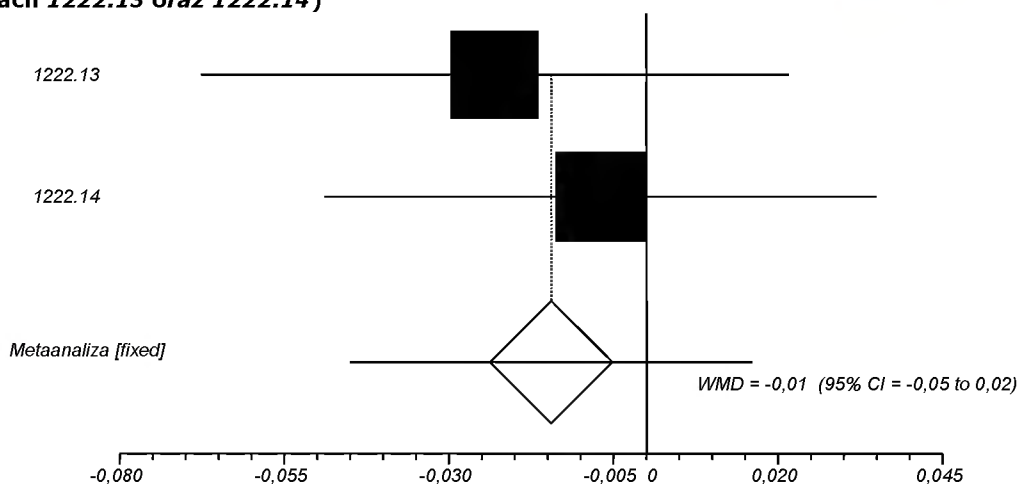
Wykres 2. Wartość FEV_{1peak0-3} (populacja FAS) po 12 tygodniach; OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



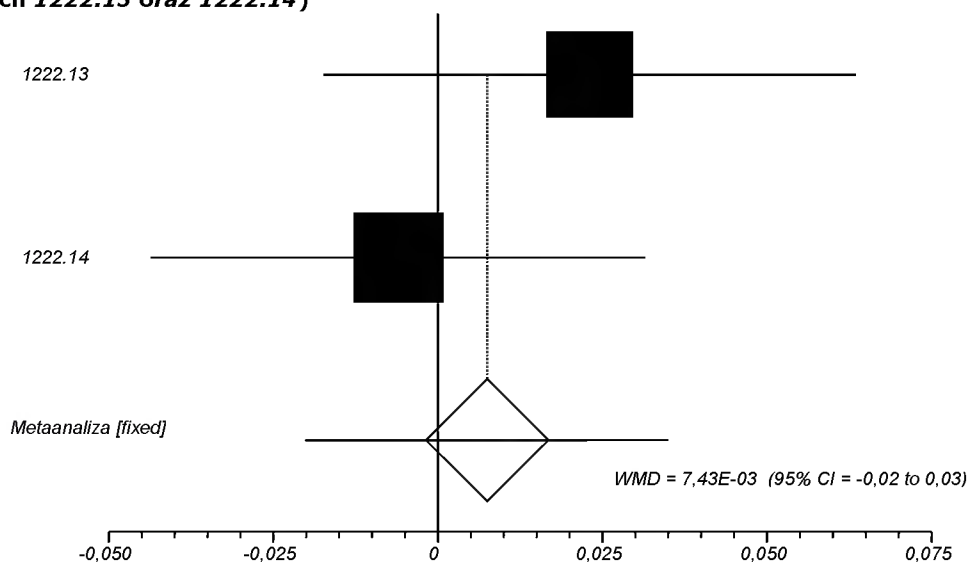
Wykres 3. Wartość FEV_{1peak0-3h} (populacja FAS) po 24 tygodniach; OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



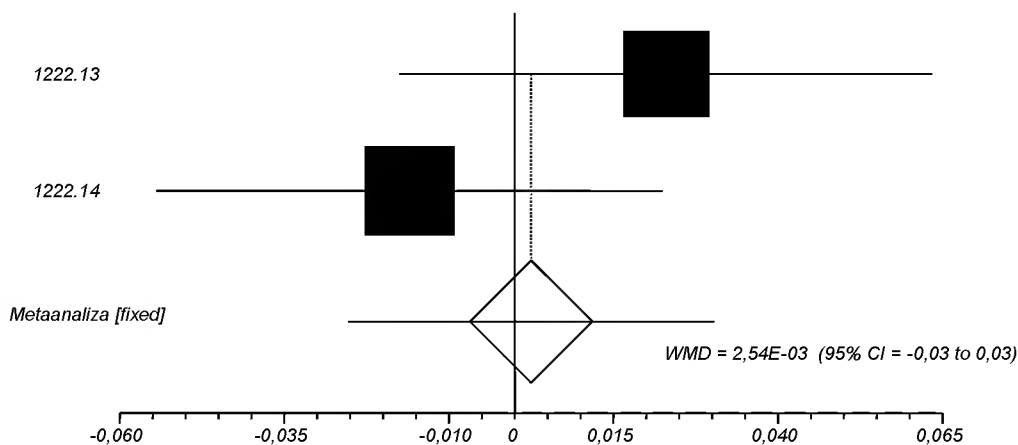
Wykres 4. Wartość FEV_{1peak0-3h} (populacja FAS) po 48 tygodniach; OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



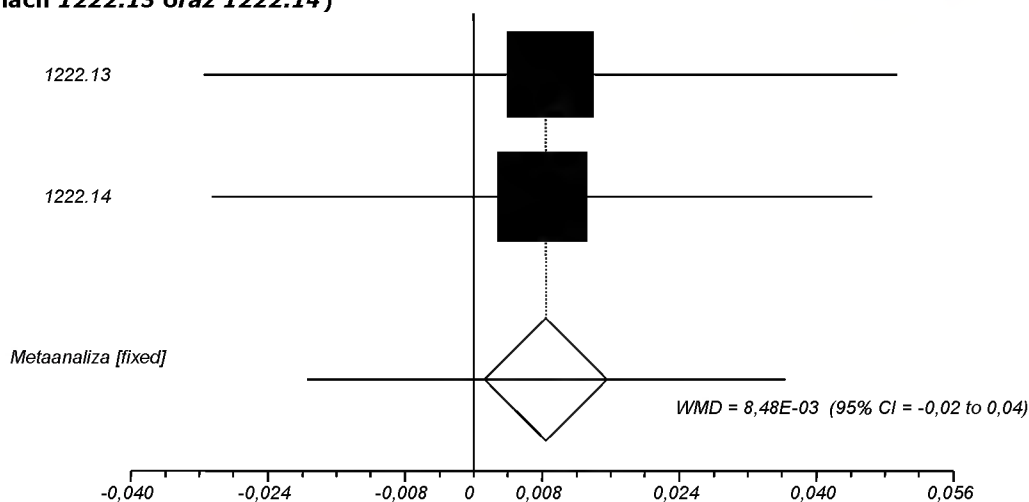
Wykres 5. Wartość FEV_{1trough} (populacja FAS) po 12 tygodniach; OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



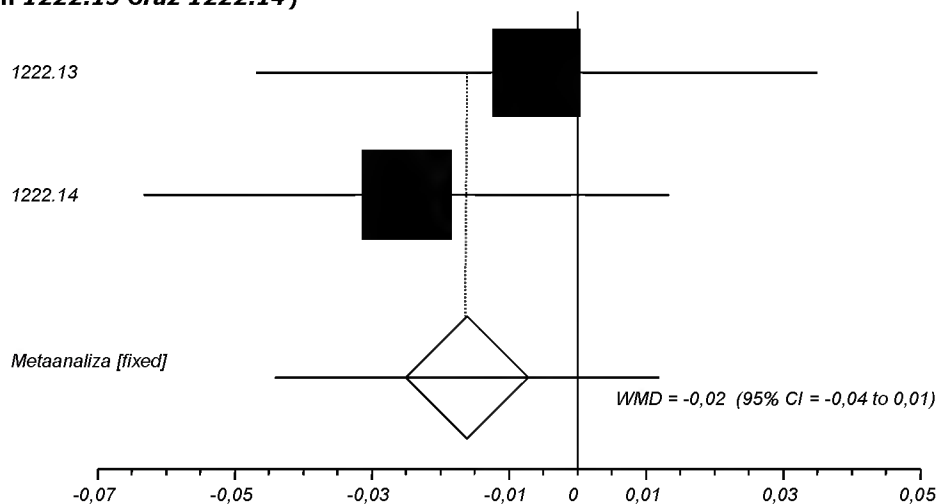
Wykres 6. Wartość FEV_{1trough} (populacja FAS) po 24 tygodniach; OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



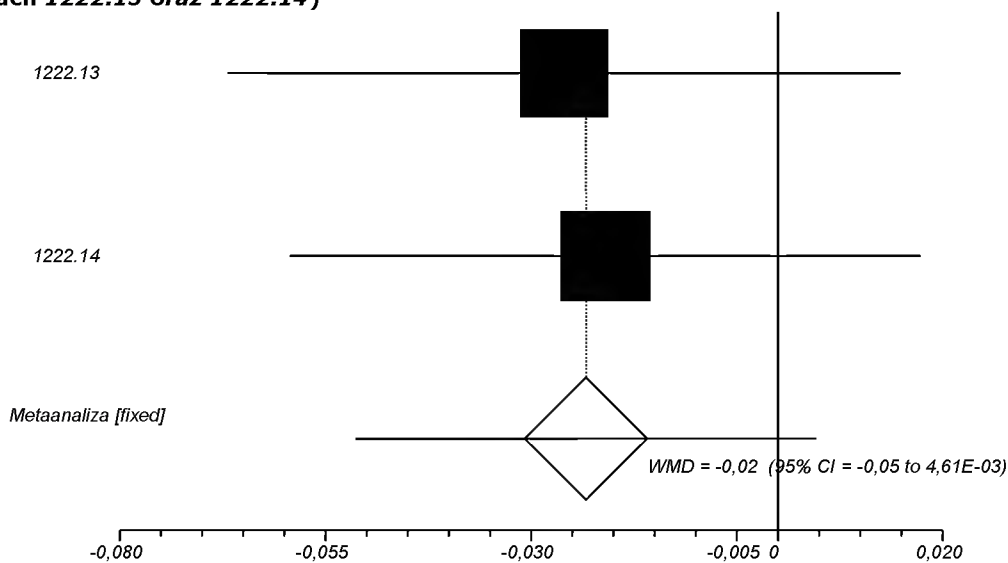
Wykres 7. Wartość FEV₁trough (populacja FAS) po 48 tygodniach; OLOres₅μg vs FOR₂₄μg; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



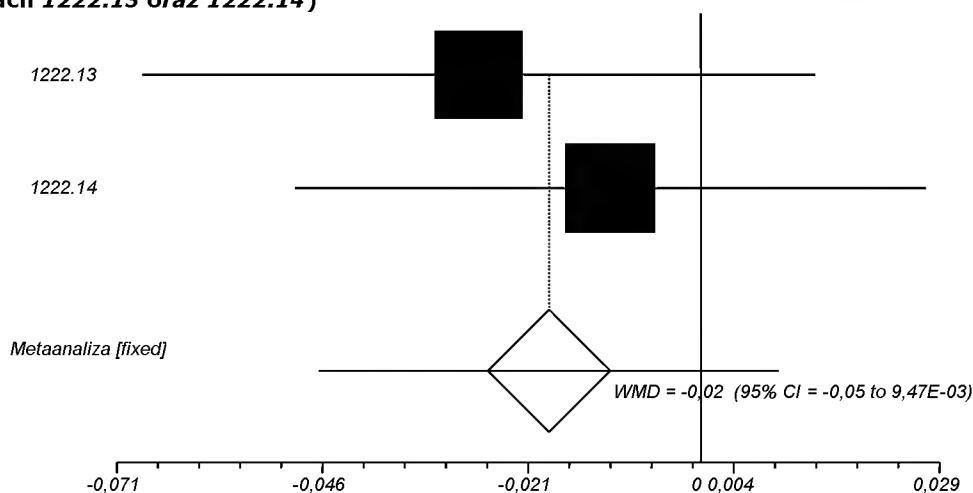
Wykres 8. Wartość FEV₁AUC_{0-3h} (populacja FAS) po 12 tygodniach; OLOres₅μg vs FOR₂₄μg; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



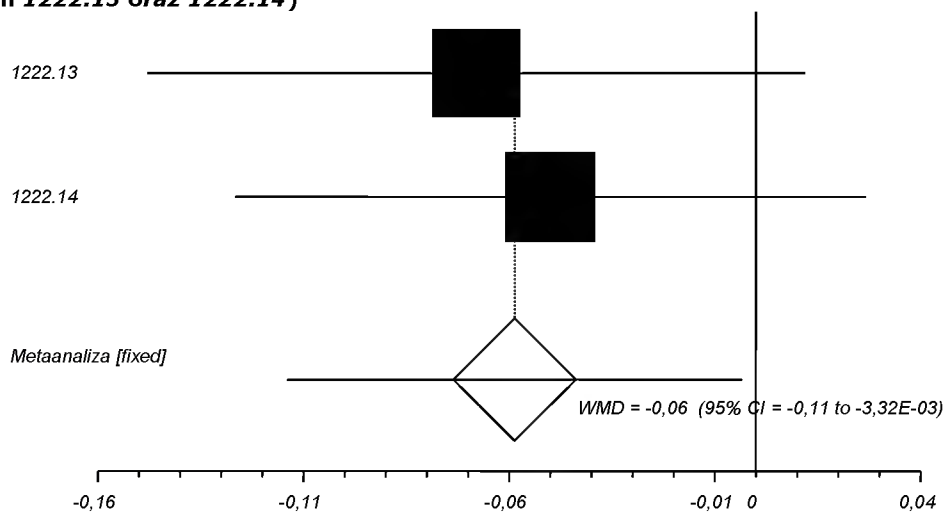
Wykres 9. Wartość FEV₁AUC_{0-3h} (populacja FAS) po 24 tygodniach; OLOres₅μg vs FOR₂₄μg; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



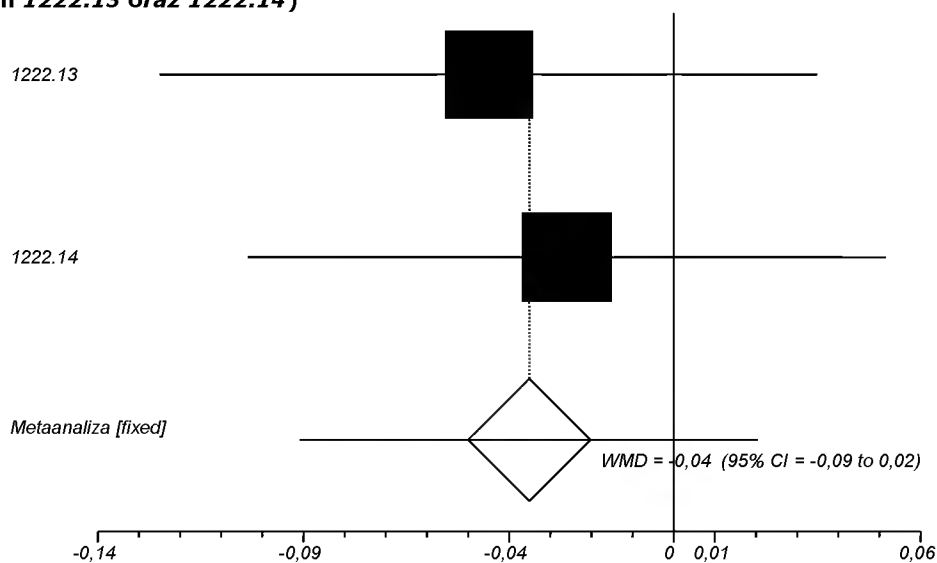
Wykres 10. Wartość $FEV_{1AUC0-3h}$ (populacja FAS) po 48 tygodniach; OLOres $_{5\mu g}$ vs FOR $_{24\mu g}$; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



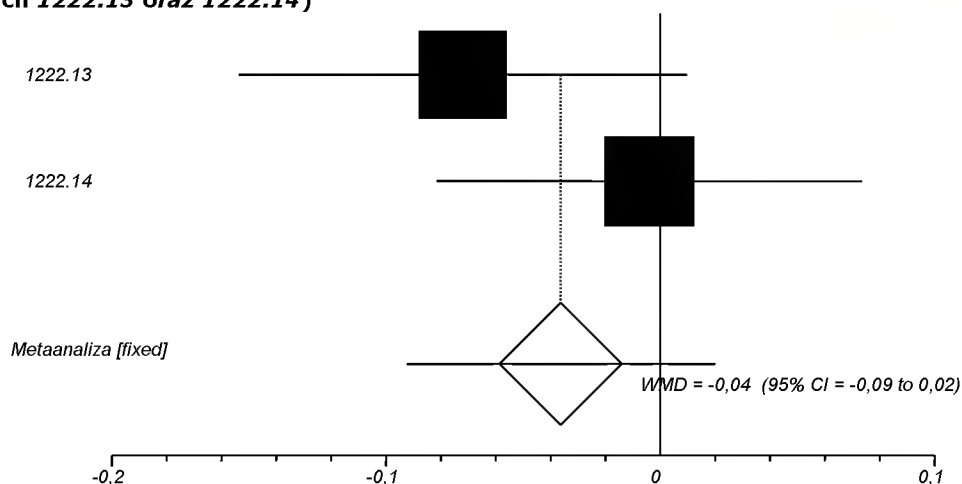
Wykres 11. $FVC_{peak0-3h}$ (populacja FAS) po 12 tygodniach; OLOres $_{5\mu g}$ vs FOR $_{24\mu g}$; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



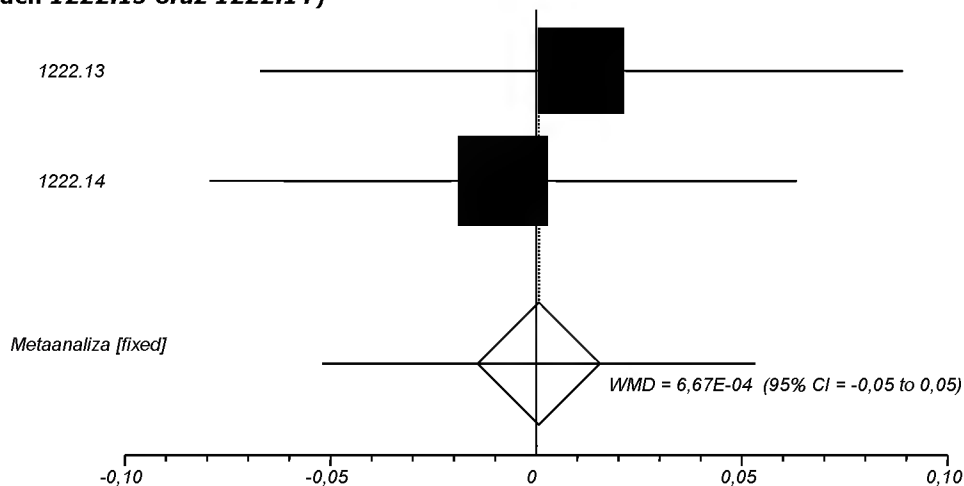
Wykres 12. Wartość $FVC_{peak0-3h}$ (populacja FAS) po 24 tygodniach; OLOres $_{5\mu g}$ vs FOR $_{24\mu g}$; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



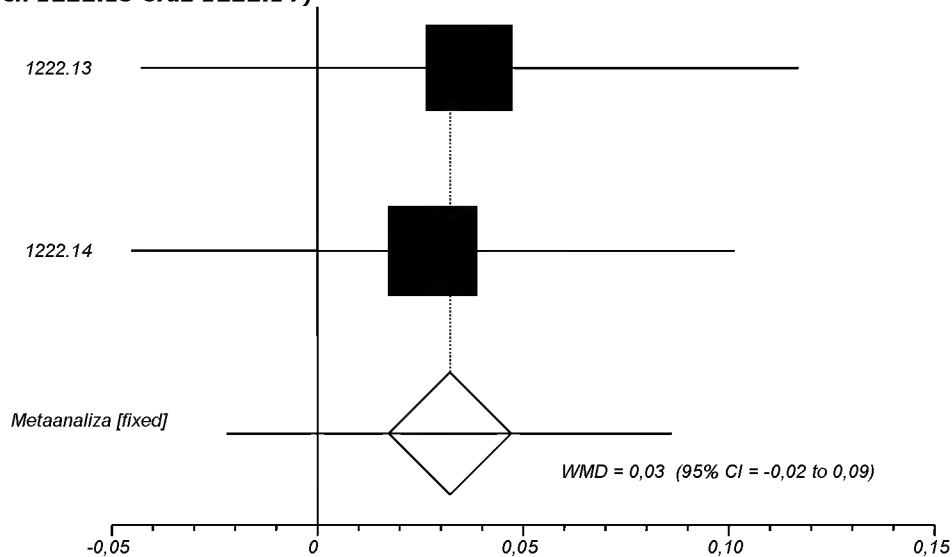
Wykres 13. Wartość $FVC_{peak0-3h}$ (populacja FAS) po 48 tygodniach; OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



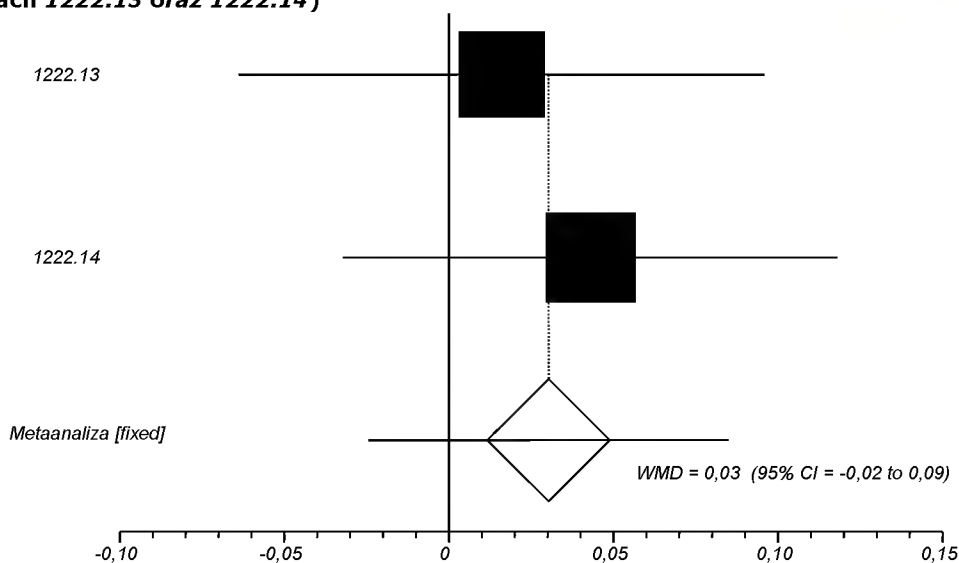
Wykres 14. Wartość FVC_{trough} (populacja FAS) po 12 tygodniach; OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



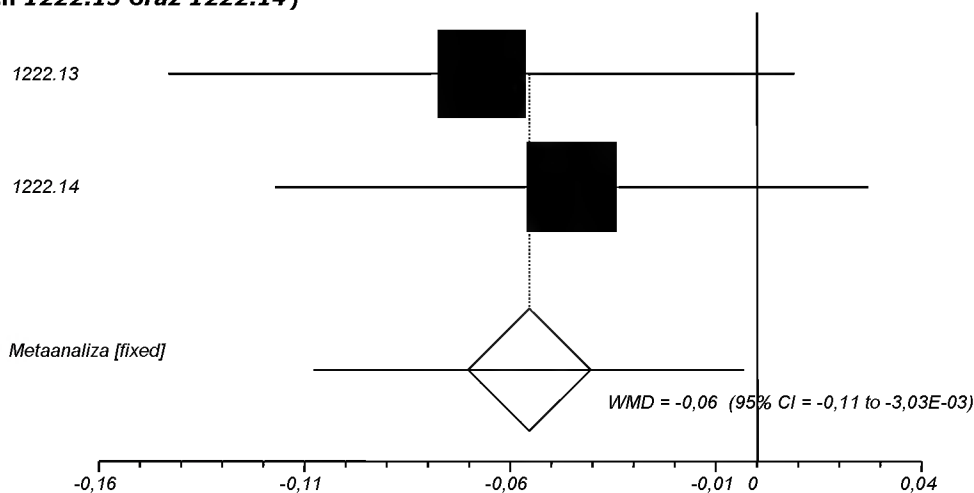
Wykres 15. Wartość FVC_{trough} (populacja FAS) po 24 tygodniach; OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



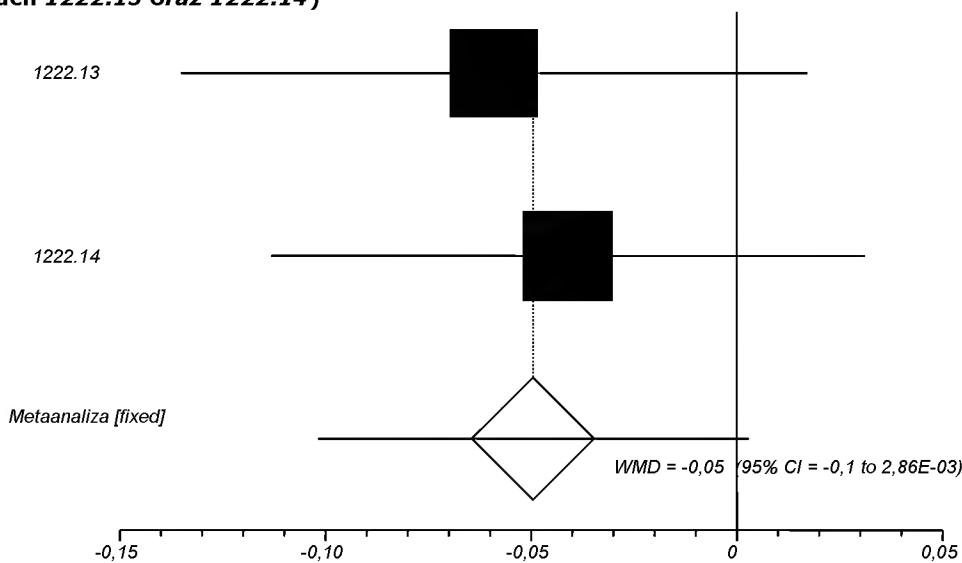
Wykres 16. Wartość FVC_{trough} (populacja FAS) po 48 tygodniach; OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



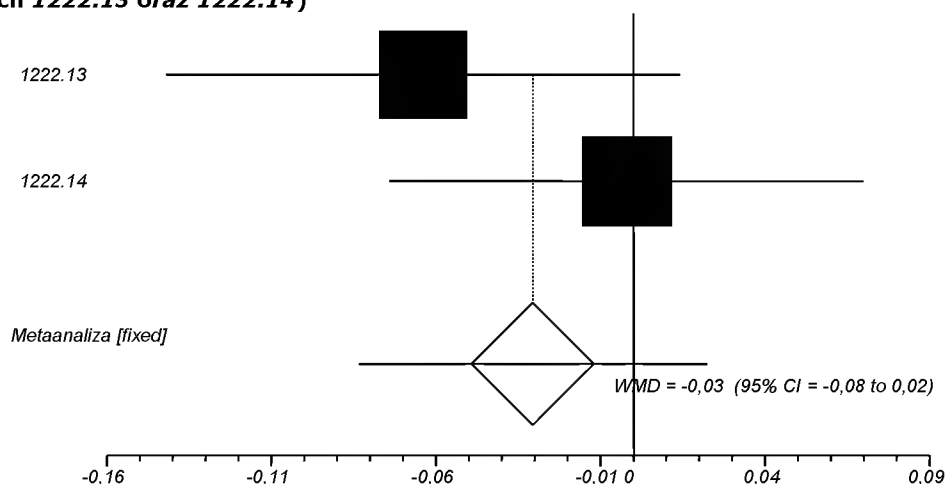
Wykres 17. Wartość $FVC_{\text{AUC0-3h}}$ (populacja FAS) po 12 tygodniach; OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



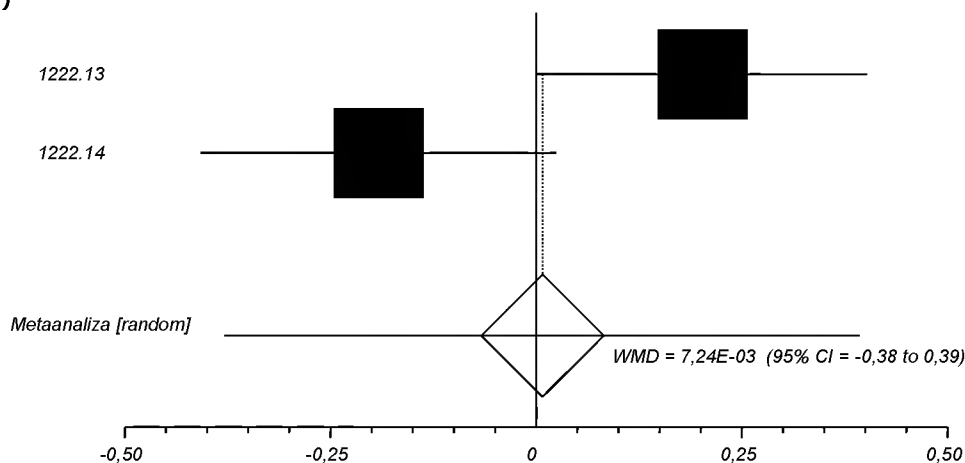
Wykres 18. Wartość $FVC_{\text{AUC0-3h}}$ (populacja FAS) po 24 tygodniach; OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



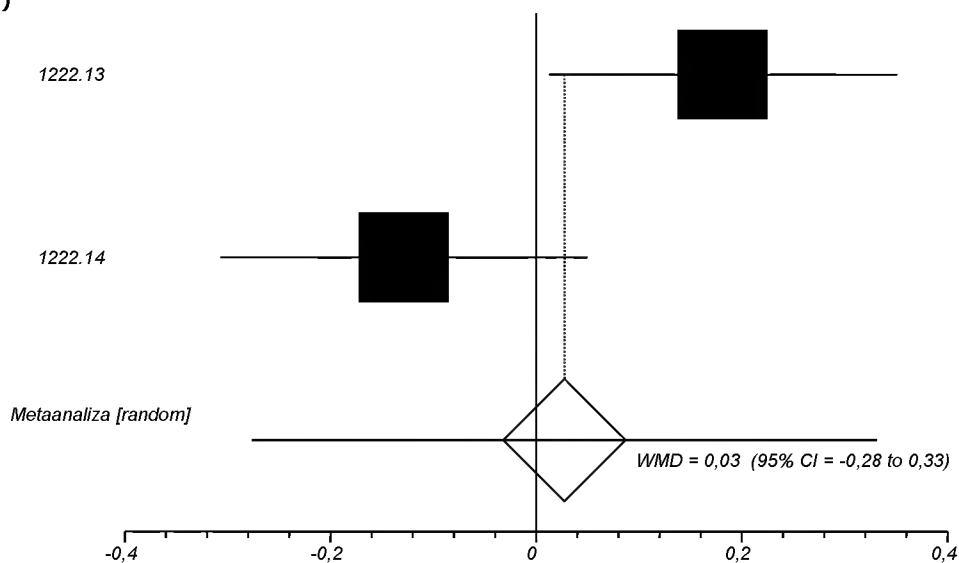
Wykres 19. Wartość $FVC_{AUC0-3h}$ (populacja FAS) po 48 tygodniach; OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



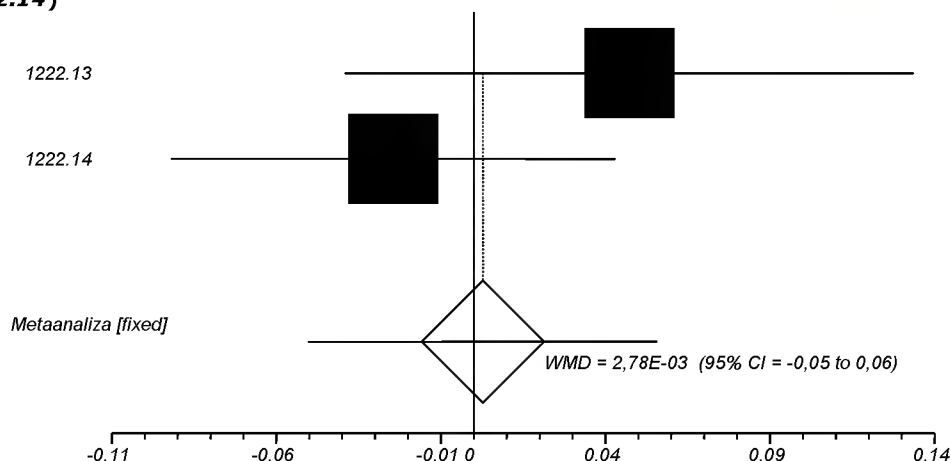
Wykres 20. Średnia liczba jakichkolwiek zaostrzeń POChP w przeliczeniu na pacjenta w ciągu roku (populacja TS) po 48 tygodniach; OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



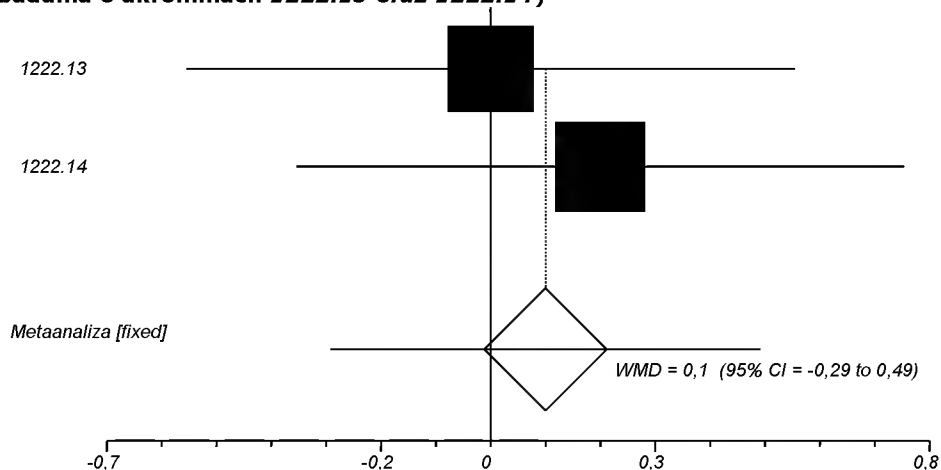
Wykres 21. Średnia liczba umiarkowanych zaostrzeń POChP w przeliczeniu na pacjenta w ciągu roku (populacja TS) po 48 tygodniach; OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



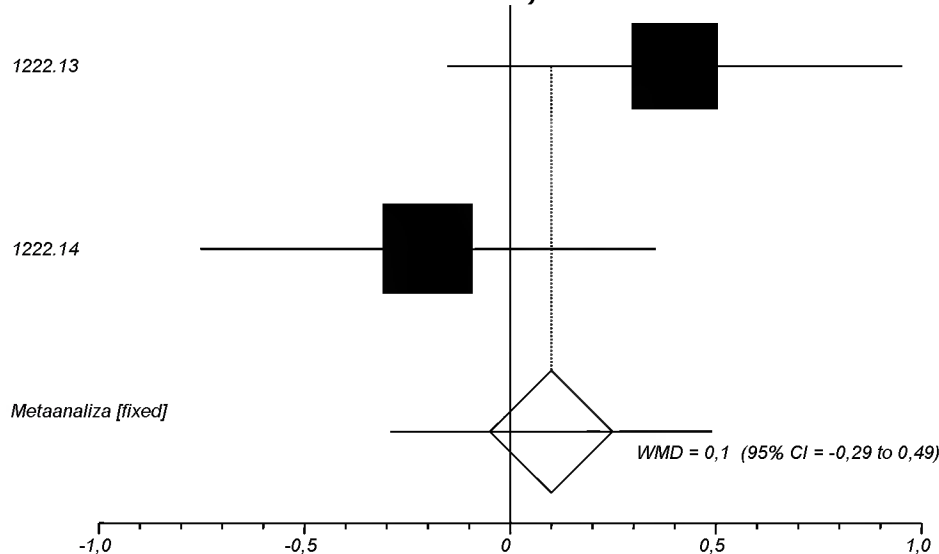
Wykres 22. Średnia liczba zaostrzeń POChP wymagających hospitalizacji w przeliczeniu na pacjenta w ciągu roku (populacja TS) po 48 tygodniach; OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



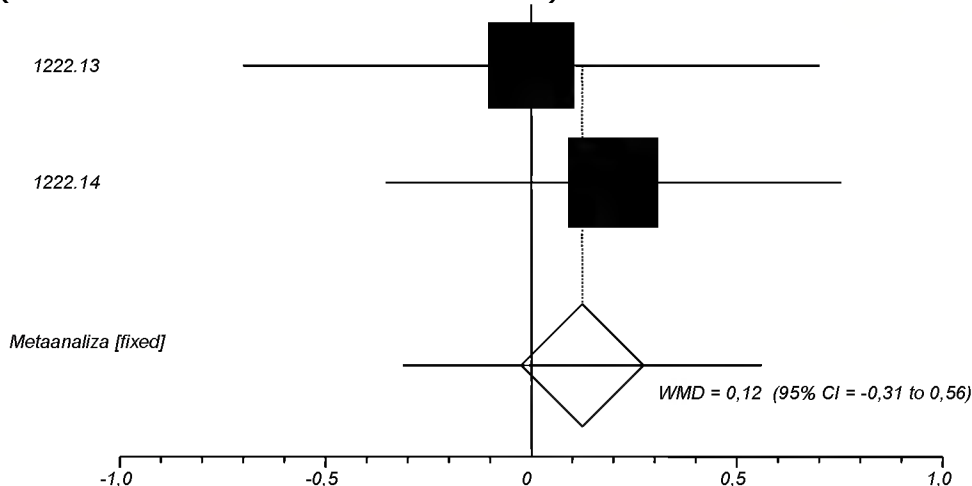
Wykres 23. Ocena stopnia duszności w skali TDI (populacja FAS) po 12 tygodniach; OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



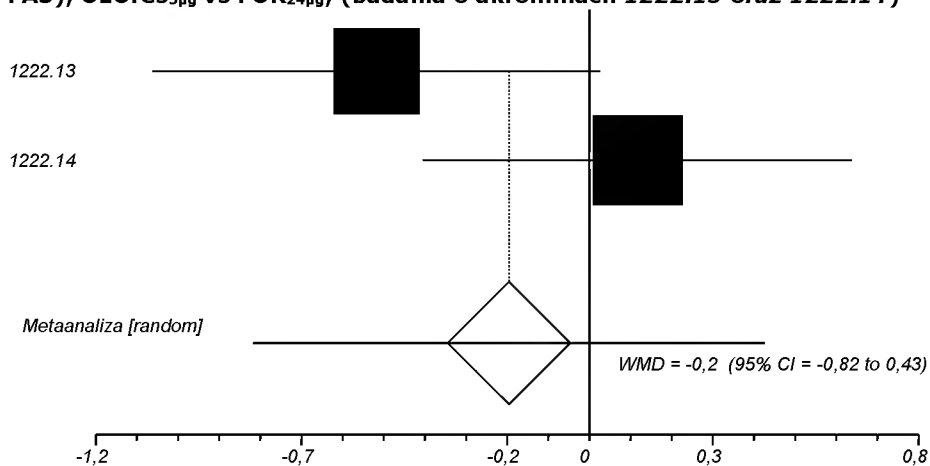
Wykres 24. Ocena stopnia duszności w skali TDI (populacja FAS) po 24 tygodniach; OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



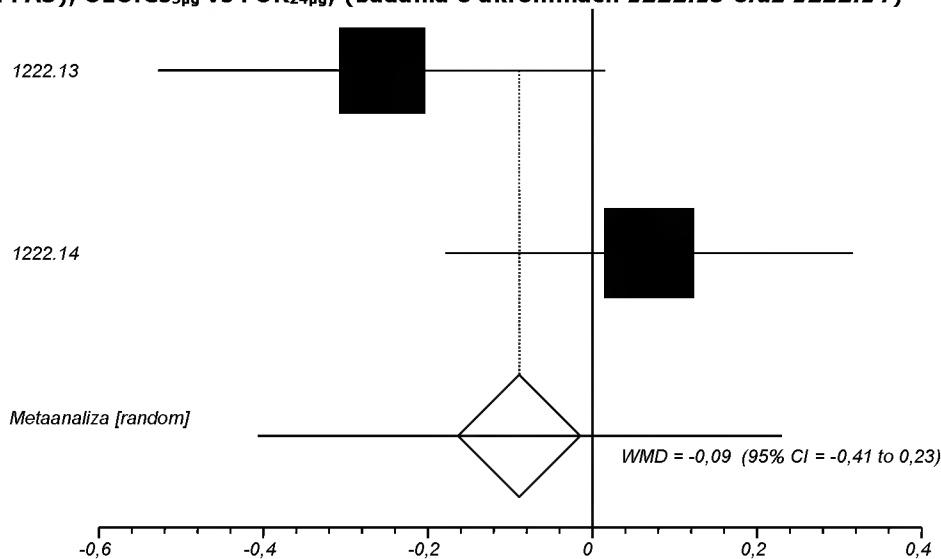
Wykres 25. Ocena stopnia duszności w skali TDI (populacja FAS) po 48 tygodniach; OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



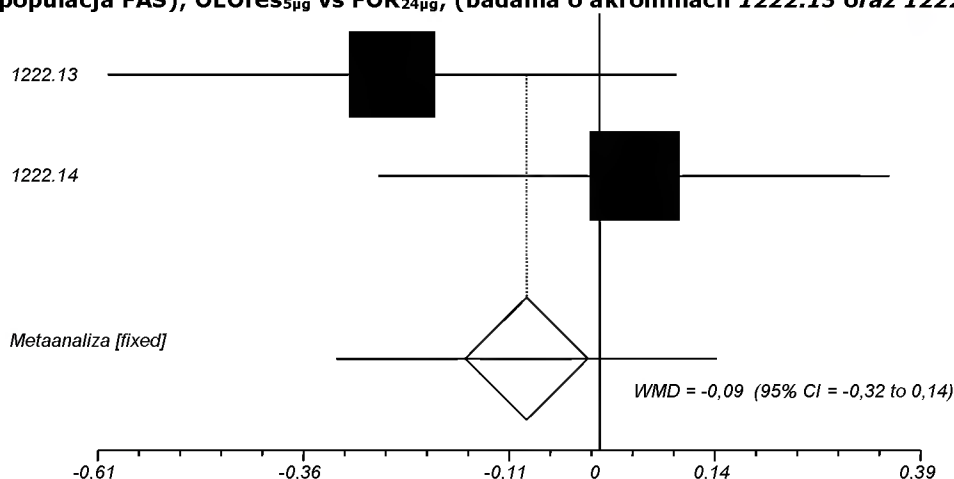
Wykres 26. Zużycie leków ratunkowych ogółem w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie (populacja FAS); OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



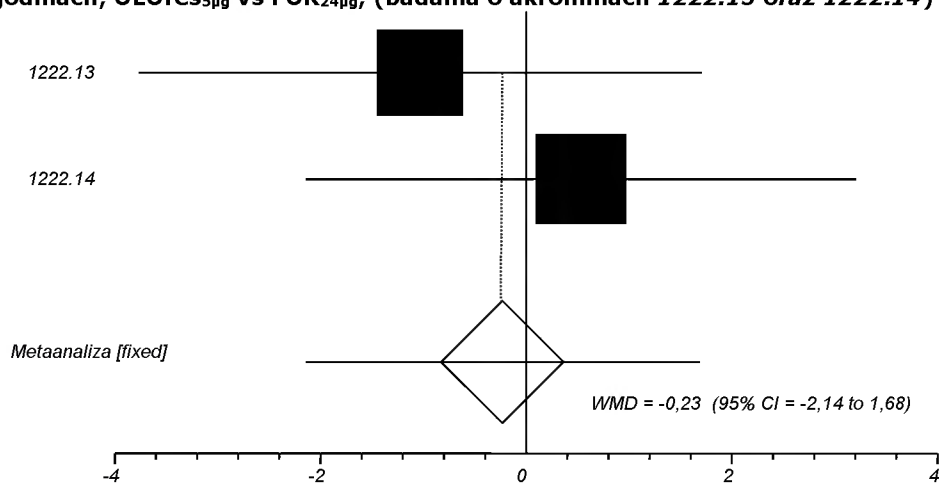
Wykres 27. Zużycie leków ratunkowych w ciągu dnia w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie (populacja FAS); OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



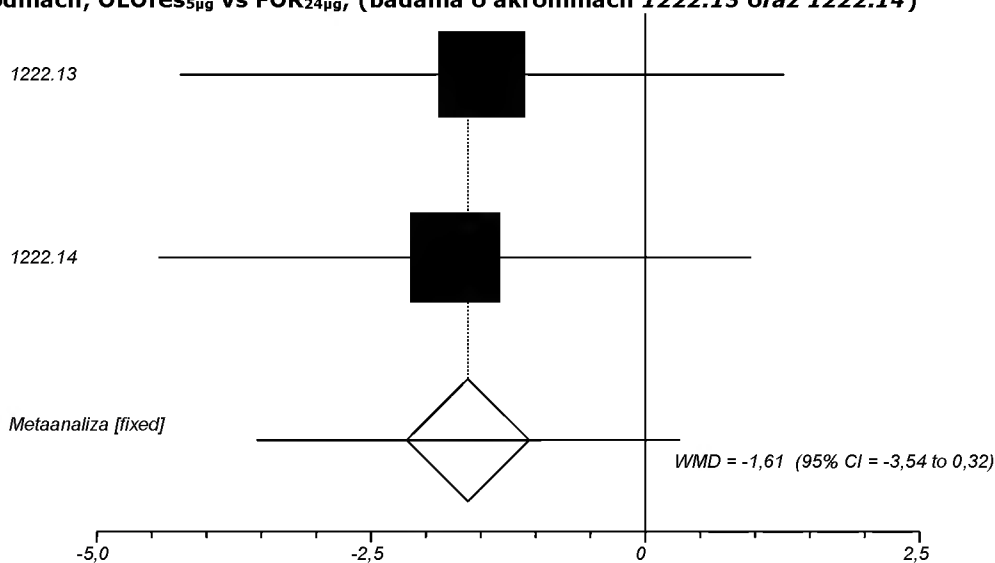
Wykres 28. Zużycie leków ratunkowych w ciągu nocy w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie (populacja FAS); OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



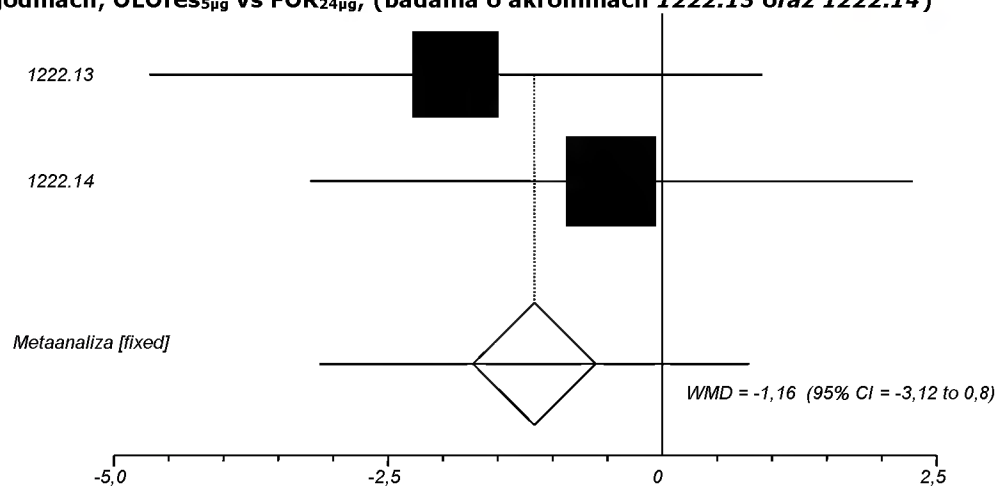
Wykres 29. Poprawa jakości życia ogółem w skali SGRQ w oparciu o analizę MMRM (populacja FAS) po 12 tygodniach; OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



