

Analiza efektywności klinicznej  
dla produktu leczniczego  
Spiolto<sup>®</sup>  
Respimat<sup>®</sup> (tiotropium/olodaterol)  
w leczeniu podtrzymującym  
pacjentów z przewlekłą  
obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Institut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

[www.inar.pl](http://www.inar.pl)

Kraków, luty 2016



## SPIS TREŚCI

<b>Spis Treści .....</b>	<b>2</b>
<b>Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....</b>	<b>7</b>
<b>Indeks skrótów.....</b>	<b>8</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>10</b>
<b>1. Metodyka .....</b>	<b>18</b>
1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej.....	18
1.2. Pytanie kliniczne.....	19
1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu.....	20
1.4. Metody identyfikacji badań.....	24
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych.....	24
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych.....	25
1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych.....	26
1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych.....	27
1.6. Ocena jakości danych .....	27
1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna .....	27
1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna .....	28
1.7. Analiza ilościowa .....	29
1.7.1. Parametry efektywności klinicznej.....	29
1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych .....	29
1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych.....	29
1.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (time-to-event) .....	29
1.8. Metaanaliza statystyczna .....	30
1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy .....	30
1.8.2. Analiza heterogeniczności .....	30
1.8.3. Wybór modelu oceny efektu.....	31
1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich.....	31
1.9. Porównanie pośrednie .....	32
<b>2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....</b>	<b>35</b>
<b>3. Wyniki wyszukiwania przeglądu systematycznego badań pierwotnych .....</b>	<b>39</b>
<b>4. Analiza porównawcza efektywności klinicznej TIO/OLO z TIO u pacjentów z POChP – porównanie bezpośrednie.....</b>	<b>41</b>
4.1. Wyniki wyszukiwania publikacji .....	41
4.2. Heterogeniczność metodologiczna .....	44
4.3. Charakterystyka wyjściowa populacji.....	45
4.4. Charakterystyka interwencji.....	49
4.5. Heterogeniczność kliniczna .....	49
4.6. Skuteczność kliniczna .....	50
4.6.1. Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV <sub>1</sub> ).....	55



4.6.1.1.	Wartość FEV <sub>1</sub> trough .....	55
4.6.1.2.	Wartość FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-3h</sub> .....	56
4.6.1.3.	Wartość FEV <sub>1</sub> peak .....	58
4.6.2.	Natężona pojemność życiowa (FVC) .....	59
4.6.2.1.	Wartość FVC trough .....	59
4.6.2.2.	Wartość FVC <sub>AUC<sub>0-3h</sub></sub> .....	61
4.6.2.3.	Wartość FVC peak .....	62
4.6.3.	Nasilenia duszności według wskaźnika TDI (TDI focal score) .....	63
4.6.3.1.	Różnice wyników końcowych .....	64
4.6.3.2.	Klinicznie istotna poprawa wskaźnika TDI .....	65
4.6.4.	Stosowanie leków ratunkowych .....	66
4.6.5.	Jakość życia wg SGRQ .....	69
4.6.5.1.	Różnice wyników końcowych .....	69
4.6.5.2.	Poprawa jakości życia istotna klinicznie .....	73
4.6.6.	Zaostrzenia POChP .....	75
4.6.7.	Stopień dyscypliny terapeutycznej .....	77
4.7.	Bezpieczeństwo .....	79
4.7.1.	Ocena bezpieczeństwa po 12 tygodniach (OTEMTO1, OTEMTO2) .....	80
4.7.1.1.	Zgony .....	80
4.7.1.2.	Utrata pacjentów z badania .....	81
4.7.1.3.	Zdarzenia niepożądane ogółem .....	82
4.7.1.4.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem .....	82
4.7.1.5.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia .....	83
4.7.1.6.	Ciężkie zdarzenia niepożądane .....	83
4.7.1.7.	Poważne zdarzenia niepożądane .....	84
4.7.1.8.	Infekcje i zakażenia .....	85
4.7.1.9.	Zaburzenia układu nerwowego .....	86
4.7.1.10.	Zaburzenia naczyniowe .....	87
4.7.1.11.	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia .....	88
4.7.1.12.	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem .....	90
4.7.1.13.	Parametry życiowe .....	90
4.7.1.	Ocena bezpieczeństwa po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2) .....	91
4.7.1.1.	Zgony .....	91
4.7.1.2.	Utrata pacjentów z badania .....	91
4.7.1.3.	Zdarzenia niepożądane ogółem .....	92
4.7.1.4.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem lub zaistniałe w okresie leczenia .....	93
4.7.1.5.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia .....	94
4.7.1.6.	Ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane zagrażające życiu, prowadzące do upośledzenia, wymagające hospitalizacji, przedłużające hospitalizację oraz inne zdarzenia niepożądane .....	94
4.7.1.7.	Poważne zdarzenia niepożądane .....	96
4.7.1.8.	Infekcje i zakażenia .....	98
4.7.1.9.	Zaburzenia układu nerwowego .....	100
4.7.1.10.	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia .....	101
4.7.1.11.	Zaburzenia żołądka i jelit .....	103
4.7.1.12.	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem .....	103
4.7.1.13.	Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania .....	105
4.7.1.14.	Zaburzenia naczyniowe .....	105
4.7.1.15.	Zdarzenia sercowe .....	106
4.7.1.16.	Parametry życiowe i wyniki laboratoryjne .....	106
5.	Porównanie pośrednie metodą sieciową (MTC) .....	107
5.1.	Wyszukiwanie i uwzględnione badania włączone do porównania pośredniego .....	107
5.1.1.	Metodologia badań włączonych do porównania pośredniego metodą MTC .....	108
5.1.2.	Opis populacji badań włączonych do porównania pośredniego metodą MTC .....	112
5.1.3.	Opis interwencji w badaniach włączonych do porównania pośredniego metodą MTC .....	117
5.1.4.	Opis punktów końcowych w badaniach włączonych do porównania pośredniego metodą MTC .....	123
5.1.5.	Wnioski .....	131
5.2.	Wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego metodą MTC .....	131

5.2.1.	Skuteczność kliniczna.....	133
5.2.1.1.	Wartość FEV <sub>1</sub> trough.....	133
5.2.1.2.	Wartość FVC trough.....	134
5.2.1.3.	Nasilenie duszności wg TDI.....	134
5.2.1.4.	Klinicznie istotna poprawa wskaźnika TDI.....	135
5.2.1.5.	Zużycie leków ratunkowych w ciągu dnia, nocy oraz doby.....	135
5.2.1.6.	Jakość życia wg SGRQ.....	137
5.2.1.7.	Poprawa jakości życia w skali SGRQ istotna klinicznie.....	137
5.2.1.8.	Zaostrzenia POChP.....	138
5.2.2.	Bezpieczeństwo.....	139
5.2.2.1.	Utrata pacjentów z badania ogółem.....	139
5.2.2.2.	Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych.....	140
5.2.2.3.	Zdarzenia niepożądane ogółem.....	140
5.2.2.4.	Zgony.....	141
5.2.2.5.	Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	141
5.2.2.6.	Poważne zdarzenia niepożądane.....	142
5.2.2.7.	Poszczególne zdarzenia niepożądane.....	142
5.3.	Wyniki porównania pośredniego – analiza wrażliwości.....	146
5.3.1.	Skuteczność kliniczna.....	146
5.3.1.1.	Wartość FEV <sub>1</sub> trough.....	146
5.3.1.2.	Wartość FVC trough.....	147
5.3.1.3.	Nasilenie duszności wg TDI.....	147
5.3.1.4.	Zużycie leków ratunkowych w ciągu doby.....	148
5.3.2.	Bezpieczeństwo.....	149
5.3.2.1.	Utrata pacjentów z badania ogółem.....	149
5.3.2.2.	Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych.....	149
5.3.2.3.	Zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zgony.....	150
5.3.2.4.	Poszczególne zdarzenia niepożądane.....	150
6.	Dodatkowa analiza skuteczności klinicznej TIO/OLO.....	152
6.1.	Analiza skuteczności klinicznej TIO/OLO w porównaniu z TIO ( <i>post hoc analysis</i> ).....	152
6.1.1.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	152
6.1.2.	Charakterystyka interwencji.....	154
6.1.3.	Skuteczność kliniczna.....	155
6.1.3.1.	Grupa pacjentów stosujących wcześniej LAMA lub LABA.....	155
6.1.3.2.	Grupa pacjentów niestosujących wcześniej LAMA lub LABA.....	156
6.1.3.3.	Analiza skuteczności w pozostałych podgrupach.....	157
6.2.	Analiza skuteczności klinicznej TIO/OLO vs FLU/SAL - porównanie bezpośrednie.....	157
6.2.1.	Charakterystyka wyjściowa.....	159
6.2.2.	Charakterystyka interwencji.....	161
6.2.3.	Skuteczność kliniczna.....	162
6.2.3.1.	Wartość FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-12h</sub> , FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-24h</sub> , FEV <sub>1</sub> AUC <sub>12-24h</sub> .....	163
6.2.3.2.	Wartość FEV <sub>1</sub> trough.....	164
6.2.3.3.	Wartość FEV <sub>1</sub> peak.....	165
7.	Compliance w POChP.....	166
8.	Poszerzona ocena profilu bezpieczeństwa.....	167
8.1.	Cel.....	167
8.2.	Zakres analizy bezpieczeństwa.....	167
8.3.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Spiolto® Respimat®.....	168
8.4.	Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLW MiPB.....	174
8.5.	Dane o bezpieczeństwie z badań niespełniających kryteriów włączenia do przeglądu.....	174
8.5.1.	Wyniki badań TONADO1 oraz TONADO2 (TIO/OLO 2,5/5 µg vs TIO/OLO 5/5 µg).....	175
8.5.2.	Wyniki badania porównującego TIO/OLO z FLU/SAL.....	176

8.5.2.1.	Utrata pacjentów z badania (ogółem, z powodu braku skuteczności) .....	177
8.5.2.2.	Zdarzenia niepożądane (AEs) ogółem.....	177
8.5.2.3.	Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem .....	178
8.5.2.4.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia .....	178
8.5.2.5.	Ciężkie zdarzenia niepożądane .....	179
8.5.2.6.	Poważne zdarzenia niepożądane.....	179
8.5.2.7.	Ciężkie zdarzenia niepożądane zakończone zgonem.....	180
8.5.2.8.	Poszczególne AEs występujące u >3% pacjentów ogółem .....	180
<b>9.</b>	<b>Wnioski.....</b>	<b>182</b>
9.1.	Wnioski z analizy efektywności klinicznej .....	182
9.2.	Wnioski z dodatkowej analizy skuteczności .....	185
9.3.	Wnioski z poszerzonej oceny bezpieczeństwa .....	186
<b>10.</b>	<b>Ograniczenia .....</b>	<b>188</b>
<b>11.</b>	<b>Dyskusja .....</b>	<b>192</b>
11.1.	Wyszukiwanie.....	192
11.2.	Wybór komparatora.....	194
11.3.	Subpopulacje .....	194
11.4.	Wiarygodność zewnętrzna .....	195
11.5.	Wiarygodność wewnętrzna .....	196
<b>12.</b>	<b>Załączniki .....</b>	<b>198</b>
12.1.	Strategia wyszukiwania .....	198
12.2.	Wykresy przeprowadzonych metaanaliz.....	213
12.3.	Sieci połączeń dla poszczególnych punktów analizy skuteczności klinicznej .....	270
12.4.	Modele zastosowane w MTC .....	281
12.5.	Charakterystyka badań klinicznych uwzględnionych w porównaniu pośrednim (MTC) .....	285
12.6.	Szczegółowe dane do analizy MTC.....	347
12.6.1.	<i>Skuteczność kliniczna</i> .....	348
12.6.1.1.	Wartość FEV <sub>1</sub> trough .....	348
12.6.1.2.	Wartość FVC trough.....	350
12.6.2.	<i>Nasilenie duszności wg wskaźnika TDI</i> .....	351
12.6.2.1.	Klinicznie istotna poprawa wskaźnika TDI.....	353
12.6.2.2.	Zużycie leków ratunkowych w ciągu dnia.....	353
12.6.2.3.	Zużycie leków ratunkowych w ciągu nocy.....	354
12.6.2.4.	Zużycie leków ratunkowych w ciągu doby.....	354
12.6.2.5.	Jakość życia w skali SGRQ.....	356
12.6.2.6.	Poprawa jakości życia w skali SGRQ istotna klinicznie.....	358
12.6.3.	<i>Ocena zaostreżeń</i> .....	359
12.6.4.	<i>Bezpieczeństwo</i> .....	359
12.6.4.1.	Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych.....	359
12.6.4.2.	Poszczególne zdarzenia niepożądane.....	363
12.7.	Szczegółowe wyniki porównania pośredniego MTC .....	367
12.7.1.	<i>Skuteczność kliniczna</i> .....	368
12.7.2.	<i>Bezpieczeństwo</i> .....	373
12.7.3.	<i>Skuteczność kliniczna – wyniki analizy wrażliwości</i> .....	378
12.7.4.	<i>Bezpieczeństwo – wyniki analizy wrażliwości</i> .....	380
12.8.	Charakterystyka punktów końcowych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim.....	383
12.9.	Diagram wyszukiwania publikacji.....	388
12.10.	Ocena w skali Jadad.....	389
12.11.	Formularze ekstrakcji danych.....	402

<b>13. Piśmiennictwo .....</b>	<b>406</b>
13.1. Metodyka .....	406
13.2. Piśmiennictwo do analizy głównej .....	407
13.3. Piśmiennictwo do dodatkowej analizy skuteczności klinicznej .....	410
13.4. Piśmiennictwo do poszerzonej analizy bezpieczeństwa .....	411
13.5. Piśmiennictwo do przeglądów systematycznych .....	411
13.6. Piśmiennictwo do wniosków .....	411
13.7. Piśmiennictwo do ograniczeń i dyskusji .....	411
13.8. Badania wyłączone z analizy głównej .....	412
<b>14. Spis tabel .....</b>	<b>428</b>
<b>15. Spis wykresów .....</b>	<b>436</b>

## LISTA OSÓB ZANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

### Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Funkcja	Udział
[REDACTED]	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Opracowanie strategii wyszukiwania</li> <li>▪ Przeszukiwanie baz danych</li> <li>▪ Selekcja badań do analizy</li> <li>▪ Metodyka</li> <li>▪ Analiza wyników</li> <li>▪ Streszczenia i wnioski</li> <li>▪ Dyskusja i ograniczenia</li> <li>▪ Nadzór merytoryczny</li> <li>▪ Ekstrakcja danych</li> <li>▪ Synteza jakościowa i ilościowa wyników</li> <li>▪ Ocena zgodnie z GRADE</li> <li>▪ Opracowanie dokumentu</li> </ul>
[REDACTED]	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przeszukiwanie baz danych</li> <li>▪ Selekcja badań do analizy</li> <li>▪ Poszerzona ocena bezpieczeństwa</li> <li>▪ Dodatkowa ocena skuteczności</li> <li>▪ Ekstrakcja danych</li> <li>▪ Opis przeglądów systematycznych</li> <li>▪ Wnioski</li> </ul>
[REDACTED]	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Metodyka analizy pośredniej</li> <li>▪ Obliczenie i opracowanie wyników metodą MTC</li> </ul>
[REDACTED]	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Metodyka analizy pośredniej</li> <li>▪ Obliczenie i opracowanie wyników metodą MTC</li> </ul>
[REDACTED]	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Metodyka analizy pośredniej</li> <li>▪ Obliczenie i opracowanie wyników metodą MTC</li> </ul>
[REDACTED]	[REDACTED]	Współtworzenie koncepcji merytorycznej
[REDACTED]	[REDACTED]	Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Data zakończenia analizy: luty 2016 r.

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

#### Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

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

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AEs</b>	Zdarzenia niepożądane
<b>AHRQ</b>	<i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AUC</b>	Pole powierzchni pod krzywą (ang. <i>area under curve</i> )
<b>AUC<sub>t</sub></b>	Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w czasie (ang. <i>area under the concentration-time curve from time zero to the last sample with quantifiable drug concentration</i> )
<b>AUC<sub>0-3h</sub>FEV<sub>1</sub></b>	Pole pod krzywą dla FEV <sub>1</sub> w czasie 0-3 godzin po dawce
<b>Bd</b>	Brak danych w publikacjach źródłowych
<b>BMI</b>	Wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i> )
<b>CSR</b>	Protokół badania (ang. <i>clinical study reports</i> )
<b>CRD</b>	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
<b>DPI</b>	Inhalatory proszkowe (ang. <i>dry powder inhaler</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EMTREE</b>	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
<b>FDA</b>	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
<b>FEV<sub>1</sub></b>	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. <i>Forced Expiratory Volume in 1 second</i> )
<b>FLU</b>	flutykazon
<b>FOR</b>	formoterol
<b>FVC</b>	Natężona pojemność życiowa (ang. <i>Forced Vital Capacity</i> )
<b>GLY</b>	glikopironium
<b>GRADE</b>	Skala oceny siły dowodów (ang. <i>Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation Working Group</i> )
<b>HR</b>	Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>IND</b>	indakaterol
<b>IRR</b>	Częstotliwość względna (ang. <i>incidence risk ratio</i> )
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>intention to treat analysis</i> )
<b>IQR</b>	Rozstęp ćwiartkowy (ang. <i>interquartile range</i> )
<b>IVRS/IWRS</b>	<i>Interactive Voice Response System/Interactive Web Response System</i>
<b>L</b>	Litr
<b>LABA</b>	Długo działający agonista receptora $\beta_2$ -adrenergicznego (ang. <i>Long-acting <math>\beta_2</math> Agonist</i> )
<b>LAMA</b>	Długo działający antagonist receptorów muskarynowych (ang. <i>Long-acting Muscarinic Antagonist</i> )
<b>MACE</b>	Poważne sercowe zdarzenia niepożądane (ang. <i>major adverse cardiac events</i> )
<b>MD</b>	Różnica średniej zmiany (ang. <i>mean difference</i> )
<b>MDI, MDA</b>	Inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (ang. <i>meterd-dose inhaler, metered-dose aerosol</i> )
<b>MedDRA</b>	Klasyfikacja układów i narządów
<b>N</b>	Liczba pacjentów w badaniu / grupie badania
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpiło oceniane zdarzenie
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>NNT</b>	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił oceniany punkt końcowy u jednego z nich (ang. <i>number needed to treat</i> )



Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

<b>OIP</b>	Produkty lecznicze wdychane wziewnie (ang. <i>orally inhaled products</i> )
<b>OLO</b>	olodaterol
<b>OR</b>	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
<b>PEF</b>	Szczytowy przepływ wydechowy (ang. <i>Peak Expiratory Flow</i> )
<b>PICOS</b>	Populacja (ang. <i>Population</i> ), interwencja (ang. <i>Intervention</i> ), komparator (ang. <i>Comparison</i> ), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i> ), typ badania (ang. <i>Study</i> )
<b>pMDI</b>	Inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (ang. <i>pressurized metered dose inhaler</i> )
<b>POChP</b>	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
<b>PPA</b>	Populacja zgodna z protokołem badania (ang. <i>per protocol analysis</i> )
<b>RCT</b>	Badanie z grupą kontrolną i randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>Rozporządzenie</b>	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 (Dz.U. 2012 poz. 388).
<b>SAEs</b>	Ciężkie zdarzenia niepożądane
<b>SAL</b>	salmeterol
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
<b>SE</b>	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i> )
<b>SGRQ</b>	Skala oceny jakości życia (ang. <i>St. Georges Respiratory Questionnaire</i> )
<b>TDI</b>	Wskaźnik oceny nasilenia duszności (ang. <i>Transition Dyspnoea Index focal score</i> )
<b>TIO</b>	tiotropium
<b>UMEC</b>	umeklidynium
<b>URPLWMIpB</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>wGKS</b>	wziewne glikokortykosteroidy
<b>VIL</b>	wilanterol



## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (substancja czynna: tiotropium w postaci bromku jednowodnego/olodaterol w postaci chlorowodoru w jednym inhalatorze, TIO/OLO, roztwór do inhalacji) stosowanego jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą, obturacyjną chorobą płuc (POChP) z innymi lekami refundowanymi w Polsce w POChP, z monoterapią, terapią skojarzoną, produktem złożonym (tiotropium, tiotropium+formoterol, tiotropium+salmeterol, tiotropium+indakaterol, flutikazon/salmeterol) oraz dodatkowo produktami złożonymi nierefundowanymi w Polsce (indakaterol/glikopironium, umeklidynium/wilanterol).

Analiza kliniczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego (APD) przedstawioną w osobnym dokumencie.

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

### Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych technologii przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

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

W procesie wyszukiwania odnaleziono 4 randomizowane badania kliniczne porównujące leczenie produktem złożonym, zawierającym tiotropium i olodaterol w jednym inhalatorze (TIO/OLO) z leczeniem z zastosowaniem tiotropium (TIO) [komparator główny]. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono natomiast badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną ocenianej interwencji z pozostałymi komparatorami [TIO+FOR, TIO+SAL, TIO+IND, FLU/SAL, IND/GLY, UMEC/VIL – komparatory dodatkowe] w przedmiotowym wskazaniu. Zdecydowano, zatem o próbie przeprowadzenia porównania pośredniego metodą MTC przez wspólną referencję – tj. przez tiotropium. W tym celu zmodyfikowano kryteria włączenia pod kątem odnalezienia badań bezpośrednio porównujących: TIO+FOR, TIO+SAL, TIO+IND, FLU/SAL, IND/GLY, UMEC/VIL z TIO. Ponadto w celu odzwierciedlenia w pełni dostępnego zakresu dowodów naukowych poszukiwano również badań, w których oceniano pomiędzy sobą komparatory dodatkowe. Po modyfikacji kryteriów włączenia odnaleziono łącznie 17 randomizowanych prób klinicznych porównujących komparatory dodatkowe z TIO oraz 8 badań, w których porównywane są ze sobą komparatory dodatkowe, w których zastosowano następujące schematy leczenia - UMEC/VIL vs FLU/SAL, IND/GLY vs FLU/SAL, IND/GLY vs TIO+FOR, TIO+IND vs FLU/SAL oraz UMEC/VIL vs TIO+IND.

Przeszukano bazy Medline (via PubMed), Embase i Cochrane Library oraz zalecane źródła dodatkowe, poszukując badań opublikowanych do lutego 2016 roku.

Przeprowadzono również przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych. Na stronie *clinicaltrials.gov* oraz na stronach internetowych producentów leków prowadzących dostępne *on-line* rejestry badań klinicznych (*Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Novartis, AstraZeneca*) poszukiwano również nieopublikowanych badań klinicznych.

Poszerzoną ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono również badania kliniczne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej (badania RCT porównujące ocenianą interwencję z TIO/OLO w innej dawce niż dawka zarejestrowana).

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

Obliczeń dokonano przy użyciu pakietu statystycznego StatsDirect® 3.0.128 oraz pakietu statystycznego R 3.1.2.

W celu przeprowadzenia porównania pośredniego w zależności od struktury danych w analizie ilościowej wykorzystywano jedno z dwóch podejść: metaanalizę sieciową (MTC, *Mixed Treatment Comparison*) lub porównanie pośrednie przez wspólny komparator metodą Buchera.

### Wyniki wyszukiwania w ramach analizy efektywności klinicznej

W procesie wyszukiwania odnaleziono 4 randomizowane badania kliniczne porównujące leczenie produktem złożonym, zawierającym tiotropium i olodaterol w jednym inhalatorze (TIO/OLO) z leczeniem z zastosowaniem tiotropium (TIO) – komparator główny (*Buhl 2015, Singh 2015*). W publikacji *Buhl 2015* zostały zestawione wyniki dwóch randomizowanych prób klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym, zawierającym tiotropium i olodaterol (TIO/OLO) z tiotropium (TIO) o akronimach *TONADO1* oraz *TONADO2* w długim okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie. Natomiast w publikacji *Singh 2015* przedstawiono wyniki 2 randomizowanych prób klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo analizowanej interwencji w krótkim okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni (*OTEMTO1, OTEMTO2*).

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono natomiast badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną ocenianej interwencji z pozostałymi komparatorami [TIO+FOR, TIO+SAL, TIO+IND, FLU/SAL, IND/GLY, UMEC/VIL – komparatory dodatkowe] w przedmiotowym wskazaniu. Po modyfikacji kryteriów włączenia odnaleziono łącznie 17 randomizowanych prób klinicznych porównujących komparatory dodatkowe z TIO oraz 8 badań, w których porównywane są ze sobą komparatory dodatkowe.

Odnaleziono następujące badania RCT bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną komparatorów (UMEC/VIL, IND/GLY, TIO+FOR, TIO+SAL, TIO+IND, FLU/SAL) z tiotropium w populacji dorosłych pacjentów z POChP:

- 2 badania, porównujące efektywność kliniczną tiotropium podawanego w skojarzeniu z formoterolem (TIO+FOR) z tiotropium (TIO) (*Vogelmeier 2008, Tashkin 2009*);
- 1 badanie, w którym bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną tiotropium podawanego w skojarzeniu z salmeterolem (TIO+SAL) z tiotropium (TIO) (*Aaron 2007*);
- 3 badania, porównujące efektywność kliniczną tiotropium podawanego w skojarzeniu z indakaterolem (TIO+IND) z tiotropium (TIO) (*INTRUST-1, INTRUST-2, Hoshino 2014*);
- 4 badania, w których porównywano efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym zawierającym flutikazon i salmeterol (FLU/SAL) z tiotropium (TIO) (*Cazzola 2007, INSPIRE, SCO40034, Hoshino 2013*);
- 4 badania, w których bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym zawierającym indakaterol i glikopirionium (IND/GLY) z tiotropium (TIO) (*SPARK, SHINE, ARISE, CQVA149A2339*);
- 3 próby kliniczne porównujące efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym zawierającym umeklidynium i wilanterol (UMEC/VIL) z tiotropium (TIO) (*Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014*).

Natomiast w przypadku wyszukiwania badań porównujących pomiędzy sobą interwencje będące komparatorami dodatkowymi odnaleziono badania, których zastosowano następujące schematy leczenia - UMEC/VIL vs FLU/SAL, IND/GLY vs FLU/SAL, IND/GLY vs TIO+FOR, TIO+IND vs FLU/SAL oraz UMEC/VIL vs TIO+IND:

- 2 badania, porównujące efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym zawierającym indakaterol i glikopirionium (IND/GLY) z produktem złożonym zawierającym flutikazon i salmeterol (FLU/SAL) (*ILLUMINATE, LANTERN*);
- 1 badanie porównujące efektywność kliniczną tiotropium podawanego w skojarzeniu z indakaterolem (TIO+IND) z produktem złożonym zawierającym flutikazon i salmeterol (FLU/SAL) (*Hoshino 2015*);
- 1 badanie, porównujące efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym zawierającym indakaterol i glikopirionium (IND/GLY) z tiotropium podawanego w skojarzeniu z formoterolem (TIO+FOR) (*QUANTIFY*);
- 3 próby kliniczne porównujące efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym zawierającym umeklidynium i wilanterol (UMEC/VIL) z produktem złożonym zawierającym flutikazon i salmeterol (FLU/SAL) (*Singh 2015, Donohue 2015a, Donohue 2015b*);

- 1 badanie porównujące efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym zawierającym umeklidynium i wilanterol (UMEC/VIL) z tiotropium podawanym w skojarzeniu z indakaterolem (TIO+IND) (DB2116961).

Nie zidentyfikowano 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.

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

#### Wyniki przeglądu systematycznego badań pierwotnych: porównanie bezpośrednie TIO/OLO vs TIO

Odnaleziono 4 opublikowane badania RCT (*TONADO1*, *TONADO2*, *OTEMTO1*, *OTEMTO2*), w których bezpośrednio porównano efektywność kliniczną TIO/OLO w dawce 5/5  $\mu\text{g}$  z interwencją polegającą na inhalacji TIO w dawce 5  $\mu\text{g}$ . W próbach klinicznych *TONADO1* oraz *TONADO2* porównano skuteczności oraz bezpieczeństwa TIO/OLO vs TIO, w 52-tygodniowym okresie obserwacji w populacji pacjentów z POChP w stopniu zaostrzenia od umiarkowanego do ciężkiego lub bardzo ciężkiego. Natomiast w badaniach *OTEMTO1* oraz *OTEMTO2* porównano skuteczności oraz bezpieczeństwa TIO/OLO vs TIO, w 12-tygodniowym okresie obserwacji w populacji pacjentów z POChP w stopniu zaostrzenia od umiarkowanego do ciężkiego.

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

W odniesieniu do okresu obserwacji (skuteczność), w niniejszej analizie zaprezentowano wyniki po 12 tygodniach leczenia (*TONADO1*, *TONADO2*, *OTEMTO1*, *OTEMTO2*), a następnie po 24 i 52 tygodniach leczenia w badaniach *TONADO1* i *TONADO2*.

Autorzy analizy klinicznej uznali za zasadne przeprowadzenie ilościowej metaanalizy wyników w zakresie skuteczności czterech badań po 12 tygodniach leczenia, natomiast w przypadku badań długookresowych *TONADO1* oraz *TONADO2* przeprowadzono dodatkowo ilościowe metaanalizy wyników w dwóch okresach obserwacji: po 24 tygodniach oraz po 52 tygodniach leczenia.

Dane dotyczące bezpieczeństwa zostały przedstawione osobno dla dwóch okresów obserwacji: 12 tyg. (*OTEMTO1*, *OTEMTO2*) oraz 52 tyg. (*TONADO1*, *TONADO2*). Zarówno dla 12, jak i 52-tygodniowego okresu obserwacji zostały przeprowadzone ilościowe metaanalizy wyników dwóch badań.

Wszystkie badania włączone do porównania bezpośredniego TIO/OLO vs TIO (*TONADO 1*, *TONADO 2*, *OTEMTO1*, *OTEMTO2*) są badaniami wielośrodkowymi z randomizacją, w których zastosowano podwójne zaślepienie (*double-blind*). Badania zostały przeprowadzone w schemacie grup równoległych. Włączone do analizy badania cechowały się wysoką wiarygodnością wewnętrzną oraz dużą liczebnością próby.

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, że leczenie tiotropium podawanym w jednym inhalatorze z olodaterolem jest względem tiotropium terapią o lepszej skuteczności w zakresie poprawy czynności płuc, ocenianej na podstawie parametrów spirometrycznych. Na podstawie przeprowadzonych metaanaliz wykazano, że u pacjentów leczonych TIO/OLO uzyskano znamienne statystyczną poprawę względem pacjentów leczonych TIO w zakresie:

- wartości  $FEV_1$  *trough*, o 0,06 (95% CI: 0,04; 0,07); 0,06 (95% CI: 0,04; 0,08) oraz 0,06 (95% CI: 0,04; 0,08) litrów, odpowiednio po 12, 24, jak i 52 tygodniach leczenia;
- wartości  $FEV_{1AUC0-3h}$ , o 0,12 (95% CI: 0,10; 0,13); 0,11 (95% CI: 0,09; 0,13) oraz 0,11 (95% CI: 0,10; 0,13) litrów, odpowiednio po 12, 24 i 52 tygodniach leczenia po 12, 24, jak i 52 tygodniach leczenia;
- wartości  $FEV_{1peak0-3h}$ , o 0,11 (95% CI: 0,10; 0,13); 0,11 (95% CI: 0,09; 0,13) oraz 0,11 (95% CI: 0,09; 0,13) litrów, odpowiednio po 12, 24, jak i 52 tygodniach leczenia;
- wartości FVC *trough*, o 0,08 (95% CI: 0,03 0,12); 0,07 (95% CI: 0,04; 0,11) oraz 0,08 (95% CI: (0,05; 0,12) litrów, odpowiednio po 12, 24 i 52 tygodniach leczenia;

- wartości  $FVC_{AUC0-3h}$ , o 0,16 (95% CI: 0,14; 0,19), 0,15 (95% CI: 0,12; 0,18) oraz 0,17 (95% CI: 0,13; 0,20) litrów, odpowiednio po 12, 24 i 52 tygodniach leczenia;
- wartości  $FVC_{peak0-3h}$ , o 0,16 (95% CI: 0,13; 0,19); 0,14 (95% CI: 0,11; 0,18), oraz 0,16 (95% CI: 0,12; 0,20), odpowiednio po 12, 24 i 52 tygodniach leczenia.

Wynik przeprowadzonej agregacji danych z badań *TONADO1*, *TONADO2*, *OTEMTO1* oraz *OTEMTO2* wskazuje, iż zastosowanie TIO/OLO zamiast TIO wiąże się z istotnie z większą średnią poprawą w zakresie nasilenia duszności po 12 tygodniach leczenia. Różnica pomiędzy grupami wynosi 0,49 (95% CI: 0,27; 0,71). U pacjentów leczonych TIO/OLO odnotowano również istotnie większą średnią poprawę w zakresie nasilenia duszności względem TIO po 24 oraz 52 tygodniach leczenia.

Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy wykazano także, że u pacjentów leczonych przez 12 tygodni TIO/OLO szansa uzyskania istotnego klinicznie zmniejszenia nasilenia duszności ( $\geq 1$  punkt w skali TDI focal score) była statystycznie istotnie większa niż u leczonych TIO. Obliczony iloraz szans wynosi 1,69 (95% CI: 1,27; 2,25). Natomiast po 24 tygodniach iloraz szans dotyczący poprawy w zakresie oceny nasilenia duszności znalazł się na pograniczu istotności statystycznej.

W ramach przeprowadzonych agregacji danych wykazano, że po 12, 24 i 52 tygodniach leczenia średnie zużycie leków ratunkowych w ciągu dnia, nocy oraz w ciągu doby przez pacjentów otrzymujących TIO/OLO było istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie chorych otrzymujących TIO.

Pomiędzy ocenianymi grupami pacjentów (TIO/OLO vs TIO) odnotowano również istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji w zakresie jakości życia pacjentów ocenianej w skali SGRQ podczas 12 tygodni terapii [WMD= -1,51 (95% CI: -2,36; -0,65)]. Ponadto na podstawie przeprowadzonych metaanaliz wykazano, że pomiędzy ocenianymi grupami pacjentów (TIO/OLO vs TIO) odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji w skali SGRQ w odniesieniu do komponenty: ocena objawów po 12 [WMD= -2,90 (95% CI: -4,22; -1,58)] i 24 tygodniach leczenia [WMD= -2,97 (95% CI: -4,68; -1,26)] oraz w odniesieniu do komponenty oceniającej wpływ na życie po 12 tygodniach leczenia [WMD= -1,61 (-2,56; -0,66)]. Znamienność statystyczną na podstawie przeprowadzonej metaanalizy po 12 tygodniach [OR= 1,56 (95% CI: 1,17; 2,07)] i 24 tygodniach [OR= 1,43 (95% CI: 1,19; 1,71)] leczenia na korzyść ocenianej interwencji wykazano również w szansie uzyskania istotnej klinicznie poprawy jakości życia (zmniejszenie wyniku o  $\geq 4$  punkty).

W przypadku pozostałych analizowanych punktów z zakresu skuteczności klinicznej (ryzyko wystąpienia zaostrzeń umiarkowanych/poważnych, średnia liczba zaostrzeń POChP – ogółem, umiarkowanych/poważnych, poważnych; liczba pacjentów z zaostrzeniem POChP – ogółem, umiarkowanym/poważnym, poważnym; stopień dyscypliny terapeutycznej) pomiędzy omawianymi grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona zarówno dla 12 jak i 52 tygodni wykazała, iż tiotropium podawany w jednym inhalatorze z olodaterolem cechuje się zbliżonym profilem bezpieczeństwa do TIO, za wyjątkiem większej częstości występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej ogółem oraz bólu pleców. Natomiast w przypadku utraty pacjentów z badania ogółem podczas 52-tygodniowego okresu leczenia TIO/OLO wykazał znamienne statystycznie lepsze wyniki względem TIO.

Podsumowując, wyniki przeprowadzonej analizy wykazały, że TIO/OLO jest statystycznie istotnie skuteczniejszy od TIO w zakresie parametrów spirometrycznych ( $FEV_1$  *trough*,  $FEV_{1AUC0-3}$ ,  $FEV_{1peak0-3}$ ,  $FVC$  *trough*,  $FVC_{AUC0-3}$ ,  $FVC_{peak0-3}$ ), kontroli objawów (zmiana częstotliwości stosowania leków ratunkowych w ciągu dnia, nocy oraz doby i ocena nasilenia duszności wg wskaźnika TDI) oraz jakości życia w skali SGRQ. Profil bezpieczeństwa dla porównywanych grup jest zbliżony, zarówno w krótkim, jak i długim okresie obserwacji.

**Wyniki przeglądu systematycznego badań pierwotnych: porównanie pośrednie metodą MTC (TIO/OLO vs TIO+FOR, TIO+SAL, TIO+IND, FLU/SAL, IND/GLY oraz UMEC/VIL)**

W przypadku porównania pośredniego uwzględniającego bardzo dużą liczbę badań obejmujących populację pacjentów w różnych stopniach zaawansowania POChP, autorzy raportu za zasadne uznali przeprowadzenie analizy statystycznej łącznie dla populacji pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do bardzo ciężkiego (stopień II-IV), od umiarkowanego do ciężkiego (stopień III-IV) oraz dla populacji pacjentów z POChP w stopniu zaawansowania od ciężkiego do bardzo ciężkiego (stopień III i IV).

Porównanie pośrednie metodą MTC prowadzi do spójnych wniosków z wnioskami płynącymi z przeprowadzonego porównania bezpośredniego, iż TIO/OLO jest terapią skuteczniejszą oraz o zbliżonym profilu bezpieczeństwa w porównaniu z TIO.



Wyniki metaanalizy sieciowej (MTC) z pozostałymi komparatorami wykazały przewagę tiotropium podawanym w jednym inhalatorze z olodaterolem względem FLU/SAL w zakresie poprawy czynności płuc, ocenianej na podstawie parametrów spirometrycznych ( $FEV_1$  trough, FVC trough) oraz w zakresie zużycia leków ratunkowych w ciągu doby po 12 oraz 24-26 tygodniach leczenia. Obliczone wartości  $FEV_1$  trough wyniosły 0,056 (95% CI: 0,023; 0,085) oraz 0,090 (95% CI: 0,004; 0,173) odpowiednio po 12 i 24-26 tygodniach leczenia. Natomiast na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej metodą MTC obliczone wartości parametru FVC trough wynosiły 0,113 (95% CI: 0,042; 0,191) oraz 0,172 (95% CI: 0,091; 0,254) odpowiednio po 12 i 24-26 tygodniach leczenia. Uzyskane wyniki były znamienne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (TIO/OLO vs FLU/SAL) odnotowane istotne statystycznie różnice w zakresie zużycia leków ratunkowych w ciągu doby wynosiły -0,428 (95% CI: -0,843; -0,031) oraz -0,498 (95% CI: -0,983; -0,011) odpowiednio po 12 i 24-26 tygodniach leczenia.

Ponadto na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MTC wykazano, iż odnośnie zużycia leków ratunkowych w ciągu dnia po 12 tygodniach leczenia, oceniana interwencja jest lekiem skuteczniejszym w porównaniu z TIO+FOR. Obliczona różnica pomiędzy TIO/OLO a TIO+FOR wynosiła -0,624 (95% CI: -0,890; -0,360) a uzyskany wynik jest znamienne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Natomiast TIO/OLO charakteryzował się niższą skutecznością od IND/GLY oraz UMEC/VIL w odniesieniu do wartości  $FEV_1$  trough w przypadku oceny po 12 tygodniach leczenia.

Analiza pozostałych punktów końcowych wskazała na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorami.

Profil bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych (TIO/OLO vs TIO+FOR, TIO+SAL, TIO+IND, FLU/SAL, IND/GLY, UMEC/VIL) jest zbliżony. Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść TIO/OLO względem TIO+FOR w odniesieniu do utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych podczas 12-tygodniowego okresu leczenia.

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości uwzględniającej badania prowadzone w populacji azjatyckiej były zbliżone z wynikami uzyskanymi w badaniach prowadzonych w przeważającej części na populacji kaukaskiej. Wykazano, że TIO/OLO cechuje się wyższą skutecznością w porównaniu do FLU/SAL w odniesieniu do wartości  $FEV_1$  trough oraz FVC trough po 12 oraz 24-26 tygodniach leczenia. TIO/OLO charakteryzował się natomiast niższą skutecznością od IND/GLY oraz UMEC/VIL w odniesieniu do wartości  $FEV_1$  trough w przypadku oceny po 12 tygodniach leczenia. Profil bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych jest zbliżony pod względem następujących punktów końcowych: utrata pacjentów z badania ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, zgony oraz poszczególne zdarzenia niepożądane (infekcje i zakażenie ogółem, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem, zapalenie nosa i gardła, infekcje górnych dróg oddechowych, POChP, bóle głowy).

#### **Dodatkowa analiza skuteczności**

W oparciu o wyniki z analizy *post-hoc* Ferguson 2015 wykazano, iż tiotropium i olodaterol w jednym inhalatorze (TIO/OLO) jest leczeniem bardziej skutecznym w porównaniu ze stosowaniem samego tiotropium (TIO) zarówno w przypadku pacjentów z POChP w stopniu umiarkowanym (II stopień), jak i u pacjentów z POChP o nasileniu od ciężkiego do bardzo ciężkiego (3-4 stopień), niezależnie od wcześniejszego stosowania LAMA lub LABA.

Analiza skuteczności przeprowadzona z uwzględnieniem podziału na wiek pacjentów, płeć oraz stosowanie wziewnych kortykosteroidów wykazała, że generalnie leczenie TIO/OLO jest bardziej skuteczne niż monoterapia.

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno badanie kliniczne III fazy z randomizacją (ENERGITO), w którym inhalację produktem złożonym, zawierającym tiotropium i olodaterol w dawce 5/5 µg raz dziennie (TIO/OLO) z inhalatora Respimat porównywano z interwencją polegającą na inhalacji produktem zawierającym flutykazon i salmeterol (FLU/SAL) dwa razy na dobę w dawce 500/50 lub 250/50 µg z inhalatora Accuhaler, w populacji dorosłych pacjentów z POChP w 6-tygodniowym okresie leczenia. Wieloośrodkowy eksperyment ENERGITO jest próbą podwójnie zaślepioną i podwójnie pozorowaną, przeprowadzoną w schemacie crossover. W ramach skuteczności klinicznej analizowano parametry dotyczące natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (poprawa wartości  $FEV_1$ ). Wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej skuteczności klinicznej wykazały przewagę terapii TIO/OLO nad terapią FLU/SAL (zarówno podawanej w niższej, jak i w wyższej dawce) w ocenie wszystkich parametrów dotyczących  $FEV_1$  dla 6-tygodniowego okresu leczenia. Dla porównania TIO/OLO vs FLU/SAL 250/50 obliczona różnica średnich zmian  $FEV_1$  mierzonej polem pod krzywą w czasie 0-12h ( $FEV_1$  AUC<sub>0-12h</sub>) wynosi 0,125 (95% CI: 0,103; 0,147) litrów, mierzonej polem pod krzywą w czasie 0-24h ( $FEV_1$  AUC<sub>0-24h</sub>)

wynosi 0,082 (95% CI: 0,061; 0,103) litrów, mierzonej polem pod krzywą w czasie od 12 do 24h ( $FEV_1 AUC_{12-24h}$ ) wynosi 0,039 (95% CI: 0,017; 0,062) litrów, mierzonej przy najniższym stężeniu leku ( $FEV_1 trough$ ) wynosi 0,047 (95% CI: 0,022; 0,071) litrów, a mierzonej przy szczytowym stężeniu leku w czasie 0-3h ( $FEV_{1peak0-3h}$ ) wynosi 0,142 (95% CI: 0,118; 0,166) litrów, względem wartości wyjściowych. Dla porównania TIO/OLO vs FLU/SAL 500/50 obliczona różnica średnich zmian  $FEV_1$  mierzonej polem pod krzywą w czasie 0-12h ( $FEV_1 AUC_{0-12h}$ ) wynosi 0,129 (95% CI: 0,107; 0,150) litrów, mierzonej polem pod krzywą w czasie 0-24h ( $FEV_1 AUC_{0-24h}$ ) wynosi 0,086 (95% CI: 0,065; 0,107) litrów, mierzonej polem pod krzywą w czasie od 12 do 24h ( $FEV_1 AUC_{12-24h}$ ) wynosi 0,043 (95% CI: 0,021; 0,065) litrów, mierzonej przy najniższym stężeniu leku ( $FEV_1 trough$ ) wynosi 0,058 (95% CI: 0,034; 0,082) litrów, a mierzonej przy szczytowym stężeniu leku w czasie 0-3h ( $FEV_{1peak0-3h}$ ) wynosi 0,147 (95% CI: 0,123; 0,171) litrów, względem wartości wyjściowych. Wszystkie ww. wyniki są znamienne statystycznie na korzyść grupy leczonej TIO/OLO (od  $p < 0,0001$  do  $p < 0,001$ ).

Należy podkreślić, iż stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich w codziennej praktyce jest bardzo istotnym elementem terapii POChP. Niski stopień dyscypliny terapeutycznej (*compliance*) może prowadzić do braku poprawy lub pogorszenia stanu pacjenta, co w konsekwencji może skutkować koniecznością intensyfikacji leczenia, przekładającą się bezpośrednio na wzrost kosztów stosowanej terapii.

### Poszerzona ocena bezpieczeństwa

Przeprowadzona poszerzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że produkt leczniczy Spiolto Respimat® w dawce 5/5 µg jest lekiem bezpiecznym oraz bardzo dobrze tolerowanym w populacji pacjentów z POChP.

Zgodnie z informacjami zawartymi w CHPL nie stwierdzono bardzo częstego występowania jakiegokolwiek działania niepożądanego. Często występowała jedynie suchość błony śluzowej jamy ustnej. Pozostałe objawy występowały z częstością co najwyżej w przedziale  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$  (niezbyt często) lub rzadziej.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego na stronach internetowych URPLWMIpB i EMA nie zidentyfikowano żadnych informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Spiolto® Respimat®. Informacje takie zidentyfikowano na stronie FDA, która podaje informacje, że najczęściej występującymi podczas terapii Spiolto® Respimat® działaniami niepożądanymi są przeziębienie, kaszel, ból pleców. W dokumencie podano także informacje, że Spiolto® Respimat® może powodować poważne działania niepożądane, w tym: ciężkie reakcje alergiczne (wysypka, świąd, plamy na skórze, problemy z oddychaniem, obrzęk ust, twarzy, języka); nagłą duszność mogącą zagrażać życiu; zaburzenia pracy serca, w tym szybkie lub nieregularne bicie serca, ból w klatce piersiowej, wzrost ciśnienia krwi; nowe lub nasilające się zaburzenia wzroku zwane jaskrą z wąskim kątem przesączenia (objawy mogą obejmować: ból oczu, rozmycie obrazu, zaczerwienienie oczu); nowe lub nasilające się problemy z oddawaniem moczu (trudności w oddawaniu moczu lub bolesne oddawanie moczu); niskie stężenie potasu we krwi; wysokie stężenie cukru we krwi.

Zidentyfikowano także dodatkowe badanie oceniające bezpieczeństwo stosowania między innymi TIO/OLO w dawce 5/5 µg oraz 2,5/5 µg w populacji dorosłych pacjentów z POChP, w okresie 52 tygodni (oraz dodatkowo w okresie 21 dni od momentu przyjęcia przez pacjentów ostatniej dawki leku). Na podstawie porównania wymienionych dawek TIO/OLO można stwierdzić, że jedynym AEs ogólnym występującym nieco częściej w grupie TIO/OLO w dawce 5/5 µg niż w dawce 2,5/5 µg są AEs prowadzące do przerwania leczenia (5,5% vs. 7,4%). W przypadku analizy AEs specyficznych, tzn. występujących z częstością  $> 3\%$ , również nie odnotowano znacznych różnic pomiędzy obiema dawkami leku. Do najczęściej odnotowywanych działań niepożądanych występujących z częstością co najmniej 3%, zarówno w przypadku dawki TIO/OLO 2,5/5 µg, jak i 5/5 µg, zaliczono: zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia, infekcje, POChP oraz zaburzenia ze strony układu pokarmowego.

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano ponadto jedno badanie kliniczne III fazy z randomizacją (*ENERGITO*), w którym inhalację produktem złożonym, zawierającym tiotropium i olodaterol w dawce 5/5 µg raz dziennie (TIO/OLO) z inhalatora Respimat porównywano z interwencją polegającą na inhalacji produktem zawierającym flutykazon i salmeterol (FLU/SAL) dwa razy na dobę w dawce 500/50 lub 250/50 µg z inhalatora Accuhaler, w populacji dorosłych pacjentów z POChP w 6-tygodniowym okresie leczenia. Analiza bezpieczeństwa wykazała brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi terapiami TIO/OLO i FLU/SAL w ocenie utraty pacjentów z badania (ogółem, z powodu AEs, z powodu braku skuteczności). Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym w analizowanej grupie była POChP (9%) i zapalenie nosogardzieli (5,4%). Obliczone ilorazy szans wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych występujących u ponad 3% pacjentów ogółem nie wykazały znamienności statystycznej pomiędzy grupami, podobnie jak OR wystąpienia AEs ogółem, związanych z leczeniem, prowadzących do przerwania leczenia, ciężkich, poważnych i zakończonych zgonem.

*Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że terapia złożona TIO/OLO podawana w postaci inhalacji u dorosłych pacjentów z POChP jest terapią dobrze tolerowaną, a jej profil bezpieczeństwa uznany jest jako dobry i akceptowalny.

Podsumowując, u pacjentów z POChP zastosowanie preparatu Spiolto Respimat® można uznać za bezpieczne oraz bardzo dobrze tolerowane.

### **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.

Bezpośrednie porównanie tiotropium podawanego w jednym inhalatorze z olodaterolem w dawce 5/5 µg raz na dobę z TIO wykazało, iż w zakresie poprawy czynności płuc, ocenianej na podstawie parametrów spirometrycznych oceniana interwencja jest lekiem skuteczniejszym w porównaniu z TIO. Oprócz tego wśród pacjentów leczonych TIO/OLO odnotowano lepszą kontrolę duszności, mierzonej wartością wskaźnika TDI, większą poprawę zależnej od stanu zdrowia jakości życia pacjentów, mierzonej kwestionariuszem SGRQ, oraz ograniczenie częstości stosowania leków ratunkowych w ciągu dnia, nocy oraz doby, w porównaniu z TIO.

Wyniki metaanalizy sieciowej (MTC) z pozostałymi komparatorami wykazały przewagę tiotropium podawanym w jednym inhalatorze z olodaterolem względem FLU/SAL w zakresie poprawy czynności płuc, ocenianej na podstawie parametrów spirometrycznych ( $FEV_1$  trough, FVC trough) oraz w zakresie zużycia leków ratunkowych w ciągu doby. Ponadto na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MTC wykazano, iż odnośnie zużycia leków ratunkowych w ciągu dnia, oceniana interwencja jest lekiem skuteczniejszym w porównaniu z TIO+FOR.

Na szczególną uwagę zasługuje fakt, iż stosowanie TIO/OLO wykazało istotną przewagę w zakresie kluczowych parametrów spirometrycznych, wykazujących ścisły związek z funkcjonowaniem chorych na POChP, tj. natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej ( $FEV_1$ ) i natężonej pojemności życiowej (FVC). Oba wskaźniki są zalecanymi w wytycznych GOLD, powtarzalnymi i obiektywnymi metodami oceny stopnia obturacji.

Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania bezpośredniego przeprowadzona zarówno dla 12 jak i 52 tygodni wykazała, iż tiotropium podawany w jednym inhalatorze z olodaterolem cechuje się zbliżonym profilem bezpieczeństwa do TIO, za wyjątkiem większej częstości występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej ogółem oraz bólu pleców. Natomiast w przypadku utraty pacjentów z badania ogółem podczas 52-tygodniowego okresu leczenia TIO/OLO wykazał znamienne statystycznie lepsze wyniki względem TIO.

W przypadku porównania pośredniego wykazano, iż profil bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych (TIO/OLO vs TIO+FOR, TIO+SAL, TIO+IND, FLU/SAL, IND/GLY, UMEC/VIL) jest zbliżony. Wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść TIO/OLO względem TIO+FOR w odniesieniu do utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych podczas 12-tygodniowego okresu leczenia.

Należy także nadmienić, iż oceniana interwencja stosowana jest raz dziennie w postaci dwóch inhalacji, natomiast w przypadku terapii skojarzonej np. tiotropium i formoterolem wymagane są trzy inhalacje (1xTIO+2xFOR). Mniejsza częstość przyjmowania leku wpływa pozytywnie na stosowanie się chorych do zaleceń lekarza, a tym samym poprawia skuteczność prowadzonej terapii. Respimat® należy do inhalatorów miękkiej mgły i jest jednym z najbardziej zaawansowanych technologicznie indywidualnym, coraz powszechniej dostępnym urządzeniem do wytwarzania aerozoli medycznych, szczególnie w porównaniu do pMDI i aktualnie dostępnych DPIs. Najważniejsze zalety tego inhalatora i produkowanego aerozolu, to: wysoka depozycja płucna (30-45% dawki emitowanej) z dużą frakcją cząstek drobnych, niska depozycja gardłowa, bardzo niska prędkość początkowa i długi czas emisji aerozolu, łatwa technika inhalacyjna, obecność licznika dawek. W związku z powyższym, uzasadniony jest wniosek, że wykazana w badaniach eksperymentalnych skuteczność kliniczna TIO/OLO, przy jednoczesnym zmniejszeniu uciążliwości leczenia dla pacjenta (inhalacja raz dziennie, z wygodnego w użyciu inhalatora), przełoży się na wysoką efektywność leku Spiolto® Respimat® w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Należy zwrócić uwagę na fakt, iż obecnie w Polsce pacjenci z POChP nie mają dostępu do najbardziej skutecznego leczenia, bowiem żaden preparat łączony LAMA/LABA nie jest finansowany ze środków publicznych. Prof. Ryszarda Chazan podkreśla, iż preparaty LABA/LAMA są refundowane w wielu krajach europejskich ponieważ wykazują większą skuteczność niż leki stosowane w monoterapii.



*Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

Reasumując, można stwierdzić, iż terapia tiotropium podawanym w jednym inhalatorze z olodaterolem w dawce 5/5 µg skutecznie wpływa na poprawę czynności płuc, kontroli duszności i zależnej od stanu zdrowia jakości życia pacjentów oraz stanowi bezpieczną terapię zarówno w krótkim jak i długim okresie obserwacji.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa wykazała, iż TIO/OLO jest lekiem dobrze tolerowanym, a częstość występowania działań niepożądanych jest niska.