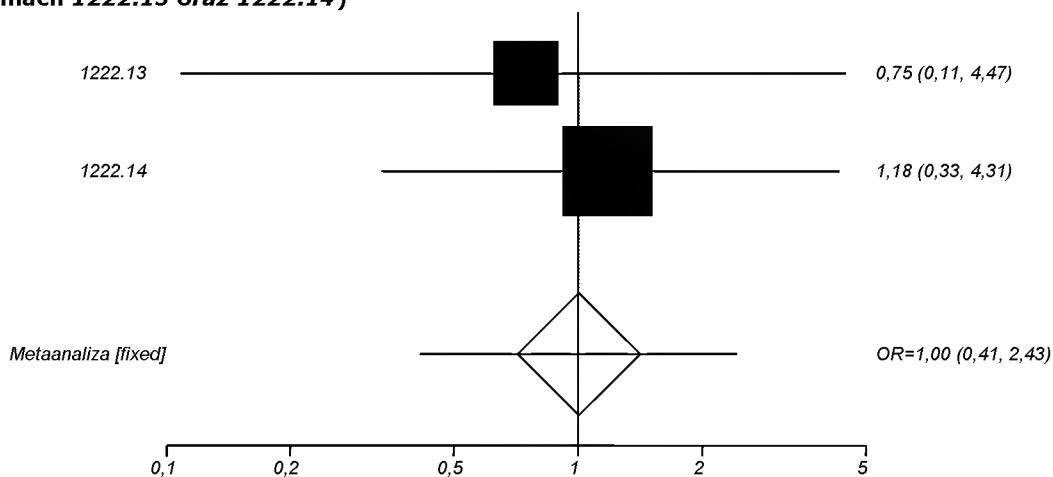
Wykres 30. Poprawa jakości życia ogółem w skali SGRQ w oparciu o analizę MMRM (populacja FAS) po 24 tygodniach; OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



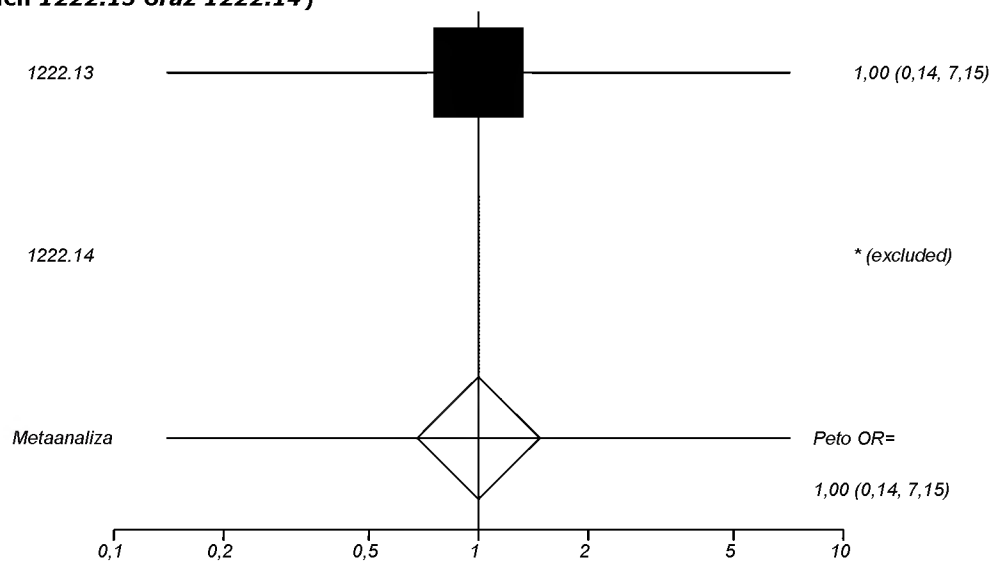
Wykres 31. Poprawa jakości życia ogółem w skali SGRQ w oparciu o analizę MMRM (populacja FAS) po 48 tygodniach; OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



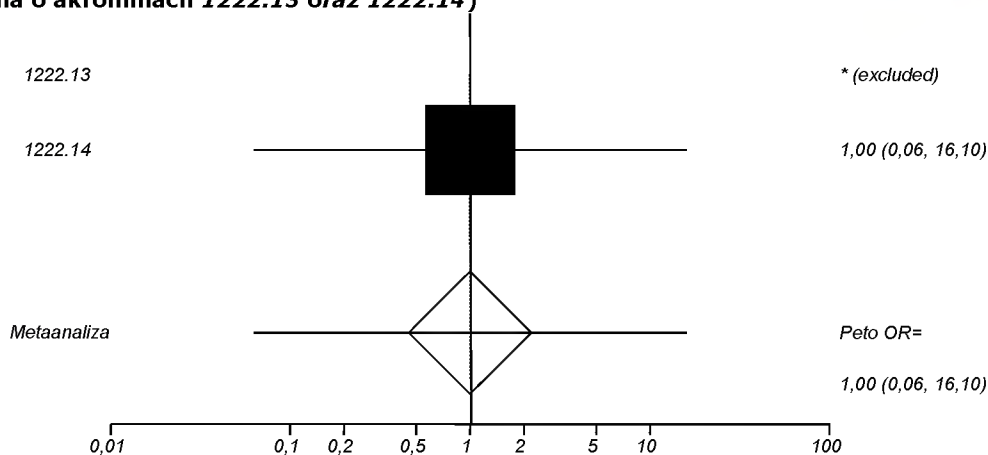
Wykres 32. Zgony w czasie leczenia ogółem (populacja TS); OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



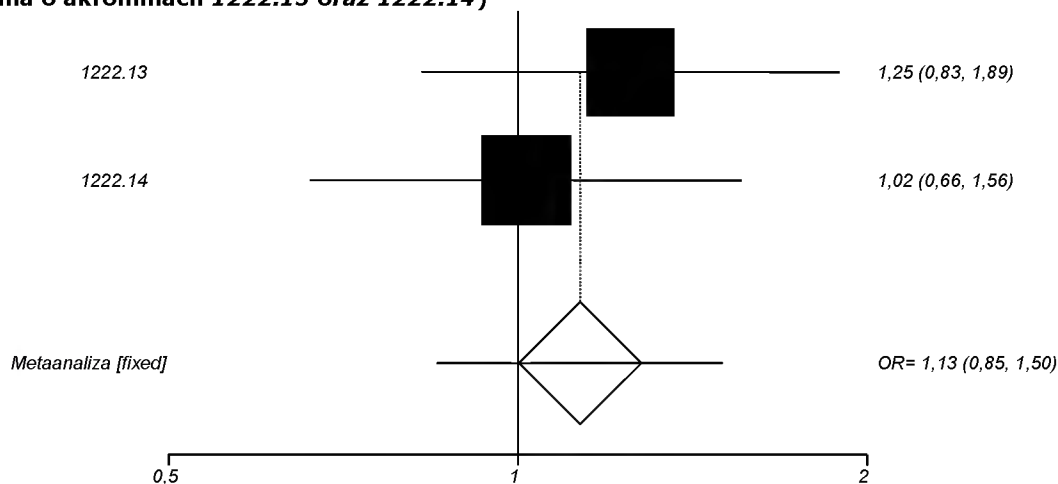
Wykres 33. Zgony w okresie po leczeniu ogółem (populacja TS); OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



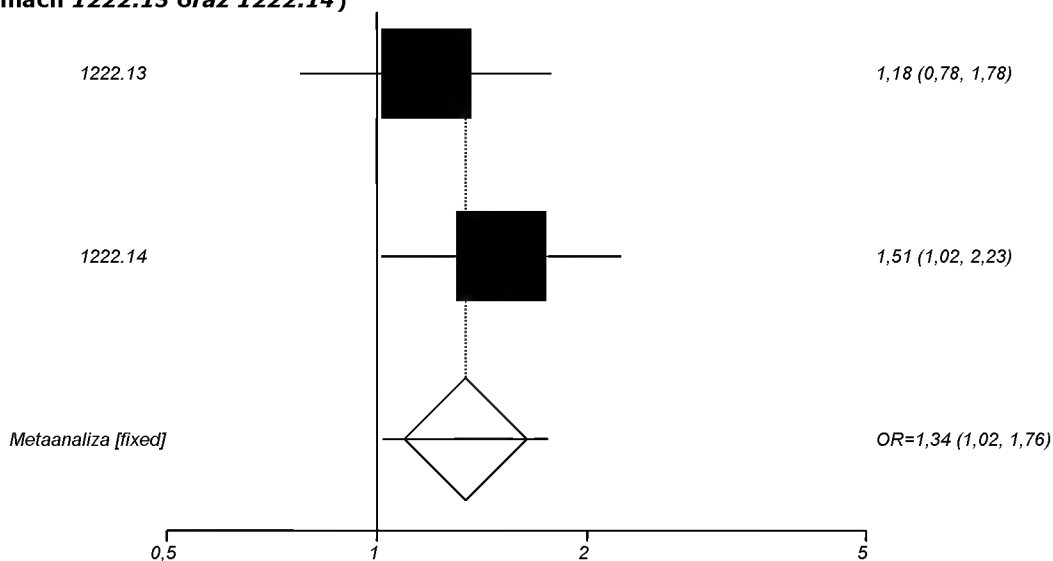
Wykres 34. Zgony w okresie po zakończeniu badania ogółem (populacja TS); OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



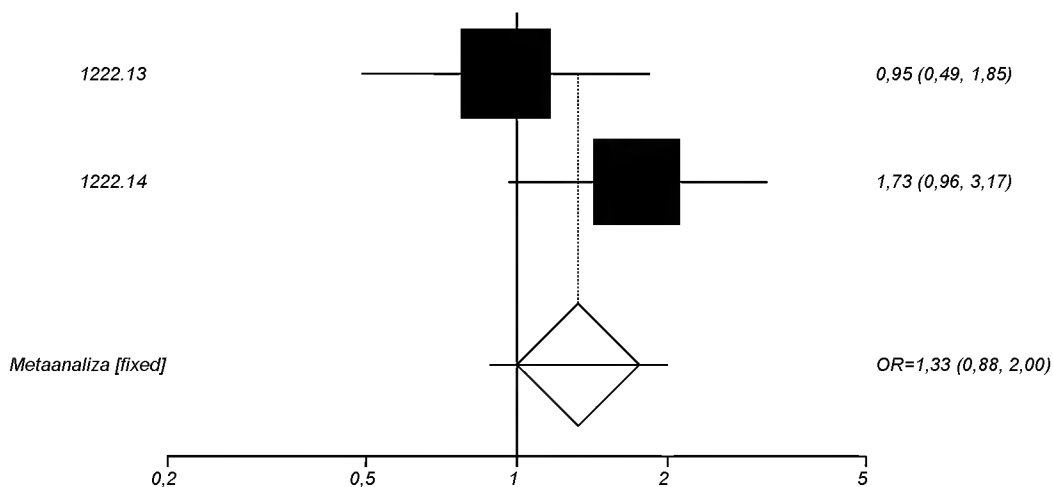
Wykres 35. Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane ogółem (populacja TS); OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



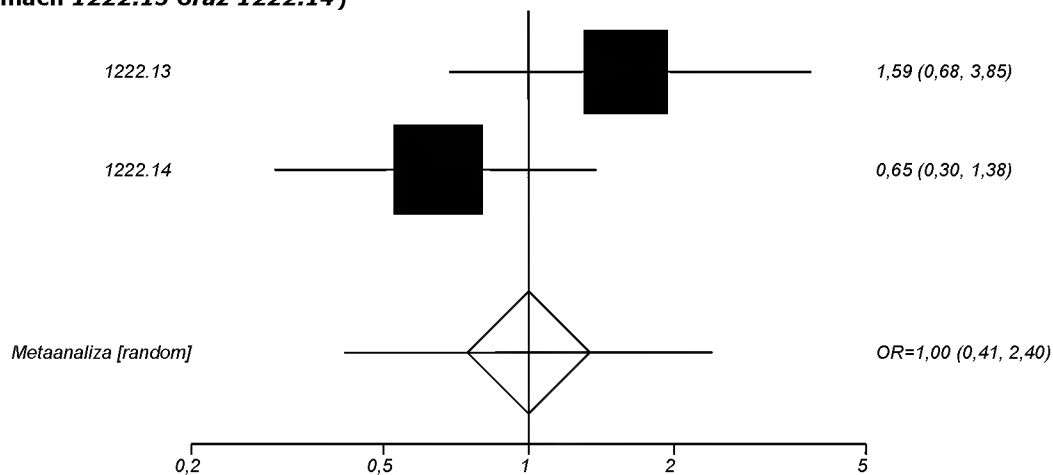
Wykres 36. Infekcje i zakażenia ogółem (populacja TS); OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



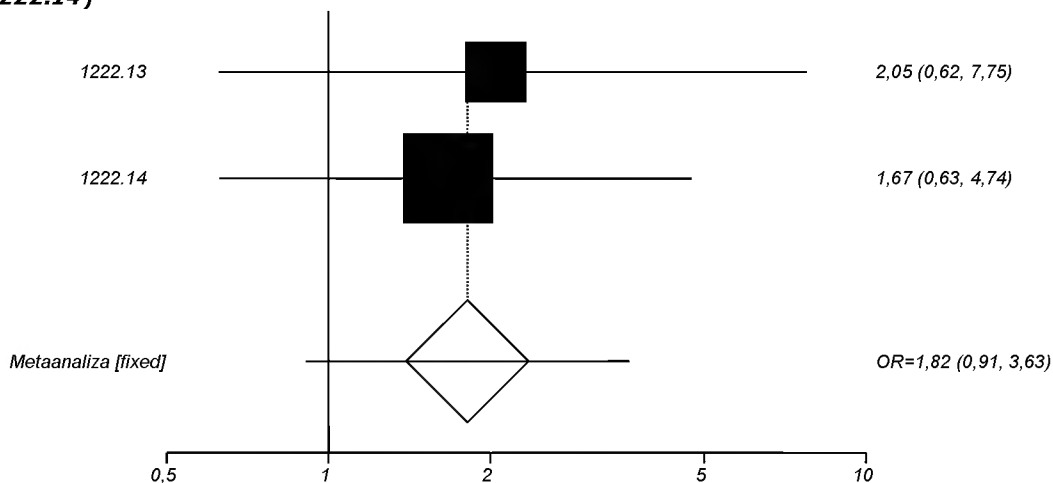
Wykres 37. Zapalenie nosa i gardła (populacja TS); OLOres₅μg vs FOR₂₄μg; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



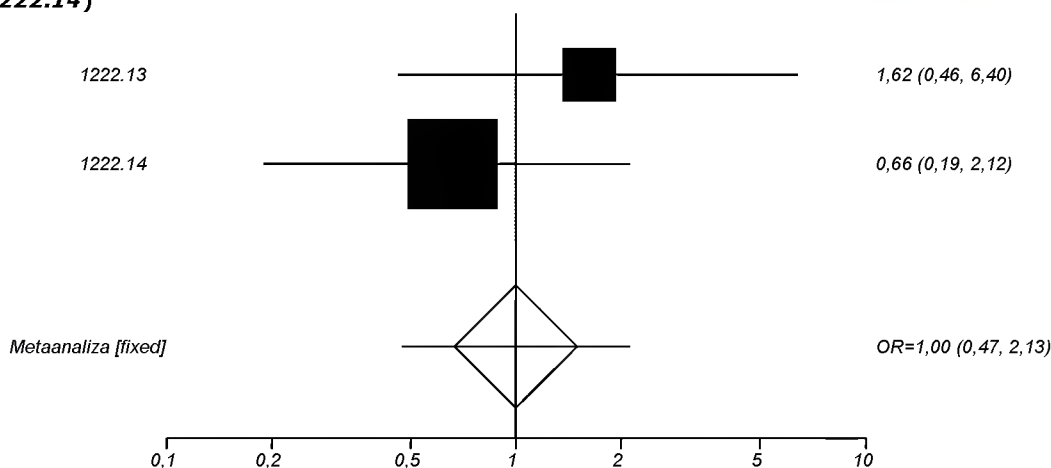
Wykres 38. Infekcja górnych dróg oddechowych (populacja TS); OLOres₅μg vs FOR₂₄μg; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



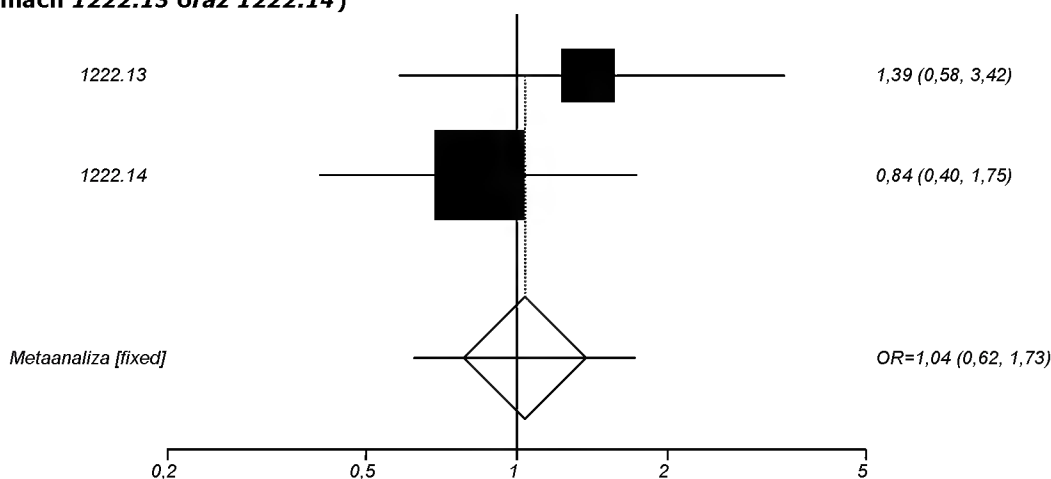
Wykres 39. Zapalenie oskrzeli (populacja TS); OLOres₅μg vs FOR₂₄μg; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



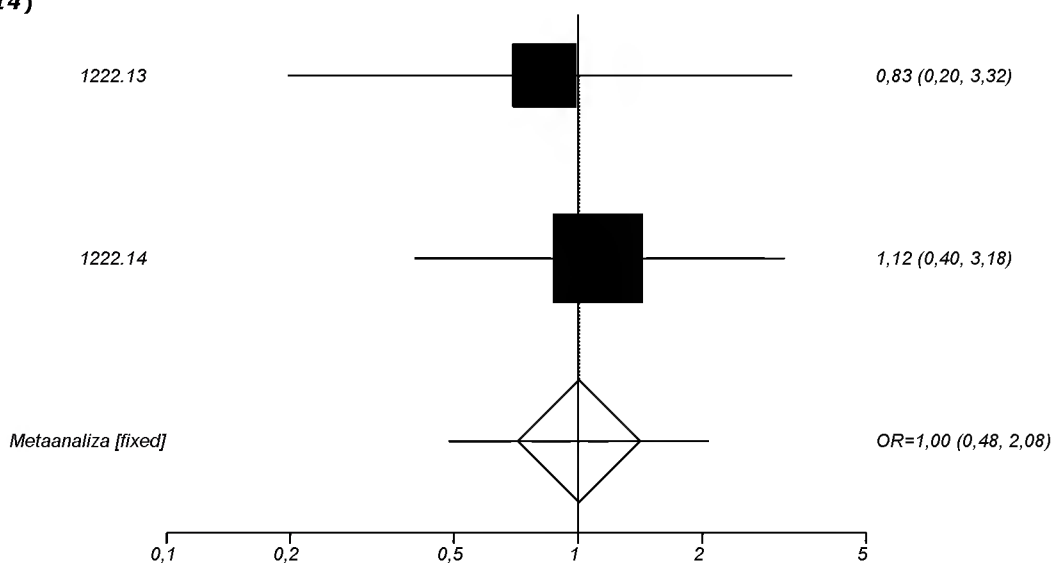
Wykres 40. Zapalenie płuc (populacja TS); OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



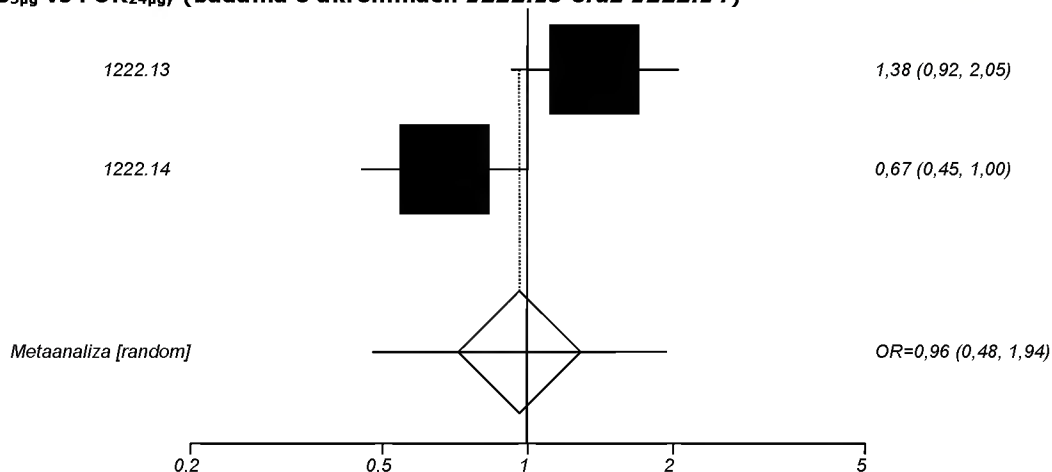
Wykres 41. Zaburzenia układu nerwowego ogółem (populacja TS); OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



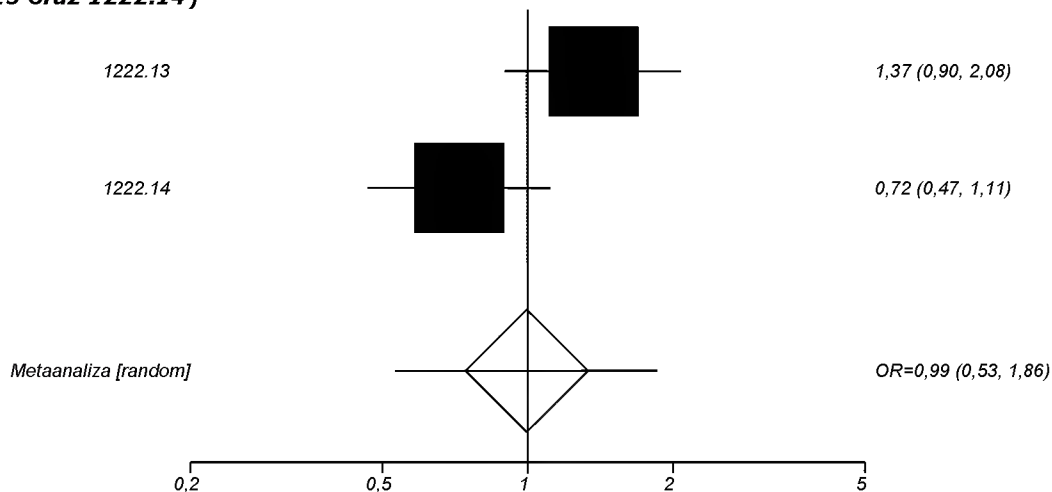
Wykres 42. Ból głowy (populacja TS); OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



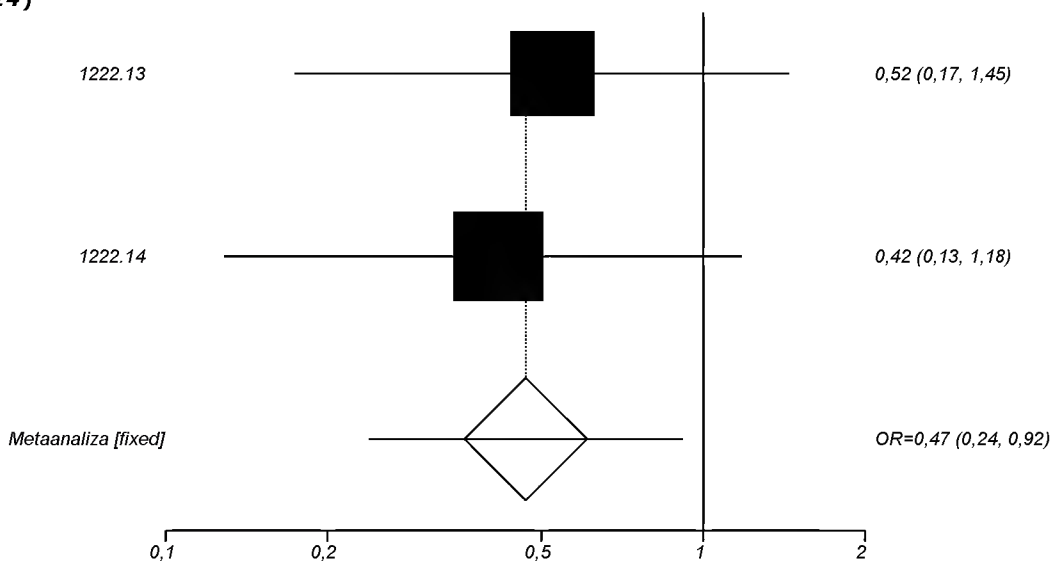
Wykres 43. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem (populacja TS); OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



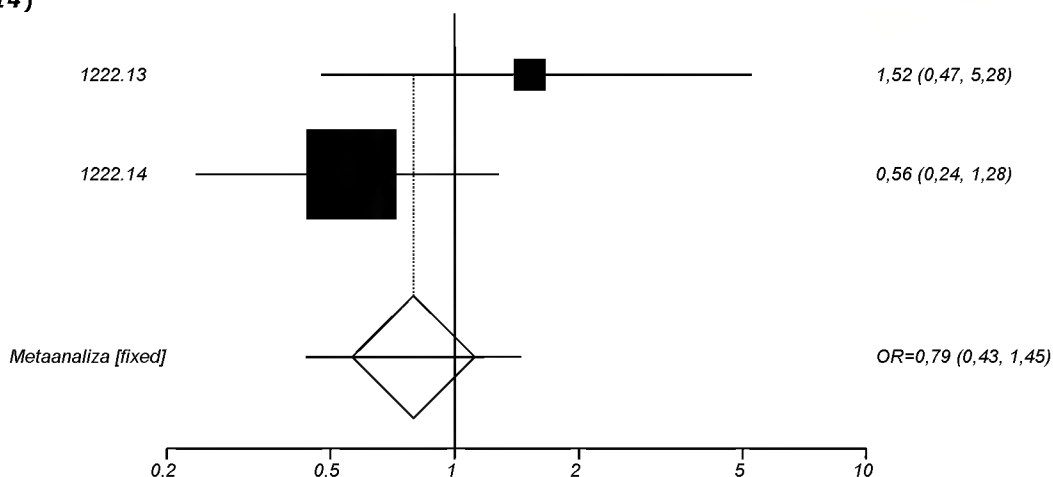
Wykres 44. Zaostrzenia POChP (populacja TS); OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



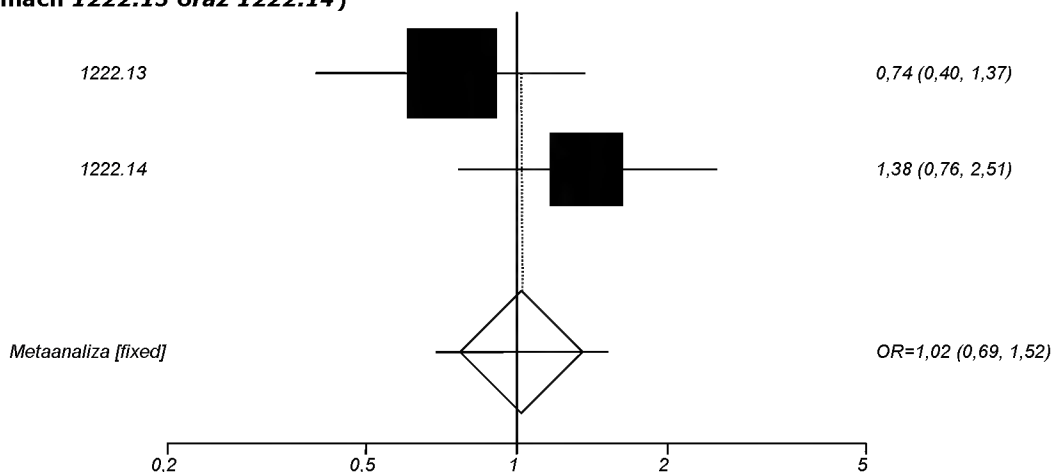
Wykres 45. Kaszel (populacja TS); OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



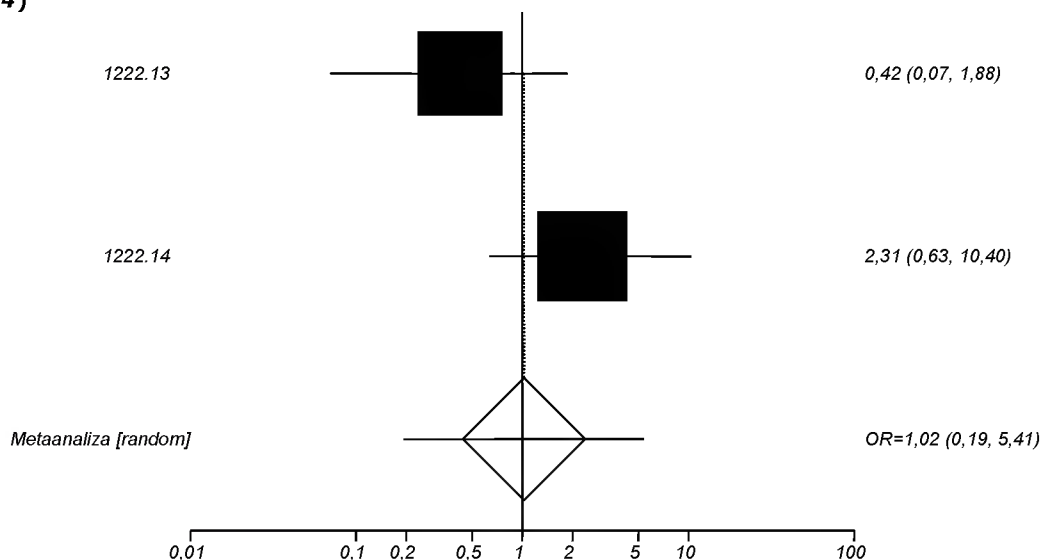
Wykres 46. Duszności (populacja TS); OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



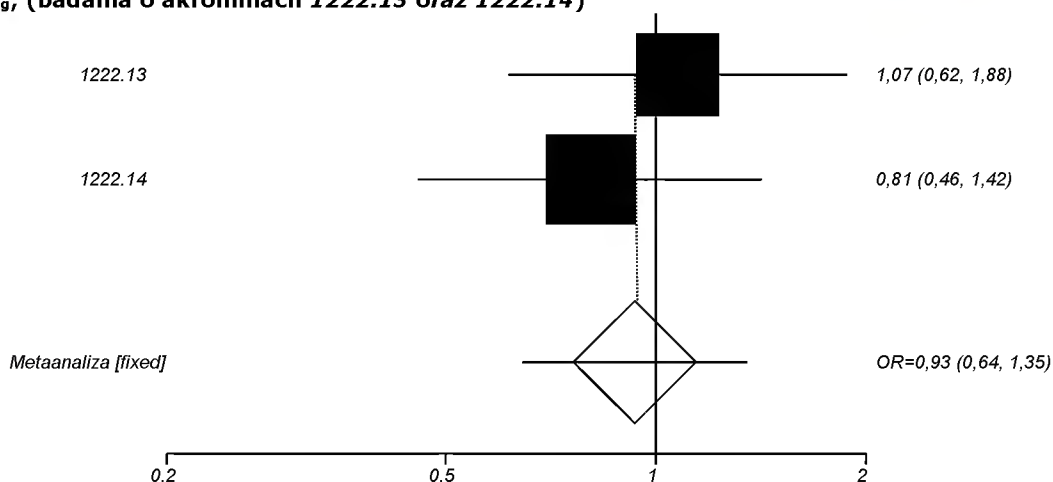
Wykres 47. Zaburzenia żołądka i jelit ogółem (populacja TS); OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



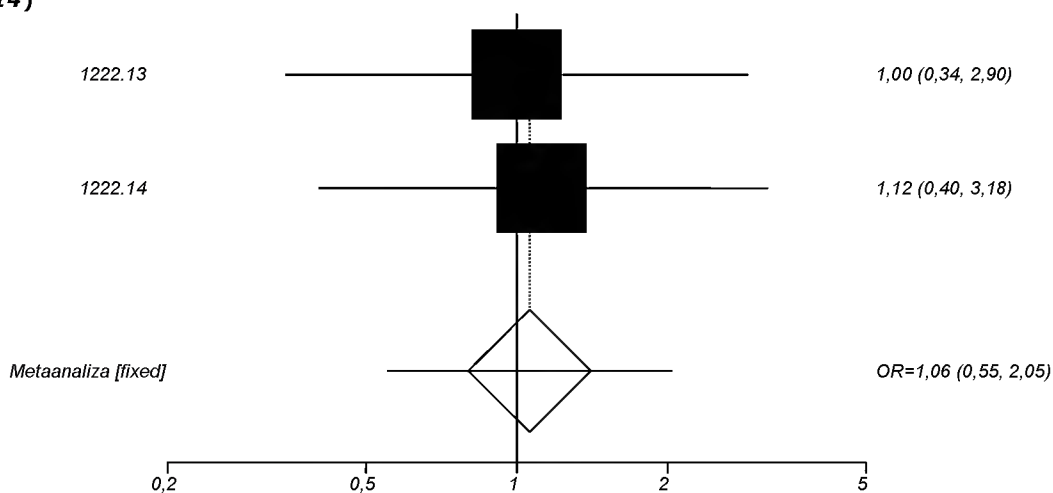
Wykres 48. Biegunka (populacja TS); OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



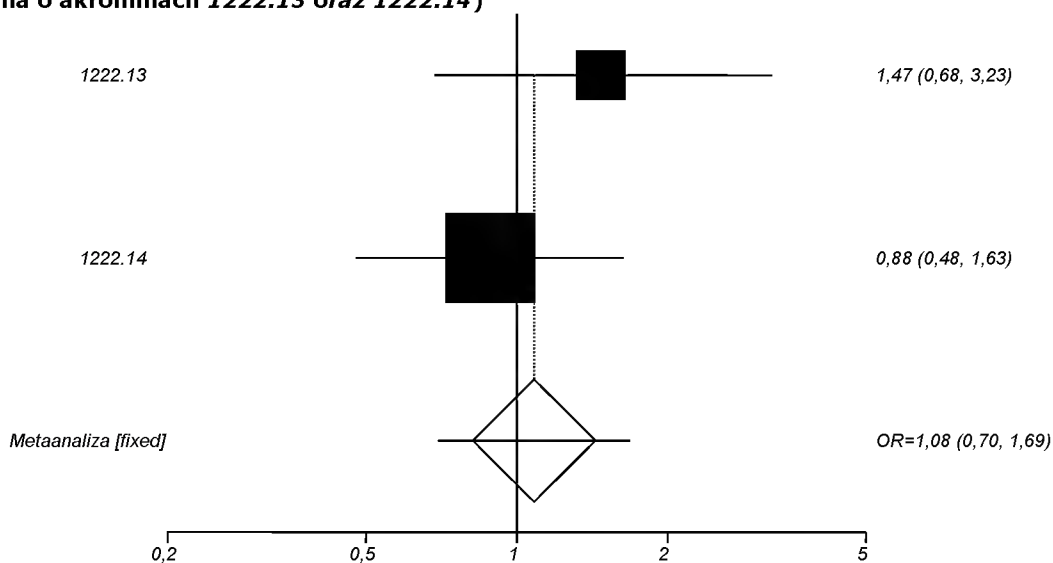
Wykres 49. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki podskórnej (populacja TS); OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



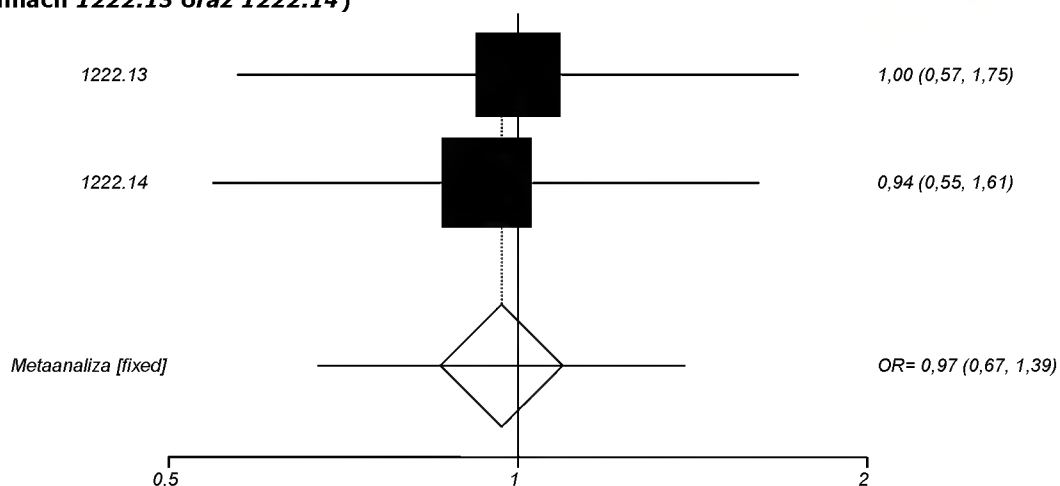
Wykres 50. Ból pleców (populacja TS); OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



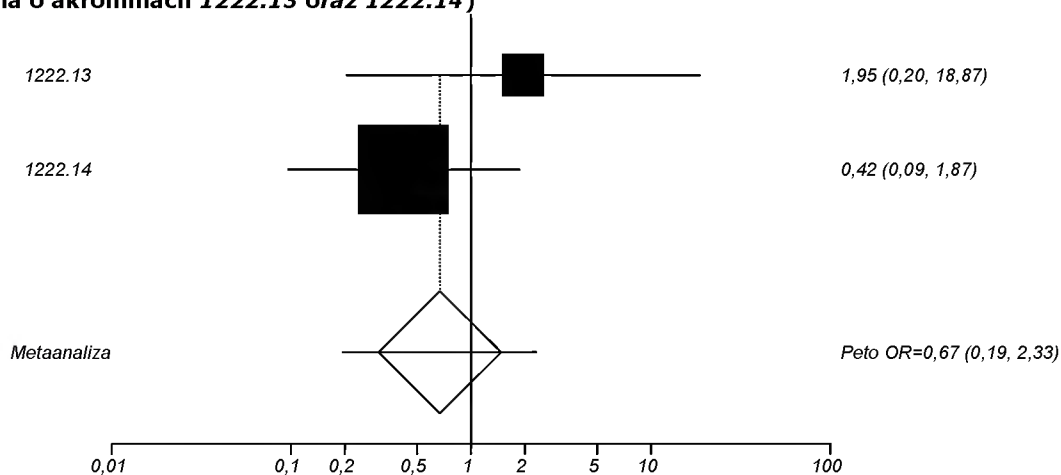
Wykres 51. Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania (populacja TS); OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



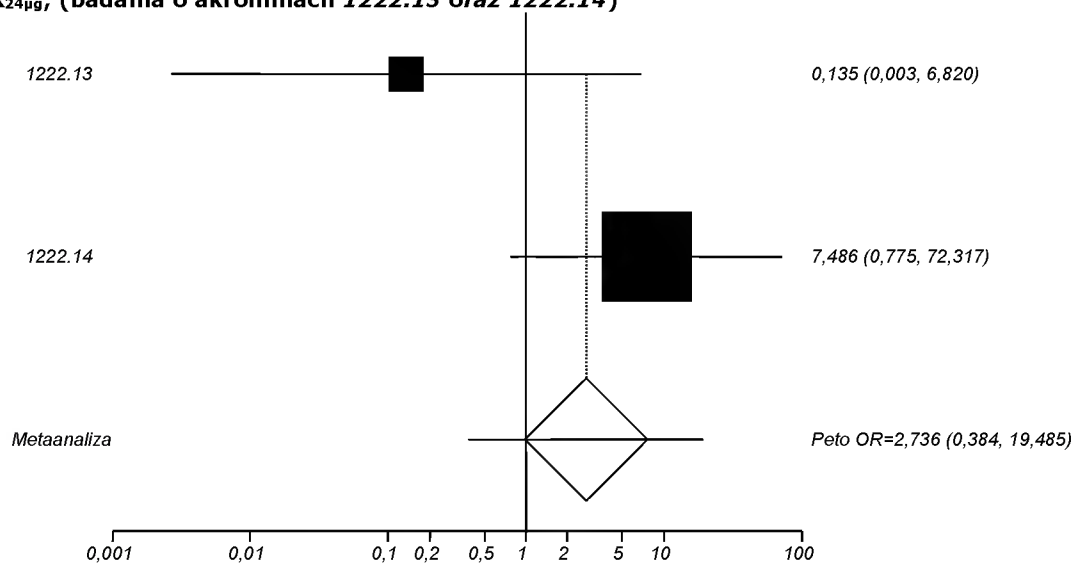
Wykres 52. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (populacja TS); OLOres5 μ g vs FOR24 μ g; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



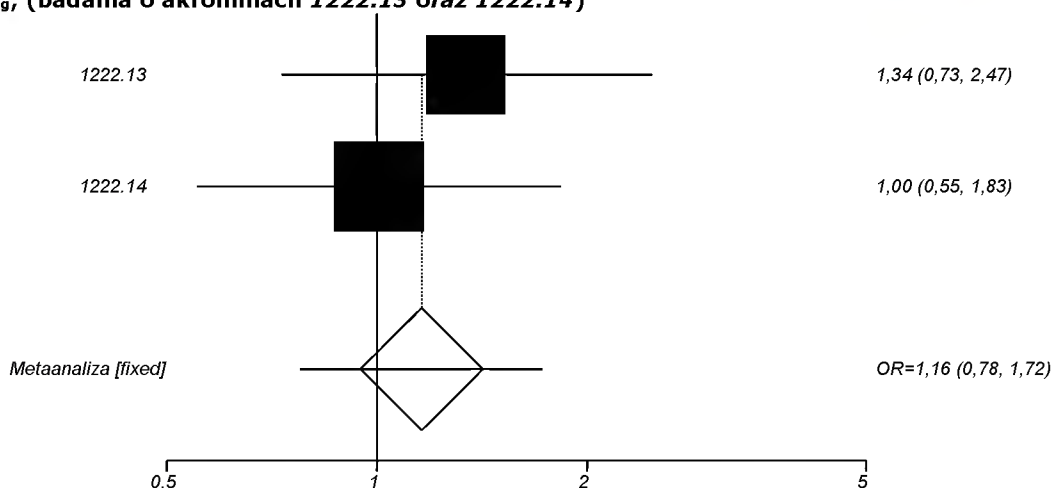
Wykres 53. Ciężkie zdarzenia niepożądane zagrażające życiu (populacja TS); OLOres5 μ g vs FOR24 μ g; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



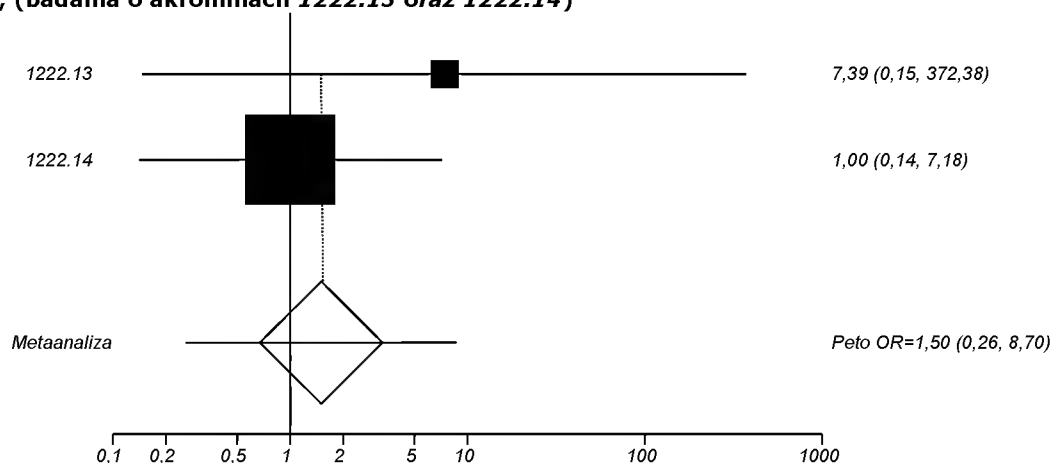
Wykres 54. Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do upośledzenia (populacja TS); OLOres5 μ g vs FOR24 μ g; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



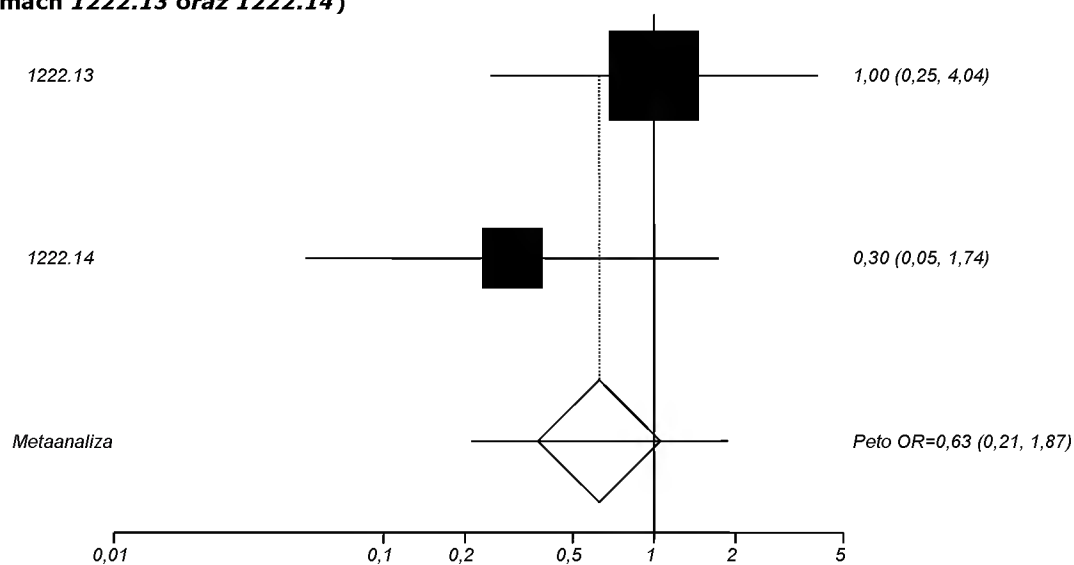
Wykres 55. Ciężkie zdarzenia niepożądane wymagające hospitalizacji (populacja TS); OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



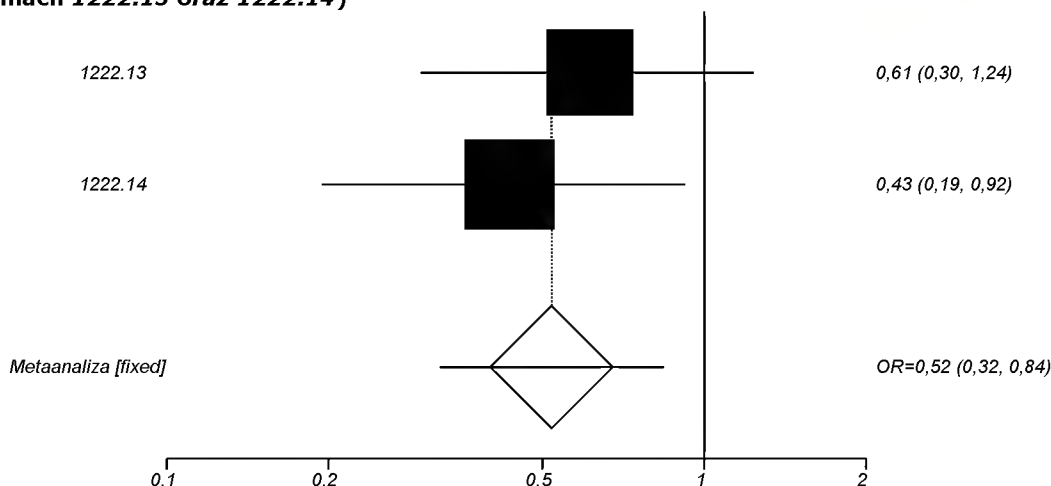
Wykres 56. Ciężkie zdarzenia niepożądane przedłużające hospitalizację (populacja TS); OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



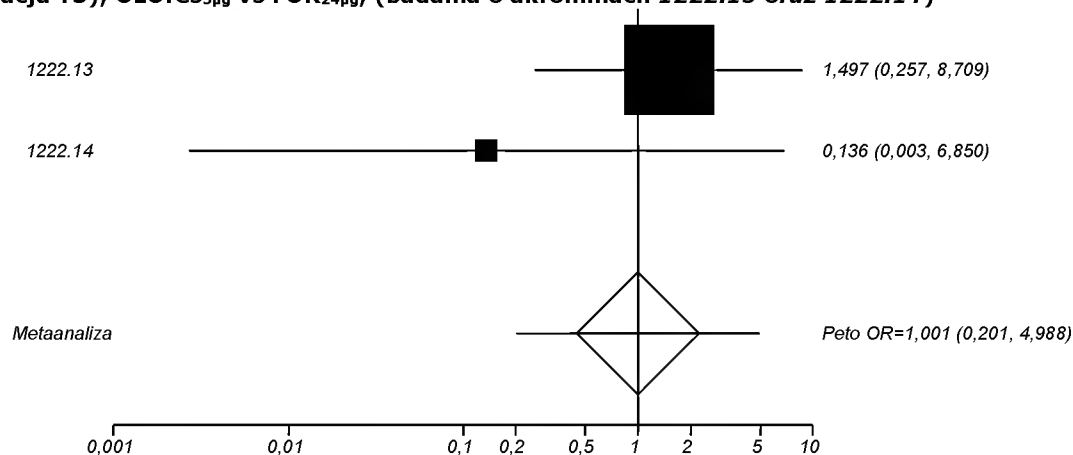
Wykres 57. Inne ciężkie zdarzenia niepożądane (populacja TS); OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



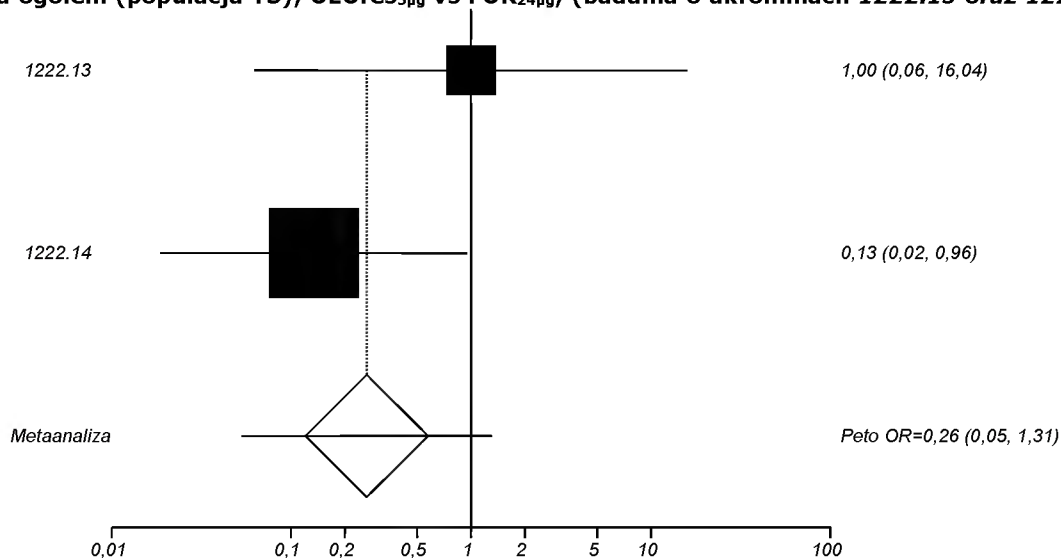
Wykres 58. Zaistniałe w czasie leczenia ogółem (populacja TS); OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



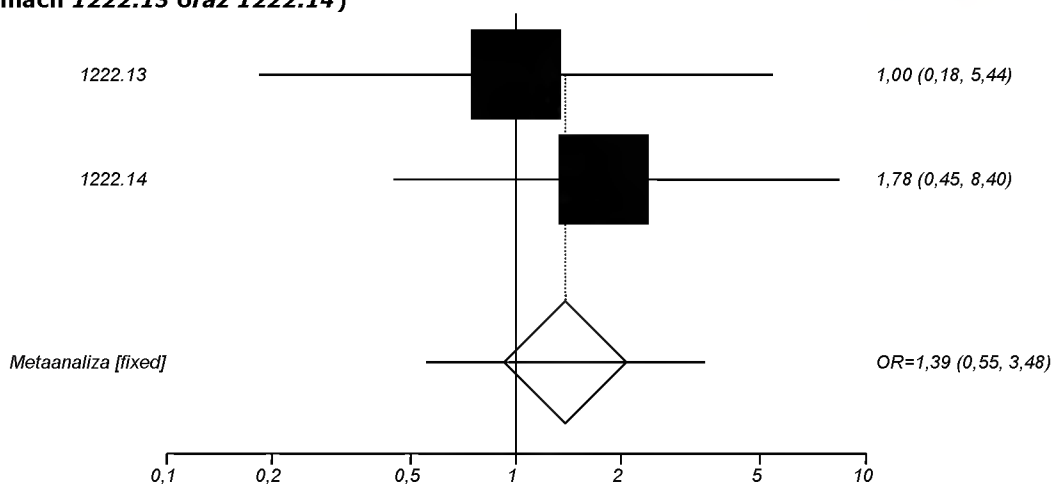
Wykres 59. Ciężkie zdarzenia niepożądane, które były związane z zastosowanym leczeniem ogółem (populacja TS); OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



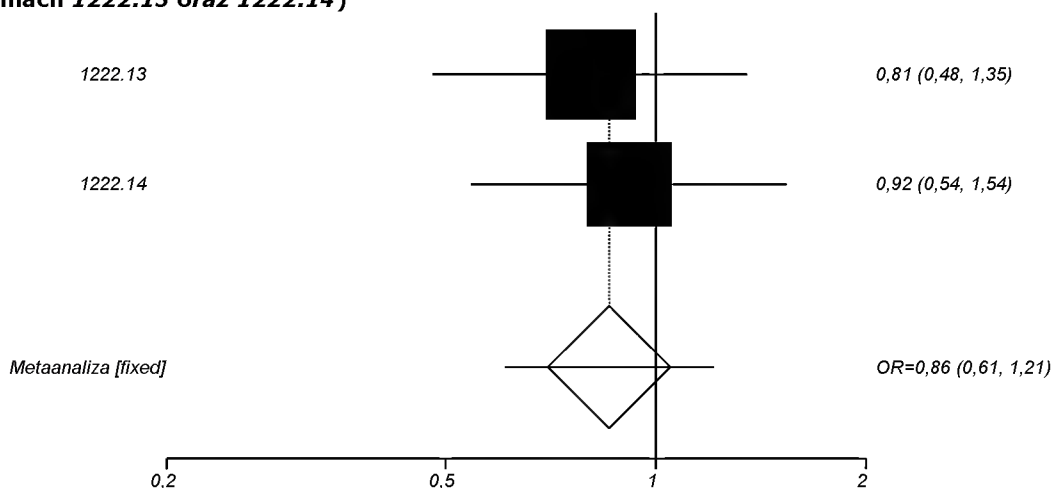
Wykres 60. Ciężkie zdarzenia niepożądane, które były związane z procedurami zaprojektowania badania ogółem (populacja TS); OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



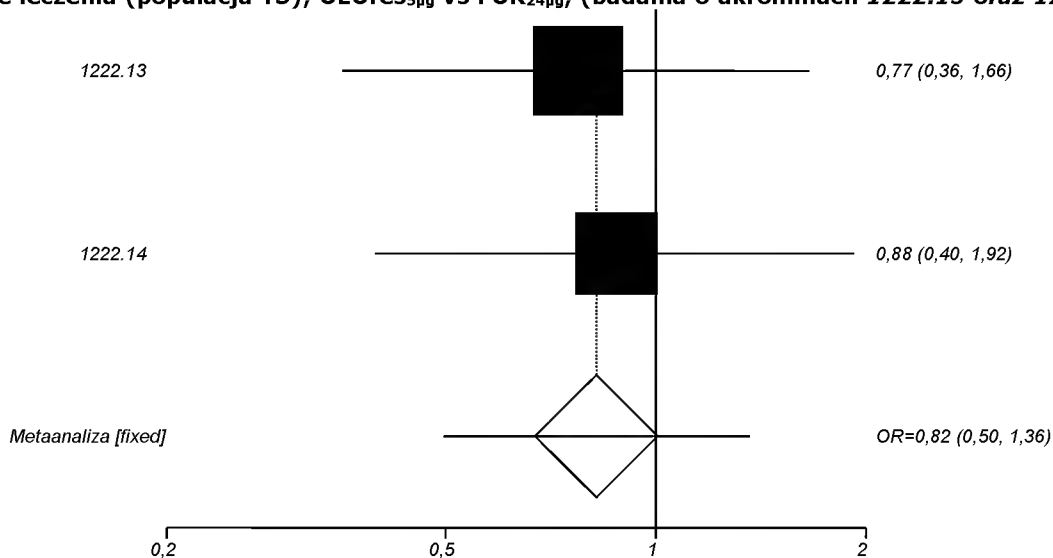
Wykres 61. Zaburzenia sercowe ogółem (populacja TS); OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



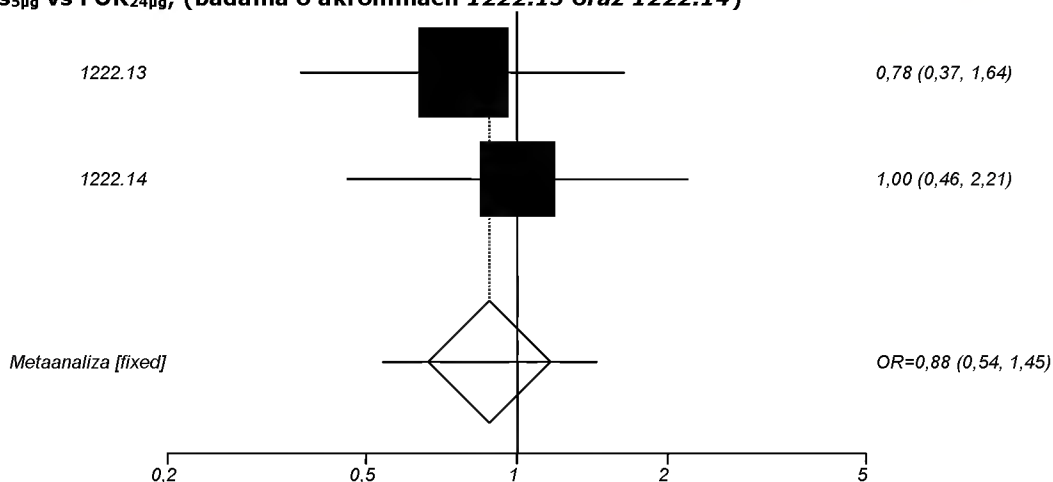
Wykres 62. Rezygnacje z udziału w badaniu (populacja TS); OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



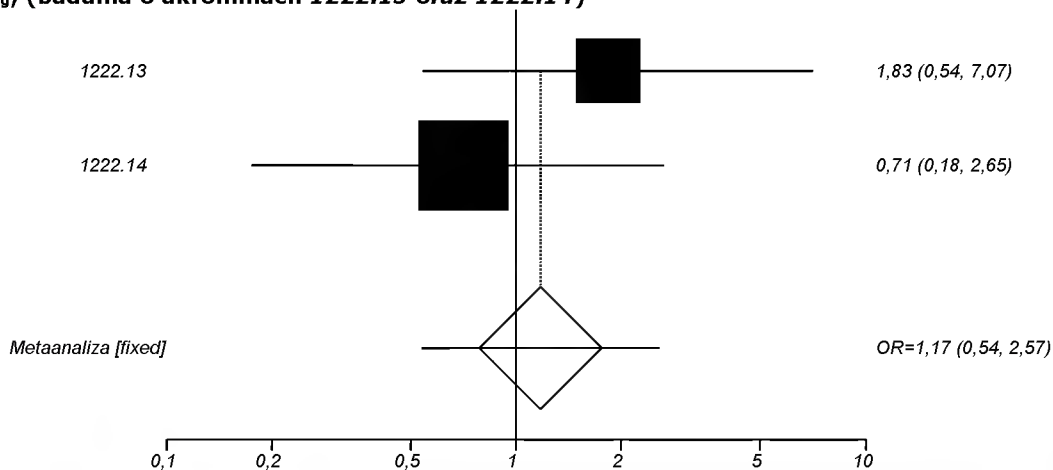
Wykres 63. Rezygnacje z leczenia z powodu wystąpienia co najmniej jednego AEs, zaistniałego w okresie leczenia (populacja TS); OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



Wykres 64. Rezygnacje z leczenia z powodu działań niepożądanych ogółem (populacja TS); OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



Wykres 65. Zdarzeniu niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (populacja TS); OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)



Porównanie OLOres_{5μg} vs TIOres_{5μg}

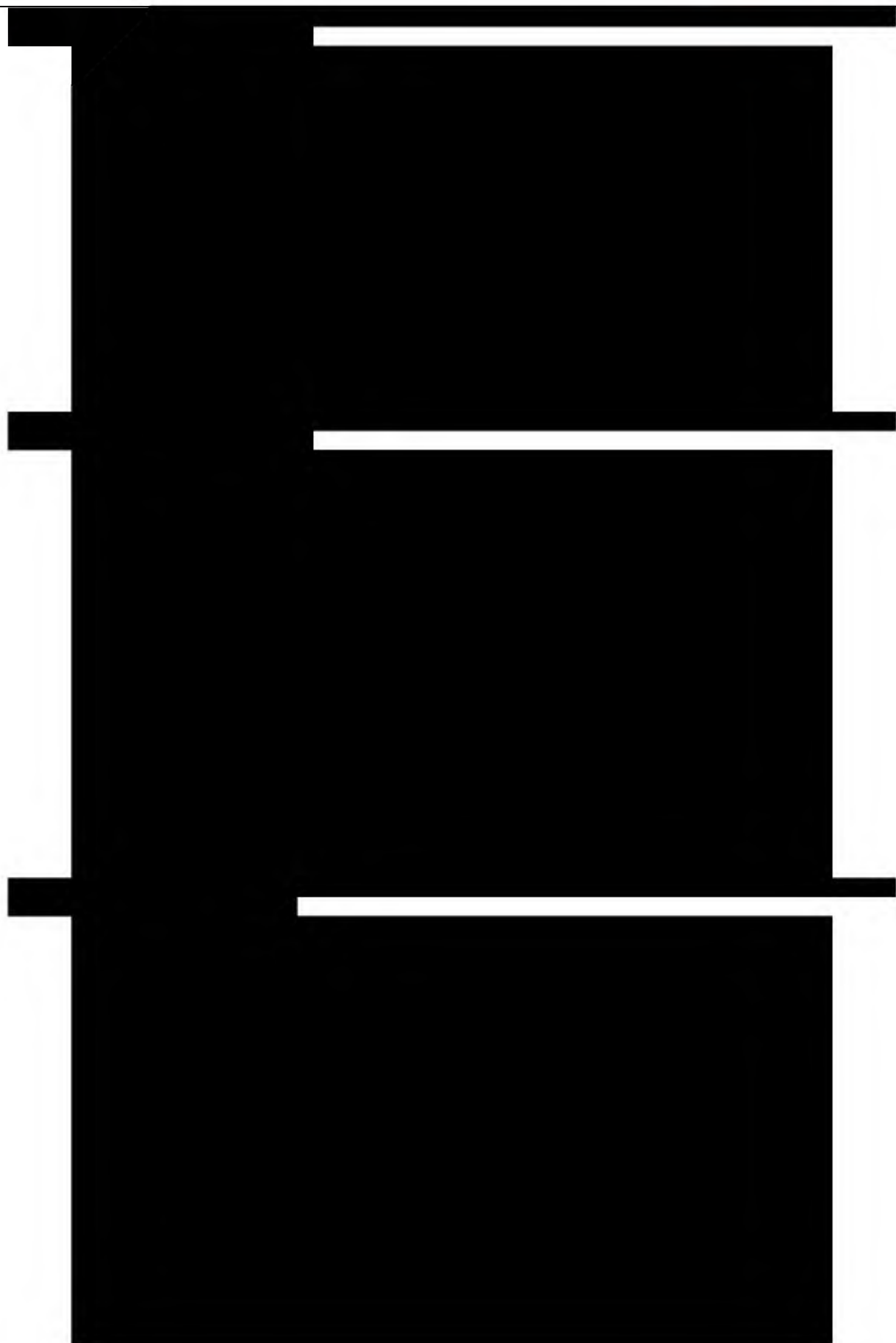


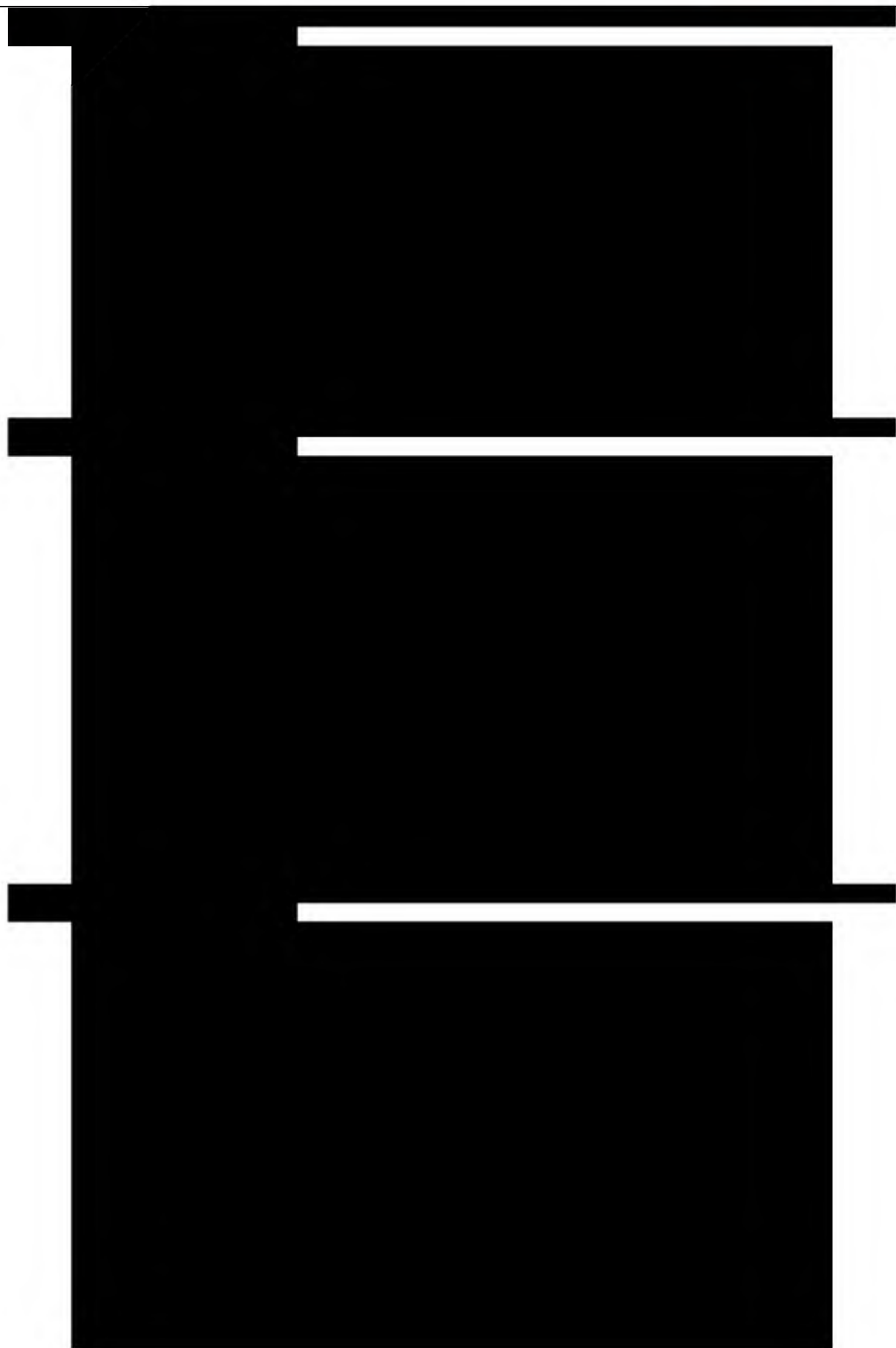
[Redacted text block]

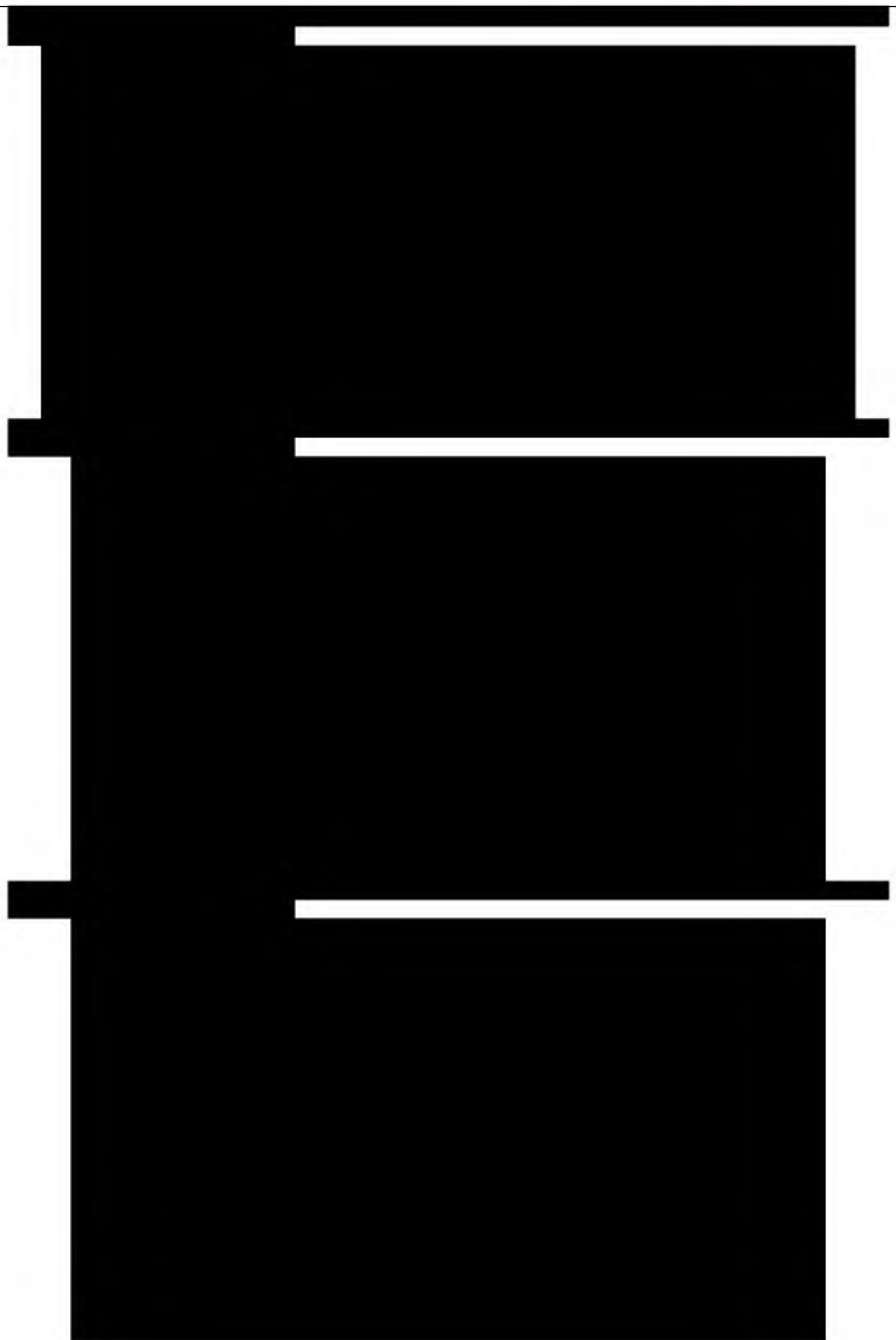
[Redacted text block]

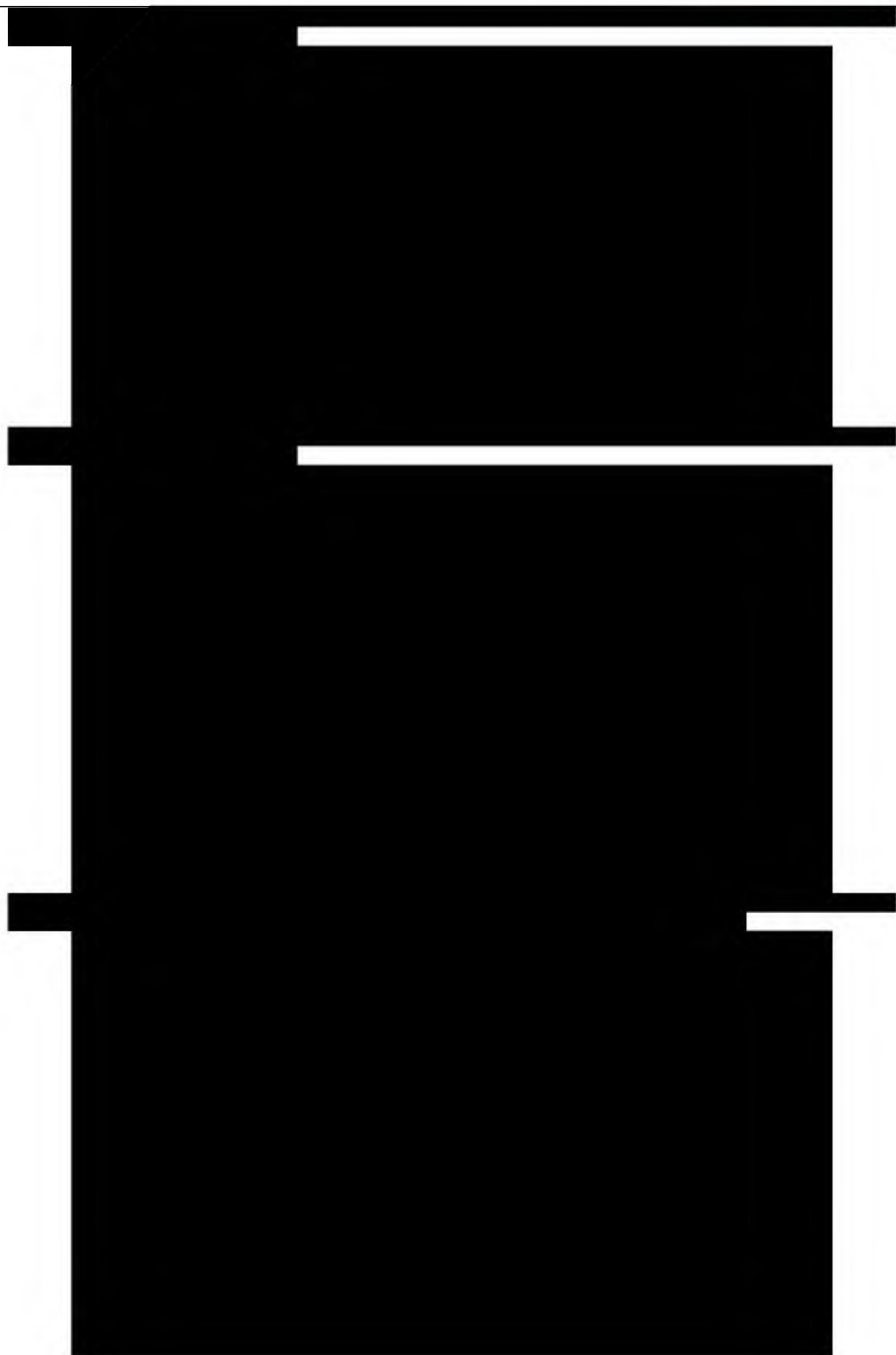
[Redacted text block]

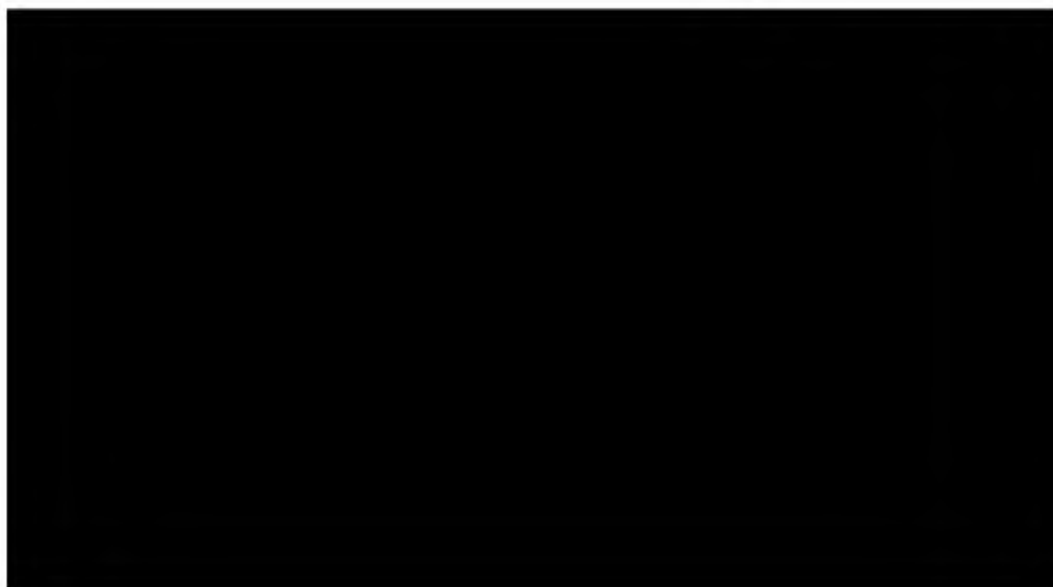
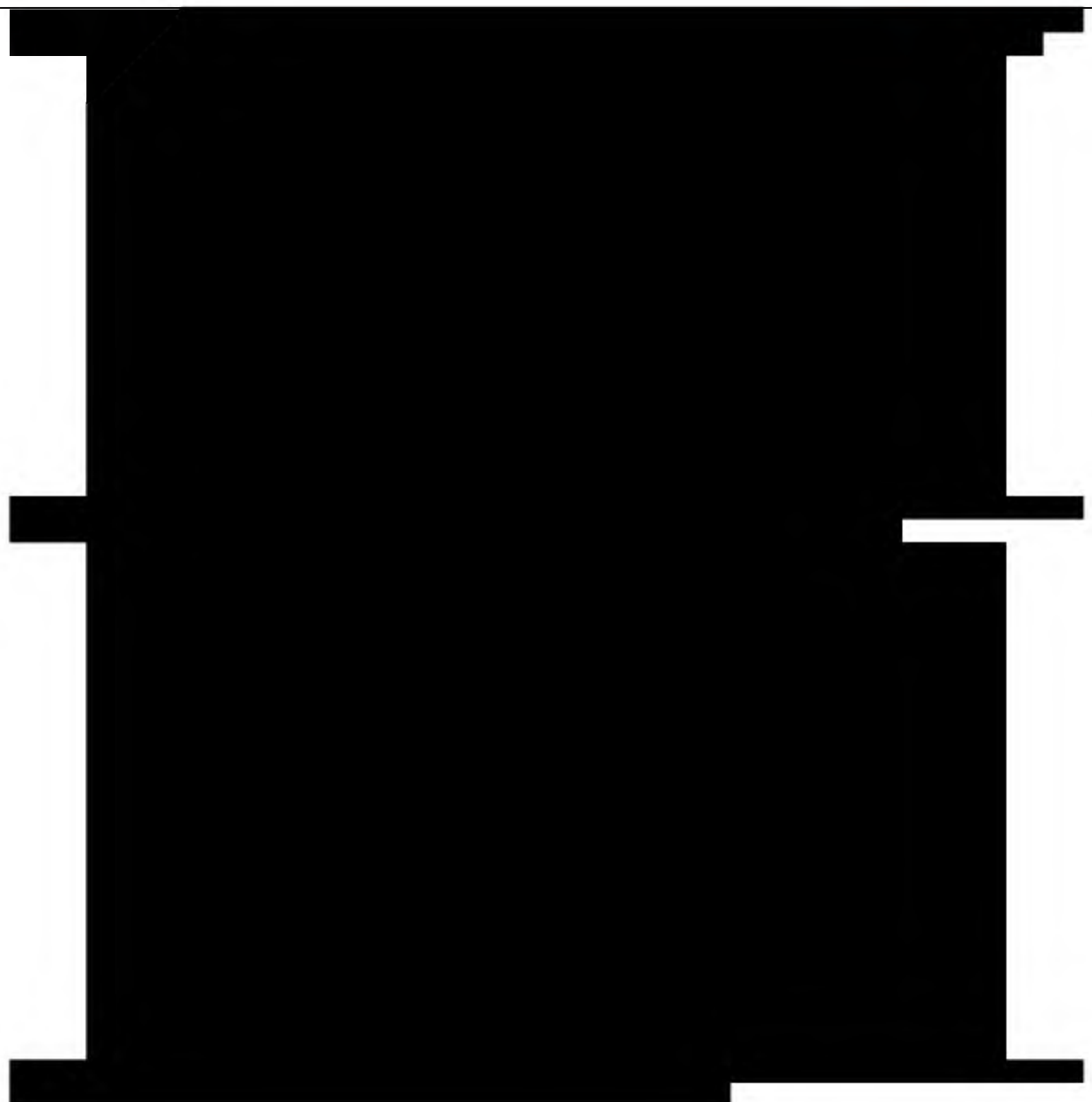
[Redacted content]