W związku z powyższym należy stwierdzić, że pozytywna decyzja refundacyjna dla preparatu Spiolto Respimat® umożliwi dostęp pacjentów do terapii bezpiecznej, przewyższającej obecnie refundowane preparaty: LABA, LABA/wGKS oraz LAMA+LABA we wskazaniu POChP w zakresie parametrów oceniających skuteczność leków.

## 1. METODYKA

### 1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytocznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”) [2, 3]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami 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 [4];
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:

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

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [5].

- 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.
- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
- 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*).
- Analiza ilościowa:
  - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
  - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi QUOROM [6].
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- Wnioski końcowe.

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.

## 1.2. Pytanie kliniczne

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (substancja czynna: tiotropium w postaci bromku jednowodnego/olodaterol w postaci chlorowodoru w jednym inhalatorze, TIO/OLO, roztwór do inhalacji) stosowanego jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą, obturacyjną chorobą płuc (POChP) z innymi lekami refundowanymi w Polsce w POChP, z monoterapią, terapią skojarzoną, produktem złożonym (tiotropium, tiotropium+formoterol, tiotropium+salmeterol, tiotropium+indakaterol, flutikazon/salmeterol) oraz dodatkowo produktami złożonymi nierefundowanymi w Polsce (indakaterol/glikopironium, umeklidynium/wilanterol).

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

### 1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

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

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu (PICOS)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), u których wskazane jest stosowanie podtrzymującego leczenia rozszerzającego oskrzela	Populacja inna niż POChP, czyli np. pacjenci z zaostrzeniem POChP, astmą, populacja pediatryczna.
	Komentarz: Populacja docelowa, dla której opracowano analizy HTA jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym	
<b>Interwencja</b>	Lek złożony zawierający tiotropium/olodaterol w dawce 2,5/2,5 µg w jednym inhalatorze, stosowany w leczeniu rozszerzającym oskrzela. Na jedną dawkę składają się dwie inhalacje z inhalatora Respimat. Zalecana dzienna dawka wynosi: 5/5 µg,	Inna dawka niż zdefiniowana w Charakterystyce Produktu Leczniczego.
	Komentarz: dawka ocenianej interwencji zgodna z ChPL preparatu Spiolto® Respimat®	
<b>Komparatory</b>	<p><u>Komparator główny:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tiotropium w dawce 5 µg /dobę</li> </ul> <p><u>Komparatory dodatkowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tiotropium + formoterol (produkty jednoskładnikowe stosowane w leczeniu skojarzonym: TIO raz dziennie w dawce 18 µg /dobę oraz FOR dwa razy dziennie w dawce 12 lub w dawce 10 µg);</li> <li>▪ Tiotropium + indakaterol (produkty jednoskładnikowe stosowane w leczeniu skojarzonym: TIO raz dziennie w dawce 18 µg /dobę oraz IND raz dziennie w dawce 150 µg);</li> <li>▪ Tiotropium + salmeterol (produkty jednoskładnikowe stosowane w leczeniu skojarzonym: TIO raz dziennie w dawce 18 µg /dobę oraz SAL w dawce 25 µg podawany 2 razy dziennie w postaci 2 inhalacji, dawka dobową: 100 µg);</li> <li>▪ Produkt złożony, zawierający flutikazon i salmeterol stosowane w dawce 500/50 µg dwa razy dziennie; dawka dobową: 1000/100 µg oraz w dawce 250/50 µg dwa razy dziennie, dawka dobową: 500/100 µg;</li> <li>▪ Produkt złożony zawierający umeklidynium i wilanterol w dawce 62,5/25 µg podawany raz dziennie;</li> <li>▪ Produkt złożony zawierający indakaterol/glikopironium w dawce 110/50 µg podawany raz dziennie.</li> </ul>	
	<p>• brak grupy kontrolnej;</p> <p>• brak adekwatnej grupy kontrolnej np. badania z grupą kontrolną placebo.</p>	
	Komentarz: z uwagi na zróżnicowaną istotność poszczególnych komparatorów dla oceny wnioskowanego leku przyjęto, że w przypadku braku poszukiwanych badań <i>head to head</i> dla zidentyfikowanych komparatorów na dalszym etapie zostanie przeprowadzone wyszukiwanie badań z randomizacją umożliwiającą przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator.	
<b>Wyniki</b>	1. <u>Skuteczność:</u>	Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<p>Ocena funkcji płuc (parametry spirometryczne):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (wartość FEV<sub>1</sub>): FEV<sub>1AUC0-3h</sub>, wartość FEV<sub>1 trough</sub>, wartość FEV<sub>1peak0-3h</sub>;</li> <li>▪ Natężona pojemność życiowa (FVC): FVC, FVC<sub>AUC0-3h</sub>, FVC <i>trough</i>, FVC<sub>peak0-3h</sub>;</li> </ul> <p>Kontrola objawów choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Duszność (w tym ocena stopnia duszności, np. w skali TDI);</li> </ul> <p>Zużycie leków ratunkowych</p> <p>Jakość życia pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Jakość życia związana z objawami POChP (skale swoiste, np. SGRQ);</li> </ul> <p>Redukcja ryzyka, ocena złożona:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zaostrzenia POChP (częstość, ciężkość etc.);</li> </ul> <p>Stopień dyscypliny terapeutycznej (<i>compliance</i>).</p> <p>2. <u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zgony (śmiertelność);</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane ogółem;</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane ze strony układu krążenia;</li> <li>▪ Inne zdarzenia niepożądane (wszystkie raportowane w badaniach);</li> <li>▪ Parametry laboratoryjne, związane z czynnością układu krążenia (w tym wydłużenie odstępu QT);</li> <li>▪ Utrata pacjentów z badania.</li> </ul>	<p>biodostępność lub biochemię leku.</p>
	<p>Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie celów leczenia określonych w polskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej oraz metodologicznych wytycznych EMA. Uwzględniając cytowane wyżej wytyczne do oceny w analizie klinicznej wybrano punkty końcowe, pozwalające na obiektywną ocenę funkcji płuc (parametry spirometryczne), ocenę wyników szczególnie istotnych z perspektywy pacjentów - kontroli objawów i jakości życia pacjentów, ocenę redukcji ryzyka oraz szeroką ocenę bezpieczeństwa.</p>	
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pierwotne badania z randomizacją (RCT);</li> <li>▪ Okres obserwacji: ≥12 tygodni</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania wtórne,</li> <li>• Badania bez randomizacji,</li> <li>• Badania przedkliniczne</li> </ul>
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Badania opublikowane</li> <li>▪ Badania niepublikowane, dla których dostępne są wyniki w bazie <i>ClinicalTrials.gov</i> lub w innych bazach</li> <li>▪ Publikacja w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim</li> </ul>	<p>Dostępne wyłącznie doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty itp.), publikacje typu list, komentarz</p>

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych typu *head to head* bezpośrednio porównujących efekty leczenia leku Spiolto® Respimat® z wybranymi komparatorami dodatkowymi w omawianym wskazaniu. Jedyne dostępne randomizowane próby kliniczne porównują efekty leczenia Spiolto® Respimat® z komparatorem głównym - tiotropium. Dlatego też kryteria włączenia badań pierwotnych do przeglądu zostały zmodyfikowane, pod kątem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólny komparator – tiotropium. Ponadto w celu odzwierciedlenia w pełni

dostępnego zakresu dowodów naukowych poszukiwano również badań, w których oceniano pomiędzy sobą komparatory dodatkowe.

Poniżej przedstawiono zmodyfikowane kryteria włączenia umożliwiające identyfikację badań do porównania pośredniego.

**Tabela 2. Zmodyfikowane kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego (dla celów przeprowadzenia porównania pośredniego)**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), u których wskazane jest stosowanie podtrzymującego leczenia rozszerzającego oskrzela	Populacja inna niż POChP, czyli np. pacjenci z zaostrzeniem POChP, astmą, populacja pediatryczna.
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lek złożony zawierający tiotropium/olodaterol w dawce 2,5/2,5 µg w jednym inhalatorze, stosowany w leczeniu rozszerzającym oskrzela. Na jedną dawkę składają się dwie inhalacje z inhalatora Respimat. Zalecana dzienna dawka wynosi: 5/5 µg.</li> <li>▪ Tiotropium + formoterol (produkty jednoskładnikowe stosowane w leczeniu skojarzonym: TIO raz dziennie w dawce 18 µg /dobę oraz FOR dwa razy dziennie w dawce 12 lub w dawce 10 µg);</li> <li>▪ Tiotropium + indakaterol (produkty jednoskładnikowe stosowane w leczeniu skojarzonym: TIO raz dziennie w dawce 18 µg /dobę oraz IND raz dziennie w dawce 150 µg);</li> <li>▪ Tiotropium + salmeterol (produkty jednoskładnikowe stosowane w leczeniu skojarzonym: TIO raz dziennie w dawce 18 µg /dobę oraz SAL w dawce 25 µg podawany 2 razy dziennie w postaci 2 inhalacji, dawka dobową: 100 µg);</li> <li>▪ Produkt złożony, zawierający flutikazon i salmeterol stosowany w dawce 500/50 µg dwa razy dziennie; dawka dobową: 1000/100 µg oraz w dawce 250/50 µg dwa razy dziennie, dawka dobową: 500/100 µg;</li> <li>▪ Produkt złożony zawierający umeklidynium i wilanterol w dawce 62,5/25 µg podawany raz dziennie;</li> <li>▪ Produkt złożony zawierający indakaterol/glikopironium w dawce 110/50 µg podawany raz dziennie.</li> </ul>	Inna dawki niż zdefiniowane w Charakterystyce Produktu Leczniczego.
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tiotropium w dawce 5 µg /dobę lub 18 µg/dobę</li> </ul> <p>W celu zidentyfikowania badań, w których oceniano pomiędzy sobą komparatory dodatkowe – wszystkie powyższe interwencje (za wyjątkiem TIO/OLO).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak grupy kontrolnej;</li> <li>• brak adekwatnej grupy kontrolnej np. badania z grupą kontrolną placebo.</li> </ul>
<b>Wyniki</b>	<p>3. <u>Skuteczność:</u></p> <p>Ocena funkcji płuc (parametry spirometryczne):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (wartość FEV<sub>1</sub>): FEV<sub>1AUC0-3h</sub>, wartość FEV<sub>1 trough</sub>, wartość FEV<sub>1peak0-3h</sub>;</li> <li>▪ Natężona pojemność życiowa (FVC): FVC, FVC<sub>AUC0-3h</sub>, FVC trough, FVC<sub>peak0-3h</sub>;</li> </ul> <p>Kontrola objawów choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dusznosc (w tym ocena stopnia duszności, np. w skali TDI);</li> </ul> <p>Zużycie leków ratunkowych</p>	Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku.



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<p>Jakość życia pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Jakość życia związana z objawami POChP (skale swoiste, np. SGRQ);</li> </ul> <p>Redukcja ryzyka, ocena złożona:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zaostrzenia POChP (częstość, ciężkość etc.);</li> </ul> <p>Stopień dyscypliny terapeutycznej (<i>compliance</i>).</p> <p>4. <u>Bezpieczeństwo</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zgony (śmiertelność);</li> <li>Zdarzenia niepożądane ogółem;</li> <li>Zdarzenia niepożądane ze strony układu krążenia;</li> <li>Inne zdarzenia niepożądane (wszystkie raportowane w badaniach);</li> <li>Parametry laboratoryjne, związane z czynnością układu krążenia (w tym wydłużenie odstępu QT);</li> <li>Utrata pacjentów z badania.</li> </ul>	
	<p>Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie celów leczenia określonych w polskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej oraz metodologicznych wytycznych EMA. Uwzględniając cytowane wyżej wytyczne do oceny w analizie klinicznej wybrano punkty końcowe, pozwalające na obiektywną ocenę funkcji płuc (parametry spirometryczne), ocenę wyników szczególnie istotnych z perspektywy pacjentów - kontroli objawów i jakości życia pacjentów, ocenę redukcji ryzyka oraz szeroką ocenę bezpieczeństwa.</p>	
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pierwotne badania z randomizacją (RCT);</li> <li>Okres obserwacji: ≥12 tygodni</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania wtórne,</li> <li>Badania bez randomizacji,</li> <li>Badania przedkliniczne</li> </ul>
<b>Status publikacji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania opublikowane</li> <li>Badania niepublikowane, dla których dostępne są wyniki w bazie <i>ClinicalTrials.gov</i> lub w innych bazach</li> <li>Publikacja w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim</li> </ul>	<p>Dostępne wyłącznie doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty itp.), publikacje typu list, komentarz</p>

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

- Przegląd badań wtórnych: opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICO(S) dla populacji i porównywanych interwencji;
- Dodatkowa analiza skuteczności klinicznej TIO/OLO w porównaniu z TIO na podstawie badań *post-hoc*;
- Dodatkowa analiza skuteczności klinicznej TIO/OLO z FLU/SAL na podstawie 6-tygodniowego badania nieopublikowanego bezpośrednio porównującego ocenianą interwencję z komparatorem (poster konferencyjny, dane ze strony *ClinicalTrials.gov*);
- Poszerzona analiza bezpieczeństwa:
  - profil bezpieczeństwa wg ChPL;
  - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPLW/MiPB, EMA, FDA;



- badania RCT - porównanie ocenianej interwencji z TIO/OLO w dawce innej niż dawka rejestracyjna w 52 tyg. obserwacji, porównanie TIO/OLO z FLU/SAL na podstawie 6-tygodniowego badania bezpośrednio porównującego ocenianą interwencję z komparatorem;
- dane z badań o długim horyzoncie czasowym, o charakterze badań obserwacyjnych (jeśli są dostępne);

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

## 1.4. Metody identyfikacji badań

### 1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano produkt leczniczy Spiolto® Respimat® (tiotropium w postaci bromku jednowodnego/olodaterol w postaci chlorowodoru w jednym inhalatorze, TIO/OLO, roztwór do inhalacji).

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

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby (data ostatniego wyszukiwania: 01.02.2016):

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

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

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

Strategię wyszukiwania publikacji w bazach CRD, Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w załączniku 12.1.

Data ostatniego wyszukiwania w bazach medycznych: 1.02.2016. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

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

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły 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 (■■■■■■■■■■), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (■■■■). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji (na każdym etapie) wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

#### 1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

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

W sytuacji nie odnalezienia prób klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną ocenianej interwencji (TIO/OLO) z interwencją opcjonalną, stanowiącą odpowiedni komparator dla ocenianej interwencji (TIO, TIO+FOR, TIO+IND, TIO+SAL, TIO+IND, FLU/SAL, IND/GLY, UMEC/VIL), przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie publikacji dla wymienionych komparatorów.

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

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
  - Medline przez PubMed;
  - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
  - EMBASE;
- serwisy internetowe:
  - NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*);
  - SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*);
  - NCCHTA (*The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*);
  - CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
  - INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*)
- rejestry badań klinicznych:
  - <http://www.clinicaltrials.gov>.
  - dostępne publicznie rejestry badań klinicznych: [http://trials.boehringer-ingenelheim.com/trial\\_results/clinical\\_trials\\_overview.html](http://trials.boehringer-ingenelheim.com/trial_results/clinical_trials_overview.html), <http://www.gskclinicalstudyregister.com>, <http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public/main.jsp>

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

Selekcja badań pierwotnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (■■■■■■■■■■), a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej: ■■■■).

Data ostatniego wyszukiwania artykułów w bazach medycznych: 1.02.2016. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

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

### 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 (■■■■■■■■■■) którzy uzgadniali wspólne stanowisko. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano je z udziałem osoby trzeciej na drodze konsensusu (■■■■).

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

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM [6].

### 1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, przeszukano rejestry badań klinicznych *Clinicaltrials.gov* ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) oraz [http://trials.boehringer-ingenheim.com/trial\\_results/clinical\\_trials\\_overview.html](http://trials.boehringer-ingenheim.com/trial_results/clinical_trials_overview.html), <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com>, <http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public/main.jsp>.

Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format baz danych. Do okna dialogowego na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) wpisano słowo kluczowe: tiotropium and olodaterol oraz nazwy innych substancji czynnych dla wszystkich komparatorów.

W wyniku przeszukiwania rejestru badań klinicznych *Clinicaltrials.gov* odnaleziono 135 rekordów posiadających status badań zakończonych (*completed*), spośród których te spełniające kryteria włączenia do analizy pokrywały się z wcześniej odnalezionymi rekordami podczas wyszukiwania w bazach PubMed, Cochrane oraz Embase.

Predefiniowane kryteria włączenia do analizy klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® spełnia jedno badanie kliniczne: *ARISE*.

Z kolei w przypadku stron rejestrów badań klinicznych firm farmaceutycznych publikujących wyniki badań opublikowanych oraz nieopublikowanych przeszukiwanie przeprowadzono ręcznie. Predefiniowane kryteria włączenia do analizy klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® spełniają trzy badania kliniczne: *CQVA149A2339* (odnalezione na stronie firmy *Novartis*), *SCO40034* oraz *DB2116961* (odnalezione na stronie firmy *GSK*).

## 1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

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

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

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

## 1.6. Ocena jakości danych

### 1.6.1. 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 [4]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

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

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

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

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

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

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

Według aktualnych standardów, badania eksperymentalne poddaje się ocenie w skali Jadad [8]. Natomiast ocena jakości danych dla ocenianych interwencji przeprowadzana jest zgodnie z systemem GRADE [7].

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

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

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

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

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

### 1.6.2. 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).



## 1.7. Analiza ilościowa

### 1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

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

Obliczenia wykonano przy użyciu pakietu statystycznego *StatsDirect*®, wersja 3.0.128.

### 1.7.2. 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 [4], 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.

Odstąpiono od przeprowadzenia analizy statystycznej w przypadku gdy zdarzenie nie wystąpiło w żadnej z grup terapeutycznych.

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.

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą Der Simoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [4]. 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 brana była wyłącznie metoda Peto. Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1).

### 1.7.3. 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 – mean difference; difference in means*) – dla średnich zmian względem wartości wyjściowej.

Wyniki efektów typu ciągłego, które wyrażane są w różnych, nieokreślonych jednoznacznie skalach porównywane są z użyciem standaryzowanej różnicy średnich (*StMD – standardized mean difference*). Parametr ten obliczany jest jako iloraz różnicy średnich efektów obu porównywanych grup przez odchylenie standardowe wartości efektu wśród wszystkich pacjentów [4].

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

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” (ang. *time to event*) planowano podać wartość hazardu względnego (HR – *hazard ratio*). Wartość HR jest wynikiem analizy krzywych przeżywalności (zazwyczaj w oparciu o test logrank) i określa względne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia w badanych grupach przy założeniu,

że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło. Innymi słowy HR stanowi iloraz hazardu w grupie eksperymentalnej oraz hazardu w grupie porównywanej (kontrolnej), przy czym hazard oznacza chwilowe ryzyko (potencjał) zajścia zdarzenia (np. zgonu) pod warunkiem, że jeszcze ono nie wystąpiło. Hazard względny (HR – *hazard ratio*) jest preferowaną miarą porównawczej skuteczności dla punktów końcowych określających czas do wystąpienia zdarzenia z uwagi na częste występowanie dla tego typu danych obserwacji uciętych (tzw. cenzurowanie), uniemożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego porównania za pomocą zwykłego ryzyka względnego (RR).

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

## 1.8. Metaanaliza statystyczna

### 1.8.1. 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 [4]. Wiarygodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze metaanalizy statystycznej, jest uzasadniona tylko w sytuacji, gdy różnice pomiędzy badaniami (pod względem metodyki, charakterystyki prób i interwencji, definicji punktów końcowych, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację pacjentów, adekwatną do badanego problemu zdrowotnego. W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzana jest wszechstronna ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy badaniami podejmowana jest decyzja o (1) wykonaniu lub niepodjęciu metaanalizy wyników oraz, jeżeli jednorodność badań jest wystarczająca do wykonania metaanalizy (2) wybór metody oceny efektu interwencji. Ocenę efektu można przeprowadzić w oparciu o modele efektów stałych (*fixed effect*) lub model efektów losowych (*random effect*).

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

### 1.8.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration [4] 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<sup>2</sup> [4, 10]. 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.

### 1.8.3. Wybór modelu oceny efektu

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

W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań (zatem w sytuacji, w której źródło heterogeniczności pozostaje trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych DerSimoniana-Lairda (*random effect*) [4, 11].

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.

### 1.8.4. 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 [4]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brane były wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszela. Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1).

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

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

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

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

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

W pozostałych przypadkach przyjęto następujący sposób kalkulacji OR:

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

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

## 1.9. Porównanie pośrednie

Dla każdego z rozpatrywanych punktów końcowych oszacowano parametr OR, MD lub IRR. Dobór parametru był uwarunkowany typem danych (ciągłe, dychotomiczne lub całkowitoliczbowe odnoszące się do czasu). W zależności od struktury danych w analizie ilościowej wykorzystywano jedno z dwóch podejść: metaanalizę sieciową (MTC, *Mixed Treatment Comparison*) lub porównanie pośrednie przez wspólny komparator metodą Buchera. Obie metody, jak również kryterium wyboru opisano poniżej.

### Kryterium wyboru

Wybór podejścia statystycznego dokonywany był osobno dla każdego punktu końcowego i zależny był od struktury i wartości danych. Na wstępie należy zaznaczyć, że w przypadku istnienia możliwości zarówno porównania bezpośredniego jak i pośredniego lub istnienia kilku różnych ścieżek porównania pośredniego metoda Buchera nie jest wystarczającym narzędziem analitycznym – ma ona bowiem zastosowanie wyłącznie dla jednej ścieżki porównania pośredniego (np. efekt A vs C jako suma efektów A vs B i B vs C). Ponieważ dla niektórych punktów końcowych i niektórych porównań z TIO+OLO istniała więcej niż jedna możliwość porównania pośredniego, domyślną metodą była metaanaliza sieciowa. W szczególności, wyłącznie ta metoda była stosowana dla danych typu ciągłego. W przypadku zdarzeń dychotomicznych występujących rzadko należy jednak mieć na uwadze niedoskonałość takiego podejścia (tj. może generować nienaturalnie szerokie i skośne przedziały ufności) [12]. W związku z tym zastosowano następującą procedurę, której specyfika wynikała także ze struktury dostępnych danych (porównań bezpośrednich):

- Jeśli sieć nie zawierała pętli i suma zdarzeń dla któregoś z ramion po wszystkich badaniach reprezentujących porównanie TIO vs TIO+OLO była mniejsza od 5, to odstąpiono od przeprowadzenia analizy sieciowej. Wynik dla porównania TIO vs TIO+OLO uzyskano poprzez meta-analizę, a TIO+OLO vs pozostałe komparatory metodą Buchera.
- W pozostałych przypadkach kolejno:
  - a) Usuwano z sieci badania porównujące dwie interwencje, dla których suma zdarzeń dla któregoś z ramion po wszystkich badaniach reprezentujących dane porównanie była mniejsza od 5 oraz jeżeli nie było możliwości porównania pośredniego tych interwencji. Jeśli zastosowanie powyższego rozspójniało sieć (tj. nie każdą interwencję dało się już porównać z TIO+OLO), to usunięto także badania, które znalazły się w innej składowej spójności sieci niż TIO+OLO, tj. nie wносиły nic (bezpośrednio ani pośrednio) dla porównania TIO+OLO z jakąkolwiek inną interwencją.
  - b) Przeprowadzono meta-analizę sieciową opartą na pozostałych badaniach. W przypadku gdy sieć zredukowała się do jednego porównania zastosowano standardowe niesymulacyjne podejście.
  - c) Porównanie TIO+OLO z interwencjami usuniętymi z sieci przeprowadzono metodą Buchera.

uwaga: jeśli nie było podstaw do usuwania jakichkolwiek badań z sieci, to metaanalizę sieciową stosowano dla całej sieci, zaś podpunkt c) nie miał zastosowania.

### Metaanaliza sieciowa (MTC)

Idea tego, opartego na statystyce bayesowskiej, podejścia polega na jednoczesnym wykorzystaniu wyników wszystkich badań włączonych do analizy, choć poszczególne badania mogą raportować wyniki dla innych metod leczenia. Istotne jest tutaj założenie o przechodniości prawdziwego efektu, tzn. efekt względny A vs B jest równy sumie efektów względnych A vs C i C vs B [18]. Zastosowane podejście bayesowskie wyznacza tu pewnego rodzaju kompromis uwzględniający wszystkie dane w kontekście owej przechodniości efektu zachodzącej w całej strukturze sieci danych.

W niniejszej analizie zastosowano modele oparte na nie-informacyjnych rozkładach *a priori*, tzn. oszacowania parametrów (rozkłady *a posteriori*) dopasowywały się do informacji zawartej w zbiorze danych wejściowych.

Modele MTC, zgodne z powszechnie akceptowanym podejściem [16, 17], których szczegóły znajdują się w załączniku, zaimplementowano w programie R-3.1.2 z wykorzystaniem pakietu *gemtc* i symulacyjnego modułu *JAGS*<sup>1</sup>. Dla każdej sieci wygenerowano trzy niezależne łańcuchy o długości 50.000 iteracji, z czego odrzucano początkowe 20.000 (faza osiągania zbieżności). Tym samym dla każdego parametru rozkład *a posteriori* był wynikiem realizacji 90.000 iteracji (3 x 30.000).

Charakter generowania rozkładów poszczególnych parametrów w oparciu o symulacje losowe powoduje możliwość pojawienia się pojedynczych bardzo odstających obserwacji. W związku z tym, aby zminimalizować ich wpływ na estymowany parametr, raportowane wyniki to mediana (zamiast średniej) oraz dolny i górny koniec 95% przedziału ufności. W przypadku parametru OR dodatkowym argumentem za raportowaniem mediany zamiast średniej jest skośność rozkładu prawdopodobieństwa, która powoduje, że mediana w naturalny sposób różni się od średniej i to właśnie mediana ma bardziej intuicyjną interpretację.

Dla każdego punktu końcowego z osobna przeprowadzono symulację według modelu efektów stałych i losowych. Na ostateczny wybór modelu wpływ miał wynik pomiaru heterogeniczności statystycznej badań. Jeśli dla któregoś porównania występującego w sieci parametr I2 przekroczył 30%, to wybierano model efektów losowych [19, 20].

Badano także wartość parametru DIC (*Deviance Information Criterion*) - miary jakości dopasowania modelu do danych z uwzględnieniem stopnia złożoności modelu (im mniejsza wartość, tym lepiej). Ostatecznie kryterium to nie miało zastosowania, gdyż różnice między wartościami DIC dla modeli efektów stałych i losowych były bardzo niewielkie lub wskazywały na model, który i tak zostałby wybrany stosując kryterium heterogeniczności statystycznej. Cały proces dotyczący metaanalizy sieciowej przeprowadzono zgodnie z wytycznymi ISPOR z 2014 roku [13].

### Weryfikacja zgodności danych w metaanalizie sieciowej

Dla niektórych par metod leczenia istniały zarówno badania porównujące je bezpośrednio jak i możliwości porównania pośredniego. Dla weryfikacji zgodności tych dwóch źródeł danych przeprowadzono weryfikację metodą *back calculation* [15]. W przypadku stwierdzenia istotnej statystycznie niezgodności wyników analizy głównej przeprowadzono analizę wrażliwości polegającą na usunięciu z sieci badań odpowiadających za porównania, dla których tą niezgodność stwierdzono (każdorazowo usuwane było jedno porównanie). Wnioskowanie z tak przeprowadzonej analizy wrażliwości dla porównań z TIO+OLO pozostało jednak niezmiennie w stosunku do analizy głównej.

### Metoda Buchera

---

<sup>1</sup> <http://mcmc-jags.sourceforge.net/>

Analiza metodą porównania pośredniego Buchera [13] została przeprowadzona w oparciu o zagregowane wyniki dla poszczególnych porównań wchodzących w skład porównania pośredniego. Podobnie jak w analizie sieciowej na poziomie metaanaliz wykorzystano model efektów stałych lub losowych, w zależności od heterogeniczności statystycznej.

Do oceny heterogeniczności wykorzystano wartość parametru  $I^2$  [19] wyznaczonego dla każdego bezpośredniego porównania będącego częścią analizowanego porównania pośredniego. Uznano, że wartość  $I^2$  przekraczająca 30% może wskazywać na heterogeniczność, którą należy uwzględnić w modelowaniu. Jeżeli więc zidentyfikowano odpowiednio wysokie  $I^2$  w przynajmniej jednym porównaniu bezpośrednim wchodzącym w skład porównania pośredniego, to zgodnie z wytycznymi EUnetHTA [6] wszystkie meta-analizy wchodzące w skład porównania pośredniego przeprowadzono metodą efektów losowych (model DerSimoniana-Lairda [19]).

#### **Parametr IRR**

Specyfika danych z poziomu pojedynczego badania wyrażanych poprzez parametr IRR jest następująca. Dla każdego z ramion badania obliczana jest liczba zdarzeń na pacjento-lata, a następnie obliczany jest iloraz tych wielkości między ramionami. W związku z tym są to dane typu ciągłego, a efekt względny ma charakter multiplikatywny. Zastosowano więc następującą procedurę:

- a) Zlogarytmowanie danych wejściowych wyrażonych jako mediany i przedziały ufności
- b) Przeprowadzenie analizy sieciowej według metodyki jak dla parametru MD
- c) Obłożenie wyników funkcją eksponencjalną
- d) Interpretacja wyników dot. istotności statystycznej jak dla parametrów o charakterze multiplikatywnym, np. OR (tzn. „1” jest wartością neutralną oznaczającą identyczny efekt obu porównywanych metod leczenia, jeśli „1” nie należy do przedziału ufności, to wynik jest istotny statystycznie).

## 2. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

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

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

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

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

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono do dn. 1 lutego 2016 r.

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

Zgodnie z „minimalnymi wymaganiami” dla analiz składanych w uzasadnieniu do wniosku o refundację oraz polskimi Wytycznymi HTA w niniejszym rozdziale należy wskazać opublikowane badania wtórne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 opracowanie wtórne oceniające efektywność kliniczną ocenianej interwencji TIO/OLO w jednym inhalatorze zgodnie z PICO – *Farne 2015*, *Ramadan 2015* oraz *Schlueter 2016*.

Poniżej znajduje się tabelaryczne zestawienie najważniejszych wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych.



Tabela 3. Tabularyczne zestawienie wyników przeglądów systematycznych (Farne 2015, Ramadan 2015, Schlueter 2016)

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Farne 2015</b> [1] <b>Źródło</b> <b>finansowania:</b> <i>The Cochrane Collaboration</i> <b>Podtyp badania:</b> <i>IA</i></p>	<p><b>Cel:</b> Ocena efektywności LABA w połączeniu z tiotropium w porównaniu z samym tiotropium lub LABA w połączeniu z tiotropium w porównaniu z samym LABA w leczeniu pacjentów z POChP. <b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny z metaanalizą. <b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniami:</b> styczeń 2012 – lipiec 2015.</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci ze zdiagnozowanym POChP; <b>Interwencja:</b> wziewne LABA z jednoczesnym stosowaniem tiotropium, wziewne tiotropium w monoterapii, wziewne LABA w monoterapii; dozwolone było stosowanie przez pacjentów wGKS lub innych dodatkowych leków, nie będących częścią ocenianej w badaniu interwencji <b>Punkty końcowe:</b> 1. Jakości życia; pobyty w szpitalu; zgony z jakiegokolwiek przyczynny oraz związane z chorobą; 2. Zaostrzenia choroby; FEV<sub>1</sub>; objawy; SAEs z różnych przyczyn, nieprowadzące do zgonów; SAEs specyficzne dla choroby; przerwania badania; <b>Metodyka:</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>typ badania:</b> badania RCT trwające co najmniej 12 tygodni; nie wykluczano badań na podstawie zaślepienia;</li> <li>• <b>przeszukiwane bazy:</b> <i>The Cochrane Airway Group Specialised Register (CAGR); ClinicalTrials.gov;</i></li> <li>• <b>kryteria wykluczenia:</b> inne rodzaje publikacji niż badania RCT;</li> </ul> <b>język:</b> brak ograniczeń.</p>	<p>W ramach przeglądu systematycznego <i>Farne 2015</i> zidentyfikowano 10 badań, w których uczestniczyło łącznie 10894 pacjentów, zwykle z umiarkowanym lub zaawansowanym POChP. Wszystkie próby porównywały tiotropium w połączeniu z LABA vs monoterapię LABA lub tiotropium. Dodatkowo cztery badania porównywały LAMA i LABA łącznie vs LABA w monoterapii. W czterech badaniach zastosowano jako przedstawiciela LABA olodaterol, w trzech indakaterol, w dwóch formoterol oraz w jednym salmeterol.</p> <p><b>Wyniki:</b> Leczenie terapią skojarzoną tiotropium + LABA w porównaniu z monoterapią tiotropium poskutkowało większą poprawą średniej jakości życia pacjentów (ocenianej w skali SGRQ) (MD: -1,34 (95% CI: -1,87; -0,80). Nie wykazano istotnych różnic w przypadku pozostałych pierwszorzędowych punktów końcowych (pobyty w szpitalu oraz śmiertelność).</p> <p>W przypadku analiz drugorzędowych punktów końcowych, parametr FEV<sub>1</sub> wykazał niewielki średni wzrost w przypadku terapii skojarzonej z LABA w porównaniu z monoterapią (MD: 0,06 (95% CI: 0,05; 0,07)). Pozostałe analizowane drugorzędowe punkty końcowe, tj. zaostrzenia choroby, ocena objawów, SAEs, przerwania badania, nie wykazały żadnych istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.</p>
<p><b>Ramadan 2015</b> [2] <b>Źródło</b> <b>finansowania:</b> <i>Brak danych</i> <b>Podtyp badania:</b> <i>IB</i></p>	<p><b>Cel:</b> Przegląd dostępnych dowodów na skuteczności kliniczną i bezpieczeństwo tiotropium, olodaterolu oraz kombinacji tych dwóch terapii u pacjentów z POChP. <b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny bez metaanalizy <b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniami:</b> 2003 - 2015.</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci ze zdiagnozowanym POChP; <b>Interwencja:</b> wziewne LAMA/LABA (TIO/OLO), monoterapia TIO lub OLO; <b>Komparator:</b> jakikolwiek z ww. lub placebo <b>Punkty końcowe:</b> 1. trough FEV<sub>1</sub>, AUC FEV<sub>1</sub>, Jakości życia (SGRQ); 2. TDI, Hospitalizacje, Zaostrzenia choroby, AEs, ciężkie AEs, zgony. <b>Metodyka:</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>typ badania:</b> głównie badania RCT trwające od 4 tyg. do 52 tyg. (a nawet 4 lat), przeglądy, metaanalizy, opisy przypadków, wytyczne POChP.</li> <li>• <b>przeszukiwane bazy:</b> PubMed;</li> <li>• <b>kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• język: angielski;</li> </ul> </li> </ul> <b>inne ograniczenia:</b> badania na ludziach</p>	<p>W ramach przeglądu systematycznego <i>Ramadan 2015</i> spośród badań klinicznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia zidentyfikowano i omówiono 16 prac dotyczących oceny tiotropium, 9 badań dotyczących oceny olodaterolu oraz 6 badań opublikowanych III fazy (<i>TOMADO 1</i> i <i>2</i>, <i>VIVACITO</i>, <i>ANHELTO 1</i> i <i>2</i>, oraz <i>TORRACTO</i>) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii TIO/OLO. Łącznie w badaniach z TIO/OLO uczestniczyło ponad 8000 pacjentów, z umiarkowanym lub zaawansowanym POChP. Dodatkowo odnaleziono nieopublikowane, zakończzone badanie <i>ENERGITO</i> (NCT01969721) dostarczające dowodów na przewagę terapii TIO/OLO (w dawkach 1,25/2,5 i 2,5/2,5 µg) w ocenie poprawy funkcji płuc względem wysokich i niskich dawek FLU i SAL (250/50 i 500/50 µg) u 229 pts z POChP.</p> <p><b>Wnioski:</b> W grupie poddanej terapii TIO/OLO uzyskano znaczącą statystycznie poprawę FEV<sub>1</sub> AUCo<sub>3</sub> w porównaniu z grupami poddanymi monoterapii (p&lt;0,0001 dla wszystkich porównań w badaniu <i>TONADO</i> i p&lt;0,001 dla porównania zTIO+PL w badaniach <i>ANHELTO</i>). Również poprawa through FEV1 była istotna statystycznie na korzyść TIO/OLO (w porównaniu z TIO i z OLO p&lt;0,05 w próbach <i>TONADO</i> i w porównaniu z TIO+PL p&lt;0,001 w <i>ANHELTO 1</i> i p=0,0029 w <i>ANHELTO 2</i>). Jakość życia wg SGRQ dla TIO/OLO w dawce 5/5 µg była także istotnie lepsza vs OLO 5µg (MD=-1,693±0,553, p&lt;0,01) i</p>



Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Schluefer 2016</b> [3] <b>Źródło</b> <b>finansowania:</b> <i>Boehringer Ingelheim GmbH</i> <b>Podtyp badania:</b> IA</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena względnej korzyści klinicznej wszystkich obecnie dostępnych skojarzeń LAMA/LABA w stałych dawkach z użyciem metaanalizy sieciowej (NMA) metodą Bayes'a, do której włączono badania RCT oceniające skuteczność, bezpieczeństwo i jakość życia związane z zastosowaniem leżącym LAMA/LABA u pacjentów z umiarkowaną do poważnej POChP. <b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową.</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</b> do 11 września 2014 roku.</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci ze zdiagnozowanym POChP; <b>Interwencja:</b> wziewne LAMA/LABA (TIO/OLO, IND/GLY, UMEC/VIL, akliдынium/FOR, dipropionian beklometazonu/FOR (±LAMA*), budesonid/FOR (±LAMA*), propionian flutykazonu/SAL (±LAMA*), furonian flutykazonu/VIL (±LAMA*)), TIO+SAL, TIO+OLO, monoterapia TIO, <b>Komparator:</b> jakikolwiek z ww. lub placebo <b>Punkty końcowe:</b> trough FEV<sub>1</sub> (tFEV<sub>1</sub>), AUC FEV<sub>1</sub>, TDI z odsetkiem odpowiadających na leczenie, Hospitalizacje, Zaostrzenia choroby, Jakość życia (SGRQ); Przerwania badania (z dowolnej przyczyny, z powodu AEs, wskutek pogorszenia choroby); <b>Metodyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>typ badania:</b> badania RCT trwające ok 6 i 12 miesięcy; przeglądy systematyczne (z lub bez metaanalizy);</li> <li>• <b>przeszukiwane bazy:</b> MEDLINE, MEDLINE-IN-PROCESS, EMBASE, The Cochrane CENTRAL Register, NHS EED, the HTA Database and MEDMEME1(CAGR); wyszukiwanie manualne (ClinicalTrials.gov, abstrakty pięciu głównych konferencji, strony internetowe agencji HTA w Anglii, Francji, Niemczech i Kanadzie; EMA i FDA;</li> </ul> <p><b>kryteria wykluczenia:</b> ostatecznie dla</p>	<p>vs TIO 5µg (MD=-1,233±0,551, p&lt;0,05) w badaniach TONADO. W próbach ANHELTO różnica w całkowitej liczbie punktów jakości życia wg SGRQ wyniosła -1,85 (p,0,0001) na korzyść terapii TIO/OLO. W 6 tygodniowym badaniu VIVACITO otrzymano istotnie statystycznie różnice na korzyść TIO/OLO vs TIO vs OLO w ocenie funkcji płuc (FEV<sub>1</sub>). W badaniu TORRACITO wykazano znaczący wzrost 21% czasu wytrzymałościowego podczas ćwiczeń w 12 tyg. (P=0,06) oraz znaczący wzrost przed ćwiczeniowej pojemności wdechu (p=0,0005).</p> <p><b>Wnioski:</b> <i>Terapia TIO/OLO stanowi efektywne leczenie na podstawie dobrze zaprojektowanych randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych na tysiącach pacjentów. TIO/OLO stanowi obiecującą opcję leczenia podtrzymującego dla pacjentów z POChP. W porównaniu z monoterapią tiotropium oceniana terapia skojarzona z olodaterolem skutkuje większą poprawą funkcji płuc, kontrolą objawów i lepszą jakością życia pacjentów.</i></p> <p>W ramach przeglądu systematycznego Schluefer 2016 zidentyfikowano 145 badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia, z których 120 odrzucono z NMA (LABA/wziewny GKS, wyniki dla innego okresu leczenia niż zdefiniowany, z dozwoleńm leczeniem towarzyszącym LABA). Ostatecznie do NMA włączono 27 badań (z 26 publikacji), w których uczestniczyło łącznie 30361 pacjentów, z umiarkowaną lub zaawansowaną POChP. Wszystkie próby porównywały LAMA/LABA (lub monoterapia TIO) vs monoterapia tiotropium lub vs placebo. W szczególności do NMA dla oceny zmiany w tFEV<sub>1</sub> względem baseline w okresie 24-26 tygodni włączono 11 badań (IND/GLY vs TIO 18 µg/d (1 bad), IND/GLY vs PL (1 bad), IND/GLY vs TIO 18 µg vs PL (1 bad), TIO/OLO 5/5 µg/d vs TIO (SMI) 5 µg/d (1 bad), UMEC/VIL vs TIO (DPI) 18 µg/d (2 bad), UMEC/VIL vs PL (1 bad), akliдынium/FOR vs PL (2 bad), TIO 18 µg vs PL (2 bad)), dla oceny odsetka odpowiadających wg SGRQ włączono 10 badań (IND/GLY vs TIO 18 µg/d (1 bad), IND/GLY vs TIO 18 µg vs PL (1 bad), TIO/OLO 5/5 µg/d vs TIO (SMI) 5 µg/d (1 bad), UMEC/VIL vs TIO (DPI) 18 µg/d (2 bad), UMEC/VIL vs PL (1 bad), akliдынium/FOR vs PL (2 bad), TIO 18 µg vs PL (2 bad)) a dla oceny TDI odsetka odpowiedzi – 9 badań (IND/GLY vs TIO 18 µg vs PL (1 bad), TIO/OLO 5/5 µg/d vs TIO (SMI) 5 µg/d (1 bad), UMEC/VIL vs TIO (DPI) 18 µg/d (1 bad), UMEC/VIL vs PL (1 bad), akliдынium/FOR vs PL (2 bad), TIO 18 µg vs PL (3 bad)).</p> <p><b>Wnioski:</b> W ocenie tFEV<sub>1</sub> w 24/26 tyg. terapia TIO/OLO 5/5 µg związana była ze istotnym statystycznie wzrostem parametru (0,039 ml (95% CI: 0,002; 0,075) w porównaniu do akliдынium/FOR (fixed effect model), podobnie terapia IND/GLY związana była z 0,042 ml (95% CI: 0,007; 0,077) wzrostem tFEV<sub>1</sub> w porównaniu do akliдынium/FOR (fixed effect model). Również korzystne i istotne statystycznie wyniki otrzymano dla porównania UMEC/VIL vs akliдынium/FOR (fixed i random effect model). Wszystkie inne porównania nie wykazały znaczących różnic statystycznych. Po zastosowaniu korekty (metaregresja na wyjściowe wartości ciężkości oraz dodatkowe leczenie kortykosteroidami wziewnie uzyskano wyniki ze zmniejszonym efektem w odniesieniu do analizy pierwotnej i w większości nieistotne statystycznie dla porównywanych terapii. W analizie odsetka odpowiadających dla jakości życia oraz TDI ocenianych w 24/26 tyg. nie uzyskano wyników istotnych statystycznie dla porównywanych terapii LAMA/LABA.</p> <p>Analiza NMA sugeruje, że leczenie terapią skojarzoną tiotropium (TIO) + LABA (OLO) w dawce 5/5 µg w porównaniu z innymi terapiami LAMA/LABA charakteryzuje się porównywalną skutecznością (tFEV<sub>1</sub>, jakość życia oceniana w skali SGRQ, TDI) i bezpieczeństwem (przerwania leczenia). Nie</p>

*Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	<p>celów analizy usunięto z wyszukiwania badania z LABA/wziewne GKS; nieadekwatny okres leczenia, badania w których można było stosować dodatkowe leczenie towarzyszące LABA;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>język:</b> angielski</li> </ul>	<p>wykazano istotnych różnic pomiędzy wszystkimi porównywanymi interwencjami LAMA/LABA w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa w okresie 24-26 tyg.</p> <p><b>Wnioski:</b> Wszystkie porównywane terapie skajarzone LAMA-/LABA na podstawie analizy sieciowej NMA wykazały porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo. Ocena względnej skuteczności różnych terapii może być zrealizowana na –odstawie bezpośrednich porównań head-to-head z badań RCT. W obliczu braku badań analiza pośrednia przeprowadzona w przeglądzie może stanowić podstawę wydania decyzji refundacyjnych.</p>	

### 3. WYNIKI WYSZUKIWANIA PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO BADAŃ PIERWOTNYCH

W procesie wyszukiwania odnaleziono 4 randomizowane badania kliniczne porównujące leczenie produktem złożonym, zawierającym tiotropium i olodaterol w jednym inhalatorze (TIO/OLO) z leczeniem z zastosowaniem tiotropium (TIO) (*Buhl 2015* [1], *Singh 2015* [4]).

W publikacji *Buhl 2015* zostały zestawione wyniki dwóch randomizowanych prób klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym, zawierającym tiotropium i olodaterol (TIO/OLO) z tiotropium (TIO) o akronimach *TONADO1* oraz *TONADO2* w długim okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie. Natomiast w publikacji *Singh 2015* przedstawiono wyniki 2 randomizowanych prób klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo analizowanej interwencji w krótkim okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni (*OTEMTO1*, *OTEMTO2*).

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono natomiast badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną ocenianej interwencji z pozostałymi komparatorami [TIO+FOR, TIO+SAL, TIO+IND, FLU/SAL, IND/GLY, UMEC/VIL – komparatory dodatkowe] w przedmiotowym wskazaniu. Zdecydowano, zatem o próbie przeprowadzenia porównania pośredniego metodą MTC przez wspólną referencję – tj. przez tiotropium. W tym celu zmodyfikowano kryteria włączenia pod kątem odnalezienia badań bezpośrednio porównujących: TIO+FOR, TIO+SAL, TIO+IND, FLU/SAL, IND/GLY, UMEC/VIL z TIO. Ponadto w celu odzwierciedlenia w pełni dostępnego zakresu dowodów naukowych poszukiwano również badań, w których oceniano pomiędzy sobą komparatory dodatkowe. Po modyfikacji kryteriów włączenia odnaleziono łącznie 17 randomizowanych prób klinicznych porównujących komparatory dodatkowe z TIO oraz 8 badań, w których porównywane są ze sobą komparatory dodatkowe.

Odnaleziono następujące badania RCT bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną komparatorów (UMEC/VIL, IND/GLY, TIO+FOR, TIO+SAL, TIO+IND, FLU/SAL) z tiotropium w populacji dorosłych pacjentów z POChP:

- 2 badania, porównujące efektywność kliniczną tiotropium podawanego w skojarzeniu z formoterolem (TIO+FOR) z tiotropium (TIO) (*Vogelmeier 2008* [1], [2], [3], *Tashkin 2009* [4]);
- 1 badanie, w którym bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną tiotropium podawanego w skojarzeniu z salmeterolem (TIO+SAL) z tiotropium (TIO) (*Aaron 2007* [1], [2]);
- 3 badania, porównujące efektywność kliniczną tiotropium podawanego w skojarzeniu z indakaterolem (TIO+IND) z tiotropium (TIO) (*INTRUST-1* [1], [2], [3], *INTRUST-2* [1], [4], [5], *Hoshino 2014* [6]);
- 4 badania, w których porównywano efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym zawierającym flutikazon i salmeterol (FLU/SAL) z tiotropium (TIO) (*Cazzola 2007* [1], *INSPIRE* [2], [3], [4], [5], [6], *SCO40034* [7], *Hoshino 2013* [8]). Wyniki badania *SCO40034* są dostępne wyłącznie w postaci danych nieopublikowanych w bazie GSK [7].
- 4 badania, w których bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym zawierającym indakaterol i glikopironium (IND/GLY) z tiotropium (TIO) (*SPARK* [1], [2], [3], *SHINE* [4], [5], [6], *ARISE* [7], [8], *CQVA149A2339* [9], [10]). Wyniki badania *ARISE* dostępne są wyłącznie w postaci danych nieopublikowanych - w bazie *Novartis CTRD* [7] oraz rejestrze *ClinicalTrials.gov* [8]. Również wyniki badania *CQVA149A2339* dostępne są wyłącznie w postaci danych nieopublikowanych - w bazie *Novartis CTRD* [9] oraz rejestrze *ClinicalTrials.gov* [10].
- 3 próby kliniczne porównujące efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym zawierającym umeklidynium i wilanterol (UMEC/VIL) z tiotropium (TIO) (*Decramer 2014a* [1], [2], [3], *Decramer 2014b* [1], [4], [5], *Maleki-Yazdi 2014* [6], [7], [8]).

Natomiast w przypadku wyszukiwania badań porównujących pomiędzy sobą interwencje będące komparatorami dodatkowymi odnaleziono badania, których zastosowano następujące schematy leczenia - UMEC/VIL vs FLU/SAL, IND/GLY vs FLU/SAL, IND/GLY vs TIO+FOR, TIO+IND vs FLU/SAL oraz UMEC/VIL vs TIO+IND:

- 2 badania, porównujące efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym zawierającym indakaterol i glikopironium (IND/GLY) z produktem złożonym zawierającym flutikazon i salmeterol (FLU/SAL) (*ILLUMINATE* [1], [2], [3], *LANTERN* [4], [5], [6]);
- 1 badanie porównujące efektywność kliniczną tiotropium podawanego w skojarzeniu z indakaterolem (TIO+IND) z produktem złożonym zawierającym flutikazon i salmeterol (FLU/SAL) (*Hoshino 2015* [1]);
- 1 badanie, porównujące efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym zawierającym indakaterol i glikopironium (IND/GLY) z tiotropium podawanym w skojarzeniu z formoterolem (TIO+FOR) (*QUANTIFY* [1], [2], [3]);
- 3 próby kliniczne porównujące efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym zawierającym umeklidynium i wilanterol (UMEC/VIL) z produktem złożonym zawierającym flutikazon i salmeterol (FLU/SAL) (*Singh 2015* [1], [2], [3], *Donohue 2015a* [4], [5], [6], *Donohue 2015b* [4], [7], [8]);
- 1 badanie porównujące efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym zawierającym umeklidynium i wilanterol (UMEC/VIL) z tiotropium podawanym w skojarzeniu z indakaterolem (TIO+IND) (*DB2116961* [1], [2]). Wyniki badania *DB2116961* dostępne są wyłącznie w postaci danych niepublikowanych - w bazie *GSK* [1] oraz rejestrze *ClinicalTrials.gov* [2].

## 4. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TIO/OLO Z TIO U PACJENTÓW Z POChP – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE

### 4.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W procesie wyszukiwania odnaleziono cztery pierwotne badania z randomizacją, porównujące TIO/OLO z leczeniem TIO: *TONADO1*, *TONADO2*, *OTEMTO1* oraz *OTEMTO2*.

Wyniki badań: *TONADO1* oraz *TONADO2* zostały opublikowane w postaci pełnotekstowego artykułu (publikacja Buhl z 2015 roku [1]), odnaleziono również dodatkowe dane dotyczące wyników badań w rejestrze *ClinicalTrials.gov* [2], [3]. Celem badania była porównawcza ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa TIO/OLO vs TIO, w 52-tygodniowym okresie obserwacji. Wyniki przedstawiono również dla wcześniejszych punktów czasowych – w niniejszej analizie uwzględniano, zgodnie z predefiniowanymi kryteriami włączenia, wyniki z co najmniej 12 tygodnia obserwacji.

Natomiast wyniki prób klinicznych: *OTEMTO1* oraz *OTEMTO2* zostały opublikowane w postaci pełnotekstowego artykułu z 2015 roku (*Singh 2015*) [4], a dodatkowe dane odnaleziono w źródłach niepublikowanych: w rejestrze *ClinicalTrials.gov* [5], [6]. Celem badań *OTEMTO1* oraz *OTEMTO2* była porównawcza ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa TIO/OLO vs TIO w 12-tygodniowym okresie obserwacji.

Korzystano również z opracowania zestawiającego dane pochodzące z raportów (1237.5, 1237.6, 1237.25, 1237.26) powyższych badań (tzw. CTR, ang. *clinical trial report*) [7].

W niniejszej analizie w pierwszym rzędzie wykorzystywano wyniki zawarte w publikacji, a dane ze źródeł dodatkowych – w przypadku niedokładności lub braku poszukiwanych danych w publikacji. W przypadku niezgodności pomiędzy źródłami wybierano dane z publikacji.

We wszystkich badaniach włączonych do analizy porównano bezpośrednio efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym, zawierającym tiotropium i olodaterol w dawce 5/5 µg raz dziennie z interwencją polegającą na inhalacji tiotropium w dawce 5 µg raz dziennie w próbie dorosłych pacjentów z POChP.

W badaniu *TONADO1* oraz *TONADO2* uczestniczyli dodatkowo pacjenci leczeni TIO/OLO w dawce 2,5/5 µg, TIO w dawce 2,5 µg oraz OLO w dawce 5 µg. Natomiast w badaniu *OTEMTO1* oraz *OTEMTO2* – pacjenci leczeni TIO/OLO w dawce 2,5/5 µg oraz PL. Niniejsze interwencje nie stanowiły jednak przedmiotu niniejszej analizy.

Wszystkie badania (*TONADO1*, *TONADO2*, *OTEMTO1*, *OTEMTO2*) są badaniami wielośrodkowymi z randomizacją, w których zastosowano podwójne zaślepienie (*double-blind*). Badania zostały przeprowadzone w schemacie grup równoległych.

Poniżej przedstawiono tabelaryczną charakterystykę badań *TONADO1*, *TONADO2*, *OTEMTO1* oraz *OTEMTO2*.