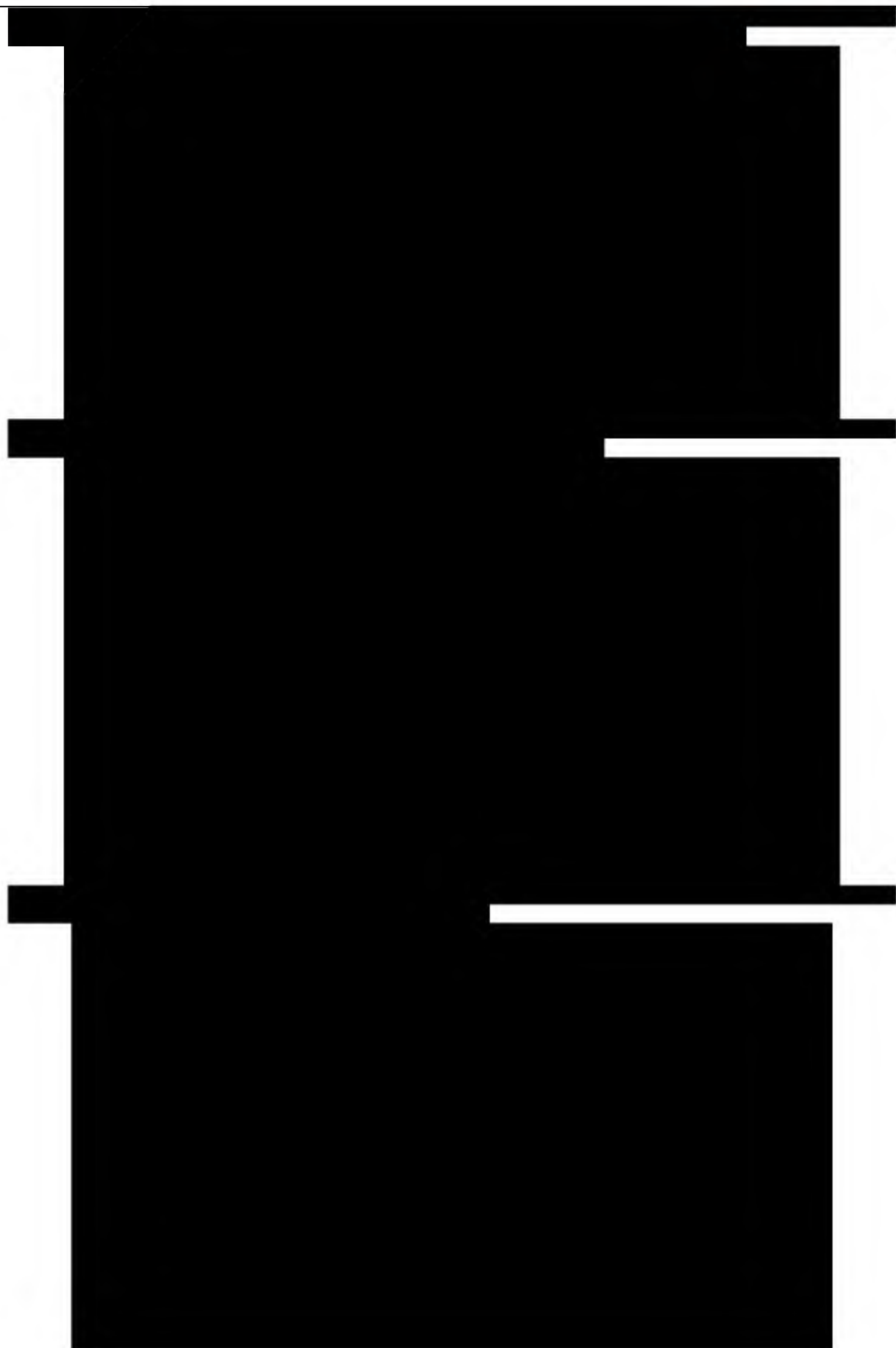


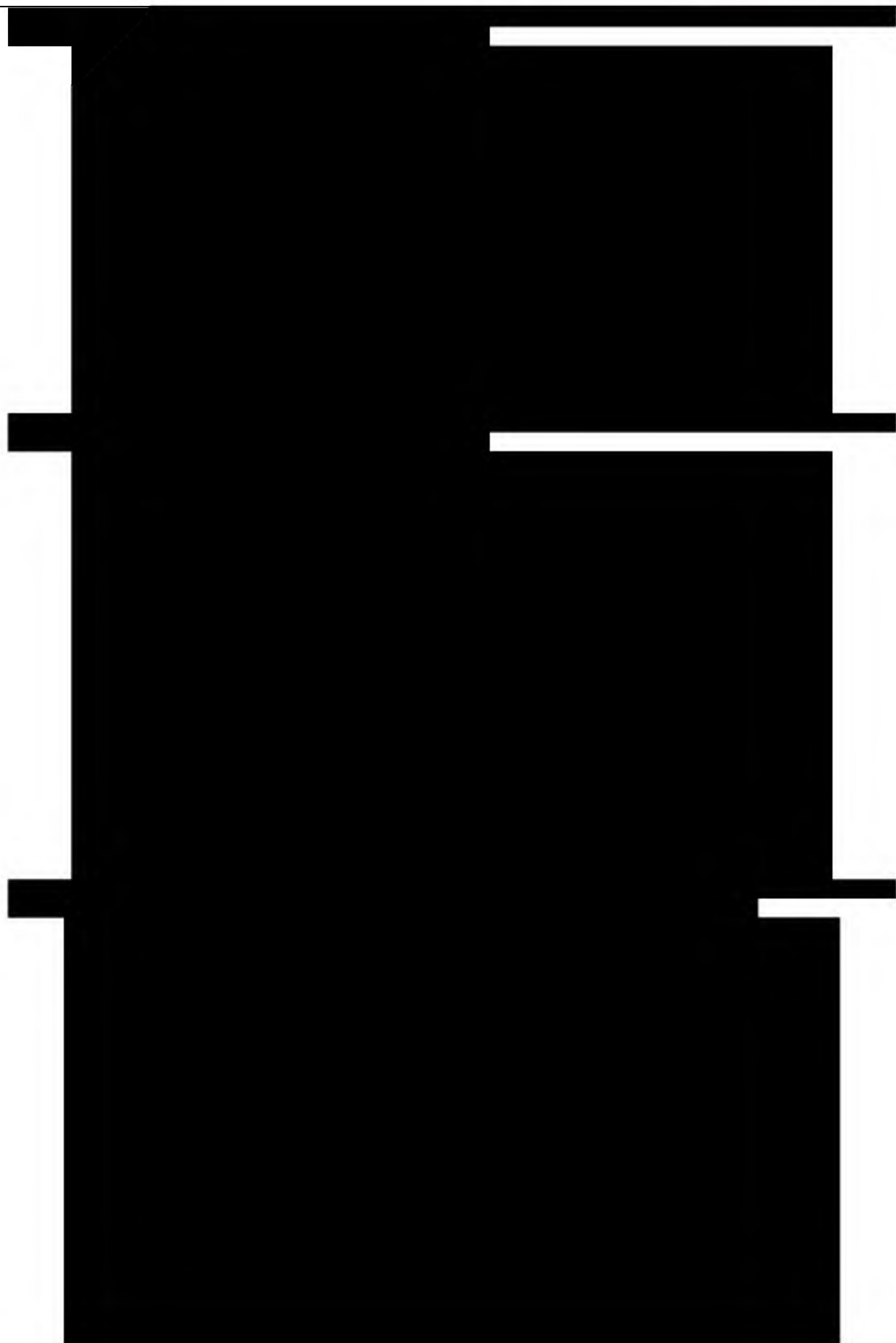


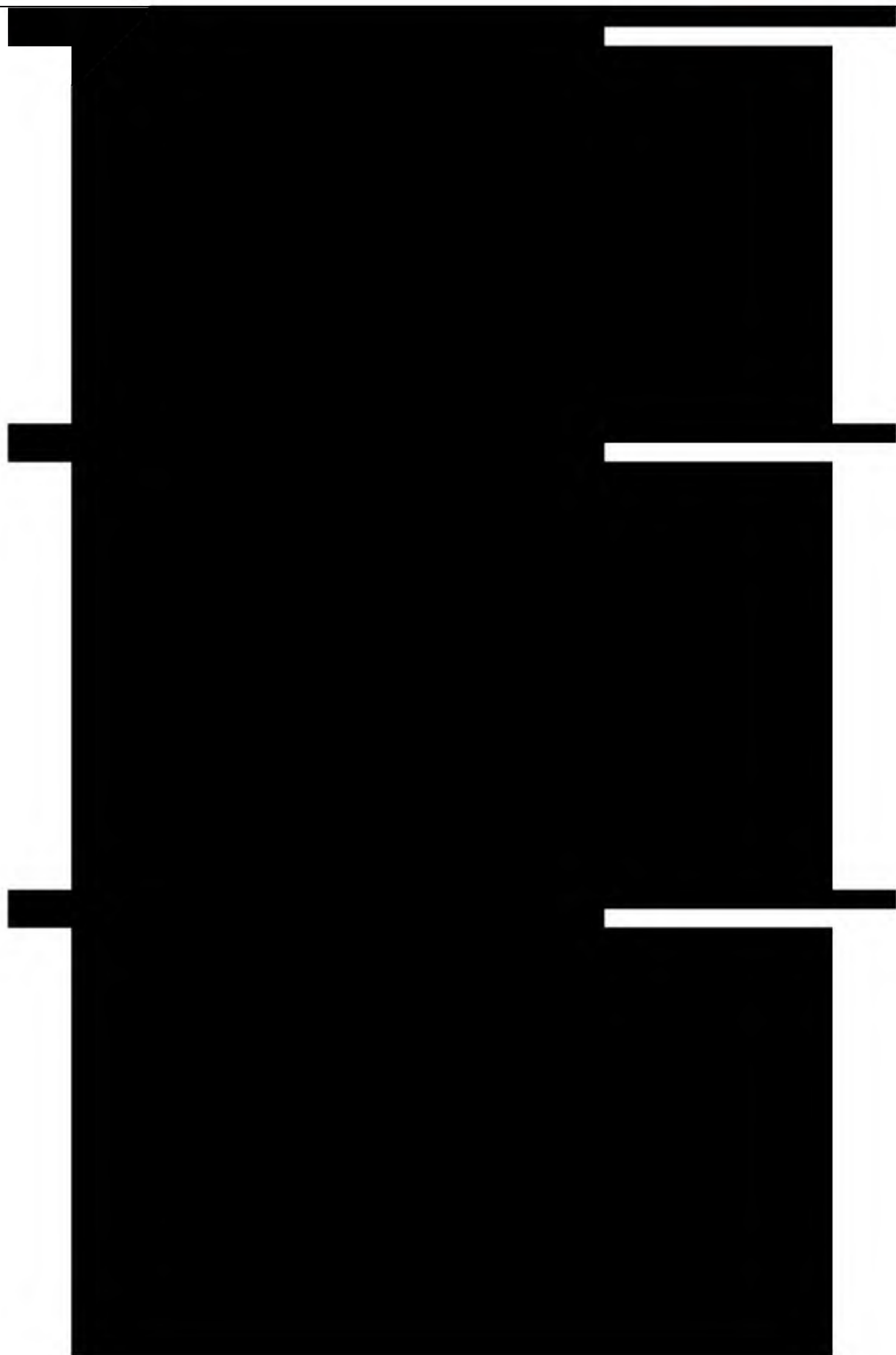


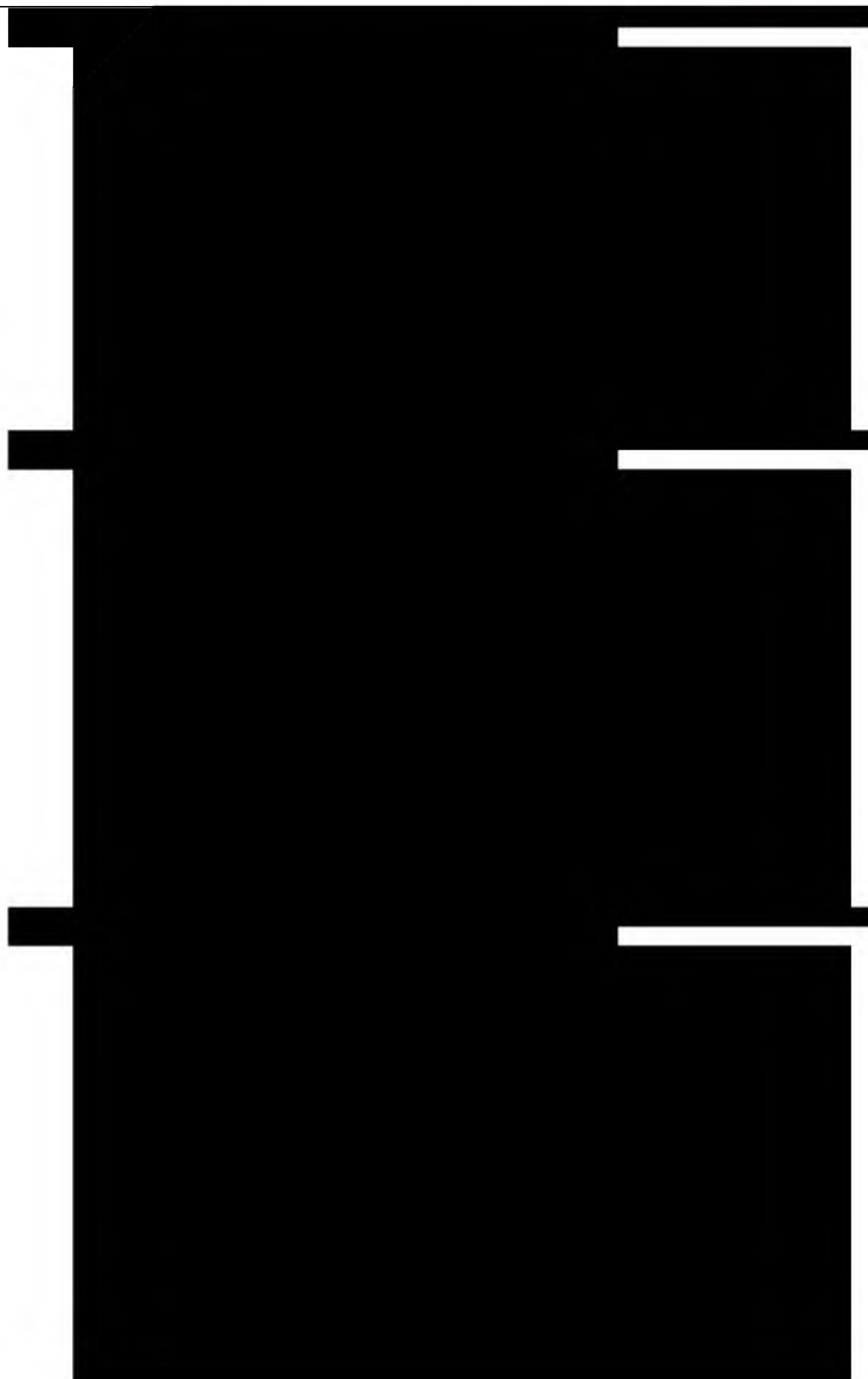


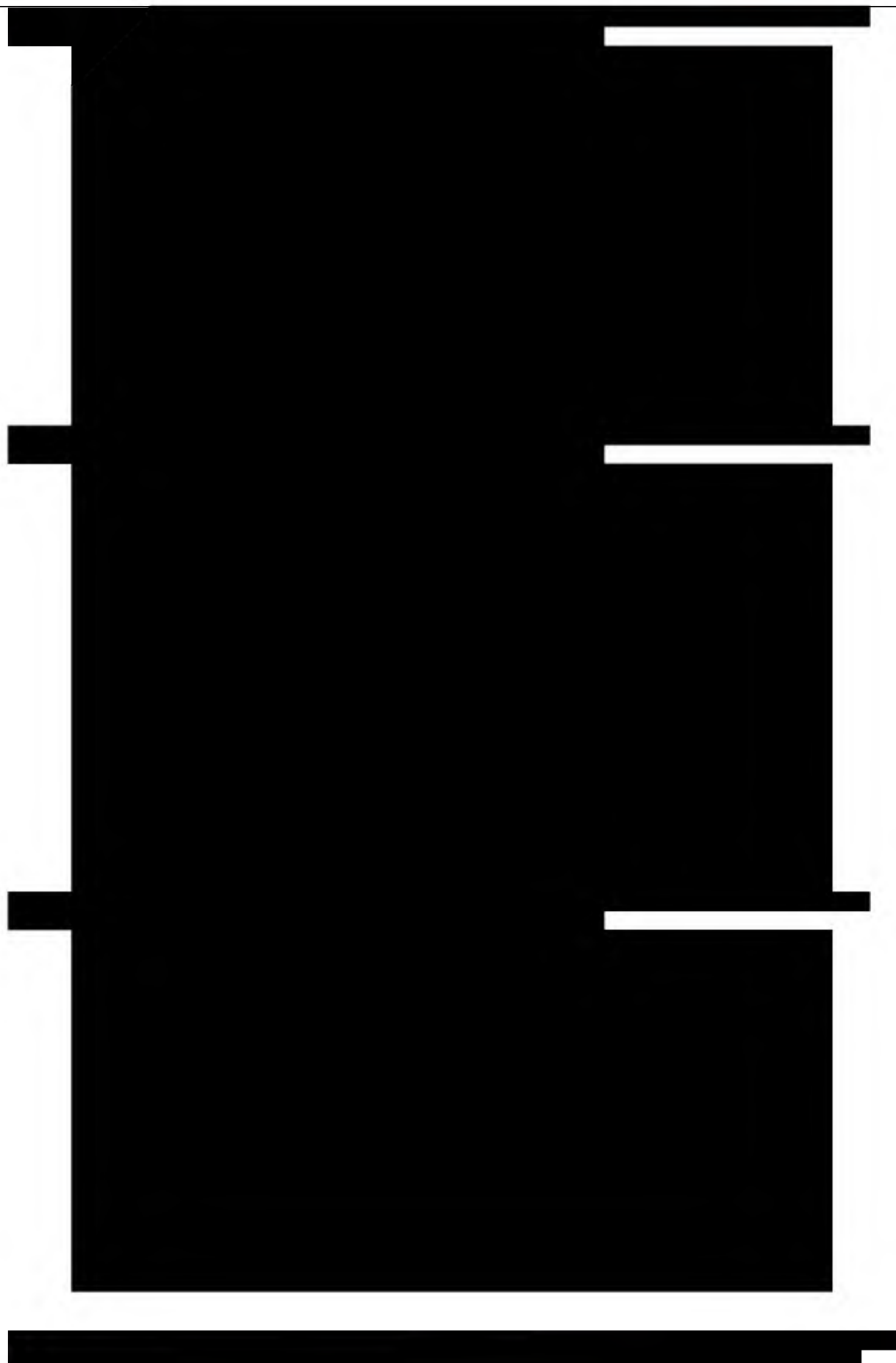


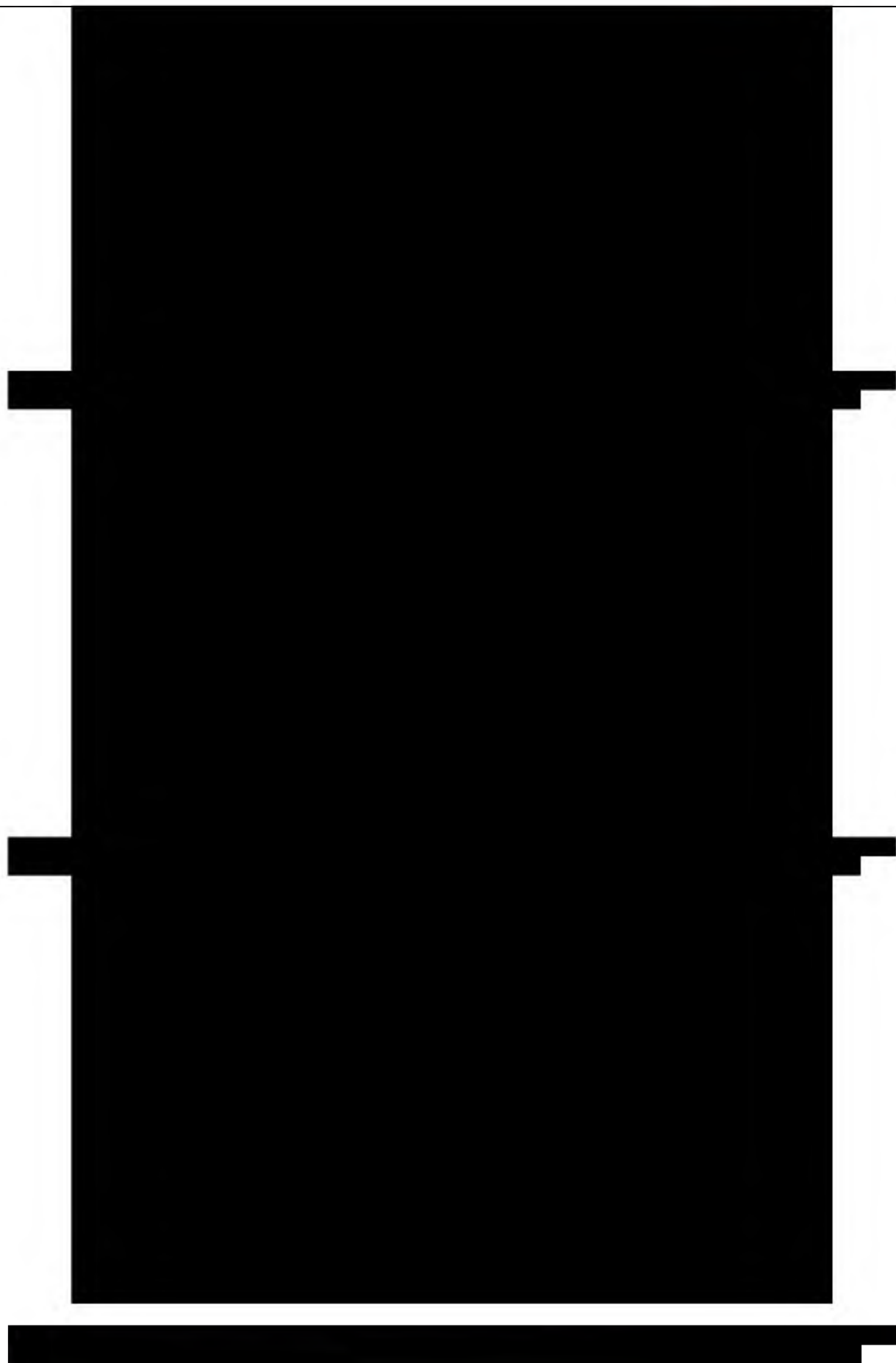


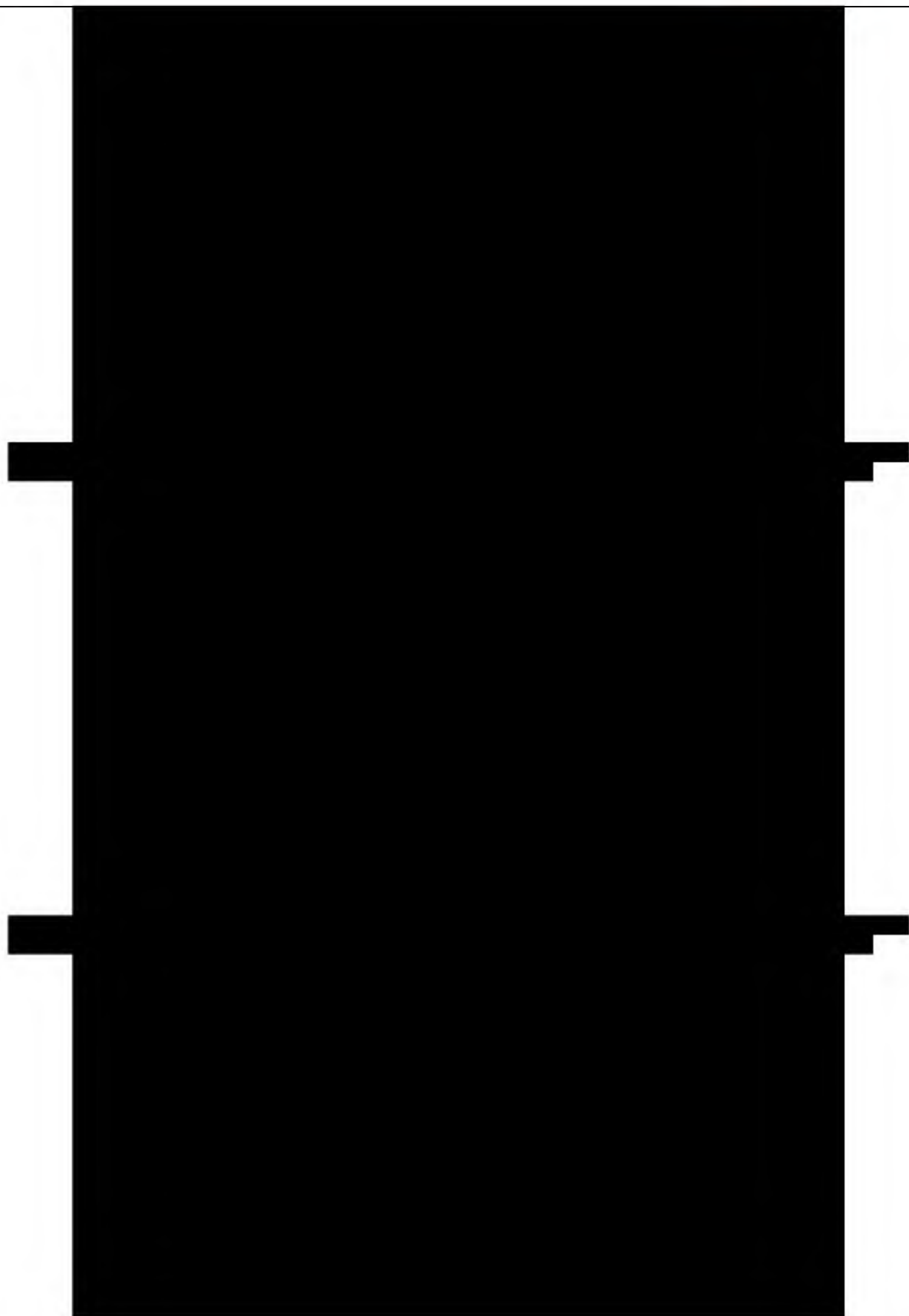


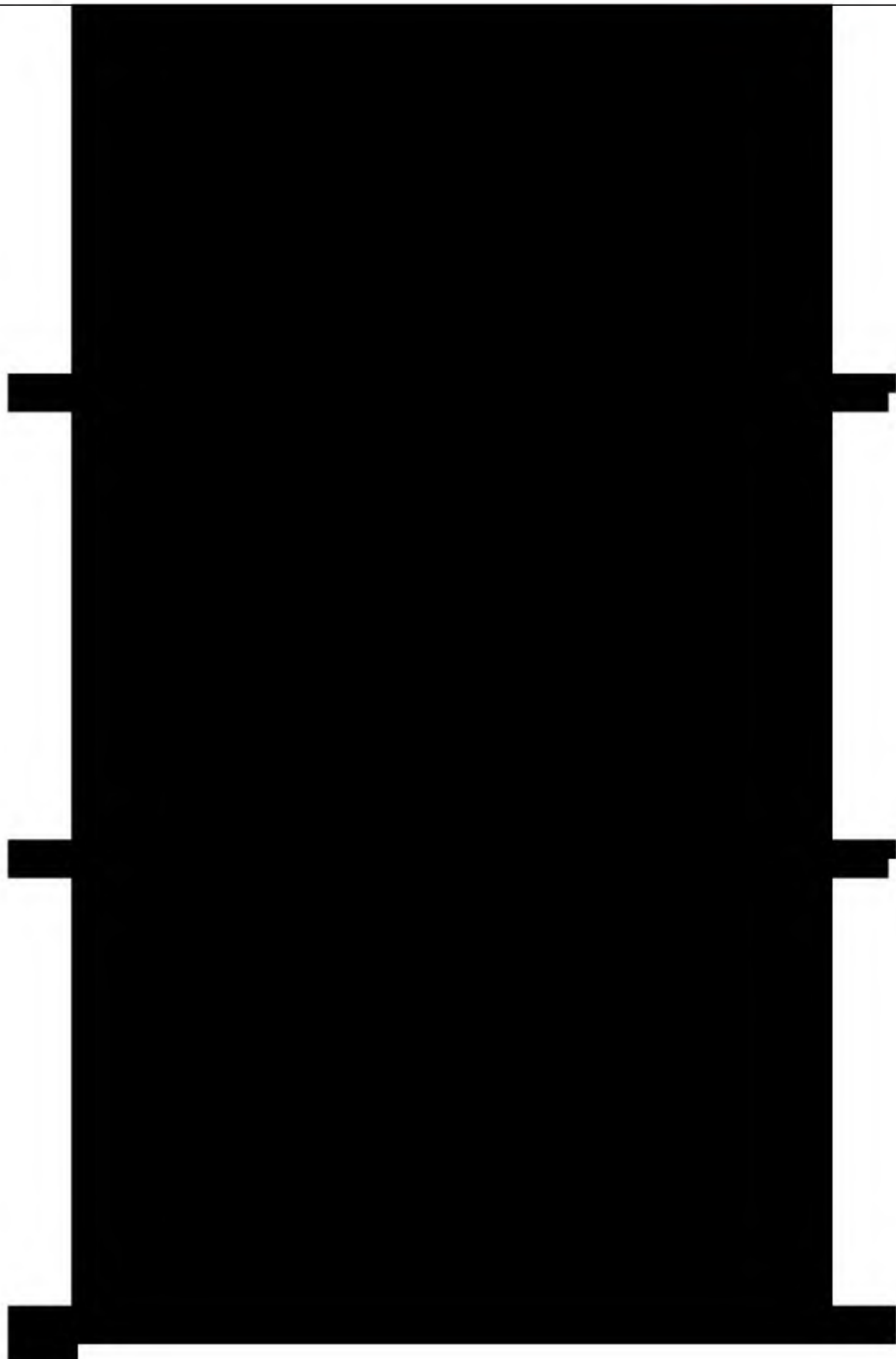


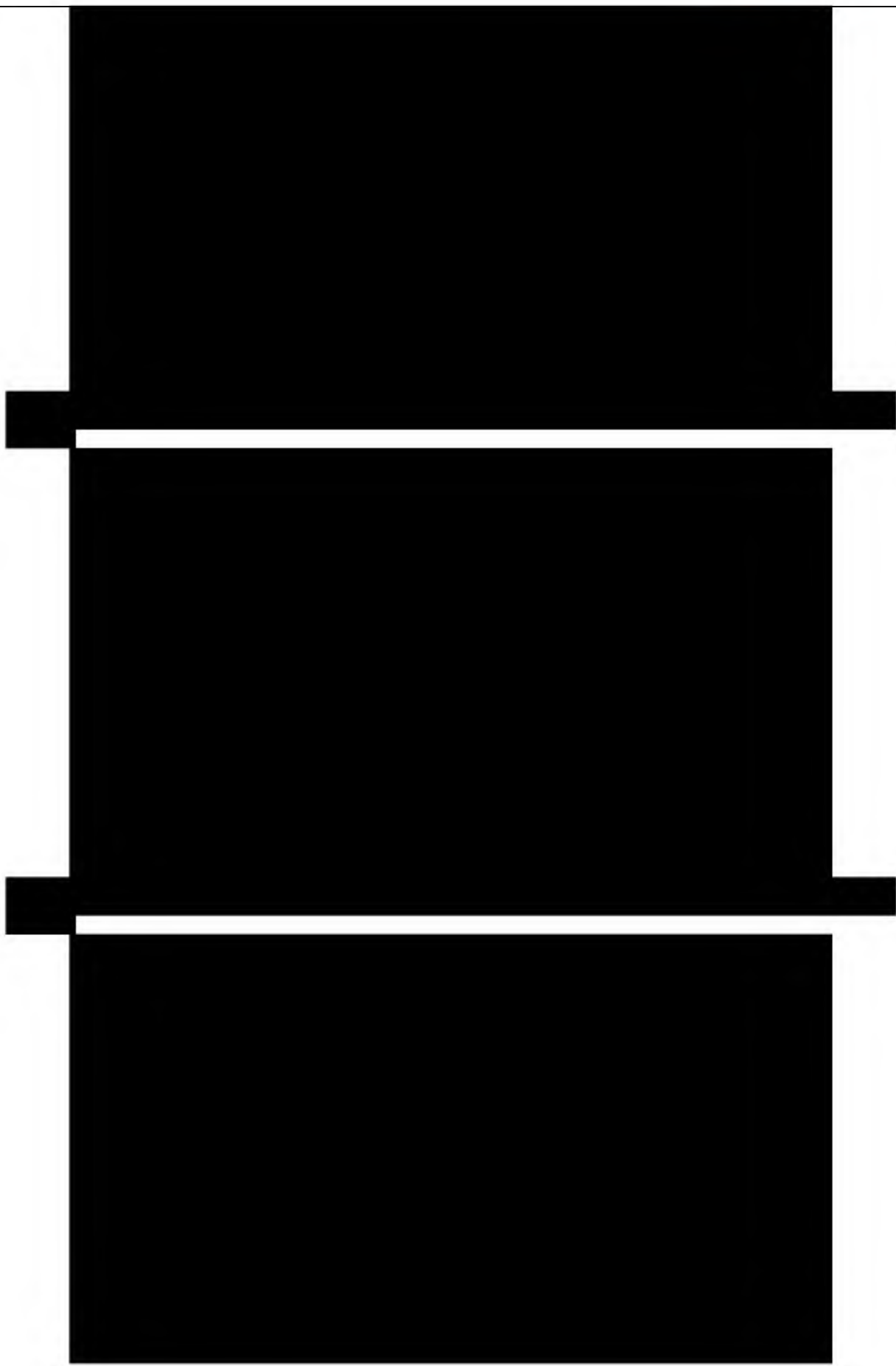












[Redacted text block]

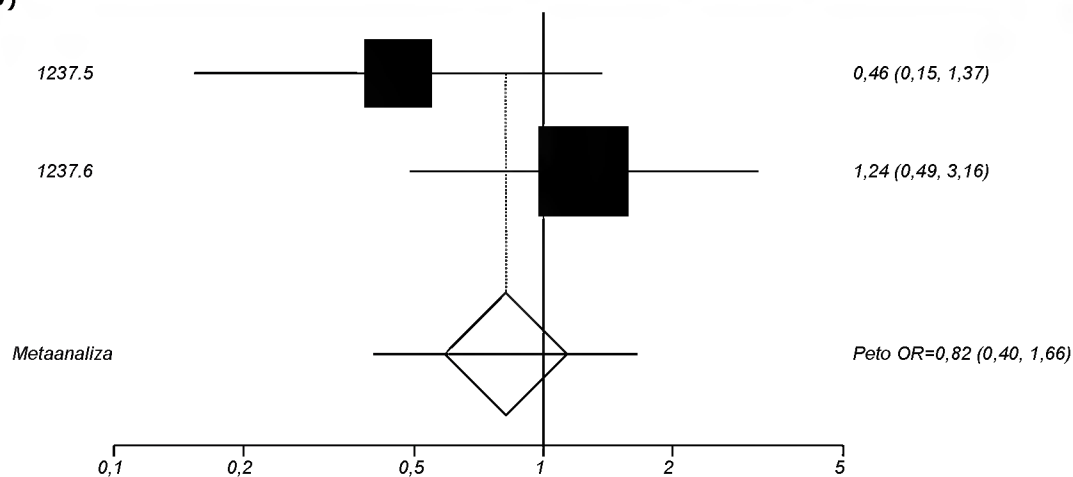
[Redacted text block]

[Redacted text block]

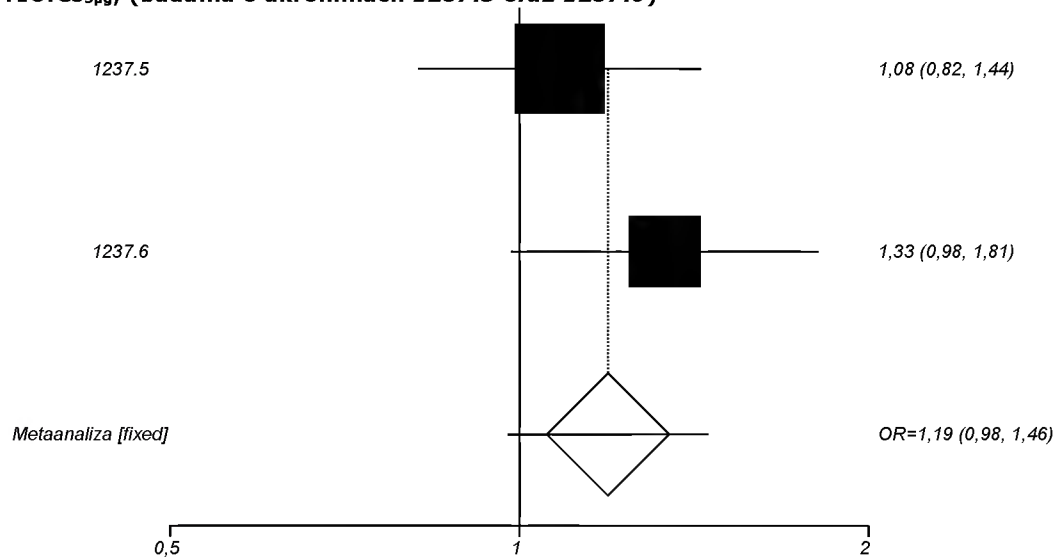
[Redacted text block]

[Redacted text block]

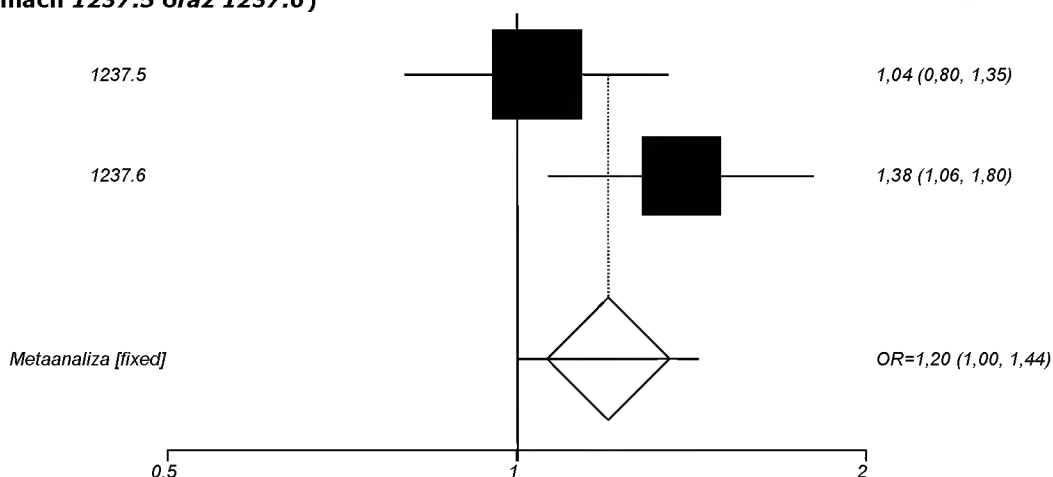
Wykres 119. Zgony (populacja TS); OLOres_{5µg} vs TIOres_{5µg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)



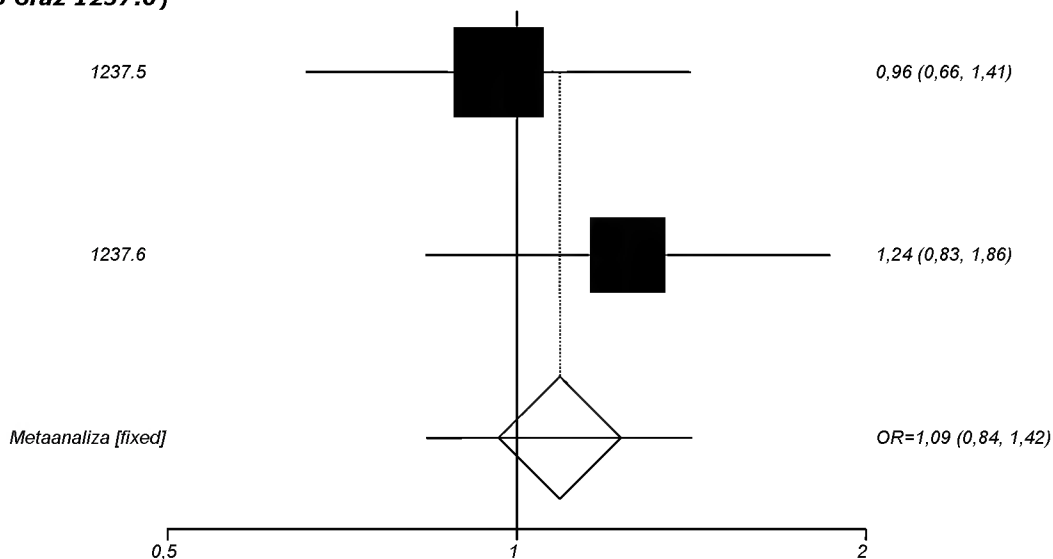
Wykres 120. Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane ogółem (populacja TS); OLOres_{5µg} vs TIOres_{5µg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)



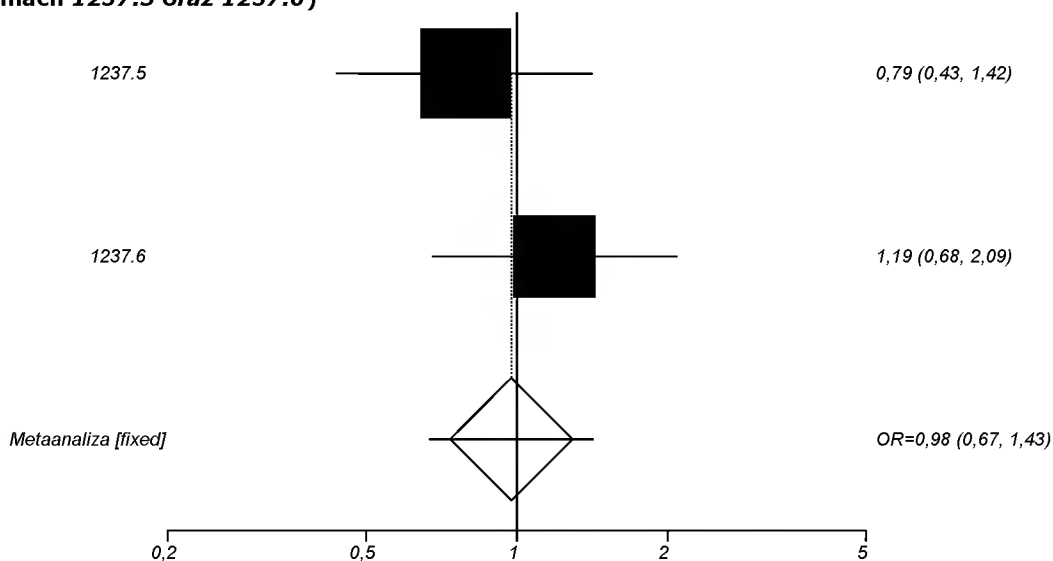
Wykres 121. Infekcje i zakażenia ogółem (populacja TS); OLOres_{5µg} vs TIOres_{5µg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)



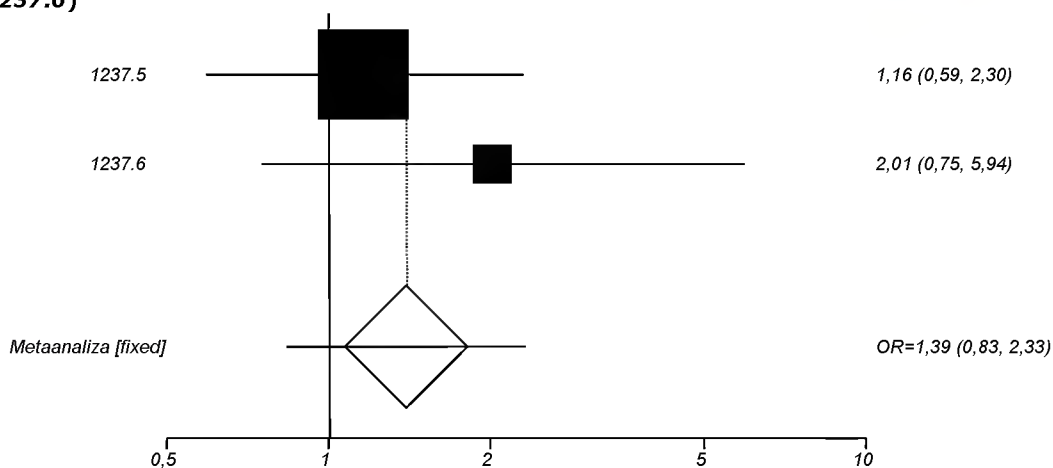
Wykres 122. Zapalenie nosa i gardła (populacja TS); OLOres_{5µg} vs TIOres_{5µg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)



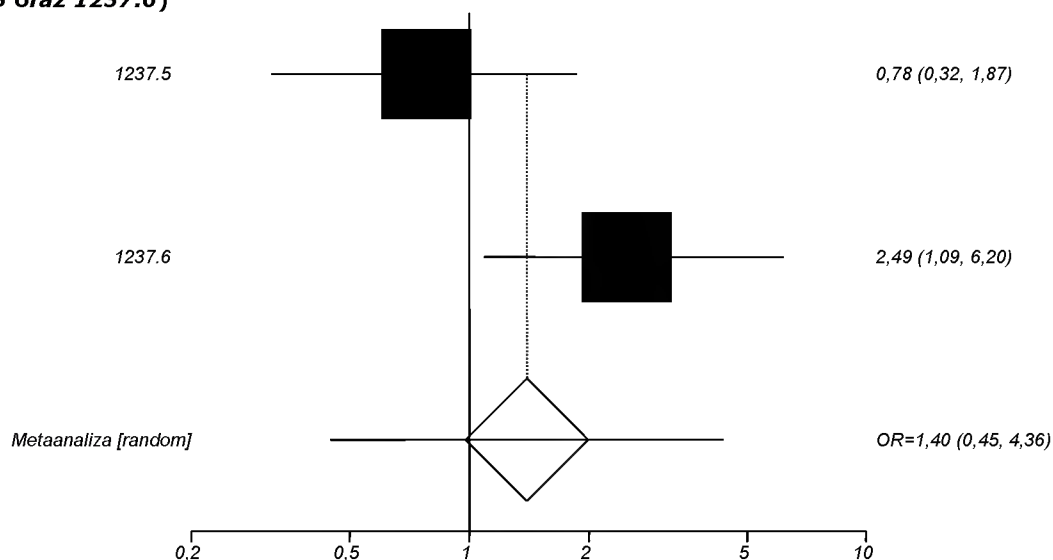
Wykres 123. Infekcja górnych dróg oddechowych (populacja TS); OLOres_{5µg} vs TIOres_{5µg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)



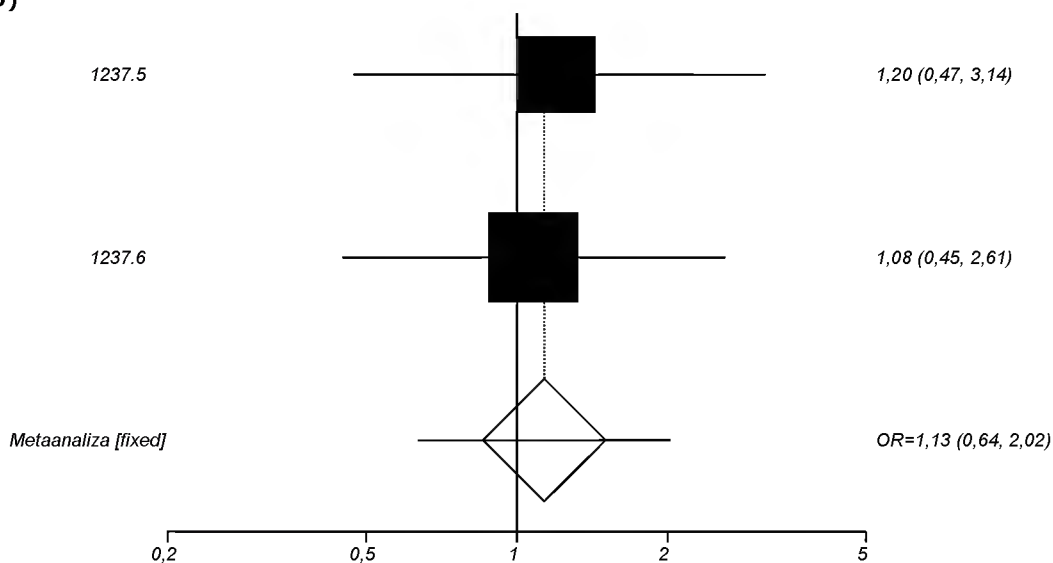
Wykres 124. Zapalenie płuc (populacja TS); OLOres_{5µg} vs TIOres_{5µg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)



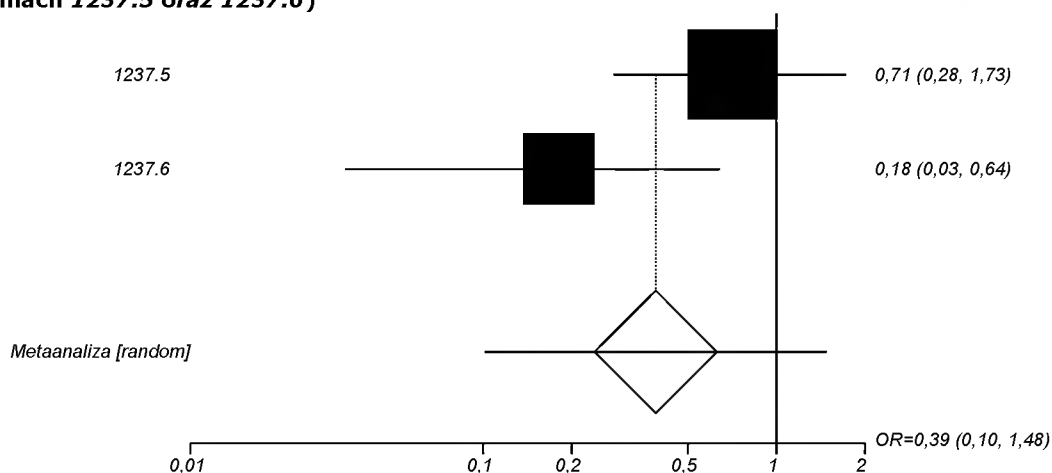
Wykres 125. Zapalenie oskrzeli (populacja TS); OLOres_{5µg} vs TIOres_{5µg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)



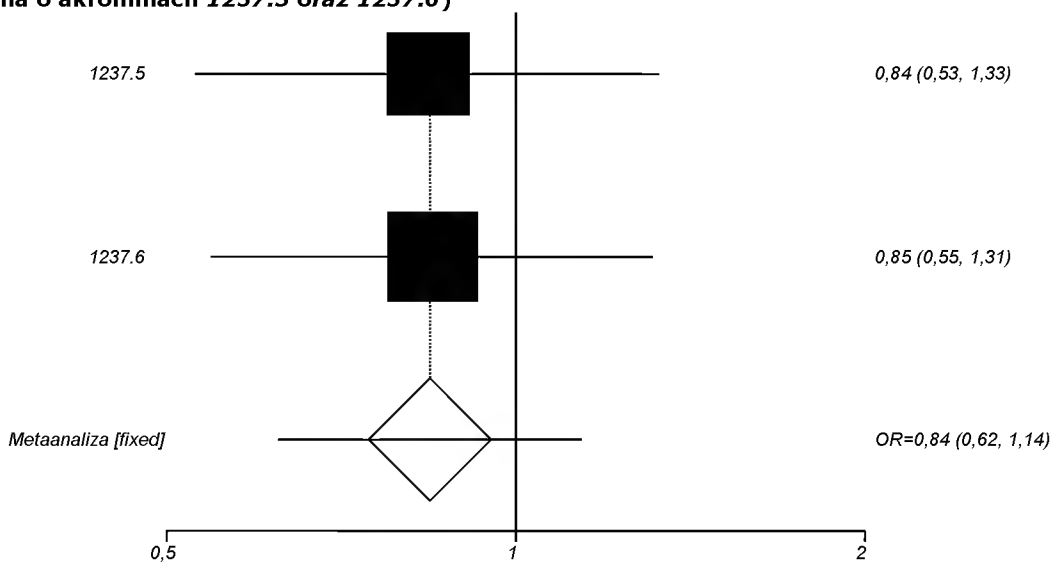
Wykres 126. Grypa (populacja TS); OLOres_{5µg} vs TIOres_{5µg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)



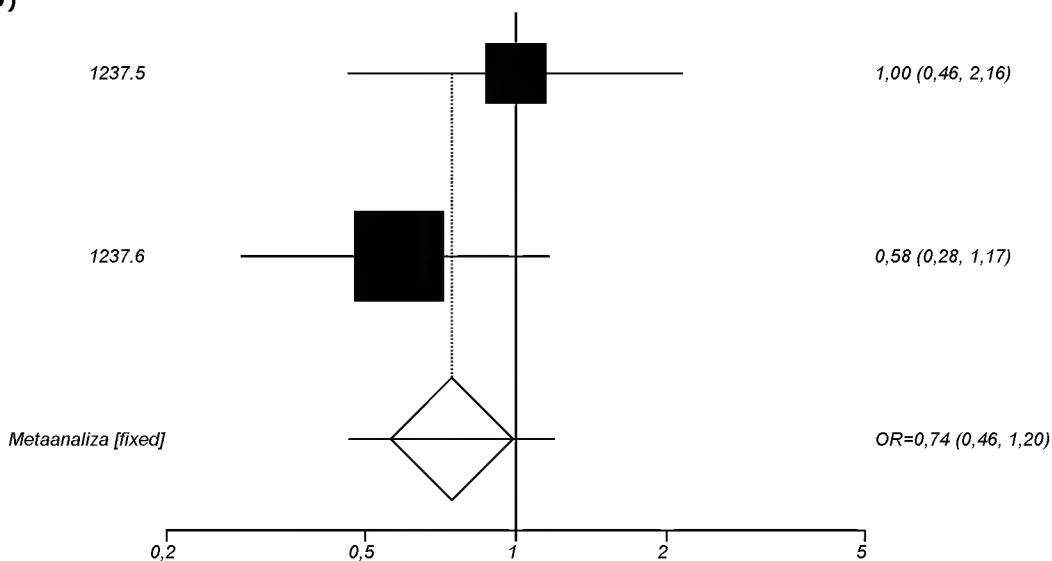
Wykres 127. Infekcja dróg moczowych (populacja TS); OLOres_{5µg} vs TIOres_{5µg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)



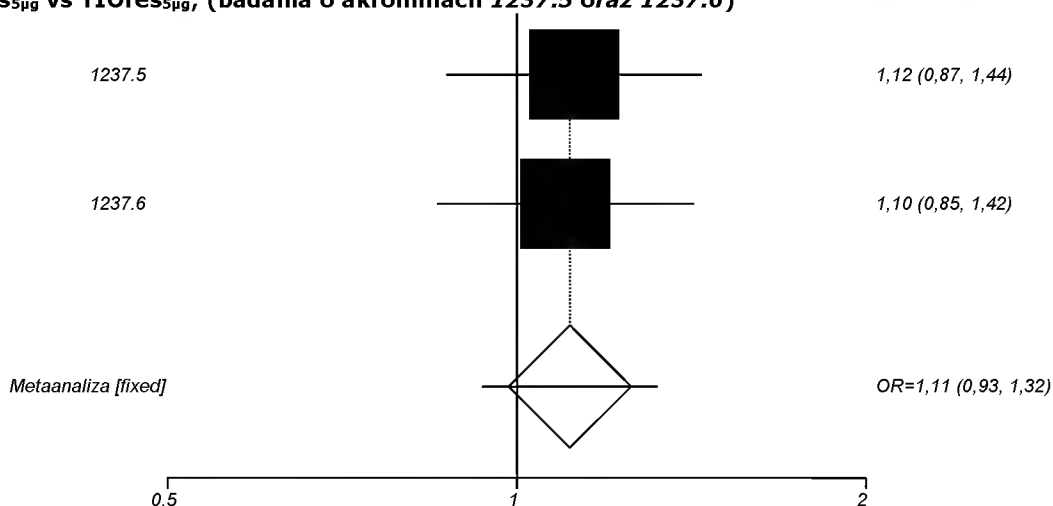
Wykres 128. Zaburzenia układu nerwowego ogółem (populacja TS); OLOres_{5µg} vs TIOres_{5µg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)



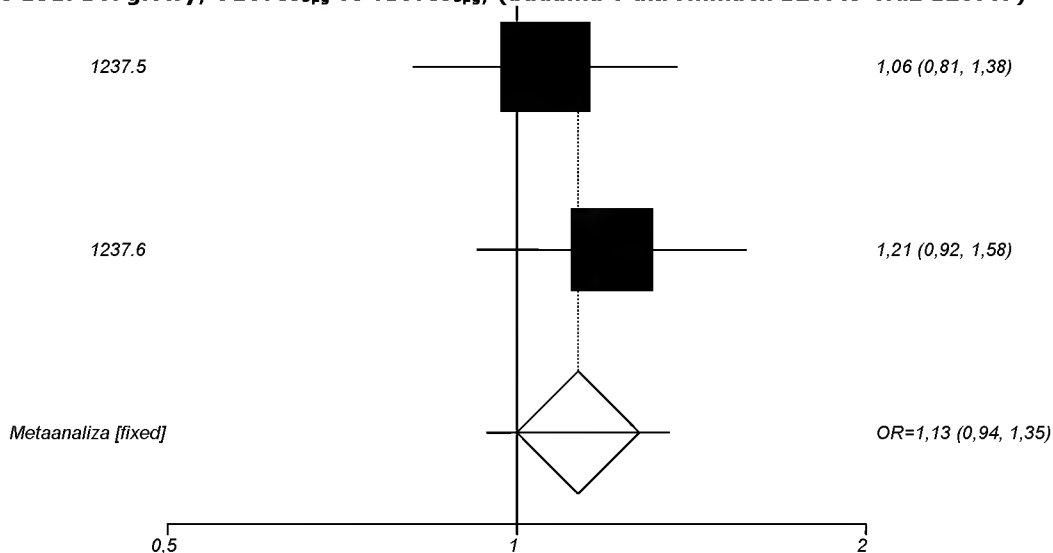
Wykres 129. Ból głowy (populacja TS); OLOres_{5µg} vs TIOres_{5µg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)



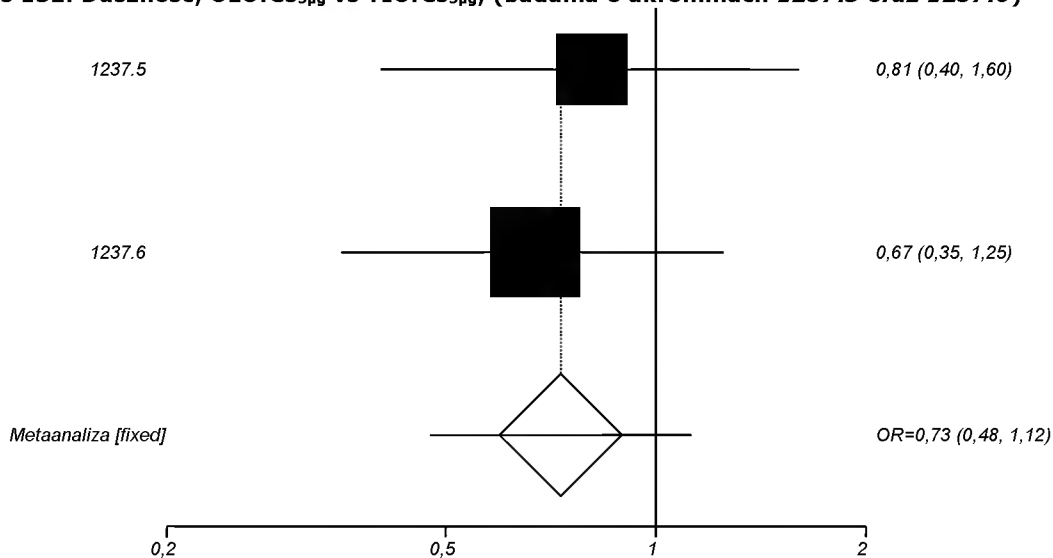
Wykres 130. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem (populacja TS); OLOres_{5μg} vs TIOres_{5μg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)



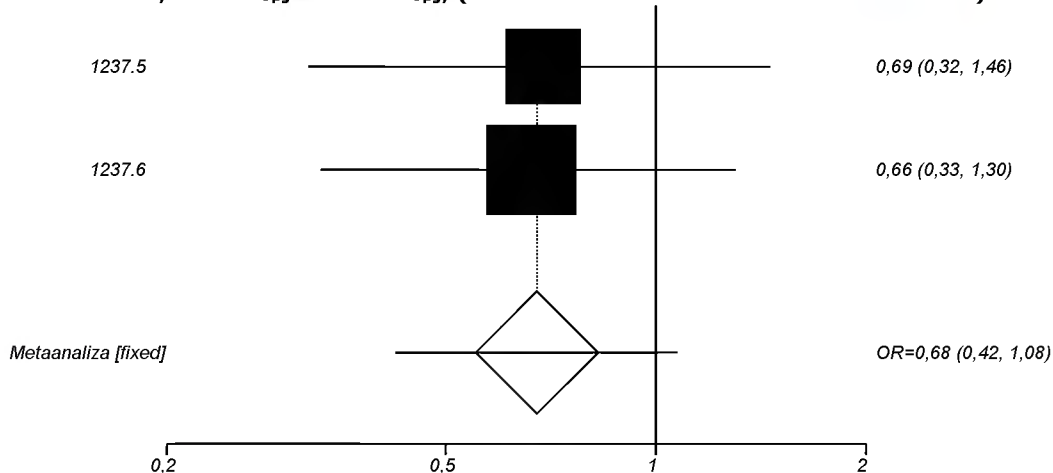
Wykres 131. Ból głowy; OLOres_{5μg} vs TIOres_{5μg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)



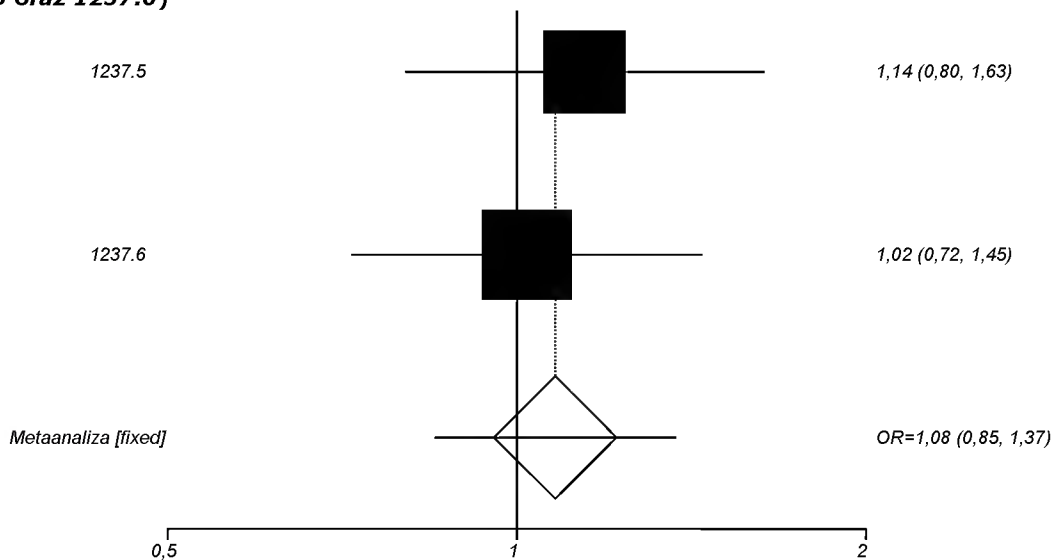
Wykres 132. Dusznność; OLOres_{5μg} vs TIOres_{5μg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)



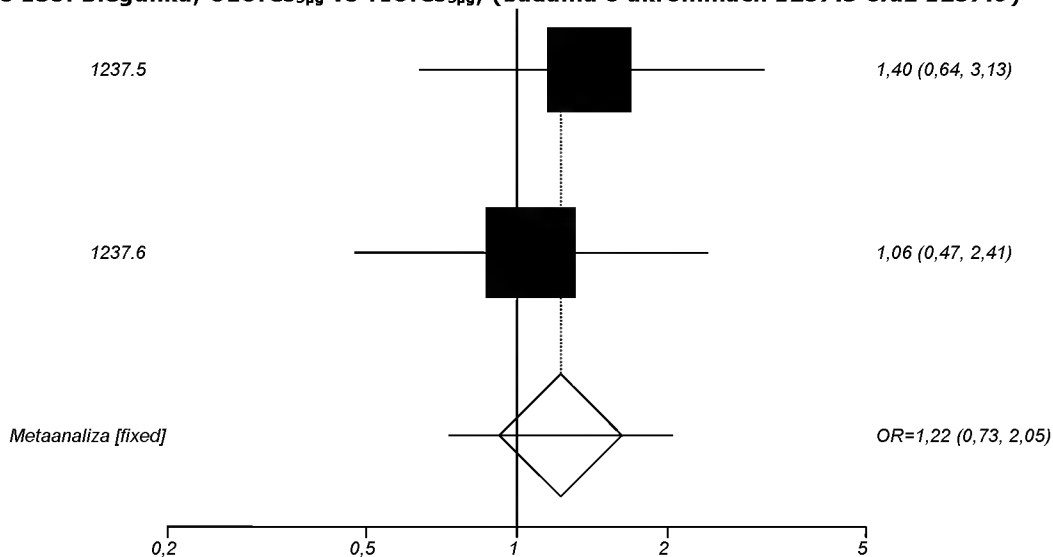
Wykres 133. Kaszel; OLOres_{5μg} vs TIOres_{5μg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)



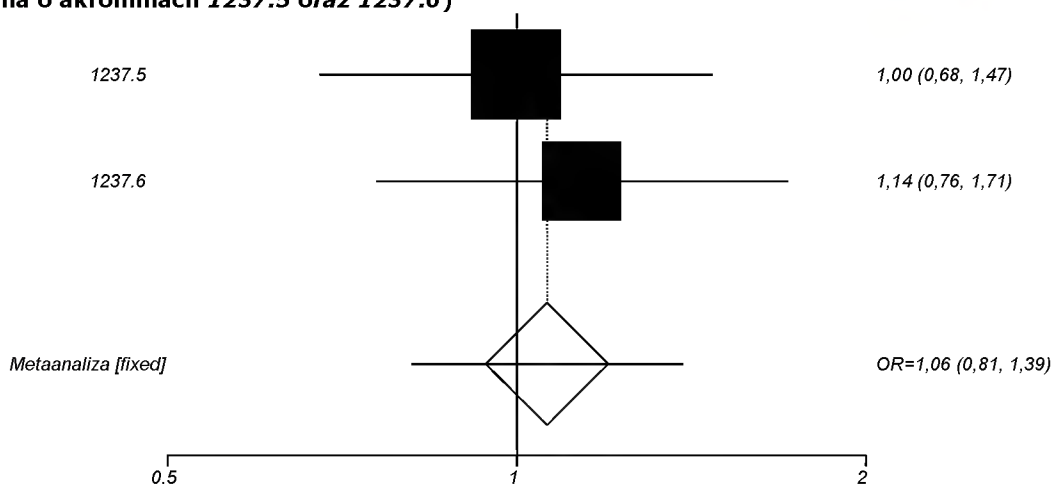
Wykres 134. Zaburzenia żołądka i jelit ogółem; OLOres_{5μg} vs TIOres_{5μg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)



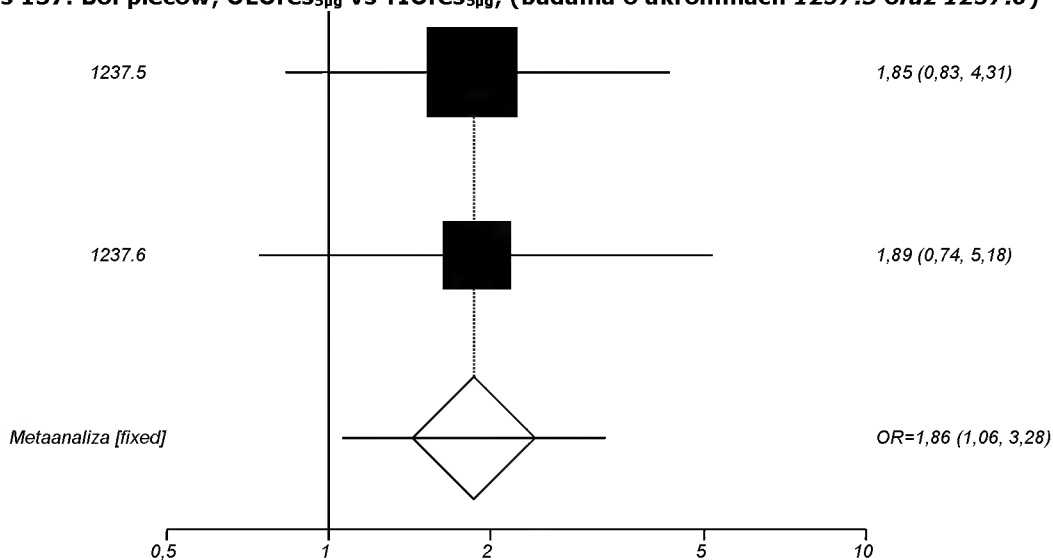
Wykres 135. Biegunka; OLOres_{5μg} vs TIOres_{5μg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)



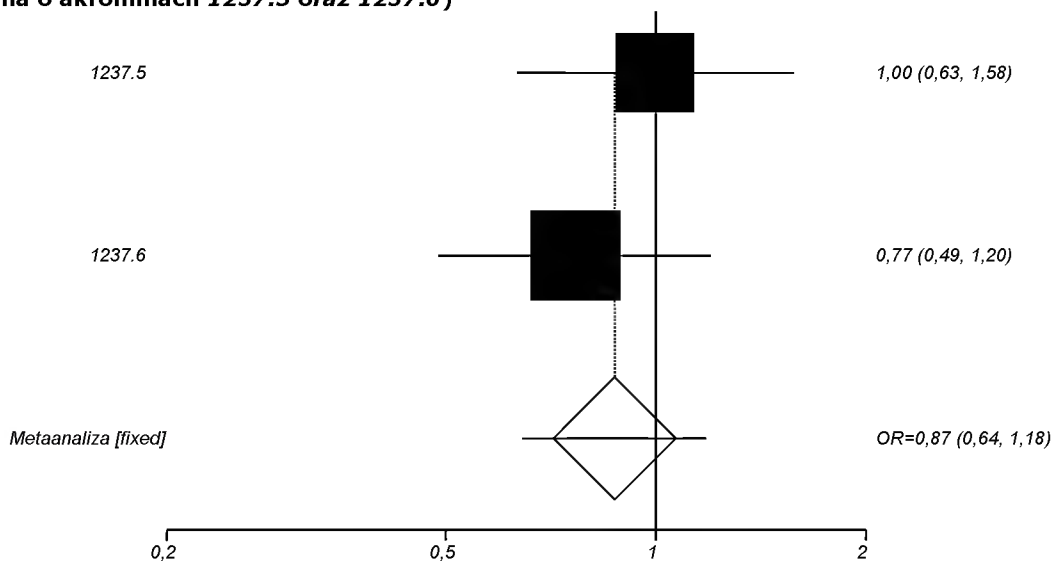
Wykres 136. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki podskórnej ogółem; OLOres_{5μg} vs TIOres_{5μg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)



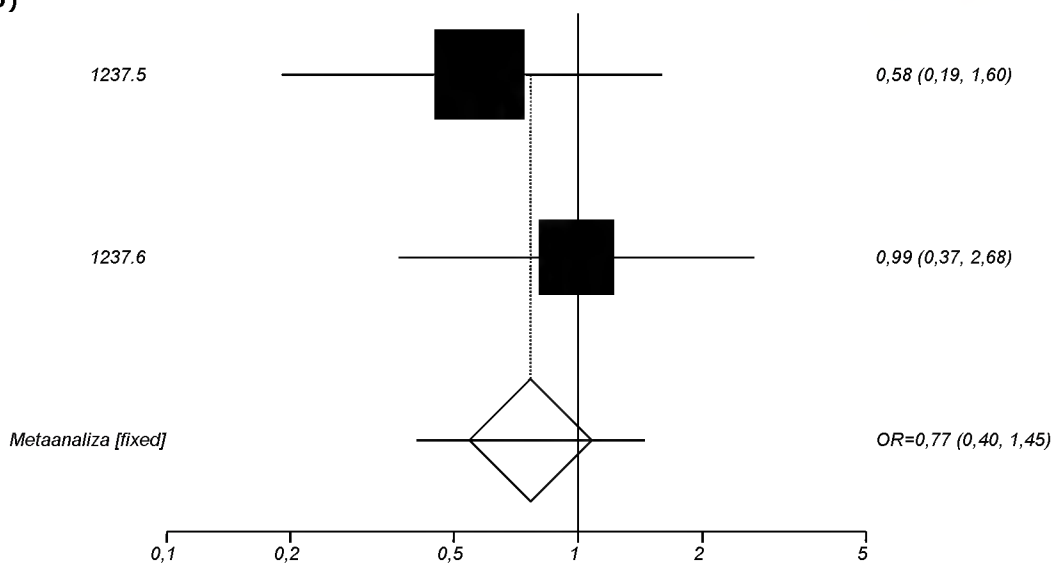
Wykres 137. Ból pleców; OLOres_{5μg} vs TIOres_{5μg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)



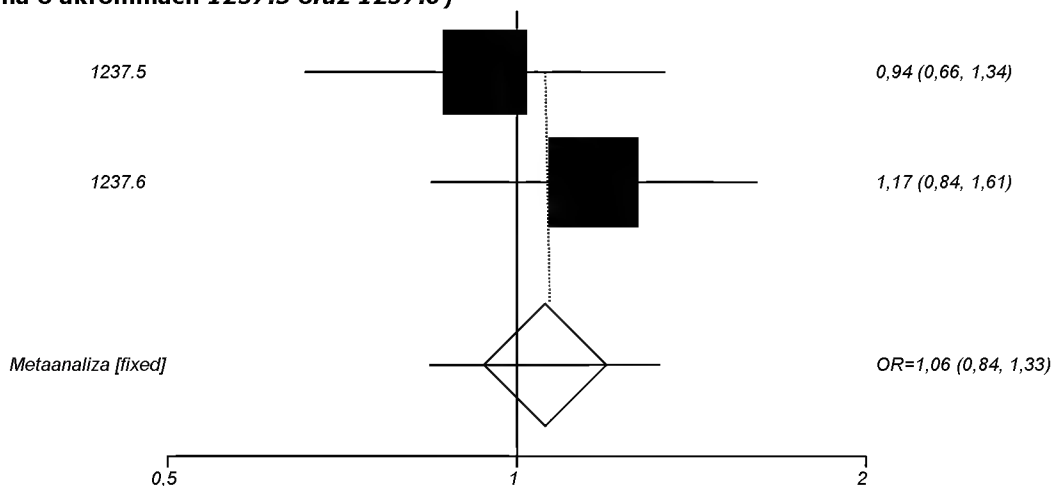
Wykres 138. Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania ogółem; OLOres_{5μg} vs TIOres_{5μg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)



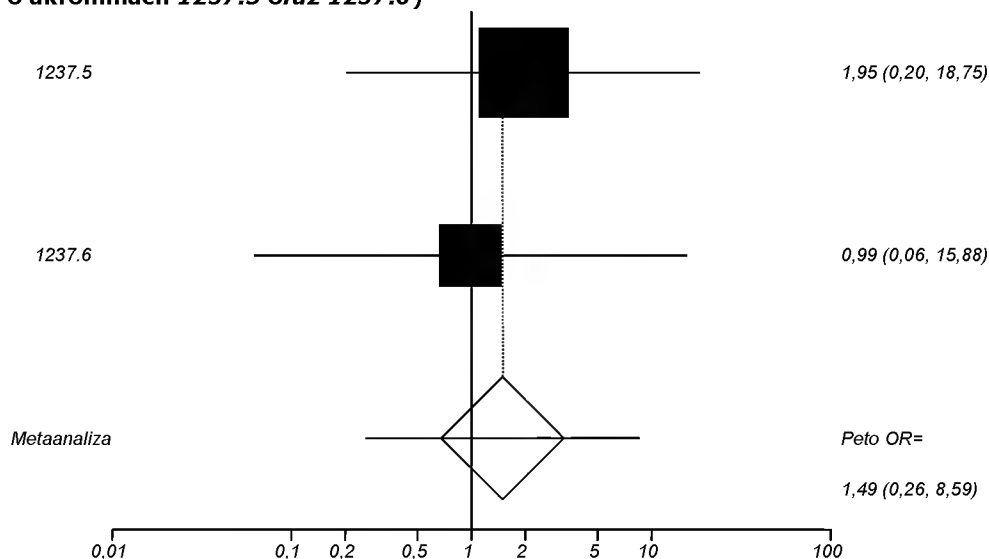
Wykres 139. Ból w klatce piersiowej; OLOres_{5μg} vs TIOres_{5μg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)



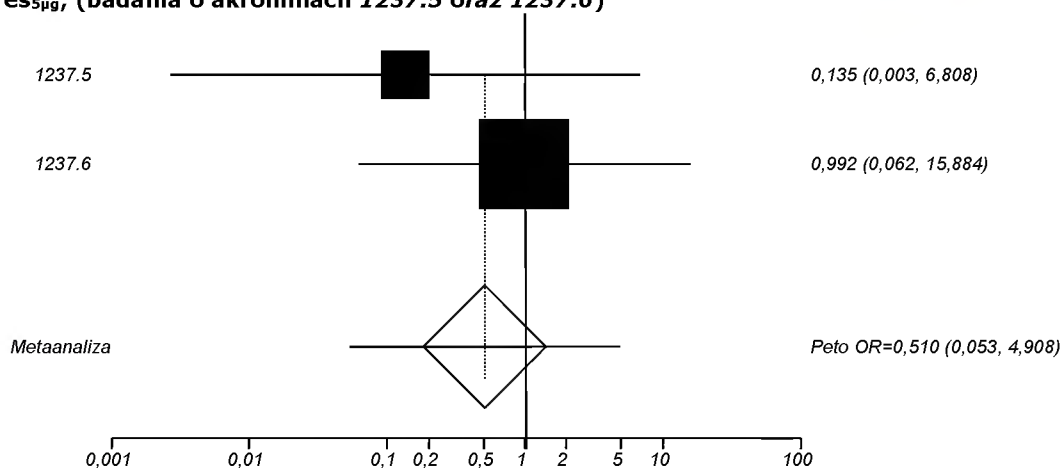
Wykres 140. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (populacja TS); OLOres_{5μg} vs TIOres_{5μg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)



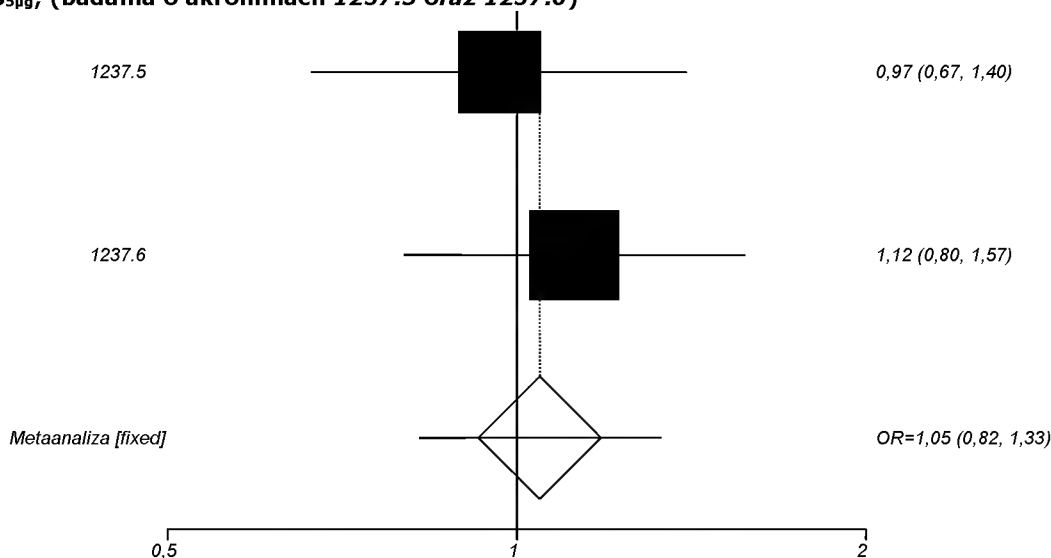
Wykres 141. Ciężkie zdarzenia niepożądane zagrażające życiu (populacja TS); OLOres_{5μg} vs TIOres_{5μg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)



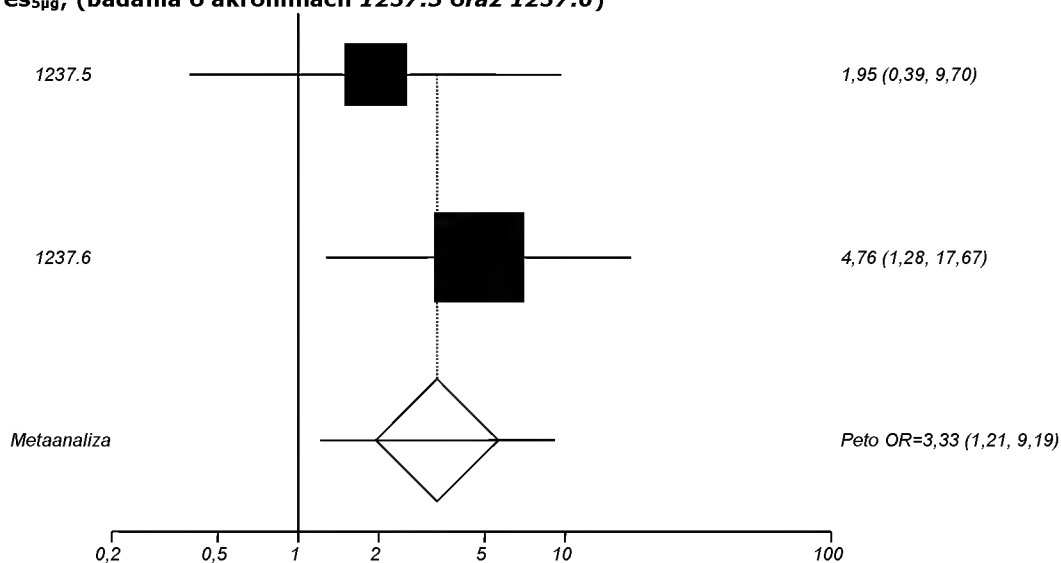
Wykres 142. Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do upośledzenia (populacja TS); OLOres₅μg vs TIOres₅μg; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)



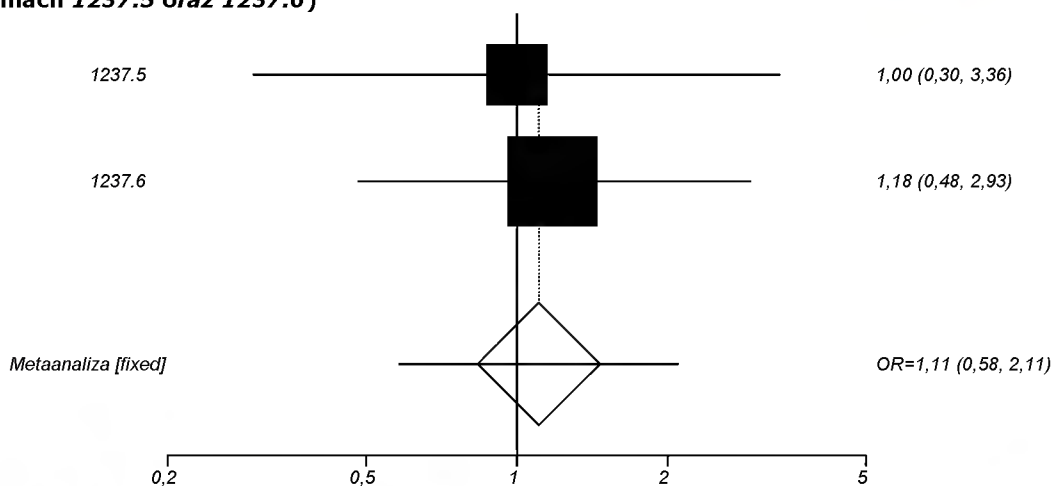
Wykres 143. Ciężkie zdarzenia niepożądane wymagające hospitalizacji (populacja TS); OLOres₅μg vs TIOres₅μg; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)

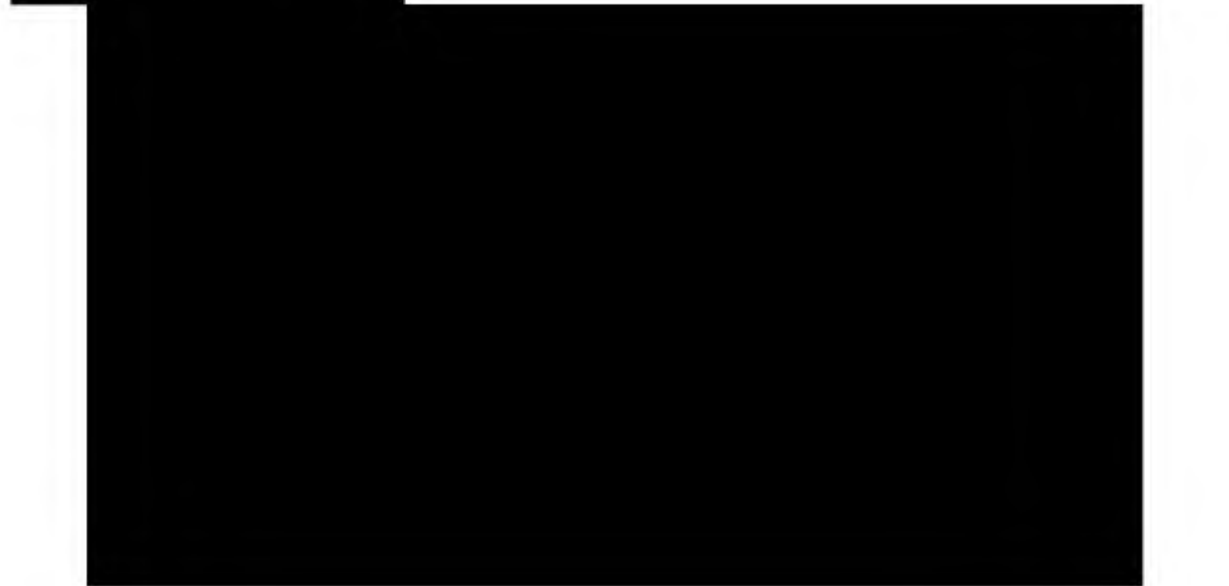


Wykres 144. Ciężkie zdarzenia niepożądane przedłużające hospitalizację (populacja TS); OLOres₅μg vs TIOres₅μg; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)

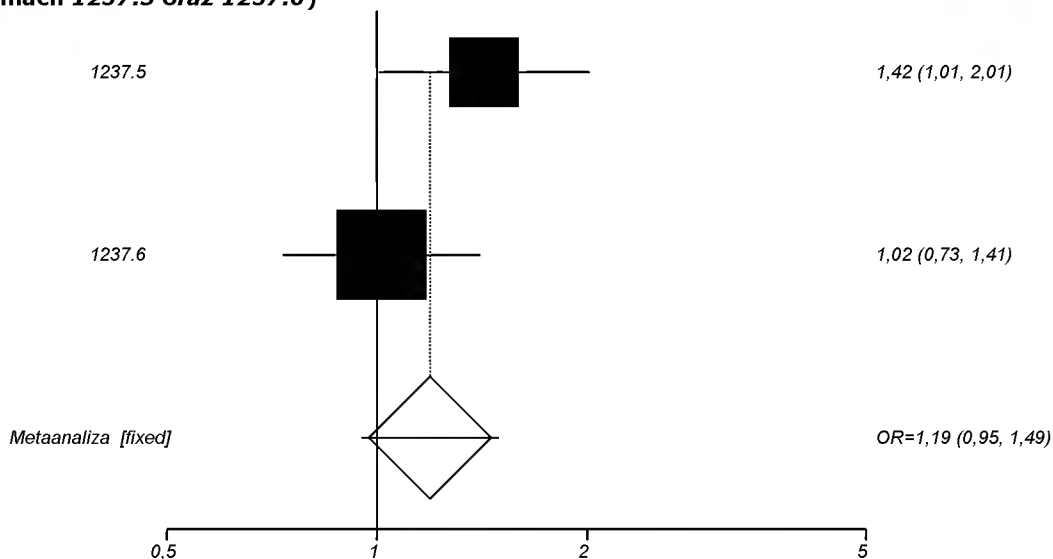


Wykres 145. Inne ciężkie zdarzenia niepożądane (populacja TS); OLOres_{5μg} vs TIOres_{5μg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)

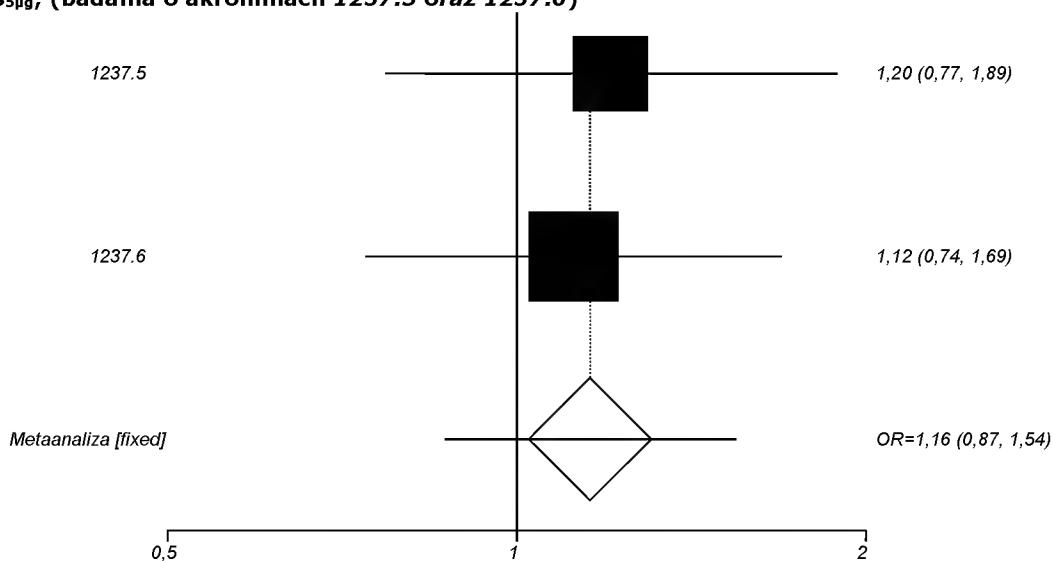




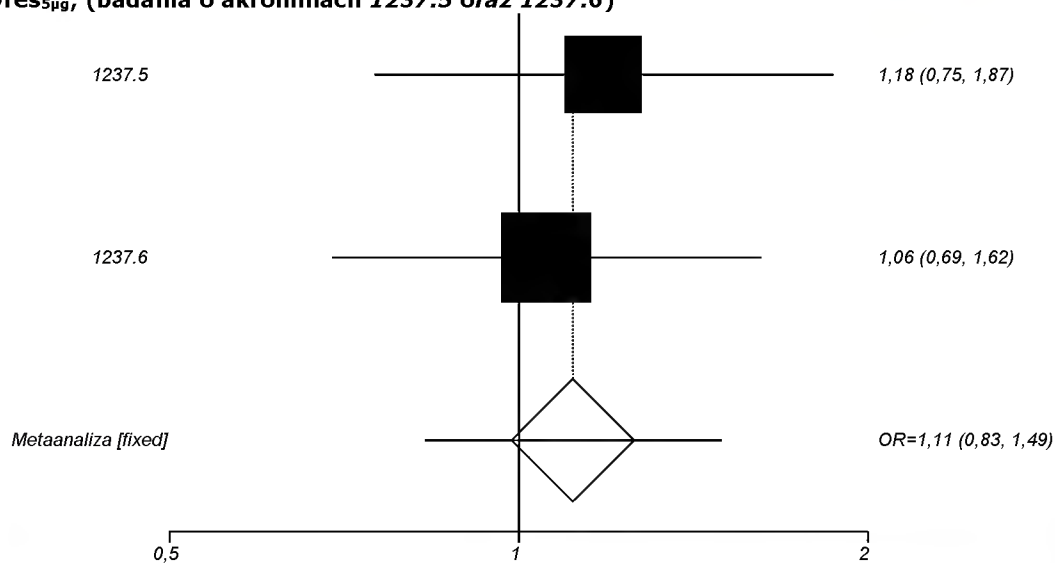
Wykres 152. Rezygnacje z leczenia ogółem (populacja TS); OLOres_{5µg} vs TIOres_{5µg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)



Wykres 153. Rezygnacje z leczenia z powodu działań niepożądanych (populacja TS); OLOres_{5µg} vs TIOres_{5µg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)



Wykres 154. Zdarzeniu niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (populacja TS); OLOres_{5μg} vs TIOres_{5μg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)



11.6. Ocena randomizowanych badań klinicznych w skali Jadad

Tabela 77.

Ocena randomizowanych badań klinicznych o akronimach 1222.13 oraz 1222.14 w skali Jadad (porównanie OLOre_{5µg} vs FOR_{5µg} w ramach analizy głównej; porównanie OLOre_{5µg} vs placebo w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa)

| Pytanie | Badanie kliniczne/ liczba punktów | |
|--|-----------------------------------|-----------------------------|
| | Badanie o akronimie 1222.13 | Badanie o akronimie 1222.14 |
| Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)? | 1 | 1 |
| Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)? | 1 | 1 |
| Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa? | 0 | 0 |
| Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? | 1 | 1 |
| Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo? | 0 | 0 |
| Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa? | 0 | 0 |
| Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji? | 1 | 1 |
| MAX | 4 | 4 |

Tabela 78.

Ocena randomizowanych badań klinicznych o akronimach 1237.5 oraz 1237.6 w skali Jadad (porównanie OLOre_{5µg} vs TIOre_{5µg} w ramach analizy głównej)

| Pytanie | Badanie kliniczne/ liczba punktów | |
|--|-----------------------------------|----------------------------|
| | Badanie o akronimie 1237.5 | Badanie o akronimie 1237.6 |
| Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)? | 1 | 1 |
| Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)? | 1 | 1 |
| Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa? | 0 | 0 |
| Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? | 1 | 1 |
| Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo? | 1 | 1 |
| Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa? | 0 | 0 |
| Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji? | 1 | 1 |
| MAX | 5 | 5 |

Tabela 79.

Ocena randomizowanych badań klinicznych o akronimach 1222.11 oraz 1222.12 w skali Jadad (porównanie OLOre_{5µg} vs placebo w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa)

| Pytanie | Badanie kliniczne/ liczba punktów | |
|--|-----------------------------------|-----------------------------|
| | Badanie o akronimie 1222.11 | Badanie o akronimie 1222.12 |
| Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)? | 1 | 1 |
| Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)? | 1 | 1 |
| Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa? | 0 | 0 |

| Pytanie | Badanie kliniczne/ liczba punktów | |
|---|-----------------------------------|-----------------------------|
| | Badanie o akronimie 1222.11 | Badanie o akronimie 1222.12 |
| Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? | 1 | 1 |
| Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo? | 0 | 0 |
| Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa? | 0 | 0 |
| Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji? | 1 | 1 |
| MAX | 4 | 4 |

11.7. Badania nieopublikowane

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania (do dn. 08.06.2015 r.) na stronie rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov zidentyfikowano łącznie 55 rekordów. W tabeli poniżej opisano (skrótowo) poszczególne zidentyfikowane na stronie rejestru badań klinicznych próby.

Tabela 80.
Badania nieopublikowane ze strony clinicaltrials.gov

| ID badania | Status | Rodzaj badania | Porównanie | Komentarz |
|-------------|------------|----------------|---|--|
| NCT01536262 | Zakończone | RCT | OLO/TIOres vs OLOres | Nie spełnia kryteriów włączenia (nieadekwatny komparator). https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01536262 (protokół) |
| NCT01533935 | Zakończone | RCT | OLO/TIOres vs OLOres vs TIOres vs PLACEBO | Nie spełnia kryteriów włączenia do analizy głównej (zbyt krótki okres obserwacji, badanie typu cross-over). https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01533935 (protokół) |
| NCT01533922 | Zakończone | RCT | OLO/TIOres vs OLOres vs TIOres vs PLACEBO | Nie spełnia kryteriów włączenia do analizy głównej (zbyt krótki okres obserwacji, badanie typu cross-over). https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01533922 (protokół) |
| NCT01311661 | Zakończone | RCT | OLOres vs PLACEBO | Nie spełnia kryteriów włączenia (zbyt krótki okres obserwacji, badanie typu cross-over, inna populacja). https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01311661 (protokół) https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01311661 (wyniki) |
| NCT01559116 | Zakończone | RCT | OLO/TIOres vs OLOres vs TIOres vs PLACEBO | Nie spełnia kryteriów włączenia do analizy głównej (zbyt krótki okres obserwacji, badanie typu cross-over). https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01559116 (protokół) |
| NCT02030535 | Zakończone | RCT | OLO/TIOres vs OLOres + TIOres vs PLACEBO | Nie spełnia kryteriów włączenia (nieadekwatna interwencja). https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02030535 (protokół) |
| NCT01703845 | Zakończone | RCT | OLO/TIOres wysoka dawka vs OLO/TIOres niska dawka | Nie spełnia kryteriów włączenia (nieadekwatna interwencja). https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01703845 (protokół) |
| NCT00928668 | Zakończone | RCT | OLOres vs placebo | Nie spełnia kryteriów włączenia (inne wskazanie). https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00928668 (protokół) https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00928668 (wyniki) |
| NCT01525615 | Zakończone | RCT | OLO/TIOres wysoka dawka vs OLO/TIOres niska dawka vs PLACEBO | Nie spełnia kryteriów włączenia (nieadekwatna interwencja). https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01525615 (protokół) |
| NCT01040403 | Zakończone | RCT | OLOres niska dawka + PLACEBO vs OLOres + TIOres niskie dawki vs | Nie spełnia kryteriów włączenia (inny komparator). |

| ID badania | Status | Rodzaj badania | Porównanie | Komentarz |
|--------------------|------------|----------------|--|--|
| | | | OLOres niska dawka + TIOres średnia dawka vs OLOres niska dawka + TIOres wysoka dawka vs OLOres wysoka dawka + PLACEBO vs OLOres wysoka dawka + TIOres niska dawka vs OLOres wysoka dawka + TIOres średnia dawka vs OLOres wysoka dawka + TIOres wysoka dawka | |
| | | | https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01040403 (protokół) | |
| NCT01013753 | Zakończone | RCT | OLOres vs FOR vs PLACEBO | Nie spełnia kryteriów włączenia (inne wskazanie). |
| | | | https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01013753 (protokół) https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01013753 (wyniki) | |
| NCT01428622 | Wycofane | RCT | OLOres vs OLOres + BI54903 vs PLACEBO + BI54903 | Nie spełnia kryteriów włączenia (inny komparator). |
| | | | https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01428622 (protokół) | |
| NCT01040793 | Zakończone | RCT | OLOres vs PLACEBO | Nie spełnia kryteriów włączenia do analizy głównej (zbyt krótki okres obserwacji, badanie typu cross-over, inny komparator). |
| | | | https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01040793 (protokół) https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01040793 (wyniki) | |
| NCT01040130 | Zakończone | RCT | OLOres vs PLACEBO | Nie spełnia kryteriów włączenia do analizy głównej (zbyt krótki okres obserwacji, badanie typu cross-over, inny komparator). |
| | | | https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01040130 (protokół) https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01040130 (wyniki) | |
| NCT01696058 | Zakończone | RCT | OLOres/TIO vs TIO + PLACEBO | Nie spełnia kryteriów włączenia do analizy głównej (inna interwencja, inny komparator). |
| | | | https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01696058 (protokół) https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01696058 (wyniki) | |
| NCT01694771 | Zakończone | RCT | OLOres + TIO vs PLACEBO + TIO | Nie spełnia kryteriów włączenia (inna interwencja, inny komparator). |
| | | | https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01694771 (protokół) https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01694771 (wyniki) | |
| NCT00793624 | Zakończone | RCT | OLOres vs FOR vs PLACEBO | Uwzględnione w analizie głównej (OLOres vs FOR) oraz dodatkowej ocenie bezpieczeństwa (OLOres vs PLACEBO). |
| | | | https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00793624 (protokół) https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00793624 (wyniki) | |
| NCT00796653 | Zakończone | RCT | OLOres vs FOR vs PLACEBO | Uwzględnione w analizie głównej (OLOres vs FOR) oraz dodatkowej ocenie bezpieczeństwa (OLOres vs PLACEBO). |
| | | | https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00796653 (protokół) https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00796653 (wyniki) | |
| NCT01431287 | Zakończone | RCT | OLO/TIOres vs OLOres vs TIOres | Uwzględnione w analizie głównej (OLOres vs TIOres). |
| | | | https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01431287 (protokół) | |
| NCT01431274 | Zakończone | RCT | OLO/TIOres vs OLOres vs TIOres | Uwzględnione w analizie głównej (OLOres vs TIOres). |
| | | | https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01431274 (protokół) | |
| NCT02006732 | Zakończone | RCT | OLO/TIOres vs TIOres vs PLACEBO | Nie spełnia kryteriów włączenia (inna interwencja). |
| | | | https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02006732 (protokół) | |
| NCT01964352 | Zakończone | RCT | OLO/TIOres vs TIOres vs PLACEBO | Nie spełnia kryteriów włączenia (inna interwencja). |
| | | | https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01964352 (protokół) | |
| NCT01040689 | Zakończone | RCT | OLOres vs TIO vs | Nie spełnia kryteriów |

| ID badania | Status | Rodzaj badania | Porównanie | Komentarz |
|-------------|------------|--|---|--|
| | | | PLACEBO | włączenia do analizy głównej (zbyt krótki okres obserwacji, badanie typu cross-over, inny komparator). |
| | | | | https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01040689 (protokół) https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01040689 (wyniki) |
| NCT01040728 | Zakończone | RCT | OLOres vs TIO vs PLACEBO | Nie spełnia kryteriów włączenia do analizy głównej (zbyt krótki okres obserwacji, badanie typu cross-over, inny komparator). |
| | | | | https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01040728 (protokół) https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01040728 (wyniki) |
| NCT02085161 | Rekrutacja | RCT | OLO/TIOres vs TIOres vs PLACEBO | Nie spełnia kryteriów włączenia (inna interwencja). |
| | | | | https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02085161 (protokół) |
| NCT00782210 | Zakończone | RCT | OLOres vs PLACEBO | Uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa. |
| | | | | https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00782210 (protokół) https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00782210 (wyniki) |
| NCT02296138 | Rekrutacja | RCT | OLO/TIOres vs TIOres | Nie spełnia kryteriów włączenia (inna interwencja). |
| | | | | https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02296138 (protokół) |
| NCT00782509 | Zakończone | RCT | OLOres vs PLACEBO | Uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa. |
| | | | | https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00782509 (protokół) https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00782509 (wyniki) |
| NCT01969721 | Zakończone | RCT | OLO/TIOres vs FLU/SAL | Nie spełnia kryteriów włączenia (inna interwencja). |
| | | | | https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01969721 (protokół) |
| NCT00696020 | Zakończone | RCT | OLO/TIOres vs TIOres | Nie spełnia kryteriów włączenia (inna interwencja). |
| | | | | https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00696020 (protokół) |
| NCT02172157 | Zakończone | RCT | OLO infuzja vs OLO roztwór doustny | Nie spełnia kryteriów włączenia (inna interwencja). |
| | | | | https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02172157 (protokół) |
| NCT02171780 | Zakończone | RCT | OLOres vs PLACEBO | Nie spełnia kryteriów włączenia (inna populacja). |
| | | | | https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02171780 (protokół) |
| NCT00824382 | Zakończone | RCT | OLOres vs PLACEBO | Nie spełnia kryteriów włączenia do analizy głównej (zbyt krótki okres obserwacji). |
| | | | | https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00824382 (protokół) https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00824382 (wyniki) |
| NCT02231177 | Zakończone | RCT (farmakokinetyka i bezpieczeństwo) | OLO/TIOres vs OLOres vs TIOres | Nie spełnia kryteriów włączenia (ocena właściwości farmakokinetycznych, zbyt krótki okres obserwacji). |
| | | | | https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02231177 (protokół) |
| NCT01153724 | Zakończone | RCT | OLOres vs FLU | Nie spełnia kryteriów włączenia (inny komparator, inna populacja). |
| | | | | https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01153724 (protokół) https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01153724 (wyniki) |
| NCT02222428 | Zakończone | RCT | OLOres + BI 54903 XX vs OLOres vs BI 54903 XX | Nie spełnia kryteriów włączenia (inny komparator, inna populacja). |
| | | | | https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02222428 (protokół) |
| NCT00932646 | Zakończone | RCT | OLOres vs FOR vs PLACEBO | Nie spełnia kryteriów włączenia do analizy głównej (zbyt krótki okres obserwacji, badanie typu cross-over). |
| | | | | https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00932646 (protokół) https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00932646 (wyniki) |
| NCT02172131 | Odroczone | RCT | OLOres vs PLACEBO | Nie spełnia kryteriów włączenia (inna populacja). |
| | | | | https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02172131 (protokół) |

| ID badania | Status | Rodzaj badania | Porównanie | Komentarz |
|-------------|------------|----------------|--|--|
| NCT02259946 | Zakończone | RCT | OLOres + TIO vs PLACEBO | Nie spełnia kryteriów włączenia (inna interwencja). |
| | | | | https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02259946 (protokół) |
| NCT02172144 | Zakończone | RCT | OLOres vs MOX vs PLACEBO | Nie spełnia kryteriów włączenia (inna populacja). |
| | | | | https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02172144 (protokół) |
| NCT00720499 | Zakończone | RCT | OLO/TIOres vs OLO/TIOres | Nie spełnia kryteriów włączenia (inna interwencja, inny komparator). |
| | | | | https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00720499 (protokół) |
| NCT02171806 | Zakończone | RCT | OLOres vs PLACEBO | Nie spełnia kryteriów włączenia (inna populacja). |
| | | | | https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02171806 (protokół) |
| NCT02171793 | Zakończone | RCT | OLOres vs PLACEBO | Nie spełnia kryteriów włączenia (inna populacja). |
| | | | | https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02171793 (protokół) |
| NCT02173769 | Rekrutacja | Obserwacyjne | OLOres + TIOres lub OLOres + TIO | Nie spełnia kryteriów włączenia (inna interwencja). |
| | | | | https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02173769 (protokół) |
| NCT02172105 | Zakończone | RCT | OLOres vs PLACEBO | Nie spełnia kryteriów włączenia (inna populacja). |
| | | | | https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02172105 (protokół) |
| NCT02220660 | Zakończone | RCT | OLOres vs BI 54903 XX vs OLOres + BI 54903 XX vs PLACEBO | Nie spełnia kryteriów włączenia (inna populacja). |
| | | | | https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02220660 (protokół) |
| NCT02259959 | Zakończone | RCT | OLOres + TIOres vs PLACEBO | Nie spełnia kryteriów włączenia (inna interwencja, inna populacja). |
| | | | | https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02259959 (protokół) |
| NCT02171832 | Zakończone | Non-RCT | OLOres | Nie spełnia kryteriów włączenia (inna populacja). |
| | | | | https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02171832 (protokół) |
| NCT01153711 | Zakończone | RCT | OLOres vs KET | Nie spełnia kryteriów włączenia (inny komparator, inna populacja). |
| | | | | https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01153711 (protokół) https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01153711 (wyniki) |
| NCT01809262 | Zakończone | RCT | OLOres vs PLACEBO | Nie spełnia kryteriów włączenia (badanie typu cross-over). |
| | | | | https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01809262 (protokół) https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01809262 (wyniki) |
| NCT00452400 | Zakończone | RCT | OLOres vs PLACEBO | Nie spełnia kryteriów włączenia do analizy głównej (zbyt krótki okres obserwacji). |
| | | | | https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00452400 (protokół) https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00452400 (wyniki) |
| NCT00467740 | Zakończone | RCT | OLOres vs PLACEBO | Nie spełnia kryteriów włączenia (inna populacja). |
| | | | | https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00467740 (protokół) https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00467740 (wyniki) |
| NCT00846768 | Zakończone | RCT | OLOres | Nie spełnia kryteriów włączenia (badanie typu cross-over). |
| | | | | https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00846768 (protokół) https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00846768 (wyniki) |
| NCT00931385 | Zakończone | RCT | OLOres vs FOR vs PLACEBO | Nie spełnia kryteriów włączenia (zbyt krótki okres obserwacji, badanie typu cross-over). |
| | | | | https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00931385 (protokół) https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00931385 (wyniki) |
| NCT02172118 | Zakończone | Non-RCT | OLOres | Nie spełnia kryteriów włączenia (inna populacja). |
| | | | | http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01837927 (protokół) http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02172534 (protokół) |

Z kolei w ramach przeprowadzonego wyszukiwania (do dn. 08.06.2015 r.) na stronie rejestru badań klinicznych Zleceniodawcy (http://trials.boehringer-ingenelheim.com/trial_results.html) zidentyfikowano łącznie 31 rekordów. W tabeli poniżej opisano (skrótowo) poszczególne zidentyfikowane na stronie rejestru badań klinicznych próby.