Tabela 4. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej, TIO/OLO vs TIO (*TONADO1*, *TONADO2*, *OTEMTO1*, *OTEMTO2*)

Badanie	<i>TONADO1</i>	<i>TONADO2</i>	<i>OTEMTO1</i>	<i>OTEMTO2</i>
Ocena w skali Jadad	5/5	5/5	5/5	5/5
Liczba ośrodków	Wielośrodkowe: 239 ośrodków*	Wielośrodkowe: 240 ośrodków*	Wielośrodkowe: 77 ośrodków*	Wielośrodkowe: 78 ośrodków*
Metodyka badania	Podwójnie zaślepienie ( <i>double-blind</i> ) badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone w schemacie grup równoległych ( <i>podtyp II A</i> )		Podwójnie zaślepienie ( <i>double-blind</i> ) badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone w schemacie grup równoległych ( <i>podtyp II A</i> )	



Badanie	TONADO1	TONADO2	OTEMTO1	OTEMTO2
Opis randomizacji	<p>Pacjentów poddano randomizacji do następujących grup interwencyjnych: TIO/OLO w dawce 5/5 µg vs TIO/OLO w dawce 2,5/5 µg vs TIO w dawce 5 µg vs TIO w dawce 2,5 µg vs OLO w dawce 5 µg.</p>		<p>Pacjentów poddano randomizacji do następujących grup interwencyjnych: TIO/OLO w dawce 5/5 µg vs TIO/OLO w dawce 2,5/5 µg vs TIO w dawce 5 µg vs PL.</p>	
Zaślepienie	<p>Badanie przeprowadzono z podwójnym zaślepieniem próby (ang. <i>double-blind</i>). Leki były przyjmowane z inhalatora Respimat.</p>		<p>Badanie przeprowadzono z podwójnym zaślepieniem próby (ang. <i>double-blind</i>). Leki były przyjmowane z inhalatora Respimat.</p>	
Hipoteza badawcza	<p>W badaniu analizowany rodzaj hipotezy badawczej to: <i>superiority</i> w zakresie porównania TIO/OLO 5/5 µg z TIO 5µg.</p>		<p>W badaniu analizowany rodzaj hipotezy badawczej to: <i>superiority</i> w zakresie porównania TIO/OLO 5/5 µg z TIO 5µg.</p>	
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe skuteczności (ocena po 24 tygodniach):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>AUC<sub>0-3h</sub> FEV<sub>1</sub> - pole pod krzywą dla FEV<sub>1</sub> w czasie 0 – 3 godzin po dawce;</li> <li>FEV<sub>1</sub> – wartość mierzona przy niskim stężeniu leku („trough”);</li> <li>Jakość życia w skali SGRQ (łącznie dla badań TONADO1 oraz TONADO2);</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena funkcji płuc - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa FEV<sub>1</sub> (FEV<sub>1peak0-3h</sub>); natężona pojemność życiowa FVC (FVC<sub>peak0-3h</sub>; FVC<sub>trough</sub>; FVC<sub>AUC0-3h</sub>);</li> <li>Ocena nasilenia duszności wg wskaźnika TDI <i>focal score</i>;</li> <li>Zużycie leków ratunkowych (terapia doraźna) w ciągu dnia, nocy oraz dobowe;</li> </ul>		<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Jakość życia w skali SGRQ;</li> <li>AUC<sub>0-3h</sub> FEV<sub>1</sub> - pole pod krzywą dla FEV<sub>1</sub> w czasie 0 – 3 godzin po dawce;</li> <li>FEV<sub>1</sub> – wartość mierzona przy niskim stężeniu leku („trough”).</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena funkcji płuc - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa FEV<sub>1</sub> (FEV<sub>1peak0-3h</sub>, AUC<sub>0-3h</sub> FEV<sub>1</sub>); natężona pojemność życiowa FVC (FVC<sub>peak0-3h</sub>; FVC<sub>trough</sub>; FVC<sub>AUC0-3h</sub>);</li> <li>Ocena nasilenia duszności wg wskaźnika TDI <i>focal score</i>;</li> <li>Zużycie leków ratunkowych (terapia doraźna) w ciągu dnia, nocy oraz dobowe;</li> <li>Jakość życia pacjentów – jakość życia związana z</li> </ul>	



Badanie	TONADO1	TONADO2	OTEMTO1	OTEMTO2
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena zaostrzeń POChP – średnia wystąpienia zaostrzenia POChP – ogółem, umiarkowanych/poważnych lub poważnych (w przeliczeniu na pacjenta w ciągu roku), liczba pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie POChP – ogółem, umiarkowane/poważne lub poważne;</li> <li>Jakość życia pacjentów – jakość życia związana z objawami POChP (skala SGRQ ogółem oraz poszczególne komponenty);</li> <li>Stopień dyscypliny terapeutycznej.</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zgony;</li> <li>Zdarzenia niepożądane (AEs);</li> <li>Ciężkie (ang. <i>serious</i>) zdarzenia niepożądane (SAEs);</li> <li>Poważne (ang. <i>severe</i>) zdarzenia niepożądane;</li> <li>Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ang. <i>drug-related</i>) lub zaistniałe w okresie leczenia (ang. <i>treatment-emergent</i>);</li> <li>Specyficzne zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (zdarzenia niepożądane ze strony układu krążenia);</li> <li>Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;</li> <li>Poszczególne zdarzenia niepożądane;</li> <li>Utrata pacjentów z badania (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych);</li> <li>Parametry laboratoryjne i nieprawidłowości w wynikach badań.</li> </ul>		<p>objawami POChP (skala SGRQ ogółem oraz poszczególne komponenty);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Stopień dyscypliny terapeutycznej.</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zgony;</li> <li>Zdarzenia niepożądane (AEs);</li> <li>Ciężkie (ang. <i>serious</i>) zdarzenia niepożądane (SAEs);</li> <li>Poważne (ang. <i>severe</i>) zdarzenia niepożądane;</li> <li>Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ang. <i>drug-related</i>);</li> <li>Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;</li> <li>Utrata pacjentów z badania (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych);</li> <li>Poszczególne zdarzenia niepożądane;</li> <li>Parametry życiowe oraz nieprawidłowości w EKG.</li> </ul>	
<b>Informacje o utracie pacjentów z badania</b>	Zostały przedstawione szczegółowo, wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.		Zostały przedstawione szczegółowo, wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.	
<b>Analiza ITT</b>	Niezachowana (w przypadku skuteczności wyniki przedstawiono dla populacji FAS, a w zakresie profilu bezpieczeństwa wyniki przedstawiono dla populacji leczonej tzw. <i>treated set</i> ).		Niezachowana (w przypadku skuteczności wyniki przedstawiono dla populacji FAS#, a w zakresie profilu bezpieczeństwa wyniki przedstawiono dla populacji leczonej tzw. <i>treated set</i> ).	
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	<p>Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>TIO/OLO w dawce 5/5 µg – 56 pacjentów (10,7%);</li> <li>TIO w dawce 5 µg – 72 pacjentów (13,7%).</li> </ul>	<p>Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>TIO/OLO w dawce 5/5 µg – 77 pacjentów (15,2%);</li> <li>TIO w dawce 5 µg – 96 pacjentów (19,0%).</li> </ul>	<p>Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>TIO/OLO w dawce 5/5 µg – 8 pacjentów (3,9%);</li> <li>TIO w dawce 5 µg – 11 pacjentów (5,4%).</li> </ul>	<p>Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>TIO/OLO w dawce 5/5 µg – 4 pacjentów (2,0%);</li> <li>TIO w dawce 5 µg – 12 pacjentów (5,9%).</li> </ul>
<b>Źródła finansowania</b>	Boehringer Ingelheim		Boehringer Ingelheim	
<b>Publikacje do badania/inne źródła</b>	Buhl 2015 [1], rekord z bazy <i>ClinicalTrials.gov</i> [2]**, opracowanie danych	Buhl 2015 [1], rekord z bazy <i>ClinicalTrials.gov</i> [3]**, opracowanie	Singh 2015 [4], rekord z bazy <i>ClinicalTrials.gov</i> [5]**, opracowanie danych	Singh 2015 [4], rekord z bazy <i>ClinicalTrials.gov</i> [6]**, opracowanie danych

Badanie	TONADO1	TONADO2	OTEMTO1	OTEMTO2
	pochodzących z raportów CTR [7]	danych pochodzących z raportów CTR [7]	pochodzących z raportów CTR [7]	pochodzących z raportów CTR [7]
<b>Identyfikatory badania</b>	NCT01431274 1237.5	NCT01431287 1237.6	NCT01964352 1237.25	NCT02006732 1237.26

\*Dane zaczerpnięte z rekordu z rejestru *ClinicalTrials.gov* [2], [3], [5], [6]

\*\*Jako pierwszorzędowe źródło informacji traktowano publikację *Buhl 2015* oraz publikację *Singh 2015*, pozostałe źródła – jako uzupełnienie, w przypadku braku poszukiwanych danych w publikacji

^Opis randomizacji oraz zaślepienia zaczerpnięto z opracowania [1]

## 4.2. Heterogeniczność metodologiczna

Wszystkie próby kliniczne włączone do analizy były wielośrodkowymi randomizowanymi badaniami klinicznymi (podtyp IIA według klasyfikacji AOTMiT), z podwójnym zaślepieniem (*double-blind*), prowadzone w schemacie grup równoległych.

Na podstawie oceny wiarygodności, przeprowadzonej zgodnie z wytycznymi AOTM w skali Jadad, wszystkie włączone do przeglądu badania: *TONADO1*, *TONADO2*, *OTEMTO1*, *OTEMTO2* są wysoce wiarygodnymi źródłami danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej terapii (otrzymały 5 punktów na 5 możliwych – dobrze opisane i prawidłowo przeprowadzone randomizacja i zaślepienie, dostępna dokładna informacja o utracie pacjentów z badania). Metodologicznie włączone badania są jednorodne pod względem procedury randomizacji oraz zaślepienia.

We wszystkich próbach klinicznych (*TONADO1*, *TONADO2*) użyto interaktywnego systemu odpowiedzi. W badaniach *TONADO1*, *TONADO2* wykorzystano system: IVRS/IWRS (ang. *Interactive Voice Response System/Interactive Web Response System*), w badaniach *OTEMTO1*, *OTEMTO2* wykorzystano system IRT *Interactive Response Technology* zapewniające utajenie randomizacji.

Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, badaczami oraz każdą osobą zaangażowaną w analizę lub związaną z badaniem.

We wszystkich włączonych badaniach podstawowym zbiorem danych do oceny skuteczności była populacja FAS, 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. W odniesieniu do analizy bezpieczeństwa we wszystkich próbach klinicznych dla wszystkich ocenianych punktów końcowych ocenę przeprowadzono dla populacji pacjentów leczonych (ang. *treated set*).

Wszystkie badania kliniczne zaprojektowano w metodyce *superiority*.

Okres leczenia w dwóch włączonych badaniach stanowiących przedmiot niniejszej analizy wynosił 12 tygodni (*OTEMTO1*, *OTEMTO2*) oraz 52 tygodnie w pozostałych 2 badaniach (*TONADO1*, *TONADO2*). W badaniach *TONADO1* oraz *TONADO2* podano również wyniki po 12 tyg. leczenia, a następnie po 24 tygodniach.

Za pierwszorzędowe punkty końcowe w badaniach *TONADO1*, *TONADO2*, *OTEMTO1*, *OTEMTO2* przyjęto: pole pod krzywą dla FEV<sub>1</sub> w czasie 0-3 h po dawce, jakość życia w skali SGRQ oraz wartość FEV<sub>1</sub> mierzoną przy niskim stężeniu leku (*trough*). W badaniach *TONADO1*, *TONADO2*, *OTEMTO1*, *OTEMTO2* w zakresie wspólnych punktów końcowych definicje i sposoby pomiaru wyników były zbieżne.

Podsumowując, nie zidentyfikowano różnic w zakresie metodologii pomiędzy porównywanymi badaniami, a tym samym nie odnotowano heterogeniczności metodologicznej utrudniającej proces agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań. W związku z powyższym w analizie skuteczności zostanie przeprowadzona

metaanaliza wyników po 12 tygodniach (TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2), 24 tygodniach (TONADO1, TONADO2) oraz 52 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2). Natomiast w przypadku oceny bezpieczeństwa wyniki zostały przedstawione i zagregowane dla dwóch okresów obserwacji: 12 tygodni dla wyników z prób klinicznych: OTEMTO1 oraz OTEMTO2 oraz 52 tygodni dla badania TONADO1 oraz TONADO2.

### 4.3. Charakterystyka wyjściowa populacji

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badań TONADO1, TONADO2, OTEMTO1 oraz OTEMTO2 przedstawiono poniżej.

Tabela 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań TONADO1, TONADO2, OTEMTO1 oraz OTEMTO2

Badanie	TONADO1 oraz TONADO2	OTEMTO1 oraz OTEMTO2
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci w wieku <math>\geq 40</math> lat;</li> <li>• Chorzy ze zdiagnozowanym POChP na podstawie wytycznych GOLD (2006) w stopniu zaawansowania choroby 2-4 (od umiarkowanej do bardzo ciężkiej);</li> <li>• Pacjenci, u których FEV<sub>1</sub> po bronchodilatatorze wynosi <math>&lt;80\%</math> przewidywanej wartości należnej;</li> <li>• Wartość wskaźnika FEV<sub>1</sub>/FVC <math>&lt;70\%</math> po zastosowaniu bronchodilatatora;</li> <li>• Osoby palące obecnie lub byli palacze z wywiadem palenia <math>\geq 10</math> paczko-lat;</li> <li>• Pacjenci z umiarkowaną lub poważną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <math>\leq 50</math> mL·min<sup>-1</sup>) nie byli wykluczani z badań, ale uważnie ich obserwowano.</li> <li>• Świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci w wieku <math>\geq 40</math> lat;</li> <li>• Chorzy ze zdiagnozowanym POChP na podstawie wytycznych GOLD w stopniu zaawansowania choroby 2-3 (od umiarkowanej do ciężkiej);</li> <li>• Pacjenci z FEV<sub>1</sub> po bronchodilatatorze <math>\geq 30\%</math> i <math>&lt;80\%</math> wartości należnej;</li> <li>• Wartość wskaźnika FEV<sub>1</sub>/FVC <math>&lt;70\%</math> po zastosowaniu bronchodilatatora;</li> <li>• Pacjenci z historią palenia <math>&gt; 10</math> paczko-lat;</li> <li>• Świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> </ul>
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z znaczącymi chorobami innymi niż POChP;</li> <li>• Klinicznie istotne nieprawidłowości w zakresie wyjściowych parametrów laboratoryjnych;</li> <li>• Pacjenci z astmą, zawałem mięśnia sercowego w ciągu roku przed skriningiem, niestabilną lub zagrażającą życiu arytmia sercową, aktywną gruźlicą, potwierdzonym rozstrzeni oskrzeli, mukowiscydozą lub zagrażającą życiu obturacją płuc;</li> <li>• Pacjenci hospitalizowani z powodu niewydolności mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku;</li> <li>• Pacjenci ze zdiagnozowaną nadczynnością tarczycy lub napadowym częstoskurczem;</li> <li>• Pacjenci po wcześniejszej torakotomii z resekcją płuc;</li> <li>• Pacjenci wymagający regularnego stosowania tlenu w ciągu dnia;</li> <li>• Pacjenci biorący udział w programie rehabilitacji oddechowej lub którzy ukończyli ten program na 6 tygodni przed fazą przesiewową;</li> <li>• Kobiety w ciąży lub matki karmiące piersią*.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z astmą, z innymi istotnymi chorobami, u których wystąpiło zaostrzenie POChP lub objawy infekcji dolnych dróg oddechowych w ciągu 3 ostatnich miesięcy;</li> <li>• Pacjenci z niestabilną lub zagrażającą życiu arytmia sercową;</li> <li>• Pacjenci hospitalizowani z powodu niewydolności mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku;</li> <li>• Pacjenci z zawałem mięśnia sercowego w ciągu roku przed skriningiem;</li> <li>• Pacjenci z zagrażającą życiu obturacją płuc;</li> <li>• Pacjenci biorący udział w programie rehabilitacji oddechowej lub którzy ukończyli ten program w ciągu ostatnich 6 tygodni*;</li> <li>• Kobiety w ciąży lub matki karmiące piersią*.</li> </ul>

*Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

\*Dane zaczerpnięte z rekordu z rejestru *ClinicalTrials.gov* [2], [3], [5], [6]

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z włączonych prób klinicznych zostały precyzyjnie określone.

Poniżej zestawiono charakterystyki prób pacjentów włączonych do badań *TONADO1*, *TONADO2*, *OTEMTO1* oraz *OTEMTO2*.

Tabela 6. Wyjściowa charakterystyka prób w badaniach włączonych; TIO/OLO vs TIO (TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2)

Parametr	TONADO1			TONADO2			OTEMTO1			OTEMTO2		
	TIO/OLO	TIO	TIO/OLO	TIO/OLO	TIO	TIO/OLO	TIO/OLO	TIO	TIO/OLO	TIO	TIO/OLO	TIO
Liczebność populacji,	522	527	507	506	506	203	203	203	202	203	202	203
Mężczyźni, n (%)	384 (73,6)	383 (72,7)	349 (68,8)	372 (73,5)	372 (73,5)	114 (56,2)	124 (61,1)	124 (61,1)	133 (65,8)	130 (64,0)	133 (65,8)	130 (64,0)
Wiek, średnia (SD) [lata]	64,8 (8,2)	64,2 (8,5)	62,7 (8,4)	63,5 (8,7)	63,5 (8,7)	64,0 (8,3)	64,9 (8,2)	64,9 (8,2)	65,2 (8,5)	64,7 (8,4)	65,2 (8,5)	64,7 (8,4)
Osoby palące w przeszłości, n (%)	333 (63,8)	339 (64,3)	296 (58,4)	324 (64,0)	324 (64,0)	92 (45,3)	105 (51,7)	105 (51,7)	110 (54,5)	112 (55,2)	110 (54,5)	112 (55,2)
Osoby obecnie palące papierosy, n (%)	189 (36,2)	188 (35,7)	211 (41,6)	182 (36,0)	182 (36,0)	111 (54,7)	98 (48,3)	98 (48,3)	92 (45,5)	91 (44,8)	92 (45,5)	91 (44,8)
Ogółem	455 (87,2)	456 (86,5)	435 (85,8)	446 (88,1)	446 (88,1)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Choroby współistniejące	106 (20,3)	111 (21,1)	107 (21,1)	108 (21,3)	108 (21,3)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Naczyniowe, n (%)	255 (48,9)	252 (47,8)	241 (47,5)	261 (51,6)	261 (51,6)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Wartość FEV <sub>1</sub> przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela [L], średnia (SD)	1,17 (0,47)	1,20 (0,50)	1,19 (0,51)	1,20 (0,51)	1,20 (0,51)	1,315 (0,491)	1,306 (0,458)	1,306 (0,458)	1,358 (0,467)	1,403 (0,511)	1,358 (0,467)	1,403 (0,511)
Wartość FVC przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela [L], średnia (SD)	bd	bd	bd	bd	bd	2,802 (0,860)	2,775 (0,853)	2,775 (0,853)	2,807 (0,826)	2,805 (0,858)	2,807 (0,826)	2,805 (0,858)
Wartość FEV <sub>1</sub> [L], średnia (SD)	1,33 (0,49)	1,36 (0,51)	1,36 (0,52)	1,38 (0,53)	1,38 (0,53)	1,502 (0,502)	1,494 (0,471)	1,494 (0,471)	1,566 (0,482)	1,585 (0,514)	1,566 (0,482)	1,585 (0,514)
Zmiana wartości FEV <sub>1</sub> względem badań przed i po podaniu leku rozszerzającego oskrzela, średnia (SD)	0,17 (0,15)	0,17 (0,15)	0,16 (0,15)	0,18 (0,15)	0,18 (0,15)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Po podaniu leku rozszerzającego oskrzela*	44,2 (11,6)	44,7 (11,7)	46,1 (11,6)	45,3 (12,3)	45,3 (12,3)	49,0 (10,3)	49,6 (10,5)	49,6 (10,5)	50,9 (10,0)	52,4 (10,7)	50,9 (10,0)	52,4 (10,7)
Wartość FEV <sub>1</sub> [% przewidywanej wartości należnej], średnia (SD)	49,5 (15,2)	49,7 (15,3)	49,1 (15,4)	49,7 (16,1)	49,7 (16,1)	54,9 (12,0)	54,7 (12,8)	54,7 (12,8)	54,8 (12,8)	55,9 (12,2)	54,8 (12,8)	55,9 (12,2)
Wartość FVC [L], średnia (SD)	bd	bd	bd	bd	bd	3,105 (0,891)	3,063 (0,881)	3,063 (0,881)	3,122 (0,887)	3,060 (0,874)	3,122 (0,887)	3,060 (0,874)
1 – ≥80%	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
2 – 50%- <80%	258 (49,4)	263 (49,9)	244 (48,1)	254 (50,2)	254 (50,2)	130 (64,0)	127 (62,6)	127 (62,6)	125 (61,9)	137 (67,5)	125 (61,9)	137 (67,5)
3 – 30%- <50%	201 (38,5)	202 (38,3)	207 (40,8)	185 (36,6)	185 (36,6)	73 (36,0)	73 (36,0)	73 (36,0)	77 (38,1)	66 (32,5)	77 (38,1)	66 (32,5)
4 – <30%	63 (12,1)	62 (11,8)	56 (11,0)	66 (13,0)	66 (13,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ogółem	bd	bd	bd	bd	bd	121 (59,6)	132 (65,0)	132 (65,0)	112 (55,4)	125 (61,6)	112 (55,4)	125 (61,6)
SAMA	52 (10,0)	60 (11,4)	73 (14,4)	71 (14,0)	71 (14,0)	4 (2,0)	9 (4,4)	9 (4,4)	2 (1,0)	11 (5,4)	2 (1,0)	11 (5,4)
LAMA	210 (40,2)	173 (32,8)	168 (33,1)	173 (34,2)	173 (34,2)	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,5)	3 (1,5)	1 (0,5)	3 (1,5)

## Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Parametr	TONADO1		TONADO2		OTEMTO1		OTEMTO2	
	TIO/OLO	TIO	TIO/OLO	TIO	TIO/OLO	TIO	TIO/OLO	TIO
SABA	223 (42,7)	208 (39,5)	177 (34,9)	193 (38,1)	4 (2,0)	9 (4,4)	2 (1,0)	11 (5,4)
LABA	261 (50,0)	234 (44,4)	225 (44,4)	216 (42,7)	4 (2,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	1 (0,5)
WGKS	270 (51,7)	237 (45,0)	236 (46,5)	229 (45,3)	87 (42,9)	84 (41,4)	82 (40,6)	82 (40,4)
Ksantyny	51 (9,8)	46 (8,7)	57 (11,2)	63 (12,5)	-	-	-	-

\*W badaniach: OTEMTO1 oraz OTEMTO2 wartości były uzyskiwane po 4 rozpyleniach salmeterolu w dawce 100 µg

SAMA – ipratropium/fenoterol, ipratropium/salbutamol, oksytropium; LAMA – tiotropium; SABA – jako terapia doraźna (ratunkowa) stosowana u wszystkich pacjentów; WGKS – beklometazon, flutikazon, budesonid, cyklesonid, dulera, formoterol/beklametazon, formoterol/budezonid, mometazon, furonian mometazonu, salmeterol/flutikazon; ksantyny – aminofilina, teofilina.



#### 4.4. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanych w badaniach *TONADO1*, *TONADO2*, *OTEMTO1* oraz *OTEMTO2*.

Tabela 7. Charakterystyka interwencji (*TONADO1*, *TONADO2*, *OTEMTO1*, *OTEMTO2*)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Forma podania leku	Okres leczenia
<b>TONADO1</b> oraz <b>TONADO2</b>	TIO/OLO	5/5 µg/dobę (1 raz dziennie w dawce 2,5/2,5 µg w dwóch rozpyleniach)	Wziewnie, za pomocą inhalatora Respimat (rano)	52 tyg.
	TIO	5 µg/dobę (1 raz dziennie w dawce 2,5 µg w dwóch rozpyleniach)	Wziewnie, za pomocą inhalatora Respimat (rano)	
<b>OTEMTO1</b> oraz <b>OTEMTO2</b>	TIO/OLO	5/5 µg/dobę (1 raz dziennie w dawce 2,5/2,5 µg w dwóch rozpyleniach)	Wziewnie, za pomocą inhalatora Respimat (rano)	12 tyg. <sup>^</sup>
	TIO	5 µg/dobę (1 raz dziennie w dawce 2,5 µg w dwóch rozpyleniach)	Wziewnie, za pomocą inhalatora Respimat (rano)	

<sup>^</sup> Plus 3 tygodnie okresu *follow-up* po ostatniej dawce ocenianego leku

W badaniach *TONADO1*, *TONADO2*, *OTEMTO1* i *OTEMTO2* porównywano identyczne terapie – TIO/OLO 5/5 µg/dobę (raz dziennie, rano) z inhalatora Respimat oraz TIO 5 µg /dobę (raz dziennie, rano) z inhalatora Respimat. W badaniach *TONADO1* oraz *TONADO2* całkowity czas leczenia w badaniach był dłuższy (52 vs 12 tyg.).

W czasie badań *TONADO1* oraz *TONADO2* pacjenci mogli kontynuować przyjmowanie wGKS zgodnie z wymaganiami. W badaniach *TONADO1* oraz *TONADO2* jako lek ratunkowy pacjenci mogli stosować salbutamol/albuterol. Ponadto, dozwolony był okresowy wzrost dawki lub dodanie doustnych kortykosteroidów lub leków zawierających teofilinę podczas trwania badania.

Również w próbach klinicznych *OTEMTO1* oraz *OTEMTO2* dozwolona była kontynuacja terapii wGKS (jeśli wGKS przyjmowane były w stabilnych dawkach w ciągu 6 tygodni przed skringiem). Podczas skringu oraz w czasie trwania leczenia niedozwolone było przyjmowanie leków z grupy LAMA oraz z grupy LABA (poza lekami podlegającymi analizie). Natomiast stosowanie leków z grupy SAMA było dopuszczone wyłącznie podczas skringu. W czasie badania *OTEMTO1* oraz badania *OTEMTO2* dozwolone było również stosowanie ratunkowo salbutamolu.

#### 4.5. Heterogeniczność kliniczna

Kryteria włączenia do badań *TONADO2*, *TONADO2*, *OTEMTO1* oraz *OTEMTO2* były zbieżne w zakresie większości kryteriów. Do badań włączano osoby obu płci,  $\geq 40$  roku życia, z rozpoznaniem POChP, ze stażem palenia tytoniu  $\geq$  lub  $> 10$  paczko-lat. Wymagana wyjściowa wartość FEV<sub>1</sub> po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela wynosiła  $< 80\%$  wartości należnej, a wskaźnik FEV<sub>1</sub>/FVC:  $< 0,7$ .

Z badań włączonych do analizy wykluczano pacjentów z istotnymi schorzeniami, takimi jak choroby układu krążenia. Włączeniu do badań nie podlegali pacjenci z astmą. Do badań nie włączano pacjentów, u których wystąpiła niewydolność mięśnia sercowego lub którzy byli hospitalizowani z powodu niewydolności mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku. Do badań nie włączano kobiet w ciąży oraz matek karmiących piersią, a także pacjentów biorących udział w programie rehabilitacji oddechowej lub którzy ukończyli ten program w ciągu ostatnich 6 tygodni.

Należy podkreślić, że kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach *TONADO1* oraz *TONADO2* były identyczne. Również kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach *OTEMTO1* oraz *OTEMTO2* były takie same. Natomiast pomiędzy badaniami *TONADO1* oraz *TONADO2* a badaniami *OTEMTO1* oraz *OTEMTO2* wystąpiły pewne rozbieżności w zakresie kryteriów włączenia i wykluczenia. Do badań *TONADO1* oraz *TONADO2* włączano osoby z POChP w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do bardzo ciężkiego (II, III lub IV stopień) wg kryteriów GOLD 2006, natomiast do badań *OTEMTO1* oraz *OTEMTO2* – osoby z rozpoznaniem POChP w stopniu zaawansowania umiarkowanym lub ciężkim (II lub III), wg kryteriów GOLD. Należy mieć jednak na uwadze, że w eksperymentach *TONADO1* oraz *TONADO2* odsetek pacjentów z POChP w stopniu bardzo ciężkim był stosunkowo niewielki i wynosił ok. 11-13%.

Badania *TONADO1* oraz *TONADO2* były zbieżne w zakresie cech demograficznych i klinicznych pomiędzy próbami pacjentów ostatecznie włączonych do badań (tj. w zakresie wyjściowej charakterystyki prób). Również badania *OTEMTO1* oraz *OTEMTO2* były zbieżne w zakresie wyjściowej charakterystyki prób. Natomiast pomiędzy badaniami *TONADO1*, *TONADO2* a badaniami *OTEMTO1*, *OTEMTO2* wystąpiły pewne rozbieżności w zakresie wyjściowej charakterystyki prób. W badaniach *TONADO1*, *TONADO2* wyższy odsetek osób uczestniczących w badaniach stanowili mężczyźni oraz osoby palące w przeszłości. Natomiast w badaniach *OTEMTO1*, *OTEMTO2* odnotowano wyższy odsetek osób obecnie palących. Ponadto w badaniach *OTEMTO1*, *OTEMTO2* wyjściowa wartość FEV<sub>1</sub> przed i po podaniu leku rozszerzającego oskrzela była wyższa niż w badaniach *TONADO1*, *TONADO2*. Opisane różnice mogą stanowić potencjalne źródło heterogeniczności wyników leczenia.

W badaniach *TONADO1*, *TONADO2*, *OTEMTO1*, *OTEMTO2* porównywano identyczne terapie TIO/OLO i TIO (substancje czynne, dawki, pora podania, dobowy liczbę podań). W badaniach *TONADO1* i *TONADO2* całkowity czas leczenia w badaniu był dłuższy niż w badaniach *OTEMTO1* oraz *OTEMTO2* (52 vs 12 tyg.), ale podano również wyniki we wcześniejszych punktach czasowych. Również dopuszczone zmiany leczenia (wyłącznie w przypadku wystąpienia zaostrzeń) oraz reguły dozwolonego stosowania innych leków w obu badaniach były zbliżone.

Biorąc pod uwagę powyższe dane uznano, że stwierdzone różnice demograficzno–kliniczne pomiędzy próbami badań *TONADO1*, *TONADO2* oraz *OTEMTO1*, *OTEMTO2* nie uzasadniają odstępiania od przeprowadzenia ilościowych metaanaliz wyników. W związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu agregacji danych dla zbieżnych punktów końcowych dla 12 tygodniowego okresu: (*TONADO1*, *TONADO2*, *OTEMTO1*, *OTEMTO2*).

Natomiast nie zidentyfikowano przeciwwskazań do przeprowadzenia agregacji danych wyłącznie dla badań *TONADO1* i *TONADO2* oraz agregacji danych dla badań *OTEMTO1* i *OTEMTO2*.

#### 4.6. Skuteczność kliniczna

Szczegółowe definicje i sposoby pomiaru punktów końcowych, ocenionych w badaniach *TONADO1*, *TONADO2*, *OTEMTO1* i *OTEMTO2*, włączonych do niniejszej analizy, zestawiono w tabeli poniżej. Wyboru punktów końcowych dokonano w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego [5]. Poniżej przedstawiono definicje tylko tych punktów końcowych, które były dostępne w opublikowanych źródłach oraz które wykorzystano do oceny w ramach analizy efektywności klinicznej.

Tabela 8. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; TIO/OLO vs TIO (TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2)

Punkt końcowy	TONADO1 oraz TONADO2		OTEMTO1 oraz OTEMTO2	
	Definicja, sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Definicja, sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
<b>Natężona objętość wydechu pierwszo-sekundowa (FEV<sub>1</sub>)</b>	<b>Parametry spirometryczne</b>			
	<p>Natężona objętość wydechu pierwszo-sekundowa (FEV<sub>1</sub>) to objętość powietrza wydychanego w pierwszej sekundzie natężonego wydechu, za pomocą spirometru.</p> <p>Ocenie podlegały parametry:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>AUC FEV<sub>1</sub> - pole pod krzywą dla FEV<sub>1</sub> w przedziale czasowym: 0 – 3 godziny po dawce [L]. Definiowany jako zmiana względem wartości początkowych. Wartość FEV<sub>1AUC0-3h</sub> obliczana w okresie 0-3 godzin po podaniu analizowanego leku z wykorzystaniem reguły trapezów podzielona przez czas obserwacji (3h), raportowana w litrach. Poprawa wartości FEV<sub>1AUC0-3h</sub> obliczana jako FEV<sub>1AUC0-3h</sub> minus wartość FEV<sub>1</sub>.</li> <li>Trough FEV<sub>1</sub> - wartość mierzona przy niskim stężeniu leku (przed dawką). Definiowana jako zmiana początkowych. Wartość FEV<sub>1trough</sub> definiowana jako wartość FEV<sub>1</sub> uzyskana na koniec interwału dawkowania leku (24 godziny). Obliczana jako średnia z dwóch pomiarów FEV<sub>1</sub> przeprowadzonych po 23 godzinach i 23 h 50 min od ocenianego leku. Poprawa wartości FEV<sub>1trough</sub> obliczana jako FEV<sub>1trough</sub> minus wartość FEV<sub>1</sub>.</li> <li>Peak FEV<sub>1</sub> - wartość szczytowa [L]. Definiowana jako zmiana względem wartości początkowych. Obliczana jako maksymalna wartość osiągnięta w ciągu pierwszych 3 godzin po podaniu leku*.</li> </ul> <p>Punkty końcowe oceniano po 12, 24 oraz 52 tygodniu leczenia.</p>	<p>Natężona objętość wydechu pierwszo-sekundowa (FEV<sub>1</sub>) to objętość powietrza wydychanego w pierwszej sekundzie natężonego wydechu, za pomocą spirometru.</p> <p>Ocenie podlegały parametry:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>AUC FEV<sub>1</sub> - pole pod krzywą dla FEV<sub>1</sub> w przedziale czasowym: 0 – 3 godziny po dawce [L]. Definiowany jako zmiana względem wartości początkowych. Wartość FEV<sub>1AUC0-3h</sub> obliczana w okresie 0-3 godzin po podaniu analizowanego leku z wykorzystaniem reguły trapezów podzielona przez czas obserwacji (3h), raportowana w litrach. Poprawa wartości FEV<sub>1AUC0-3h</sub> obliczana jako FEV<sub>1AUC0-3h</sub> minus początkowa wartość FEV<sub>1</sub>.</li> <li>Trough FEV<sub>1</sub> - wartość mierzona przy niskim stężeniu leku (przed dawką). Definiowana jako zmiana względem wartości początkowych. Wartość FEV<sub>1trough</sub> definiowana jako wartość FEV<sub>1</sub> uzyskana na koniec interwału dawkowania leku (24 godziny). Obliczana jako średnia z dwóch pomiarów FEV<sub>1</sub> przeprowadzonych po 23 godzinach i 23 h 50 min od ocenianego leku. Poprawa wartości FEV<sub>1trough</sub> obliczana jako FEV<sub>1trough</sub> minus początkowa wartość FEV<sub>1</sub>.</li> <li>Peak FEV<sub>1</sub> - wartość szczytowa [L]. Definiowana jako zmiana względem wartości początkowych. Obliczana jako maksymalna wartość osiągnięta w ciągu pierwszych 3 godzin po podaniu leku*.</li> </ul> <p>Punkty końcowe oceniano po 12, 24 oraz 52 tygodniu leczenia.</p>	<p>Średnia (SE oraz SD obliczone przez Analityków IA); MD (95% CI); WMD (95% CI); istotność statystyczna (p)</p>	<p>MD (95% CI); WMD (95% CI); istotność statystyczna (p)</p>
<b>Natężona pojemność życiowa (FVC)</b>	<p>Natężona objętość wydechu (FEV<sub>1</sub>) to objętość powietrza wydychanego w pierwszej sekundzie natężonego wydechu, za pomocą spirometru.</p> <p>Ocenie podlegały parametry:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>AUC FEV<sub>1</sub> - pole pod krzywą dla FEV<sub>1</sub> w przedziale czasowym: 0 – 3 godziny po dawce [L]. Definiowany jako zmiana względem wartości początkowych. Wartość FEV<sub>1AUC0-3h</sub> obliczana w okresie 0-3 godzin po podaniu analizowanego leku z wykorzystaniem reguły trapezów podzielona przez czas obserwacji (3h), raportowana w litrach. Poprawa wartości FEV<sub>1AUC0-3h</sub> obliczana jako FEV<sub>1AUC0-3h</sub> minus początkowa wartość FEV<sub>1</sub>.</li> <li>Trough FEV<sub>1</sub> - wartość mierzona przy niskim stężeniu leku (przed dawką). Definiowana jako zmiana względem wartości początkowych. Wartość FEV<sub>1trough</sub> definiowana jako wartość FEV<sub>1</sub> uzyskana na koniec interwału dawkowania leku (24 godziny). Obliczana jako średnia z dwóch pomiarów FEV<sub>1</sub> przeprowadzonych po 23 godzinach i 23 h 50 min od ocenianego leku. Poprawa wartości FEV<sub>1trough</sub> obliczana jako FEV<sub>1trough</sub> minus wartość FEV<sub>1</sub>.</li> <li>Peak FEV<sub>1</sub> - wartość szczytowa [L]. Definiowana jako zmiana względem wartości początkowych. Obliczana jako maksymalna wartość osiągnięta w ciągu pierwszych 3 godzin po podaniu leku*.</li> </ul> <p>Punkty końcowe oceniano po 12, 24 oraz 52 tygodniu leczenia.</p>	<p>Natężona pojemność życiowa (FVC) oznacza największą objętość powietrza wydmuchniętą przy maksymalnym wysiłku wydechowym, po możliwie najgłębszym wdechu.</p> <p>Ocenie podlegały parametry:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Średnia (SE oraz SD obliczone przez Analityków IA); MD (95% CI); WMD (95% CI); istotność statystyczna (p)</li> </ul>	<p>MD (95% CI); WMD (95% CI); istotność statystyczna (p)</p>	

TONADO1 oraz TONADO2		OTEMTO1 oraz OTEMTO2	
Punkt końcowy	Definicja, sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Sposób przedstawienia wyników
	<p>• AUC FVC – pole pod krzywą dla FVC w przedziale czasowym 0-3 godziny po dawce [L].</p> <p>• Trough FVC - wartość mierzona przy niskim stężeniu leku (przed dawką) [L].</p> <p>• Peak FVC - wartość szczytowa [L]*.</p> <p>Definicje jak w przypadku AUC FEV<sub>1</sub>, Trough FEV<sub>1</sub> oraz Peak FEV<sub>1</sub>.</p> <p>Punkty końcowe oceniano po 12, 24 oraz 52 tygodniu leczenia.</p>	<p>WMD (95% CI); istotność statystyczna (p)</p>	<p>Ocenie podlegały parametry:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AUC FVC – pole pod krzywą dla FVC w przedziale czasowym 0-3 godziny po dawce [L].</li> <li>• Trough FVC - wartości mierzona przy niskim stężeniu leku (przed dawką) [L].</li> <li>• Peak FVC - wartość szczytowa [L]*.</li> </ul> <p>Definicje jak w przypadku AUC FEV<sub>1</sub>, Trough FEV<sub>1</sub> oraz Peak FEV<sub>1</sub>.</p> <p>Punkty końcowe oceniano po 12 tygodniu leczenia</p>
<b>Kontrola objawów choroby</b>			
<b>Zmniejszenie nasilenia duszności (TDI focal score)</b>	<p>Zmianę nasilenia duszności oceniano za pomocą przeprowadzanego przez przeszkolonego ocenającego kwestionariuszowego z zastosowaniem skali Transition Dyspnoea Index (TDI focal score).</p> <p>Skala TDI pozwala na ocenę różnic względem wartości wyjściowej (zmiana nasilenia duszności). Obejmuje 3 domeny, każda punktowana od -3 (znaczne pogorszenie) do +3 (znaczna poprawa), dając wynik ogólny w zakresie od -9 do +9, gdzie wynik ujemny oznacza pogorszenie względem wartości wyjściowej. Minimalną różnicę istotną klinicznie zdefiniowano jako 1 punkt.</p> <p>Oceniono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Średnią końcową liczbę punktów wg wskaźnika TDI w przyjętych okresach obserwacji;</li> <li>• Wystąpienie poprawy istotnej klinicznie i większej (≥1).</li> </ul> <p>Ocena po 12, 24 oraz 52 tygodniach.</p>	<p>Srednia (SE oraz SD obliczone przez Analityków IA); MD (95% CI); WMD (95% CI); istotność statystyczna (p); OR (95% CI); NNT/NNH (95% CI) w przypadku, gdy OR istotny statystycznie</p>	<p>Zmianę nasilenia duszności oceniano za pomocą przeprowadzanego przez przeszkolonego ocenającego badania kwestionariuszowego z zastosowaniem skali Transition Dyspnoea Index (TDI focal score).</p> <p>Skala TDI pozwala na ocenę różnic względem wartości wyjściowej (zmiana nasilenia duszności). Obejmuje 3 domeny, każda punktowana od -3 (znaczne pogorszenie) do +3 (znaczna poprawa), dając wynik ogólny w zakresie od -9 do +9, gdzie wynik ujemny oznacza pogorszenie względem wartości wyjściowej. Minimalną różnicę istotną klinicznie zdefiniowano jako 1 punkt.</p> <p>Oceniono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Średnią końcową liczbę punktów wg wskaźnika TDI w przyjętych okresach obserwacji;</li> <li>• Wystąpienie poprawy istotnej klinicznie i większej (≥1).</li> </ul> <p>Ocena po 12 tygodniach.</p>
<b>Jakość życia (SGRQ)</b>	<p>Jakość życia oceniano za pomocą samodzielnie wypełnianego przez pacjenta kwestionariusza St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ).</p> <p>Kwestionariusz SGRQ jest narzędziem oceny jakości życia, zawierającym 51 pytań w 3 domenach: objawy, wpływ choroby na fizyczne i psychiczne funkcjonowanie pacjenta. Możliwy wynik zawiera się w zakresie 0-100 pkt; im</p>	<p>Srednia (SE oraz SD obliczone przez Analityków IA); MD (95% CI); WMD (95% CI); istotność statystyczna (p);</p>	<p>Jakość życia oceniano za pomocą samodzielnie wypełnianego przez pacjenta kwestionariusza St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ).</p> <p>Kwestionariusz SGRQ jest narzędziem oceny jakości życia, zawierającym 51 pytań w 3 domenach: objawy, aktywność oraz wpływ choroby na fizyczne i psychiczne funkcjonowanie pacjenta. Możliwy wynik zawiera się w zakresie 0-100 pkt; im</p>



Punkt końcowy	TONADO1 oraz TONADO2		OTEMTO1 oraz OTEMTO2	
	Definicja, sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Definicja, sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
	<p>wyższy wynik tym większe ograniczenie jakości życia.</p> <p>Oceniono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Średnią jakość życia w przyjętych okresach obserwacji.</li> <li>• Odsetki pacjentów, u których wystąpiła różnica istotna klinicznie (≥4 pkt).</li> </ul> <p>Ocena po 12, 24 oraz 52 tygodniach.</p> <p>Kwestionariusz SGRQ (St George's Respiratory Questionnaire) to udokumentowane i powszechnie stosowane w badaniach klinicznych z POChP narzędzie do oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia pacjenta.</p> <p>Źródła literaturowe podają, że minimalna istotna klinicznie różnica wyniku w skali SGRQ wynosi 4 punkty<sup>2</sup>.</p> <p>Ponadto polskie zalecenia wskazują, że użycie kwestionariusza SGRQ może być uzasadnione przy wyborze schematu leczenia<sup>3</sup>.</p>	<p>OR (95% CI); NNT/NNH (95% CI) w przypadku, gdy OR istotny statystycznie</p>	<p>zakresie 0-100 pkt; im wyższy wynik tym większe ograniczenie jakości życia.</p> <p>Oceniono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Średnią jakość życia w przyjętych okresach obserwacji.</li> <li>• Odsetki pacjentów, u których wystąpiła różnica istotna klinicznie (≥4 pkt).</li> </ul> <p>Ocena po 12 tygodniach.</p>	<p>OR (95% CI); NNT/NNH (95% CI) w przypadku, gdy OR istotny statystycznie</p>
Stosowanie leków ratunkowych rescue medication*				
Ocena zaostżeń POChp*				

<sup>2</sup> Jones PW, Interpreting thresholds for a clinically significant change in health status in asthma and COPD. Eur Respir J. 2002 Mar;19(3):398-404.

<sup>3</sup> Śliwiński P, Górecka D, Jassem E, Pierzchała W. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP). Pneumonol. Alergori. Pol. 2014; 82 (3): 227-263.



Punkt końcowy	TONADO1 oraz TONADO2		OTEMTO1 oraz OTEMTO2	
	Definicja, sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Definicja, sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników

Stożenie dyscypliny terapeutycznej (compliance)				
Compliance*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

\*Definicje punktów końcowych zaczerpnięto z nieopublikowanego opracowania [7]

#### 4.6.1. Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV<sub>1</sub>)

Wyniki oceny skuteczności w zakresie natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV<sub>1</sub>) obejmują: poprawę wartości FEV<sub>1</sub> mierzoną przy najniższym stężeniu leku (*trough*), poprawę wartości FEV<sub>1</sub> mierzonej polem krzywej w czasie 0-3h oraz poprawę wartości FEV<sub>1</sub> mierzonej przy szczytowym stężeniu leku w czasie 0-3h (*peak*).

##### 4.6.1.1. Wartość FEV<sub>1</sub> *trough*

We wszystkich włączonych badaniach oceniono zmianę wartości *trough* FEV<sub>1</sub>. Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Wartość FEV<sub>1trough</sub> po 12, 24 oraz 52 tyg. leczenia, TIO/OLO vs TIO (TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2)

Badanie	Interwencja	N	Średnia <sup>^</sup> [L]	SE <sub>̄</sub> (SD*)	MD (95% CI)	Wartość p	WMD (95% CI)*	GRADE
<b>Po 12 tygodniach</b>								
TONADO1	TIO/OLO	521	0,146 <sub>̄</sub>	0,009 (0,21)	0,076 (0,052; 0,100) <sub>̄</sub>	p<0,0001 ̄		Wysoka
	TIO	520	0,070 <sub>̄</sub>	0,009 (0,18)				
TONADO2	TIO/OLO	497	0,147 <sub>̄</sub>	0,009 (0,20)	0,059 (0,033; 0,084) <sub>̄</sub>	p<0,0001 ̄	0,06 (0,04; 0,07)	Wysoka
	TIO	498	0,088 <sub>̄</sub>	0,009 (0,20)				
OTEMTO1	TIO/OLO	200	bd	bd	0,028 (-0,009; 0,066) <sup>**</sup>	NS		Wysoka
	TIO	200	bd	bd				
OTEMTO2	TIO/OLO	199	bd	bd	0,039 (0,002; 0,076) <sup>**</sup>	p<0,05		Wysoka
	TIO	197	bd	bd				
<b>Metaanaliza</b>								
Wynik metaanalizy	<u>Fixed effects (inverse variance)</u> Pooled * difference = 0,06 (95% CI = 0,04 to 0,07) Z (test test * Difference differs from 0) = 7,737057 P < 0,0001							
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 5,633452 (df = 3) P = 0,1309 Moment-based estimate of between studies variance = 0,000204 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 46,7% (95% CI = 0% to 81%)							
GRADE	Wysoka							
<b>Po 24 tygodniach</b>								
TONADO1	TIO/OLO	521	0,136	0,008 (0,18)	0,071 (0,047; 0,094) <sub>̄</sub>	p<0,05	0,06 (0,04; 0,08)	Wysoka
	TIO	520	0,065	0,008 (0,18)				
TONADO2	TIO/OLO	497	0,145	0,009 (0,20)	0,050 (0,024; 0,075) <sub>̄</sub>	p<0,05		Wysoka
	TIO	498	0,096	0,009 (0,20)				
<b>Metaanaliza</b>								
Wynik metaanalizy	<u>Fixed effects (Mulrow-Oxman)</u> Pooled effect size wmd+ = 0,0614 (95% CI = 0,044982 to 0,077818) Z (test wmd+ differs from 0) = 7,329807 P < 0,0001							

Badanie	Interwencja	N	Średnia <sup>^</sup> [L]	SE <sub>‡</sub> (SD*)	MD (95% CI)	Wartość p	WMD (95% CI)*	GRADE
<b>Ocena heterogeniczności</b>		Cohran Q = 1,69646 (df = 1) P = 0,1928 Moment-based estimate of between studies variance = 0,000099 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 41,1% (95% CI = *% to *%)						
<b>GRADE</b>		Wysoka						
<b>Po 52 tygodniach</b>								
<b>TONADO1</b>	TIO/OLO	521	0,099 <sub>‡</sub>	0,009 (0,21)	0,064 (0,039; 0,088) <sub>‡</sub>	p<0,0001 ‡	0,06 (0,04; 0,08)	Wysoka
	TIO	520	0,036 <sub>‡</sub>	0,009 (0,21)				
<b>TONADO2</b>	TIO/OLO	497	0,093 <sub>‡</sub>	0,009 (0,20)	0,053 (0,027; 0,079) <sub>‡</sub>	p<0,0001 ‡	0,06 (0,04; 0,08)	Wysoka
	TIO	498	0,040 <sub>‡</sub>	0,009 (0,20)				
<b>Metaanaliza</b>								
<b>Wynik metaanalizy</b>		Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = 0,057869 (95% CI = 0,040066 to 0,075672) Z (test wmd+ differs from 0) = 6,370882 P < 0,0001						
<b>Ocena heterogeniczności</b>		Cohran Q = 0,302795 (df = 1) P = 0,5821 Moment-based estimate of between studies variance = 0 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 0% (95% CI = *% to *%)						
<b>GRADE</b>		Wysoka						

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

‡Dane zaczerpnięte ze strony *ClinicalTrials.gov* [2], [3]

<sup>^</sup>LSM (*least squares mean*)

NS - nieistotny statystycznie

\*\*Obliczone przez autorów publikacji *Singh 2015*

W badaniu *TONADO1* oraz *TONADO2* wykazano istotnie statystyczną przewagę TIO/OLO nad TIO w zakresie średnich zmian wartości *trough* FEV<sub>1</sub> po 12, 24 oraz 52 tygodniach leczenia. Również w badaniu *OTEMTO2* wykazano istotnie statystyczną przewagę TIO/OLO nad TIO w zakresie średnich zmian wartości *trough* FEV<sub>1</sub> po 12 tygodniach leczenia. Natomiast w badaniu *OTEMTO1* różnice średnich zmian wartości *trough* FEV<sub>1</sub> nie spełniły kryterium istotności statystycznej.

Wyniki metaanaliz potwierdzają, że u pacjentów leczonych TIO/OLO występuje większa zmiana (korzystniejsza) wartości *trough* FEV<sub>1</sub> o 0,06 (95% CI: 0,04; 0,07); 0,06 (95% CI: 0,04; 0,08) oraz 0,06 (95% CI: 0,04; 0,08) litrów, odpowiednio po 12, 24 i 52 tygodniach leczenia, w porównaniu z pacjentami leczonymi TIO. Przeprowadzone testy na heterogeniczność dla wszystkich okresów leczenia nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 12.2 niniejszej analizy.

#### 4.6.1.2. Wartość FEV<sub>1AUC0-3h</sub>

We wszystkich włączonych badaniach oceniono średnią zmianę wartości FEV<sub>1AUC0-3h</sub>. Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. FEV<sub>1AUC0-3h</sub> po 12, 24 oraz 52 tyg. leczenia, TIO/OLO vs TIO (*TONADO1*, *TONADO2*, *OTEMTO1*, *OTEMTO2*)

Badanie	Interwencja	N	Średnia <sup>^</sup> [L]	SE <sub>‡</sub> (SD*)	MD (95% CI)	Wartość p	WMD (95% CI)*	GRADE
<b>Po 12 tygodniach</b>								
<b>TONADO1</b>	TIO/OLO	522	0,289 <sub>‡</sub>	0,009 (0,21)	0,126 (0,102; 0,150) <sub>‡</sub>	p<0,0001 ‡	0,12 (0,10; 0,14)	Wysoka

Badanie	Interwencja	N	Średnia <sup>^</sup> [L]	SE <sub>z</sub> (SD*)	MD (95% CI)	Wartość p	WMD (95% CI)*	GRADE
	TIO	526	0,162 <sub>z</sub>	0,009 (0,21)	0,150 <sub>z</sub>		0,13)	
TONADO2	TIO/OLO	502	0,297 <sub>z</sub>	0,009 (0,20)	0,111 (0,085;	p<0,0001 <sub>z</sub>		Wysoka
	TIO	500	0,187 <sub>z</sub>	0,009 (0,20)	0,136 <sub>z</sub>			
OTEMTO1	TIO/OLO	202	bd	bd	0,111 (0,075;	p<0,0001 <sub>z</sub>		Wysoka
	TIO	203	bd	bd	0,148)			
OTEMTO2	TIO/OLO	200	bd	bd	0,105 (0,069;	p<0,0001 <sub>z</sub>		Wysoka
	TIO	201	bd	bd	0,141)			
<b>Metaanaliza</b>								
Wynik metaanalizy	Fixed effects (inverse variance) Pooled * difference = 0,11 (95% CI = 0,10 to 0,13) Z (test test * Difference differs from 0) = 15,672727 P < 0,0001							
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 1,240066 (df = 3) P = 0,7434 Moment-based estimate of between studies variance = 0 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 0% (95% CI = 0% to 67,9%)							
GRADE	Wysoka							
<b>Po 24 tygodniach</b>								
TONADO1	TIO/OLO	522	0,256	0,008 (0,18)	0,117 (0,094;	p<0,0001		Wysoka
	TIO	526	0,139	0,008 (0,18)	0,140 <sub>z</sub>			
TONADO2	TIO/OLO	502	0,268	0,009 (0,20)	0,103 (0,078;	p<0,0001	0,11 (0,09; 0,13)	Wysoka
	TIO	500	0,165	0,009 (0,20)	0,127 <sub>z</sub>			
<b>Metaanaliza</b>								
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = 0,11 (95% CI = 0,09 to 0,13) Z (test wmd+ differs from 0) = 13,283082 P < 0,0001							
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 0,691731 (df = 1) P = 0,4056 Moment-based estimate of between studies variance = 0 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 0% (95% CI = *% to *%)							
GRADE	Wysoka							
<b>Po 52 tygodniach</b>								
TONADO1**	TIO/OLO	522	0,237 <sub>z</sub>	0,009 (0,21)	0,115 (0,090;	p<0,0001 <sub>z</sub>		Wysoka
	TIO	526	0,122 <sub>z</sub>	0,009 (0,21)	0,139 <sub>z</sub>			
TONADO2**	TIO/OLO	502	0,237 <sub>z</sub>	0,010 (0,22)	0,112 (0,086;	p<0,0001 <sub>z</sub>	0,11 (0,10; 0,13)	Wysoka
	TIO	500	0,124 <sub>z</sub>	0,010 (0,22)	0,139 <sub>z</sub>			
<b>Metaanaliza</b>								
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = 0,11 (95% CI = 0,10 to 0,13)							

Badanie	Interwencja	N	Średnia <sup>^</sup> [L]	SE <sup>‡</sup> (SD*)	MD (95% CI)	Wartość p	WMD (95% CI)*	GRADE
Z (test wmd+ differs from 0) = 12,026858 P < 0,0001								
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cohran Q = 0,011064 (df = 1) P = 0,9162 Moment-based estimate of between studies variance = 0 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 0% (95% CI = % to %)							
<b>GRADE</b>	Wysoka							

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

‡Dane zaczerpnięte ze strony *ClinicalTrials* [2], [3]

<sup>^</sup>LSM (*least squares mean*)

\*\*Obliczone przez autorów publikacji Singh 2015

We wszystkich włączonych badaniach leczenie TIO/OLO wykazało istotnie większą skuteczność w zakresie parametru: FEV<sub>1AUC0-3h</sub> po 12, 24 oraz 52 tygodniach leczenia w porównaniu z leczeniem TIO.