Tabela 81.
Badania nieopublikowane ze strony Zlecającego

| ID badania | Rodzaj badania | Porównanie | Komentarz |
|------------|---|--------------------------|--|
| 1222.3 | RCT | OLOres vs PLACEBO | Nie spełnia kryteriów włączenia (zbyt krótki okres obserwacji, badanie typu <i>cross-over</i>). |
| | http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/1222/1222.3_U07-1743-DS.pdf | | |
| 1222.4 | RCT | OLOres vs PLACEBO | Nie spełnia kryteriów włączenia (inna populacja). |
| | http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/1222/1222.4_U08-3408-03-DS.pdf | | |
| 1222.5 | RCT | OLOres vs PLACEBO | Nie spełnia kryteriów włączenia (zbyt krótki okres obserwacji, badanie typu <i>cross-over</i>). |
| | http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/1222/1222.5_U09-3125-01-DS.pdf | | |
| 1222.6 | RCT | OLOres vs PLACEBO | Nie spełnia kryteriów włączenia (inna populacja). |
| | http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/1222/1222.6_U09-1850-01-DS.pdf | | |
| 1222.11 | RCT | OLOres vs PLACEBO | Uwzględniono w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa. |
| | http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/1222/1222.11_U10-3192-01-DS.pdf | | |
| 1222.12 | RCT | OLOres vs PLACEBO | Uwzględniono w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa. |
| | http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/1222/1222.12_U10-3193-01-DS.pdf | | |
| 1222.13 | RCT | OLOres vs FOR vs PLACEBO | Uwzględniono w analizie głównej oraz dodatkowej ocenie bezpieczeństwa. |
| | http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/1222/1222.13_U10-3194-01-DS.pdf | | |
| 1222.14 | RCT | OLOres vs FOR vs PLACEBO | Uwzględniono w analizie głównej oraz dodatkowej ocenie bezpieczeństwa. |
| | http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/1222/1222.14_U10-3195-01-DS.pdf | | |
| 1222.22 | RCT | OLOres vs PLACEBO | Nie spełnia kryteriów włączenia (zbyt krótki okres obserwacji, badanie typu <i>cross-over</i>). |
| | http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/1222/1222.22_U10-2573-01-DS.pdf | | |
| 1222.24 | RCT | OLOres vs FOR vs PLACEBO | Nie spełnia kryteriów włączenia (zbyt krótki okres obserwacji, badanie typu <i>cross-over</i>). |
| | http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/1222/1222.24_U10-3524-01-DS.pdf | | |
| 1222.25 | RCT | OLOres vs FOR vs PLACEBO | Nie spełnia kryteriów włączenia (zbyt krótki okres obserwacji, badanie typu <i>cross-over</i>). |
| | http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/1222/1222.25_U10-3525-01-DS.pdf | | |
| 1222.26 | RCT | OLOres (różne dawki) | Nie spełnia kryteriów włączenia (zbyt krótki okres obserwacji, badanie typu <i>cross-over</i>). |
| | http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/1222/1222.26_U10-1155-01-DS.pdf | | |
| 1222.27 | RCT | OLOres vs FOR vs PLACEBO | Nie spełnia kryteriów włączenia (zbyt krótki okres obserwacji, badanie typu <i>cross-over</i> , inna populacja). |
| | http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/1222/1222.27_U11-2137-01-DS.pdf | | |
| 1222.29 | RCT | OLOres vs PLACEBO | Nie spełnia kryteriów włączenia (zbyt krótki okres obserwacji, badanie typu <i>cross-over</i> , inna populacja). |
| | http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/1222/1222.29_U12-1132-01-DS.pdf | | |
| 1222.37 | RCT | OLOres vs PLACEBO | Nie spełnia kryteriów włączenia (zbyt krótki okres obserwacji, badanie typu <i>cross-over</i>). |
| | http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/1222/1222.37_U10-3196-02-DS.pdf | | |
| 1222.38 | RCT | OLOres vs PLACEBO | Nie spełnia kryteriów włączenia (zbyt krótki okres obserwacji, badanie typu <i>cross-over</i>). |
| | http://trials.boehringer- | | |

| ID badania | Rodzaj badania | Porównanie | Komentarz |
|------------|----------------|--|--|
| | | | ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/1222/1222.38_U10-3197-01-DS.pdf |
| 1222.39 | RCT | OLOres vs TIO vs PLACEBO | Nie spełnia kryteriów włączenia (inny komparator, zbyt krótki okres obserwacji, badanie typu <i>cross-over</i>). |
| | | | http://trials.boehringer- ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/1222/1222.39_U10-3198-01-DS.pdf |
| 1222.40 | RCT | OLOres vs TIO vs PLACEBO | Nie spełnia kryteriów włączenia (inny komparator, zbyt krótki okres obserwacji, badanie typu <i>cross-over</i>). |
| | | | http://trials.boehringer- ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/1222/1222.40_U10-3199-01-DS.pdf |
| 1222.47 | RCT | OLOres vs OLOres + KET | Nie spełnia kryteriów włączenia (inny komparator, zbyt krótki okres obserwacji, inna populacja). |
| | | | http://trials.boehringer- ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/1222/1222.47_U10-3390-01.pdf |
| 1222.48 | RCT | OLOres vs OLOres + FLU | Nie spełnia kryteriów włączenia (inny komparator, zbyt krótki okres obserwacji, inna populacja). |
| | | | http://trials.boehringer- ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/1222/1222.48_U10-3391-01.pdf |
| 1222.1 | RCT | OLOres (różne dawki) vs PLACEBO | Nie spełnia kryteriów włączenia (zbyt krótki okres obserwacji, inna populacja). |
| | | | http://trials.boehringer- ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/1222/1222.1_U09-1418-01.pdf |
| 1222.2 | RCT | OLOres (różne dawki) vs PLACEBO | Nie spełnia kryteriów włączenia (zbyt krótki okres obserwacji, inna populacja). |
| | | | http://trials.boehringer- ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/1222/1222.2_U07-2062.pdf |
| 1222.7 | RCT | OLOres (różne dawki) vs PLACEBO | Nie spełnia kryteriów włączenia (zbyt krótki okres obserwacji, inna populacja). |
| | | | http://trials.boehringer- ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/1222/1222.7_U08-1081-01.pdf |
| 1222.8 | RCT | OLOres (różne dawki) vs MOX vs PLACEBO | Nie spełnia kryteriów włączenia (inny komparator, zbyt krótki okres obserwacji, inna populacja). |
| | | | http://trials.boehringer- ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/1222/1222.8_U08-1543-02.pdf |
| 1222.9 | Obserwacyjne | OLOres | Nie spełnia kryteriów włączenia (inne punkty końcowe, inna populacja). |
| | | | http://trials.boehringer- ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/1222/1222.9_U08-2268-01.pdf |
| 1222.19 | RCT | OLOres vs PLACEBO | Nie spełnia kryteriów włączenia (zbyt krótki okres obserwacji, inna populacja). |
| | | | http://trials.boehringer- ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/1222/1222.19_U08-1060-01.pdf |
| 1222.20 | Obserwacyjne | OLOres (różne dawki) | Nie spełnia kryteriów włączenia (zbyt krótki okres obserwacji, inna populacja). |
| | | | http://trials.boehringer- ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/1222/1222.20_U10-2864-01.pdf |
| 1222.21 | RCT | OLOres vs PLACEBO | Nie spełnia kryteriów włączenia (zbyt krótki okres obserwacji, inna populacja). |
| | | | http://trials.boehringer- ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/1222/1222.21_U08-3758-01.pdf |
| 1222.35 | RCT | OLOres (różne dawki) | Nie spełnia kryteriów włączenia (zbyt krótki okres obserwacji, inna populacja). |
| | | | http://trials.boehringer- ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/1222/1222.35_U10-2081-01.pdf |
| 1222.51 | RCT | OLOres+TIO vs TIO + PLACEBO | Nie spełnia kryteriów włączenia (inna interwencja, inny komparator). |
| | | | http://trials.boehringer- ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/1222/1222.51-c02093797-03.pdf |
| 1222.52 | RCT | OLOres+TIO vs TIO + PLACEBO | Nie spełnia kryteriów włączenia (inna interwencja, inny komparator). |
| | | | http://trials.boehringer- ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/1222/1222.52_c02094096-03.pdf |

11.8. Porównanie z dodatkowym komparatorem: Analiza porównawcza efektywności klinicznej olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji (OLOres_{5μg}, Striverdi Respimat®) względem tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (TIOres_{5μg}, Spiriva Respimat®) w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

11.8.1. Streszczenie dodatkowej analizy efektywności klinicznej

Cel dodatkowej analizy efektywności klinicznej

Celem dodatkowej analizy efektywności klinicznej jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji (Striverdi Respimat®) stosowanego jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) względem komparatora dodatkowego jakim jest tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®).

Metodyka dodatkowej analizy efektywności klinicznej

W ramach dodatkowej analizy efektywności klinicznej w pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd systematyczny dostępnych, aktualnych badań wtórnych (przeglądów systematycznych, metaanaliz oraz raportów HTA), a następnie pierwotnych badań klinicznych porównujących zastosowanie olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji względem tiotropium w postaci roztworu do inhalacji [komparator dodatkowy] u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Przeszukano bazy Medline (via PubMed), Embase i Cochrane Library oraz zalecane źródła dodatkowe, jak również przeprowadzono przeszukiwanie na stronie rejestrów badań klinicznych (*clinicaltrials.gov* oraz firmy Zlecającej) w celu identyfikacji nieopublikowanych badań klinicznych. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 08.06.2015 roku.

Wyniki wyszukiwania w ramach dodatkowej analizy efektywności klinicznej

Na podstawie przeprowadzonego przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano dwa randomizowane badania kliniczne o akronimach 1237.5 oraz 1237.6 pozwalające bezpośrednio porównać interwencję wnioskowaną (OLOres_{5μg}) względem wybranego komparatora dodatkowego – refundowanej technologii opcjonalnej TIOres_{5μg};

Nie zidentyfikowano natomiast żadnych badań: wtórnych oraz obserwacyjnych, na podstawie których możliwa byłaby ocena efektywności praktycznej (OLOres vs TIOres). Należy mieć na uwadze, że ze względu na krótki czas, jaki upłynął od wprowadzenia leku do obrotu, ukończenie i opublikowanie tego typu badań (obserwacyjnych) w czasie opracowywania analiz było mało prawdopodobne.

W zidentyfikowanych badaniach klinicznych (RCT) populację pacjentów stanowiły osoby (dorosłe) z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (w stopniu zaawansowania choroby 2-4 według GOLD). Zatem analizowana w badaniach populacja była zgodna z założeniami niniejszej analizy efektywności klinicznej.

We wszystkich włączonych badaniach klinicznych przyjęty sposób dawkowania OLOres (Striverdi Respimat®) był zgodny z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (zalecana dobowo dawka wynosi 5 μg). Ponadto, również dawka TIOres (komparator dodatkowy) zastosowana w uwzględnionych badaniach klinicznych była zgodna z zaleceniami zawartymi w ChPL Spiriva Respimat® i wynosiła 5 μg na dobę.

Zatem dawkowanie interwencji wnioskowanej, jak i wybranego dodatkowego komparatora było zgodne z założeniami niniejszej analizy.

Warto również mieć na uwadze, że porównania efektywności klinicznej olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji dokonano w oparciu o wybrane i umotywowane w APD komparatory (refundowane technologie opcjonalne) główny i dodatkowy. Okres obserwacji (≥ 12 tygodni) oraz wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność ocenianej interwencji w przedmiotowym wskazaniu.

Wyniki i wnioski: bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej OLOres_{5µg} względem TIOres_{5µg} [komparator dodatkowy]

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano dwa randomizowane (RCT), wielośrodkowe, długoterminowe (52 tygodnie) badania kliniczne o akronimach 1237.5 i 1237.6 spełniające kryteria włączenia do niniejszego raportu. Oba badania stanowią próby kliniczne z grupami równoległymi oraz zostały przeprowadzone z podwójnym zaślepieniem (ang. *double-blind*).

We włączonych badaniach porównywano efektywność kliniczną OLOres (w dawce 5 µg na dobę) względem wybranego (refundowanego) komparatora dodatkowego TIOres (w dawce 2,5 µg⁷ oraz 5 µg na dobę) oraz terapii skojarzonej (TIOres_{2,5µg}/OLOres_{5 µg} oraz TIOres_{5µg}/OLOres_{5 µg}), która nie stanowi wybranego w ramach niniejszej analizy komparatora w populacji pacjentów dorosłych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Ogółem analiza efektywności klinicznej przeprowadzona na podstawie wyników z badań o akronimach 1237.5 i 1237.6 objęła (maksymalnie) 2 058 osób w ramach analizy FAS (1 032 w grupie badanej otrzymującej interwencję wnioskowaną – OLOres_{5µg}; 1 026 w grupie kontrolnej stosującej TIOres_{5µg}) oraz 2 071 osób w ramach tzw. *treated set* (1 038 w grupie badanej otrzymującej interwencję wnioskowaną – OLOres_{5µg}; 1 033 w grupie kontrolnej stosującej TIOres_{5µg}).

Okres obserwacji w ramach obu analizowanych badań wynosił 52 tygodnie, jednak w ramach niniejszej analizy klinicznej (jeśli to było możliwe) wyniki przedstawiono po 12, 24 oraz 52 tygodniach leczenia.

Hipoteza badawcza analizowana w badaniach o akronimach 1237.5 i 1237.6 w zakresie porównania OLOres_{5µg} z TIOres_{5µg} stanowiła hipotezę typu *non-inferiority*.

Po uwzględnieniu charakterystyki wyjściowej pacjentów, zastosowanych interwencji, definicji punktów końcowych, okresów obserwacji oraz po przeanalizowaniu metodologii obu badań (o akronimach 1237.5 i 1237.6) Analitycy IA nie zidentyfikowali wyraźnych przeciwwskazań do przeprowadzenia metaanalizy wyników pochodzących z obu prób klinicznych.

Skuteczność kliniczna

[Redacted content]

⁷ Warto zaznaczyć, że zgodnie z ChPL Spiriva Respimat® zalecaną dawką w przedmiotowym wskazaniu jest dawka 5 µg. W związku z powyższym tylko wyniki dla tej dawki zostały uwzględnione w ramach niniejszej analizy efektywności klinicznej.

[REDACTED]

[REDACTED]

Profil bezpieczeństwa

Porównywane interwencje (OLOres_{5µg} vs TIOres_{5µg}) charakteryzują się zbliżonym profilem bezpieczeństwa. Dla okresu leczenia/obserwacji wynoszącego 52 tygodnie nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w szansie wystąpienia prawie wszystkich poddanych ocenie parametrów dotyczących bezpieczeństwa (tj. zgonu; co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego ogółem; infekcji i zakażeń ogółem, zapalenia nosa i gardła, infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia oskrzeli, zapalenia płuc, grypy, infekcji dróg moczowych; zaburzeń układu nerwowego ogółem, bólu głowy; zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem, zaostrzenia POChP, duszności, kaszlu; zaburzeń żołądka i jelit ogółem, biegunki; zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki podskórnej ogółem; zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania ogółem, bólu w klatce piersiowej; SAEs – ogółem, zagrażających życiu, prowadzących do upośledzenia, wymagających hospitalizacji, innych; [REDACTED] zaburzeń sercowych - ogółem, [REDACTED], jakichkolwiek MACE; rezygnacji z leczenia ogółem, z powodu wystąpienia AEs; zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – ogółem, [REDACTED]).

Ponadto, w ramach badań o akronimach 1237.5 i 1237.6 nie zaobserwowano znaczących nieprawidłowości dotyczących: oznak życiowych czy parametrów laboratoryjnych.

Zastosowanie wybranego dodatkowego komparatora (TIOres_{5µg}) związane było z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia: bólu pleców i SAEs przedłużających hospitalizację.

Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej w oparciu o randomizowane, długookresowe badania kliniczne o akronimach 1237.5 i 1237.6 należy wnioskować, że oceniana interwencja (OLOres_{5µg}) charakteryzuje się [REDACTED] i porównywalnym profilem bezpieczeństwa co terapia TIOres_{5µg} w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z POChP.

11.8.2. Wyniki przeglądu medycznych baz danych przeprowadzonego w ramach dodatkowej analizy efektywności klinicznej

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

Tabela 82.
Publikacje włączone w ramach dodatkowej analizy efektywności klinicznej

| Rodzaj publikacji | Populacja | Porównanie (rodzaj) | Referencje |
|--|--|---|---|
| Badania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA) | | | Nie zidentyfikowano. |
| Randomizowane badania kliniczne (RCT) | Pacjenci (dorośli) z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc | OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} (bezpośrednie) | <u>Badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6</u> <i>Buhl 2015</i> [10]-[11], CTR [12], [13] dane z rejestrów badań klinicznych [14], [15], <i>Buhl 2014</i> (abstrakty) [16], [17], [18] <i>Chia 2015</i> (abstrakty) [18a], [18b] |
| Badania obserwacyjne | | | Nie zidentyfikowano. |
| Badania nieopublikowane (ze strony rejestrów badań klinicznych) | | | |
| http://www.clinicaltrials.gov/ http://trials.boehringer-ingenheim.com/trial_results/clinical_trials_overview.html | Pacjenci (dorośli) z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc | OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} (bezpośrednie) | Nie uwzględniono żadnych dodatkowych. |

11.8.3. Opublikowane przeglądy systematyczne

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych badań wtórnych opisujących porównanie OLOres względem TIOres w analizowanym wskazaniu.

11.8.4. Analiza porównawcza efektywności klinicznej olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji (OLOres_{5µg}, Striverdi Respimat®) względem tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (TIOres_{5µg}, Spiriva Respimat®) w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania (do dnia 08.06.2015 r.) zidentyfikowano i uwzględniono w ramach niniejszej analizy efektywności klinicznej:

- dwa (bliźniacze) randomizowane badania kliniczne o akronimach 1237.5 oraz 1237.6, które oceniały m.in. efektywność kliniczną OLOres (w dawce 5 µg na dobę) względem TIOres [[komparator dodatkowy](#)] (w dawce 5 µg na dobę) u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)⁸ w długim okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie (opisane w publikacjach – *Buhl 2015* [10], suplement do publikacji pełnotekstowej *Buhl 2015* [11], CTR [12], [13], dane z rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov [14], [15], *Buhl 2014* (abstrakty) [16], [17], [18], *Chia 2015* (abstrakty) [18a], [18b]).

Szczegółowa charakterystyka uwzględnionych badań klinicznych wraz z kryteriami włączenia i wykluczenia z badania, charakterystyki wyjściowe pacjentów włączonych do badań oraz charakterystyki interwencji zostały przedstawione w Załączniku do niniejszego opracowania (rozdział 11.4.). Poniżej przedstawiono jedynie skrótową charakterystykę uwzględnionych pierwotnych badań klinicznych.

⁸ Pacjenci z POChP głównie od umiarkowanego do bardzo poważnego nasilenia (pojedyncze przypadki chorych z POChP o łagodnym nasileniu).

Tabela 83.

Skrócona charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do porównawczej dodatkowej analizy efektywności klinicznej OLOres_{5µg} vs TIOres_{5µg} (badania o akronimach 1237.5, 1237.6)

| Badanie | Publikacje | Ocena w skali Jadad | Interwencja | Okres obserwacji / okres leczenia | Hipoteza badawcza |
|--|--|---------------------|---|--|---|
| Badanie o akronimie 1237.5 - wieloośrodkowe (II A) | Buhl 2015 [10] (publikacja pełnotekstowa), suplement do publikacji pełnotekstowej [11], CTR [12], dane z clinicaltrials [14], Buhl 2014 (abstrakty) [16], [17], [18], Chia 2015 (abstrakty) [18a], [18b] | 5/5 | OLOres w dawce 5 µg raz dziennie | Okres obserwacji i leczenia: 52 tygodnie | <i>Non-inferiority (dla porównania mono-komponentów; porównanie bezpieczeństwa terapii skojarzonej z mono-komponentami) Superiority (dla porównania skuteczności terapii skojarzonej z mono-komponentami)</i> |
| | | | TIOres w dawce 2,5 µg raz dziennie* | | |
| | | | TIOres w dawce 5 µg raz dziennie | | |
| | | | TIO/OLO res w dawce 5/5 µg raz dziennie** | | |
| Badanie o akronimie 1237.6 - wieloośrodkowe (II A) | Buhl 2015 [10] (publikacja pełnotekstowa), suplement do publikacji pełnotekstowej [11], CTR [13], dane z clinicaltrials [15], Buhl 2014 (abstrakty) [16], [17], [18], Chia 2015 (abstrakty) [18a], [18b] | 5/5 | OLOres w dawce 5 µg raz dziennie | Okres obserwacji i leczenia: 52 tygodnie | <i>Non-inferiority (dla porównania mono-komponentów; porównanie bezpieczeństwa terapii skojarzonej z mono-komponentami) Superiority (dla porównania skuteczności terapii skojarzonej z mono-komponentami)</i> |
| | | | TIOres w dawce 2,5 µg raz dziennie* | | |
| | | | TIOres w dawce 5 µg raz dziennie | | |
| | | | TIO/OLO res w dawce 5/5 µg raz dziennie** | | |
| | | | TIO/OLO res w dawce 2,5/5 µg raz dziennie** | | |

*W ramach badań o akronimach 1237.5 i 1237.6 analizowano również dawkę tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) wynoszącą 2,5 µg raz dziennie. W ramach niniejszej analizy nie uwzględniono jednak wyników porównania OLOres_{5µg} vs TIOres_{2,5µg} z uwagi na fakt, iż zalecaną dawką w przedmiotowym wskazaniu (zgodną z ChPL Spiriva Respimat® [51]) jest dawka 5 µg. **W ramach niniejszej analizy efektywności klinicznej nie przeprowadzono porównania OLOres_{5µg} vs terapia skojarzona, ponieważ nie stanowiła ona wybranego w ramach APD komparatora.

Warto również zaznaczyć, że po przeanalizowaniu informacji w zakresie charakterystyk uwzględnionych badań klinicznych wraz z kryteriami włączenia i wykluczenia z badania, charakterystyk wyjściowych pacjentów włączonych do badań, charakterystyk interwencji i ocenianych punktów końcowych (podsumowanie patrz rozdział 11.4.6.) nie zidentyfikowano przeciwwskazań do przeprowadzenia agregacji wyników (metaanalizy) obu włączonych badań klinicznych.

11.8.4.1. Skuteczność kliczniczna OLOres_{5µg} vs TIOres_{5µg}

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

- ocena funkcji płuc – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa tj. wartość FEV₁, (poprawa wartości FEV₁ mierzonej przy najniższym stężeniu leku - FEV_{1trough}, poprawa wartości FEV₁ mierzonej polem krzywej w czasie 0-3h - FEV_{1AUC0-3h}, poprawa wartości FEV₁ mierzonej przy szczytowym stężeniu leku w czasie 0-3h – FEV_{1peak0-3h}); natężona pojemność życiowa tj. wartość FVC (poprawa wartości FVC mierzonej przy szczytowym stężeniu leku w czasie 0-3h – FVC_{peak0-3h} poprawa wartości FVC mierzonej przy najniższym stężeniu leku - FVC_{trough}, poprawa wartości FVC mierzonej polem krzywej w czasie 0-3h - FVC_{AUC0-3h})
- kontrola objawów choroby – ocena stopnia duszności w skali TDI, poprawa oceny stopnia duszności w skali TDI, zużycie leków ratunkowych (terapia doraźna) w ciągu dnia, nocy oraz doby;

- ocena zaostrzeń POChP – średnia oraz częstotliwość wystąpienia: zaostrzenia POChP – jakiegokolwiek, umiarkowanych/poważnych lub poważnych (w przeliczeniu na pacjenta w ciągu roku), czas do wystąpienia: pierwszego jakiegokolwiek zaostrzenia POChP, pierwszego umiarkowanego/poważnego zaostrzenia POChP, pierwszego poważnego zaostrzenia POChP;
- jakość życia pacjentów – jakość życia związana z objawami POChP (na podstawie skali swoistej SGRQ);
- stopień dyscypliny terapeutycznej (ang. *compliance*).

W ramach niniejszej analizy niemożliwa była analiza następujących punktów końcowych: ocena objawów choroby (punkt z zakresu kontroli objawów choroby) oraz 6-minutowy test marszu – 6-WMD (punkt z zakresu oceny tolerancji wysiłku) ponieważ w ramach badań o akronimach 1237.5 oraz 1237.6 nie analizowano ich.

Warto zaznaczyć, że w ramach niniejszego opracowania analizowano tylko te punkty końcowe, które zostały wybrane na etapie APD opracowanej przez Instytut Arcana [45].

Szczegółowe informacje dotyczące zdefiniowania wszystkich analizowanych w ramach niniejszej analizy efektywności klinicznej punktów końcowych wraz z podaniem sposobu wyrażenia wyników zostały przedstawione w rozdziale 11.4.5.

W ramach analizowanych badań klinicznych w odniesieniu do żadnego z analizowanych punktów końcowych nie zachowano zasady ITT, czyli przedstawienia wyników dla wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji. W ramach badań klinicznych o akronimach 1237.5 oraz 1237.6 w zakresie punktów końcowych dotyczących: oceny funkcji płuc, kontroli objawów choroby czy jakości życia ocenę przeprowadzono dla populacji FAS (ang. *full analysis set*). Populacja FAS była definiowana jako wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia oraz dla których dostępne były zarówno wyniki początkowe (ang. *baseline*), jak również co najmniej 1 wynik w czasie trwania okresu obserwacji. Z kolei w odniesieniu do punktów końcowych dotyczących oceny zaostrzeń POChP, stopnia dyscypliny terapeutycznej oraz zużycia leków ratunkowych ogółem, wyniki przedstawiono dla populacji pacjentów leczonych – którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (ang. *treated set*).

Okres obserwacji w ramach obu analizowanych badań wynosił 52 tygodnie, jednak w ramach niniejszej analizy klinicznej (jeśli to było możliwe) wyniki przedstawiono po 12, 24 oraz 52 tygodniach leczenia.

Warto również zaznaczyć, że wyniki przedstawione poniżej w pierwszej kolejności starano się zaczerpnąć z następujących publikacji: publikacja pełnotekstowa *Buhl 2015* [10] oraz suplement do tej publikacji [11]. Dodatkowo, jeśli w wymienionych publikacjach nie odnaleziono wyników uzyskanych w poszczególnych grupach w zakresie któregoś z ocenianych w ramach niniejszej analizy punktów końcowych, danych tych poszukiwano w pozostałych referencjach do uwzględnionych badań tj. zidentyfikowanych abstraktach konferencyjnych [16], [17], [18], [18a], [18b]. Wykorzystanie danych z rejestru *clinicaltrials.gov* [14] (w przypadku badania o akronimie 1237.5), [15] (w przypadku badania o akronimie 1237.6) w ramach analizy statystycznej nie było możliwe ponieważ nie zamieszczono tam do dnia przeprowadzonego wyszukiwania żadnych wyników liczbowych.

Ostatecznie po przeanalizowaniu wszystkich zidentyfikowanych publikacji opisujących badania o akronimach 1237.5 i 1237.6 zdecydowano się o poproszeniu Zamawiającego o dostarczenie szczegółowych raportów z owych badań [12], [13] (tzw. CTR, ang. *clinical trial report*). Konieczność ta wynika z faktu, iż w żadnej ze zidentyfikowanych publikacji nie przedstawiono wyników z zakresu skuteczności klinicznej w obrębie każdej z uwzględnionych grup osobno.

11.8.4.1.1. Ocena funkcji płuc

[Redacted text block]

| [Redacted] | | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | | | | | | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | | | | | | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | | | | | | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | | | | | | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | | | | | | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | | | | | | [Redacted] |

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

| | | | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

| | | | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

| [Redacted] | | |
|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

| [Redacted] | | |
|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

| | | |
|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | | | | | | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | | | | | | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | | | | | | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | | | | | | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

11.8.4.2. Profil bezpieczeństwa OLOres_{5µg} vs TIOres_{5µg}

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

- zgony;
- zdarzenia niepożądane (AEs);
- ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs);
- poważne (ang. *severe*) zdarzenia niepożądane;
- działania niepożądane związane z leczeniem (ang. *drug/treatment-related*) lub zaistniałe w okresie leczenia (ang. *treatment-emergent*);
- specyficzne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (działania niepożądane ze strony układu krążenia);
- rezygnacje z przyjmowania leczenia;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- parametry laboratoryjne i nieprawidłowości w wynikach badań.

Warto zaznaczyć, że w ramach niniejszego opracowania analizowano tylko te punkty końcowe, które zostały wybrane na etapie APD opracowanej przez Instytut Arcana [45].

Szczegółowe informacje dotyczące zdefiniowania wszystkich analizowanych w ramach niniejszej analizy klinicznej punktów końcowych wraz z podaniem sposobu wyrażenia wyników zostały przedstawione w rozdziale 11.4.5.

W ramach badań klinicznych o akronimach 1237.5 oraz 1237.6 w odniesieniu do analizy bezpieczeństwa dla wszystkich ocenianych punktów końcowych ocenę przeprowadzono dla populacji pacjentów leczonych (ang. *treated set*). Okres obserwacji dla punktów z zakresu profilu bezpieczeństwa wynosił 52 tygodnie.

Warto również zaznaczyć, że wyniki przedstawione poniżej w pierwszej kolejności starano się zaczerpnąć z następujących publikacji: publikacja pełnotekstowa *Buhl 2015* [10] oraz suplement do tej publikacji [11].

Dodatkowo, jeśli w wymienionych publikacjach nie odnaleziono wyników uzyskanych w poszczególnych grupach w zakresie któregoś z ocenianych w ramach niniejszej analizy punktów końcowych, danych tych poszukiwano w pozostałych referencjach do uwzględnionych badań tj. zidentyfikowanych abstraktach konferencyjnych [16], [17], [18], [18a], [18b]. Wykorzystanie danych z rejestru clinicaltrials.gov [14] (w przypadku badania o akronimie 1237.5), [15] (w przypadku badania o akronimie 1237.6) w ramach analizy statystycznej nie było możliwe ponieważ nie zamieszczono tam do dnia przeprowadzonego wyszukiwania żadnych wyników liczbowych.

Ostatecznie po przeanalizowaniu wszystkich zidentyfikowanych publikacji opisujących badania o akronimach 1237.5 i 1237.6 zdecydowano się również na wykorzystanie szczegółowych raportów z owych badań [12], [13] (tzw. CTR, ang. *clinical trial report*), dostarczonych przez Zamawiającego obejmujących opracowanie w zakresie takich punktów końcowych jak: poważne AEs, działania niepożądane związane z leczeniem, zaburzenia sercowe ogółem oraz ciężkie zaburzenia sercowe ogółem, jak również najczęściej występujące AEs prowadzące do przerwania leczenia. Konieczność ta wynika z faktu, iż w żadnej ze zidentyfikowanych publikacji nie przedstawiono wyników w zakresie wymienionych punktów końcowych.

Jak podkreślono w obu długoterminowych, analizowanych badaniach klinicznych (o akronimach 1237.5 oraz 1237.6) przypadki zdarzeń niepożądanych (AEs) były ogólnie zbalansowane pomiędzy analizowanymi grupami oraz miały one głównie nasilenie od łagodnego do umiarkowanego [10].

11.8.4.2.1. Zgony

Szczegółowe dane dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 101.

Zgony (populacja TS); OLOres_{5µg} vs TIOres_{5µg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)

| Badanie | I | N | n | OR (95% CI)* | NNT/NNH (95% CI)* | GRADE |
|--------------------------------|--|-----|-----------|---|----------------------|--------|
| 1237.5 (Buhl 2015 [11]) | OLOres _{5µg} | 528 | 4 (0,8%) | OR _{Peto} 0,82 (0,40; 1,66) | - | Wysoka |
| | TIOres _{5µg} | 527 | 9 (1,7%) | | | |
| 1237.6 (Buhl 2015 [11]) | OLOres _{5µg} | 510 | 10 (2,0%) | | | |
| | TIOres _{5µg} | 506 | 8 (1,6%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Pooled odds ratio = 0,82 (95% CI = 0,4 to 1,66) Z (test of odds ratio differs from 1) = -0,56 P = 0,577 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Cochran Q = 1,85 (df = 1) P = 0,1733 I ² (inconsistency) = *% (95% CI = *% to *%) | | | | | |
| GRADE | Wysoka | | | | | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków.

W wyniku przeprowadzonej agregacji danych obliczony iloraz szans wystąpienia zgonu wskazuje na brak znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami (OLOres_{5µg} vs TIOres_{5µg}). Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 11.5. niniejszej analizy.

11.8.4.2.2. Zdarzenia niepożądane (AEs)

W badaniach o akronimach 1237.5 oraz 1237.6 ogólna proporcja pacjentów, u których raportowano wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego w czasie leczenia wyniosła 74,4%. Najczęściej raportowanymi AEs w obu analizowanych badaniach były zdarzenia oddechowe.

Szczegółowe dane dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane ogółem

Tabela 102.

Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane ogółem (populacja TS); OLOres_{5µg} vs TIOres_{5µg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)

| Badanie | I | N | n | OR (95% CI)* | NNT/NNH (95% CI)* | GRADE |
|-----------------------------------|---|-----|-------------|----------------------|-------------------|--------|
| 1237.5 (Buhl 2015 [11]) | OLOres _{5µg} | 528 | 390 (73,9%) | 1,19 (0,98; 1,46) | - | Wysoka |
| | TIOres _{5µg} | 527 | 381 (72,3%) | | | |
| 1237.6 (Buhl 2015 [11]) | OLOres _{5µg} | 510 | 405 (79,4%) | | | |
| | TIOres _{5µg} | 506 | 376 (74,3%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 1,19 (95% CI = 0,98 to 1,46) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 2,84 P = 0,0922 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Breslow-Day = 1,04 (df = 1) P = 0,3075 Cochran Q = 1,04 (df = 1) P = 0,3076 | | | | | |
| GRADE | Wysoka | | | | | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków.

Obliczony w ramach przeprowadzonej agregacji danych iloraz szans wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego ogółem wskazuje na brak znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami (OLOres_{5µg} vs TIOres_{5µg}). Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 11.5. niniejszej analizy.

Do zdarzeń niepożądanych występujących u >2% (zgodnie z referencją [11], a >3% zgodnie z referencją [10]) pacjentów, które raportowano w badaniach o akronimach 1237.5 oraz 1237.6 należały: infekcje i zakażenia, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki podskórnej oraz zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania [10], [11].

Szczegółowe dane dotyczące omawianych punktów końcowych przedstawiono w tabelach poniżej.

Infekcje i zakażenia

Tabela 103.

Infekcje i zakażenia (populacja TS); OLOres_{5µg} vs TIOres_{5µg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)

| Badanie | I | N | n | OR (95% CI)* | NNT/NNH (95% CI)* | GRADE |
|--|---|-----|-------------|----------------------|-------------------|--------|
| Infekcje i zakażenia ogółem | | | | | | |
| 1237.5 (Buhl 2015 [11]) | OLOres _{5µg} | 528 | 184 (34,8%) | 1,20 (1,00; 1,44) | - | Wysoka |
| | TIOres _{5µg} | 527 | 179 (34,0%) | | | |
| 1237.6 (Buhl 2015 [11]) | OLOres _{5µg} | 510 | 209 (41,0%) | | | |
| | TIOres _{5µg} | 506 | 169 (33,4%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 1,2 (95% CI = 1 to 1,44) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 3,74 P = 0,0532 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Breslow-Day = 2,43 (df = 1) P = 0,1193 Cochran Q = 2,43 (df = 1) P = 0,1194 | | | | | |
| GRADE | Wysoka | | | | | |
| Zapalenie nosa i gardła | | | | | | |
| 1237.5 (Buhl 2015 [11]) | OLOres _{5µg} | 528 | 65 (12,3%) | 1,09 (0,84; 1,42) | - | Wysoka |
| | TIOres _{5µg} | 527 | 67 (12,7%) | | | |
| 1237.6 (Buhl 2015 [11]) | OLOres _{5µg} | 510 | 66 (12,9%) | | | |
| | TIOres _{5µg} | 506 | 54 (10,7%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 1,09 (95% CI = 0,84 to 1,42) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 0,32 P = 0,5724 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Breslow-Day = 0,9 (df = 1) P = 0,3437 Cochran Q = 0,9 (df = 1) P = 0,3439 | | | | | |
| GRADE | Wysoka | | | | | |
| Infekcja górnych dróg oddechowych | | | | | | |
| 1237.5 (Buhl 2015 [11]) | OLOres _{5µg} | 528 | 24 (4,5%) | 0,98 (0,67; 1,43) | - | Wysoka |
| | TIOres _{5µg} | 527 | 30 (5,7%) | | | |
| 1237.6 | OLOres _{5µg} | 510 | 32 (6,3%) | | | |
| | OLOres _{5µg} | 510 | 32 (6,3%) | | | |

| Badanie | I | N | n | OR (95% CI)* | NNT/NNH (95% CI)* | GRADE |
|------------------------------------|--|-----|-----------|----------------------|----------------------|--------|
| (Buhl 2015 [11]) | TIOres_{5µg} | 506 | 27 (5,3%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 0,98 (95% CI = 0,67 to 1,43) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 7,52E-04 P = 0,9781 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Breslow-Day = 1,11 (df = 1) P = 0,2924 Cochran Q = 1,11 (df = 1) P = 0,2932 | | | | | |
| GRADE | Wysoka | | | | | |
| Zapalenie płuc | | | | | | |
| 1237.5 (Buhl 2015 [11]) | OLOres_{5µg} | 528 | 22 (4,2%) | 1,39 (0,83; 2,33) | - | Wysoka |
| | TIOres_{5µg} | 527 | 19 (3,6%) | | | |
| 1237.6 (Buhl 2015 [11]) | OLOres_{5µg} | 510 | 14 (2,7%) | | | |
| | TIOres_{5µg} | 506 | 7 (1,4%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 1,39 (95% CI = 0,83 to 2,33) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 1,31 P = 0,2518 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Breslow-Day = 0,95 (df = 1) P = 0,3303 Cochran Q = 0,94 (df = 1) P = 0,3322 | | | | | |
| GRADE | Wysoka | | | | | |
| Zapalenie oskrzeli | | | | | | |
| 1237.5 (Buhl 2015 [11]) | OLOres_{5µg} | 528 | 11 (2,1%) | 1,40 (0,45; 4,36) | - | Wysoka |
| | TIOres_{5µg} | 527 | 14 (2,7%) | | | |
| 1237.6 (Buhl 2015 [11]) | OLOres_{5µg} | 510 | 22 (4,3%) | | | |
| | TIOres_{5µg} | 506 | 9 (1,8%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Random effects (DerSimonian-Laird) Pooled odds ratio = 1,4 (95% CI = 0,45 to 4,36) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 0,33 (df = 1) P = 0,5654 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Breslow-Day = 4,24 (df = 1) P = 0,0394 Cochran Q = 4,13 (df = 1) P = 0,0421 | | | | | |
| GRADE | Średnia (przeprowadzone testy na heterogeniczność wykazały heterogeniczność uzyskanych wyników) | | | | | |
| Grypa | | | | | | |
| 1237.5 (Buhl 2015 [11]) | OLOres_{5µg} | 528 | 12 (2,3%) | 1,13 (0,64; 2,02) | - | Wysoka |
| | TIOres_{5µg} | 527 | 10 (1,9%) | | | |
| 1237.6 (Buhl 2015 [11]) | OLOres_{5µg} | 510 | 13 (2,5%) | | | |
| | TIOres_{5µg} | 506 | 12 (2,4%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 1,13 (95% CI = 0,64 to 2,02) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 0,08 P = 0,7815 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Breslow-Day = 0,03 (df = 1) P = 0,8524 Cochran Q = 0,03 (df = 1) P = 0,8525 | | | | | |
| GRADE | Wysoka | | | | | |
| Infekcja dróg moczowych | | | | | | |
| 1237.5 (Buhl 2015 [11]) | OLOres_{5µg} | 528 | 10 (1,9%) | 0,39 (0,10; 1,48) | - | Wysoka |
| | TIOres_{5µg} | 527 | 14 (2,7%) | | | |
| 1237.6 (Buhl 2015 [11]) | OLOres_{5µg} | 510 | 3 (0,6%) | | | |
| | TIOres_{5µg} | 506 | 16 (3,2%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Random effects (DerSimonian-Laird) Pooled odds ratio = 0,39 (95% CI = 0,1 to 1,48) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 1,92 (df = 1) P = 0,1664 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Breslow-Day = 3,44 (df = 1) P = 0,0637 Cochran Q = 3,3 (df = 1) P = 0,0693 | | | | | |
| GRADE | Średnia (przeprowadzone testy na heterogeniczność wykazały heterogeniczność uzyskanych wyników) | | | | | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków.

W wyniku przeprowadzonych agregacji danych obliczone ilorazy szans wystąpienia wszystkich analizowanych powyżej punktów końcowych wskazują na brak znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami (OLOres_{5µg} vs TIOres_{5µg}) w zakresie ryzyka wystąpienia:

- infekcji i zakażeń ogółem, zapalenia nosa i gardła, infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia płuc, grypy; przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników;
- zapalenia oskrzeli, infekcji dróg moczowych; przeprowadzone testy na heterogeniczność wykazały heterogeniczności wyników (nie stwierdzono jednak przyczyn zaistniałej heterogeniczności uzyskanych wyników).

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 11.5. niniejszej analizy.

Zaburzenia układu nerwowego

Tabela 104.

Zaburzenia układu nerwowego (populacja TS); OLOres_{5µg} vs TIOres_{5µg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)

| Badanie | I | N | n | OR (95% CI)* | NNT/NNH (95% CI)* | GRADE |
|---|--|-----|------------|----------------------|----------------------|--------|
| Zaburzenia układu nerwowego ogółem | | | | | | |
| 1237.5 (Buhl 2015 [11]) | OLOres _{5µg} | 528 | 41 (7,8%) | 0,84 (0,62; 1,14) | - | Wysoka |
| | TIOres _{5µg} | 527 | 48 (9,1%) | | | |
| 1237.6 (Buhl 2015 [11]) | OLOres _{5µg} | 510 | 46 (9,0%) | | | |
| | TIOres _{5µg} | 506 | 53 (10,5%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 0,84 (95% CI = 0,62 to 1,14) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 1,06 P = 0,3028 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Breslow-Day = 7,75E-04 (df = 1) P = 0,9778 Cochran Q = 7,75E-04 (df = 1) P = 0,9778 | | | | | |
| GRADE | Wysoka | | | | | |
| Ból głowy | | | | | | |
| 1237.5 (Buhl 2015 [11]) | OLOres _{5µg} | 528 | 16 (3,0%) | 0,74 (0,46; 1,20) | - | Wysoka |
| | TIOres _{5µg} | 527 | 16 (3,0%) | | | |
| 1237.6 (Buhl 2015 [11]) | OLOres _{5µg} | 510 | 15 (2,9%) | | | |
| | TIOres _{5µg} | 506 | 25 (4,9%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 0,74 (95% CI = 0,46 to 1,2) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 1,21 P = 0,2705 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Breslow-Day = 1,21 (df = 1) P = 0,2708 Cochran Q = 1,21 (df = 1) P = 0,2721 | | | | | |
| GRADE | Wysoka | | | | | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków.