Wyniki metaanaliz potwierdzają, że pacjenci leczeni TIO/OLO uzyskują wyższe (korzystniejsze) wyniki w zakresie poprawy wartości FEV<sub>1AUC0-3h</sub> o 0,12 (95% CI: 0,10; 0,13); 0,11 (95% CI: 0,09; 0,13) oraz 0,11 (95% CI: 0,10; 0,13) litrów, odpowiednio po 12, 24 i 52 tygodniach leczenia, w porównaniu z pacjentami leczonymi TIO. Przeprowadzone testy na heterogeniczność dla wszystkich okresów leczenia nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 12.2 niniejszej analizy.

#### 4.6.1.3. Wartość FEV<sub>1 peak</sub>

W poniższej tabeli przedstawiono dodatkowo ilorazy szans dla punktu końcowego: wartość FEV<sub>1 peak</sub> obliczone w wyniku agregacji badań. Do obliczenia zostały wykorzystane dane pochodzące z opracowania danych na podstawie raportów z badań OTEMTO1, OTEMTO2, TONADO1 oraz TONADO2 [7].

Tabela 11. Wartość FEV<sub>1peak 0-3h</sub> po 12, 24 oraz 52 tyg. leczenia, TIO/OLO vs TIO (TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2)

Badanie	Interwencja	WMD [L] (95% CI)*
<b>Po 12 tygodniach</b>		
<b>TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2</b>	<b>TIO/OLO</b>	0,11 (0,10; 0,13)
	<b>TIO</b>	
<b>Metaanaliza</b>		
<b>Wynik metaanalizy</b>	Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = 0,11 (95% CI = 0,10 to 0,13) Z (test wmd+ differs from 0) = 14,199057 P < 0,0001	
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cohran Q = 1,738563 (df = 3) P = 0,6284 Moment-based estimate of between studies variance = 0 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 0% (95% CI = 0% to 67,9%)	
<b>GRADE</b>	Wysoka	
<b>Po 24 tygodniach</b>		
<b>TONADO1, TONADO2</b>	<b>TIO/OLO</b>	0,11 (0,09; 0,13)
	<b>TIO</b>	
<b>Metaanaliza</b>		
<b>Wynik metaanalizy</b>	Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = 0,11 (95% CI = 0,09 to 0,13) Z (test wmd+ differs from 0) = 11,501408 P < 0,0001	
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cohran Q = 0,799364 (df = 1) P = 0,3713 Moment-based estimate of between studies variance = 0	



Badanie	Interwencja	WMD [L] (95% CI)*
I <sup>2</sup> (inconsistency) = 0% (95% CI = % to %)		
GRADE	Wysoka	
<b>Po 52 tygodniach</b>		
TONADO1, TONADO2	TIO/OLO	0,11 (0,09; 0,13)
	TIO	
<b>Metaanaliza</b>		
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mulrow-Oxman)	
	Pooled effect size wmd+ = 0,11 (95% CI = 0,09 to 0,13)	
	Z (test wmd+ differs from 0) = 11,359678 P < 0,0001	
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 0,135532 (df = 1) P = 0,7128	
	Moment-based estimate of between studies variance = 0	
	I <sup>2</sup> (inconsistency) = 0% (95% CI = % to %)	
GRADE	Wysoka	

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie przeprowadzonej agregacji danych wykazano, że wartości uzyskane po 12, 24 oraz 52 tygodniach leczenia przez pacjentów otrzymujących TIO/OLO były wyższe (istotne statystycznie) w zakresie poprawy wartości FEV<sub>1 peak0-3h</sub> od tych uzyskanych przez chorych otrzymujących TIO. Obliczone wartości WMD wynoszą 0,11 (95% CI: 0,10; 0,13), p<0,0001 po 12 tygodniach, 0,11 (95% CI: 0,09; 0,13), p<0,0001 po 24 tygodniach oraz 0,11 (95% CI: 0,09; 0,13), p<0,0001 po 52 tygodniach leczenia. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności uzyskanych wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 12.2 niniejszej analizy.

#### 4.6.2. Natężona pojemność życiowa (FVC)

Wyniki oceny skuteczności w zakresie natężonej pojemności życiowej (FVC) obejmują: poprawę wartości FVC mierzoną przy najniższym stężeniu leku (*trough*), poprawę wartości FVC mierzonej polem krzywej w czasie 0-3h oraz poprawę wartości FVC mierzonej przy szczytowym stężeniu leku w czasie 0-3h (*peak*).

##### 4.6.2.1. Wartość FVC *trough*

We wszystkich włączonych badaniach oceniono zmianę wartości *trough* FVC. Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. FVC<sub>trough</sub> po 12, 24 oraz 52 tyg. leczenia, TIO/OLO vs TIO (TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2)

Badanie	Interwencja	N	Średnia ^ [L]	SE (SD*)	MD (95% CI)	Wartość p	WMD (95% CI)*	GRADE
<b>Po 12 tygodniach</b>								
TONADO1**	TIO/OLO	521	0,265	0,018 (0,41)	0,121 (0,072; 0,170)	p<0,0001		Wysoka
	TIO	520	0,144	0,018 (0,41)				
TONADO2**	TIO/OLO	497	0,274	0,019 (0,42)	0,089 (0,038; 0,141)	p=0,0006	0,08 (0,03 0,12)	Wysoka
	TIO	498	0,184	0,018 (0,40)				
OTEMTO1	TIO/OLO	200	bd	bd	0,021 (- 0,041; 0,084)^^^	NS		Wysoka
	TIO	200	bd	bd				

Badanie	Interwencja	N	Średnia ^ [L]	SE (SD*)	MD (95% CI)	Wartość p	WMD (95% CI)*	GRADE
OTEMTO2	TIO/OLO	199	bd	bd	0,061 (-	NS		Wysoka
	TIO	197	bd	bd	0,003; 0,125)^^^			
<b>Metaanaliza</b>								
<b>Wynik metaanalizy</b>	Random effects (DerSimonian-Laird) Pooled * difference = 0,076438 (95% CI = 0,034823 to 0,118054) Z (test * Difference) = 3,600008 P = 0,0003							
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochran Q = 6,567079 (df = 3) P = 0,0871 Moment-based estimate of between studies variance = 0,000974 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 54,3% (95% CI = 0% to 83%)							
<b>GRADE</b>	Średnia§							
<b>Po 24 tygodniach</b>								
TONADO1**	TIO/OLO	521	0,246	0,017 (0,39)	0,077 (0,029; 0,125)	p=0,0016	0,07 (0,04; 0,11)	Wysoka
	TIO	520	0,169	0,017 (0,39)	0,125)			
TONADO2**	TIO/OLO	497	0,274	0,018 (0,40)	0,072 (0,022; 0,122)	p=0,0048		Wysoka
	TIO	498	0,202	0,018 (0,40)	0,122)			
<b>Metaanaliza</b>								
<b>Wynik metaanalizy</b>	Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = 0,07 (95% CI = 0,04 to 0,11) Z (test wmd+ differs from 0) = 4,264259 P < 0,0001							
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cohran Q = 0,020364 (df = 1) P = 0,8865 Moment-based estimate of between studies variance = 0 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 0% (95% CI = % to %)							
<b>GRADE</b>	Wysoka							
<b>Po 52 tygodniach</b>								
TONADO1**	TIO/OLO	521	0,191	0,018 (0,41)	0,084 (0,033; 0,134)	p=0,0011	0,08 (0,05; 0,12)	Wysoka
	TIO	520	0,108	0,018 (0,41)	0,134)			
TONADO2**	TIO/OLO	497	0,184	0,019 (0,42)	0,087 (0,034; 0,139)	p=0,0013		Wysoka
	TIO	498	0,097	0,019 (0,42)	0,139)			
<b>Metaanaliza</b>								
<b>Wynik metaanalizy</b>	Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = 0,08 (95% CI = 0,05 to 0,12) Z (test wmd+ differs from 0) = 4,61812 P < 0,0001							
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cohran Q = 0,011808 (df = 1) P = 0,9135 Moment-based estimate of between studies variance = 0 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 0% (95% CI = % to %)							
<b>GRADE</b>	Wysoka							

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych,

\*\*Dane zaczerpnięte ze strony *ClinicalTrials* [2], [3]

^LSM (*least squares mean*)

§Stwierdzono heterogeniczność wyników

^^Obliczone przez autorów publikacji Singh 2015

W badaniu *TONADO1* oraz *TONADO2* wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść TIO/OLO względem TIO w średnich zmianach FVC *trough* po 12, 24 oraz 52 tygodniu leczenia. Natomiast w badaniach *OTEMTO1* oraz *OTEMTO2* obliczone przez autorów publikacji Singh 2015 różnice średnich zmian wartości FVC *trough* po 12 tygodniach nie wykazywały istotności statystycznej. Jednak ilościowe różnice zmian wartości FVC *trough*, w badaniu *OTEMTO1* oraz *OTEMTO2*, mają kierunek korzystny dla TIO/OLO względem TIO.

Wyniki metaanaliz potwierdzają, że u pacjentów leczonych TIO/OLO występują wyższe zmiany (korzystniejsze) w zakresie poprawy wartości FVC *trough* o 0,08 (95% CI: 0,03 0,12), 0,07 (95% CI: 0,04; 0,11) oraz 0,08 (95% CI: 0,05; 0,12) litrów, odpowiednio po 12, 24 i 52 tygodniach leczenia, w porównaniu z pacjentami leczonymi TIO. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników po 24 i 52 tygodniach leczenia. Natomiast po 12 tygodniach leczenia przeprowadzone testy na heterogeniczność wykazały heterogeniczność uzyskanych wyników. Na zaistniałą heterogeniczność mogą mieć wpływ pewne różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów pomiędzy badaniami *TONADO1*, *TONADO2* a badaniami *OTEMTO1*, *OTEMTO2*, m.in. różnice dotyczące średniej początkowej wartości FEV<sub>1</sub> oraz fakt, iż w badaniach *TONADO1* oraz *TONADO2* uwzględniano również pacjentów z bardzo ciężką postacią POChP (ok 10%).

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 12.2 niniejszej analizy.

#### 4.6.2.2. Wartość FVC<sub>AUC0-3h</sub>

We wszystkich włączonych badaniach oceniono średnią zmianę wartości FVC<sub>AUC0-3h</sub>. Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. FVC<sub>AUC0-3h</sub> po 12, 24 oraz 52 tyg. leczenia, TIO/OLO vs TIO (*TONADO1*, *TONADO2*, *OTEMTO1*, *OTEMTO2*)

Badanie	Interwencja	N	Średni a <sup>^</sup> [L]	SE (SD*)	MD (95% CI)	Wartość p	WMD (95% CI)*	GRADE
<b>Po 12 tygodniach</b>								
<i>TONADO1</i> **	TIO/OLO	522	0,469	0,017 (0,39)	0,193 (0,145; 0,242)	p<0,0001		Wysoka
	TIO	526	0,275	0,017 (0,39)				
<i>TONADO2</i> **	TIO/OLO	502	0,469	0,018 (0,40)	0,143 (0,094; 0,193)	p<0,0001	0,16 (0,14; 0,19)	Wysoka
	TIO	500	0,326	0,018 (0,40)				
<i>OTEMTO1</i>	TIO/OLO	202	bd	bd	0,160 (0,095; 0,225)	p<0,0001		Wysoka
	TIO	203	bd	bd				
<i>OTEMTO2</i>	TIO/OLO	200	bd	bd	0,148 (0,084; 0,212)	p<0,0001		Wysoka
	TIO	201	bd	bd				
<b>Metaanaliza</b>								
Wynik metaanalizy	<u>Fixed effects (inverse variance)</u> Pooled * difference = 0,16 (95% CI = 0,14 to 0,19) Z (test test * Difference differs from 0) = 11,592834 P < 0,0001							
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 2,315963 (df = 3) P = 0,5095 Moment-based estimate of between studies variance = 0 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 0% (95% CI = 0% to 67,9%)							
GRADE	Wysoka							
<b>Po 24 tygodniach</b>								
<i>TONADO1</i> **	TIO/OLO	522	0,407	0,017 (0,39)	0,153 (0,107; 0,200)	p<0,0001	0,15 (0,12; 0,18)	Wysoka

Badanie	Interwencja	N	Średni a <sup>^</sup> [L]	SE (SD*)	MD (95% CI)	Wartość p	WMD (95% CI)*	GRADE
	TIO	526	0,254	0,017 (0,39)	0,199)		0,18)	
TONADO2**	TIO/OLO	502	0,429	0,017 (0,38)	0,145 (0,097;	p<0,0001	0,17 (0,13; 0,20)	Wysoka
	TIO	500	0,284	0,017 (0,38)	0,194)			
<b>Metaanaliza</b>								
<b>Wynik metaanalizy</b>	Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = 0,15 (95% CI = 0,12 to 0,18) Z (test wmd+ differs from 0) = 8,76017 P < 0,0001							
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cohran Q = 0,055316 (df = 1) P = 0,8141 Moment-based estimate of between studies variance = 0 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 0% (95% CI = *% to *%)							
<b>GRADE</b>	Wysoka							
<b>Po 52 tygodniach</b>								
TONADO1**	TIO/OLO	522	0,377	0,018 (0,41)	0,156 (0,107;	p<0,0001	0,17 (0,13; 0,20)	Wysoka
	TIO	526	0,221	0,018 (0,41)	0,206)			
TONADO2**	TIO/OLO	502	0,381	0,019 (0,43)	0,183 (0,132;	p<0,0001	0,17 (0,13; 0,20)	Wysoka
	TIO	500	0,198	0,019 (0,42)	0,234)			
<b>Metaanaliza</b>								
<b>Wynik metaanalizy</b>	Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = 0,168712 (95% CI = 0,132598 to 0,204827) Z (test wmd+ differs from 0) = 9,156108 P < 0,0001							
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cohran Q = 0,534952 (df = 1) P = 0,4645 Moment-based estimate of between studies variance = 0 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 0% (95% CI = *% to *%)							
<b>GRADE</b>	Wysoka							

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

\*\*dane zaczerpnięte ze strony *ClinicalTrials* [2], [3]

<sup>^</sup>LSM (least squares mean)

We wszystkich włączonych badaniach leczenie TIO/OLO wykazało istotnie większą skuteczność w zakresie parametru: FVC<sub>AUC0-3h</sub> po 12, 24 oraz 52 tygodniach leczenia w porównaniu z leczeniem TIO.

Wyniki metaanaliz potwierdzają, że pacjenci leczeni TIO/OLO uzyskują wyższe (korzystniejsze) wyniki FVC<sub>AUC0-3h</sub> o 0,16 (95% CI: 0,14; 0,19), 0,15 (95% CI: 0,12; 0,18) oraz 0,17 (95% CI: 0,13; 0,20) litrów, odpowiednio po 12, 24 i 52 tygodniach leczenia, w porównaniu z pacjentami leczonymi TIO. Przeprowadzone testy na heterogeniczność dla wszystkich okresów leczenia nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 12.2 niniejszej analizy.

#### 4.6.2.3. Wartość FVC peak

W poniższej tabeli przedstawiono dodatkowo ilorazy szans dla punktu końcowego: wartość FVC peak obliczone w wyniku agregacji badań. Do obliczenia zostały wykorzystane dane pochodzące z opracowania danych na podstawie raportów z badań OTEMTO1, OTEMTO2, TONADO1 oraz TONADO2 [7].

Tabela 14. Wartość FVC<sub>peak 0-3h</sub> po 12, 24 oraz 52 tyg. leczenia, TIO/OLO vs TIO (TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2)

Badanie	Interwencja	WMD [L] (95% CI)*
<b>Po 12 tygodniach</b>		
<b>TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2</b>	<b>TIO/OLO</b>	0,16 (0,13; 0,19)
	<b>TIO</b>	
<b>Metaanaliza</b>		
<b>Wynik metaanalizy</b>	Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = 0,16 (95% CI = 0,13; 0,19) Z (test wmd+ differs from 0) = 10,413598 P < 0,0001	
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cohran Q = 3,691779 (df = 3) P = 0,2967 Moment-based estimate of between studies variance = 0,000216 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 18,7% (95% CI = 0% to 73,5%)	
<b>GRADE</b>	Wysoka	
<b>Po 24 tygodniach</b>		
<b>TONADO1, TONADO2</b>	<b>TIO/OLO</b>	0,14 (0,11; 0,18)
	<b>TIO</b>	
<b>Metaanaliza</b>		
<b>Wynik metaanalizy</b>	Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = 0,143856 (95% CI = 0,106184 to 0,181527) Z (test wmd+ differs from 0) = 7,484551 P < 0,0001	
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cohran Q = 0,65 (df = 1) P = 0,4201 Moment-based estimate of between studies variance = 0 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 0% (95% CI = % to %)	
<b>GRADE</b>	Wysoka	
<b>Po 52 tygodniach</b>		
<b>TONADO1, TONADO2</b>	<b>TIO/OLO</b>	0,16 (0,12; 0,20)
	<b>TIO</b>	
<b>Metaanaliza</b>		
<b>Wynik metaanalizy</b>	Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = 0,16 (95% CI = 0,12 to 0,20) Z (test wmd+ differs from 0) = 8,099521 P < 0,0001	
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cohran Q = 0,079051 (df = 1) P = 0,7786 Moment-based estimate of between studies variance = 0 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 0% (95% CI = % to %)	
<b>GRADE</b>	Wysoka	

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie przeprowadzonej agregacji danych wykazano, że wartości uzyskane po 12, 24 oraz 52 tygodniach leczenia przez pacjentów otrzymujących TIO/OLO były wyższe (istotne statystycznie) w zakresie poprawy wartości FVC<sub>peak0-3h</sub> od tych uzyskanych przez chorych otrzymujących TIO. Obliczone wartości WMD wynoszą 0,16 (95% CI: 0,13; 0,19), p<0,0001 po 12 tygodniach; 0,14 (95% CI: 0,11; 0,18), p<0,0001 po 24 tygodniach oraz 0,16 (95% CI: 0,12; 0,20), p<0,0001 po 52 tygodniach leczenia. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności uzyskanych wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 12.2 niniejszej analizy.

#### 4.6.3. Nasilenia duszności według wskaźnika TDI (TDI focal score)

Skala TDI pozwala na ocenę różnic względem wartości wyjściowej (zmiana nasilenia duszności). Obejmuje 3 domeny, każda punktowana od -3 (znaczne pogorszenie) do +3 (znaczna poprawa), dając wynik ogólny w



zakresie od -9 do +9, gdzie wynik ujemny oznacza pogorszenie względem wartości wyjściowej. Minimalną różnicę istotną klinicznie zdefiniowano jako 1 punkt, co jest zgodne z zaleceniami grupy roboczej ATS/ERS.

#### 4.6.3.1. Różnice wyników końcowych

Zmiany nasilenia duszności w skali TDI (*focal score*) oceniono w badaniach *OTEMTO1* oraz *OTEMTO2* po 12 tygodniach leczenia oraz w badaniach *TONADO1* i *TONADO2* po 12, 24 i 52 tygodniach leczenia (porównywano średnie wyniki końcowe w TDI, przy czym wynik w TDI oznacza poprawę lub pogorszenie objawów w zdefiniowanym okresie).

W przypadku badań *TONADO1* oraz *TONADO2* wyniki dla omawianego punktu końcowego zostały podane dla łącznej populacji pacjentów uczestniczących w badaniach (po 12, 24 i 52 tygodniach leczenia).

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 15. Ocena nasilenie duszności wg wskaźnika TDI po 12, 24 oraz 52 tyg. leczenia, TIO/OLO vs TIO (*TONADO1*, *TONADO2*, *OTEMTO1*, *OTEMTO2*)

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SE)	MD (95% CI), p	WMD (95% CI)*	GRADE
<b>Po 12 tygodniach</b>						
<i>TONADO1</i> <i>TONADO2</i> ‡	TIO/OLO	992	2,136 <sup>^</sup> (0,096)	0,434 (0,166; 0,703)‡	0,49 (0,27; 0,71)	Wysoka
	TIO	978	1,702 <sup>^</sup> (0,097)	p=0,0015		
<i>OTEMTO1</i>	TIO/OLO	196	1,94 <sup>^</sup> (0,19)	0,61 (0,08; 1,14)**	0,49 (0,27; 0,71)	Wysoka
	TIO	193	1,33 <sup>^</sup> (0,19)	p<0,05		
<i>OTEMTO2</i>	TIO/OLO	197	1,53 <sup>^</sup> (0,19)	0,58 (0,06; 1,11)**		Wysoka
	TIO	192	0,95 <sup>^</sup> (0,19)			
<b>Metaanaliza</b>						
Wynik metaanalizy	Fixed effects (inverse variance) Pooled * difference = 0,49 (95% CI = 0,27 to 0,71) Z (test test * Difference differs from 0) = 4,39738 P < 0,0001					
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 0,476825 (df = 2) P = 0,7879 Moment-based estimate of between studies variance = 0 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 0% (95% CI = 0% to 72,9%)					
GRADE	Wysoka					
<b>Po 24 tygodniach</b>						
<i>TONADO1</i> <i>TONADO2</i>	TIO/OLO	992	1,983 <sup>^</sup> (0,095)‡	0,356 (0,092; 0,619)**	-	Wysoka
	TIO	978	1,627 <sup>^</sup> (0,096)‡	p<0,05		
<b>Po 52 tygodniach</b>						
<i>TONADO1</i> <i>TONADO2</i> ‡	TIO/OLO	992	2,058 <sup>^</sup> (0,099)	0,322 (0,045; 0,600)‡	-	Wysoka
	TIO	978	1,736 <sup>^</sup> (0,101)	p=0,0226		

‡Dane zaczerpnięte ze strony *ClinicalTrials* [2], [3]

<sup>^</sup><sup>^</sup>LSM (*least squares mean*)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

\*\*Obliczone przez autorów publikacji *Buhl 2015* dla badań *TONADO1*, *TONADO2* oraz publikacji *Singh 2015* dla badań *OTEMTO1*, *OTEMTO2*

Dla uwzględnionych badań (*TONADO1*, *TONADO2*, *OTEMTO1*, *OTEMTO2*) pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (TIO/OLO vs TIO) odnotowano istotne statystycznie różnice w zakresie oceny nasilenia duszności podczas wszystkich ocenianych okresów obserwacji (po 12, 24 oraz 52 tyg.) na korzyść ocenianej interwencji.

Również obliczona w wyniku metaanalizy 4 badań (*TONADO1*, *TONADO2*, *OTEMTO1*, *OTEMTO2*) różnica średnich końcowych dla punktu końcowego nasilenie duszności wg TDI wynosi 0,49 (95% CI: 0,27; 0,71) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść TIO/OLO. Wyniki testów nie wskazują na heterogeniczność uzyskanych wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 12.2 niniejszej analizy.

#### 4.6.3.2. Klinicznie istotna poprawa wskaźnika TDI

Poniżej w tabeli przedstawiono dodatkowo ilorazy szans dla punktu końcowego: poprawa oceny stopnia duszności według wskaźnika TDI obliczone na podstawie metaanalizy. Do obliczenia zostały wykorzystane dane pochodzące z opracowania danych na podstawie raportów z badań *OTEMTO1*, *OTEMTO2*, *TONADO1* oraz *TONADO2* [7].

Tabela 16. Poprawa oceny stopnia duszności według wskaźnika TDI po 12 oraz 24 tyg. leczenia; TIO/OLO vs TIO (*TONADO1*, *TONADO2*, *OTEMTO1*, *OTEMTO2*)

Badanie	Interwencja	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*
<b>Po 12 tygodniach</b>			
<i>TONADO1</i> , <i>TONADO2</i> , <i>OTEMTO1</i> , <i>OTEMTO2</i>	TIO/OLO	1,69 (1,27; 2,25)	8 (6; 17)
	TIO		
<b>Metaanaliza</b>			
<b>Wynik metaanalizy</b>	<u>Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)</u> Pooled odds ratio = 1,69 (95% CI = 1,27 to 2,25) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 12,597196 P = 0,0004		
<b>Ocena heterogeniczności</b>	<u>Non-combinability of studies</u> Breslow-Day = 1,33922 (df = 1) P = 0,2472 Cochran Q = 1,338391 (df = 1) P = 0,2473		
<b>GRADE</b>	Wysoka		
<b>Po 24 tygodniach</b>			
<i>TONADO1</i> , <i>TONADO2</i>	TIO/OLO	1,19 (1,00; 1,42)	-
	TIO		
<b>Metaanaliza</b>			
<b>Wynik metaanalizy</b>	<u>Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)</u> Pooled odds ratio = 1,19 (95% CI = 1,00 to 1,42) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 3,592725 P = 0,058		
<b>Ocena heterogeniczności</b>	<u>Non-combinability of studies</u> Breslow-Day = 1,637365 (df = 1) P = 0,2007 Cochran Q = 1,636904 (df = 1) P = 0,2008		
<b>GRADE</b>	Wysoka		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony w wyniku metaanalizy 4 badań iloraz szans dotyczący wystąpienia poprawy w zakresie oceny nasilenia duszności według wskaźnika TDI (TDI $\geq$ 1 pkt) po 12 tygodniach leczenia wynosi 1,69 (95% CI: 1,27; 2,25). A zatem, zastosowanie TIO/OLO przez 12 tygodni związane jest ze statystycznie istotnie większą poprawą objawową w zakresie odczuwanej przez pacjenta duszności, niż w przypadku stosowania TIO. Wartość parametru NNT wynosi 8 (95% CI: 6; 17). Oznacza to, że lecząc 8 pacjentów TIO/OLO zamiast TIO przez okres 12 tygodni, należy spodziewać się wystąpienia 1 dodatkowego przypadku klinicznie istotnej poprawy stopnia nasilenia duszności według wskaźnika TDI.

Natomiast obliczony na podstawie metaanalizy 2 badań dla omawianego punktu końcowego (TDI $\geq$ 1 pkt) iloraz szans wynosi 1,19 (95% CI: 1,00; 1,42) i znajduje się na pograniczu istotności statystycznej.

Wyniki testów nie wskazują na heterogeniczność uzyskanych wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 12.2 niniejszej analizy.

#### 4.6.4. Stosowanie leków ratunkowych

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki metaanaliz zużycia leków ratunkowych w ciągu dnia, po 12, 24 oraz 52 tygodniach leczenia. Do obliczenia zostały wykorzystane dane pochodzące z opracowania danych na podstawie raportów z badań TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2 [7].

Tabela 17. Średnia ważona zużycia leków ratunkowych w ciągu dnia po 12, 24 i 52 tyg. leczenia; TIO/OLO vs TIO (TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2)

Badanie	Interwencja	WMD [L] (95% CI)*
<b>Po 12 tygodniach</b>		
TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2	TIO/OLO	-0,26 (-0,34; -0,17)
	TIO	
<b>Metaanaliza</b>		
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = -0,26 (95% CI = -0,34 to -0,17) Z (test wmd+ differs from 0) = -6,150794 P < 0,0001	
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 2,185915 (df = 3) P = 0,5347 Moment-based estimate of between studies variance = 0 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 0% (95% CI = 0% to 67,9%)	
GRADE	Wysoka	
<b>Po 24 tygodniach</b>		
TONADO1, TONADO2	TIO/OLO	-0,23 (-0,34; -0,12)
	TIO	
<b>Metaanaliza</b>		
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = -0,23 (95% CI = -0,34 to -0,12) Z (test wmd+ differs from 0) = -4,187304 P < 0,0001	
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 2,185915 (df = 3) P = 0,5347 Moment-based estimate of between studies variance = 0 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 0% (95% CI = 0% to 67,9%)	
GRADE	Wysoka	
<b>Po 52 tygodniach</b>		
TONADO1, TONADO2	TIO/OLO	-0,26 (-0,38; -0,14)
	TIO	
<b>Metaanaliza</b>		
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = -0,261082 (95% CI = -0,382458 to -0,139706) Z (test wmd+ differs from 0) = -4,215926 P < 0,0001	
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 0,000259 (df = 1) P = 0,9872 Moment-based estimate of between studies variance = 0 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 0% (95% CI = % to %)	
GRADE	Wysoka	

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W ramach przeprowadzonych agregacji danych wykazano, że po 12, 24 i 52 tygodniach leczenia średnie zużycie leków ratunkowych w ciągu dnia przez pacjentów otrzymujących TIO/OLO było istotnie statystycznie mniejsze

niż w grupie chorych otrzymujących TIO. Obliczone wartości WMD wynoszą -0,26 (95% CI: -0,34; -0,17) po 12 tygodniach, -0,23 (95% CI: -0,34; -0,12) po 24 tygodniach oraz -0,26 (95% CI: -0,38; -0,14) po 52 tygodniach.

Wyniki testów nie wskazują na heterogeniczność uzyskanych wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 12.2 niniejszej analizy.

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki metaanaliz zużycia leków ratunkowych w ciągu nocy, po 12, 24 oraz 52 tygodniach leczenia. Do obliczenia zostały wykorzystane dane pochodzące z opracowania danych na podstawie raportów z badań TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2 [7].

**Tabela 18. Średnia ważona zużycia leków ratunkowych w ciągu nocy po 12, 24 i 52 tyg. leczenia; TIO/OLO vs TIO (TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2)**

Badanie	Interwencja	WMD [L] (95% CI)*
<b>Po 12 tygodniach</b>		
TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2	TIO/OLO	-0,44 (-0,56; -0,32)
	TIO	
<b>Metaanaliza</b>		
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mulrow-Oxman)	
	Pooled effect size wmd+ = -0,44 (95% CI = -0,56 to -0,32) Z (test wmd+ differs from 0) = -7,270377 P < 0,0001	
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 3,806021 (df = 3) P = 0,2832	
	Moment-based estimate of between studies variance = 0,004239 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 21,2% (95% CI = 0% to 74,2%)	
GRADE	Wysoka	
<b>Po 24 tygodniach</b>		
TONADO1, TONADO2	TIO/OLO	-0,43 (-0,58; -0,28)
	TIO	
<b>Metaanaliza</b>		
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mulrow-Oxman)	
	Pooled effect size wmd+ = -0,43 (95% CI = -0,58 to -0,28) Z (test wmd+ differs from 0) = -5,742178 P < 0,0001	
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 0,584723 (df = 1) P = 0,4445	
	Moment-based estimate of between studies variance = 0 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 0% (95% CI = % to %)	
GRADE	Wysoka	
<b>Po 52 tygodniach</b>		
TONADO1, TONADO2	TIO/OLO	-0,56 (-0,72; -0,39)
	TIO	
<b>Metaanaliza</b>		
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mulrow-Oxman)	
	Pooled effect size wmd+ = -0,56 (95% CI = -0,72 to -0,39) Z (test wmd+ differs from 0) = -6,528283 P < 0,0001	
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 0,060253 (df = 1) P = 0,8061	
	Moment-based estimate of between studies variance = 0 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 0% (95% CI = % to %)	
GRADE	Wysoka	

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W ramach przeprowadzonych agregacji danych wykazano, że po 12, 24 i 52 tygodniach leczenia średnie zużycie leków ratunkowych w ciągu nocy przez pacjentów otrzymujących TIO/OLO było istotnie statystycznie mniejsze

niż w grupie chorych otrzymujących TIO. Obliczone wartości WMD wynoszą -0,44 (95% CI: -0,56; -0,32) po 12 tygodniach, -0,43 (95% CI: -0,58; -0,28) po 24 tygodniach oraz -0,56 (95% CI: -0,72; -0,39) po 52 tygodniach.

Wyniki testów nie wskazują na heterogeniczność uzyskanych wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 12.2 niniejszej analizy.

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki metaanaliz zużycia leków ratunkowych w ciągu doby, po 12, 24 oraz 52 tygodniach leczenia. Do obliczenia zostały wykorzystane dane pochodzące z opracowania danych na podstawie raportów z badań TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2 [7].

**Tabela 19. Średnia ważona zużycia leków ratunkowych w ciągu doby po 12, 24 i 52 tyg. leczenia; TIO/OLO vs TIO (TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2)**

Badanie	Interwencja	WMD [L] (95% CI)*
<b>Po 12 tygodniach</b>		
TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2	TIO/OLO	-0,70 (-0,89; -0,52)
	TIO	
<b>Metaanaliza</b>		
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = -0,70 (95% CI = -0,89 to -0,52) Z (test wmd+ differs from 0) = -7,508403 P < 0,0001	
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 3,931415 (df = 3) P = 0,269 Moment-based estimate of between studies variance = 0,011501 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 23,7% (95% CI = 0% to 74,9%)	
GRADE	Wysoka	
<b>Po 24 tygodniach</b>		
TONADO1, TONADO2	TIO/OLO	-0,65 (-0,88; -0,41)
	TIO	
<b>Metaanaliza</b>		
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = -0,65 (95% CI = -0,88 to -0,41) Z (test wmd+ differs from 0) = -5,453776 P < 0,0001	
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 0,377901 (df = 1) P = 0,5387 Moment-based estimate of between studies variance = 0 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 0% (95% CI = % to %)	
GRADE	Wysoka	
<b>Po 52 tygodniach</b>		
TONADO1, TONADO2	TIO/OLO	-0,81 (-1,08; -0,55)
	TIO	
<b>Metaanaliza</b>		
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = -0,81 (95% CI = -1,08 to -0,55) Z (test wmd+ differs from 0) = -6,032533 P < 0,0001	
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 0,06095 (df = 1) P = 0,805 Moment-based estimate of between studies variance = 0 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 0% (95% CI = % to %)	
GRADE	Wysoka	

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W ramach przeprowadzonych agregacji danych wykazano, że po 12, 24 i 52 tygodniach leczenia średnie zużycie leków ratunkowych w ciągu doby przez pacjentów otrzymujących TIO/OLO było istotnie statystycznie mniejsze



niż w grupie chorych otrzymujących TIO. Obliczone wartości WMD wynoszą -0,70 (95% CI: -0,89; -0,52) po 12 tygodniach, -0,65 (95% CI: -0,88; -0,41) po 24 tygodniach oraz -0,81 (95% CI: -1,08; -0,55) po 52 tygodniach.

Wyniki testów nie wskazują na heterogeniczność uzyskanych wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 12.2 niniejszej analizy.

#### 4.6.5. Jakość życia wg SGRQ

W próbach klinicznych włączonych do analizy analizowano stan zdrowia pacjentów za pomocą kwestionariusza SGRQ (*St George's Respiratory Questionnaire*). W badaniach oceniano jakość życia ogółem oraz poszczególne komponenty skali SGRQ (ocena objawów, aktywności, wpływu na życie).

##### 4.6.5.1. Różnice wyników końcowych

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

W przypadku badań *TONADO1* oraz *TONADO2* wyniki dla omawianego punktu końcowego (jakość życia w skali SGRQ ogółem) zostały podane dla łącznej populacji pacjentów uczestniczących w badaniach (po 12, 24 i 52 tygodniach leczenia).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące oceny jakości w skali SGRQ ogółem.

Tabela 20. Jakość życia wg SGRQ (ogółem) po 12, 24 oraz 52 tyg. leczenia TIO/OLO vs TIO (*OTEMTO1*, *OTEMTO2*, *TONADO1*, *TONADO2*)

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SE)	MD (95% CI), p	WMD (95% CI)*	GRADE
<b>Po 12 tygodniach</b>						
<i>TONADO1</i> <i>TONADO2</i> ‡	TIO/OLO	979	36,691 <sup>^</sup> (0,394)	-1,131		Wysoka
	TIO	955	37,822 <sup>^</sup> (0,399)	(-2,230; -0,033)‡ p=0,0435		
<i>OTEMTO1</i>	TIO/OLO	196	37,14 <sup>^</sup> (0,71)	-2,49	-1,51 (-2,36; -0,65)	Wysoka
	TIO	192	39,64 <sup>^</sup> (0,72)	(-4,47; -0,51)** p<0,05		
<i>OTEMTO2</i>	TIO/OLO	197	38,01 <sup>^</sup> (0,68)	-1,72		Wysoka
	TIO	192	39,73 <sup>^</sup> (0,69)	(-3,63; 0,19)** NS		
<b>Metaanaliza</b>						
Wynik metaanalizy	Fixed effects (inverse variance) Pooled * difference = -1,51 (95% CI = -2,36 to -0,65) Z (test test * Difference differs from 0) = -3,437722 P = 0,0006					
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 1,44465 (df = 2) P = 0,4856 Moment-based estimate of between studies variance = 0 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 0% (95% CI = 0% to 72,9%)					
GRADE	Wysoka					
<b>Po 24 tygodniach</b>						
<i>TONADO1</i> <i>TONADO2</i>	TIO/OLO	979	36,674 <sup>^</sup> (0,386)	-1,233		Wysoka
	TIO	954	37,907 <sup>^</sup> (0,393)	(-2,313; -0,153)** p=0,0252		
<b>Po 52 tygodniach</b>						
<i>TONADO1</i> <i>TONADO2</i> ‡	TIO/OLO	979	37,138 <sup>^</sup> (0,404)	-0,444		Wysoka
	TIO	955	37,581 <sup>^</sup> (0,411)	(-1,573; 0,686)‡ p=0,4413		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

‡Dane zaczerpnięte ze strony *ClinicalTrials* [2], [3]

^LSM (*least squares mean*)

\*\*Obliczone przez autorów publikacji *Buhl 2015* dla badań *TONADO1*, *TONADO2* oraz publikacji *Singh 2015* dla badań *OTEMTO1*, *OTEMTO2*

Wszystkie różnice końcowych wyników w skali oceny jakości życia SGRQ ogółem były korzystne dla TIO/OLO względem TIO. W badaniu *OTEMTO1* różnice były statystycznie istotne na korzyść analizowanej interwencji. W badaniach *TONADO1* oraz *TONADO2* (analiza łączna) różnice były istotne statystycznie po 12 i 24 tygodniu leczenia.

W wyniku metaanalizy 4 badań obliczono średnią ważoną różnicę wystąpienia omawianego punktu końcowego po 12 tyg. leczenia. Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi odnotowano istotną statystycznie różnicę średnich końcowych wyników w zakresie jakości życia pacjentów ogółem po 12 tygodniach leczenia, ocenianej wg kwestionariusza SGRQ wynoszącą -1,51 (95% CI: -2,36; -0,65). Uzyskana różnica jest istotna statystycznie na korzyść pacjentów, u których zastosowano TIO/OLO ( $p=0,0006$ ). Wyniki testów nie wskazują na heterogeniczność uzyskanych wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 12.2 niniejszej analizy.

W poniższej tabeli przedstawiono dodatkowo wyniki metaanaliz średnich końcowych wyników SGRQ dla komponenty: ocena objawów, po 12, 24 oraz 52 tygodniach leczenia. Do obliczenia zostały wykorzystane dane pochodzące z opracowania danych na podstawie raportów z badań *TONADO1*, *TONADO2*, *OTEMTO1*, *OTEMTO2* [7].

Tabela 21. Jakość życia wg SGRQ (ocena objawów) po 12, 24 oraz 52 tyg. leczenia TIO/OLO vs TIO (*OTEMTO1*, *OTEMTO2*, *TONADO1*, *TONADO2*)

Badanie	Interwencja	WMD [L] (95% CI)*
<b>Po 12 tygodniach</b>		
<i>TONADO1</i> , <i>TONADO2</i> , <i>OTEMTO1</i> , <i>OTEMTO2</i>	TIO/OLO	-2,90 (-4,22; -1,58)
	TIO	
<b>Metaanaliza</b>		
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mulrow-Oxman)	
	Pooled effect size wmd+ = -2,90 (95% CI = -4,22 to -1,58) Z (test wmd+ differs from 0) = -4,307796 P < 0,0001	
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 0,473885 (df = 3) P = 0,9246 Moment-based estimate of between studies variance = 0 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 0% (95% CI = 0% to 67,9%)	
GRADE	Wysoka	
<b>Po 24 tygodniach</b>		
<i>TONADO1</i> , <i>TONADO2</i>	TIO/OLO	-2,97 (-4,68; -1,26)
	TIO	
<b>Metaanaliza</b>		
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mulrow-Oxman)	
	Pooled effect size wmd+ = -2,97 (95% CI = -4,68 to -1,26) Z (test wmd+ differs from 0) = -3,406387 P = 0,0007	
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 2,257346 (df = 1) P = 0,133 Moment-based estimate of between studies variance = 1,914661 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 55,7% (95% CI = *% to *%)	
GRADE	Wysoka	
<b>Po 52 tygodniach</b>		
<i>TONADO1</i> , <i>TONADO2</i>	TIO/OLO	-1,22 (-2,97; 0,52)
	TIO	

Badanie	Interwencja	WMD [L] (95% CI)*
<b>Metaanaliza</b>		
<b>Wynik metaanalizy</b>	<u>Fixed effects (Mulrow-Oxman)</u>	
	Pooled effect size wmd+ = -1,22 (95% CI = -2,97 to 0,52) Z (test wmd+ differs from 0) = -1,376499 P = 0,1687	
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cohran Q = 0,654853 (df = 1) P = 0,4184	
	Moment-based estimate of between studies variance = 0 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 0% (95% CI = % to %)	
<b>GRADE</b>	Wysoka	

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Wyniki przeprowadzonych metaanaliz po 12 oraz 24 tygodniach leczenia wykazały, iż pacjenci leczeni TIO/OLO uzyskują znamienne niższe (korzystniejsze) wyniki w w skali SGRQ w zakresie oceny objawów. Obliczone WMD wynoszą odpowiednio: -2,90 (95% CI: -4,22; -1,58) po 12 tygodniach leczenia oraz -2,97 (95% CI: -4,68; -1,26) po 24 tygodniach leczenia.

Wynik metaanalizy po 52 tygodniach leczenia również wskazuje na korzystniejszy wynik w skali SGRQ w zakresie oceny objawów. Jednakże w przypadku wyniku po 52 tygodniach nie uzyskano znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami (TIO/OLO vs TIO).

Przeprowadzone testy na heterogeniczność dla wszystkich okresów leczenia nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 12.2 niniejszej analizy.

W poniższej tabeli przedstawiono dodatkowo wyniki metaanaliz średnich końcowych wyników SGRQ dla komponenty: ocena aktywności, po 12, 24 oraz 52 tygodniach leczenia. Do obliczenia zostały wykorzystane dane pochodzące z opracowania danych na podstawie raportów z badań *TONADO1*, *TONADO2*, *OTEMTO1*, *OTEMTO2* [7].

**Tabela 22. Jakość życia wg SGRQ (ocena aktywności) po 12, 24 oraz 52 tyg. leczenia TIO/OLO vs TIO (OTEMTO1, OTEMTO2, TONADO1, TONADO2)**

Badanie	Interwencja	WMD [L] (95% CI)*	GRADE
<b>Po 12 tygodniach</b>			
<i>TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2</i>	TIO/OLO	-0,68 (-1,75; 0,39)	
	TIO		
<b>Metaanaliza</b>			
<b>Wynik metaanalizy</b>	<u>Fixed effects (Mulrow-Oxman)</u>		
	Pooled effect size wmd+ = -0,68 (95% CI = -1,75 to 0,39) Z (test wmd+ differs from 0) = -1,250894 P = 0,211		
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cohran Q = 0,181245 (df = 3) P = 0,9806		
	Moment-based estimate of between studies variance = 0 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 0% (95% CI = 0% to 67,9%)		
<b>GRADE</b>	Wysoka		
<b>Po 24 tygodniach</b>			
<i>TONADO1, TONADO2</i>	TIO/OLO	-1,34 (-2,69; 0,009)	
	TIO		
<b>Metaanaliza</b>			
<b>Wynik metaanalizy</b>	<u>Fixed effects (Mulrow-Oxman)</u>		
	Pooled effect size wmd+ = -1,34 (95% CI = -2,69 to 0,009) Z (test wmd+ differs from 0) = -1,947417 P = 0,0515		
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cohran Q = 1,159476 (df = 1) P = 0,2816		

Badanie	Interwencja	WMD [L] (95% CI)*	GRADE
<b>Po 52 tygodniach</b>			
<b>TONADO1, TONADO2</b>	<b>TIO/OLO</b>	-0,59 (-1,96; 0,78)	
	<b>TIO</b>		
<b>Metaanaliza</b>			
<b>Wynik metaanalizy</b>	<u>Fixed effects (Mulrow-Oxman)</u> Pooled effect size wmd+ = -0,59 (95% CI = -1,96 to 0,78) Z (test wmd+ differs from 0) = -0,842367 P = 0,3996		
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cohran Q = 0,489498 (df = 1) P = 0,4842 Moment-based estimate of between studies variance = 0 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 0% (95% CI = % to %)		
<b>GRADE</b>	Wysoka		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W oparciu o przeprowadzone agregacje danych w zakresie porównania ocenianej interwencji z tiotropium obliczone różnice końcowych wyników w skali SGRQ w ocenie aktywności nie wykazują znamienności statystycznej po 12, 24 oraz 52 tygodniach (brak różnic pomiędzy porównywanymi grupami). Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Jednakże można stwierdzić, że różnice wyników w skali SGRQ w zakresie oceny były korzystne dla TIO/OLO względem TIO.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 12.2 niniejszej analizy.

W poniższej tabeli przedstawiono dodatkowo wyniki metaanaliz średnich końcowych wyników SGRQ dla komponenty: ocena wpływu na życie, po 12, 24 oraz 52 tygodniach leczenia. Do obliczenia zostały wykorzystane dane pochodzące z opracowania danych na podstawie raportów z badań *TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2* [7].

Tabela 23. Jakość życia wg SGRQ (ocena wpływu na życie) po 12, 24 oraz 52 tyg. leczenia TIO/OLO vs TIO (*OTEMTO1, OTEMTO2, TONADO1, TONADO2*)

Badanie	Interwencja	WMD [L] (95% CI)*	GRADE
<b>Po 12 tygodniach</b>			
<b>TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2</b>	<b>TIO/OLO</b>	-1,61 (-2,56; -0,66)	
	<b>TIO</b>		
<b>Metaanaliza</b>			
<b>Wynik metaanalizy</b>	<u>Fixed effects (Mulrow-Oxman)</u> Pooled effect size wmd+ = -1,61 (95% CI = -2,56 to -0,66) Z (test wmd+ differs from 0) = -3,335848 P = 0,0009		
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cohran Q = 4,313772 (df = 3) P = 0,2295 Moment-based estimate of between studies variance = 0,415701 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 30,5% (95% CI = 0% to 76,7%)		
<b>GRADE</b>	Wysoka		
<b>Po 24 tygodniach</b>			
<b>TONADO1, TONADO2</b>	<b>TIO/OLO</b>	-0,69 (-1,91; 0,52)	
	<b>TIO</b>		
<b>Metaanaliza</b>			
<b>Wynik metaanalizy</b>	<u>Fixed effects (Mulrow-Oxman)</u>		

Badanie	Interwencja	WMD [L] (95% CI)*
	Pooled effect size wmd+ = -0,69 (95% CI = -1,91 to 0,52) Z (test wmd+ differs from 0) = -1,116379 P = 0,2643	
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cohran Q = 0,57406 (df = 1) P = 0,4486 Moment-based estimate of between studies variance = 0 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 0% (95% CI = % to %)	
<b>GRADE</b>	Wysoka	
<b>Po 52 tygodniach</b>		
<b>TONADO1, TONADO2</b>	<b>TIO/OLO</b>	
	<b>TIO</b>	-0,11 (-1,35; 1,12)
<b>Metaanaliza</b>		
<b>Wynik metaanalizy</b>	<u>Fixed effects (Mulrow-Oxman)</u> Pooled effect size wmd+ = -0,11 (95% CI = -1,35 to 1,12) Z (test wmd+ differs from 0) = -0,181003 P = 0,8564	
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cohran Q = 0,072966 (df = 1) P = 0,7871 Moment-based estimate of between studies variance = 0 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 0% (95% CI = % to %)	
<b>GRADE</b>	Wysoka	

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Wynik przeprowadzonej metaanalizy po 12 leczenia wykazał, iż pacjenci leczeni TIO/OLO uzyskują znamienne niższe (korzystniejsze) wyniki w skali SGRQ w zakresie oceny wpływu na życie w porównaniu do TIO. Obliczona wartość WMD wynosi -1,61 (95% CI: -2,56; -0,66), wynik jest znamieny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

W oparciu o przeprowadzone agregacje danych w zakresie porównania ocenianej interwencji z tiotropium obliczone różnice końcowych wyników w skali SGRQ w ocenie wpływu na życie po 24 oraz 52 tygodniach leczenia nie wykazują znamienności statystycznej (brak różnic pomiędzy porównywanymi grupami). Jednakże można stwierdzić, że różnice wyników w skali SGRQ w zakresie oceny wpływu na życie były korzystne dla TIO/OLO względem TIO.

Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 12.2 niniejszej analizy.

#### 4.6.5.2. Poprawa jakości życia istotna klinicznie

Klinicznie istotna różnica w zakresie jakości życia pacjentów wg SGRQ pomiędzy ocenianymi grupami pacjentów wynosi  $\geq 4$  punkty. We wszystkich badaniach włączonych do porównania oceniono proporcje pacjentów, u których w okresie obserwacji nastąpiła istotna klinicznie poprawa jakości życia w skali SGRQ (zmniejszenie wyniku o  $\geq 4$  punkty).

Kwestionariusz SGRQ (St George's Respiratory Questionnaire) to udokumentowane i powszechnie stosowane w badaniach klinicznych z POChP narzędzie do oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia pacjenta. Źródła literaturowe podają, że minimalna istotna klinicznie różnica wyniku w skali SGRQ wynosi 4 punkty<sup>4</sup>. Ponadto polskie zalecenia wskazują, że użycie kwestionariusza SGRQ może być uzasadnione przy wyborze schematu leczenia<sup>5</sup>.

<sup>4</sup> Jones PW, Interpreting thresholds for a clinically significant change in health status in asthma and COPD. Eur Respir J. 2002 Mar;19(3):398-404.

<sup>5</sup> Śliwiński P, Górecka D, Jassem E, Pierzchała W. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Pneumonol. Alergorol. Pol. 2014; 82 (3): 227-263.



W przypadku badań TONADO1 oraz TONADO2 wyniki dla omawianego punktu końcowego (istotna klinicznie poprawa jakości życia) zostały podane dla łącznej populacji pacjentów uczestniczących w badaniach.

Daokładne dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Częstość uzyskiwania istotnej klinicznie poprawy jakości życia (SGRQ) po 12, 24 oraz 52 tyg. leczenia; TIO/OLO vs TIO (OTEMTO1, OTEMTO2, TONADO1, TONADO2)

Badanie	Interwencja	N	n	%	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
<b>Po 12 tygodniach</b>							
OTEMTO1	TIO/OLO	196	104	53,1	1,56 (1,17; 2,07)	10 (6; 25)	Wysoka
	TIO	192	80	41,7			
OTEMTO2	TIO/OLO	197	102	51,8	1,56 (1,17; 2,07)	10 (6; 25)	Wysoka
	TIO	192	79	41,1			
<b>Metaanaliza</b>							
Wynik metaanalizy	<u>Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)</u>						
	Pooled odds ratio = 1,56 (95% CI = 1,17 to 2,07)						
	Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 8,996464 P = 0,0027						
Ocena heterogeniczności	<u>Non-combinability of studies</u>						
	Breslow-Day = 0,010774 (df = 1) P = 0,9173						
	Cochran Q = 0,010774 (df = 1) P = 0,9173						
GRADE	Wysoka						
<b>Po 24 tygodniach</b>							
TONADO1	TIO/OLO	979	563	57,5	1,43	12	
TONADO2	TIO	955	465	48,7	(1,19; 1,71)	(9; 17)	

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych możemy stwierdzić, że odsetki pacjentów, u których wystąpiła klinicznie istotna poprawa jakości życia wg SGRQ były wyższe w grupie ocenianej interwencji (TIO/OLO) w porównaniu do grupy kontrolnej (TIO) zarówno po 12, jak i po 24 tygodniach leczenia.

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy z dwóch badań (OTEMTO1, OTEMTO2) potwierdzają, że leczenie TIO/OLO związane jest z istotną statystycznie większą szansą uzyskania istotnej klinicznie poprawy jakości życia po 12 tygodniach leczenia, niż leczenie TIO. Iloraz szans obliczony na podstawie agregacji danych wynosi 1,56 (95% CI: 1,17; 2,07). A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego u osób leczonych TIO/OLO jest 1,56 razy większa od analogicznej szansy w grupie pacjentów leczonych TIO. Wartość parametru NNT wynosi 10 (95% CI: 6; 25). Oznacza to, że lecząc 10 pacjentów TIO/OLO zamiast TIO przez okres 12 tygodni, należy spodziewać się wystąpienia 1 dodatkowego przypadku klinicznie istotnej poprawy jakości życia.

W badaniach TONADO1 oraz TONADO2 szansa uzyskania klinicznie istotnej poprawy jakości życia (≥4 punkty) w skali SGRQ po 24 tyg. leczenia była istotnie większa w grupie TIO/OLO, w porównaniu z grupą TIO. Obliczony iloraz szans wystąpienia klinicznie istotnej poprawy jakości życia wg SGRQ wynosi 1,43 (95% CI: 1,19; 1,71). A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego u osób leczonych TIO/OLO jest 1,43 razy większa od analogicznej szansy w grupie pacjentów leczonych TIO. Wartość parametru NNT wynosi 12 (95% CI: 9; 17). Oznacza to, że lecząc 12 pacjentów TIO/OLO zamiast TIO przez okres 24 tygodni, należy spodziewać się wystąpienia 1 dodatkowego przypadku klinicznie istotnej poprawy jakości życia.

Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 12.2 niniejszej analizy.

#### 4.6.6. Zaostrzenia POChP

Częstość występowania zaostrzeń analizowano w badaniach *TONADO1* oraz *TONADO2*.

W poniższej tabeli przedstawiono wskaźnik ryzyka wystąpienia zaostrzeń o charakterze umiarkowanym/poważnym, tj. *risk ratio* (rr). Wyniki dla omawianego punktu końcowego zostały podane dla łącznej populacji pacjentów uczestniczących w badaniach *TONADO1* oraz *TONADO2*.

Tabela 25. Umiarkowane/poważne zaostrzenia podczas 52 tyg. leczenia; TIO/OLO vs TIO (*TONADO1*, *TONADO2*)

Badanie	Interwencja	N	rr (95% CI)	Wartość p	GRADE
<i>TONADO1</i>	TIO/OLO	1029	0,9274	0,3810	Wysoka
<i>TONADO2</i>	TIO	1033	(0,7835; 1,0978)		

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że szanse wystąpienia zaostrzeń o charakterze umiarkowanym/poważnym podczas 52 tygodni leczenia są zbliżone pomiędzy porównywanymi interwencjami (TIO/OLO vs TIO). Autorzy publikacji *Buhl 2015* podkreślili, że obserwowano tendencję do poprawy w czasie w częstości występowania zaostrzeń umiarkowanych/poważnych w grupie pacjentów leczonych ocenianą interwencją (TIO/OLO) względem grupy otrzymującej TIO.

W poniższej tabeli przedstawiono dodatkowo wyniki metaanaliz dla średniej liczby zaostrzeń POChP (ogółem, umiarkowane/poważne, poważne) w przeliczeniu na pacjenta w ciągu roku. Do obliczenia zostały wykorzystane dane pochodzące z opracowania danych na podstawie raportów z badań *TONADO1*, *TONADO2*, *OTEMTO1*, *OTEMTO2* [7].

Tabela 26. Średnia liczba zaostrzeń POChP (ogółem, poważne/umiarkowane, poważne) w przeliczeniu na pacjenta w ciągu roku; TIO/OLO vs TIO (*TONADO1*, *TONADO2*)

Badanie	Interwencja	WMD (95% CI)*
<b>Ogółem</b>		
<i>TONADO1</i> , <i>TONADO2</i>	TIO/OLO	-0,04 (-0,13; 0,04)
	TIO	
<b>Metaanaliza</b>		
<b>Wynik metaanalizy</b>	Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = -0,04 (95% CI = -0,13 to 0,04) Z (test wmd+ differs from 0) = -1,031478 P = 0,3023	
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cohran Q = 0,038122 (df = 1) P = 0,8452 Moment-based estimate of between studies variance = 0 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 0% (95% CI = *% to *%)	
<b>GRADE</b>	Wysoka	
<b>Umiarkowane/poważne</b>		
<i>TONADO1</i> , <i>TONADO2</i>	TIO/OLO	-0,04 (-0,12; 0,04)
	TIO	
<b>Metaanaliza</b>		
<b>Wynik metaanalizy</b>	Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = -0,04 (95% CI = -0,12 to 0,04) Z (test wmd+ differs from 0) = -0,93407 P = 0,3503	
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cohran Q = 0,040922 (df = 1) P = 0,8397 Moment-based estimate of between studies variance = 0 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 0% (95% CI = *% to *%)	
<b>GRADE</b>	Wysoka	

Badanie	Interwencja	WMD (95% CI)*
<b>Poważne<sup>^</sup></b>		
<b>TONADO1, TONADO2</b>	<b>TIO/OLO</b>	0,002 (-0,03; 0,03)
	<b>TIO</b>	
<b>Metaanaliza</b>		
<b>Wynik metaanalizy</b>	Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = 0,002 (95% CI = -0,03 to 0,03) Z (test wmd+ differs from 0) = 0,102348 P = 0,9185	
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cohran Q = 0,307434 (df = 1) P = 0,5793 Moment-based estimate of between studies variance = 0 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 0% (95% CI = *% to *%)	
<b>GRADE</b>		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

<sup>^</sup>Wystąpienie poważnych zaostrzeń POChP wiązało się z koniecznością hospitalizacji zatem były to zaostrzenia wymagające hospitalizacji

W ramach przeprowadzonych agregacji danych wykazano, że bez względu na rodzaj rozpatrywanego zaostrzenia POChP (ogółem, umiarkowane/poważne, poważne) pomiędzy analizowanymi grupami otrzymującymi TIO/OLO oraz TIO nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie średniej liczby ich wystąpienia w przeliczeniu na pacjenta w ciągu roku po 52 tygodniach leczenia.

Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 12.2 niniejszej analizy.

Ponadto w poniższej tabeli przedstawiono ilorazy szans wystąpienia zaostrzeń POChP (ogółem, umiarkowane/poważne, poważne) obliczone w wyniku metaanalizy dwóch badań (*TONADO1, TONADO2*). Do obliczenia zostały wykorzystane dane pochodzące z opracowania danych na podstawie raportów z badań *TONADO1* oraz *TONADO2* [7].

Tabela 27. Iloraz szans wystąpienia zaostrzeń POChP (ogółem, umiarkowane/poważne, poważne) w ciągu roku; TIO/OLO vs TIO (*TONADO1, TONADO2*)

Badanie	Interwencja	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*
<b>Ogółem</b>			
<b>TONADO1, TONADO2</b>	<b>TIO/OLO</b>	0,96 (0,79; 1,15)	-
	<b>TIO</b>		
<b>Metaanaliza</b>			
<b>Wynik metaanalizy</b>	Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 0,96 (95% CI = 0,79 to 1,15) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 0,179053 P = 0,6722		
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Breslow-Day = 0,02097 (df = 1) P = 0,8849 Cochran Q = 0,02097 (df = 1) P = 0,8849		
<b>GRADE</b>	Wysoka		
<b>Umiarkowane/poważne</b>			
<b>TONADO1, TONADO2</b>	<b>TIO/OLO</b>	0,95 (0,78; 1,15)	-
	<b>TIO</b>		
<b>Metaanaliza</b>			
<b>Wynik metaanalizy</b>	Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 0,95 (95% CI = 0,78 to 1,15) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 0,232512 P = 0,6297		

Badanie	Interwencja	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Breslow-Day = 0,008955 (df = 1) P = 0,9246 Cochran Q = 0,008955 (df = 1) P = 0,9246		
<b>GRADE</b>	Wysoka		
<b>Poważne&amp;</b>			
<b>TONADO1, TONADO2</b>	<b>TIO/OLO</b>	1,32 (0,89; 1,95)	-
	<b>TIO</b>		
<b>Metaanaliza</b>			
<b>Wynik metaanalizy</b>	Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 1,32 (95% CI = 0,89 to 1,95) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 1,699237 P = 0,1924		
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Breslow-Day = 2,172284 (df = 1) P = 0,1405 Cochran Q = 2,158619 (df = 1) P = 0,1418 Moment-based estimate of between studies variance = 0,09417		
<b>GRADE</b>	Wysoka		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

&Wystąpienie poważnych zaostrzeń POChP wiązało się z koniecznością hospitalizacji zatem były to zaostrzenia wymagające hospitalizacji

Szanse wystąpienia zaostrzeń POChP (ogółem, umiarkowane/poważne, poważne) były zbliżone w grupach TIO/OLO i TIO. Na podstawie przeprowadzonych metaanaliz nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 12.2 niniejszej analizy.

#### 4.6.7. Stopień dyscypliny terapeutycznej

Wyniki oceny skuteczności klinicznej w zakresie stopnia dyscypliny terapeutycznej obejmują przyjęcie <80% dawek leku, przyjęcie 80-100% dawek leku oraz odsetek przyjętych dawek leku podczas całego okresu leczenia (52 tyg.).

W poniższej tabeli przedstawiono ilorazy szans dla punktu końcowego: przyjęcie <80% dawek leku obliczone w wyniku metaanalizy dwóch 12 tygodniowych badań (OTEMTO1, OTEMTO2) oraz dwóch badań trwających 52 tygodnie (TONADO1, TONADO2). Do obliczenia zostały wykorzystane dane pochodzące z opracowania danych na podstawie raportów z badań OTEMTO1, OTEMTO2, TONADO1 oraz TONADO2 [7].

Tabela 28. Przyjęcie <80% dawek leku po 12 oraz 52 tyg. leczenia; TIO/OLO vs TIO (OTEMTO1, OTEMTO2, TONADO1, TONADO2)

Badanie	Interwencja	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*
<b>Po 12 tygodniach</b>			
<b>OTEMTO1, OTEMTO2</b>	<b>TIO/OLO</b>	0,84 (0,49; 1,42)	-
	<b>TIO</b>		
<b>Metaanaliza</b>			
<b>Wynik metaanalizy</b>	Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 0,84 (95% CI = 0,49 to 1,42) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 0,280744 P = 0,5962		
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Breslow-Day = 1,394045 (df = 1) P = 0,2377 Cochran Q = 1,384333 (df = 1) P = 0,2394		
<b>GRADE</b>	Wysoka		

Badanie	Interwencja	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*
<b>Po 52 tygodniach</b>			
<b>TONADO1, TONADO2</b>	<b>TIO/OLO</b>	0,97 (0,69; 1,37)	-
	<b>TIO</b>		
<b>Metaanaliza</b>			
<b>Wynik metaanalizy</b>	<u>Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)</u> Pooled odds ratio = 0,97 (95% CI = 0,69 to 1,37) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 0,004823 P = 0,9446		
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Breslow-Day = 0,027346 (df = 1) P = 0,8687 Cochran Q = 0,027344 (df = 1) P = 0,8687		
<b>GRADE</b>	Wysoka		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W wyniku przeprowadzonej agregacji danych obliczone ilorazy szans przyjęcia <80% dawek leku wskazują na brak znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami (TIO/OLO vs TIO) zarówno dla 12, jak i 52 okresu leczenia.

Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 12.2 niniejszej analizy.

W poniższej tabeli przedstawiono ilorazy szans dla punktu końcowego: przyjęcie 80%-100% dawek leku obliczone w wyniku metaanalizy dwóch 12 tygodniowych badań (*OTEMTO1, OTEMTO2*) oraz dwóch badań trwających 52 tygodnie (*TONADO1, TONADO2*). Do obliczenia zostały wykorzystane dane pochodzące z opracowania danych na podstawie raportów z badań *OTEMTO1, OTEMTO2, TONADO1* oraz *TONADO2* [7].

Tabela 29. Przyjęcie 80-100% dawek leku po 12 oraz 52 tyg. leczenia; TIO/OLO vs TIO (*OTEMTO1, OTEMTO2, TONADO1, TONADO2*)

Badanie	Interwencja	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*
<b>Po 12 tygodniach</b>			
<b>OTEMTO1, OTEMTO2</b>	<b>TIO/OLO</b>	1,19 (0,71; 2,01)	-
	<b>TIO</b>		
<b>Metaanaliza</b>			
<b>Wynik metaanalizy</b>	<u>Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)</u> Pooled odds ratio = 1,19 (95% CI = 0,71 to 2,01) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 0,272212 P = 0,6019		
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Breslow-Day = 1,39748 (df = 1) P = 0,2371 Cochran Q = 1,388149 (df = 1) P = 0,2387		
<b>GRADE</b>	Wysoka		
<b>Po 52 tygodniach</b>			
<b>TONADO1, TONADO2</b>	<b>TIO/OLO</b>	1,02 (0,73; 1,44)	-
	<b>TIO</b>		
<b>Metaanaliza</b>			
<b>Wynik metaanalizy</b>	<u>Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)</u> Pooled odds ratio = 1,02 (95% CI = 0,73 to 1,44) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 0,00461 P = 0,9459		
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Breslow-Day = 0,260332 (df = 1) P = 0,6099 Cochran Q = 0,260185 (df = 1) P = 0,61		
<b>GRADE</b>	Wysoka		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych



W wyniku przeprowadzonej agregacji danych obliczone ilorazy szans przyjęcia 80-100% dawek leku wskazują na brak znaczącości statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami (TIO/OLO vs TIO) zarówno dla 12, jak i 52 okresu leczenia.

Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 12.2 niniejszej analizy.

W poniższej tabeli przedstawiono ponadto obliczone na podstawie agregacji danych różnice średnich % wartości *compliance*. Do obliczenia zostały wykorzystane dane pochodzące z opracowania danych na podstawie raportów z badań OTEMTO1, OTEMTO2, TONADO1 oraz TONADO2 [7].

**Tabela 30. Stopień dyscypliny terapeutycznej (średnia % wartość *compliance*); TIO/OLO vs TIO (OTEMTO1, OTEMTO2, TONADO1, TONADO2)**

Badanie	Interwencja	WMD [L] (95% CI)*
<b>Po 12 tygodniach</b>		
<b>OTEMTO1, OTEMTO2</b>	<b>TIO/OLO</b>	0,88 (-1,40; 3,17)
	<b>TIO</b>	
<b>Metaanaliza</b>		
<b>Wynik metaanalizy</b>	Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = 0,88 (95% CI = -1,40 to 3,17) Z (test wmd+ differs from 0) = 0,757394 P = 0,4488	
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cohran Q = 1,400676 (df = 1) P = 0,2366 Moment-based estimate of between studies variance = 1,09745 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 28,6% (95% CI = *% to *%)	
<b>GRADE</b>	Wysoka	
<b>Po 52 tygodniach</b>		
<b>TONADO1, TONADO2</b>	<b>TIO/OLO</b>	-0,13 (-1,26; 1,004)
	<b>TIO</b>	
<b>Metaanaliza</b>		
<b>Wynik metaanalizy</b>	Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = -0,13 (95% CI = -1,26 to 1,004) Z (test wmd+ differs from 0) = -0,219176 P = 0,8265	
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cohran Q = 0,581438 (df = 1) P = 0,4457 Moment-based estimate of between studies variance = 0 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 0% (95% CI = *% to *%)	
<b>GRADE</b>	Wysoka	

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż w obu porównywanych grupach (TIO/OLO vs TIO) stopień dyscypliny terapeutycznej (*compliance*), czyli odsetek przyjętych dawek porównywanych leków podczas całego okresu leczenia był zbliżony zarówno dla 12, jak i 52 tygodni leczenia.

Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 12.2 niniejszej analizy.

#### 4.7. Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa zastosowania TIO/OLO względem TIO w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) analizowane będą następujące punkty końcowe:

- zgony;

- zdarzenia niepożądane ogółem (AEs);
- ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs);
- poważne (ang. *severe*) zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *drug/treatment-related*) lub zaistniałe w okresie leczenia (ang. *treatment-emergent*);
- poszczególne zdarzenia niepożądane według MedDRA *System Organ Class* (SOC) występujące u >2% pacjentów w jednej z analizowanych grup terapeutycznych;
- specyficzne zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (zdarzenia niepożądane ze strony układu krążenia);
- utrata pacjentów z badania (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych);
- 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 [5].

We wszystkich badaniach klinicznych włączonych do porównania TIO/OLO vs TIO (*TONADO1*, *TONADO2*, *OTEMTO1*, *OTEMTO2*) ocena bezpieczeństwa została przedstawiona dla populacji pacjentów leczonych (ang. *treated set*).

Wyniki zostały przedstawione dla dwóch okresów obserwacji: 12 tygodni dla wyników z prób klinicznych: *OTEMTO1* oraz *OTEMTO2* oraz 52 tygodni dla badania *TONADO1* oraz *TONADO2*. Z uwagi na znaczne rozbieżności w ww. okresach obserwacji, autorzy raportu nie przeprowadzili statystycznej agregacji danych. Wyniki z powyższych prób klinicznych zostaną przedstawione oddzielnie.

#### 4.7.1. Ocena bezpieczeństwa po 12 tygodniach (*OTEMTO1*, *OTEMTO2*)

##### 4.7.1.1. Zgony

W poniższej tabeli przedstawiono iloraz szans wystąpienia zgonów obliczony w wyniku metaanalizy dwóch badań (*OTEMTO1*, *OTEMTO2*). Do obliczenia zostały wykorzystane dane pochodzące z opracowania danych na podstawie raportów z badań *OTEMTO1* oraz *OTEMTO2* [7].

Tabela 31. Zgony podczas 12 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs TIO (*OTEMTO1*, *OTEMTO2*)

Badanie	Interwencja	OR (95% CI)*	NNH/NNT (95% CI)*
<i>OTEMTO1</i> , <i>OTEMTO2</i>	TIO/OLO	1,50	-
	TIO	(0,26; 8,69)^	-
<b>Metaanaliza</b>			
<b>Wynik metaanalizy</b>	Pooled odds ratio = 1,50 (95% CI = 0,26 to 8,69) Z (test of odds ratio differs from 1) = 0,449652 P = 0,653		
<b>Ocena heterogeniczności</b>	<u>Non-combinability of studies</u> Cochran Q = 0,802763 (df = 1) P = 0,3703 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 0% (95% CI = *% to *%)		
<b>GRADE</b>	Średnia		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^Obliczono metodą Peto

Obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań iloraz wystąpienia zgonów dla porównania TIO/OLO vs OLO wynosi 1,50 (95% CI: 0,26; 8,69). Uzyskany wynik nie jest istotny statystycznie (p=0,653). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 12.2 niniejszej analizy.

#### 4.7.1.2. Utrata pacjentów z badania

Częstość występowania utraty pacjentów z obu badań ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32. Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych podczas 12 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs TIO (OTEMTO1, OTEMTO2)

Badanie	Interwencja	N	n	%	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
<b>Utrata pacjentów z badania ogółem</b>							
<b>OTEMTO1</b>	<b>TIO/OLO</b>	203	8	3,9	0,51 (0,25; 1,04)	-	Wysoka
	<b>TIO</b>	203	11	5,4			
<b>OTEMTO2</b>	<b>TIO/OLO</b>	202	4	2,0	0,51 (0,18; 1,41) <sup>^</sup>	-	Wysoka
	<b>TIO</b>	203	12	5,9			
<b>Metaanaliza</b>							
<b>Wynik metaanalizy</b>	<u>Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)</u> Pooled odds ratio = 0,51 (95% CI = 0,25 to 1,04) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 2,956117 P = 0,0856						
<b>Ocena heterogeniczności</b>	<u>Non-combinability of studies</u> Breslow-Day = 1,14365 (df = 1) P = 0,2849 Cochran Q = 1,129283 (df = 1) P = 0,2879						
<b>GRADE</b>	Wysoka						
<b>Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych</b>							
<b>OTEMTO1</b>	<b>TIO/OLO</b>	203	3	1,5	0,51 (0,18; 1,41) <sup>^</sup>	-	Wysoka
	<b>TIO</b>	203	3	1,5			
<b>OTEMTO2</b>	<b>TIO/OLO</b>	202	2	1,0	0,51 (0,18; 1,41) <sup>^</sup>	-	Wysoka
	<b>TIO</b>	203	7	3,4			
<b>Metaanaliza</b>							
<b>Wynik metaanalizy</b>	Pooled odds ratio = 0,51 (95% CI = 0,18 to 1,41) Z (test of odds ratio differs from 1) = -1,296206 P = 0,1949						
<b>Ocena heterogeniczności</b>	<u>Non-combinability of studies</u> Cochran Q = 1,128627 (df = 1) P = 0,2881 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 11,4% (95% CI = *% to *%)						
<b>GRADE</b>	Wysoka						

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

<sup>^</sup>Obliczono metodą Peto

W oparciu o przeprowadzone agregacje danych w zakresie porównania ocenianej interwencji z tiotropium obliczone ilorazy szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem oraz utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych nie wykazują znamienności statystycznej (brak różnic pomiędzy porównywanymi grupami). Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

W świetle przeprowadzonej analizy statystycznej możemy stwierdzić, że 12-tygodniowe leczenie pacjentów z POChP tiotropium podawanym w jednym inhalatorze z olodaterolem w dawce 5/5 µg raz na dobę jest terapią równie bezpieczną jak terapia tiotropium.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 12.2 niniejszej analizy.

#### 4.7.1.3. Zdarzenia niepożądane ogółem

W eksperymentach *OTEMTO1* i *OTEMTO2* analizowano liczby i odsetki pacjentów, u których w czasie trwania leczenia wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Zdarzenia niepożądane ogółem podczas 12 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs TIO (*OTEMTO1*, *OTEMTO2*)

Badanie	Interwencja	N	n	%	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
<i>OTEMTO1</i>	TIO/OLO	203	91	44,8	0,96 (0,72; 1,26)	-	Wysoka
	TIO	203	90	44,3			
<i>OTEMTO2</i>	TIO/OLO	202	87	43,1	0,96 (0,72; 1,26)	-	Wysoka
	TIO	203	93	45,8			
<b>Metaanaliza</b>							
Wynik metaanalizy	<u>Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)</u>						
	Pooled odds ratio = 0,96 (95% CI = 0,72 to 1,26) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 0,062957 P = 0,8019						
Ocena heterogeniczności	<u>Non-combinability of studies</u>						
	Breslow-Day = 0,215038 (df = 1) P = 0,6428 Cochran Q = 0,215018 (df = 1) P = 0,6429						
GRADE	Wysoka						

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W obu porównywanych grupach terapeutycznych odnotowano zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem.

Obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań iloraz wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem wynosi 0,96 (95% CI: 0,72; 1,26). Uzyskany wynik nie jest istotny statystycznie (p=0,8019). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 12.2 niniejszej analizy.

#### 4.7.1.4. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W badaniu *OTEMTO1* oraz *OTEMTO2* analizowano również częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem podczas 12 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs TIO (*OTEMTO1*, *OTEMTO2*)

Badanie	Interwencja	N	n	%	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
<i>OTEMTO1</i> <sup>^</sup>	TIO/OLO	203	8	3,9	1,41 (0,68; 2,91)	-	Wysoka
	TIO	203	8	3,9			
<i>OTEMTO2</i> <sup>^</sup>	TIO/OLO	202	10	5,0	1,41 (0,68; 2,91)	-	Wysoka
	TIO	203	5	2,5			
<b>Metaanaliza</b>							
Wynik metaanalizy	<u>Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)</u>						
	Pooled odds ratio = 1,41 (95% CI = 0,68 to 2,91) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 0,5453 P = 0,4602						

Badanie	Interwencja	N	n	%	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
<b>Ocena heterogeniczności</b>	<u>Non-combinability of studies</u> Breslow-Day = 0,928402 (df = 1) P = 0,3353 Cochran Q = 0,919287 (df = 1) P = 0,3377						
<b>GRADE</b>	Wysoka						

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^Określone przez badacza jako związane z zastosowanym leczeniem

Analizując dane zawarte w powyższej tabeli można stwierdzić, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była niska i zbliżona pomiędzy porównywanymi grupami (TIO/OLO vs TIO).

Na podstawie przeprowadzonej agregacji danych obliczony iloraz szans wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem wskazuje na brak znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 12.2 niniejszej analizy.

#### 4.7.1.5. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

W badaniu *OTEMTO1* i *OTEMTO2* przedstawiono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

Liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 35. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia podczas 12 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs TIO (*OTEMTO1*, *OTEMTO2*)**

Badanie	Interwencja	N	n	%	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
<b><i>OTEMTO1</i></b>	TIO/OLO	203	3	1,5	0,42 (0,15; 1,21)^	-	Wysoka
	TIO	203	3	1,5			
<b><i>OTEMTO2</i></b>	TIO/OLO	202	1	0,5	0,42 (0,15; 1,21)^	-	Wysoka
	TIO	203	7	3,4			
<b>Metaanaliza</b>							
<b>Wynik metaanalizy</b>	Pooled odds ratio = 0,42 (95% CI = 0,15 to 1,21) Z (test of odds ratio differs from 1) = -1,610572 P = 0,1073						
<b>Ocena heterogeniczności</b>	<u>Non-combinability of studies</u> Cochran Q = 1,955329 (df = 1) P = 0,162 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 48,9% (95% CI = *% to *%)						
<b>GRADE</b>	Wysoka						

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^Obliczono metodą Peto

Obliczony w wyniku metaanalizy danych z dwóch badań iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia wynosi 0,42 (95% CI: 0,15; 1,21), co oznacza, że różnica między grupami nie jest istotna statystycznie. Nie stwierdzono heterogeniczności otrzymanego wyniku (p= 0,162).

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 12.2 niniejszej analizy.

#### 4.7.1.6. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu *OTEMTO1* oraz *OTEMTO2* analizowano częstość wystąpienia dla 12-tygodniowego okresu leczenia ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych ogółem (SAEs).



Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36. Ciężkie zdarzenia niepożądane podczas 12 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs TIO (OTEMTO1, OTEMTO2)

Badanie	Interwencja	N	n	%	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
OTEMTO1	TIO/OLO	203	10	4,9	0,90 (0,27; 3,08)	-	Wysoka
	TIO	203	6	3,0			
OTEMTO2	TIO/OLO	202	6	3,0			
	TIO	203	12	5,9			
<b>Metaanaliza</b>							
Wynik metaanalizy	<u>Random effects (DerSimonian-Laird)</u>						
	Pooled odds ratio = 0,90 (95% CI = 0,27 to 3,08) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 0,025821 (df = 1) P = 0,8723						
Ocena heterogeniczności	<u>Non-combinability of studies</u>						
	Breslow-Day = 2,995643 (df = 1) P = 0,0835 Cochran Q = 2,910123 (df = 1) P = 0,088						
GRADE	Średnia§						

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

§Stwierdzono heterogeniczność wyników

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, iż częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem była zbliżona w obu porównywanych grupach terapeutycznych (TIO/OLO vs TIO).

Obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosi 0,90 (95% CI: 0,27; 3,08) i nie wykazuje znamienności statystycznej (p=0,8723). Przeprowadzone testy na heterogeniczność wykazały heterogeniczność uzyskanych wyników (nie stwierdzono jednak przyczyn zaistniałej heterogeniczności).

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 12.2 niniejszej analizy.

#### 4.7.1.7. Poważne zdarzenia niepożądane

W poniższej tabeli przedstawiono iloraz szans wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych obliczony w wyniku metaanalizy dwóch badań (OTEMTO1, OTEMTO2). Do obliczenia zostały wykorzystane dane pochodzące z opracowania danych na podstawie raportów z badań OTEMTO1 oraz OTEMTO2 [7].

Tabela 37. Poważne zdarzenia niepożądane podczas 12 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs TIO (OTEMTO1, OTEMTO2);

Badanie	Interwencja	OR (95% CI)*	NNH/NNI (95% CI)*
<b>Ogółem</b>			
OTEMTO1, OTEMTO2	TIO/OLO	0,79	-
	TIO	(0,14; 4,49)	
<b>Metaanaliza</b>			
Wynik metaanalizy	<u>Random effects (DerSimonian-Laird)</u>		
	Pooled odds ratio = 0,79 (95% CI = 0,14 to 4,49) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 0,067674 (df = 1) P = 0,7948		
Ocena heterogeniczności	<u>Non-combinability of studies</u>		
	Breslow-Day = 5,424381 (df = 1) P = 0,0199 Cochran Q = 5,11607 (df = 1) P = 0,0237		
GRADE	Średnia§		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

§Stwierdzono heterogeniczność wyników

Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych wynosi 0,79 (95% CI: 0,14; 4,49), co oznacza, że różnica pomiędzy analizowanymi grupami nie jest istotna statystycznie. Przeprowadzone testy na heterogeniczność wykazały heterogeniczność uzyskanych wyników (nie stwierdzono jednak przyczyn zaistniałej heterogeniczności).

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 12.2 niniejszej analizy.

#### 4.7.1.8. Infekcje i zakażenia

W badaniu OTEMTO1 oraz OTEMTO2 analizowano liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły infekcje i zakażenia (ogółem, zapalenie nosa i gardła, infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38. Infekcje i zakażenia (ogółem, zapalenie nosa i gardła, infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli) podczas 12 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs TIO (OTEMTO1, OTEMTO2)

Badanie	Interwencja	N	n	%	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
<b>Infekcje i zakażenia ogółem</b>							
OTEMTO1	TIO/OLO	203	30	14,8	0,88 (0,60; 1,28)	-	Wysoka
	TIO	203	34	16,7			
OTEMTO2	TIO/OLO	202	31	15,3			
	TIO	203	34	16,7			
<b>Metaanaliza</b>							
Wynik metaanalizy	<u>Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)</u>						
	Pooled odds ratio = 0,88 (95% CI = 0,60 to 1,28) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 0,31357 P = 0,5755						
Ocena heterogeniczności	<u>Non-combinability of studies</u>						
	Breslow-Day = 0,013342 (df = 1) P = 0,908 Cochran Q = 0,013342 (df = 1) P = 0,908						
GRADE	Wysoka						
<b>Zapalenie nosa i gardła</b>							
OTEMTO1	TIO/OLO	203	7	3,4	1,00 (0,40; 1,99)	-	Wysoka
	TIO	203	9	4,4			
OTEMTO2	TIO/OLO	202	10	5,0			
	TIO	203	8	3,9			
<b>Metaanaliza</b>							
Wynik metaanalizy	<u>Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)</u>						
	Pooled odds ratio = 1,00 (95% CI = 0,504655 to 1,992389) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 0,027966 P = 0,8672						
Ocena heterogeniczności	<u>Non-combinability of studies</u>						
	Breslow-Day = 0,503205 (df = 1) P = 0,4781 Cochran Q = 0,500877 (df = 1) P = 0,4791						
GRADE	Wysoka						
<b>Infekcje górnych dróg oddechowych</b>							
OTEMTO1	TIO/OLO	203	2	1,0	1,17 (0,39; 3,51) <sup>^</sup>	-	Wysoka
	TIO	203	2	1,0			
OTEMTO2	TIO/OLO	202	5	2,5			
	TIO	203	4	2,0			
<b>Metaanaliza</b>							
Wynik metaanalizy	Pooled odds ratio = 1,17 (95% CI = 0,39 to 3,51)						

Badanie	Interwencja	N	n	%	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
<b>Zapalenie oskrzeli</b>							
Z (test of odds ratio differs from 1) = 0,285808 P = 0,775							
<b>Ocena heterogeniczności</b>	<u>Non-combinability of studies</u> Cochran Q = 0,036764 (df = 1) P = 0,8479 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 0% (95% CI = *% to *%)						
<b>GRADE</b>	Wysoka						
<b>OTEMTO1</b>	TIO/OLO	203	1	0,5	0,43 (0,11; 1,66)	-	Wysoka
	TIO	203	2	1,0			
<b>OTEMTO2</b>	TIO/OLO	202	2	1,0			
	TIO	203	5	2,5			
<b>Metaanaliza</b>							
<b>Wynik metaanalizy</b>	<u>Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)</u> Pooled odds ratio = 0,43 (95% CI = 0,11 to 1,66) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 0,900357 P = 0,3427						
<b>Ocena heterogeniczności</b>	<u>Non-combinability of studies</u> Breslow-Day = 0,023508 (df = 1) P = 0,8781 Cochran Q = 0,023472 (df = 1) P = 0,8782						
<b>GRADE</b>	Wysoka						

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^Obliczono metodą Peto

Odsetki pacjentów, u których wystąpiły infekcje i zakażenia ogółem, zapalenie nosa i gardła, infekcje górnych dróg oddechowych oraz zapalenie oskrzeli były zbliżone pomiędzy grupą eksperymentalną leczoną TIO/OLO a grupą kontrolną leczoną TIO.

W wyniku przeprowadzonych agregacji danych obliczone ilorazy szans wystąpienia infekcji i zakażeń ogółem, zapalenia nosa i gardła, infekcji górnych dróg oddechowych oraz zapalenia oskrzeli wskazują na brak znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami (TIO/OLO vs TIO). Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 12.2 niniejszej analizy.

#### 4.7.1.9. Zaburzenia układu nerwowego

W badaniu OTEMTO1 oraz OTEMTO2 analizowano odsetki pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia układu nerwowego (ogółem oraz ból głowy).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39. Zaburzenia układu nerwowego (ogółem, ból głowy) podczas 12 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs TIO (OTEMTO1, OTEMTO2)

Badanie	Interwencja	N	n	%	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
<b>Zaburzenia układu nerwowego ogółem</b>							
<b>OTEMTO1</b>	TIO/OLO	203	6	3,0	1,00 (0,46; 2,19)	-	Wysoka
	TIO	203	6	3,0			
<b>OTEMTO2</b>	TIO/OLO	202	7	3,5			
	TIO	203	7	3,4			
<b>Metaanaliza</b>							
<b>Wynik metaanalizy</b>	<u>Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)</u> Pooled odds ratio = 1,00 (95% CI = 0,46 to 2,19)						

Badanie	Interwencja	N	n	%	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 0,036952 P = 0,8476							
Ocena heterogeniczności	<u>Non-combinability of studies</u>						
	Breslow-Day = 0,000041 (df = 1) P = 0,9949						
	Cochran Q = 0,000041 (df = 1) P = 0,9949						
GRADE	Wysoka						
<b>Bóle głowy</b>							
OTEMTO1	TIO/OLO	203	2	1,0	0,44 (0,13; 1,44)	-	Wysoka
	TIO	203	5	2,5			
OTEMTO2	TIO/OLO	202	2	1,0			
	TIO	203	4	2,0			
<b>Metaanaliza</b>							
Wynik metaanalizy	<u>Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)</u>						
	Pooled odds ratio = 0,44 (95% CI = 0,13 to 1,44)						
	Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 1,238629 P = 0,2657						
Ocena heterogeniczności	<u>Non-combinability of studies</u>						
	Breslow-Day = 0,03704 (df = 1) P = 0,8474						
	Cochran Q = 0,036999 (df = 1) P = 0,8475						
GRADE	Wysoka						

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Z danych powyżej możemy wnioskować, że częstość wystąpienia zaburzeń układu nerwowego ogółem oraz bólu głowy była zbliżona w obu grupach interwencyjnych.

W wyniku przeprowadzonych agregacji danych obliczone ilorazy szans wystąpienia zaburzeń układu nerwowego ogółem oraz bólu głowy wskazują na brak znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami (TIO/OLO vs TIO). Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 12.2 niniejszej analizy.

#### 4.7.1.10. Zaburzenia naczyniowe

We włączonych próbach klinicznych (OTEMTO1, OTEMTO2) analizowano częstość wystąpienia zaburzeń naczyniowych (ogółem, nadciśnienie tętnicze).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40. Zaburzenia naczyniowe (ogółem, nadciśnienie tętnicze) podczas 12 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs TIO (OTEMTO1, OTEMTO2)

Badanie	Interwencja	N	n	%	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
<b>Zaburzenia naczyniowe ogółem</b>							
OTEMTO1	TIO/OLO	203	4	2,0	1,00 (0,41; 2,43)	-	Wysoka
	TIO	203	4	2,0			
OTEMTO2	TIO/OLO	202	6	3,0			
	TIO	203	6	3,0			
<b>Metaanaliza</b>							
Wynik metaanalizy	<u>Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)</u>						
	Pooled odds ratio = 1,00 (95% CI = 0,41 to 2,43)						
	Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 0,048202 P = 0,8262						
Ocena	<u>Non-combinability of studies</u>						

Badanie	Interwencja	N	n	%	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
<b>heterogeniczności</b>		Breslow-Day = 0,00003 (df = 1) P = 0,9956 Cochran Q = 0,00003 (df = 1) P = 0,9956					
<b>GRADE</b>		Wysoka					
<b>Nadciśnienie tętnicze</b>							
<b>OTEMTO1</b>	<b>TIO/OLO</b>	203	4	2,0	1,15 (0,41; 3,19)^	-	Wysoka
	<b>TIO</b>	203	2	1,0			
<b>OTEMTO2</b>	<b>TIO/OLO</b>	202	4	2,0			
	<b>TIO</b>	203	5	2,5			
<b>Metaanaliza</b>							
<b>Wynik metaanalizy</b>		Pooled odds ratio = 1,15 (95% CI = 0,41 to 3,19) Z (test of odds ratio differs from 1) = 0,266185 P = 0,7901					
<b>Ocena heterogeniczności</b>		Non-combinability of studies Cochran Q = 0,71252 (df = 1) P = 0,3986 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 0% (95% CI = *% to *%)					
<b>GRADE</b>		Wysoka					

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^Obliczono metodą Peto

W obu włączonych badaniach częstość wystąpienia zaburzeń naczyniowych ogółem oraz nadciśnienia tętniczego była zbliżona pomiędzy analizowanymi grupami (TIO/OLO vs TIO).

Obliczone w wyniku metaanalizy ilorazy szans wystąpienia zaburzeń naczyniowych oraz nadciśnienia tętniczego są nieistotne statystycznie. Nie stwierdzono heterogeniczności statystycznej uzyskanych wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 12.2 niniejszej analizy.

#### 4.7.1.11. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

W badaniach OTEMTO1 oraz OTEMTO2 oceniano częstości występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (ogółem, POChP, duszność, kaszel).

Dokładne dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 41. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (ogółem, POChP, duszności, kaszel) podczas 12 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs TIO (OTEMTO1, OTEMTO2)

Badanie	Interwencja	N	n	%	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem</b>							
<b>OTEMTO1</b>	<b>TIO/OLO</b>	203	31	15,3	1,18 (0,79; 1,74)	-	Wysoka
	<b>TIO</b>	203	30	14,8			
<b>OTEMTO2</b>	<b>TIO/OLO</b>	202	32	15,8			
	<b>TIO</b>	203	25	12,3			
<b>Metaanaliza</b>							
<b>Wynik metaanalizy</b>		Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 1,18 (95% CI = 0,79 to 1,74) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 0,504545 P = 0,4775					
<b>Ocena heterogeniczności</b>		Non-combinability of studies Breslow-Day = 0,404554 (df = 1) P = 0,5247 Cochran Q = 0,40421 (df = 1) P = 0,5249					
<b>GRADE</b>		Wysoka					
<b>POChP</b>							



Badanie	Interwencja	N	n	%	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
OTEMTO1	TIO/OLO	203	10	4,9	0,70 (0,39; 1,27)	-	Wysoka
	TIO	203	20	9,9			
OTEMTO2	TIO/OLO	202	10	5,5			Wysoka
	TIO	203	8	3,9			
<b>Metaanaliza</b>							
Wynik metaanalizy	<u>Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)</u>						
	Pooled odds ratio = 0,70 (95% CI = 0,39 to 1,27) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 1,072857 P = 0,3003						
Ocena heterogeniczności	<u>Non-combinability of studies</u>						
	Breslow-Day = 2,499802 (df = 1) P = 0,1139 Cochran Q = 2,450945 (df = 1) P = 0,1175						
GRADE	Wysoka						
<b>Duszności</b>							
OTEMTO1	TIO/OLO	203	5	2,5	0,87 (0,31; 2,43) <sup>^</sup>	-	Wysoka
	TIO	203	4	2,0			
OTEMTO2	TIO/OLO	202	2	1,0			Wysoka
	TIO	203	4	2,0			
<b>Metaanaliza</b>							
Wynik metaanalizy	Pooled odds ratio = 0,87 (95% CI = 0,31 to 2,43) Z (test of odds ratio differs from 1) = -0,256538 P = 0,7975						
	<u>Non-combinability of studies</u>						
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 0,7126 (df = 1) P = 0,3986 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 0% (95% CI = *% to *%)						
GRADE	Wysoka						
<b>Kaszel</b>							
OTEMTO1	TIO/OLO	203	4	2,0	0,88 (0,31; 2,44)	-	Wysoka
	TIO	203	3	1,5			
OTEMTO2	TIO/OLO	202	3	1,5			Wysoka
	TIO	203	5	2,5			
<b>Metaanaliza</b>							
Wynik metaanalizy	<u>Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)</u>						
	Pooled odds ratio = 0,88 (95% CI = 0,31 to 2,44) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 0,000026 P = 0,9959						
Ocena heterogeniczności	<u>Non-combinability of studies</u>						
	Breslow-Day = 0,5827 (df = 1) P = 0,4453 Cochran Q = 0,575165 (df = 1) P = 0,4482						
GRADE	Wysoka						

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

<sup>^</sup>Obliczono metodą Peto

W obu porównywanych grupach terapeutycznych odnotowano zbliżoną częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem, POChP, duszności oraz kaszlu.

W wyniku przeprowadzonych agregacji danych obliczone ilorazy szans wystąpienia zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem, POChP, duszności oraz kaszlu wskazują na brak znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami (TIO/OLO vs TIO). Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 12.2 niniejszej analizy.

#### 4.7.1.12. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem

W obu włączonych badaniach (OTEMTO1, OTEMTO2) analizowano częstość wystąpienia w zaburzeń mięśniowo-szkieletowych oraz tkanki łącznej (ogółem, ból pleców).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (ogółem, bóle pleców) podczas 12 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs TIO (OTEMTO1, OTEMTO2)

Badanie	Interwencja	N	n	%	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem</b>							
<b>OTEMTO1</b>	<b>TIO/OLO</b>	203	19	9,4	1,55 (0,87; 2,71)	-	Wysoka
	<b>TIO</b>	203	12	5,9			
<b>OTEMTO2</b>	<b>TIO/OLO</b>	203	14	6,9			Wysoka
	<b>TIO</b>	202	10	4,9			
<b>Metaanaliza</b>							
<b>Wynik metaanalizy</b>	<u>Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)</u> Pooled odds ratio = 1,548553 (95% CI = 0,886111 to 2,706226) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 1,971059 P = 0,1603						
<b>Ocena heterogeniczności</b>	<u>Non-combinability of studies</u> Breslow-Day = 0,054791 (df = 1) P = 0,8149 Cochran Q = 0,054773 (df = 1) P = 0,815						
<b>GRADE</b>	Wysoka						
<b>Bóle pleców</b>							
<b>OTEMTO1</b>	<b>TIO/OLO</b>	203	3	1,5	1,25 (0,34; 4,66) <sup>^</sup>	-	Wysoka
	<b>TIO</b>	203	2	1,0			
<b>OTEMTO2</b>	<b>TIO/OLO</b>	202	2	1,0			Wysoka
	<b>TIO</b>	203	2	1,0			
<b>Metaanaliza</b>							
<b>Wynik metaanalizy</b>	Pooled odds ratio = 1,254086 (95% CI = 0,337559 to 4,659139) Z (test of odds ratio differs from 1) = 0,338115 P = 0,7353						
<b>Ocena heterogeniczności</b>	<u>Non-combinability of studies</u> Cochran Q = 0,087698 (df = 1) P = 0,7671 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 0% (95% CI = *% to *%)						
<b>GRADE</b>	Wysoka						

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

<sup>^</sup>Obliczono metodą Peto

Analizując dane zawarte w powyższej tabeli można stwierdzić, iż odsetki pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia mięśniowo-szkieletowe ogółem oraz ból pleców były zbliżone pomiędzy grupą eksperymentalną leczoną TIO/OLO a grupą kontrolną leczoną TIO.

Obliczone w wyniku metaanalizy ilorazy szans wystąpienia zaburzeń mięśniowo-szkieletowych ogółem oraz bólu pleców są nieistotne statystycznie. Nie stwierdzono heterogeniczności statystycznej uzyskanych wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 12.2 niniejszej analizy.

#### 4.7.1.13. Parametry życiowe

W badaniach OTEMTO1 oraz OTEMTO2 nie odnotowano wzrostu parametrów życiowych.

#### 4.7.1. Ocena bezpieczeństwa po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2)

##### 4.7.1.1. Zgony

W badaniach TONADO1 oraz TONADO2 analizowano częstość wystąpienia zgonów w zastosowanym okresie leczenia.

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43. Zgony podczas 52 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs TIO (TONADO1, TONADO2)

Badanie	Interwencja	N	n	%	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
TONADO1	TIO/OLO	522	9	1,7	1,06 (0,55; 2,08)	-	Wysoka
	TIO	527	9	1,7			
TONADO2	TIO/OLO	507	9	1,8	1,06 (0,55; 2,08)	-	Wysoka
	TIO	506	8	1,6			
<b>Metaanaliza</b>							
Wynik metaanalizy	<u>Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)</u>						
	Pooled odds ratio = 1,06 (95% CI = 0,55 to 2,08) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 0,000138 P = 0,9906						
Ocena heterogeniczności	<u>Non-combinability of studies</u>						
	Breslow-Day = 0,025062 (df = 1) P = 0,8742 Cochran Q = 0,025057 (df = 1) P = 0,8742						
GRADE	Wysoka						

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W obu włączonych badaniach częstość wystąpienia zgonów była zbliżona pomiędzy grupą pacjentów leczonych ocenianą interwencją (TIO/OLO) a grupa pacjentów otrzymujących TIO.

Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia zgonów wynosi 1,06 (95% CI: 0,55; 2,08) i nie wykazuje istotności statystycznej (p=0,9906). Nie stwierdzono heterogeniczności statystycznej uzyskanych wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 12.2 niniejszej analizy.

##### 4.7.1.2. Utrata pacjentów z badania

W próbie klinicznej TONADO1 oraz TONADO2 analizowano utratę pacjentów z badania (ogółem oraz z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych).

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

Tabela 44. Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych podczas 52 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs TIO (TONADO1, TONADO2)

Badanie	Interwencja	N	n	%	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
<b>Utrata pacjentów z badania ogółem</b>							
TONADO1	TIO/OLO	522	56	10,7	0,76 (0,60; 0,98)	30 (16; 334)	Wysoka
	TIO	527	72	13,7			
TONADO2	TIO/OLO	507	77	15,2	0,76 (0,60; 0,98)	30 (16; 334)	Wysoka
	TIO	506	96	19,0			
<b>Metaanaliza</b>							
Wynik metaanalizy	<u>Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)</u>						
	Pooled odds ratio = 0,76 (95% CI = 0,60 to 0,98)						

Badanie	Interwencja	N	n	%	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 4,398263 P = 0,036							
Ocena heterogeniczności	<u>Non-combinability of studies</u>						
	Breslow-Day = 0,00077 (df = 1) P = 0,9779						
	Cochran Q = 0,00077 (df = 1) P = 0,9779						
GRADE	Wysoka						
<b>Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych</b>							
TONADO1	TIO/OLO	522	37	7,1*	0,80 (0,59; 1,09)	-	Wysoka
	TIO	527	43	8,2*			
TONADO2	TIO/OLO	507	41	9,3*			
	TIO	506	53	10,5*			Wysoka
<b>Metaanaliza</b>							
Wynik metaanalizy	<u>Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)</u>						
	Pooled odds ratio = 0,80 (95% CI = 0,59 to 1,09)						
	Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 1,752806 P = 0,1855						
Ocena heterogeniczności	<u>Non-combinability of studies</u>						
	Breslow-Day = 0,172567 (df = 1) P = 0,6778						
	Cochran Q = 0,172518 (df = 1) P = 0,6779						
GRADE	Wysoka						

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W obu włączonych badaniach (TONADO1, TONADO2) częstość wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem była istotnie mniejsza w grupie pacjentów otrzymujących TIO/OLO (10,7%-15,2%), niż w grupie pacjentów otrzymujących TIO (13,7%-19,0%). Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem wynosi 0,76 (95% CI: 0,60; 0,98), co oznacza, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji stanowi 76% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść TIO/OLO (p=0,036). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Oszacowana wartość NNT wynosi 30 (95% CI: 16; 334), co oznacza, że lecząc przez okres 52 tyg. 30 pacjentów TIO/OLO zamiast TIO, można uniknąć wystąpienia 1 dodatkowej utraty pacjentów z badania.

Natomiast częstość wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych była zbliżona pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi. W wyniku przeprowadzonych agregacji danych obliczony iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych wskazuje na brak znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami (TIO/OLO vs TIO). Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 12.2 niniejszej analizy.

#### 4.7.1.3. Zdarzenia niepożądane ogółem

W badaniu TONADO1 oraz TONADO2 poddano ocenie częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans dla powyższego punktu końcowego zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45. Zdarzenia niepożądane ogółem podczas 52 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs TIO (TONADO1, TONADO2)

Badanie	Interwencja	N	n	%	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
TONADO1	TIO/OLO	522	387	74,1	1,04 (0,85; 1,26)	-	Wysoka
	TIO	527	381	72,3			
TONADO2	TIO/OLO	507	374	73,8			
	TIO	506	376	74,3			Wysoka

Badanie	Interwencja	N	n	%	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
<b>Metaanaliza</b>							
<b>Wynik metaanalizy</b>	<u>Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)</u>						
	Pooled odds ratio = 1,04 (95% CI = 0,85 to 1,26) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 0,087442 P = 0,7675						
<b>Ocena heterogeniczności</b>	<u>Non-combinability of studies</u>						
	Breslow-Day = 0,372699 (df = 1) P = 0,5415 Cochran Q = 0,37265 (df = 1) P = 0,5416						
<b>GRADE</b>	Wysoka						

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W obu porównywanych grupach terapeutycznych odnotowano zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych jest nieistotny statystycznie. Nie stwierdzono heterogeniczności uzyskanych wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 12.2 niniejszej analizy.

Autorzy publikacji *Buhl 2015* podkreślili, że większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych zaistniałych podczas badań *TONADO1* oraz *TONADO2* była o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

#### 4.7.1.4. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem lub zaistniałe w okresie leczenia

W obu włączonych eksperymentach (*TONADO1*, *TONADO2*) poddano ocenie częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*) oraz zdarzeń niepożądanych zaistniałych w okresie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*).

Dokładne dane dotyczące częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*) zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 46. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem podczas 52 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs TIO (*TONADO1*, *TONADO2*)

Badanie	Interwencja	N	n	%	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
<i>TONADO1</i>	TIO/OLO	522	36	6,9	1,17 (0,83; 1,67)	-	Wysoka
	TIO	527	25	4,7			
<i>TONADO2</i>	TIO/OLO	507	37	7,3	1,17 (0,83; 1,67)	-	Wysoka
	TIO	506	38	7,5			
<b>Metaanaliza</b>							
<b>Wynik metaanalizy</b>	<u>Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)</u>						
	Pooled odds ratio = 1,17 (95% CI = 0,83 to 1,67) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 0,668764 P = 0,4135						
<b>Ocena heterogeniczności</b>	<u>Non-combinability of studies</u>						
	Breslow-Day = 1,419717 (df = 1) P = 0,2334 Cochran Q = 1,415127 (df = 1) P = 0,2342						
<b>GRADE</b>	Wysoka						

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem były zbliżone pomiędzy grupą eksperymentalną leczoną TIO/OLO a grupą kontrolną leczoną TIO.



W wyniku przeprowadzonych agregacji danych obliczony iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wskazuje na brak znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami (TIO/OLO vs TIO). Nie stwierdzono heterogeniczności uzyskanych wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 12.2 niniejszej analizy.

Autorzy publikacji *Buhl 2015* podali, iż do najczęściej występujących (>3%) zdarzeń niepożądanych zaistniałych w okresie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*) należą zdarzenia oddechowe, w szczególności zaostrzenia POChP oraz infekcje zgodnie z klasyfikacją MedDRA.

#### 4.7.1.5. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

W próbie klinicznej *TONADO1* oraz *TONADO2* analizowano dla 52-tygodniowego okresu leczenia odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 47. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia podczas 52 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs TIO (*TONADO1*, *TONADO2*)**

Badanie	Interwencja	N	n	%	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
<i>TONADO1</i>	TIO/OLO	522	37	7,1	0,81 (0,59; 1,11)	-	Wysoka
	TIO	527	42	8,0			
<i>TONADO2</i>	TIO/OLO	507	39	7,7			Wysoka
	TIO	506	51	10,1			
Metaanaliza							
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)						
	Pooled odds ratio = 0,805581 (95% CI = 0,587185 to 1,105208) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 1,590662 P = 0,2072						
Ocena heterogeniczności	Non-combinability of studies						
	Breslow-Day = 0,275542 (df = 1) P = 0,5996 Cochran Q = 0,275412 (df = 1) P = 0,5997						
GRADE	Wysoka						

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych możemy stwierdzić, że częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.

Obliczony w wyniku metaanalizy danych z dwóch badań iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia nie wykazuje znamienności statystycznej. Nie stwierdzono heterogeniczności otrzymanego wyniku.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 12.2 niniejszej analizy.

#### 4.7.1.6. Ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane zagrażające życiu, prowadzące do upośledzenia, wymagające hospitalizacji, przedłużające hospitalizację oraz inne zdarzenia niepożądane

W badaniu *TONADO1* oraz *TONADO2* analizowano również częstość wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (ang. *serious adverse events*, SAEs) oraz zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu, zdarzeń niepożądanych prowadzących do upośledzenia, zdarzeń niepożądanych wymagających hospitalizacji, zdarzeń niepożądanych przedłużających hospitalizację oraz innych zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowe dane zawiera tabela poniżej.