W oparciu o przeprowadzone agregacje danych obliczone ilorazy szans wystąpienia wszystkich analizowanych powyżej punktów końcowych wskazują na brak znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami (OLOres_{5µg} vs TIOres_{5µg}) w zakresie ryzyka wystąpienia:

- zaburzeń układu nerwowego ogółem, bólu głowy; przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 11.5. niniejszej analizy.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Tabela 105.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (populacja TS); OLOres_{5µg} vs TIOres_{5µg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)

| Badanie | I | N | n | OR (95% CI)* | NNT/NNH (95% CI)* | GRADE |
|--|---|-----|-------------|----------------------|----------------------|--------|
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem | | | | | | |
| 1237.5 (Buhl 2015 [11]) | OLOres _{5µg} | 528 | 230 (43,6%) | 1,11 (0,93; 1,32) | - | Wysoka |
| | TIOres _{5µg} | 527 | 215 (40,8%) | | | |
| 1237.6 (Buhl 2015 [11]) | OLOres _{5µg} | 510 | 240 (47,1%) | | | |
| | TIOres _{5µg} | 506 | 226 (44,7%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 1,11 (95% CI = 0,93 to 1,32) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 1,3 P = 0,2543 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Breslow-Day = 9,07E-03 (df = 1) P = 0,9241 Cochran Q = 9,07E-03 (df = 1) P = 0,9241 | | | | | |
| GRADE | Wysoka | | | | | |
| Zaostrzenia POChP | | | | | | |
| 1237.5 (Buhl 2015 [11]) | OLOres _{5µg} | 528 | 182 (34,5%) | 1,13 (0,94; 1,35) | - | Wysoka |
| | TIOres _{5µg} | 527 | 175 (33,2%) | | | |
| 1237.6 (Buhl 2015 [11]) | OLOres _{5µg} | 510 | 188 (36,9%) | | | |
| | TIOres _{5µg} | 506 | 165 (32,6%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 1,13 (95% CI = 0,94 to 1,35) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 1,59 P = 0,207 | | | | | |

| Badanie | I | N | n | OR (95% CI)* | NNT/NNH (95% CI)* | GRADE |
|-----------------------------------|--|-----|-----------|----------------------|----------------------|--------|
| Ocena heterogeniczności | Breslow-Day = 0,5 (df = 1) P = 0,4783 Cochran Q = 0,5 (df = 1) P = 0,4783 | | | | | |
| GRADE | Wysoka | | | | | |
| Duszności | | | | | | |
| 1237.5 (Buhl 2015 [11]) | OLOres_{5µg} | 528 | 18 (3,4%) | 0,73 (0,48; 1,12) | - | Wysoka |
| | TIOres_{5µg} | 527 | 22 (4,2%) | | | |
| 1237.6 (Buhl 2015 [11]) | OLOres_{5µg} | 510 | 20 (3,9%) | | | |
| | TIOres_{5µg} | 506 | 29 (5,7%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 0,73 (95% CI = 0,48 to 1,12) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 1,76 P = 0,1852 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Breslow-Day = 0,18 (df = 1) P = 0,6692 Cochran Q = 0,18 (df = 1) P = 0,6693 | | | | | |
| GRADE | Wysoka | | | | | |
| Kaszel | | | | | | |
| 1237.5 (Buhl 2015 [11]) | OLOres_{5µg} | 528 | 14 (2,7%) | 0,68 (0,42; 1,08) | - | Wysoka |
| | TIOres_{5µg} | 527 | 20 (3,8%) | | | |
| 1237.6 (Buhl 2015 [11]) | OLOres_{5µg} | 510 | 17 (3,3%) | | | |
| | TIOres_{5µg} | 506 | 25 (4,9%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 0,68 (95% CI = 0,42 to 1,08) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 2,38 P = 0,123 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Breslow-Day = 6,98E-03 (df = 1) P = 0,9334 Cochran Q = 6,98E-03 (df = 1) P = 0,9334 | | | | | |
| GRADE | Wysoka | | | | | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków.

W przypadku przeprowadzonych agregacji danych obliczone ilorazy szans wystąpienia wszystkich analizowanych powyżej punktów końcowych wskazują na brak znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami (OLOres_{5µg} vs TIOres_{5µg}) w zakresie ryzyka wystąpienia:

- zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem, zaostrzenia POChP, duszności, kaszlu; przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 11.5. niniejszej analizy.

Zaburzenia żołądka i jelit

Tabela 106.

Zaburzenia żołądka i jelit (populacja TS); OLOres_{5µg} vs TIOres_{5µg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)

| Badanie | I | N | n | OR (95% CI)* | NNT/NNH (95% CI)* | GRADE |
|--|--|-----|------------|----------------------|----------------------|--------|
| Zaburzenia żołądka i jelit ogółem | | | | | | |
| 1237.5 (Buhl 2015 [11]) | OLOres_{5µg} | 528 | 82 (15,5%) | 1,08 (0,85; 1,37) | - | Wysoka |
| | TIOres_{5µg} | 527 | 73 (13,9%) | | | |
| 1237.6 (Buhl 2015 [11]) | OLOres_{5µg} | 510 | 83 (16,3%) | | | |
| | TIOres_{5µg} | 506 | 81 (16,0%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 1,08 (95% CI = 0,85 to 1,37) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 0,31 P = 0,5753 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Breslow-Day = 0,22 (df = 1) P = 0,639 Cochran Q = 0,22 (df = 1) P = 0,639 | | | | | |
| GRADE | Wysoka | | | | | |
| Biegunka | | | | | | |
| 1237.5 (Buhl 2015 [11]) | OLOres_{5µg} | 528 | 18 (3,4%) | 1,22 (0,73; 2,05) | - | Wysoka |
| | TIOres_{5µg} | 527 | 13 (2,5%) | | | |
| 1237.6 (Buhl 2015 [11]) | OLOres_{5µg} | 510 | 15 (2,9%) | | | |
| | TIOres_{5µg} | 506 | 14 (2,8%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 1,22 (95% CI = 0,73 to 2,05) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 0,4 P = 0,5248 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Breslow-Day = 0,26 (df = 1) P = 0,6083 Cochran Q = 0,26 (df = 1) P = 0,6085 | | | | | |
| GRADE | Wysoka | | | | | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków.

W oparciu o przeprowadzone agregacje danych obliczone ilorazy szans wystąpienia wszystkich analizowanych powyżej punktów końcowych wskazują na brak znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami (OLOres_{5µg} vs TIOres_{5µg}) w zakresie ryzyka wystąpienia:

- zaburzeń żołądka i jelit ogółem, biegunki; przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 11.5. niniejszej analizy.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki podskórnej

Tabela 107.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki podskórnej (populacja TS); OLOres_{5µg} vs TIOres_{5µg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)

| Badanie | I | N | n | OR (95% CI)* | NNT/NNH (95% CI)* | GRADE |
|--|--|-----|------------|----------------------|----------------------|--------|
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki podskórnej ogółem | | | | | | |
| 1237.5 (Buhl 2015 [11]) | OLOres _{5µg} | 528 | 63 (11,9%) | 1,06 (0,81; 1,39) | - | Wysoka |
| | TIOres _{5µg} | 527 | 63 (12,0%) | | | |
| 1237.6 (Buhl 2015 [11]) | OLOres _{5µg} | 510 | 61 (12,0%) | | | |
| | TIOres _{5µg} | 506 | 54 (10,4%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 1,06 (95% CI = 0,81 to 1,39) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 0,14 P = 0,7101 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności GRADE | Breslow-Day = 0,23 (df = 1) P = 0,634 Cochran Q = 0,23 (df = 1) P = 0,6341 Wysoka | | | | | |
| Ból pleców | | | | | | |
| 1237.5 (Buhl 2015 [11]) | OLOres _{5µg} | 528 | 20 (3,8%) | 1,86 (1,06; 3,28) | NNH=66 (34; 606) | Wysoka |
| | TIOres _{5µg} | 527 | 11 (2,1%) | | | |
| 1237.6 (Buhl 2015 [11]) | OLOres _{5µg} | 510 | 15 (2,9%) | | | |
| | TIOres _{5µg} | 506 | 8 (1,6%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 1,86 (95% CI = 1,06 to 3,28) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 4,21 P = 0,0402 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności GRADE | Breslow-Day = 1,32E-03 (df = 1) P = 0,971 Cochran Q = 1,32E-03 (df = 1) P = 0,971 Wysoka | | | | | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków.

Na podstawie przeprowadzonej agregacji danych obliczony iloraz szans wystąpienia zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki podskórnej ogółem wskazuje na brak znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami (OLOres_{5µg} vs TIOres_{5µg}). Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Z kolei w oparciu o agregację danych iloraz szans wystąpienia bólu pleców wynosi 1,86 (95% CI: 1,06; 3,28), p=0,04 i wskazuje na znamienność statystyczną pomiędzy analizowanymi grupami, na korzyść grupy otrzymującej TIOres_{5µg}. Obliczone ryzyko względne wystąpienia bólu pleców wynosi RR=1,83 (95% CI: 1,06; 3,18). Parametr NNH wynosi 66 (95% CI: 34; 606), co oznacza, że lecząc 66 pacjentów OLOres_{5µg} zamiast TIOres_{5µg} w ocenianym okresie obserwacji (52 tygodni) można spodziewać się wystąpienia jednego przypadku bólu pleców. 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.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 11.5. niniejszej analizy.

Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania

Tabela 108.

Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania (populacja TS); OLOres_{5µg} vs TIOres_{5µg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)

| Badanie | I | N | n | OR (95% CI)* | NNT/NNH (95% CI)* | GRADE |
|---|-----------------------|-----|-----------|----------------------|----------------------|--------|
| Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania ogółem | | | | | | |
| 1237.5 (Buhl 2015 [11]) | OLOres _{5µg} | 528 | 45 (8,5%) | 0,87 (0,64; 1,18) | - | Wysoka |
| | TIOres _{5µg} | 527 | 45 (8,5%) | | | |

| Badanie | I | N | n | OR (95% CI)* | NNT/NNH (95% CI)* | GRADE |
|--------------------------------------|--|-----|------------|---------------------|-------------------|--------|
| 1237.6 (Buhl 2015 [11]) | OLOres _{5µg} | 510 | 42 (8,2%) | | | Wysoka |
| | TIOres _{5µg} | 506 | 53 (10,5%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 0,87 (95% CI = 0,64 to 1,18) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 0,65 P = 0,4205 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności GRADE | Breslow-Day = 0,72 (df = 1) P = 0,3945 Cochran Q = 0,72 (df = 1) P = 0,3948 Wysoka | | | | | |
| Ból w klatce piersiowej | | | | | | |
| 1237.5 (Buhl 2015 [11]) | OLOres _{5µg} | 528 | 7 (1,3%) | 0,77 (0,4; 1,45) | - | Wysoka |
| | TIOres _{5µg} | 527 | 12 (2,3%) | | | |
| 1237.6 (Buhl 2015 [11]) | OLOres _{5µg} | 510 | 10 (2,0%) | | | Wysoka |
| | TIOres _{5µg} | 506 | 10 (2,0%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 0,77 (95% CI = 0,4 to 1,45) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 0,44 P = 0,508 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności GRADE | Breslow-Day = 0,68 (df = 1) P = 0,4088 Cochran Q = 0,68 (df = 1) P = 0,4102 Wysoka | | | | | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków.

W ramach przeprowadzonych agregacji danych obliczone ilorazy szans wystąpienia wszystkich analizowanych powyżej punktów końcowych wskazują na brak znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami (OLOres_{5µg} vs TIOres_{5µg}) w zakresie ryzyka wystąpienia:

- zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania ogółem, bólu w klatce piersiowej; przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 11.5. niniejszej analizy.

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

Szczegółowe dane dotyczące omawianych punktów końcowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 109.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (populacja TS); OLOres_{5µg} vs TIOres_{5µg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)

| Badanie | I | N | n | OR/ OR _{Peto} (95% CI)* | NNT/NNH (95% CI)* | GRADE |
|---|--|-----|-------------|---|-------------------|--------|
| Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem | | | | | | |
| 1237.5 (Buhl 2015 [11]) | OLOres _{5µg} | 528 | 75 (14,2%) | 1,06 (0,84; 1,33) | - | Wysoka |
| | TIOres _{5µg} | 527 | 79 (15,0%) | | | |
| 1237.6 (Buhl 2015 [11]) | OLOres _{5µg} | 510 | 106 (20,8%) | | | Wysoka |
| | TIOres _{5µg} | 506 | 93 (18,4%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 1,06 (95% CI = 0,84 to 1,33) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 0,17 P = 0,6789 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności GRADE | Breslow-Day = 0,84 (df = 1) P = 0,3593 Cochran Q = 0,84 (df = 1) P = 0,3594 Wysoka | | | | | |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane zagrażające życiu | | | | | | |
| 1237.5 (Buhl 2015 [11]) | OLOres _{5µg} | 528 | 2 (0,4%) | OR _{Peto} 1,49 (0,26; 8,59) | - | Wysoka |
| | TIOres _{5µg} | 527 | 1 (0,2%) | | | |
| 1237.6 (Buhl 2015 [11]) | OLOres _{5µg} | 510 | 1 (0,2%) | | | Wysoka |
| | TIOres _{5µg} | 506 | 1 (0,2%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Pooled odds ratio = 1,49 (95% CI = 0,26 to 8,59) Z (test of odds ratio differs from 1) = 0,44 P = 0,6579 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności GRADE | Cochran Q = 0,14 (df = 1) P = 0,7122 I ² (inconsistency) = *% (95% CI = *% to *%) Wysoka | | | | | |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do upośledzenia | | | | | | |
| 1237.5 (Buhl 2015 [11]) | OLOres _{5µg} | 528 | 0 (0,0%) | 0,51 (0,05; 4,91) | - | Wysoka |
| | TIOres _{5µg} | 527 | 1 (0,2%) | | | |
| 1237.6 (Buhl 2015 [11]) | OLOres _{5µg} | 510 | 1 (0,2%) | | | Wysoka |
| | TIOres _{5µg} | 506 | 1 (0,2%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |

| Badanie | I | N | n | OR/ OR _{Peto} (95% CI)* | NNT/NNH (95% CI)* | GRADE |
|---|---|-----|------------|-------------------------------------|----------------------|--------|
| Wynik metaanalizy | Pooled odds ratio = 0,51 (95% CI = 0,05 to 4,91) Z (test of odds ratio differs from 1) = -0,58 P = 0,5601 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Cochran Q = 0,66 (df = 1) P = 0,4157 I ² (inconsistency) = % (95% CI = % to %) | | | | | |
| GRADE | Wysoka | | | | | |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane wymagające hospitalizacji | | | | | | |
| 1237.5 <i>(Buhl 2015 [11])</i> | OLOres_{5µg} | 528 | 69 (13,1%) | 1,05 (0,82; 1,33) | - | Wysoka |
| | TIOres_{5µg} | 527 | 71 (13,5%) | | | |
| 1237.6 <i>(Buhl 2015 [11])</i> | OLOres_{5µg} | 510 | 93 (18,2%) | - | - | Wysoka |
| | TIOres_{5µg} | 506 | 84 (16,6%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | <u>Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)</u> Pooled odds ratio = 1,05 (95% CI = 0,82 to 1,33) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 0,1 P = 0,7521 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Breslow-Day = 0,37 (df = 1) P = 0,5446 Cochran Q = 0,37 (df = 1) P = 0,5447 | | | | | |
| GRADE | Wysoka | | | | | |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane przedłużające hospitalizację | | | | | | |
| 1237.5 <i>(Buhl 2015 [11])</i> | OLOres_{5µg} | 528 | 4 (0,8%) | 3,33 (1,21; 9,19) | NNH=116 (58; 643) | Wysoka |
| | TIOres_{5µg} | 527 | 2 (0,4%) | | | |
| 1237.6 <i>(Buhl 2015 [11])</i> | OLOres_{5µg} | 510 | 8 (1,6%) | - | - | Wysoka |
| | TIOres_{5µg} | 506 | 1 (0,2%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Pooled odds ratio = 3,33 (95% CI = 1,21 to 9,19) Z (test of odds ratio differs from 1) = 2,32 P = 0,0203 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Cochran Q = 0,71 (df = 1) P = 0,3988 I ² (inconsistency) = % (95% CI = % to %) | | | | | |
| GRADE | Wysoka | | | | | |
| Inne ciężkie zdarzenia niepożądane | | | | | | |
| 1237.5 <i>(Buhl 2015 [11])</i> | OLOres_{5µg} | 528 | 7 (1,3%) | 1,11 (0,58; 2,11) | - | Wysoka |
| | TIOres_{5µg} | 527 | 7 (1,3%) | | | |
| 1237.6 <i>(Buhl 2015 [11])</i> | OLOres_{5µg} | 510 | 13 (2,5%) | - | - | Wysoka |
| | TIOres_{5µg} | 506 | 11 (2,2%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | <u>Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)</u> Pooled odds ratio = 1,11 (95% CI = 0,58 to 2,11) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 0,02 P = 0,8838 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Breslow-Day = 0,06 (df = 1) P = 0,8081 Cochran Q = 0,06 (df = 1) P = 0,8081 | | | | | |
| GRADE | Wysoka | | | | | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków.

Na podstawie przeprowadzonych agregacji danych obliczone ilorazy szans wystąpienia prawie wszystkich analizowanych powyżej punktów końcowych wskazują na brak znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami (OLOres_{5µg} vs TIOres_{5µg}) w zakresie ryzyka wystąpienia:

- ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu, ciężkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do upośledzenia, ciężkich zdarzeń niepożądanych wymagających hospitalizacji, innych ciężkich zdarzeń niepożądanych; przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Z kolei w oparciu o agregację danych iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych przedłużających hospitalizację wynosi 3,33 (95% CI: 1,21; 9,19), p=0,02 i wskazuje na znamienność statystyczną pomiędzy analizowanymi grupami, na korzyść grupy otrzymującej TIOres_{5µg}. Obliczone ryzyko względne wystąpienia SAEs przedłużających hospitalizację wynosi RR=3,98 (95% CI: 1,13; 14,88). Parametr NNH wynosi 116 (95% CI: 58; 643), co oznacza, że lecząc 116 pacjentów OLOres_{5µg} zamiast TIOres_{5µg} w ocenianym okresie obserwacji (52 tygodni) można spodziewać się wystąpienia jednego przypadku SAEs przedłużających hospitalizację. 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.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 11.5. niniejszej analizy.

[Redacted text block]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| Badanie | I | N | n | OR (95% CI)* | NNT/NNH (95% CI)* | GRADE |
|---------|-----------------------|------|------------|--------------|-------------------|---------|
| 1237.5 | OLOres _{5µg} | 1038 | 59* (5,7%) | 1,05 | - | Średnia |
| 1237.6 | TIOres _{5µg} | 1033 | 55* (5,3%) | (0,71; 1,57) | - | |

[Redacted text block]

| Badanie | I | N | n | OR (95% CI)* | NNT/NNH (95% CI)* | GRADE |
|--|-----------------------|------|------------|--------------|-------------------|---------|
| Zaburzenia sercowe ogółem (analiza łączna)** | | | | | | |
| 1237.5 | OLOres _{5µg} | 1038 | 59* (5,7%) | 1,05 | - | Średnia |
| 1237.6 | TIOres _{5µg} | 1033 | 55* (5,3%) | (0,71; 1,57) | - | |

| Badanie | I | N | n | OR (95% CI)* | NNT/NNH (95% CI)* | GRADE |
|---------|---|---|---|--------------|-------------------|-------|
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

**Na podstawie abstraktu *Buhl 2014* [16].

Tabela 113.
Jakiegokolwiek zdarzenia sercowe ogółem oraz MACE (populacja TS); OLOres_{5µg} vs TIOres_{5µg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)

| Badanie | I | N | RR (95% CI) | NNT/NNH (95% CI)* | GRADE |
|---|--|----------------|------------------------|-------------------|---------|
| Jakiegokolwiek zdarzenia sercowe (analiza łączna)*** | | | | | |
| 1237.5 1237.6 (<i>Buhl 2015</i> [11]) | TIOres _{5µg} + OLOres _{5µg} vs OLOres _{5µg} | 1029+ 1038 | 0,75 (0,51; 1,10) | - | Średnia |
| | TIOres _{5µg} + OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} | 1029+ 1033 | 0,81 (0,55; 1,20) | - | |
| | OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} | 1038 + 1033 | 1,08 (0,62; 1,87) * | - | |
| Jakiegokolwiek poważne sercowo-naczyniowe działania niepożądane - MACE (analiza łączna)*** | | | | | |
| 1237.5 1237.6 (<i>Buhl 2015</i> [11]) | TIOres _{5µg} + OLOres _{5µg} vs OLOres _{5µg} | 1029+ 1038 | 1,07 (0,66; 1,73) | - | Średnia |
| | TIOres _{5µg} + OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} | 1029+ 1033 | 1,11 (0,68; 1,80) | - | |
| | OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} | 1038 + 1033 | 1,04 (0,52; 2,06) * | - | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków. ***Obliczenia przeprowadzono na podstawie danych (wartość RR i 95% CI) z porównania terapii skojarzonej (TIOres_{5µg}+OLOres_{5µg}) względem monoterapii (OLOres_{5µg} oraz TIOres_{5µg}). Analizę statystyczną przeprowadzono na podstawie specjalnie przygotowanego arkusza kalkulacyjnego (wyjaśnienie przedstawiono w rozdziale 11.8)

Na podstawie przeprowadzonych analiz obliczone ryzyka względne wystąpienia jakiegokolwiek zdarzeń sercowych oraz jakiegokolwiek poważnych sercowo-naczyniowych działań niepożądanych (MACE) wskazują na brak znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami (OLOres_{5µg} vs TIOres_{5µg}).

11.8.4.2.7. Rezygnacje z leczenia

Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 114.
Rezygnacje z leczenia (populacja TS); OLOres_{5µg} vs TIOres_{5µg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)

| Badanie | I | N | n | OR (95% CI)* | NNT/NNH (95% CI)* | GRADE |
|-------------------------------------|---|-----|------------|----------------------|-------------------|--------|
| Rezygnacja z leczenia ogółem | | | | | | |
| 1237.5 (<i>Buhl 2015</i> [11]) | OLOres _{5µg} | 528 | 97 (18,4%) | 1,19 (0,95; 1,49) | - | Wysoka |
| | TIOres _{5µg} | 527 | 72 (13,7%) | | | |
| 1237.6 (<i>Buhl 2015</i> [11]) | OLOres _{5µg} | 510 | 98 (19,2%) | | | |
| | TIOres _{5µg} | 506 | 96 (19,0%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 1,19 (95% CI = 0,95 to 1,49) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 2,1 P = 0,1471 | | | | | |
| Ocena | Breslow-Day = 2,09 (df = 1) P = 0,1481 | | | | | |

| Badanie | I | N | n | OR (95% CI)* | NNT/NNH (95% CI)* | GRADE |
|---|--|-----|-------------|----------------------|----------------------|--------|
| heterogeniczności | Cochran Q = 2,09 (df = 1) P = 0,1484 | | | | | |
| GRADE | Wysoka | | | | | |
| Rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych | | | | | | |
| 1237.5 <i>(Buhl 2015 [11])</i> | OLOres_{5µg} | 528 | 51 (9,7%*) | 1,16 (0,87; 1,54) | - | Wysoka |
| | TIOres_{5µg} | 527 | 43 (8,2%*) | | | |
| 1237.6 <i>(Buhl 2015 [11])</i> | OLOres_{5µg} | 510 | 59 (11,6%*) | | | Wysoka |
| | TIOres_{5µg} | 506 | 53 (10,5%*) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 1,16 (95% CI = 0,87 to 1,54) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 0,84 P = 0,3598 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Breslow-Day = 0,06 (df = 1) P = 0,8034 Cochran Q = 0,06 (df = 1) P = 0,8034 | | | | | |
| GRADE | Wysoka | | | | | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków.

W oparciu o przeprowadzone agregacje danych obliczone ilorazy szans wystąpienia wszystkich analizowanych powyżej punktów końcowych wskazują na brak znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami (OLOres_{5µg} vs TIOres_{5µg}) w zakresie ryzyka wystąpienia rezygnacji z leczenia ogółem oraz z powodu działań niepożądanych. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 11.5. niniejszej analizy.

11.8.4.2.8. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Najczęściej występującymi AEs prowadzącymi do przerwania leczenia były zaburzenia układu oddechowego, kłatki piersiowej oraz śródpiersia (ogółem).

Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 115.
Zdarzeniu niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (populacja TS); OLOres_{5µg} vs TIOres_{5µg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)

| Badanie | I | N | n | OR (95% CI)* | NNT/NNH (95% CI)* | GRADE |
|--|--|-----|------------|----------------------|----------------------|--------|
| Ogółem | | | | | | |
| 1237.5 <i>(Buhl 2015 [11])</i> | OLOres_{5µg} | 528 | 49 (9,3%) | 1,11 (0,83; 1,49) | - | Wysoka |
| | TIOres_{5µg} | 527 | 42 (8,0%) | | | |
| 1237.6 <i>(Buhl 2015 [11])</i> | OLOres_{5µg} | 510 | 54 (10,6%) | | | Wysoka |
| | TIOres_{5µg} | 506 | 51 (10,1%) | | | |
| Metaanaliza | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 1,11 (95% CI = 0,83 to 1,49) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 0,41 P = 0,5234 | | | | | |
| Ocena heterogeniczności | Breslow-Day = 0,14 (df = 1) P = 0,7111 Cochran Q = 0,14 (df = 1) P = 0,7112 | | | | | |
| GRADE | Wysoka | | | | | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków.

Na podstawie przeprowadzonej agregacji danych obliczone ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia ogółem wskazuje na brak znamienności statystycznej pomiędzy

| Parametr | Wynik [metaanalizy]* | Komentarz |
|--|--|--|
| [REDAKTOWANE] | | |
| [REDAKTOWANE] | | |
| Profil bezpieczeństwa (po 52 tygodniach) | | |
| Zgony | | |
| Co najmniej 1 AEs | | |
| Infekcje i zakażenia ogółem | | |
| Zapalenie nosa i gardła, infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc, grypa, infekcja dróg moczowych | | |
| Zaburzenia układu nerwowego ogółem, ból głowy | p>0,05 | Wyniki nieistotny statystycznie. |
| Zaburzenia układu oddechowego, kłatki piersiowej i śródpiersia ogółem, zaostření POChP, duszności, kaszel | | |
| Zaburzenia żołądka i jelit ogółem, biegunka | | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki podskórnej ogółem | | |
| Ból pleców | OR=1,86 (95% CI: 1,06; 3,28), p=0,04 RR=1,83 (95% CI: 1,06; 3,18) NNH=66 (95% CI: 34; 606) | Wyniki istotny statystycznie na korzyść TIOres _{5µg} . Wyniki nieistotny klinicznie#. |
| Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania ogółem, ból w klatce piersiowej | | |
| SAEs: ogółem, zagrażające życiu, prowadzące do upośledzenia, wymagające hospitalizacji, inne | p>0,05 | Wyniki nieistotny statystycznie. |
| SAEs przedłużające hospitalizację | OR=3,33 (95% CI: 1,21; 9,19), p=0,02 RR=3,98 (95% CI: 1,13; 14,88) NNH=116 (95% CI: 58; 643) | Wyniki istotny statystycznie na korzyść TIOres _{5µg} . Wyniki nieistotny klinicznie#. |
| [REDAKTOWANE] | | |
| [REDAKTOWANE] | | |
| Zaburzenia sercowe ogółem^, jakiegokolwiek zdarzenia sercowe^, Jakiegokolwiek MACE^ | p>0,05 | Wyniki nieistotny statystycznie. |
| Rezygnacja z leczenia ogółem, rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych | | |
| Zdarzeniu niepożądane prowadzące do przerwania leczenia: ogółem, [REDAKTOWANE] | | |
| Parametry laboratoryjne, nieprawidłowości wyników badań | Nie zaobserwowano znaczących nieprawidłowości dotyczących: oznak życiowych czy parametrów laboratoryjnych. | Możliwe opisowe przedstawienie wyników. |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków. W tabeli powyżej pełne wyniki podawano jedynie w przypadku punktów końcowych istotnych statystycznie. **Główny punkt końcowy badania. ^Analiza łączna. #Wysoka górna granica przedziału ufności wartości parametru NNH pozwala wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanego wyniku. ##Różnica w punktacji pomiędzy grupami nie wyniosła co najmniej 4 punktów lub więcej.

Podsumowując: [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

ocena
profilu bezpieczeństwa stosowania OLOres_{5μg} względem TIOres_{5μg} wykazała porównywalność obu ocenianych leków; zastosowanie TIOres_{5μg} wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia: bólu pleców oraz SAEs przedłużających hospitalizację; dodatkowo obserwowane działania niepożądane były zgodne z charakterystyką produktu leczniczego Striverdi Respimat®; nie raportowano wystąpienia żadnych nowych i niespodziewanych zdarzeń/ działań niepożądanych.

11.8.6. Ograniczenia

Tabela 117.

Zestawienie zidentyfikowanych ograniczeń wraz z komentarzem

| Wskazanie | Rodzaj ograniczenia | Zidentyfikowane ograniczenie | Komentarz |
|---|---|---|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> brak badań wtórnych (przebiegów systematycznych) porównujących efektywność kliniczną OLOres z TIOres. brak zidentyfikowania badań obserwacyjnych (OLOres vs TIOres). | <ul style="list-style-type: none"> należy jednak mieć na uwadze, że ze względu na krótki czas, jaki upłynął od wprowadzenia leku do obrotu ukończenie i opublikowanie tego typu badań w czasie opracowywania analizy jest mało prawdopodobne. brak uwzględnienia wskazanych rodzajów publikacji wynika z faktu, że wartość dowodowa danych pochodzących m.in. z abstraktów konferencyjnych, posterów itd. jest z definicji niska i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych; ponadto niemożliwa jest do przeprowadzenia ocena wiarygodności tego typu doniesień (często) ze względu na brak wystarczających danych w nich opisanych; istotnym jest jednak fakt, że na etapie systematycznego wyszukiwania odnalezione abstrakty konferencyjne/postery/ listy/ komentarze weryfikowano pod kątem identyfikacji nowych badań. nie można przy tym wykluczyć, że w trakcie takich przeliczeń uzyskane wartości różnią się nieznacznie od wartości rzeczywistych; takie podejście jest zgodne z wytycznymi AOTMIT [35]. |
| | | <ul style="list-style-type: none"> autorzy raportu do analizy głównej nie włączyli publikacji dostępnych jedynie jako doniesienie konferencyjne (postery, abstrakty, plakaty itp.) jak również publikacji typu list, komentarz. konieczność dokonania przeliczeń wyników uzyskanych przez autorów badań na wartości imputowane do metaanaliz (SE na SD); w analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku: polskim, angielskim, francuskim, niemieckim. | <ul style="list-style-type: none"> mimo zidentyfikowanych drobnych różnic należy jednak zaznaczyć, że charakterystyki wyjściowe pacjentów włączonych do analizowanych grup (OLOres_{5pg} vs TIOres_{5pg} w ramach analizy głównej) można uznać za porównywalne pod względem demograficznym i klinicznym w zakresie danego badania, jak również pomiędzy badaniami; w uwzględnionym badaniu wyniki podawano dla różnych populacji: FAS (w zakresie wyników dotyczących skuteczności klinicznej) oraz tzw. <i>treated set</i> (w zakresie profilu bezpieczeństwa); |
| Leczenie podtrzymujące rozszerzające oskrzela u pacjentów (dorosłych) z POChP | Dotyczące analizy efektywności klinicznej (ogółem) | <ul style="list-style-type: none"> zidentyfikowano nieznaczne różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów włączonych do analizowanych grup, które zostały omówione szczegółowo w Tabela 65; brak przedstawienia wyników (z zakresu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) zgodnie z regułą ITT; brak podania definicji populacji FAS; brak jednoznacznej informacji o rodzaju testowanej hipotezy badawczej (ang. <i>superiority</i> czy ang. <i>non-inferiority</i>) w zakresie porównania OLOres z TIOres; w ramach uwzględnionych badań RCT dopuszczalne było przyjmowanie wszystkich klas leków stosowanych w terapii podtrzymującej rozszerzającej oskrzela; w ramach porównania efektywności klinicznej OLOres oraz FOR niemożliwe było przeprowadzenie oceny w zakresie takich punktów końcowych jak: zwykłe wartości FEV₁ i FVC, ocena objawów choroby, 6-minutowy test marszu – 6-WMD, ponieważ w ramach badań RCT o akronimach 1237.5 oraz 1237.6 nie analizowano ich (lub nie opisano ich w zidentyfikowanych publikacjach do badań); | <ul style="list-style-type: none"> zastosowanie leków dodatkowych może prowadzić do przeszacowania/ niedoszacowania wyników eksperymentu; należy jednak zaznaczyć, że ocena skuteczności klinicznej w porównywanych interwencji została przeprowadzona w oparciu o inne liczne punkty końcowe (np. w ramach oceny funkcji płuc analizowano wartości: FEV_{1,AUC0-3h}, FEV_{1,through}, FEV_{1,peak0-3h}, FVC_{AUC0-3h}, FVC_{through}, FVC_{peak0-3h} stanowiące surrogaty dla zwykłych wartości FEV₁ i FVC oraz inne punkty końcowe), które można uznać za wystarczające; |
| | Dotyczące randomizowanych badań klinicznych o akronimach 1237.5 i 1237.6 (porównanie OLOres _{5pg} vs TIOres _{5pg} w ramach analizy głównej) | | |

| Wskazanie | Rodzaj ograniczenia | Zidentyfikowane ograniczenie | Komentarz |
|-----------|---------------------|--|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> brak szczegółowego opisu zaślepienia prób klinicznych; brak szczegółowych definicji punktów końcowych z zakresu profilu bezpieczeństwa; wyniki dotyczące parametrów życiowych, wyniki EKG oraz wartości parametrów laboratoryjnych przedstawiono w formie opisowej, uniemożliwiając przeprowadzenie agregacji statystycznej wyników; brak danych z pojedynczych badań klinicznych w zakresie takich punktów końcowych jak: jakiegolwiek MACE; wyniki dla podanych punktów końcowych podano łącznie dla obu uwzględnionych badań RCT. | <ul style="list-style-type: none"> dodatkowy komentarz w zakresie braku oceny dla wymienianych punktów końcowych przedstawiono w rozdziale 10.3.; - - - fakt ten nie uniemożliwił jednak przeprowadzenia analizy statystycznej i wnioskowania w zakresie tych punktów końcowych. |

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

Podsumowując, przeprowadzona dodatkowa analiza efektywności klinicznej olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji (produkt leczniczy Striverdi Respimat®) w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc jest zgodna z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego. Populacja pacjentów włączonych do analizy jest zgodna z populacją docelową określoną w ChPL Striverdi Respimat®. Przyjęty w publikacjach sposób dawkowania ocenianej interwencji (OLOres_{5µg}), jak i wybranego (refundowanego) komparatora dodatkowego (TIOres_{5µg}) był zgodny z założeniami analizy. Porównanie efektywności klinicznej OLOres_{5µg} dokonano w oparciu o wybrany komparator dodatkowy umotywowany w APD. Wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji.

11.8.7. Najważniejsze elementy dyskusji

Wyszukiwanie

Szczegółowe omówienie podejścia w zakresie wyszukiwania patrz rozdział 10.1. W toku wyszukiwania publikacji w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) zidentyfikowano:

- 2 (bliźniacze) randomizowane badania kliniczne o akronimach 1237.5 i 1237.6 porównujące m.in. efektywność kliniczną OLOres_{5µg} (interwencja wnioskowana) względem TIOres_{5µg} (refundowana technologia opcjonalna, komparator dodatkowy) w populacji dorosłych pacjentów z POChP (Buhl 2015 [10]-[18b]).

Wybór komparatora

Szczegółowe omówienie podejścia w zakresie wyboru komparatora patrz rozdział 10.2.

Wiarygodność zewnętrzna

Szczegółowe omówienie podejścia w zakresie wiarygodności zewnętrznej patrz rozdział 10.3.

W analizowanych pierwotnych badaniach klinicznych podawano m.in. OLOres – olodaterol w postaci roztworu do inhalacji w dawce 5 µg na dobę, wziewnie przez inhalator Respimat® oraz TIOres – tiotropium w postaci roztworu do inhalacji w dawce 5 µg na dobę, wziewnie przez inhalator Respimat®. Uwzględnione w badaniach dawki leków są zgodne z zaleceniami zawartymi w ChPL Striverdi Respimat® oraz Spiriva Respimat® do stosowania w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela u pacjentów z POChP.

Zatem, reprezentatywność interwencji można uznać za wysoką, ze względu na testowanie efektywności klinicznej zalecanych dawek olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji oraz wybranego komparatora dodatkowego.

Okres leczenia/ obserwacji w randomizowanych badaniach klinicznych był długi i wyniósł 52 tygodnie w przypadku badań o akronimach 1237.5 i 1237.6. Za każdym razem, kiedy to było możliwe wyniki z uwzględnionych badań podawano odpowiednio dla 12, 24 oraz 52 tygodni.

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

Wiarygodność wewnętrzna

Szczegółowe omówienie podejścia w zakresie wiarygodności wewnętrznej patrz rozdział 10.4.

Do niniejszej głównej analizy klinicznej zgodnie z wytycznymi AOTMiT [35] włączono badania kliniczne z najwyższego możliwego do zidentyfikowania poziomu klasyfikacji. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano i włączono 2 randomizowane badania kliniczne z grupami kontrolnymi. Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych uwzględnione badania porównujące zastosowanie OLOres_{5µg} względem TIOres_{5µg} były poprawnie zaprojektowanymi, prospektywnymi, randomizowanymi badaniami klinicznymi z równoczesową grupą kontrolną – podtyp II A.

Randomizowane badania kliniczne o akronimach 1237.5 i 1237.6 włączone do analizy dodatkowej stanowiły próby kliniczne typu podwójnie zaślepionego (ang. *double-blind*). Oznacza to, że w tajemnicy zarówno przed pacjentem, jak i badaczem utrzymano rodzaj zastosowanej interwencji, co zapewniło jednakowe warunki leczenia i ocenę stanu pacjenta, pozwalając na uniknięcie błędów oraz kontrolę zakłócającego wpływu czynników psychologicznych wynikających z wiedzy o otrzymywanej interwencji.

Badania RCT o akronimach 1237.5 i 1237.6 uzyskały w skali Jadad 5 z 5 możliwych punktów. Oznacza to, że badania te charakteryzują się wysoką wiarygodnością wewnętrzną.

W ramach badań z losowym przydziałem do grup terapeutycznych pacjentów rozdzielono równomiernie do poszczególnych grup z zastosowaniem randomizacji za pomocą interaktywnego systemu głosowego/interaktywnego systemu sieciowego (w przypadku badań o akronimach 1237.5 i 1237.6). Ponadto, w przypadku przedstawiania wyników z wszystkich uwzględnionych badań RCT nie zachowano reguły ITT. Większość wyników (z zakresu skuteczności klinicznej) jest przedstawiona dla tzw. full-analysis set (FAS), z kolei wszystkie raportowane wyniki z zakresu i bezpieczeństwa przedstawiono dla tzw. *treated-set* (TS).

Autorzy prób klinicznych o akronimach 1237.5 i 1237.6 włączonych do analizy przedstawili dokładny opis metody: randomizacji, jak również przedstawili szczegółowe informacje w zakresie utraty pacjentów z badania. W badaniach o akronimach 1237.5 i 1237.6 podano szczegółowy opis zaślepienia próby (dane pochodzą jednak z raportów z badań dostarczonych przez Zamawiającego).

W randomizowanych badaniach klinicznych o akronimie 1237.5 i 1237.6, nie podano jednoznacznie jaki rodzaj hipotezy badawczej był analizowany dla porównania OLOres_{5µg} TIOres_{5µg}. Można jednak przypuszczać, że była to co najmniej hipoteza *non-inferiority*.

Siła dowodów dla istotnych klinicznie efektów zdrowotnych mających szczególne znaczenie dla pacjenta w oparciu o analizowane w przeglądzie badanie kliniczne RCT jest średnia (w zakresie większości punktów końcowych dot. skuteczności klinicznej) oraz wysoka (w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa).

Dyskusja z przeglądami

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych badań wtórnych dotyczących porównania OLOres z TIOres.

11.9. Tabelki dodatkowe

Tabela 118.
Opis arkusza skali *Jadad*

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

Tabela 119.
Kryteria oceny jakości danych według wytycznych GRADE

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

Tabela 120.
Ocena nasilenia duszności w skali MRC

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

Tabela 121.
Ocena jakości życia

| Skala | Opis |
|--------------|--|
| SGRQ* | <p>To kwestionariusz, który analizuje wpływ chorób układu oddechowego na codzienną aktywność chorego. Przeznaczony jest do samodzielnego wypełnienia przez chorych zwłaszcza na POChP i astmę. Kwestionariusz składa się z 3 części:</p> <ul style="list-style-type: none"> • część 1 – poddaje analizie dolegliwości takie jak odkaszczanie wydzieliny, częstość występowania napadów kaszlu, występowanie i czas trwania świszczącego oddechu oraz napadów duszności; • część 2 – dotyczy aktywności fizycznej, w szczególności jej ograniczenia wynikającego z obecności choroby; • część 3 – analizuje wpływ choroby na codzienne funkcjonowanie pacjenta w społeczeństwie. |

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

Tabela 122.
Opis metody obliczeń

| | | | | Opis | | | |
|----------------|------|---------------|----------|--|------------|-------------------|-------|
| | | | | Metoda obliczeniowa ma zastosowanie w sytuacji, gdy w jednym badaniu mamy np. 3 ramiona (przykładowo: TIOres _{5μg} +OLOres _{5μg} , OLOres _{5μg} , TIOres _{5μg}) a wyniki zostały podane jedynie w relacji do jednej z grup (tj. TIOres _{5μg} +OLOres _{5μg} vs OLOres _{5μg} oraz TIOres _{5μg} +OLOres _{5μg} vs TIOres _{5μg}), natomiast my potrzebujemy uzyskać wynik dla porównania OLOres _{5μg} vs TIOres _{5μg} . | | | |
| | | | | podejście konserwatywne: całe SE (niepewność) porównania T+O vs O przypisane do O, analogicznie całe SE porównania T+O vs T przypisane do T | | | |
| DANE | | | | pomocnicze | | | |
| T+O vs O RR | 0,75 | 95% CI | | ln(RR) | SE(ln(RR)) | | |
| | | lower | upper | | | | |
| | | 0,51 | 1,1 | -0,28768 | 0,196085 | | |
| T+O vs T RR | 0,81 | 95% CI | | ln(RR) | SE(ln(RR)) | | |
| | | lower | upper | | | | |
| | | 0,55 | 1,2 | -0,21072 | 0,19902 | | |
| WYNIKI | | | | O vs T | | | |
| O vs T RR | 1,08 | 95% CI for RR | | ln(RR) | SE(ln(RR)) | 95% CI for ln(RR) | |
| | | 0,624601 | 1,867432 | 0,077 | 0,279 | -0,471 | 0,625 |

11.10. Formularz ekstrakcji danych

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

Analityk (inicjały): Data:

Badanie: *Wynik oceny w skali Jadad:* *Podtyp AOTM:*

| Populacja | | | Interwencja | | Punkty końcowe |
|-----------------------|---------------------|-----------------|---------------------|-----------------|----------------|
| Parametry (wyjściowo) | Grupa interwencyjna | Grupa kontrolna | Grupa interwencyjna | Grupa kontrolna | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

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

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

Publikacje:

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

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

| Badanie | Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru) |
|---------|---|
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |

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

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

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

12. PIŚMIENICTWO

12.1. Badania wtórne wykorzystane w ramach analizy efektywności klinicznej

Przeglądy systematyczne (meta-analizy, raporty HTA)

- [1] Deeks ED. Olodaterol: A Review of Its Use in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Drugs*. 2015 Mar 14. [Epub ahead of print].
- [2] NICE. Chronic obstructive pulmonary disease: olodaterol. 2015.

12.2. Badania pierwotne wykorzystane w ramach analizy efektywności klinicznej

Badania RCT – OLOres vs FOR (efektywność kliniczna)

Badania o akronimach: 1222.13 oraz 1222.14

- [3] Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, Hart L, Korducki L, Salvo MC. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat® versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2014;9:697-714.
- [4] Raport ClinicalTrials.gov do badania 1222.13 (NCT00793624): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00793624> (wyniki badania) [stan na: marzec 2015r.].
- [5] Raport Boehringer Ingelheim Trial No.: 1222.13 http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/1222/1222.13_U10-3194-01-DS.pdf [stan na: czerwiec 2015r.].
- [6] Raport ClinicalTrials.gov do badania 1222.14 (NCT00796653): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00796653> (wyniki badania) [stan na: czerwiec 2015r.].
- [7] Raport Boehringer Ingelheim Trial No.: 1222.14 - http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/1222/1222.14_U10-3195-01-DS.pdf [stan na: czerwiec 2015r.].
- [8] Koch A, Paggiaro P, Hamilton A i wsp. Symptomatic benefit of olodaterol QD delivered via Respimat® vs placebo and formoterol BID in patients with COPD: Combined analysis from two 48week studies. *Thorax* 2013 68 SUPPL. 3 (A180A181).
- [9] Koch A , Pizzichini E , Hamilton A i wsp. Lung function efficacy of olodaterol qd delivered via respimat® vs placebo and formoterol bid in patients with COPD: two 48-week studies [Abstract]. *Respirology (Carlton, Vic.)*, 2014, 19(Suppl 2), 120 [TP 184].

Badania RCT – OLOres vs TIOres (efektywność kliniczna)

Badania o akronimach: 1237.5 oraz 1237.6

- [10] Buhl R , Maltais F, Abrahams R i wsp. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). *Eur Respir J*. 2015 Apr;45(4):969-79.
- [11] Suplement do publikacji Buhl 2015.
- [12] Clinical Trial Report 1237.5 **[data on file]** – materiał dostarczony przez Zamawiającego.
- [13] Clinical Trial Report 1237.6 **[data on file]** – materiał dostarczony przez Zamawiającego.
- [14] Raport ClinicalTrials.gov do badania 1237.5 (NCT01431274) <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01431274> (protokół badania; brak wyników) [stan na czerwiec 2015 r].
- [15] Raport ClinicalTrials.gov do badania 1237.6 (NCT01431287) <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01431287> (protokół badania; brak wyników) [stan na czerwiec 2015 r].
- [16] Buhl R , Abrahams R , Bjermer L i wsp. Safety of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination via the respimat in chronic obstructive pulmonary disease in two 1-year studies. *Thorax*, 2014, 69, A189.
- [17] Buhl R, Derom E, Ferguson G i wsp. Oncedaily tiotropium and olodaterol fixeddose combination via the Respimat® improves outcomes versus monocomponents in copd in two 1year studies. *Thorax* 2014 69 SUPPL. 2 (A188A189).
- [18] Buhl R, Abrahams R, Bjermer L i wsp. Pooled safety analysis of oncedaily tiotropium and olodaterol fixeddose combination via the respimat in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Two 1year studies. *Chest* 2014 146:4 MEETING ABSTRACT.
- [18a] Chia M, Reid J, Buhl R i wsp. Once daily tiotropium and olodaterol fixeddose combination via the respimat improves outcomes vs monocomponents in COPD in two 1year studies. *Respirology* 2015 20 SUPPL. 2 (77).

- [18b] Chia M, Reid J, Buhl R i wsp. Safety of oncedaily tiotropium and olodaterol fixeddose combination via the respimat in chronic obstructive pulmonary disease in two 1year studiem. *Respirology* 2015 20 SUPPL. 2 (77).

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

ChPL

- [19] Charakterystyka Produktu Leczniczego Striverdi Respimat® [dostarczone przez Zamawiającego].