Tabela 48. Ciężkie zdarzenia niepożądane podczas 52 tyg. okresu leczenia (ogółem, zagrażające życiu, prowadzące do upośledzenia, wymagające hospitalizacji, przedłużające hospitalizację, inne); TIO/OLO vs TIO (TONADO1, TONADO2)

Badanie	Interwencja	N	n	%	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>							
TONADO1	TIO/OLO	522	87	16,7	0,98 (0,78; 1,24)	-	Wysoka
	TIO	527	79	15,0			
TONADO2	TIO/OLO	507	82	16,2			
	TIO	506	93	18,4			
<b>Metaanaliza</b>							
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 0,98 (95% CI = 0,78 to 1,24) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 0,006702 P = 0,9348						
Ocena heterogeniczności	Non-combinability of studies Breslow-Day = 1,395543 (df = 1) P = 0,2375 Cochran Q = 1,3942 (df = 1) P = 0,2377						
GRADE	Wysoka						
<b>Zdarzenia niepożądane zagrażające życiu</b>							
TONADO1	TIO/OLO	522	2	0,4	2,52 (0,49; 13,00)	-	Wysoka
	TIO	527	1	0,2			
TONADO2	TIO/OLO	507	3	0,6			
	TIO	506	1	0,2			
<b>Metaanaliza</b>							
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 2,52 (95% CI = 0,49 to 13,00) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 0,578818 P = 0,4468						
Ocena heterogeniczności	Non-combinability of studies Breslow-Day = 0,05547 (df = 1) P = 0,8138 Cochran Q = 0,055284 (df = 1) P = 0,8141						
GRADE	Wysoka						
<b>Zdarzenia niepożądane prowadzące do upośledzenia</b>							
TONADO1	TIO/OLO	522	2	0,4	1,50 (0,26; 8,67) <sup>^</sup>	-	Wysoka
	TIO	527	1	0,2			
TONADO2	TIO/OLO	507	1	0,2			
	TIO	506	1	0,2			
<b>Metaanaliza</b>							
Wynik metaanalizy	Pooled odds ratio = 1,50 (95% CI = 0,26 to 8,67) Z (test of odds ratio differs from 1) = 0,453078 P = 0,6505						
Ocena heterogeniczności	Non-combinability of studies Cochran Q = 0,13832 (df = 1) P = 0,71 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 0% (95% CI = *% to *%)						
GRADE	Wysoka						
<b>Zdarzenia niepożądane wymagające hospitalizacji</b>							
TONADO1	TIO/OLO	522	80	15,3	0,99 (0,78; 1,26)	-	Wysoka
	TIO	527	71	13,5			
TONADO2	TIO/OLO	507	73	14,4			
	TIO	506	84	16,6			
<b>Metaanaliza</b>							
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)						

Badanie	Interwencja	N	n	%	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
		Pooled odds ratio = 0,99 (95% CI = 0,78 to 1,26) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 0,000723 P = 0,9786					
<b>Ocena heterogeniczności</b>	<u>Non-combinability of studies</u> Breslow-Day = 1,660999 (df = 1) P = 0,1975 Cochran Q = 1,658818 (df = 1) P = 0,1978						
<b>GRADE</b>	Wysoka						
<b>Zdarzenia niepożądane przedłużające hospitalizację</b>							
<b>TONADO1</b>	<b>TIO/OLO</b>	522	3	0,6	2,02 (0,50; 8,08)	-	Wysoka
	<b>TIO</b>	527	2	0,4			
<b>TONADO2</b>	<b>TIO/OLO</b>	507	3	0,6			
	<b>TIO</b>	506	1	0,2			
<b>Metaanaliza</b>							
<b>Wynik metaanalizy</b>	<u>Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)</u> Pooled odds ratio = 2,02 (95% CI = 0,50 to 8,08) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 0,454895 P = 0,5						
<b>Ocena heterogeniczności</b>	<u>Non-combinability of studies</u> Breslow-Day = 0,217986 (df = 1) P = 0,6406 Cochran Q = 0,215759 (df = 1) P = 0,6423						
<b>GRADE</b>	Wysoka						
<b>Inne zdarzenia niepożądane</b>							
<b>TONADO1</b>	<b>TIO/OLO</b>	522	6	1,1	0,66 (0,32; 1,39)	-	Wysoka
	<b>TIO</b>	527	7	1,3			
<b>TONADO2</b>	<b>TIO/OLO</b>	507	6	1,2			
	<b>TIO</b>	506	11	2,2			
<b>Metaanaliza</b>							
<b>Wynik metaanalizy</b>	<u>Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)</u> Pooled odds ratio = 0,66 (95% CI = 0,32 to 1,39) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 0,829902 P = 0,3623						
<b>Ocena heterogeniczności</b>	<u>Non-combinability of studies</u> Breslow-Day = 0,389017 (df = 1) P = 0,5328 Cochran Q = 0,387217 (df = 1) P = 0,5338						
<b>GRADE</b>	Wysoka						

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^Obliczono metodą Peto

W obu porównywanych grupach terapeutycznych odnotowano zbliżoną częstość występowania zarówno ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, jak i zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu, zdarzeń niepożądanych prowadzących do upośledzenia, zdarzeń niepożądanych wymagających hospitalizacji, zdarzeń niepożądanych przedłużających hospitalizację oraz innych zdarzeń niepożądanych.

Obliczone w wyniku metaanalizy ilorazy szans dla wszystkich analizowanych powyżej punktów końcowych nie wykazują znamienności statystycznej. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 12.2 niniejszej analizy.

#### 4.7.1.7. Poważne zdarzenia niepożądane

Dodatkowo w poniższej tabeli przedstawiono ilorazy szans wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych, poważnych zaostrzeń POChP oraz poważnego zapalenia płuc obliczone na podstawie metaanalizy dwóch badań

(TONADO1, TONADO2). Do obliczenia zostały wykorzystane dane pochodzące z opracowania danych na podstawie raportów z badań TONADO1 oraz TONADO2 [7].

**Tabela 49. Poważne zdarzenia niepożądane, poważne zaostrzenia POChP, poważne zapalenia płuc podczas 52 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs TIO (TONADO1, TONADO2)**

Badanie	Interwencja	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*
<b>Poważne zdarzenia niepożądane</b>			
TONADO1, TONADO2	TIO/OLO	1,12 (0,73; 1,72)	-
	TIO		
<b>Metaanaliza</b>			
Wynik metaanalizy	Random effects (DerSimonian-Laird) Pooled odds ratio = 1,12 (95% CI = 0,73 to 1,72) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 0,251004 (df = 1) P = 0,6164		
Ocena heterogeniczności	Breslow-Day = 3,046737 (df = 1) P = 0,0809 Cochran Q = 3,038777 (df = 1) P = 0,0813		
GRADE	Średnia§		
<b>Poważne zaostrzenia POChP</b>			
TONADO1, TONADO2	TIO/OLO	1,32 (0,64; 2,70)	-
	TIO		
<b>Metaanaliza</b>			
Wynik metaanalizy	Random effects (DerSimonian-Laird) Pooled odds ratio = 1,32 (95% CI = 0,64 to 2,70) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 0,568341 (df = 1) P = 0,4509		
Ocena heterogeniczności	Breslow-Day = 3,30306 (df = 1) P = 0,0692 Cochran Q = 3,267985 (df = 1) P = 0,0706		
GRADE	Średnia§		
<b>Poważne zapalenia płuc</b>			
TONADO1, TONADO2	TIO/OLO	2,32 (0,95; 5,66)	-
	TIO		
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 2,317571 (95% CI = 0,9491 to 5,659189) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 2,848451 P = 0,0915		
Ocena heterogeniczności	Breslow-Day = 0,890881 (df = 1) P = 0,3452 Cochran Q = 0,874402 (df = 1) P = 0,3497		
GRADE	Wysoka		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

§Stwierdzono heterogeniczność wyników

W zakresie porównania ocenianej interwencji z tiotropium obliczone w wyniku metaanalizy ilorazy szans wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych, poważnych zaostrzeń POChP oraz poważnego zapalenia płuc nie wykazują znamienności statystycznej (brak różnic pomiędzy porównywanymi grupami). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników w przypadku analizy poważnego zapalenia płuc. Natomiast przeprowadzone testy na heterogeniczność w przypadku analizy poważnych zdarzeń niepożądanych oraz poważnych zaostrzeń POChP wykazały heterogeniczność uzyskanych wyników (nie stwierdzono jednak przyczyn zaistniałej heterogeniczności).

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 12.2 niniejszej analizy.

#### 4.7.1.8. Infekcje i zakażenia

W badaniu TONADO1 oraz TONADO2 analizowano liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły infekcje i zakażenia (ogółem, zapalenie nosa i gardła, infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, grypa oraz infekcje dróg moczowych).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 50. Infekcje i zakażenia (ogółem, zapalenie nosa i gardła, infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, grypa, infekcje dróg moczowych) podczas 52 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs TIO (TONADO1, TONADO2)

Badanie	Interwencja	N	n	%	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
<b>Infekcje i zakażenia ogółem</b>							
TONADO1	TIO/OLO	522	182	34,9	1,12 (0,94; 1,35)	-	Wysoka
	TIO	527	179	34,0			
TONADO2	TIO/OLO	507	192	37,9			
	TIO	506	169	33,4			
<b>Metaanaliza</b>							
Wynik metaanalizy	<u>Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)</u> Pooled odds ratio = 1,12 (95% CI = 0,94 to 1,35) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 1,480249 P = 0,2237						
Ocena heterogeniczności	<u>Non-combinability of studies</u> Breslow-Day = 0,705434 (df = 1) P = 0,401 Cochran Q = 0,705322 (df = 1) P = 0,401						
GRADE	Wysoka						
<b>Zapalenie nosa i gardła</b>							
TONADO1	TIO/OLO	522	67	12,8	1,07 (0,82; 1,40)	-	Wysoka
	TIO	527	67	12,7			
TONADO2	TIO/OLO	507	61	12,0			
	TIO	506	54	10,7			
<b>Metaanaliza</b>							
Wynik metaanalizy	<u>Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)</u> Pooled odds ratio = 1,07 (95% CI = 0,82 to 1,40) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 0,194387 P = 0,6593						
Ocena heterogeniczności	<u>Non-combinability of studies</u> Breslow-Day = 0,210085 (df = 1) P = 0,6467 Cochran Q = 0,210038 (df = 1) P = 0,6467						
GRADE	Wysoka						
<b>Infekcje górnych dróg oddechowych</b>							
TONADO1	TIO/OLO	522	25	4,8	0,95 (0,65; 1,39)	-	Wysoka
	TIO	527	30	5,7			
TONADO2	TIO/OLO	506	29	5,7			
	TIO	507	27	5,3			
<b>Metaanaliza</b>							
Wynik metaanalizy	<u>Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)</u> Pooled odds ratio = 0,95 (95% CI = 0,65 to 1,39) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 0,030587 P = 0,8612						
Ocena heterogeniczności	<u>Non-combinability of studies</u> Breslow-Day = 0,428243 (df = 1) P = 0,5129						



Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Badanie	Interwencja	N	n	%	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
Cochran Q = 0,427748 (df = 1) P = 0,5131							
<b>GRADE</b>	Wysoka						
<b>Zapalenie płuc</b>							
<b>TONADO1</b>	<b>TIO/OLO</b>	522	19	3,6	1,33 (0,79; 2,23)	-	Wysoka
	<b>TIO</b>	527	19	3,6			
<b>TONADO2</b>	<b>TIO/OLO</b>	507	15	3,0	1,37 (0,79; 2,36)	-	Wysoka
	<b>TIO</b>	506	7	1,4			
<b>Metaanaliza</b>							
<b>Wynik metaanalizy</b>	<u>Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)</u>						
	Pooled odds ratio = 1,33 (95% CI = 0,79 to 2,23)						
	Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 0,880691 P = 0,348						
<b>Ocena heterogeniczności</b>	<u>Non-combinability of studies</u>						
	Breslow-Day = 1,847841 (df = 1) P = 0,174						
	Cochran Q = 1,821957 (df = 1) P = 0,1771						
<b>GRADE</b>	Wysoka						
<b>Zapalenie oskrzeli</b>							
<b>TONADO1</b>	<b>TIO/OLO</b>	522	17	3,3	1,37 (0,79; 2,36)	-	Wysoka
	<b>TIO</b>	527	14	2,7			
<b>TONADO2</b>	<b>TIO/OLO</b>	507	14	2,8	1,43 (0,82; 2,48)	-	Wysoka
	<b>TIO</b>	506	9	1,8			
<b>Metaanaliza</b>							
<b>Wynik metaanalizy</b>	<u>Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)</u>						
	Pooled odds ratio = 1,37 (95% CI = 0,79 to 2,36)						
	Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 0,964923 P = 0,3259						
<b>Ocena heterogeniczności</b>	<u>Non-combinability of studies</u>						
	Breslow-Day = 0,179863 (df = 1) P = 0,6715						
	Cochran Q = 0,179649 (df = 1) P = 0,6717						
<b>GRADE</b>	Wysoka						
<b>Grypa</b>							
<b>TONADO1</b>	<b>TIO/OLO</b>	522	15	2,9	1,43 (0,82; 2,48)	-	Wysoka
	<b>TIO</b>	527	10	1,9			
<b>TONADO2</b>	<b>TIO/OLO</b>	507	16	3,2	0,73 (0,42; 1,27)	-	Wysoka
	<b>TIO</b>	506	12	2,4			
<b>Metaanaliza</b>							
<b>Wynik metaanalizy</b>	<u>Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)</u>						
	Pooled odds ratio = 1,43 (95% CI = 0,82 to 2,48)						
	Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 1,26689 P = 0,2604						
<b>Ocena heterogeniczności</b>	<u>Non-combinability of studies</u>						
	Breslow-Day = 0,053752 (df = 1) P = 0,8167						
	Cochran Q = 0,053734 (df = 1) P = 0,8167						
<b>GRADE</b>	Wysoka						
<b>Infekcje dróg moczowych</b>							
<b>TONADO1</b>	<b>TIO/OLO</b>	522	9	1,7	0,73 (0,42; 1,27)	-	Wysoka
	<b>TIO</b>	527	14	2,7			
<b>TONADO2</b>	<b>TIO/OLO</b>	507	13	2,6	0,73 (0,42; 1,27)	-	Wysoka
	<b>TIO</b>	506	16	3,2			
<b>Metaanaliza</b>							

Badanie	Interwencja	N	n	%	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
<u>Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)</u>							
<b>Wynik metaanalizy</b>	Pooled odds ratio = 0,73 (95% CI = 0,42 to 1,27) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 0,943966 P = 0,3313						
<u>Non-combinability of studies</u>							
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Breslow-Day = 0,15507 (df = 1) P = 0,6937 Cochran Q = 0,15491 (df = 1) P = 0,6939						
<b>GRADE</b>	Wysoka						

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że odsetki pacjentów, u których wystąpiły infekcje i zakażenia ogółem, zapalenie nosa i gardła, infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, grypa oraz infekcje dróg moczowych były zbliżone w obu porównywanych grupach terapeutycznych.

W wyniku przeprowadzonych agregacji danych obliczone ilorazy szans wystąpienia wszystkich analizowanych powyżej punktów końcowych wskazują na brak znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami (TIO/OLO vs TIO) w zakresie ryzyka wystąpienia infekcji i zakażeń ogółem, zapalenia nosa i gardła, infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia płuc, zapalenia oskrzeli, grypy oraz infekcji dróg moczowych. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 12.2 niniejszej analizy.

#### 4.7.1.9. Zaburzenia układu nerwowego

We włączonych do analizy próbach klinicznych (TONADO1, TONADO2) analizowano dla 52-tygodniowego okresu obserwacji odsetki pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia układu nerwowego (ogółem oraz ból głowy).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 51. Zaburzenia układu nerwowego (ogółem, ból głowy) podczas 52 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs TIO (TONADO1, TONADO2)**

Badanie	Interwencja	N	n	%	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
<b>Zaburzenia układu nerwowego ogółem</b>							
<b>TONADO1</b>	TIO/OLO	522	41	7,9	0,82 (0,61; 1,11)	-	Wysoka
	TIO	527	48	9,1			
<b>TONADO2</b>	TIO/OLO	507	43	8,5	-	-	Wysoka
	TIO	506	53	10,5			
<b>Metaanaliza</b>							
<u>Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)</u>							
<b>Wynik metaanalizy</b>	Pooled odds ratio = 0,82 (95% CI = 0,61 to 1,11) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 1,457255 P = 0,2274						
<u>Non-combinability of studies</u>							
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Breslow-Day = 0,053011 (df = 1) P = 0,8179 Cochran Q = 0,053006 (df = 1) P = 0,8179						
<b>GRADE</b>	Wysoka						
<b>Bóle głowy</b>							
<b>TONADO1</b>	TIO/OLO	522	14	2,7	0,65 (0,40; 1,07)	-	Wysoka
	TIO	527	16	3,0			
<b>TONADO2</b>	TIO/OLO	507	13	2,6	-	-	Wysoka
	TIO	506	25	4,9			

Badanie	Interwencja	N	n	%	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
<b>Metaanaliza</b>							
<b>Wynik metaanalizy</b>	<u>Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)</u>						
	Pooled odds ratio = 0,65 (95% CI = 0,40 to 1,07) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 2,527654 P = 0,1119						
<b>Ocena heterogeniczności</b>	<u>Non-combinability of studies</u>						
	Breslow-Day = 1,188761 (df = 1) P = 0,2756 Cochran Q = 1,181674 (df = 1) P = 0,277						
<b>GRADE</b>	Wysoka						

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Z danych powyżej możemy wnioskować, że częstość wystąpienia zaburzeń układu nerwowego ogółem oraz bólu głowy była zbliżona w obu grupach interwencyjnych.

W wyniku przeprowadzonych agregacji danych obliczone ilorazy szans wystąpienia zaburzeń układu nerwowego ogółem oraz bólu głowy wskazują na brak znaczącości statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami (TIO/OLO vs TIO). Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 12.2 niniejszej analizy.

#### 4.7.1.10. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

W badaniach *TONADO1* oraz *TONADO2* oceniano częstości występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (ogółem, zaostżenia POChP, duszność oraz kaszel).

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 52. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (ogółem, POChP, duszności, kaszel) podczas 52 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs TIO (*TONADO1*, *TONADO2*)

Badanie	Interwencja	N	n	%	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem</b>							
<i>TONADO1</i>	TIO/OLO	522	202	38,7	0,87 (0,73; 1,04)	-	Wysoka
	TIO	527	215	40,8			
<i>TONADO2</i>	TIO/OLO	507	203	40,0	0,87 (0,73; 1,04)	-	Wysoka
	TIO	506	226	44,7			
<b>Metaanaliza</b>							
<b>Wynik metaanalizy</b>	<u>Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)</u>						
	Pooled odds ratio = 0,87 (95% CI = 0,73 to 1,04) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 2,240252 P = 0,1345						
<b>Ocena heterogeniczności</b>	<u>Non-combinability of studies</u>						
	Breslow-Day = 0,322924 (df = 1) P = 0,5699 Cochran Q = 0,322905 (df = 1) P = 0,5699						
<b>GRADE</b>	Wysoka						
<b>Zaostżenia POChP</b>							
<i>TONADO1</i>	TIO/OLO	522	170	32,6	0,97 (0,81; 1,17)	-	Wysoka
	TIO	527	175	33,2			
<i>TONADO2</i>	TIO/OLO	507	162	32,0	0,97 (0,81; 1,17)	-	Wysoka
	TIO	506	165	32,6			
<b>Metaanaliza</b>							

Badanie	Interwencja	N	n	%	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
<b>Wynik metaanalizy</b>							
Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)							
Pooled odds ratio = 0,97 (95% CI = 0,81 to 1,17)							
Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 0,071114 P = 0,7897							
<b>Ocena heterogeniczności</b>							
Non-combinability of studies							
Breslow-Day = 0,00003 (df = 1) P = 0,9957							
Cochran Q = 0,00003 (df = 1) P = 0,9957							
<b>GRADE</b>							
Wysoka							
<b>Duszności</b>							
<b>TONADO1</b>	<b>TIO/OLO</b>	522	17	3,3	0,76 (0,50; 1,16)	-	Wysoka
	<b>TIO</b>	527	22	4,2			
<b>TONADO2</b>	<b>TIO/OLO</b>	507	22	4,3			
	<b>TIO</b>	506	29	5,7			
<b>Metaanaliza</b>							
<b>Wynik metaanalizy</b>							
Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)							
Pooled odds ratio = 0,76 (95% CI = 0,50 to 1,16)							
Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 1,371476 P = 0,2416							
<b>Ocena heterogeniczności</b>							
Non-combinability of studies							
Breslow-Day = 0,00639 (df = 1) P = 0,9363							
Cochran Q = 0,00639 (df = 1) P = 0,9363							
<b>GRADE</b>							
Wysoka							
<b>Kaszel</b>							
<b>TONADO1</b>	<b>TIO/OLO</b>	522	16	3,1	0,89 (0,57; 1,37)	-	Wysoka
	<b>TIO</b>	527	20	3,8			
<b>TONADO2</b>	<b>TIO/OLO</b>	507	24	4,7			
	<b>TIO</b>	506	25	4,9			
<b>Metaanaliza</b>							
<b>Wynik metaanalizy</b>							
Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)							
Pooled odds ratio = 0,89 (95% CI = 0,57 to 1,37)							
Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 0,184472 P = 0,6676							
<b>Ocena heterogeniczności</b>							
Non-combinability of studies							
Breslow-Day = 0,153586 (df = 1) P = 0,6951							
Cochran Q = 0,153492 (df = 1) P = 0,6952							
<b>GRADE</b>							
Wysoka							

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość wystąpienia zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem była niższa w grupie ocenianej interwencji (38,7% - 40,0%) w porównaniu do grupy TIO (40,8% - 44,7%). Obliczony w wyniku metaanalizy dla tego punktu końcowego iloraz szans wynosi 0,87 (95%CI: 0,73; 1,04). Otrzymany wynik nie jest jednak znamieny statystycznie. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników

Natomiast częstość występowania zaostrzeń POChP, duszności oraz kaszlu była zbliżona pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi. Na podstawie przeprowadzonej agregacji danych pomiędzy porównywanymi grupami (TIO/OLO vs TIO) nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w szansie wystąpienia zaostrzeń POChP, duszności oraz kaszlu. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 12.2 niniejszej analizy.

#### 4.7.1.11. Zaburzenia żołądka i jelit

W włączonych próbach klinicznych (TONADO1 oraz TONADO2) analizowano liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia żołądka i jelit (ogółem oraz biegunka).

Dokładne dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 53. Zaburzenia żołądka i jelit (ogółem, biegunka) podczas 52 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs TIO (TONADO1, TONADO2)

Badanie	Interwencja	N	n	%	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
<b>Zaburzenia żołądka i jelit ogółem</b>							
TONADO1	TIO/OLO	522	69	13,2	0,92 (0,72; 1,18)	-	Wysoka
	TIO	527	73	13,9			
TONADO2	TIO/OLO	507	74	14,6			Wysoka
	TIO	506	81	16,0			
<b>Metaanaliza</b>							
Wynik metaanalizy	<u>Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)</u>						
	Pooled odds ratio = 0,92 (95% CI = 0,72 to 1,18) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 0,353111 P = 0,5524						
Ocena heterogeniczności	<u>Non-combinability of studies</u>						
	Breslow-Day = 0,047723 (df = 1) P = 0,8271 Cochran Q = 0,047722 (df = 1) P = 0,8271						
GRADE	Wysoka						
<b>Biegunka</b>							
TONADO1	TIO/OLO	522	12	2,3	0,89 (0,51; 1,55)	-	Wysoka
	TIO	527	13	2,5			
TONADO2	TIO/OLO	507	12	2,4			Wysoka
	TIO	506	14	2,8			
<b>Metaanaliza</b>							
Wynik metaanalizy	<u>Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)</u>						
	Pooled odds ratio = 0,89 (95% CI = 0,51 to 1,55) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 0,07301 P = 0,787						
Ocena heterogeniczności	<u>Non-combinability of studies</u>						
	Breslow-Day = 0,02398 (df = 1) P = 0,8769 Cochran Q = 0,023977 (df = 1) P = 0,87690						
GRADE	Wysoka						

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Z danych powyżej możemy wnioskować, że częstość wystąpienia zaburzeń żołądka i jelit ogółem oraz biegunki była zbliżona w obu grupach interwencyjnych.

W wyniku przeprowadzonych agregacji danych obliczone ilorazy szans wystąpienia zaburzeń żołądka i jelit ogółem oraz biegunki wskazują na brak znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami (TIO/OLO vs TIO). Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 12.2 niniejszej analizy.

#### 4.7.1.12. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem

W obu włączonych badaniach (TONADO1, TONADO2) analizowano częstość wystąpienia w zaburzeń mięśniowo-szkieletowych oraz tkanki łącznej (ogółem, ból pleców).



Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 54. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (ogółem, bóle pleców) podczas 52 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs TIO (TONADO1, TONADO2)

Badanie	Interwencja	N	n	%	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem</b>							
TONADO1	TIO/OLO	522	79	15,1	1,40 (1,08; 1,81)	27 (15; 112)	Wysoka
	TIO	527	63	12,0			
TONADO2	TIO/OLO	507	77	15,2			Wysoka
	TIO	506	54	10,7			
<b>Metaanaliza</b>							
Wynik metaanalizy	<u>Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)</u>						
	Pooled odds ratio = 1,40 (95% CI = 1,08 to 1,81) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 6,267972 P = 0,0123						
Ocena heterogeniczności	<u>Non-combinability of studies</u>						
	Breslow-Day = 0,252979 (df = 1) P = 0,615 Cochran Q = 0,252918 (df = 1) P = 0,615						
GRADE	Wysoka						
<b>Bóle pleców</b>							
TONADO1	TIO/OLO	522	13	2,5	1,99 (1,14; 3,48)	59 (23; 100)	Wysoka
	TIO	527	11	2,1			
TONADO2	TIO/OLO	507	24	4,7			Wysoka
	TIO	506	8	1,6			
<b>Metaanaliza</b>							
Wynik metaanalizy	<u>Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)</u>						
	Pooled odds ratio = 1,99 (95% CI = 1,14 to 3,48) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 5,355275 P = 0,0207						
Ocena heterogeniczności	<u>Non-combinability of studies</u>						
	Breslow-Day = 2,685576 (df = 1) P = 0,1013 Cochran Q = 2,637839 (df = 1) P = 0,1043						
GRADE	Wysoka						

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych możemy stwierdzić, że w zakresie zaburzeń mięśniowo-szkieletowych oraz tkanki łącznej ogółem oraz bólu pleców odnotowano wyższą częstość występowania tych punktów końcowych w grupie ocenianej interwencji względem grupy kontrolnej. Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia zaburzeń mięśniowo-szkieletowych oraz tkanki łącznej ogółem wykazuje znamienność statystyczną na korzyść TIO i wynosi 1,40 (95% CI: 1,08; 1,81). Obliczony parametr NNH wynosi 27 (95% CI: 15; 112). A zatem lecząc 27 pacjentów TIO/OLO, zamiast TIO przez okres 52 tyg. można się spodziewać wystąpienia 1 dodatkowego przypadku zaburzeń mięśniowo-szkieletowych oraz tkanki łącznej ogółem.

Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia bólu pleców wynosi 1,99 (95% CI: 1,14; 3,48) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść TIO. Obliczony parametr NNH wynosi 59 (95% CI: 23; 100). A zatem lecząc 59 pacjentów TIO/OLO, zamiast TIO przez okres 52 tyg. można się spodziewać wystąpienia 1 dodatkowego przypadku bólu głowy.

Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 12.2 niniejszej analizy.

#### 4.7.1.13. Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania

W badaniu *TONADO1* oraz *TONADO2* analizowano liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania (ogółem, ból w klatce piersiowej).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 55. Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania (ogółem, ból w klatce piersiowej) podczas 52 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs TIO (*TONADO1*, *TONADO2*)

Badanie	Interwencja	N	n	%	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
<b>Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania ogółem</b>							
<i>TONADO1</i>	TIO/OLO	522	33	6,3	0,73 (0,53; 1,00)	-	Wysoka
	TIO	527	45	8,5			
<i>TONADO2</i>	TIO/OLO	507	40	7,9			Wysoka
	TIO	506	53	10,5			
<b>Metaanaliza</b>							
Wynik metaanalizy	<u>Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)</u>						
	Pooled odds ratio = 0,73 (95% CI = 0,53 to 1,00)						
	Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 3,587969 P = 0,0582						
Ocena heterogeniczności	<u>Non-combinability of studies</u>						
	Breslow-Day = 0,001544 (df = 1) P = 0,9687						
	Cochran Q = 0,001544 (df = 1) P = 0,9687						
GRADE	Wysoka						
<b>Ból w klatce piersiowej</b>							
<i>TONADO1</i>	TIO/OLO	522	5	1,0	0,64 (0,33; 1,23)^	-	Wysoka
	TIO	527	12	2,3			
<i>TONADO2</i>	TIO/OLO	507	9	1,8			Wysoka
	TIO	506	10	2,0			
<b>Metaanaliza</b>							
Wynik metaanalizy	Pooled odds ratio = 0,64 (95% CI = 0,33 to 1,23415)						
	Z (test of odds ratio differs from 1) = -1,334079 P = 0,1822						
Ocena heterogeniczności	<u>Non-combinability of studies</u>						
	Cochran Q = 1,13558 (df = 1) P = 0,2866 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 11,9% (95% CI = *% to *%)						
GRADE	Wysoka						

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^Obliczono metodą Peto

W przypadku zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania obliczony na podstawie metaanalizy iloraz szans znalazł się na pograniczu znamienności statystycznej i wynosi 0,73 (95% CI: 0,53; 1,00). Natomiast w przypadku bólu głowy obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans nie wykazuje znamienności statystycznej.

Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 12.2 niniejszej analizy.

#### 4.7.1.14. Zaburzenia naczyniowe

W badaniu *TONADO1* oraz *TONADO2* analizowano liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia naczyniowe (ogółem, nadciśnienie tętnicze). W publikacji *Buhl 2015* dla niniejszego punktu końcowego przedstawiono wyłącznie dane dla łącznej populacji pacjentów uczestniczących w badaniu *TONADO1* oraz *TONADO2*.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 56. Zaburzenia naczyniowe (ogółem, nadciśnienie tętnicze)

Badanie	Interwencja	N	n	%	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
<b>Zaburzenia naczyniowe ogółem</b>							
<i>TONADO1</i>	TIO/OLO	1029	62	6,0	1,26	-	Średnia
<i>TONADO2</i>	TIO	1033	50	4,8	(0,96; 1,65)		
<b>Nadciśnienie tętnicze</b>							
<i>TONADO1</i>	TIO/OLO	1029	30	2,9	1,00	-	Średnia
<i>TONADO2</i>	TIO	1033	30	2,9	(0,70; 1,44)		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych możemy stwierdzić, że częstość wystąpienia zaburzeń naczyniowych ogółem oraz nadciśnienia tętniczego jest zbliżona pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi.

#### 4.7.1.15. Zdarzenia sercowe

We włączonych badaniach analizowano również częstość wystąpienia sercowych zdarzeń niepożądanych: ogółem oraz poważnych (ang. *major adverse cardiac events*, MACE). W publikacji *Buhl 2015* dla niniejszego punktu końcowego przedstawiono wyłącznie dane dla łącznej populacji pacjentów uczestniczących w badaniu *TONADO1* oraz *TONADO2*.

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 57. Zdarzenia sercowe ogółem oraz MACE podczas 52 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs TIO (*TONADO1*, *TONADO2*)

Badanie	Interwencja	N	RR (95% CI)	GRADE
<b>Jakiegokolwiek zdarzenia sercowe (analiza łączna)</b>				
<i>TONADO1</i>	TIO/OLO	1029 + 1033	1,11	Średnia
<i>TONADO2</i>	TIO		(0,68; 1,80)	
<b>Jakiegokolwiek poważne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane (analiza łączna)</b>				
<i>TONADO1</i>	TIO/OLO	1029 + 1033	0,81	Średnia
<i>TONADO2</i>	TIO		(0,55; 1,20)	

Analizując dane zawarte w powyższej tabeli można stwierdzić, że ryzyka względne wystąpienia zdarzeń sercowych ogółem oraz poważnych zdarzeń sercowych (MACE) wskazują na brak znaczącości statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami (TIO/OLO vs TIO).

#### 4.7.1.16. Parametry życiowe i wyniki laboratoryjne

Podczas trwania badania *TONADO1* oraz *TONADO2* nie odnotowano wystąpienia istotnych klinicznie zmian w zakresie parametrów życiowych oraz wyników badań laboratoryjnych.

## 5. PORÓWNANIE POŚREDNIE METODĄ SIECIOWĄ (MTC)

### 5.1. Wyszukiwanie i uwzględnione badania włączone do porównania pośredniego

W procesie systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań typu *head-to-head* bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z wybranymi w drodze analizy problemu decyzyjnego komparatorami. Zdecydowano, zatem o próbie porównania pośredniego przeprowadzonego metodą MTC przez wspólną referencję – tj. przez tiotropium. Ponadto w celu rozbudowania sieci pomiędzy poszczególnymi interwencjami w ramach porównania pośredniego metodą MTC wyszukiwano badania pomiędzy komparatorami.

W tym celu zmodyfikowano kryteria włączenia publikacji w przeglądzie systematycznym pod kątem odnalezienia badań bezpośrednio porównujących: TIO+FOR, TIO+SAL, TIO+IND, FLU/SAL, IND/GLY, UMEC/VIL z TIO oraz pod kątem odnalezienia badań, w których oceniano pomiędzy sobą komparatory dodatkowe. Po modyfikacji kryteriów włączenia odnaleziono łącznie 17 randomizowanych prób klinicznych porównujących komparatory dodatkowe z TIO oraz 8 badań, w których porównywane są ze sobą komparatory dodatkowe, w których zastosowano następujące schematy leczenia - UMEC/VIL vs FLU/SAL, IND/GLY vs FLU/SAL, IND/GLY vs TIO+FOR, TIO+IND vs FLU/SAL oraz UMEC/VIL vs TIO+IND.

Do porównania pośredniego zakwalifikowano łącznie 29 randomizowanych badań klinicznych (4 badania bezpośrednio porównujące TIO/OLO z TIO, 17 badań porównujących komparatory dodatkowe z TIO oraz 8 badań, w których porównywane są ze sobą komparatory dodatkowe).

Zidentyfikowano 4 randomizowane badania kliniczne (*TONADO1*, *TONADO2*, *OTEMTO1*, *OTEMTO2*) porównujące leczenie produktem złożonym, zawierającym tiotropium i olodaterol w jednym inhalatorze (TIO/OLO) z leczeniem z zastosowaniem tiotropium (TIO).

Po stronie badań dla komparatorów zidentyfikowano łącznie 17 pierwotnych badań randomizowanych z grupami równoległymi bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną komparatorów (UMEC/VIL, IND/GLY, TIO+FOR, TIO+SAL, TIO+IND, FLU/SAL) z tiotropium w populacji dorosłych pacjentów z POChP:

- 2 badania, porównujące efektywność kliniczną tiotropium podawanego w skojarzeniu z formoterolem (TIO+FOR) z tiotropium (TIO) (*Vogelmeier 2008*, *Tashkin 2009*);
- 1 badanie, w którym bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną tiotropium podawanego w skojarzeniu z salmeterolem (TIO+SAL) z tiotropium (TIO) (*Aaron 2007*);
- 3 badania, porównujące efektywność kliniczną tiotropium podawanego w skojarzeniu z indakaterolem (TIO+IND) z tiotropium (TIO) (*INTRUST-1*, *INTRUST-2*, *Hoshino 2014*);
- 4 badania, w których porównywano efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym zawierającym flutikazon i salmeterol (FLU/SAL) z tiotropium (TIO) (*Cazzola 2007*, *INSPIRE*, *SCO40034*, *Hoshino 2013*);
- 3 próby kliniczne porównujące efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym zawierającym umeklidynium i wilanterol (UMEC/VIL) z tiotropium (TIO) (*Decramer 2014a*, *Decramer 2014b*, *Maleki-Yazdi 2014*);
- 4 badania, w których bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym zawierającym indakaterol i glikopironium (IND/GLY) z tiotropium (TIO) (*SPARK*, *SHINE*, *ARISE*, *CQVA149A2339*).

W przypadku badań porównujących ze sobą komparatory zidentyfikowano badania, w których zastosowano następujące schematy leczenia: UMEC/VIL vs FLU/SAL, IND/GLY vs FLU/SAL, IND/GLY vs TIO+FOR, TIO+IND vs FLU/SAL oraz UMEC/VIL vs TIO+IND:

- 2 badania, porównujące efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym zawierającym indakaterol i glikopironium (IND/GLY) z produktem złożonym zawierającym flutikazon i salmeterol (FLU/SAL) (*ILLUMINATE, LANTERN*);
- 1 badanie porównujące efektywność kliniczną tiotropium podawanego w skojarzeniu z indakaterolem (TIO+IND) z produktem złożonym zawierającym flutikazon i salmeterol (FLU/SAL) (*Hoshino 2015*);
- 1 badanie, porównujące efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym zawierającym indakaterol i glikopironium (IND/GLY) z tiotropium podawanego w skojarzeniu z formoterolem (TIO+FOR) (*QUANTIFY*);
- 3 próby kliniczne porównujące efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym zawierającym umeklidynium i wilanterol (UMEC/VIL) z produktem złożonym zawierającym flutikazon i salmeterol (FLU/SAL) (*Singh 2015, Donohue 2015a, Donohue 2015b*);
- 1 badanie porównujące efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym zawierającym umeklidynium i wilanterol (UMEC/VIL) z tiotropium podawanym w skojarzeniu z indakaterolem (TIO+IND) (*DB2116961*).

#### 5.1.1. Metodologia badań włączonych do porównania pośredniego metodą MTC

Szczegółowe charakterystyki randomizowanych badań klinicznych włączonych do porównania pośredniego znajdują się w Załączniku niniejszej analizy (Rozdział 12.5). Natomiast w przypadku badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z TIO szczegóły charakterystyki badań znajdują się w rozdziale 4.1.

W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki randomizowanych badań klinicznych włączonych do porównania pośredniego przeprowadzonego metodą MTC.



Tabela 58. Metodologia badań włączonych do analizy pośredniej (ocena heterogeniczności metodologicznej)

Badanie	Randomizowane badanie kliniczne	Zaślepienie (double-blind)	Rodzaj badania	Liczebność populacji	Czas trwania leczenia (tyg.)	Okres raportowanych danych (tyg.)*	Testowana hipoteza (dla uwzględnionych porównań)	Analiza ITT	Ocena w skali Jadad
<b>Badania dotyczące porównania: TIO/OLO vs TIO</b>									
<b>TONADO1</b>	TAK	TAK	równoległe	TIO/OLO: 522 TIO: 527	52	12, 24, 52	Superiority	Niezachowana	5/5
<b>TONADO2</b>	TAK	TAK	równoległe	TIO/OLO: 507 TIO: 506	52	12, 24, 52	Superiority	Niezachowana	5/5
<b>OTEMTO1</b>	TAK	TAK	równoległe	TIO/OLO: 203 TIO: 203	12	12	Superiority	Niezachowana	5/5
<b>OTEMTO2</b>	TAK	TAK	równoległe	TIO/OLO: 202 TIO: 203	12	12	Superiority	Niezachowana	5/5
<b>Badania dotyczące porównania: TIO+FOR vs TIO</b>									
<b>Vogelmeier 2008</b>	TAK	NIE	równoległe	TIO+FOR: 207 TIO: 221	24	24	Superiority	Niezachowana	2/5
<b>Tashkin 2009</b>	TAK	TAK	równoległe	TIO+FOR: 124 TIO: 131	12	12	Superiority	Niezachowana	5/5
<b>Badania dotyczące porównania: TIO+SAL vs TIO</b>									
<b>Aaron 2007</b>	TAK	TAK	równoległe	TIO+SAL: 148 TIO: 156	52	20, 52	Superiority	Zachowana	5/5
<b>Badania dotyczące porównania: TIO+IND vs TIO</b>									
<b>INTRUST-1</b>	TAK	TAK	równoległe	TIO+IND: 570 TIO: 561	12	12	Superiority	Niezachowana	5/5
<b>INTRUST-2</b>	TAK	TAK	równoległe	TIO+IND: 572 TIO: 570	12	12	Superiority	Niezachowana	5/5
<b>Hoshino 2014</b>	TAK	NIE	równoległe	TIO+IND: 18 TIO: 16	16	16	Superiority	Zachowana**	1/5
<b>Badania dotyczące porównania: FLU/SAL vs TIO</b>									
<b>Cazzola 2007</b>	TAK	TAK	równoległe	FLU/SAL: 30 TIO: 30	12	12	Superiority	Zachowana**	5/5
<b>INSPIRE</b>	TAK	TAK	równoległe	FLU/SAL: 658	104	56	Superiority	Niezachowana	5/5

Badanie	Randomizowane badanie kliniczne	Zaslepienie (double-blind)	Rodzaj badania	Liczebność populacji	Czas trwania leczenia (tyg.)	Okres raportowanych danych (tyg.)*	Testowana hipoteza (dla uwzględnionych porównań)	Analiza ITT	Ocena w skali Jadad
				TIO: 665					
<b>SCO40034</b>	TAK	TAK	równoległe	FLU/SAL: 61 TIO: 64	12	12	Superiority	Niezachowana	5/5
<b>Hoshino 2013</b>	TAK	NIE	równoległe	FLU/SAL: 16 TIO: 15	16	16	Superiority	Zachowana**	2/5
<b>Badania dotyczące porównania: IND/GLY vs TIO</b>									
<b>ARISE</b>	TAK	NIE	równoległe	IND/GLY: 121 TIO: 39	52	12, 24, 52	Niesprecyzowana	Niezachowana	2/5
<b>SHINE</b>	TAK	NIE	równoległe	IND/GLY: 474 TIO: 480	26	12, 26	Non-inferiority	Niezachowana	3/5
<b>SPARK</b>	TAK	NIE	równoległe	IND/GLY: 729 TIO: 737	64	12, 26, 52	Superiority	Niezachowana	3/5
<b>CQVA149A2 339</b>	TAK	TAK	równoległe	IND/GLY: 407 TIO: 405	52	12, 26, 52	Non-inferiority	Skuteczność: niezachowana\$ Bezpieczeństwo: zachowana	5/5
<b>Badania dotyczące porównania: UMEC/VIL vs TIO</b>									
<b>Decramer 2014a</b>	TAK	NIE	równoległe	UMEC/VIL: 212 TIO: 208	24	12, 24	Superiority	Niezachowana	3/5
<b>Decramer 2014b</b>	TAK	NIE	równoległe	UMEC/VIL: 217 TIO: 215	24	12, 24	Superiority	Niezachowana	3/5
<b>Maleki-Yazdi 2014</b>	TAK	NIE	równoległe	UMEC/VIL: 454 TIO: 451	24	12, 24	Superiority	Niezachowana	3/5
<b>Badania dotyczące porównania: IND/GLY vs FLU/SAL</b>									
<b>ILLUMINATE</b>	TAK	TAK	równoległe	IND/GLY: 258 FLU/SAL: 264	26	12, 26	Superiority^	Niezachowana	5/5
<b>LANTERN</b>	TAK	TAK	równoległe	IND/GLY: 372 FLU/SAL: 369	26	12, 26	Superiority^ Non-inferiority^^	Niezachowana	5/5
<b>Badania dotyczące porównania: TIO+IND vs FLU/SAL</b>									

## Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Badanie	Randomizowane badanie kliniczne	Zaslepienie (double-blind)	Rodzaj badania	Liczebność populacji	Czas trwania leczenia (tyg.)	Okres raportowanych danych (tyg.)*	Testowana hipoteza (dla uwzględnionych porównań)	Analiza ITT	Ocena w skali Jadad
<b>Hoshino 2015</b>	TAK	NIE	równoległe	TIO+IND: 22 FLU/SAL: 21	16	16	Superiority	Zachowana**	2/5
<b>Badania dotyczące porównania: IND/GLY vs TIO+FOR</b>									
<b>QUANTIFY</b>	TAK	TAK	równoległe	IND/GLY: 476 TIO+FOR: 458	26	12, 26	Non-inferiority	Niezachowana	5/5
<b>Badania dotyczące porównania: UMEC/VIL vs FLU/SAL</b>									
<b>Singh 2015</b>	TAK	TAK	równoległe	UMEC/VIL: 358 FLU/SAL: 358	12	12	Superiority	Niezachowana	5/5
<b>Donohue 2015a</b>	TAK	TAK	równoległe	UMEC/VIL: 353 FLU/SAL: 353	12	12	Superiority	Niezachowana	5/5
<b>Donohue 2015b</b>	TAK	TAK	równoległe	UMEC/VIL: 349 FLU/SAL: 348	12	12	Superiority	Niezachowana	5/5
<b>Badania dotyczące porównania: UMEC/VIL vs TIO+IND</b>									
<b>DB2116961</b>	TAK	TAK	równoległe	UMEC/VIL: 482 TIO+IND: 479	12	12	Non-inferiority	Niezachowana	5/5

\*Wyszczególnione zostały wyłącznie okresy uwzględnione w niniejszej analizie

\*\*Autorzy badania nie podali w metodologii informacji dotyczącej populacji analizowanej w badaniu (ITT/PPA etc.). W związku z powyższym autorzy niniejszej analizy przyjęli podejście konserwatywne i przedstawili wyniki dla populacji ITT

^Dla pierwszorzędowego punktu końcowego

^Dla drugorzędowego punktu końcowego

&Z wyjątkiem punktu końcowego: czas przedwczesnego przerwania badania

Wszystkie zakwalifikowane prace były randomizowanymi badaniami klinicznymi (*podtyp IIA* według klasyfikacji AOTMiT), prowadzonymi w schemacie grup równoległych. Większość badań przeprowadzona z zastosowaniem podwójnej ślepej próby (*double-blind*) z wyjątkiem 4 badań (*Hoshino 2013, Hoshino 2014, ARISE, oraz Hoshino 2015*), które były badaniami typu *open-label*. Natomiast badania: *Vogelmeier 2008, SHINE, SPARK, Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014* były badaniami podwójnie zaślepienymi, jednakże w stosunku do interwencji: TIO zastosowano schemat otwarty.

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu była oceniana przy pomocy skali Jadad. Maksymalna możliwa liczba punktów do uzyskania wynosiła 5. Jakość większości badań została oceniona na bardzo wysoką – 19 badań uzyskało maksymalną liczbę punktów w skali Jadad (5/5). 5 badań otrzymało ocenę 3/5 w skali Jadad świadcząca o umiarkowanej wiarygodności. Natomiast 5 badań uzyskało niską lub bardzo niską liczbę punktów (2/5 lub 1/5).

Większość włączonych prób klinicznych została zaprojektowana w metodyce typu *superiority*, z wyjątkiem badania *SHINE, CVQA149A2339, QUANTIFY* oraz *DB2116961*, które były badaniami typu *non-inferiority*. Natomiast badanie *LANTERN* zostało zaprojektowane w celu wykazania hipotezy *superiority* dla pierwszorzędowego punktu końcowego oraz hipotezy *non-inferiority* dla drugorzędowych punktów końcowych. W próbie klinicznej *ARISE* rodzaj zastosowanej hipotezy badawczej był niejasny.

Okres leczenia w poszczególnych badaniach wahał się od 12 tygodni (*OTEMTO1, OTEMTO2, Tashkin 2009, Cazzola 2007, SCO40034, Singh 2015, Donohue 2015a, Donohue 2015b, DB2116961*) do 104 tygodni (*INSPIRE*). W badaniach z długim okresem obserwacji (*TONADO1, TONADO2, ARISE, CQVA149A2339, Aaron 2007* – 52 tygodnie, *SPARK* – 64 tygodnie, *INSPIRE* – 104 tygodnie) podano również wyniki we wcześniejszych punktach czasowych. Natomiast w badaniach trwających 24–26 tygodni podano wyniki po 12 tygodniach leczenia.

Liczebności populacji w większości włączonych badaniach były wysokie, przekraczające 100 pacjentów w jednej z analizowanych grup. Wyjątek stanowią badania *Hoshino 2014, Cazzola 2007, SCO40034, Hoshino 2013* oraz *Hoshino 2015*, w których liczebność populacji była niewielka. Również w badaniu *ARISE* liczba pacjentów w jednym z ramion (TIO) była niska (39 pacjentów).

W badaniach włączonych do porównania pośredniego zdaniem autorów przeglądu w ocenie efektywności klinicznej porównywanych interwencji nie zastosowano reguły ITT. Wyjątek stanowi próba kliniczna *Aaron 2007*, gdzie analiza ITT została zachowana oraz badanie *CQVA149A2339*, w którym w analizie bezpieczeństwa została zachowana reguła ITT. Natomiast autorzy badań: *Cazzola 2007, Hoshino 2013, Hoshino 2014* oraz *Hoshino 2015* nie podali w metodologii informacji dotyczącej populacji analizowanej w badaniu (ITT/PPA etc.). W związku z powyższym autorzy niniejszej analizy przyjęli podejście konserwatywne i przedstawili wyniki dla populacji ITT.

### 5.1.2. Opis populacji badań włączonych do porównania pośredniego metodą MTC

Szczegółowe charakterystyki wyjściowe pacjentów oraz kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach zakwalifikowanych do porównania pośredniego znajdują się w Załączniku niniejszej analizy (Rozdział 12.5). Natomiast w przypadku badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z TIO szczegółowe charakterystyki wyjściowe pacjentów oraz kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów znajdują się w rozdziale 4.3.

W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki wyjściowej pacjentów w randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do porównania pośredniego przeprowadzonego metodą MTC.

Tabela 59. Charakterystyka wyjściowa populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego

Badanie	Populacja (stopień nasilenia POCHP)	Średni wiek (lata)	Mężczyźni (%)	Obecni palacze (%)	Średnia wartość FEV <sub>1</sub> przed bronchodilatorem	Średnia wartość FEV <sub>1</sub> [L] po bronchodilatatorze	FEV <sub>1</sub> /FVC po bronchodilatatorze, średnia w %	Pacjenci z co najmniej 1 zaostrzeniem POCHP (%)	Czas trwania choroby, średnia w latach
<b>Badania dotyczące porównania: TIO/OLO vs TIO</b>									
<b>TONADO1</b>	Umiarkowana-bardzo ciężka	TIO/OLO: 64,8	TIO/OLO: 73,6	TIO/OLO: 36,2	TIO/OLO: 1,17	TIO/OLO: 1,33	TIO/OLO: 44,2	bd	bd
		TIO: 64,2	TIO: 72,7	TIO: 35,7	TIO: 1,20	TIO: 1,36	TIO: 44,7		
<b>TONADO2</b>	Umiarkowana-bardzo ciężka	TIO/OLO: 62,7	TIO/OLO: 68,8	TIO/OLO: 41,6	TIO/OLO: 1,19	TIO/OLO: 1,36	TIO/OLO: 46,1	bd	bd
		TIO: 63,5	TIO: 73,5	TIO: 36,0	TIO: 1,20	TIO: 1,38	TIO: 45,3		
<b>OTEMTO1</b>	Umiarkowana-ciężka	TIO/OLO: 64,0	TIO/OLO: 56,2	TIO/OLO: 54,7	TIO/OLO: 1,315	TIO/OLO: 1,502	TIO/OLO: 49,0	bd	bd
		TIO: 64,9	TIO: 61,1	TIO: 48,3	TIO: 1,306	TIO: 1,494	TIO: 49,6		
<b>OTEMTO2</b>	Umiarkowana-ciężka	TIO/OLO: 65,2	TIO/OLO: 65,8	TIO/OLO: 45,5	TIO/OLO: 1,358	TIO/OLO: 1,566	TIO/OLO: 50,9	bd	bd
		TIO: 64,7	TIO: 64,0	TIO: 44,8	TIO: 1,403	TIO: 1,585	TIO: 52,4		
<b>Badania dotyczące porównania: TIO+FOR vs TIO</b>									
<b>Vogelmeier 2008</b>	Umiarkowana	TIO+FOR: 62,6	TIO+FOR: 79,2	bd	bd	TIO+FOR: 1,48*	TIO+FOR: 53,2	bd	TIO+FOR: 7,2
		TIO: 63,4	TIO: 79,2	bd	bd	TIO: 1,50*	TIO: 54,4		
<b>Tashkin 2009</b>	Umiarkowana-bardzo ciężka	TIO+FOR: 63,8	TIO+FOR: 65	TIO+FOR: 49	bd	bd	bd	bd	TIO+FOR: TIO:
		TIO: 63,9	TIO: 68	TIO: 46	bd	bd	bd		
<b>Badania dotyczące porównania: TIO+SAL vs TIO</b>									
<b>Aaron 2007</b>	Umiarkowana-ciężka	TIO+SAL: 67,6	TIO+SAL: 57,4	TIO+SAL: 24,3	TIO+SAL: 1,00	TIO+SAL: 1,08	bd	bd	bd
		TIO: 68,1	TIO: 57,4	TIO: 26,9	TIO: 1,01	TIO: 1,08	bd		
<b>Badania dotyczące porównania: TIO+IND vs TIO</b>									
<b>INTRUST-1</b>	Umiarkowana-ciężka	TIO+IND: 64,0	TIO+IND: 70	TIO+IND: 40	TIO+IND: 1,15	TIO+IND: 1,32	TIO+IND: 46,4	bd	TIO+IND: 7,1
		TIO: 63,4	TIO: 67	TIO: 36	TIO: 1,15	TIO: 1,33	TIO: 45,8		
<b>INTRUST-2</b>	Umiarkowana-ciężka	TIO+IND: 63,1	TIO+IND: 63	TIO+IND: 38	TIO+IND: 1,14	TIO+IND: 1,29	TIO+IND: 47,0	bd	TIO+IND: 7,3
		TIO: 62,8	TIO: 68	TIO: 43	TIO: 1,15	TIO: 1,32	TIO: 47,2		
<b>Hoshino 2014</b>	Umiarkowana-ciężka	TIO+IND: 71	TIO+IND: 88,9	bd	bd	TIO+IND: 1,46*	TIO+IND: 54,5	bd	bd
		TIO: 73	TIO: 100	bd	bd	TIO: 1,48*	TIO: 52,5		



Badanie	Populacja (stopień nasilenia POChP)	Średni wiek (lata)	Mężczyźni (%)	Obecni palacze (%)	Średnia wartość FEV <sub>1</sub> przed bronchodilatatorem	Średnia wartość FEV <sub>1</sub> [L] po bronchodilatatorze	FEV <sub>1</sub> /FVC po bronchodilatatorze, średnia w %	Pacjenci z co najmniej 1 zaostrzeniem POChP (%)	Czas trwania choroby, średnia w latach
<b>Badania dotyczące porównania: FLU/SAL vs TIO</b>									
<b>Cazzola 2007</b>	Ciężka-bardzo ciężka	FLU/SAL: 64,4 TIO: 66,1	FLU/SAL: 87 TIO: 93,3	FLU/SAL: 93,3 TIO: 83,3	bd	bd	FLU/SAL: 52,8 TIO: 51,5	bd	bd
<b>INSPIRE</b>	Umiarkowana-ciężka	FLU/SAL: 64 TIO: 65	FLU/SAL: 81 TIO: 84	FLU/SAL: 38 TIO: 38	FLU/SAL: 1,05 TIO: 1,06	FLU/SAL: 1,11 TIO: 1,13	bd	FLU/SAL: 85 TIO: 88	bd
<b>SCO40034</b>	Umiarkowana-ciężka	FLU/SAL: 63,7 TIO: 65,3	FLU/SAL: 70 TIO: 78	bd	bd	bd	bd	bd	bd
<b>Hoshino 2013</b>	Umiarkowana-ciężka	FLU/SAL: 67 TIO: 73	FLU/SAL: 81 TIO: 93	bd	bd	FLU/SAL: 1,25* TIO: 1,29*	FLU/SAL: 56,8 TIO: 50,9	bd	bd
<b>Badania dotyczące porównania: IND/GLY vs TIO</b>									
<b>ARISE</b>	Umiarkowana-ciężka	IND/GLY: 69,3 TIO: 69,4	IND/GLY: 95,8 TIO: 94,9	bd	bd	bd	bd	bd	bd
<b>SHINE</b>	Umiarkowana-ciężka	IND/GLY: 64,0 TIO: 63,5	IND/GLY: 76,4 TIO: 75,0	IND/GLY: 40,5 TIO: 39,4	IND/GLY: 1,3 TIO: 1,3	IND/GLY: 1,5 TIO: 1,5	IND/GLY: 49,1 TIO: 49,2	IND/GLY: 25,7 TIO: 24,4	IND/GLY: 6,0 TIO: 6,1
<b>SPARK</b>	Ciężka-bardzo ciężka	IND/GLY: 63,1 TIO: 63,6	IND/GLY: 76 TIO: 75	IND/GLY: 38 TIO: 37	IND/GLY: 0,91 TIO: 0,89	IND/GLY: 1,04 TIO: 1,04	IND/GLY: 39,3 TIO: 39,3	IND/GLY: 98 TIO: 99	IND/GLY: 7,2 TIO: 7,2
<b>CQVA149A2 339</b>	Umiarkowana-ciężka	IND/GLY: 64,6 TIO: 64,1	IND/GLY: 71 TIO: 74	bd	bd	bd	bd	bd	bd
<b>Badania dotyczące porównania: UMEC/VIL vs TIO</b>									
<b>Decramer 2014a</b>	Umiarkowana-bardzo ciężka	UMEC/VIL: 63,0 TIO: 62,6	UMEC/VIL: 70 TIO: 67	UMEC/VIL: 46 TIO: 48	bd	bd	UMEC/VIL: 47,67 TIO: 48,34	UMEC/VIL: 45 TIO: 53	bd
<b>Decramer 2014b</b>	Umiarkowana-bardzo ciężka	UMEC/VIL: 65 TIO: 65,2	UMEC/VIL: 65 TIO: 71	UMEC/VIL: 42 TIO: 47	bd	bd	UMEC/VIL: 46,23 TIO: 45,8	UMEC/VIL: 32 TIO: 38	bd

Badanie	Populacja (stopień nasilenia POChP)	Średni wiek (lata)	Mężczyźni (%)	Obecni palacze (%)	Średnia wartość FEV <sub>1</sub> przed bronchodilatatorem	Średnia wartość FEV <sub>1</sub> [L] po bronchodilatatorze	FEV <sub>1</sub> /FVC po bronchodilatatorze, średnia w %	Pacjenci z co najmniej 1 zaostrzeniem POChP (%)	Czas trwania choroby, średnia w latach
<b>Maleki-Yazdi 2014</b>	Umiarkowana-bardzo ciężka	UMEK/VIL: 61,9 TIO: 62,7	UMEK/VIL: 68 TIO: 67	UMEK/VIL: 59 TIO: 54	bd	UMEK/VIL: 1,41 TIO: 1,41	UMEK/VIL: 47,82 TIO: 47,40	bd	bd
<b>Badania dotyczące porównania: IND/GLY vs FLU/SAL</b>									
<b>ILLUMINATE</b>	Umiarkowana-ciężka	IND/GLY: 63,2 FLU/SAL: 63,4	IND/GLY: 70,2 FLU/SAL: 71,6	IND/GLY: 47,7 FLU/SAL: 48,1	IND/GLY: 1,5 FLU/SAL: 1,4	IND/GLY: 1,7 FLU/SAL: 1,7	IND/GLY: 50,3 FLU/SAL: 50,0	IND/GLY: 0 FLU/SAL: 0,4	IND/GLY: 6,4 FLU/SAL: 7,5
<b>LANTERN</b>	Umiarkowana-ciężka	IND/GLY: 64,8 FLU/SAL: 65,3	IND/GLY: 91,7 FLU/SAL: 89,7	IND/GLY: 25,8 FLU/SAL: 26	bd	IND/GLY: 1,336 FLU/SAL: 1,341	IND/GLY: 42,7 FLU/SAL: 43	IND/GLY: 16,4 FLU/SAL: 25,2	IND/GLY: 5,2 FLU/SAL: 5,1
<b>Badania dotyczące porównania: TIO+IND vs FLU/SAL</b>									
<b>Hoshino 2015</b>	Umiarkowana-ciężka	TIO+IND: 72 FLU/SAL: 69	TIO+IND: 82 FLU/SAL: 86	bd	bd	TIO+IND: 1,38* FLU/SAL: 1,36*	TIO+IND: 53 FLU/SAL: 55,7	bd	bd
<b>Badania dotyczące porównania: IND/GLY vs TIO+FOR</b>									
<b>QUANTIFY</b>	Umiarkowana-ciężka	IND/GLY: 62,6 TIO+FOR: 63,1	IND/GLY: 66,6 TIO+FOR: 65,1	IND/GLY: 49,2 TIO+FOR: 48,9	IND/GLY: 1,34 TIO+FOR: 1,31	IND/GLY: 1,6 TIO+FOR: 1,5	IND/GLY: 53,3 TIO+FOR: 52,1	IND/GLY: 13,2 TIO+FOR: 13,3	IND/GLY: 6,5 TIO+FOR: 6,8
<b>Badania dotyczące porównania: UMEC/VIL vs FLU/SAL</b>									
<b>Singh 2015</b>	Umiarkowana-ciężka	UMEK/VIL: 61,8 FLU/SAL: 61,4	UMEK/VIL: 73 FLU/SAL: 71	UMEK/VIL: 57 FLU/SAL: 61	UMEK/VIL: 1,423 FLU/SAL: 1,457	UMEK/VIL: 1,550 FLU/SAL: 1,595	UMEK/VIL: 49 FLU/SAL: 49,8	bd	bd
<b>Donohue 2015a</b>	Umiarkowana-ciężka	UMEK/VIL: 62,5 FLU/SAL: 63	UMEK/VIL: 72 FLU/SAL: 69	UMEK/VIL: 45 FLU/SAL: 41	UMEK/VIL: 1,311 FLU/SAL: 1,333	UMEK/VIL: 1,443 FLU/SAL: 1,459	UMEK/VIL: 48,6 FLU/SAL: 48,3	bd	bd
<b>Donohue</b>	Umiarkowana-ciężka	UMEK/VIL: 62,5 FLU/SAL: 63	UMEK/VIL: 76 FLU/SAL: 76	UMEK/VIL: 51 FLU/SAL: 51	UMEK/VIL: 1,338 FLU/SAL: 1,338	UMEK/VIL: 1,492 FLU/SAL: 1,492	UMEK/VIL: 48,3 FLU/SAL: 48,3	bd	bd

**Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)**

Badanie	Populacja (stopień nasilenia POChP)	Średni wiek (lata)	Mężczyźni (%)	Obecni palacze (%)	Średnia wartość FEV <sub>1</sub> przed bronchodilatatorem	Średnia wartość FEV <sub>1</sub> [L] po bronchodilatatorze	FEV <sub>1</sub> /FVC po bronchodilatatorze, średnia w %	Pacjenci z co najmniej 1 zaostrzeniem POChP (%)	Czas trwania choroby, średnia w latach
<b>2015b</b>	ciężka	63,2 FLU/SAL: 64	FLU/SAL: 76	FLU/SAL: 53	FLU/SAL: 1,332	FLU/SAL: 1,485	FLU/SAL: 48		
<b>Badania dotyczące porównania: UMEC/VIL vs TIO+IND</b>									
<b>DB2116961</b>	Umiarkowana-bardzo ciężka	UMEK/VIL: 64,4 TIO+IND: 64,0	UMEK/VIL: 73,7 TIO+IND: 71,2	bd	bd	bd	UMEK/VIL: 46,4* TIO+IND: 45,9*	bd	bd

\*W badaniach nie przedstawiono dokładnych informacji czy wartość FEV<sub>1</sub> przedstawiono prze czy po podaniu bronchodilatatora

Do wszystkich badań włączano dorosłych pacjentów obu płci z POChP w wieku  $\geq 40$  lat, za wyjątkiem badania *Aaron 2007*, do którego włączano pacjentów  $\geq 35$  roku życia. Do badań włączano osoby ze stażem palenia tytoniu  $\geq 10$  paczko-lat. Jedynie w badaniach *Tashkin 2009* oraz *Cazzola 2007* w kryteriach włączenia nie przedstawiono informacji na temat stażu palenia. Średnia wieku w większości badań była podobna i wynosiła 61-69 lat. Jedynie w badaniach *Hoshino 2014*, *Hoshino 2013* oraz *Hoshino 2015* średnia wieku była nieco wyższa i wahała się w zakresie 67-73 lat. Większość analizowanej populacji stanowili mężczyźni ( $>60\%$ ). Odsetki pacjentów aktualnie palących wynosiły 24-90%. Najwyższy odsetek osób aktualnie palących odnotowano w badaniu *Cazzola 2007* (83%-93%), natomiast najniższy odsetek osób obecnie palących zarejestrowano w badaniu *Aaron 2007* (24%-26%). Średnia wartość FEV<sub>1</sub> przed podaniem bronchodilatatora wynosiła 0,9 -1,5; natomiast średnia wartość FEV<sub>1</sub> po podaniu bronchodilatatora wahała się w zakresie od 1,04 do 1,6. Czas trwania choroby został przedstawiony tylko w 9 badaniach i wynosił 5,1-7,5 lat. Natomiast odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej 1 zaostrzenie POChP zaraportowany został w 8 badaniach zakwalifikowanych do porównania pośredniego i wynosił 25-88%. Natomiast w badaniu SPARK u prawie wszystkich pacjentów (98%-99%) wystąpiły zaostrzenia POChP. W badaniu *ILLUMINATE* tylko u 1 pacjenta odnotowano wystąpienie co najmniej 1 zaostrzenia POChP.

Większość badań dotyczyła populacji pacjentów z POChP w stopniu nasilenia od umiarkowanego do ciężkiego lub do bardzo ciężkiego. Wyjątek stanowią 2 badania: *Cazzola 2007* oraz *SPARK*, które obejmowały pacjentów z ciężką oraz bardzo ciężką postacią POChP (stopień III i IV). Badanie *Vogelmeier 2008* obejmowało pacjentów z umiarkowaną postacią POChP.

Badania: *ARISE*, *Hoshino 2014*, *Hoshino 2013*, *Hoshino 2015* przeprowadzone zostały wyłącznie w populacji azjatyckiej. Natomiast w badaniu *LANTERN* odsetek populacji azjatyckiej przekraczał 80%. Pozostałe badania zostały przeprowadzone w populacji, w której większość stanowili pacjenci o rasie kaukaskiej.

### 5.1.3. Opis interwencji w badaniach włączonych do porównania pośredniego metodą MTC

Szczegółowe charakterystyki interwencji zastosowanych w badaniach klinicznych włączonych do porównania pośredniego znajdują się w Załączniku niniejszej analizy (Rozdział 12.5). Natomiast w przypadku badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z TIO szczegółowe charakterystyki interwencji znajdują się w Rozdziale 4.4.

W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje dotyczące interwencji zastosowanych w randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do porównania pośredniego przeprowadzonego metodą MTC.

Tabela 60. Charakterystyka interwencji w badaniach włączonych do porównania pośredniego

Badanie	Dawka dobowa	Częstość stosowania	Rodzaj inhalatora	Leczenie ratunkowe	Inne leki dozwolone w czasie trwania badania
<b>Badania dotyczące porównania: TIO/OLO vs TIO</b>					
<b>TONADO1</b>	TIO/OLO: 5/5 µg TIO: 5 µg	TIO/OLO: 1 raz dziennie w dawce 2,5/2,5 µg w dwóch rozpyleniach TIO: 1 raz dziennie w dawce 2,5 µg w dwóch rozpyleniach	TIO/OLO: Respimat TIO: Respimat	salbutamol/albuterol	Kontynuacja przyjmowania wGKS zgodnie z wymaganiami. Dozwolony był okresowy wzrost dawki lub dodanie doustnych kortykosteroidów lub leków zawierających teofilinę podczas trwania badania.
<b>TONADO2</b>	TIO/OLO: 5/5 µg TIO: 5 µg	TIO/OLO: 1 raz dziennie w dawce 2,5/2,5 µg w dwóch rozpyleniach TIO: 1 raz dziennie w dawce 2,5 µg w dwóch rozpyleniach	TIO/OLO: Respimat TIO: Respimat	salbutamol/albuterol	Kontynuacja przyjmowania wGKS zgodnie z wymaganiami. Dozwolony był okresowy wzrost dawki lub dodanie doustnych kortykosteroidów lub leków zawierających teofilinę podczas trwania badania.
<b>OTEMTO1</b>	TIO/OLO: 5/5 µg TIO: 5 µg	TIO/OLO: 1 raz dziennie w dawce 2,5/2,5 µg w dwóch rozpyleniach TIO: 1 raz dziennie w dawce 2,5 µg w dwóch rozpyleniach	TIO/OLO: Respimat TIO: Respimat	salbutamol	kontynuacja terapii wGKS
<b>OTEMTO2</b>	TIO/OLO: 5/5 µg TIO: 5 µg	TIO/OLO: 1 raz dziennie w dawce 2,5/2,5 µg w dwóch rozpyleniach TIO: 1 raz dziennie w dawce 2,5 µg w dwóch rozpyleniach	TIO/OLO: Respimat TIO: Respimat	salbutamol	kontynuacja terapii wGKS
<b>Badania dotyczące porównania: TIO+FOR vs TIO</b>					
<b>Vogelmeier 2008</b>	TIO: 18 µg +FOR: 20 µg TIO: 18 µg	TIO: 1 raz dziennie 18 µg + FOR: 2 razy dziennie x 10 µg TIO: 1 raz dziennie 18 µg	TIO: DPI, Handihaler + FOR: multi-dose DPI TIO: DPI, Handihaler	salbutamol	wGKS w stałych dawkach
<b>Tashkin 2009</b>	TIO: 18 µg + FOR: 24 µg TIO: 18 µg	TIO: 1 raz dziennie 18 µg + FOR: 2 razy dziennie x 12 µg TIO: 1 raz dziennie 18 µg	TIO: DPI, Handihaler + FOR: DPI, Certihaler TIO: DPI, Aerolizer	albuterol	wGKS w stałych dawkach lub systemowe glikokortykosteroidy w przypadku zastrzeżeń
<b>Badania dotyczące porównania: TIO+SAL vs TIO</b>					
<b>Aaron 2007</b>	TIO: 18 µg + SAL: 100 µg	TIO: 1 raz dziennie 18 µg +	TIO: DPI, Handihaler +	salbutamol	tlenoterapia, antyleukotrieny,



	TIO: 18 µg	SAL: 25 µg/inhalację (2 inhalacje, 2 razy dziennie) TIO: 1 raz dziennie 18 µg	SAL: pMDI z użyciem spejsera Aerochamber plus TIO: DPI, Handihaler	metyloksantyny
<b>Badania dotyczące porównania: TIO+IND vs TIO</b>				
<b>INTRUST-1</b>	TIO: 18 µg +IND: 150 µg TIO: 18 µg	TIO: 1 raz dziennie 18 µg + IND: 1 raz dziennie 150 µg TIO: 1 raz dziennie 18 µg	TIO: DPI, Handihaler + IND: DPI TIO: DPI, Handihaler	salbutamol (albuterol w USA) wGKS
<b>INTRUST-2</b>	TIO: 18 µg +IND: 150 µg TIO: 18 µg	TIO: 1 raz dziennie 18 µg + IND: 1 raz dziennie 150 µg TIO: 1 raz dziennie 18 µg	TIO: DPI, Handihaler + IND: DPI TIO: DPI, Handihaler	salbutamol (albuterol w USA) wGKS
<b>Hoshino 2014</b>	TIO: 18 µg + IND: 150 µg TIO: 18 µg	TIO: 1 raz dziennie 18 µg + IND: 1 raz dziennie 150 µg TIO: 1 raz dziennie 18 µg	TIO: DPI, Handihaler + IND: DPI, Breezhaler TIO: DPI, Handihaler	salbutamol bd
<b>Badania dotyczące porównania: FLU/SAL vs TIO</b>				
<b>Cazzola 2007</b>	FLU/SAL: 1000/100 µg TIO: 18 µg	FLU/SAL: 1 inhalacja FLU/SAL w dawce 500/50 µg 2 razy dziennie TIO: 1 raz dziennie 18 µg	FLU/SAL: DPI, Diskus TIO: DPI, Handihaler	salbutamol teofilina w stałych dawkach
<b>INSPIRE</b>	FLU/SAL: 1000/100 µg TIO: 18 µg	FLU/SAL: 1 inhalacja FLU/SAL w dawce 500/50 µg 2 razy dziennie TIO: 1 raz dziennie 18 µg	FLU/SAL: DPI, Diskus/Accuhaler TIO: DPI, Handihaler	systemowe kortykosteroidy podawane doustnie i/lub antybiotyki
<b>SCO40034</b>	FLU/SAL: 1000/100 µg TIO: 18 µg	FLU/SAL: 1 inhalacja FLU/SAL w dawce 500/50 µg 2 razy dziennie TIO: 1 raz dziennie 18 µg	FLU/SAL: DPI, Diskus/Accuhaler TIO: DPI, Handihaler	bd
<b>Hoshino 2013</b>	FLU/SAL: 500/100 µg TIO: 18 µg	FLU/SAL: 1 inhalacja FLU/SAL w dawce 250/50 µg 2 razy dziennie TIO: 1 raz dziennie 18 µg	FLU/SAL: DPI, Adair TIO: DPI, Handihaler	bd
<b>Badania dotyczące porównania: IND/GLY vs TIO</b>				
<b>ARISE</b>	IND/GLY: 110/50 µg TIO: 18 µg	IND/GLY: 1 raz dziennie 110/50 µg	IND/GLY: DPI, Breezhaler TIO: DPI, Handihaler	bd tak (brak opisu)

		TIO: 1 raz dziennie 18 µg			Dozwolone było, pod określonymi warunkami, stosowanie leków z grupy SSRI, inaktywowanych szczepionek, wziewnych i donosowych kortykosteroidów oraz antagonistów receptora H <sub>1</sub> .
<b>SHINE</b>	IND/GLY: 110/50 µg TIO: 18 µg	IND/GLY: 1 raz dziennie 110/50 µg TIO: 1 raz dziennie 18 µg	IND/GLY: DPI, Breezhaler TIO: DPI, Handihaler	salbutamol/albuterol	Dozwolone było, pod określonymi warunkami, stosowanie leków z grupy SSRI, inaktywowanych szczepionek, wziewnych i donosowych kortykosteroidów oraz antagonistów receptora H <sub>1</sub> .
<b>SPARK</b>	IND/GLY: 110/50 µg TIO: 18 µg	IND/GLY: 1 raz dziennie 110/50 µg TIO: 1 raz dziennie 18 µg	IND/GLY: DPI, Breezhaler TIO: DPI, Handihaler	salbutamol	Terapię kortykosteroidami wziewnymi stosowało 75% pacjentów w grupie ocenianej interwencji oraz 76% chorych w grupie tiotropium. Dodatkowo dozwolone było stosowanie kwasu acetylosalicylowego, paracetamolu, simwastatyny, omeprazolu oraz ibuprofenu.
<b>CQVA149A2339</b>	IND/GLY: 110/50 µg TIO: 18 µg	IND/GLY: 1 raz dziennie 110/50 µg TIO: 1 raz dziennie 18 µg	IND/GLY: DPI, Concept1 <sup>A</sup> TIO: DPI, Handihaler	tak (brak opisu)	bd
<b>Badania dotyczące porównania: UMEC/VIL vs TIO</b>					
<b>Decramer 2014a</b>	UMEC/VIL: 62,5/25 µg TIO: 18 µg	UMEC/VIL: 1 raz dziennie 62,5/25 µg TIO: 1 raz dziennie 18 µg	UMEC/VIL: DPI, Eliipta TIO: DPI, Handihaler	salbutamol	wGKS w stałych dawkach (flutikazon≤1000µg/d lub jego odpowiednik)
<b>Decramer 2014b</b>	UMEC/VIL: 62,5/25 µg TIO: 18 µg	UMEC/VIL: 1 raz dziennie 62,5/25 µg TIO: 1 raz dziennie 18 µg	UMEC/VIL: DPI, Eliipta TIO: DPI, Handihaler	salbutamol	wGKS w stałych dawkach (flutikazon≤1000µg/d lub jego odpowiednik)
<b>Maleki-Yazdi 2014</b>	UMEC/VIL: 62,5/25 µg TIO: 18 µg	UMEC/VIL: 1 raz dziennie 62,5/25 µg TIO: 1 raz dziennie 18 µg	UMEC/VIL: DPI, Eliipta TIO: DPI, Handihaler	albuterol/salbutamol	wGKS w stałych dawkach (flutikazon≤1000µg/d lub jego odpowiednik)
<b>Badania dotyczące porównania: IND/GLY vs FLU/SAL</b>					
<b>ILLUMINATE</b>	IND/GLY: 110/50 µg FLU/SAL: 1000/100 µg	IND/GLY: 1 raz dziennie 110/50 µg FLU/SAL w dawce 500/50 µg 2 razy dziennie	IND/GLY: DPI, Breezhaler FLU/SAL: DPI, Accuhaler	salbutamol	Leki z grupy SSRI, inaktywowane szczepionki, donosowe kortykosteroidy i antagoniści receptora H <sub>1</sub>
<b>LANTERN</b>	IND/GLY: 110/50 µg FLU/SAL: 1000/100 µg	IND/GLY: 1 raz dziennie 110/50 µg FLU/SAL w dawce 500/50 µg	IND/GLY: DPI, Breezhaler FLU/SAL: DPI, Accuhaler	albuterol/salbutamol	Dozwolone było, pod określonymi warunkami, stosowanie leków z grupy SSRI, donosowych GKS, antagonistów receptora

	2 razy dziennie		H1, inaktywowanych szczepionek.
<b>Badania dotyczące porównania: TIO+IND vs FLU/SAL</b>			
<b>Hoshino 2015</b>	TIO: 18 µg +IND: 150 µg FLU/SAL: 500/100 µg	TIO: DPI, Handihaler + IND: DPI, Breezhaler FLU/SAL: 1 inhalacja FLU/SAL w dawce 250/50 µg 2 razy dziennie	salbutamol bd
<b>Badania dotyczące porównania: IND/GLY vs TIO+FOR</b>			
<b>QUANTIFY</b>	IND/GLY: 110/50 µg TIO: 18 µg + FOR: 24 µg	IND/GLY: DPI, Breezhaler TIO: DPI, Handihaler + FOR: DPI, Aerolizer	salbutamol Dozwolone było, pod określonymi warunkami, stosowanie leków z grupy SSRI, wziewnych kortykosteroidów oraz antagonistów receptora H <sub>1</sub> .
<b>Badania dotyczące porównania: UMEC/VIL vs FLU/SAL</b>			
<b>Singh 2015</b>	UMEC/VIL: 62,5/25 µg FLU/SAL: 1000/100 µg	UMEC/VIL: 1 raz dziennie 62,5/25 µg FLU/SAL w dawce 500/50 µg 2 razy dziennie	leki mukolityczne, tlenoterapia, leki na nieżyt nosa (np. donosowe kortykosteroidy), szczepionki przeciw grypie i/lub zapaleniu płuc, antybiotyki, systemowe beta-blokery, okulistyczne beta-blokery
<b>Donohue 2015a</b>	UMEC/VIL: 62,5/25 µg FLU/SAL: 500/100 µg	UMEC/VIL: 1 raz dziennie 62,5/25 µg FLU/SAL w dawce 250/50 µg 2 razy dziennie	tlenoterapia, leki mukolityczne, hydrokortyzon
<b>Donohue 2015b</b>	UMEC/VIL: 62,5/25 µg FLU/SAL: 500/100 µg	UMEC/VIL: 1 raz dziennie 62,5/25 µg FLU/SAL w dawce 250/50 µg 2 razy dziennie	tlenoterapia, leki mukolityczne, hydrokortyzon
<b>Badania dotyczące porównania: UMEC/VIL vs TIO+IND</b>			
<b>DB2116961</b>	UMEC/VIL: 62,5/25 µg TIO: 18 µg +IND: 150 µg	UMEC/VIL: 1 raz dziennie 62,5/25 µg TIO: 1 raz dziennie 18 µg + IND: 1 raz dziennie 150 µg	albuterol/salbutamol bd

\*Brak szczegółowych informacji na temat zastosowanej terapii ratunkowej

^Odpowiada to inhalatorowi Breezhaler

W większości włączonych badań (21 badań) komparatorem było TIO, przy czym w badaniach *TONADO1*, *TONADO2*, *OTEMTO1* oraz *OTEMTO2* TIO podawany był w dawce 5 µg za pomocą inhalatora Respimat, natomiast w pozostałych 17 badaniach podawany był za pomocą inhalatora Handihaler w dawce 18 µg. Pomimo pewnych rozbieżności w uwzględnionych badaniach odnośnie postaci leku TIO, autorzy niniejszej analizy na podstawie dostępnych źródeł<sup>6</sup>, przyjęli, że skuteczność i bezpieczeństwo TIO w dawce 5 µg podawanego za pomocą inhalatora Respimat jest podobna do skuteczności i bezpieczeństwa TIO w dawce 18 µg podawanego za pomocą inhalatora Handihaler. W zidentyfikowanym przeglądzie wykazano, że interwencja TIO w dawce 5 µg podawany za pomocą inhalatora Respimat jest porównywalnie skuteczna i bezpieczna co terapia TIO w dawce 18 µg podawana za pomocą inhalatora Handihaler w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z POChP.

Wspólną grupę referencyjną dla wszystkich ocenianych interwencji stanowi TIO, natomiast badania uwzględniające połączenia pomiędzy komparatorami (UMEC/VIL vs FLU/SAL, IND/GLY vs FLU/SAL, IND/GLY vs TIO+FOR, TIO+IND vs FLU/SAL, UMEC/VIL vs TIO+IND) umożliwiają rozbudowanie sieci połączeń pomiędzy poszczególnymi interwencjami w ramach porównania pośredniego metodą MTC. Prowadzi to do zwiększenia stabilności oraz zwiększenia precyzji wyników.

W 4 badaniach (*TONADO1*, *TONADO2*, *OTEMTO1* oraz *OTEMTO2*) porównywano TIO/OLO w dawce 5/5 µg z TIO w dawce 5 µg raz dziennie. Obie interwencje podawane były raz dziennie w postaci dwóch rozpyleń za pomocą inhalatora Respimat.

W 2 badaniach (*Vogelmeier 2008*, *Tashkin 2009*) porównywano efektywności kliniczną stosowania terapii skojarzonej pojedynczymi produktami: TIO w dawce 18 µg raz dziennie + FOR w dawce 12 µg lub w dawce 10 µg dwa razy dziennie z TIO w dawce 18 µg raz dziennie. Należy podkreślić, że w Polsce refundacji podlegają leki zawierające formoterol w dawce 12 µg oraz 4,5 µg podawane dwa razy dziennie. W niniejszej analizie uwzględniona również została dawka formoterolu wynosząca 10 µg (dwa razy dziennie), ponieważ autorzy badania *Vogelmeier 2008* podkreślili, że formoterol w dawce 10 µg podawany za pomocą wielodawkowego inhalatora DPI (*multi-dose* DPI) wykazuje podobną skuteczność do formoterolu w dawce 12 µg podawanego za pomocą inhalatora tzw. *single-dose* DPI.

W 3 badaniach (*INTRUST-1*, *INTRUST-2*, *Hoshino 2014*), których zastosowano terapię skojarzoną TIO + IND, preparaty podawane były w następującym schemacie: TIO w dawce 18 µg raz dziennie + IND w dawce 150 µg raz dziennie. W powyższych badaniach leki podawane były za pomocą inhalatora DPI. W badaniu *Aaron 2007* porównywano terapię skojarzoną TIO+SAL z TIO, gdzie TIO podawane było w dawce 18 µg raz dziennie, natomiast SAL podawany był w dawce 100 µg (25 µg/inhalację – 2 inhalacje, 2 razy dziennie). W badaniu *Aaron 2007* TIO podawane było za pomocą inhalatora DPI, natomiast SAL – za pomocą inhalatora pMDI ze spejserem.

W próbach klinicznych (*Cazzola 2007*, *INSPIRE*, *SCO40034*, *Hoshino 2013*) dotyczących porównania produktu złożonego FLU/SAL z TIO, FLU/SAL podawany był (3 badania: *Cazzola 2007*, *INSPIRE*, *SCO40034*) za pomocą inhalatora DPI w dawce 1000/100 µg/dobę (500/50 µg/inhalację dwa razy dziennie) oraz w jednym badaniu *Hoshino 2013* w dawce 500/100 µg/dobę (250/50 µg/inhalację dwa razy dziennie). Natomiast TIO podawane było w dawce 18 µg raz dziennie. W analizie w przypadku produktu złożonego FLU/SAL uwzględnione zostały dwie dawki. Należy podkreślić, że w przypadku POChP wskazany do stosowania jest produkt leczniczy zawierający salmeterol/flutikazon w dawce 500/50 µg. Dawkowanie zalecane w POChP: Jedna inhalacja 2 razy na dobę. Jednakże analiza wykazu leków refundowanych wykazała, iż preparaty zawierające w jednym

<sup>6</sup> Wiśniewska N. Analiza efektywności klinicznej dla tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) stosowanego w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), Kraków 2014  
[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/206/AW/206\\_AW\\_OT\\_4350\\_33\\_Spiriva\\_Respimat\\_AKL\\_2014.11.04.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/206/AW/206_AW_OT_4350_33_Spiriva_Respimat_AKL_2014.11.04.pdf)  
 [stan na luty 2016]

opakowaniu salmeterol i flutikazon refundowane są we wskazaniach: Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli, niezależnie od wysokości dawki.

W badaniach *ARISE*, *SHINE*, *SPARK*, *CQVA149A2339* stosowano produkt złożony IND/GLY w dawce 110/50 µg raz dziennie podawany za pomocą inhalatora DPI. Natomiast w eksperymentach *Decramer 2014a*, *Decramer 2014b*, *Maleki-Yazdi 2014* oceniano produkt złożony UMEC/VIL w dawce 62,5/25 µg podawany raz dziennie również za pomocą inhalatora DPI. W powyższych badaniach przedstawione produkty złożone porównywane były z TIO podawanym w dawce 18 µg raz dziennie.

W badaniu *ILLUMINATE* oraz badaniu *LANTERN* porównano efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym TIO/IND w dawce 110/50 µg raz dziennie z FLU/SAL podawanym w dawce 1000/100 µg/dobę (500/50 µg/inhalację dwa razy dziennie). W badaniu *Hoshino 2015* zastosowano terapię skojarzoną TIO+IND (TIO: w dawce 18 µg raz dziennie, IND: w dawce 150 µg raz dziennie), która porównywana była z produktem złożonym w dawce 500/100 µg/dobę (250/50 µg/inhalację dwa razy dziennie). W jednym badaniu (*QUANTIFY*) porównano efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym, zawierającym IND/GLY w dawce 110/50 µg raz dziennie z interwencją polegającą na terapii skojarzonej pojedynczymi produktami: TIO w dawce 18 µg raz dziennie + FOR w dawce 12 µg dwa razy dziennie (TIO+FOR).

Natomiast w trzech badaniach (*Singh 2015*, *Donohue 2015a*, *Donohue 2015b*) porównano efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym UMEC/VIL w dawce 62,5/25 µg z produktem złożonym FLU/SAL w dawce 1000/100 µg/dobę (500/50 µg/inhalację dwa razy dziennie, 1 badanie) oraz w dawce 500/100 µg/dobę (250/50 µg/inhalację dwa razy dziennie, 2 badania). Z kolei badanie *DB2116961* dotyczyło porównania produktu złożonego UMEC/VIL w dawce 62,5/25 µg z terapią skojarzoną TIO + IND podawaną w następującym schemacie: TIO w dawce 18 µg raz dziennie + IND w dawce 150 µg. We wszystkich badaniach leki podawane były za pomocą inhalatora DPI.

Biorąc pod uwagę wyniki badania *ENERGITO* przedstawionego w Rozdziale 6.2 oraz w Rozdziale 8.5.2, w którym nie odnotowano różnic pomiędzy FLU/SAL w dawce 500/50 µg a FLU/SAL w dawce 250/50 µg podawanych dwa razy na dobę (odnośnie ich porównania z TIO/OLO), w analizie przyjęto założenie braku różnic pomiędzy FLU/SAL w dawce 500/50 µg a FLU/SAL w dawce 250/50 µg.

We wszystkich próbach klinicznych zakwalifikowanych do porównania pośredniego w trakcie trwania badania dozwolone było stosowanie leków ratunkowych, najczęściej salbutamolu (albuterolu). W większości badań dozwolone było stosowanie wGKS w stałych dawkach.

#### 5.1.4. Opis punktów końcowych w badaniach włączonych do porównania pośredniego metodą MTC

Należy podkreślić, że w badaniach zakwalifikowanych do porównania pośredniego poszukiwano i analizowano wyłącznie punkty końcowe, które uznano za homogenne pod względem definicji oraz okresu obserwacji z punktami końcowymi zidentyfikowanymi w badaniach włączonych do bezpośredniego porównania ocenianej interencji (TIO/OLO) z TIO. Charakterystyka punktów końcowych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim znajduje się w Rozdziale 12.8.

Przeprowadzona analiza punktów końcowych wskazała na możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego metodą MTC w zakresie następujących punktów końcowych oceniających skuteczność kliniczną:

- parametry spirometryczne:
  - wartość FEV<sub>1</sub> *trough* (analiza w trzech punktach czasowych: 12, 24-26, 52 tyg.);
  - wartość FVC *trough* (analiza w trzech punktach czasowych: 12, 24-26, 52 tyg.);
- nasilenie duszności wg wskaźnika TDI (analiza w trzech punktach czasowych: 12, 24-26, 52 tyg.);
- klinicznie istotna poprawa wskaźnika TDI (analiza w dwóch punktach czasowych: 12, 24-26 tyg.);



- zużycie leków ratunkowych w ciągu dnia (analiza w dwóch punktach czasowych: 12, 24-26 tyg.);
- zużycie leków ratunkowych w ciągu nocy (analiza w jednym punkcie czasowym: 24-26 tyg.);
- zużycie leków ratunkowych w ciągu doby (analiza w dwóch punktach czasowych: 12, 24-26 tyg.);
- jakość życia wg SGRQ (analiza w trzech punktach czasowych: 12, 24-26, 52 tyg.);
- istotna klinicznie poprawa jakości życia w skali SGRQ (analiza w dwóch punktach czasowych: 12, 24-26 tyg.);
- zaostrzenia POChP (analiza w jednym punkcie czasowym: 52 tyg.);
- zaostrzenia POChP ogółem, umiarkowane/poważne oraz poważne (analiza w jednym punkcie czasowym: 52 tyg.).

Przeprowadzona analiza punktów końcowych wskazała na możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego metodą MTC w zakresie następujących punktów końcowych oceniających bezpieczeństwo:

- utrata pacjentów z badania ogółem (analiza w dwóch punktach czasowych: 12, 52 tyg.);
- utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (analiza w dwóch punktach czasowych: 12, 52 tyg.);
- zgony (analiza w jednym punkcie czasowym: 52 tyg.);
- zdarzenia niepożądane ogółem (analiza w dwóch punktach czasowych: 12, 52 tyg.);
- ciężkie zdarzenia niepożądane (analiza w dwóch punktach czasowych: 12, 52/56 tyg.);
- poważne zdarzenia niepożądane (analiza w jednym punkcie czasowym: 12 tyg.);
- poszczególne zdarzenia niepożądane (analiza w dwóch punktach czasowych: 12, 52 tyg.).

Natomiast dla pozostałych punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu bezpośrednim TIO/OLO vs TIO nie było możliwe przeprowadzenia porównania pośredniego metodą MTC z powodu rozbieżności w definicjach punktów końcowych, odmiennych okresów raportowania danych bądź z powodu dostępności danych, dla których niemożliwe było przeprowadzenie odpowiednich obliczeń statystycznych (brak: SE, SD, 95% CI).

W przypadku badań przeprowadzonych na populacji azjatyckiej wykonana została analiza wrażliwości polegająca na uwzględnieniu wyników tych prac celem weryfikacji spójności uzyskanych wyników w populacji homogenicznej. W analizie wrażliwości zdecydowano się na przedstawienie wyników jedynie dla kilku wybranych punktów końcowych. W związku z powyższym w analizie wrażliwości zostaną przedstawione wyniki dla parametrów spirometrycznych (wartość FEV<sub>1</sub> *trough*, wartość FVC *trough*), nasilenia duszności wg wskaźnika TDI, zużycia leków ratunkowych w ciągu doby oraz kilku wybranych punktów oceniających bezpieczeństwo (utrata pacjentów z badania ogółem, utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, zgony, infekcje i zakażenia ogółem, zaburzenia układu nerwowego ogółem, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem, zapalenie nosa i gardła, infekcje górnych dróg oddechowych, POChP, bóle głowy).

W poniższych tabelach zestawiono szczegółową analizę punktów końcowych pod kątem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego metodą MTC. Pogrubionym drukiem wyróżniono punkty końcowe, dla których przeprowadzona została analiza pośrednia.

Tabela 61. Zestawienie punktów końcowych w badaniach włączonych do analizy (skuteczność kliniczna)

Badanie	Wartość FEV <sub>1</sub> trough	Wartość FVC trough	Inne**	Nasilenie duszności wg wskaźnika TDI	Klinicznie istotna poprawa wskaźnika TDI	Zużycie leków ratunkowych w ciągu dnia	Zużycie leków ratunkowych w ciągu nocy	Zużycie leków ratunkowych w ciągu doby	Jakość życia w skali SGRQ	Poprawa jakości życia w skali SGRQ istotna klinicznie	Inne *	Zaostrzenia POChP	Zaostrzenia ogółem, umiarkowane/poważne oraz
<b>Badania dotyczące porównania: TIO/OLO vs TIO</b>													
<b>TONADO1</b>	TAK (12, 24, 52)	TAK (12, 24, 52)	TAK	TAK (12, 24, 52)	TAK (24)	TAK (12, 24, 52 <sup>^^</sup> )	TAK (12 <sup>^^</sup> , 24, 52 <sup>^^</sup> )	TAK (12, 24, 52 <sup>^^</sup> )	TAK (12, 24, 52)	TAK (24)	TAK	TAK (52)	TAK (52)
<b>TONADO2</b>	TAK (12, 24, 52)	TAK (12, 24, 52)	TAK	TAK (12, 24, 52)	TAK (24)	TAK (12, 24, 52 <sup>^^</sup> )	TAK (12 <sup>^^</sup> , 24, 52 <sup>^^</sup> )	TAK (12, 24, 52 <sup>^^</sup> )	TAK (12, 24, 52)	TAK (24)	TAK	TAK (52)	TAK (52)
<b>OITEMTO1</b>	TAK (12)	TAK (12)	TAK	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12 <sup>^^</sup> )	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	TAK	-	-
<b>OITEMTO2</b>	TAK (12)	TAK (12)	TAK	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12 <sup>^^</sup> )	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	TAK	-	-
<b>Badania dotyczące porównania: TIO+FOR vs TIO</b>													
<b>Vogelmeier 2008</b>	-	-	nd	-	-	-	-	TAK (24&)	TAK (24)	-	nd	-	-
<b>Tashkin 2009</b>	TAK (12)	-	nd	TAK (12)	-	TAK (12)	TAK (12 <sup>^</sup> )	TAK (12 <sup>^</sup> )	TAK (12 <sup>^</sup> )	-	nd	-	-
<b>Badania dotyczące porównania: TIO+SAL vs TIO</b>													
<b>Aaron 2007</b>	TAK (20) <sup>^</sup> TAK (52)	-	nd	-	-	-	-	-	TAK (20) <sup>^</sup> TAK (52)	-	nd	TAK (52)	TAK (52)
<b>Badania dotyczące porównania: TIO+IND vs TIO</b>													
<b>INTRUST-1</b>	TAK (12)	-	nd	-	-	-	-	TAK (12)	-	-	nd	-	-
<b>INTRUST-2</b>	TAK (12)	-	nd	-	-	-	-	TAK (12)	-	-	nd	-	-
<b>Hoshino 2014</b>	-	-	nd	-	-	-	-	-	TAK (12) <sup>§</sup>	-	nd	-	-
<b>Badania dotyczące porównania: FLU/SAL vs TIO</b>													
<b>Cazzola 2007</b>	TAK (12)	-	nd	-	-	-	-	TAK (12)	-	-	nd	-	-
<b>INSPIRE</b>	-	-	nd	-	-	-	-	-	TAK (56)	-	nd	-	-
<b>SCO40034</b>	-	-	nd	TAK (12)	-	-	-	TAK (12)	-	-	nd	-	-

## Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respiamat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Badanie	Wartość FEV <sub>1</sub> trough	Wartość FVC trough	Inne**	Nasilenie duszności wg wskaźnika TDI	Klinicznie istotna poprawa wskaźnika TDI	Zużycie leków ratunkowych w ciągu dnia	Zużycie leków ratunkowych w ciągu nocy	Zużycie leków ratunkowych w ciągu doby	Jakość życia w skali SGRQ	Poprawa jakości życia w skali SGRQ istotna klinicznie	Inne *	Zaostrzenia POChP	Zaostrzenia ogółem, umiarkowane/poważne oraz poważne
Hoshino 2013	-	-	nd	-	-	-	-	-	TAK (16&)	-	nd	-	-
<b>Badania dotyczące porównania: IND/GLY vs TIO</b>													
ARISE	TAK (12, 24, 52)	TAK (12, 24, 52)	nd	-	-	-	-	-	-	-	nd	-	-
SHINE	TAK (12, 26)	TAK (12, 26)	nd	TAK (12, 26)	TAK (26)	TAK (26)	TAK (26)	TAK (12, 26)	TAK (12, 26)	TAK (26)	nd	-	-
SPARK	TAK (12, 26, 52)	TAK (12, 26, 52)	nd	-	-	-	-	-	TAK (12, 26, 52)	TAK (12, 26)	nd	-	TAK (52)
CQVA149A2339	-	-	-	-	-	-	-	-	TAK (52)	-	nd	-	-
<b>Badania dotyczące porównania: UMEC/VIL vs TIO</b>													
Decramer 2014a	TAK (12, 24)	TAK (12, 24)	nd	TAK (12, 24)	TAK (12, 24)	-	-	TAK (24)	TAK (12, 24)	TAK (24)	nd	-	-
Decramer 2014b	TAK (12, 24)	TAK (12, 24)	nd	TAK (12, 24)	TAK (12, 24)	-	-	TAK (24)	TAK (12, 24)	TAK (24)	nd	-	-
Maleki-Yazdi 2014	TAK (12, 24)	TAK (12, 24)	nd	-	-	-	-	TAK (24)	TAK (12, 24)	TAK (12, 24)	nd	-	-
<b>Badania dotyczące porównania: IND/GLY vs FLU/SAL</b>													
ILLUMINATE	TAK (12, 26)	TAK (12, 26)	nd	TAK (12, 26)	TAK (26)	TAK (12, 26)	-	TAK (12, 26)	TAK (12, 26)	TAK (12, 26)	nd	-	-
LANTERN	TAK (12, 26)	TAK (12, 26)	nd	TAK (12, 26)	-	-	-	TAK (26)	TAK (12, 26)	-	nd	-	-
<b>Badania dotyczące porównania: TIO+IND vs FLU/SAL</b>													
Hoshino 2015	-	-	nd	-	-	-	-	-	TAK (16&)	-	nd	-	-
<b>Badania dotyczące porównania: IND/GLY vs TIO+FOR</b>													
QUANTIFY	TAK (12, 26)	TAK (12, 26)	nd	TAK (26)	TAK (26)	-	-	-	TAK (12, 26)	TAK (26)	nd	-	-
<b>Badania dotyczące porównania: UMEC/VIL vs FLU/SAL</b>													

**Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)**

Badanie	Wartość FEV <sub>1</sub> trough	Wartość FVC trough	Inne**	Nasilenie duszności wg wskaźnika TDI	Klinicznie istotna poprawa wskaźnika TDI	Zużycie leków ratunkowych w ciągu dnia	Zużycie leków ratunkowych w ciągu nocy	Zużycie leków ratunkowych w ciągu doby	Jakość życia w skali SGRQ	Poprawa jakości życia w skali SGRQ istotna klinicznie	Inne *	Zaostrzenia POChP	Zaostrzenia ogółem, umiarkowane/poważne oraz
	TAK (12)	TAK (12)	nd	TAK (12)	-	-	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	-	nd	-	-
<i>Singh 2015</i>	TAK (12)	TAK (12)	nd	TAK (12)	-	-	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	-	nd	-	-
<i>Donohue 2015a</i>	TAK (12)	TAK (12)	nd	TAK (12)	-	-	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	-	nd	-	-
<i>Donohue 2015b</i>	TAK (12)	TAK (12)	nd	TAK (12)	-	-	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	-	nd	-	-
<b>DB2116961</b>	<b>TAK (12)</b>	<b>-</b>	<b>nd</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>nd</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

**Badania dotyczące porównania: UMEC/VIL vs TIO+IND**

\* Ocena poszczególnych komponentów w skali SGRQ

\*\* Punkty z zakresu oceny parametrów spirometrycznych ( FEV<sub>1</sub> peak 0-3, FEV<sub>1</sub> AUC0-3, FVC peak 0-3, FVC AUC0-3)

nd – oznacza brak wspólnych punktów końcowych

^ Nie uwzględniony w analizie z powodu braku informacji potrzebnych do obliczenia SE (SD)

^^ Nie przeprowadzono analizy z powodu braku oceny punktu końcowego w innych badaniach w 52-tyg. okresie leczenia

& Wynik przedstawiono w postaci mediany

§ Nie uwzględniony w analizie (populacja azjatycka), nie uwzględniony w analizie wrażliwości ponieważ przedstawiono w niej kilka wybranych punktów końcowych

Tabela 62. Zestawienie punktów końcowych w badaniach włączonych do analizy (bezpieczeństwo)

Badanie	Utrata z badania (ogółem)		Utrata z powodu AEs		Aes związane z leczeniem		Zgony		SAEs	Poważne Aes	Zapalenie nosa i gardła	Infekcje górnych dróg odd.	Ból głowy	POChP	Duszności	Kaszel	Ból pleców	Wybrane punkty uwzględnione w analizie wrażliwości&	
	TAK (52)	TAK (52)	TAK (52)	TAK (52)*	TAK (52)	TAK (52)	TAK (52)	TAK (52)	TAK (52)	TAK (52)^	TAK (52)^	TAK (52)^	TAK (52)^	TAK (52)^	TAK (52)^	TAK (52)^	TAK (52)^	TAK (52)^	TAK (52)
<b>Badania dotyczące porównania: TIO/OLO vs TIO</b>																			
TONADO1^^	TAK (52)	TAK (52)	TAK (52)	TAK (52)*	TAK (52)	TAK (52)	TAK (52)	TAK (52)	TAK (52)	TAK (52)^	TAK (52)^	TAK (52)^	TAK (52)^	TAK (52)^	TAK (52)^	TAK (52)^	TAK (52)^	TAK (52)^	TAK (52)
TONADO2^^	TAK (52)	TAK (52)	TAK (52)	TAK (52)*	TAK (52)	TAK (52)	TAK (52)	TAK (52)	TAK (52)	TAK (52)^	TAK (52)^	TAK (52)^	TAK (52)^	TAK (52)^	TAK (52)^	TAK (52)^	TAK (52)^	TAK (52)^	TAK (52)
OITEMT01	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)*	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	-
OITEMT02	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)*	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	-
<b>Badania dotyczące porównania: TIO+FOR vs TIO</b>																			
Vogelmeier 2008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tashkin 2009	TAK (12)	TAK (12)	-	-	-	TAK (12)	-	-	-	TAK (12)	TAK (12)	-	TAK (12)	TAK (12)	-	TAK (12)	-	-	-
<b>Badania dotyczące porównania: TIO+SAL vs TIO</b>																			
Aaron 2007	TAK (52)	TAK (52)	TAK (52)	-	-	TAK (52)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Badania dotyczące porównania: TIO+IND vs TIO</b>																			
INTRUST-1	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	-	-	TAK (12)	-	-	-	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	-	TAK (12)	TAK (12)	-	-	-
INTRUST-2	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	-	-	TAK (12)	-	-	-	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	-	TAK (12)	TAK (12)	-	-	-
Hoshino 2014	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Badania dotyczące porównania: FLU/SAL vs TIO</b>																			
Cazzola 2007	TAK (12)	-	TAK (12)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
INSPIRE	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-



## Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Badanie	Utrata z badania (ogółem)		Aes z powodu AEs		Aes związane z leczeniem		Zgony	SAEs	Poważne Aes	Zapalenie nosa i gardła	Infekcje górnych dróg odd.	Ból głowy	POChP	Duszności	Kaszel	Ból pleców	Wybrane punkty uwzględnione w analizie wrażliwości
	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)											
SCO40034	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	-	-	-	TAK (12)	-	TAK (12)	-	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	-
Hoshino 2013	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Badania dotyczące porównania: IND/GLY vs TIO																	
ARISE	TAK (52)	TAK (52)	TAK (52)	TAK (52)	TAK (52)	TAK (52)	TAK (52)	-	-	TAK (52)\$	TAK (52)\$	TAK (52)\$	-	-	-	-	TAK (52)
SHINE	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SPARK	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CQVA149A233 <sup>9a</sup>	TAK (52)	TAK (52)	TAK (52)	TAK (52)	TAK (52)	TAK (52)	TAK (52)	-	-	TAK (52)	TAK (52)	TAK (52)	TAK (52)	TAK (52)	TAK (52)	TAK (52)	-
Badania dotyczące porównania: UMEC/VIL vs TIO																	
Decramer 2014a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Decramer 2014b	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Maleki-Yazdi 2014	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Badania dotyczące porównania: IND/GLY vs FLU/SAL																	
ILLUMINATE	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LANTERN	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Badania dotyczące porównania: TIO+IND vs FLU/SAL																	
Hoshino 2015	TAK (16)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Badania dotyczące porównania: IND/GLY vs TIO+FOR																	
QUANTIFY	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Badania dotyczące porównania: UMEC/VIL vs FLU/SAL																	
Singh 2015	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)*	TAK (12)*	TAK (12)	-	-	TAK (12)	-	TAK (12)	-	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)	-

Badanie	Utrata z badania (ogółem m)	Utrata z powodu AEs	Aes z powiązaniem z leczeniem	Zgony	SAEs	Poważne Aes	Zapalenie nosa i gardła	Infekcje górnych dróg odd.	Ból głowy	POChP	Duszności	Kaszel	Ból pleców	Wybrane punkty uwzględnione w analizie wrażliwości
<i>Donohue 2015a</i>	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)*	TAK (12)*	TAK (12)	-	TAK (12)	-	TAK (12)	TAK (12)*	-	-	-	-
<i>Donohue 2015b</i>	TAK (12)	TAK (12)	TAK (12)*	TAK (12)*	TAK (12)	-	TAK (12)	-	TAK (12)	TAK (12)*	-	-	-	-
<b>Badania dotyczące porównania: UMEC/VIL vs TIO+IND</b>														
<i>DB2116961</i>	TAK (12)	TAK (12)	-	TAK (12)	TAK (12)	-	TAK (12)	-	TAK (12)	-	-	TAK (12)	TAK (12)	-

\* Analiza pośrednia metodą MTC niemożliwa do przeprowadzenia (brak przejść)

^ Brak analizowanego punktu końcowego w innych badaniach z 52-tyg. okresem obserwacji

\$ Nieuwzględniony w analizie (populacja azjatycka), nieuwzględniony w analizie wrażliwości ponieważ przedstawiono w niej kilka wybranych punktów końcowych & infekcje i zakażenia ogółem, zaburzenia układu nerwowego ogółem oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem, grypa

^ Dodatkowo dla badań: *TONADO1*, *TONADO2*, *CQVA149A2339* uwzględniono następujące punkty z zakresu analizy bezpieczeństwa: grypa oraz nadciśnienie tętnicze (*ARISE* – grypa)

### 5.1.5. Wnioski

Na podstawie przeprowadzonej oceny homogeniczności badań wykazano, że większość włączonych do porównania pośredniego badań jest zbieżna w zakresie populacji oraz metodyki i pozwala na przeprowadzenie porównania pośredniego w zakresie wspólnych punktów końcowych skuteczności i bezpieczeństwa.

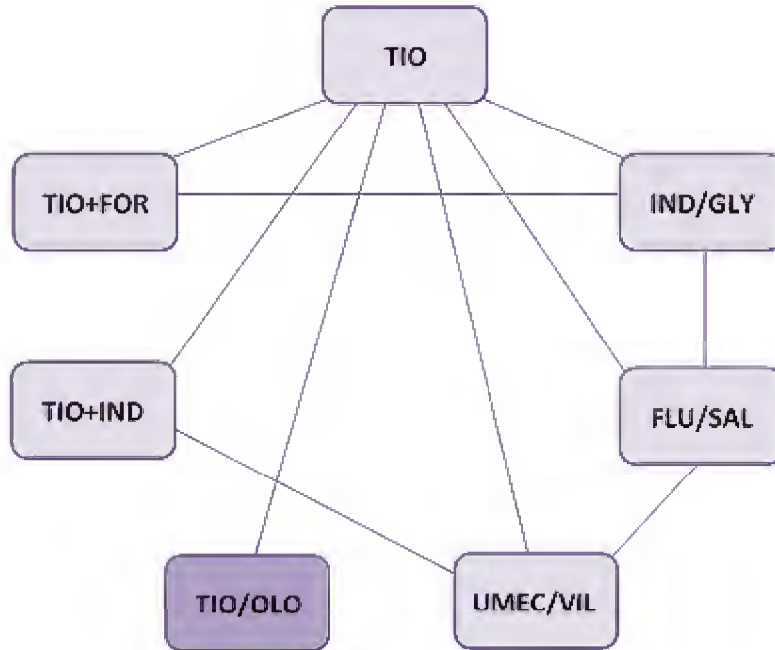
Większość badań dotyczyła populacji pacjentów z POChP w stopniu nasilenia od umiarkowanego do ciężkiego lub do bardzo ciężkiego. Wyjątek stanowią 2 badania: *Cazzola 2007* oraz *SPARK*, które obejmowały pacjentów z ciężką oraz bardzo ciężką postacią POChP (stopień III i IV). Badanie *Vogelmeier 2008* obejmowało pacjentów z umiarkowaną postacią POChP. Autorzy raportu za zasadne uznali przeprowadzenie analizy statystycznej łącznie dla populacji pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do ciężkiego lub bardzo ciężkiego (stopień II-III/IV) oraz dla populacji pacjentów z POChP w stopniu zaawansowania od ciężkiego do bardzo ciężkiego (stopień III i IV). Bowiem duża liczba zidentyfikowanych badań (m.in. *TONADO1*, *TONADO2*, *DB2116961*, *Decramer 2014a*, *Decramer 2014b*, *Maleki-Yazdi 2014*, *Tashkin 2009*) przeprowadzona jest w populacji pacjentów z POChP w stopniu od umiarkowanej do bardzo ciężkiej. Dlatego też populacja w badaniach dla ocenianej interwencji zawiera się w populacji z badania *Cazzola 2007* oraz badania *SPARK*.