PSUR

- [20] Okresowy Raport o Bezpieczeństwie (PSUR) obejmujący okres 04.03.2014 do 03.09.2014 r. dla produktu leczniczego Striverdi Respimat®. [dostarczone przez Zamawiającego].

Badania wtórne

- [21] Roskell NS, Anzueto A, Hamilton A, Disse B, Becker K. Once-daily long-acting beta-agonists for chronic obstructive pulmonary disease: an indirect comparison of olodaterol and indacaterol. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014 Jul 31;9:813-24.
- [22] Suplement do publikacji *Roskell 2014*.
- [23] Donohue JF. Systematic review comparing LABA, olodaterol, and indacaterol: limitations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014 Dec 5;9:1331-3.

Analizy zbiorcze (ang. pooled analysis)

- [24] McGarvey L, Niewoehner D, Magder S, Sachs P, Tetzlaff K, Hamilton A, et al. One-Year Safety of Olodaterol Once Daily via Respimat(registered trademark) in Patients with GOLD 2-4 Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results of a Pre-Specified Pooled Analysis. *COPD* 2015 Feb 18.
- [25] Suplement do McGarvey 2015.
- [25a] McGarvey L, Koch A, Sachs P i wsp. 48week administration of olodaterol QD via Respimat® vs placebo and formoterol BID in patients with COPD: Pooled safety analysis. *European Respiratory Journal* 2013 42 SUPPL. 57.

Badania pierwotne (OLOres vs PLACEBO; okres obserwacji ≥12 tygodni)

Badania o akronimach: 1222.11 oraz 1222.12

- [26] Ferguson GT, Feldman GJ, Hofbauer P, Hamilton A, Allen L, Korducki L, et al. Efficacy and safety of olodaterol once daily delivered via Respimat(registered trademark) in patients with GOLD 2-4 COPD: Results from two replicate 48-week studies. *Int J COPD* 2014;9:629-45.
- [27] Raport ClinicalTrials.gov do badania 1222.11 (NCT00782210): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00782210> [stan na: czerwiec 2015r.].
- [28] Raport Boehringer Ingelheim Trial No.: 1222.11 http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/1222/1222.11_U10-3192-01-DS.pdf [stan na: czerwiec 2015r.].
- [29] Raport ClinicalTrials.gov do badania 1222.12 (NCT00782509): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00782509> [stan na: czerwiec 2015r.].
- [30] Raport Boehringer Ingelheim Trial No.: 1222.12 http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/1222/1222.12_U10-3193-01-DS.pdf [stan na: czerwiec 2015r.].
- [31] Ferguson G, Feldman G, Hofbauer P i wsp. Lung function efficacy of olodaterol qd delivered via respimat® in COPD patients: results from two 48-week studies [Abstract] *Respirology* (Carlton, Vic.), 2014, 19(Suppl 2), 119 [TP 183].
- [32] Ferguson G, Feldman G, Hofbauer P i wsp. Lung function efficacy of olodaterol QD delivered via Respimat® in COPD patients: Results from two 48-week studies [Abstract]. *European Respiratory Society Annual Congress*, 2013 Sept 7-11, Barcelona, Spain, 2013, 42(Suppl 57), 5s [187].
- [33] Ferguson G, Sachs P, Hamilton A i wsp. Efficacy of olodaterol once daily (QD) via respimat in GOLD 2/3 COPD patients not receiving background therapy: Pooled data from 48week studies. *Chest* 2013 144:4 MEETING ABSTRACT.
- [34] Sachs P, Ferguson G, Hamilton A i wsp. Pooled cardiac safety analysis of 48-week administration of olodaterol once daily (QD) via Respimat versus placebo and formoterol twice daily (BID) in patients with COPD *Chest*, 2013, 144(4 MEETING ABSTRACT).

Badania o akronimach: 1222.13 oraz 1222.14 – porównanie OLOres z PLACEBO

Referencje do tego badania zostały uwzględnione w ramach analizy głównej (porównanie OLOres_{5µg} vs FOR_{24µg}) [3]-[9].

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

- [35] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009, wprowadzone zarządzeniem prezesa AOTM z dnia 4.01.2010.
- [36] 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.
- [37] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *J Clin Epidemiol* 2009; 62 (10): 1006-1012.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] 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.
- [41] DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials* 1986;7:177-188.
- [42] 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.
- [43] 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.).
- [44] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2015 r.
- [46] European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 21 June 2012 EMA/CHMP/483572/2012 -corr. Respiratory Drafting Group.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500130880&mid=WCOb01ac058009a3dc (stan na: czerwiec 2015 rok).
- [47] Śliwiński P, Górecka D, Jassem E, Pierzchała W. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2014; 82 (3): 227-263.
- [48] Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2015). Dostępne online pod adresem: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015_Feb18.pdf. (stan na: czerwiec 2015r.).
- [49] Jassem E. Chory na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) w opiece lekarza rodzinnego. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2014; 82 (supl,2):11-21.
- [50] Charakterystyka Produktu Leczniczego Atimos®.
- [51] Charakterystyka Produktu Leczniczego Spiriva Respimat®.
- [52] FDA, Guidance for Industry Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Developing Drugs for Treatment, <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071575.pdf> (stan na: czerwiec 2015 rok).
- [53] http://alergia.org.pl/lek/index.php?option=com_content&task=view&id=91&Itemid=63 (stan na: czerwiec 2015 rok).

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

Publikacje dotyczące innej interwencji – np. OLOres/TIOres

- [54] Aalbers R, Reza Maleki-Yazdi M, Hamilton A i wsp. Dose finding study for tiotropium and olodaterol when administered in combination via the RespimatR inhaler in patients with COPD. European Respiratory Society Annual Congress, Vienna, Austria, 1-5 September 2012.

Publikacje dotyczące porównania z innym komparatorem (TIO)

- [55] ZuWallack R, Allen L, Hernandez G, Ting N, Abrahams R. Efficacy and safety of combining olodaterol Respimat® and tiotropium HandiHaler® in patients with COPD: results of two randomized, double-blind, active-controlled studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014 Oct 14;9:1133-44.
- [56] Lange P, Aumann JL, Hamilton A, Tetzlaff K, Ting N, Derom E. The 24-hour lung function time profile of olodaterol once daily versus placebo and tiotropium in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease. *J Pulm Respir Med*. In press 2014.

Publikacje z krótkim okresem obserwacji (<12 tygodni) lub badania typu cross-over

- [57] Feldman GJ, Bernstein JA, Hamilton A i wsp. The 24-h FEV₁ time profile of olodaterol once daily via Respimat® and formoterol twice daily via Aerolizer® in patients with GOLD 2–4 COPD: results from two 6-week crossover studies. *Springerplus*. 2014; 3: 419.
- [58] Suplement do publikacji Feldman 2014.
- [59] Derom E, Westerman J, Groenke L i wsp. The 24-hour lung function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination compared with placebo and monotherapies in chronic obstructive pulmonary disease (Abstract). *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2014, 189, A6727.

Publikacje w formie komentarzy autorów lub listów

- [60] [No authors listed]. Olodaterol (Striverdi Respimat) for COPD. *Med Lett Drugs Ther*. 2015 Jan 5;57(1459):1-3.

Publikacje będące artykułami poglądowymi

- [61] Hussar DA, Wetty DR. New drugs: dulaglutide, olodaterol hydrochloride, and vorapaxar sulfate. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2015 Jan-Feb;55(1):106, 108-10.
- [62] Gibb A, Yang LP. Olodaterol: first global approval. *Drugs*. 2013 Nov;73(16):1841-6.
- [63] Cazzola M, Matera MG. Olodaterol hydrochloride. β 2adrenoceptor agonist, Treatment of COPD, Treatment of asthma. *Drugs of the Future* 2013 38:4 (235243).
- [64] Bouyssou T, Casarosa P, Naline E i wsp. Pharmacological characterization of olodaterol, a novel inhaled β 2adrenoceptor agonist exerting a 24hourlong duration of action in preclinical models. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2010 334:1 (5362).
- [65] Spina D. Current and novel bronchodilators in respiratory disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2014 Jan;20(1):73-86.
- [66] [No authors listed]. Olodaterol--another LABA for COPD. *Drug Ther Bull*. 2015 Apr;53(4):42-5.
- [67] Chaplin S. Striverdi Respimat: Oncedaily LABA for COPD. *Prescriber* 2015 26:5 (2526).

Dane opublikowane tylko w formie abstraktu

- [68] Niewoehner D, McGarvey L, Hamilton A, Tetzlaff K, Korducki L, Vogelmeier C. Pooled safety analysis of olodaterol once daily via Respimat(registered trademark) versus placebo and formoterol twice daily in patients with COPD: Independently adjudicated respiratory-related serious adverse events. *Chest* 2013;144(4).

Duplikaty publikacji włączonych do analizy, ale opublikowane w innych czasopismach

- [69] Buhl R, Abrahams R, Bjermer L i wsp. Safety of oncedaily tiotropium and olodaterol fixeddose combination via the respimat in chronic obstructive pulmonary disease in two 1year studies. *European Respiratory Journal* 2014 44 SUPPL. 58. **(Duplikat [16]).**
- [70] Buhl R, Derom E, Ferguson G i wsp. Oncedaily tiotropium and olodaterol fixeddose combination via the Respimat® improves outcomes versus monocomponents in copd in two 1year studies. *European Respiratory Journal* 2014 44 SUPPL. 58. **(Duplikat [17]).**
- [71] Koch A, Paggiaro P, Hamilton A i wsp. Symptomatic benefit of olodaterol QD delivered via Respimat® vs placebo and formoterol BID in patients with COPD: Combined analysis from two 48week studies. *European Respiratory Journal* 2013 42 SUPPL. 57. **(Duplikat [8]).**
- [72] Koch A, Pizzichini E, Hamilton A i wsp. Lung function efficacy of olodaterol qd delivered via respimat® vs placebo and formoterol bid in patients with COPD: two 48-week studies [Abstract]. *European Respiratory Journal* 2013 42 SUPPL. 57. **(Duplikat [9]).**
- [73] Ferguson G, Feldman G, Hofbauer P i wsp. Lung function efficacy of olodaterol qd delivered via respimat® in COPD patients: results from two 48-week studies *European Respiratory Journal* 2013 42 SUPPL. 57. **(Duplikat [31]).**

13. SPIS TABEL

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań z analizy | 20 |
| Tabela 2. Publikacje włączone w ramach głównej analizy efektywności klinicznej..... | 34 |
| Tabela 3. Pierwotne badania kliniczne, typu RCT (OLOres _{5μg} vs aktywny komparator) zidentyfikowane we włączonych badaniach wtórnych..... | 36 |
| Tabela 4. Tabelaryczne zestawienie wyników odnalezionych: przeglądu systematycznego i raportu HTA oceniających efektywność kliniczną OLOres (Striverdi Respimat®) względem FOR w leczeniu podtrzymującym, rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z POChP (Deeks 2015, NICE 2015) | 37 |
| Tabela 5. Skrócona charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do porównawczej analizy efektywności klinicznej OLOres _{5μg} vs FOR _{24μg} (badania o akronimach 1222.13, 1222.14)..... | 39 |
| Tabela 6. Wartość FEV _{1peak0-3h} (populacja FAS); OLOres _{5μg} vs FOR _{24μg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 42 |
| Tabela 7. Wartość FEV _{1trough} (populacja FAS); OLOres _{5μg} vs FOR _{24μg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 43 |
| Tabela 8. Wartość FEV _{1AUC0-3h} (populacja FAS); OLOres _{5μg} vs FOR _{24μg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 44 |
| Tabela 9. Wartość FVC _{peak0-3h} (populacja FAS); OLOres _{5μg} vs FOR _{24μg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 45 |
| Tabela 10. Wartość FVC _{trough} (populacja FAS); OLOres _{5μg} vs FOR _{24μg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 46 |
| Tabela 11. Wartość FVC _{AUC0-3h} (populacja FAS); OLOres _{5μg} vs FOR _{24μg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 47 |
| Tabela 12. Średnia liczba zaostrzeń POChP w przeliczeniu na pacjenta w ciągu roku (populacja TS); OLOres _{5μg} vs FOR _{24μg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14) | 48 |
| Tabela 13. Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP (populacja TS); OLOres _{5μg} vs FOR _{24μg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14) | 49 |
| Tabela 14. Czas do wystąpienia pierwszego umiarkowanego zaostrzenia POChP (populacja TS); OLOres _{5μg} vs FOR _{24μg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14) | 49 |
| Tabela 15. Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP prowadzącego do hospitalizacji (populacja TS); OLOres _{5μg} vs FOR _{24μg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14) | 50 |
| Tabela 16. Ocena stopnia duszności w skali TDI (populacja FAS); OLOres _{5μg} vs FOR _{24μg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 51 |
| Tabela 17. Ocena stopnia duszności w skali TDI w oparciu o analizę MMRM i PMM (populacja FAS); OLOres _{5μg} vs FOR _{24μg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14) | 52 |
| Tabela 18. Poprawa oceny stopnia duszności w skali TDI względem wartości początkowych (populacja FAS); OLOres _{5μg} vs FOR _{24μg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14) | 52 |
| Tabela 19. Zużycie leków ratunkowych w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie (populacja FAS); OLOres _{5μg} vs FOR _{24μg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 53 |
| Tabela 20. Poprawa jakości życia w skali SGRQ w oparciu o analizę MMRM (populacja FAS); OLOres _{5μg} vs FOR _{24μg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14) | 54 |
| Tabela 21. Wzrost oceny jakości życia w skali SGRQ względem wartości początkowych o co najmniej 4 jednostki (populacja FAS); OLOres _{5μg} vs FOR _{24μg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14) | 55 |
| Tabela 22. Zgony (populacja TS); OLOres _{5μg} vs FOR _{24μg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 57 |
| Tabela 23. Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane ogółem (populacja TS); OLOres _{5μg} vs FOR _{24μg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 58 |
| Tabela 24. Infekcje i zakażenia (populacja TS); OLOres _{5μg} vs FOR _{24μg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 59 |
| Tabela 25. Zaburzenia układu nerwowego (populacja TS); OLOres _{5μg} vs FOR _{24μg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 61 |
| Tabela 26. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (populacja TS); OLOres _{5μg} vs FOR _{24μg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14) | 62 |
| Tabela 27. Zaburzenia żołądka i jelit (populacja TS); OLOres _{5μg} vs FOR _{24μg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14) | 63 |
| Tabela 28. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki podskórnej (populacja TS); OLOres _{5μg} vs FOR _{24μg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 64 |

| | |
|--|-----|
| Tabela 29. Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania (populacja TS); OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 65 |
| Tabela 30. Ciężkie zdarzenia niepożądane (populacja TS); OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 66 |
| Tabela 31. Działania niepożądane zaistniałe w czasie leczenia i/lub związane z zastosowanym leczeniem (populacja TS); OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14).... | 68 |
| Tabela 32. Zaburzenia sercowe ogółem (populacja TS); OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 70 |
| Tabela 33. Rezygnacje z udziału w badaniu (populacja TS); OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 70 |
| Tabela 34. Rezygnacje z leczenia (populacja TS); OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 71 |
| Tabela 35. Zdarzeniu niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (populacja TS); OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 72 |
| Tabela 36. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Striverdi Respimat® (olodaterol w postaci roztworu do inhalacji) w oparciu o ChPL [19] | 74 |
| Tabela 37. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności [19] | 76 |
| Tabela 38. Liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych w całkowitym okresie (ang. <i>Serious Adverse Event</i> *) okresie od pierwszej rejestracji leku do dn. 03.08.2014 r. (całkowity skumulowany okres ekspozycji na produkt leczniczy) sklasyfikowanych zgodnie z systemem SOC (ang. <i>System Organ Class</i>) oraz pochodzących z badań klinicznych | 79 |
| Tabela 39. Liczba niepożądanych działań leku (ADR) w okresie analizowanego PSUR (od 04.03.2014 r. do 03.08.2014 r.) oraz w okresie od pierwszej rejestracji leku do dn. 03.08.2014 r. (całkowity skumulowany okres ekspozycji na produkt leczniczy) sklasyfikowanych zgodnie z systemem SOC (<i>System Organ Class</i>) oraz pogrupowanych pod kątem źródła informacji [20] | 80 |
| Tabela 40. Zestawienie pierwotnych badań klinicznych (OLOres _{5µg} vs placebo) włączonych do zidentyfikowanych badań wtórnych uwzględnionych w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa | 81 |
| Tabela 41. Tabelaryczne zestawienie wyników odnalezionych badań wtórnych włączonych w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa porównujących OLOres z placebo w leczeniu pacjentów z POChP – leczenie podtrzymujące rozszerzające oskrzela; (<i>Deeks 2015, NICE 2015, Roskell 2014, McGarvey 2015</i>) | 83 |
| Tabela 42. Poszczególne zdarzenia niepożądane; OLOres _{5µg} vs placebo; (badania o akronimach 1222.11, 1222.12, 1222.13 oraz 1222.14) na podstawie analizy zbiorczej <i>McGarvey 2015</i> | 85 |
| Tabela 43. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu; OLOres _{5µg} vs placebo; (badania o akronimach 1222.11, 1222.12, 1222.13 oraz 1222.14) na podstawie analizy zbiorczej <i>McGarvey 2015</i> | 87 |
| Tabela 44. MACE; OLOres _{5µg} vs placebo; (badania o akronimach 1222.11, 1222.12, 1222.13 oraz 1222.14) na podstawie analizy zbiorczej <i>McGarvey 2015</i> | 88 |
| Tabela 45. Zdarzenia niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym; OLOres _{5µg} vs placebo; (badania o akronimach 1222.11, 1222.12, 1222.13 oraz 1222.14) na podstawie analizy zbiorczej <i>McGarvey 2015</i> | 89 |
| Tabela 46. Sercowe, naczyniowe oraz ciężkie zdarzenia niepożądane w podziale na subpopulacje mające zaburzenia serca w przeszłości lub bez historii ww. zaburzeń; OLOres _{5µg} vs placebo; (badania o akronimach 1222.11, 1222.12, 1222.13 oraz 1222.14) na podstawie analizy zbiorczej <i>McGarvey 2015</i> | 90 |
| Tabela 47. Sercowe, naczyniowe oraz ciężkie zdarzenia niepożądane w podziale na subpopulacje pacjentów przyjmujących lub nieprzyjmujących leczenie towarzyszące β-blokerami; OLOres _{5µg} vs placebo; (badania o akronimach 1222.11, 1222.12, 1222.13 oraz 1222.14) na podstawie analizy zbiorczej <i>McGarvey 2015</i> | 90 |
| Tabela 48. Rezygnacje z badania; OLOres _{5µg} vs placebo; (badania o akronimach 1222.11, 1222.12, 1222.13 oraz 1222.14) na podstawie analizy zbiorczej <i>McGarvey 2015</i> | 91 |
| Tabela 49. Podsumowanie wyników porównania efektywności klinicznej OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 94 |
| Tabela 50. Zestawienie zidentyfikowanych ograniczeń wraz z komentarzem | 101 |
| Tabela 51. Strategia wyszukiwania PubMed – olodaterol w postaci roztworu do inhalacji | 112 |
| Tabela 52. Strategia wyszukiwania Embase – olodaterol w postaci roztworu do inhalacji..... | 112 |
| Tabela 53. Strategia wyszukiwania Cochrane – olodaterol w postaci roztworu do inhalacji | 112 |

| | |
|--|-----|
| Tabela 54. Strategia wyszukiwania badań wtórnych dla ocenianej interwencji w elektronicznej bazie danych CRD i serwisach internetowych: NICE, SBU, NCCHTA, CADATH, AHQR, EMA, FDA, INAHTA, URPL..... | 113 |
| Tabela 55. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla ocenianej interwencji w serwisach internetowych: www.clinicaltrials.gov oraz http://trials.boehringer-ingenelheim.com/trial_results.html | 113 |
| Tabela 56. Charakterystyka badań klinicznych (RCT) włączonych do analizy efektywności klinicznej OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} oraz OLOres _{5µg} vs placebo (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14) | 115 |
| Tabela 57. Charakterystyka badań klinicznych (RCT) włączonych do analizy efektywności klinicznej OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6) | 116 |
| Tabela 58. Charakterystyka badań klinicznych (RCT) włączonych do analizy efektywności klinicznej OLOres _{5µg} vs placebo (badania o akronimach 1222.11 oraz 1222.12)..... | 118 |
| Tabela 59. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań klinicznych (RCT) uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} oraz OLOres _{5µg} vs placebo (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 119 |
| Tabela 60. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań klinicznych (RCT) uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6) | 119 |
| Tabela 61. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań klinicznych (RCT) uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej OLOres _{5µg} vs placebo (badania o akronimach 1222.11 oraz 1222.12)..... | 120 |
| Tabela 62. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań klinicznych (RCT) uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} oraz OLOres _{5µg} vs placebo (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 120 |
| Tabela 63. Różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów włączonych do badań klinicznych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} oraz OLOres _{5µg} vs placebo (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 121 |
| Tabela 64. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań klinicznych (RCT) uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 122 |
| Tabela 65. Różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów włączonych do badań klinicznych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 123 |
| Tabela 66. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań klinicznych (RCT) uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej OLOres _{5µg} vs placebo (badania o akronimach 1222.11 oraz 1222.12)..... | 123 |
| Tabela 67. Różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów włączonych do badań klinicznych uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa OLOres _{5µg} vs placebo (badania o akronimach 1222.11 oraz 1222.12)..... | 124 |
| Tabela 68. Charakterystyki interwencji we włączonych do badań klinicznych (RCT) uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 124 |
| Tabela 69. Charakterystyki interwencji we włączonych do badań klinicznych (RCT) uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6) | 125 |
| Tabela 70. Charakterystyki interwencji we włączonych do badań klinicznych (RCT) uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej OLOres _{5µg} vs placebo (badania o akronimach 1222.11 oraz 1222.12)..... | 125 |
| Tabela 71. Zdefiniowanie punktów końcowych we włączonych randomizowanych badaniach klinicznych (RCT) uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} w ramach analizy głównej oraz dla porównania OLOres _{5µg} vs placebo w ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14) | 126 |
| Tabela 72. Zdefiniowanie punktów końcowych we włączonych do randomizowanych badań klinicznych (RCT) uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} w ramach analizy głównej (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 128 |
| Tabela 73. Zdefiniowanie punktów końcowych we włączonych do randomizowanych badań klinicznych (RCT) uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej OLOres _{5µg} vs placebo w ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa (badania o akronimach 1222.11 oraz 1222.12) | 130 |
| Tabela 74. Ocena możliwości przeprowadzenia agregacji danych z badań klinicznych (RCT) uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} | 131 |
| Tabela 75. Ocena możliwości przeprowadzenia agregacji danych z badań klinicznych (RCT) uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} | 132 |

| | |
|---|-----|
| Tabela 76. Ocena możliwości przeprowadzenia agregacji danych z badań klinicznych (RCT) uwzględnionych w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa OLOres _{5μg} vs placebo | 134 |
| Tabela 77. Ocena randomizowanych badań klinicznych o akronimach 1222.13 oraz 1222.14 w skali Jadad (porównanie OLOres _{5μg} vs FOR _{5μg} w ramach analizy głównej; porównanie OLOres _{5μg} vs placebo w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa)..... | 187 |
| Tabela 78. Ocena randomizowanych badań klinicznych o akronimach 1237.5 oraz 1237.6 w skali Jadad (porównanie OLOres _{5μg} vs TIOres _{5μg} w ramach analizy głównej)..... | 187 |
| Tabela 79. Ocena randomizowanych badań klinicznych o akronimach 1222.11 oraz 1222.12 w skali Jadad (porównanie OLOres _{5μg} vs placebo w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa)..... | 187 |
| Tabela 80. Badania nieopublikowane ze strony clinicaltrials.gov..... | 188 |
| Tabela 81. Badania nieopublikowane ze strony Zlecającego..... | 192 |
| Tabela 82. Publikacje włączone w ramach dodatkowej analizy efektywności klinicznej | 197 |
| Tabela 83. Skrócona charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do porównawczej dodatkowej analizy efektywności klinicznej OLOres _{5μg} vs TIOres _{5μg} (badania o akronimach 1237.5, 1237.6) | 198 |
| Tabela 84. Wartość FEV _{1peak0-3h} (populacja FAS); OLOres _{5μg} vs TIOres _{5μg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 200 |
| Tabela 85. Wartość FEV _{1trough} (populacja FAS); OLOres _{5μg} vs TIOres _{5μg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 201 |
| Tabela 86. Wartość FEV _{1AUC0-3h} (populacja FAS); OLOres _{5μg} vs TIOres _{5μg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 202 |
| Tabela 87. Wartość FVC _{peak0-3h} (populacja FAS); OLOres _{5μg} vs TIOres _{5μg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 203 |
| Tabela 88. Wartość FVC _{trough} (populacja FAS); OLOres _{5μg} vs TIOres _{5μg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 203 |
| Tabela 89. Wartość FVC _{AUC0-3h} (populacja FAS); OLOres _{5μg} vs TIOres _{5μg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 204 |
| Tabela 90. Średnia liczba zaostrzeń POChP w przeliczeniu na pacjenta w ciągu roku (populacja TS); OLOres _{5μg} vs TIOres _{5μg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6) | 206 |
| Tabela 91. Liczba pacjentów z zaostrzeniem POChP w ciągu roku (populacja TS); OLOres _{5μg} vs TIOres _{5μg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 206 |
| Tabela 92. Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP (populacja TS); OLOres _{5μg} vs TIOres _{5μg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 207 |
| Tabela 93. Ocena stopnia duszności w skali TDI (populacja FAS); OLOres _{5μg} vs TIOres _{5μg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 208 |
| Tabela 94. Poprawa oceny stopnia duszności w skali TDI względem wartości początkowych (populacja FAS); OLOres _{5μg} vs TIOres _{5μg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 209 |
| Tabela 95. Średnie zużycie leków ratunkowych w ciągu doby (populacja FAS); OLOres _{5μg} vs TIOres _{5μg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 209 |
| Tabela 96. Średnie zużycie leków ratunkowych w ciągu dnia (populacja FAS); OLOres _{5μg} vs TIOres _{5μg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 210 |
| Tabela 97. Średnie zużycie leków ratunkowych w ciągu nocy (populacja FAS); OLOres _{5μg} vs TIOres _{5μg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 211 |
| Tabela 98. Poprawa jakości życia w skali SGRQ w oparciu o analizę MMRM (populacja FAS); OLOres _{5μg} vs TIOres _{5μg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6) | 212 |
| Tabela 99. Wzrost oceny jakości życia w skali SGRQ względem wartości początkowych o co najmniej 4 jednostki (populacja FAS); OLOres _{5μg} vs TIOres _{5μg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 215 |
| Tabela 100. Stopień dyscypliny terapeutycznej (populacja TS); OLOres _{5μg} vs TIOres _{5μg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 215 |
| Tabela 101. Zgony (populacja TS); OLOres _{5μg} vs TIOres _{5μg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 217 |
| Tabela 102. Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane ogółem (populacja TS); OLOres _{5μg} vs TIOres _{5μg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 218 |
| Tabela 103. Infekcje i zakażenia (populacja TS); OLOres _{5μg} vs TIOres _{5μg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 218 |
| Tabela 104. Zaburzenia układu nerwowego (populacja TS); OLOres _{5μg} vs TIOres _{5μg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 220 |
| Tabela 105. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (populacja TS); OLOres _{5μg} vs TIOres _{5μg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6) | 220 |
| Tabela 106. Zaburzenia żołądka i jelit (populacja TS); OLOres _{5μg} vs TIOres _{5μg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 221 |

| | |
|--|------------|
| Tabela 107. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki podskórnej (populacja TS); OLOres_{5μg} vs TIOres_{5μg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6) | 222 |
| Tabela 108. Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania (populacja TS); OLOres_{5μg} vs TIOres_{5μg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6) | 222 |
| Tabela 109. Ciężkie zdarzenia niepożądane (populacja TS); OLOres_{5μg} vs TIOres_{5μg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6) | 223 |
| Tabela 110. Poważne zdarzenia niepożądane (populacja TS); OLOres_{5μg} vs TIOres_{5μg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6) | 225 |
| Tabela 111. Działania niepożądane związane z leczeniem (populacja TS); OLOres_{5μg} vs TIOres_{5μg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6) | 226 |
| Tabela 112. Zaburzenia sercowe ogółem (populacja TS); OLOres_{5μg} vs TIOres_{5μg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6) | 226 |
| Tabela 113. Jakiegokolwiek zdarzenia sercowe ogółem oraz MACE (populacja TS); OLOres_{5μg} vs TIOres_{5μg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6) | 227 |
| Tabela 114. Rezygnacje z leczenia (populacja TS); OLOres_{5μg} vs TIOres_{5μg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6) | 227 |
| Tabela 115. Zdarzeniu niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (populacja TS); OLOres_{5μg} vs TIOres_{5μg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6) | 228 |
| Tabela 116. Podsumowanie wyników porównania efektywności klinicznej OLOres_{5μg} vs TIOres_{5μg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6) | 229 |
| Tabela 117. Zestawienie zidentyfikowanych ograniczeń wraz z komentarzem | 233 |
| Tabela 118. Opis arkusza skali <i>Jadad</i> | 237 |
| Tabela 119. Kryteria oceny jakości danych według wytycznych GRADE | 237 |
| Tabela 120. Ocena nasilenia duszności w skali MRC | 237 |
| Tabela 121. Ocena jakości życia | 237 |
| Tabela 122. Opis metody obliczeń | 238 |

14. SPIS WYKRESÓW

| | |
|--|-----|
| Wykres 1. Diagram (PRISMA) opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla interwencji wnioskowanej (olodaterol w postaci roztworu do inhalacji)..... | 114 |
| Wykres 2. Wartość FEV _{1peak0-3} (populacja FAS) po 12 tygodniach; OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 135 |
| Wykres 3. Wartość FEV _{1peak0-3h} (populacja FAS) po 24 tygodniach; OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 135 |
| Wykres 4. Wartość FEV _{1peak0-3h} (populacja FAS) po 48 tygodniach; OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 136 |
| Wykres 5. Wartość FEV _{1trough} (populacja FAS) po 12 tygodniach; OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 136 |
| Wykres 6. Wartość FEV _{1trough} (populacja FAS) po 24 tygodniach; OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 136 |
| Wykres 7. Wartość FEV _{1trough} (populacja FAS) po 48 tygodniach; OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 137 |
| Wykres 8. Wartość FEV _{1AUC0-3h} (populacja FAS) po 12 tygodniach; OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 137 |
| Wykres 9. Wartość FEV _{1AUC0-3h} (populacja FAS) po 24 tygodniach; OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 137 |
| Wykres 10. Wartość FEV _{1AUC0-3h} (populacja FAS) po 48 tygodniach; OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 138 |
| Wykres 11. FVC _{peak0-3h} (populacja FAS) po 12 tygodniach; OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 138 |
| Wykres 12. Wartość FVC _{peak0-3h} (populacja FAS) po 24 tygodniach; OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 138 |
| Wykres 13. Wartość FVC _{peak0-3h} (populacja FAS) po 48 tygodniach; OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 139 |
| Wykres 14. Wartość FVC _{trough} (populacja FAS) po 12 tygodniach; OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 139 |
| Wykres 15. Wartość FVC _{trough} (populacja FAS) po 24 tygodniach; OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 139 |
| Wykres 16. Wartość FVC _{trough} (populacja FAS) po 48 tygodniach; OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 140 |
| Wykres 17. Wartość FVC _{AUC0-3h} (populacja FAS) po 12 tygodniach; OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 140 |
| Wykres 18. Wartość FVC _{AUC0-3h} (populacja FAS) po 24 tygodniach; OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 140 |
| Wykres 19. Wartość FVC _{AUC0-3h} (populacja FAS) po 48 tygodniach; OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 141 |
| Wykres 20. Średnia liczba jakichkolwiek zaostrzeń POChP w przeliczeniu na pacjenta w ciągu roku (populacja TS) po 48 tygodniach; OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 141 |
| Wykres 21. Średnia liczba umiarkowanych zaostrzeń POChP w przeliczeniu na pacjenta w ciągu roku (populacja TS) po 48 tygodniach; OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 141 |
| Wykres 22. Średnia liczba zaostrzeń POChP wymagających hospitalizacji w przeliczeniu na pacjenta w ciągu roku (populacja TS) po 48 tygodniach; OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 142 |
| Wykres 23. Ocena stopnia duszności w skali TDI (populacja FAS) po 12 tygodniach; OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 142 |
| Wykres 24. Ocena stopnia duszności w skali TDI (populacja FAS) po 24 tygodniach; OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 142 |
| Wykres 25. Ocena stopnia duszności w skali TDI (populacja FAS) po 48 tygodniach; OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 143 |
| Wykres 26. Zużycie leków ratunkowych ogółem w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie (populacja FAS); OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 143 |
| Wykres 27. Zużycie leków ratunkowych w ciągu dnia w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie (populacja FAS); OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 143 |

| | |
|--|-----|
| Wykres 28. Zużycie leków ratunkowych w ciągu nocy w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie (populacja FAS); OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)... | 144 |
| Wykres 29. Poprawa jakości życia ogółem w skali SGRQ w oparciu o analizę MMRM (populacja FAS) po 12 tygodniach; OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14) | 144 |
| Wykres 30. Poprawa jakości życia ogółem w skali SGRQ w oparciu o analizę MMRM (populacja FAS) po 24 tygodniach; OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14) | 144 |
| Wykres 31. Poprawa jakości życia ogółem w skali SGRQ w oparciu o analizę MMRM (populacja FAS) po 48 tygodniach; OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14) | 145 |
| Wykres 32. Zgony w czasie leczenia ogółem (populacja TS); OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 145 |
| Wykres 33. Zgony w okresie po leczeniu ogółem (populacja TS); OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 145 |
| Wykres 34. Zgony w okresie po zakończeniu badania ogółem (populacja TS); OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14) | 146 |
| Wykres 35. Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane ogółem (populacja TS); OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 146 |
| Wykres 36. Infekcje i zakażenia ogółem (populacja TS); OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 146 |
| Wykres 37. Zapalenie nosa i gardła (populacja TS); OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14) | 147 |
| Wykres 38. Infekcja górnych dróg oddechowych (populacja TS); OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 147 |
| Wykres 39. Zapalenie oskrzeli (populacja TS); OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 147 |
| Wykres 40. Zapalenie płuc (populacja TS); OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 148 |
| Wykres 41. Zaburzenia układu nerwowego ogółem (populacja TS); OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 148 |
| Wykres 42. Ból głowy (populacja TS); OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 148 |
| Wykres 43. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem (populacja TS); OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14) | 149 |
| Wykres 44. Zaostrzenia POChP (populacja TS); OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14) | 149 |
| Wykres 45. Kaszel (populacja TS); OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 149 |
| Wykres 46. Duszności (populacja TS); OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 150 |
| Wykres 47. Zaburzenia żołądka i jelit ogółem (populacja TS); OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 150 |
| Wykres 48. Biegunka (populacja TS); OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 150 |
| Wykres 49. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki podskórnej (populacja TS); OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 151 |
| Wykres 50. Ból pleców (populacja TS); OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 151 |
| Wykres 51. Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania (populacja TS); OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14) | 151 |
| Wykres 52. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (populacja TS); OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 152 |
| Wykres 53. Ciężkie zdarzenia niepożądane zagrażające życiu (populacja TS); OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14) | 152 |
| Wykres 54. Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do upośledzenia (populacja TS); OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14) | 152 |
| Wykres 55. Ciężkie zdarzenia niepożądane wymagające hospitalizacji (populacja TS); OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 153 |
| Wykres 56. Ciężkie zdarzenia niepożądane przedłużające hospitalizację (populacja TS); OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 153 |
| Wykres 57. Inne ciężkie zdarzenia niepożądane (populacja TS); OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 153 |
| Wykres 58. Zaistniałe w czasie leczenia ogółem (populacja TS); OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 154 |

| | |
|--|-----|
| Wykres 59. Ciężkie zdarzenia niepożądane, które były związane z zastosowanym leczeniem ogółem (populacja TS); OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 154 |
| Wykres 60. Ciężkie zdarzenia niepożądane, które były związane z procedurami zaprojektowania badania ogółem (populacja TS); OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 154 |
| Wykres 61. Zaburzenia sercowe ogółem (populacja TS); OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 155 |
| Wykres 62. Rezygnacje z udziału w badaniu (populacja TS); OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 155 |
| Wykres 63. Rezygnacje z leczenia z powodu wystąpienia co najmniej jednego AEs, zaistniałego w okresie leczenia (populacja TS); OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 155 |
| Wykres 64. Rezygnacje z leczenia z powodu działań niepożądanych ogółem (populacja TS); OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 156 |
| Wykres 65. Zdarzeniu niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (populacja TS); OLOres _{5µg} vs FOR _{24µg} ; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)..... | 156 |
| Wykres 66. Wartość FEV _{1peak0-3h} po 12 tygodniach (populacja FAS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 156 |
| Wykres 67. Wartość FEV _{1peak0-3h} po 24 tygodniach (populacja FAS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 157 |
| Wykres 68. Wartość FEV _{1peak0-3h} po 52 tygodniach (populacja FAS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 157 |
| Wykres 69. Wartość FEV _{1trough} po 12 tygodniach (populacja FAS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 157 |
| Wykres 70. Wartość FEV _{1trough} po 24 tygodniach (populacja FAS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 158 |
| Wykres 71. Wartość FEV _{1trough} po 52 tygodniach (populacja FAS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 158 |
| Wykres 72. Wartość FEV _{1AUC0-3h} po 12 tygodniach (populacja FAS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 158 |
| Wykres 73. Wartość FEV _{1AUC0-3h} po 24 tygodniach (populacja FAS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 159 |
| Wykres 74. Wartość FEV _{1AUC0-3h} po 52 tygodniach (populacja FAS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 159 |
| Wykres 75. Wartość FVC _{peak0-3h} po 12 tygodniach (populacja FAS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 159 |
| Wykres 76. Wartość FVC _{peak0-3h} po 24 tygodniach (populacja FAS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 160 |
| Wykres 77. Wartość FVC _{peak0-3h} po 52 tygodniach (populacja FAS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 160 |
| Wykres 78. Wartość FVC _{trough} po 12 tygodniach (populacja FAS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 160 |
| Wykres 79. Wartość FVC _{trough} po 24 tygodniach (populacja FAS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 161 |
| Wykres 80. Wartość FVC _{trough} po 52 tygodniach (populacja FAS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 161 |
| Wykres 81. Wartość FVC _{AUC0-3h} po 12 tygodniach (populacja FAS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 161 |
| Wykres 82. Wartość FVC _{AUC0-3h} po 24 tygodniach (populacja FAS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 162 |
| Wykres 83. Wartość FVC _{AUC0-3h} po 52 tygodniach (populacja FAS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 162 |
| Wykres 84. Średnia liczba jakichkolwiek zaostrzeń POChP w przeliczeniu na pacjenta w ciągu roku (populacja TS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 162 |
| Wykres 85. Średnia liczba umiarkowanych/poważnych zaostrzeń POChP w przeliczeniu na pacjenta w ciągu roku (populacja TS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 163 |
| Wykres 86. Średnia liczba poważnych zaostrzeń POChP w przeliczeniu na pacjenta w ciągu roku (populacja TS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 163 |
| Wykres 87. Liczba pacjentów z jakimkolwiek zaostrzeniem POChP w ciągu roku (populacja TS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 163 |

| | |
|---|-----|
| Wykres 88. Liczba pacjentów z umiarkowanym/poważnym zaostrzeniem POChP w ciągu roku (populacja TS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 164 |
| Wykres 89. Liczba pacjentów z poważnym zaostrzeniem POChP w ciągu roku (populacja TS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 164 |
| Wykres 90. Ocena stopnia duszności w skali TDI po 12 tygodniach (populacja FAS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 164 |
| Wykres 91. Ocena stopnia duszności w skali TDI po 24 tygodniach (populacja FAS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 165 |
| Wykres 92. Ocena stopnia duszności w skali TDI po 52 tygodniach (populacja FAS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 165 |
| Wykres 93. Poprawa oceny stopnia duszności w skali TDI względem wartości początkowych (populacja FAS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 165 |
| Wykres 94. Średnie zużycie leków ratunkowych w ciągu doby po 12 tygodniach (populacja FAS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 166 |
| Wykres 95. Średnie zużycie leków ratunkowych w ciągu doby po 24 tygodniach (populacja FAS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 166 |
| Wykres 96. Średnie zużycie leków ratunkowych w ciągu doby po 52 tygodniach (populacja FAS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 166 |
| Wykres 97. Średnie zużycie leków ratunkowych w ciągu dnia po 12 tygodniach (populacja FAS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 167 |
| Wykres 98. Średnie zużycie leków ratunkowych w ciągu dnia po 24 tygodniach (populacja FAS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 167 |
| Wykres 99. Średnie zużycie leków ratunkowych w ciągu dnia po 52 tygodniach (populacja FAS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 167 |
| Wykres 100. Średnie zużycie leków ratunkowych w ciągu nocy po 12 tygodniach (populacja FAS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 168 |
| Wykres 101. Średnie zużycie leków ratunkowych w ciągu nocy po 24 tygodniach (populacja FAS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 168 |
| Wykres 102. Średnie zużycie leków ratunkowych w ciągu nocy po 52 tygodniach (populacja FAS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 168 |
| Wykres 103. Poprawa jakości życia w skali SGRQ w oparciu o analizę MMRM – ogółem po 12 tygodniach (populacja FAS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 168 |
| Wykres 104. Poprawa jakości życia w skali SGRQ w oparciu o analizę MMRM – ogółem po 24 tygodniach (populacja FAS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 169 |
| Wykres 105. Poprawa jakości życia w skali SGRQ w oparciu o analizę MMRM – ogółem po 52 tygodniach (populacja FAS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 169 |
| Wykres 106. Poprawa jakości życia w skali SGRQ w oparciu o analizę MMRM – ocena objawów po 12 tygodniach (populacja FAS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 169 |
| Wykres 107. Poprawa jakości życia w skali SGRQ w oparciu o analizę MMRM – ocena objawów po 24 tygodniach (populacja FAS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 170 |
| Wykres 108. Poprawa jakości życia w skali SGRQ w oparciu o analizę MMRM – ocena objawów po 52 tygodniach (populacja FAS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 170 |
| Wykres 109. Poprawa jakości życia w skali SGRQ w oparciu o analizę MMRM – ocena aktywności po 12 tygodniach (populacja FAS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 170 |
| Wykres 110. Poprawa jakości życia w skali SGRQ w oparciu o analizę MMRM – ocena aktywności po 24 tygodniach (populacja FAS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 171 |
| Wykres 111. Poprawa jakości życia w skali SGRQ w oparciu o analizę MMRM – ocena aktywności po 52 tygodniach (populacja FAS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 171 |
| Wykres 112. Poprawa jakości życia w skali SGRQ w oparciu o analizę MMRM – ocena wpływu na życie po 12 tygodniach (populacja FAS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 171 |
| Wykres 113. Poprawa jakości życia w skali SGRQ w oparciu o analizę MMRM – ocena wpływu na życie po 24 tygodniach (populacja FAS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 172 |
| Wykres 114. Poprawa jakości życia w skali SGRQ w oparciu o analizę MMRM – ocena wpływu na życie po 52 tygodniach (populacja FAS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 172 |

| | |
|---|-----|
| Wykres 115. Wzrost oceny jakości życia w skali SGRQ względem wartości początkowych o co najmniej 4 jednostki (populacja FAS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 173 |
| Wykres 116. Stopień dyscypliny terapeutycznej – pominięcie dawki leku (populacja TS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 173 |
| Wykres 117. Stopień dyscypliny terapeutycznej - przyjęcie <80% dawek leku (populacja TS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 173 |
| Wykres 118. Stopień dyscypliny terapeutycznej - przyjęcie 80-100% dawek leku (populacja TS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 174 |
| Wykres 119. Zgony (populacja TS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 174 |
| Wykres 120. Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane ogółem (populacja TS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 174 |
| Wykres 121. Infekcje i zakażenia ogółem (populacja TS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 175 |
| Wykres 122. Zapalenie nosa i gardła (populacja TS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 175 |
| Wykres 123. Infekcja górnych dróg oddechowych (populacja TS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 175 |
| Wykres 124. Zapalenie płuc (populacja TS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 176 |
| Wykres 125. Zapalenie oskrzeli (populacja TS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 176 |
| Wykres 126. Grypa (populacja TS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 176 |
| Wykres 127. Infekcja dróg moczowych (populacja TS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 177 |
| Wykres 128. Zaburzenia układu nerwowego ogółem (populacja TS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 177 |
| Wykres 129. Ból głowy (populacja TS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 177 |
| Wykres 130. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem (populacja TS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 178 |
| Wykres 131. Ból głowy; OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 178 |
| Wykres 132. Dusznosć; OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 178 |
| Wykres 133. Kaszel; OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 179 |
| Wykres 134. Zaburzenia żołądka i jelit ogółem; OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 179 |
| Wykres 135. Biegunka; OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 179 |
| Wykres 136. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki podskórnej ogółem; OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 180 |
| Wykres 137. Ból pleców; OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 180 |
| Wykres 138. Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania ogółem; OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 180 |
| Wykres 139. Ból w klatce piersiowej; OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 181 |
| Wykres 140. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (populacja TS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 181 |
| Wykres 141. Ciężkie zdarzenia niepożądane zagrażające życiu (populacja TS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 181 |
| Wykres 142. Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do upośledzenia (populacja TS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 182 |
| Wykres 143. Ciężkie zdarzenia niepożądane wymagające hospitalizacji (populacja TS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 182 |
| Wykres 144. Ciężkie zdarzenia niepożądane przedłużające hospitalizację (populacja TS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 182 |
| Wykres 145. Inne ciężkie zdarzenia niepożądane (populacja TS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 183 |
| Wykres 146. Poważne zdarzenia niepożądane ogółem (populacja TS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 183 |
| Wykres 147. Poważne zaostrenie POChP (populacja TS); OLOres _{5µg} vs TIOres _{5µg} ; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6)..... | 183 |

| | |
|---|------------|
| Wykres 148. Poważne zapalenie płuc (populacja TS); OLOres_{5μg} vs TIOres_{5μg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6) | 184 |
| Wykres 149. Działania niepożądane związane z leczeniem ogółem (populacja TS); OLOres_{5μg} vs TIOres_{5μg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6) | 184 |
| Wykres 150. Zaburzenia sercowe ogółem (populacja TS); OLOres_{5μg} vs TIOres_{5μg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6) | 184 |
| Wykres 151. Ciężkie zaburzenia sercowe ogółem (populacja TS); OLOres_{5μg} vs TIOres_{5μg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6) | 185 |
| Wykres 152. Rezygnacje z leczenia ogółem (populacja TS); OLOres_{5μg} vs TIOres_{5μg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6) | 185 |
| Wykres 153. Rezygnacje z leczenia z powodu działań niepożądanych (populacja TS); OLOres_{5μg} vs TIOres_{5μg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6) | 185 |
| Wykres 154. Zdarzeniu niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (populacja TS); OLOres_{5μg} vs TIOres_{5μg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6) | 186 |
| Wykres 155. Zdarzeniu niepożądane prowadzące do przerwania leczenia - zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej oraz śródpiersia ogółem (populacja TS); OLOres_{5μg} vs TIOres_{5μg}; (badania o akronimach 1237.5 oraz 1237.6) | 186 |