Większość badań została przeprowadzona w populacji, w której większość stanowili pacjenci o rasie kaukaskiej. Wyjątek stanowią badania: *ARISE*, *Hoshino 2014*, *Hoshino 2013*, *Hoshino 2015*, które przeprowadzone zostały wyłącznie w populacji azjatyckiej. Natomiast w badaniu *LANTERN* odsetek populacji azjatyckiej przekraczał 80%. W porównaniu pośrednim przeprowadzonym metodą MTC nie uwzględniono badań przeprowadzonych w przeważającej części (powyżej 80%) na populacji azjatyckiej (*ARISE*, *LANTERN*, *Hoshino 2014*, *Hoshino 2013*, *Hoshino 2015*), w celu zachowania wiarygodności zewnętrznej porównań. Jest to uzasadnione poprzez zapisy znajdujące się w charakterystyce produktu leczniczego Spiolto® Respimat®, które wskazują że „porównanie danych farmakokinetycznych w obrębie i między różnymi badaniami z zastosowaniem olodaterolu wykazało tendencję do większej ekspozycji układowej u Japończyków i innych mieszkańców Azji niż u przedstawicieli rasy kaukaskiej”. W przypadku badań przeprowadzonych na populacji azjatyckiej wykonana została analiza wrażliwości polegająca na uwzględnieniu wyników tych prac celem weryfikacji spójności uzyskanych wyników w populacji homogenicznej.

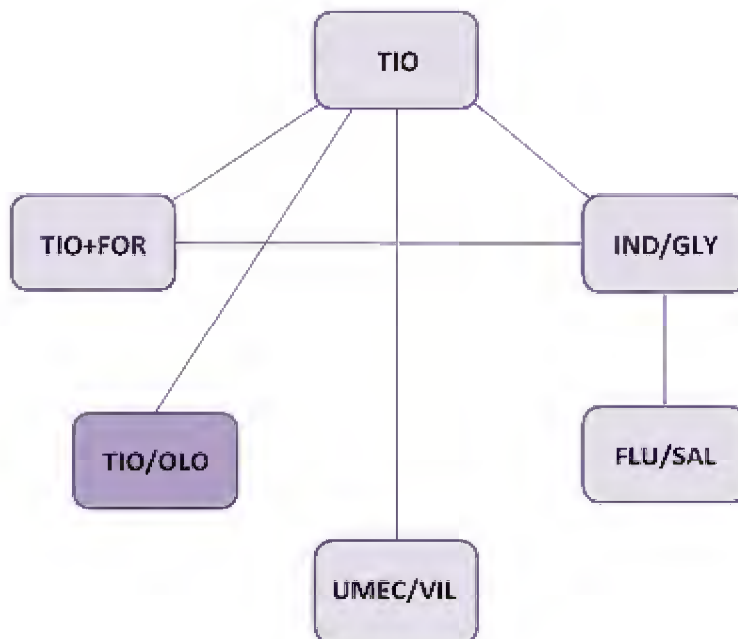
### 5.2. Wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego metodą MTC

Na poniższych rysunkach przedstawiono diagramy potencjalnych sieci przejść dla badań włączonych do porównania pośredniego w trzech okresach obserwacji (12 tyg. 24-26 tyg. oraz 52-56 tyg.). Natomiast w Załączniku 12.3 przedstawiono sieci połączeń dla poszczególnych punktów końcowych.

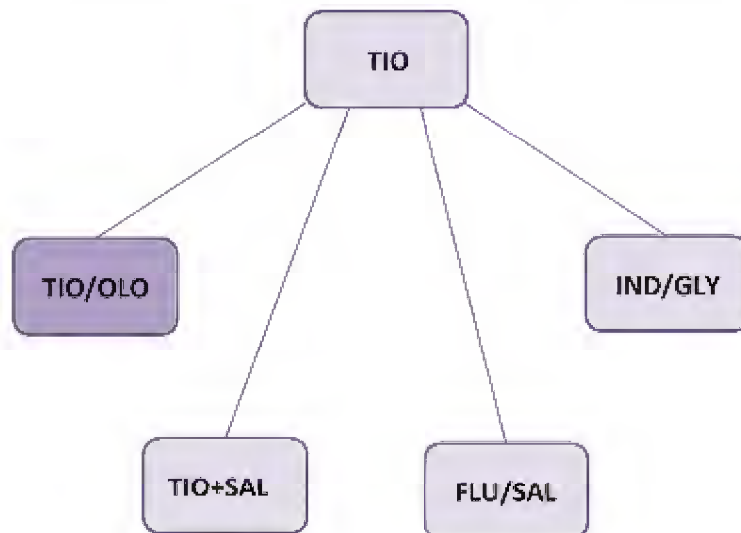
**Diagram potencjalnych przejść pomiędzy interwencjami [12 tyg.]**



**Diagram potencjalnych przejść pomiędzy interwencjami [24/26 tyg.]**



## Diagram potencjalnych przejść pomiędzy interwencjami [52/56 tyg.]



### 5.2.1. Skuteczność kliniczna

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej (MTC) dotyczącej porównania skuteczności tiotropium i olodaterolu w jednym inhalatorze w dawce 5/5 µg i komparatorów (TIO, TIO+FOR, TIO+SAL, TIO+IND, IND/GLY oraz UMEC/VIL).

Szczegółowe dane jednostkowe dla analizowanych punktów końcowych zestawiono w tabelach znajdujących się w Załączniku do niniejszej analizy (Rozdział 12.6).

#### 5.2.1.1. Wartość FEV<sub>1</sub> trough

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej skuteczności TIO/OLO z komparatorami dla wartości FEV<sub>1</sub> trough w trzech okresach obserwacji: 12 tyg., 24-26 tyg. oraz 52 tyg.

Tabela 63. FEV<sub>1</sub> trough - wyniki porównania pośredniego

TIO/OLO vs	FEV <sub>1</sub> trough (12 tyg.)	FEV <sub>1</sub> trough (24-26 tyg.)	FEV <sub>1</sub> trough (52 tyg.)
	MD (95% CI)		
TIO+FOR	0,017 (-0,031; 0,057)	0,054 (-0,028; 0,137)	-
TIO+SAL	-	-	0,028 (-0,329; 0,384)
TIO+IND	-0,023 (-0,054; 0,005)	-	-
FLU/SAL	<b>0,056 (0,023; 0,085)*</b>	<b>0,090 (0,004; 0,173)*</b>	-
IND/GLY	<b>-0,034 (-0,067; -0,006)</b>	-0,013 (-0,070; 0,043)	-0,001 (-0,028; 0,026)
UMEC/VIL	<b>-0,035 (-0,065; -0,008)</b>	-0,032 (-0,084; 0,026)	-
TIO	<b>0,056 (0,034; 0,075)*</b>	<b>0,061 (0,021; 0,101)*</b>	<b>0,059 (0,041; 0,077)*</b>
GRADE	Niska	Niska	Niska
Wybrany model	Losowy	Losowy	Stały

\*Wynik istotny statystycznie na korzyść TIO/OLO



Wykazano istotną statystycznie przewagę ocenianej interwencji nad FLU/SAL oraz TIO w zakresie wartości FEV<sub>1</sub> *trough* po 12 oraz 24-26 tygodniach leczenia. Istotną statystycznie przewagę TIO/OLO nad TIO odnotowano również w najdłuższym okresie leczenia – po 52 tyg. Uzyskano również znamienne statystyczną różnicę pomiędzy TIO/OLO a dwoma produktami złożonymi (IND/GLY oraz UMEC/VIL) po 12 tygodniu leczenia na korzyść komparatorów. Dla pozostałych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

### 5.2.1.2. Wartość FVC *trough*

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej skuteczności TIO/OLO z komparatorami dla wartości FVC *trough* w trzech okresach obserwacji: 12 tyg., 24-26 tyg. oraz 52 tyg. W przypadku analizy tego punktu końcowego nie były dostępne dane dla dwóch komparatorów: TIO+SAL oraz TIO+IND.

Tabela 64. FVC *trough* - wyniki porównania pośredniego

TIO/OLO vs	FVC <i>trough</i> (12 tyg.)	FVC <i>trough</i> (24-26 tyg.)	FVC <i>trough</i> (52 tyg.)
	MD (95% CI)		
TIO+FOR	0,046 (-0,062; 0,157)	0,051 (-0,02; 0,121)	-
TIO+SAL	-	-	-
TIO+IND	-	-	-
FLU/SAL	<b>0,113 (0,042; 0,191)*</b>	<b>0,172 (0,091; 0,254)*</b>	-
IND/GLY	-0,06 (-0,125; 0,01)	-0,023 (-0,073; 0,025)	-0,015 (-0,073; 0,043)
UMEC/VIL	-0,061 (-0,123; 0,006)	-0,033 (-0,085; 0,019)	-
<b>TIO</b>	<b>0,065 (0,027; 0,11)*</b>	<b>0,075 (0,04; 0,109)*</b>	<b>0,085 (0,048; 0,122)*</b>
GRADE	Niska	Niska	Niska
Wybrany model	Losowy	Stały	Stały

\*Wynik istotny statystycznie na korzyść TIO/OLO

Wykazano istotną statystyczną przewagę ocenianej interwencji nad FLU/SAL oraz TIO w zakresie wartości FVC *trough* po 12 oraz 24-26 tygodniach leczenia. Istotną statystycznie przewagę TIO/OLO nad TIO odnotowano również w najdłuższym okresie leczenia – po 52 tyg. Dla pozostałych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

### 5.2.1.3. Nasilenie duszności wg TDI

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej skuteczności TIO/OLO z komparatorami dla punktu końcowego: nasilenie duszności wg wskaźnika TDI w trzech okresach obserwacji: 12 tyg., 24-26 tyg. oraz 52 tyg. W przypadku analizy tego punktu końcowego nie były dostępne dane dla jednego komparatora: TIO+IND.

Tabela 65. Nasilenie duszności wg TDI – wyniki porównania pośredniego

TIO/OLO vs	TDI (12 tyg.)	TDI (24-26 tyg.)	TDI (52 tyg.)
	MD (95% CI)		
TIO+FOR	0,433 (-0,439; 1,296)	0,232 (-0,403; 0,863)	-
TIO+SAL	-	-	0,703 (-0,238; 1,644)
TIO+IND	-	-	-
FLU/SAL	0,271 (-0,220; 0,773)	0,613 (-0,069; 1,288)	-
IND/GLY	-0,199 (-0,697; 0,292)	-0,149 (-0,604; 0,309)	-
UMEC/VIL	0,128 (-0,350; 0,596)	0,337 (-0,192; 0,864)	-
<b>TIO</b>	<b>0,500 (0,224; 0,777)*</b>	<b>0,362 (0,097; 0,628)*</b>	<b>0,325 (0,048; 0,598)*</b>

TIO/OLO vs	TDI (12 tyg.)	TDI (24-26 tyg.)	TDI (52 tyg.)
	MD (95% CI)		
<b>GRADE</b>	Niska	Niska	Niska
<b>Wybrany model</b>	Losowy	Stały	Stały

\*Wynik istotny statystycznie na korzyść TIO/OLO

Wykazano istotną statystyczną przewagę ocenianej interwencji nad TIO w zakresie nasilenia duszności wg wskaźnika TDI po 12, 24-26 oraz 52 tygodniach leczenia. Dla pozostałych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

#### 5.2.1.4. Klinicznie istotna poprawa wskaźnika TDI

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej skuteczności TIO/OLO z komparatorami dla punktu końcowego: uzyskanie klinicznie istotnej poprawy wskaźnika TDI zdefiniowanej jako wzrost wskaźnika TDI o przynajmniej 1 punkt, w dwóch obserwacjach: 12 tyg. oraz 24-26 tyg. W przypadku analizy tego punktu końcowego nie były dostępne dane dla dwóch komparatorów: TIO+SAL oraz TIO+IND.

Tabela 66. Klinicznie istotna poprawa wskaźnika TDI – wyniki porównania pośredniego

TIO/OLO vs	TDI > 1 pkt. (12 tyg.)	TDI > 1 pkt. (24-26 tyg.)
	OR (95% CI)	
TIO+FOR	-	1,073 (0,437; 2,661)
TIO+SAL	-	-
TIO+IND	-	-
FLU/SAL	-	1,272 (0,500; 3,255)
IND/GLY	-	0,810 (0,403; 1,617)
UMEC/VIL	1,200 (0,508; 2,816)	1,134 (0,622; 2,062)
TIO	1,703 (0,919; 3,118)	1,189 (0,798; 1,772)
<b>GRADE</b>	Niska	Niska
<b>Wybrany model</b>	Losowy	Losowy

Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MTC wskazano na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorami w częstości uzyskania klinicznie istotnej poprawy wskaźnika TDI zdefiniowanej jako wzrost wskaźnika TDI o przynajmniej 1 punkt.

#### 5.2.1.5. Zużycie leków ratunkowych w ciągu dnia, nocy oraz doby

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej skuteczności TIO/OLO z komparatorami dla punktu końcowego: zużycie leków ratunkowych w ciągu dnia w dwóch okresach obserwacji: 12 tyg. oraz 24-26 tyg. W przypadku analizy tego punktu końcowego nie były dostępne dane dla trzech komparatorów: TIO+SAL, TIO+IND, UMEC/VIL.

Tabela 67. Zużycie leków ratunkowych w ciągu dnia – wyniki porównania pośredniego

TIO/OLO vs	Zużycie leków ratunkowych w ciągu dnia (12 tyg.)	Zużycie leków ratunkowych w ciągu dnia (24-26 tyg.)
	MD (95% CI)	
TIO+FOR	<b>-0,624 (-0,890; -0,360)*</b>	-
TIO+SAL	-	-
TIO+IND	-	-
FLU/SAL	-	-0,270 (-0,542; 0,002)

TIO/OLO vs	Zużycie leków ratunkowych w ciągu dnia (12 tyg.)	Zużycie leków ratunkowych w ciągu dnia (24-26 tyg.)
	MD (95% CI)	
IND/GLY	-	0,050 (-0,140; 0,238)
UMEC/VIL	-	-
<b>TIO</b>	<b>-0,256 (-0,338; -0,173)*</b>	<b>-0,230 (-0,338; -0,121)*</b>
<b>GRADE</b>	Niska	Niska
<b>Wybrany model</b>	Stały	Stały

\*Wynik istotny statystycznie na korzyść TIO/OLO

Wykazano istotną statystyczną przewagę ocenianej interwencji nad TIO+FOR w zakresie zużycia leków ratunkowych w ciągu dnia po 12 tygodniach leczenia oraz nad TIO w zakresie zużycia leków ratunkowych w ciągu dnia po 12 oraz 24-26 tygodniach leczenia. Dla pozostałych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej skuteczności TIO/OLO w porównaniu z komparatorami dla punktu końcowego: zużycie leków ratunkowych w ciągu nocy dla jednego okresu obserwacji: 24-26 tyg. W przypadku analizy tego punktu końcowego możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego względem dwóch komparatorów: IND/GLY oraz TIO.

**Tabela 68. Zużycie leków ratunkowych w ciągu nocy – wyniki porównania pośredniego**

TIO/OLO vs	Zużycie leków ratunkowych w ciągu nocy (24-26 tyg.)
	MD (95% CI)
TIO+FOR	-
TIO+SAL	-
TIO+IND	-
FLU/SAL	-
IND/GLY	-0,171 (-0,482; 0,142)
UMEC/VIL	-
<b>TIO</b>	<b>-0,431 (-0,580; -0,284)*</b>
<b>GRADE</b>	Niska
<b>Wybrany model</b>	Stały

\*Wynik istotny statystycznie na korzyść TIO/OLO

Wykazano istotną statystyczną przewagę ocenianej interwencji nad TIO w zakresie zużycia leków ratunkowych w ciągu nocy po 24-26 tygodniach leczenia. Dla porównania z IND/GLY nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej skuteczności TIO/OLO w porównaniu z komparatorami dla punktu końcowego: zużycie leków ratunkowych w ciągu doby w dwóch okresach obserwacji: 12 tyg. oraz 24-26 tyg. W przypadku analizy tego punktu końcowego nie były dostępne dane dla dwóch komparatorów: TIO+FOR, TIO+SAL.

**Tabela 69. Zużycie leków ratunkowych w ciągu doby – wyniki porównania pośredniego**

TIO/OLO vs	Zużycie leków ratunkowych w ciągu dnia (12 tyg.)	Zużycie leków ratunkowych w ciągu dnia (24-26 tyg.)
	MD (95% CI)	
TIO+FOR	-	-
TIO+SAL	-	-
TIO+IND	0,035 (-0,406; 0,504)	-

TIO/OLO vs	Zużycie leków ratunkowych w ciągu dnia (12 tyg.)	Zużycie leków ratunkowych w ciągu dnia (24-26 tyg.)
	MD (95% CI)	
FLU/SAL	<b>-0,428 (-0,843; -0,031)*</b>	<b>-0,498 (-0,983; -0,011)*</b>
IND/GLY	-0,166 (-0,577; 0,236)	-0,108 (-0,468; 0,248)
UMEC/VIL	-0,298 (-0,764; 0,153)	-0,105 (-0,422; 0,210)
TIO	<b>-0,708 (-0,948; -0,470)*</b>	<b>-0,648 (-0,882; -0,416)*</b>
GRADE	Niska	Niska
Wybrany model	Losowy	Stały

\*Wynik istotny statystycznie na korzyść TIO/OLO

Wykazano istotną statystycznie przewagę ocenianej interwencji nad FLU/SAL oraz TIO odnośnie zużycia leków ratunkowych w ciągu doby po 12 oraz 24-26 tygodniach leczenia. Dla pozostałych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

#### 5.2.1.6. Jakość życia wg SGRQ

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej skuteczności TIO/OLO z komparatorami dla punktu końcowego: ocena jakości życia w trzech okresach obserwacji: 12 tyg., 24-26 tyg. oraz 52 tyg. W przypadku analizy tego punktu końcowego nie były dostępne dane dla jednego komparatora: TIO+IND.

Tabela 70. Jakość życia wg SGRQ – wyniki porównania pośredniego

TIO/OLO vs	Jakość życia w skali SGRQ (12 tyg.)	Jakość życia w skali SGRQ (24-26 tyg.)	Jakość życia w skali SGRQ (52-56 tyg.)
	MD (95% CI)		
TIO+FOR	0,562 (-1,397; 2,529)	-0,151 (-2,772; 2,552)	-
TIO+SAL	-	-	1,344 (-2,712; 5,370)
TIO+IND	-	-	-
FLU/SAL	0,820 (-0,663; 2,296)	-0,622 (-4,144; 2,920)	1,584 (-2,489; 5,756)
IND/GLY	0,923 (-0,320; 2,163)	0,610 (-1,585; 2,872)	1,516 (-1,966; 4,764)
UMEC/VIL	0,539 (-0,764; 1,838)	-0,210 (-2,699; 2,000)	-
TIO	<b>-1,522 (-2,387; -0,662)*</b>	-1,240 (-2,892; 0,417)	-0,487 (-2,819; 1,897)
GRADE	Niska	Niska	Niska
Wybrany model	Stały	Losowy	Losowy

\*Wynik istotny statystycznie na korzyść TIO/OLO

Wykazano istotną statystycznie przewagę ocenianej interwencji nad TIO w zakresie oceny jakości życia po 12 tygodniach leczenia. Dla pozostałych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

#### 5.2.1.7. Poprawa jakości życia w skali SGRQ istotna klinicznie

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej skuteczności TIO/OLO z komparatorami dla punktu końcowego: uzyskanie istotnej klinicznie poprawy jakości życia pacjentów wg SGRQ, zdefiniowanej jako  $\geq 4$  punktową redukcję wg kwestionariusza SGRQ, w dwóch obserwacjach: 12 tyg. oraz 24-26 tyg. W przypadku analizy tego punktu końcowego nie były dostępne dane dla dwóch komparatorów: TIO+SAL, TIO+IND.

Tabela 71. Poprawa jakości życia w skali SGRQ istotna klinicznie - wyniki porównania pośredniego

TIO/OLO vs	Poprawa jakości życia w skali SGRQ istotna klinicznie (12 tyg.)	Poprawa jakości życia w skali SGRQ istotna klinicznie (24-26 tyg.)
------------	---	--

	OR (95% CI)	
TIO+FOR	-	1,283 (0,684; 2,416)
TIO+SAL	-	-
TIO+IND	-	-
FLU/SAL	1,157 (0,696; 1,925)	1,377 (0,701; 2,702)
IND/GLY	1,137 (0,798; 1,615)	1,072 (0,691; 1,662)
UMEC/VIL	1,105 (0,748; 1,632)	1,276 (0,849; 1,999)
TIO	<b>1,560 (1,171; 2,076)*</b>	<b>1,427 (1,042; 1,952)*</b>
GRADE	Niska	Niska
Wybrany model	Stały	Losowy

\*Wynik istotny statystycznie na korzyść TIO/OLO

Wykazano istotną statystycznie przewagę ocenianej interwencji nad TIO w częstości wystąpienia poprawy jakości życia wg SGRQ po 12 oraz 24-26 tygodniach leczenia. Dla pozostałych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

#### 5.2.1.8. Zaostrzenia POChP

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej skuteczności TIO/OLO z komparatorami dla punktu końcowego: częstość występowania zaostrzeń ogółem dla jednego okresu obserwacji: 52 tyg. W przypadku analizy tego punktu końcowego możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego względem dwóch komparatorów: TIO+SAL oraz TIO.

Tabela 72. Częstość występowania zaostrzeń ogółem - wyniki porównania pośredniego

TIO/OLO vs	Częstość występowania zaostrzeń ogółem (52 tyg.)	
	OR (95% CI)	
TIO+FOR	-	
TIO+SAL	0,864 (0,526; 1,412)	
TIO+IND	-	
FLU/SAL	-	
IND/GLY	-	
UMEC/VIL	-	
TIO	0,952 (0,788; 1,145)	
GRADE	Niska	
Wybrany model	Stały	

Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MTC wskazano na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorami w częstości występowania zaostrzeń ogółem podczas 52-tyg. okresu leczenia.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej skuteczności TIO/OLO z komparatorami dla punktu końcowego: częstość występowania zaostrzeń (ogółem, umiarkowanych/poważnych oraz poważnych) dla jednego okresu obserwacji: 52 tyg. W przypadku analizy tego punktu końcowego możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego względem trzech komparatorów: TIO+SAL, IND/GLY oraz TIO.

Tabela 73. Zaostrzenia ogółem, umiarkowane/poważne, poważne - wyniki porównania pośredniego

TIO/OLO vs	Zaostrzenia ogółem (52 tyg.)	Zaostrzenia umiarkowane/poważne	Zaostrzenia poważne
		(52 tyg.)	(52 tyg.)
MD (95% CI)			



TIO/OLO vs	Zaostrzenia ogółem (52 tyg.)	Zaostrzenia umiarkowane/poważne (52 tyg.)	Zaostrzenia poważne (52 tyg.)
	MD (95% CI)		
TIO+FOR	-	-	-
TIO+SAL	0,843 (0,623; 1,140)	-	1,360 (0,750; 2,478)
TIO+IND	-	-	-
FLU/SAL	-	-	-
IND/GLY	-	1,021 (0,784; 1,327)	-
UMEC/VIL	-	-	-
TIO	0,918 (0,779; 1,081)	0,911 (0,726; 1,139)	1,129 (0,746; 1,707)
GRADE	Niska	Niska	Niska
Wybrany model	Stały	Stały	Stały

Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MTC wskazano na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorami w ocenie niniejszego punktu końcowego podczas 52-tyg. okresu leczenia.

## 5.2.2. Bezpieczeństwo

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej (MTC) dotyczącej porównania skuteczności tiotropium i olodaterolu w jednym inhalatorze w dawce 5/5 µg i komparatorów (TIO, TIO+FOR, TIO+SAL, TIO+IND, IND/GLY oraz UMEC/VIL).

Szczegółowe dane jednostkowe dla analizowanych punktów końcowych zestawiono w tabelach znajdujących się w Załączniku do niniejszej analizy (Rozdział 12.6).

### 5.2.2.1. Utrata pacjentów z badania ogółem

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa TIO/OLO z komparatorami dla punktu końcowego: utrata pacjentów z badania ogółem dla dwóch okresów obserwacji: 12 oraz 52 tygodnie.

Tabela 74. Utrata pacjentów z badania ogółem - wyniki porównania pośredniego

TIO/OLO vs	Utrata pacjentów z badania ogółem (12 tyg.)	Utrata pacjentów z badania ogółem (52 tyg.)
	OR (95% CI)	
TIO+FOR	0,183 (0,026; 1,162)	-
TIO+SAL	-	0,902 (0,539; 1,510)
TIO+IND	0,590 (0,143; 2,510)	-
FLU/SAL	0,791 (0,176; 4,364)	-
IND/GLY	-	0,646 (0,402; 1,039)
UMEC/VIL	0,768 (0,161; 4,193)	-
TIO	0,493 (0,150; 1,484)	<b>0,761 (0,594; 0,973)*</b>
GRADE	Niska	Niska
Wybrany model	Losowy	Stały

\*Wynik istotny statystycznie na korzyść TIO/OLO

Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MTC wykazano, że po 52 tygodniach leczenia częstość występowania utraty pacjentów z badania ogółem jest znamienne statystycznie niższa w grupie pacjentów leczonych ocenianą interwencją w porównaniu do TIO. Dla pozostałych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

### 5.2.2.2. Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa TIO/OLO z komparatorami dla punktu końcowego: utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych dla dwóch okresów obserwacji: 12 oraz 52 tygodnie.

**Tabela 75. Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych - wyniki porównania pośredniego**

TIO/OLO vs	Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (12 tyg.)	Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (52 tyg.)
	OR (95% CI)	
TIO+FOR	0,075 (0,007; 0,819) <sup>^*</sup>	-
TIO+SAL	-	1,045 (0,342; 3,383)
TIO+IND	0,433 (0,069; 3,309)	-
FLU/SAL	0,415 (0,046; 8,705)	-
IND/GLY	-	0,639 (0,327; 1,233)
UMEC/VIL	0,450 (0,054; 7,656)	-
TIO	0,491 (0,098; 2,215)	0,797 (0,584; 1,085)
GRADE	Niska	Niska
Wybrany model	Losowy (MTC)/stały (Bucher)	Stały

<sup>^</sup>Obliczono metodą Buchera

\*Wynik istotny statystycznie na korzyść TIO/OLO

Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MTC/metodą Buchera wykazano, że po 12 tygodniach leczenia częstość występowania utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych jest znamienne statystycznie niższa w grupie pacjentów leczonych ocenianą interwencją w porównaniu do leczenia skojarzonego TIO+FOR. Dla pozostałych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

### 5.2.2.3. Zdarzenia niepożądane ogółem

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa TIO/OLO z komparatorami dla punktu końcowego: zdarzenia niepożądane ogółem dla dwóch okresów obserwacji: 12 oraz 52 tygodnie. W przypadku analizy tego punktu końcowego nie były dostępne dane dla jednego komparatora: TIO+FOR.

**Tabela 76. Zdarzenie niepożądane ogółem - wyniki porównania pośredniego**

TIO/OLO vs	Zdarzenia niepożądane ogółem (12 tyg.)	Zdarzenia niepożądane ogółem (52 tyg.)
	OR (95% CI)	
TIO+FOR	-	-
TIO+SAL	-	1,186 (0,675; 2,096)
TIO+IND	0,854 (0,574; 1,325)	-
FLU/SAL	0,793 (0,485; 1,430)	-
IND/GLY	-	1,062 (0,740; 1,528)
UMEC/VIL	0,809 (0,504; 1,439)	-
TIO	0,954 (0,683; 1,338)	1,040 (0,855; 1,265)
GRADE	Niska	Niska
Wybrany model	Losowy	Stały

Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MTC nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w analizowanych okresach obserwacji.

#### 5.2.2.4. Zgony

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa TIO/OLO z komparatorami dla punktu końcowego: zgony dla dwóch okresów obserwacji: 12 oraz 52 tygodnie. W przypadku analizy tego punktu końcowego były dostępne dane dla jednego komparatora: TIO+FOR.

**Tabela 77. Zgony - wyniki porównania pośredniego**

TIO/OLO vs	Zgony (12 tyg.)	Zgony (52 tyg.)
	OR (95% CI)	
TIO+FOR	-	-
TIO+SAL	-	0,663 (0,156; 2,823)^
TIO+IND	1,009 (0,101; 10,086)^	-
FLU/SAL	0,201 (0,006; 6,297)^	-
IND/GLY	-	0,532 (0,085; 3,315)^
UMEC/VIL	0,252 (0,010; 6,072)^	-
TIO	1,405 (0,275; 7,164)^	1,064 (0,545; 2,077)^
GRADE	Niska	Niska
Wybrany model	Stały	Stały

^Obliczono metodą Buchera

Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w częstości występowania zgonów w analizowanych okresach obserwacji.

#### 5.2.2.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa TIO/OLO z komparatorami dla punktu końcowego: ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem dla dwóch okresów obserwacji: 12 oraz 52-56 tygodni. W przypadku analizy tego punktu końcowego nie były dostępne dane dla jednego komparatora: TIO+FOR.

**Tabela 78. Ciężkie zdarzenia niepożądane - wyniki porównania pośredniego**

TIO/OLO vs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (12 tyg.)	Ciężkie zdarzenia niepożądane (52-56 tyg.)
	OR (95% CI)	
TIO+FOR	-	-
TIO+SAL	-	1,095 (0,432; 2,862)
TIO+IND	0,823 (0,211; 3,455)	-
FLU/SAL	0,884 (0,160; 6,728)	-
IND/GLY	-	0,978 (0,614; 1,555)
UMEC/VIL	0,814 (0,151; 5,385)	-
TIO	0,883 (0,304; 2,607)	0,980 (0,775; 1,235)
GRADE	Niska	Niska
Wybrany model	Losowy	Stały

Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MTC nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w analizowanych okresach obserwacji.

### 5.2.2.6. Poważne zdarzenia niepożądane

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa TIO/OLO z komparatorami dla punktu końcowego: poważne zdarzenia niepożądane dla jednego okresu obserwacji: 12 tygodni. W przypadku analizy tego punktu końcowego były dostępne dane dla dwóch komparatorów: TIO+FOR oraz TIO.

Tabela 79. Poważne zdarzenia niepożądane - wyniki porównania pośredniego

TIO/OLO vs	Poważne zdarzenia niepożądane ogółem
	(12 tyg.) OR (95% CI)
TIO+FOR	0,759 (0,083; 6,711)
TIO+SAL	-
TIO+IND	-
FLU/SAL	-
IND/GLY	-
UMEC/VIL	-
TIO	0,797 (0,220; 2,790)
GRADE	Niska
Wybrany model	Losowy

Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MTC nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem.

### 5.2.2.7. Poszczególne zdarzenia niepożądane

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa TIO/OLO z komparatorami dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla 12-tygodniowego oraz 52-tygodniowego okresu obserwacji (zapalenie nosa i gardła, infekcje górnych dróg oddechowych, bóle głowy).

Tabela 80. Poszczególne zdarzenia niepożądane (zapalenie nosa i gardła, infekcje górnych dróg oddechowych oraz bóle głowy) - wyniki porównania pośredniego

TIO/OLO vs	Zapalenie nosa i gardła (12 tyg.)	Zapalenie nosa i gardła (52 tyg.)	Infekcje górnych dróg oddechowych (12 tyg.)	Infekcje górnych dróg oddechowych (52 tyg.)	Bóle głowy (12 tyg.)	Bóle głowy (52 tyg.)
OR (95% CI)						
TIO+FOR	0,536 (0,142; 1,873)	-	-	-	0,860 (0,126; 6,307)	-
TIO+SAL	-	-	-	-	-	-
TIO+IND	0,818 (0,354; 1,898)	-	1,400 (0,395; 5,041)	-	0,585 (0,141; 2,092)	-
FLU/SAL	0,964 (0,349; 2,646)	-	-	-	0,482 (0,108; 1,829)	-
IND/GLY	-	0,972 (0,545; 1,734)	-	1,152 (0,548; 2,418)	-	0,959 (0,351; 2,673)
UMEC/VIL	0,636 (0,245; 1,654)	-	-	-	0,404 (0,092; 1,520)	-
TIO	1,000 (0,496; 2,017)	1,059 (0,813; 1,379)	1,104 (0,370; 3,372)	0,939 (0,641; 1,371)	0,420 (0,110; 1,337)	0,647 (0,390; 1,063)
GRADE	Niska	Niska	Niska	Niska	Niska	Niska
Wybrany model	Stąły	Stąły	Stąły	Stąły	Stąły	Stąły



*Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MTC nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w częstości występowania zapalenia nosa i gardła, infekcji górnych dróg oddechowych oraz bólu głowy.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa TIO/OLO z komparatorami dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla 12-tygodniowego oraz 52-tygodniowego okresu obserwacji (POChP, duszności, kaszel, bóle pleców).

Tabela 81. Poszczególne zdarzenia niepożądane (POCHP, duszności, kaszel oraz bóle pleców) - wyniki porównania pośredniego

TIO/OLO vs	POCHP (12 tyg.)	POCHP (52 tyg.)	Duszności (12 tyg.)	Duszności (52 tyg.)	Kaszel (12 tyg.)	Kaszel (52 tyg.)	Bóle pleców (12 tyg.)	Bóle pleców (52 tyg.)
OR (95% CI)								
TIO+FOR	0,487 (0,126; 1,861)	-	-	-	0,827 (0,145; 4,716) <sup>^</sup>	-	-	-
TIO+SAL	-	-	-	-	-	-	-	-
TIO+IND	0,868 (0,320; 2,408)	-	0,482 (0,056; 3,433)	-	0,341 (0,110; 1,030)	-	2,188 (0,197; 24,310) <sup>^</sup>	-
FLU/SAL	-	-	0,410 (0,029; 5,703) <sup>^</sup>	-	0,326 (0,066; 1,536)	-	1,194 (0,145; 9,818) <sup>^</sup>	-
IND/GLY	-	1,041 (0,740; 1,471)	-	0,640 (0,206; 1,943)	-	1,082 (0,490; 2,395)	-	1,149 (0,150; 8,380)
UMEC/VIL	-	-	1,036 (0,046; 23,134) <sup>^</sup>	-	0,370 (0,100; 1,344)	-	1,271 (0,139; 11,660) <sup>^</sup>	-
TIO	0,713 (0,324; 1,613)	0,965 (0,803; 1,157)	0,834 (0,170; 3,916)	0,751 (0,487; 1,147)	0,869 (0,297; 2,466)	0,873 (0,564; 1,352)	1,256 (0,335; 4,712) <sup>^</sup>	1,963 (0,652; 5,868)
GRADE	Niska	Niska	Niska	Niska	Niska	Niska	Niska	Niska
Wybrany model	Losowy	Stąły	Losowy (MTC)/stąły (Bucher)	Stąły	Stąły (MTC)/(Bucher)	Stąły	Stąły	Losowy

<sup>^</sup>Obliczono metodą Buchera

Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MTC/metodą Buchera nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w częstości występowania POChP, duszności, kaszlu oraz bólu pleców.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa TIO/OLO z komparatorami dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla 52-tygodniowego okresu obserwacji (grypa, nadciśnienie tętnicze).

**Tabela 82. Poszczególne zdarzenia niepożądane (grypa, nadciśnienie tętnicze) - wyniki porównania pośredniego**

TIO/OLO vs	Grypa (52 tyg.)	Nadciśnienie tętnicze (52 tyg.)
	OR (95% CI)	
TIO+FOR	-	-
TIO+SAL	-	-
TIO+IND	-	-
FLU/SAL	-	-
IND/GLY	2,261 (0,739; 7,161)	0,927 (0,338; 2,489)
UMEC/VIL	-	-
TIO	1,420 (0,820; 2,513)	0,962 (0,580; 1,592)
GRADE	Niska	Niska
Wybrany model	Stały	Stały

Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MTC nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w częstości występowania grypy oraz nadciśnienia tętniczego.

### 5.3. Wyniki porównania pośredniego – analiza wrażliwości

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem badań prowadzonych w populacji pacjentów rasy azjatyckiej.

W analizie wrażliwości zdecydowano się na przedstawienie wyników jedynie dla kilku wybranych punktów końcowych. W związku z powyższym w analizie wrażliwości zostaną przedstawione wyniki dla parametrów spirometrycznych (wartość FEV<sub>1</sub> *trough*, wartość FVC *trough*), nasilenia duszności wg wskaźnika TDI, zużycia leków ratunkowych w ciągu doby oraz kilku wybranych punktów oceniających bezpieczeństwo (utrata pacjentów z badania ogółem, utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, zgony, zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, zgony, infekcje i zakażenia ogółem, zaburzenia układu nerwowego ogółem, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem, zapalenie nosa i gardła, infekcje górnych dróg oddechowych, POChP, bóle głowy).

Szczegółowe dane jednostkowe dla analizowanych punktów końcowych zestawiono w tabelach znajdujących się w Załączniku do niniejszej analizy (Rozdział 12.6).

#### 5.3.1. Skuteczność kliniczna

##### 5.3.1.1. Wartość FEV<sub>1</sub> *trough*

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej skuteczności TIO/OLO z komparatorami dla wartości FEV<sub>1</sub> *trough* w trzech okresach obserwacji: 12 tyg., 24-26 tyg. oraz 52 tyg. po uwzględnieniu badań *ARISE*, *LANTERN*.

Tabela 83. FEV<sub>1</sub> trough - wyniki porównania pośredniego (po uwzględnieniu badań *ARISE*, *LANTERN*)

TIO/OLO vs	FEV <sub>1</sub> trough (12 tyg.)	FEV <sub>1</sub> trough (24-26 tyg.)	FEV <sub>1</sub> trough (52 tyg.)
	MD (95% CI)		
TIO+FOR	0,019 (-0,024; 0,058)	0,054 (-0,007; 0,113)	-
TIO+SAL	-	-	0,023 (-0,354; 0,427)
TIO+IND	-0,023 (-0,051; 0,004)	-	-
FLU/SAL	<b>0,055 (0,026; 0,081)*</b>	<b>0,073 (0,020; 0,125)*</b>	-
IND/GLY	<b>-0,030 (-0,059; -0,004)</b>	-0,014 (-0,055; 0,024)	-0,023 (-0,168; 0,095)
UMEC/VIL	<b>-0,036 (-0,063; -0,009)</b>	-0,033 (-0,074; 0,013)	-
TIO	<b>0,056 (0,036; 0,074)*</b>	<b>0,061 (0,031; 0,091)*</b>	0,059 (-0,034; 0,151)
GRADE	Niska	Niska	Niska
Wybrany model	Losowy	Losowy	Losowy

\*Wynik istotny statystycznie na korzyść TIO/OLO

Wykazano istotną statystycznie przewagę ocenianej interwencji nad FLU/SAL oraz TIO w zakresie wartości FEV<sub>1</sub> trough po 12 oraz 24-26 tygodniach leczenia. Uzyskano również istotną statystycznie różnicę pomiędzy TIO/OLO a dwoma produktami złożonymi (IND/GLY oraz UMEC/VIL) po 12 tygodniu leczenia na korzyść komparatorów. Dla pozostałych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

#### 5.3.1.2. Wartość FVC trough

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej skuteczności TIO/OLO z komparatorami dla wartości FVC trough w trzech okresach obserwacji: 12 tyg., 24-26 tyg. oraz 52 tyg. po uwzględnieniu badań *ARISE*, *LANTERN*. W przypadku analizy tego punktu końcowego nie były dostępne dane dla dwóch komparatorów: TIO+SAL oraz TIO+IND.

Tabela 84. FVC trough - wyniki porównania pośredniego (po uwzględnieniu badań *ARISE*, *LANTERN*)

TIO/OLO vs	FVC trough (12 tyg.)	FVC trough (24-26 tyg.)	FVC trough (52 tyg.)
	MD (95% CI)		
TIO+FOR	0,05 (-0,048; 0,158)	0,048 (-0,022; 0,117)	-
TIO+SAL	-	-	-
TIO+IND	-	-	-
FLU/SAL	<b>0,124 (0,061; 0,195)*</b>	<b>0,157 (0,092; 0,222)*</b>	-
IND/GLY	-0,056 (-0,111; 0,009)	-0,027 (-0,074; 0,022)	-0,023 (-0,077; 0,032)
UMEC/VIL	-0,056 (-0,114; 0,008)	-0,033 (-0,084; 0,019)	-
TIO	<b>0,065 (0,028; 0,108)*</b>	<b>0,075 (0,04; 0,109)*</b>	<b>0,085 (0,049; 0,122)*</b>
GRADE	Niska	Niska	Niska
Wybrany model	Losowy	Stały	Stały

\*Wynik istotny statystycznie na korzyść TIO/OLO

Wykazano istotną statystycznie przewagę ocenianej interwencji (TIO/OLO) nad FLU/SAL oraz TIO w zakresie wartości FVC trough po 12 oraz 24-26 tygodniach leczenia. Istotną statystycznie przewagę TIO/OLO nad TIO odnotowano również w najdłuższym okresie leczenia – po 52 tyg. Dla pozostałych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

#### 5.3.1.3. Nasilenie duszności wg TDI

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej skuteczności TIO/OLO z komparatorami dla punktu końcowego: nasilenie duszności wg wskaźnika TDI w dwóch okresach obserwacji: 12 tyg. oraz 24-26

tyg. po uwzględnieniu danych z badania *LANTERN*. W przypadku analizy tego punktu końcowego nie były dostępne dane dla dwóch komparatorów: TIO+SAL oraz TIO+IND.

**Tabela 85. Nasilenie duszności wg TDI – wyniki porównania pośredniego (po uwzględnieniu badania *LANTERN*)**

TIO/OLO vs	TDI (12 tyg.)	TDI (24-26 tyg.)
	MD (95% CI)	
TIO+FOR	0,428 (-0,423; 1,267)	0,232 (-1,150; 1,600)
TIO+SAL	-	-
TIO+IND	-	-
FLU/SAL	0,220 (-0,220; 0,675)	0,236 (-0,946; 1,492)
IND/GLY	-0,143 (-0,592; 0,308)	-0,148 (-1,198; 0,903)
UMEC/VIL	0,093 (-0,351; 0,520)	0,331 (-0,618; 1,239)
TIO	<b>0,497 (0,233; 0,765)*</b>	0,363 (-0,253; 0,966)
GRADE	Niska	Niska
Wybrany model	Losowy	Losowy

\*Wynik istotny statystycznie na korzyść TIO/OLO

Wykazano istotną statystycznie przewagę ocenianej interwencji nad TIO w zakresie nasilenia duszności wg wskaźnika TDI po 12 tygodniach leczenia. Dla pozostałych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

#### 5.3.1.4. Zużycie leków ratunkowych w ciągu doby

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej skuteczności TIO/OLO z komparatorami dla punktu końcowego: zużycie leków ratunkowych w ciągu doby dla jednego okresu obserwacji: 24-26 tyg. po uwzględnieniu danych z badania *LANTERN*. W przypadku analizy tego punktu końcowego nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego względem trzech komparatorów: TIO+FOR, TIO+SAL, TIO+IND.

**Tabela 86. Zużycie leków ratunkowych w ciągu doby – wyniki porównania pośredniego (po uwzględnieniu badania *LANTERN*)**

TIO/OLO vs	Zużycie leków ratunkowych w ciągu doby (24-26 tyg.)
	MD (95% CI)
TIO+FOR	-
TIO+SAL	-
TIO+IND	-
FLU/SAL	-0,285 (-1,094; 0,489)
IND/GLY	-0,111 (-0,793; 0,584)
UMEC/VIL	-0,087 (-0,615; 0,482)
TIO	<b>-0,652 (-1,054; -0,237)*</b>
GRADE	Niska
Wybrany model	Losowy

\*Wynik istotny statystycznie na korzyść TIO/OLO

Wykazano istotną statystycznie przewagę ocenianej interwencji nad TIO w zakresie zużycia leków ratunkowych w ciągu doby po 24-26 tygodniach leczenia. Dla pozostałych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic.



### 5.3.2. Bezpieczeństwo

#### 5.3.2.1. Utrata pacjentów z badania ogółem

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa TIO/OLO z komparatorami dla punktu końcowego: utrata pacjentów z badania ogółem dla dwóch okresów obserwacji: 12 oraz 52 tygodnie z uwzględnieniem danych z badania *Hoshino 2015* oraz *ARISE*.

**Tabela 87. Utrata pacjentów z badania ogółem – wyniki porównania pośredniego (po uwzględnieniu badań *Hoshino 2015*, *ARISE*)**

TIO/OLO vs	Utrata pacjentów z badania ogółem (12-16 tyg.)	Utrata pacjentów z badania ogółem (52 tyg.)
	OR (95% CI)	
TIO+FOR	0,181 (0,028; 1,073)	-
TIO+SAL	-	0,905 (0,128; 6,275)
TIO+IND	0,582 (0,153; 2,177)	-
FLU/SAL	0,797 (0,202; 3,977)	-
IND/GLY	-	0,476 (0,060; 1,859)
UMEC/VIL	0,771 (0,181; 3,837)	-
TIO	0,491 (0,160; 1,383)	0,758 (0,251; 2,359)
GRADE	Niska	Niska
Wybrany model	Losowy	Losowy

Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MTC nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w częstości występowania utraty pacjentów z badania ogółem w analizowanych okresach obserwacji.

#### 5.3.2.2. Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa TIO/OLO z komparatorami dla punktu końcowego: utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych dla 52-tygodniowego okresu obserwacji po uwzględnieniu danych z badania *ARISE*. W przypadku analizy tego punktu końcowego dostępne były dane dla trzech komparatorów: TIO+SAL, IND/GLY oraz TIO.

**Tabela 88. Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych - wyniki porównania pośredniego (po uwzględnieniu badania *ARISE*)**

TIO/OLO vs	Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (52 tyg.)
	OR (95% CI)
TIO+FOR	-
TIO+SAL	1,070 (0,047; 23,898)
TIO+IND	-
FLU/SAL	-
IND/GLY	0,389 (0,012; 2,787)
UMEC/VIL	-
TIO	0,803 (0,143; 4,596)
GRADE	Niska
Wybrany model	Losowy

Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MTC nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w częstości wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych.

### 5.3.2.3. Zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zgony

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa TIO/OLO z komparatorami dla punktu końcowego: zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zgony dla 52-56 tygodniowego okresu obserwacji po uwzględnieniu danych z badania *ARISE*. W przypadku analizy tego punktu końcowego nie były dostępne dane dla czterech komparatorów: TIO+FOR, TIO+IND, FLU/SAL oraz UMEC/VIL.

**Tabela 89. Zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zgony - wyniki porównania pośredniego (po uwzględnieniu badania *ARISE*)**

TIO/OLO vs	Zdarzenia niepożądane ogółem (52 tyg.)	Ciężkie zdarzenia niepożądane (52-56 tyg.)	Zgony (52 tyg.)
	OR (95% CI)		
TIO+FOR	-	-	-
TIO+SAL	1,171 (0,376; 3,620)	1,059 (0,187; 5,869)	0,663 (0,156; 2,823) <sup>^</sup>
TIO+IND	-	-	-
FLU/SAL	-	-	-
IND/GLY	0,885 (0,304; 1,971)	0,747 (0,155; 2,331)	0,518 (0,093; 2,880) <sup>^</sup>
UMEC/VIL	-	-	-
TIO	1,035 (0,559; 1,929)	0,985 (0,405; 2,370)	1,064 (0,545; 2,077) <sup>^</sup>
GRADE	Niska	Niska	Niska
Wybrany model	Losowy	Losowy	Stały (Bucher)

<sup>^</sup>Obliczono metodą Buchera

Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MTC/metodą Buchera nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zgonów.

### 5.3.2.4. Poszczególne zdarzenia niepożądane

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa TIO/OLO z komparatorami dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla 52-tygodniowego okresu obserwacji po uwzględnieniu danych z badania *ARISE* (infekcje i zakażenia ogółem, zaburzenia układu nerwowego ogółem oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem, zapalenie nosa i gardła, infekcje górnych dróg oddechowych, POChP, bóle głowy).

**Tabela 90. Poszczególne zdarzenia niepożądane (infekcje i zakażenia ogółem, zaburzenia układu nerwowego ogółem, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem) - wyniki porównania pośredniego (po uwzględnieniu badania *ARISE*)**

TIO/OLO vs	Infekcje i zakażenia ogółem (52 tyg.)	Zaburzenia układu nerwowego ogółem (52 tyg.)	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem (52 tyg.)
	OR (95% CI)		
TIO+FOR	-	-	-
TIO+SAL	-	-	-

TIO/OLO vs	Infekcje i zakażenia ogółem (52 tyg.)	Zaburzenia układu nerwowego ogółem (52 tyg.)	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem (52 tyg.)
	OR (95% CI)		
TIO+IND	-	-	-
FLU/SAL	-	-	-
IND/GLY	0,977 (0,465; 2,057)	0,332 (0,070; 1,579)^	0,739 (0,330; 1,584)
UMEC/VIL	-	-	-
TIO	1,120 (0,935; 1,343)	0,820 (0,605; 1,110)^	0,871 (0,732; 1,037)
GRADE	Niska	Niska	Niska
Wybrany model	Stały	Stały	Stały

^Obliczono metodą Buchera

Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MTC/metodą Buchera nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w częstości wystąpienia infekcji i zakażeń ogółem, zaburzeń układu nerwowego ogółem oraz zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem).

Tabela 91. Poszczególne zdarzenia niepożądane (zapalenie nosa i gardła, infekcje górnych dróg oddechowych, POChP, bóle głowy) - wyniki porównania pośredniego (po uwzględnieniu badania *ARISE*)

TIO/OLO vs	Zapalenie nosa i gardła (52 tyg.)	Infekcje górnych dróg oddechowych (52 tyg.)	POChP (52 tyg.)	Bóle głowy (52 tyg.)
	OR (95% CI)			
TIO+FOR	-	-	-	-
TIO+SAL	-	-	-	-
TIO+IND	-	-	-	-
FLU/SAL	-	-	-	-
IND/GLY	0,962 (0,579; 1,583)	1,354 (0,683; 2,673)	0,996 (0,712; 1,390)	0,854 (0,333; 2,170)
UMEC/VIL	-	-	-	-
TIO	1,061 (0,812; 1,381)	0,948 (0,646; 1,384)	0,969 (0,807; 1,166)	0,648 (0,389; 1,057)
GRADE	Niska	Niska	Niska	Niska
Wybrany model	Stały	Stały	Stały	Stały

Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MTC nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w częstości występowania zapalenia nosa i gardła, infekcji górnych dróg oddechowych, POChP oraz bólu głowy.

## 6. DODATKOWA ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ TIO/OLO

### 6.1. Analiza skuteczności klinicznej TIO/OLO w porównaniu z TIO (*post hoc analysis*)

W ramach wyszukiwania odnaleziono jedną opublikowaną analizę *post-hoc*: *Ferguson 2015* [1], dwóch badań RCT o akronimach 1237.5 (*TONADO 1*) oraz 1237.6 (*TONADO 2*), porównujących leczenie produktem złożonym, zawierającym tiotropium i olodaterol w jednym inhalatorze (TIO+OLO) z leczeniem z zastosowaniem tiotropium (TIO) z uwzględnieniem stopnia zaawansowania POChP (stoper III oraz stopień III-IV) w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej LAMA lub LABA oraz w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej LAMA lub LABA. Ze względu na duże podobieństwo metodologiczne obu badań oraz w celu przedstawienia pełnego profilu skuteczności klinicznej produktu leczniczego Spiolto® Respimat®, autorzy niniejszego raportu postanowili przedstawić dodatkowo wyniki badania *post-hoc* w ww. podgrupach pacjentów.

Szczegółowe dane dotyczące metodyki omawianego badania *Ferguson 2015* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 92. Charakterystyka badania włączonego do dodatkowej oceny skuteczności (*Ferguson 2015*)

Badanie	<i>Ferguson 2015</i>
Liczba ośrodków	Analiza <i>post-hoc</i> odnosiła się do dwóch badań wieloośrodkowych
Metodyka	Analiza <i>post-hoc</i>
Informacje o utracie pacjentów z badania	Tak: 5163 pacjentów zostało poddanych randomizacji, spośród których 5162 pacjentów otrzymało leczenie
Źródła finansowania	<i>Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG</i>
Podtyp AOTM	IVC
Publikacje do badania	<i>Ferguson 2015</i> [1]

#### 6.1.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania *Ferguson 2015* przedstawiono poniżej.

Tabela 93. Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania (*Ferguson 2015*)

<i>Ferguson 2015</i>
----------------------

Ferguson 2015	
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z historią medyczną umiarkowanej lub bardzo ciężkiej postaci POChP (stadium 2-4);</li> <li>• <math>\geq 40</math> r.ż.;</li> <li>• Palacze lub ex-palacze, którzy palą lub palili <math>&gt;10</math> paczek papierosów/rocznie;</li> <li>• wartości FEV<sub>1</sub> po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela <math>&lt;80\%</math> przewidywanej wartości normalnej</li> <li>• wartości FEV<sub>1</sub> po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela/natężona pojemność życiowa <math>&lt;70\%</math></li> </ul>
<b>Kryteria wyłączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Historia astmy;</li> <li>• Współistnienie obok POChP innej poważnej choroby;</li> <li>• Zawał mięśnia sercowego w okresie 1 roku przed fazą <i>screeningu</i>;</li> <li>• Niestabilizowana lub zagrażająca życiu arytmia serca;</li> <li>• Gruźlica;</li> <li>• Rozstrzenie oskrzeli;</li> <li>• Mukowiscydoza;</li> <li>• Zagrażająca życiu obturacja płuc;</li> <li>• Hospitalizacja spowodowana zawałem serca w okresie roku przed włączeniem do badania;</li> <li>• Zdiagnozowana nadczynność tarczycy lub napadowy częstoskurcz;</li> <li>• Torakotomia z resekcją płuc;</li> <li>• Regularne stosowanie tlenu w ciągu dnia;</li> <li>• Udział w programie rehabilitacji oddechowej (aktualny lub zakończony w okresie 6 tygodni poprzedzających włączenie do badania).</li> </ul>

Charakterystyki wyjściowe pacjentów przedstawione w poniższej tabeli obejmowały pacjentów z prób klinicznych o akronimach 1237.5 (*TONADO 1*) oraz 1237.6 (*TONADO 2*), podzielonych na grupy chorych leczonych oraz nieleczonych wcześniej LAMA lub LABA.

**Tabela 94. Charakterystyka wyjściowa pacjentów leczonych wcześniej LAMA\* lub LABA\*\* (Ferguson 2015)**

Parametr	Ferguson 2015				
	TIO (5 µg)	TIO/OLO (5/5 µg)	TIO (5 µg)	TIO/OLO (5/5 µg)	
	Stopień II POChP		Stopień III-IV POChP		
Liczebność populacji, N	277	274	302	329	
Płeć męska, n (%)	180 (65)	202 (73,3)	237 (78,5)	240 (72,9)	
Wiek w latach, średnia (SD)	64,8 (8,7)	65,3 (8,9)	64,9 (7,8)	64 (7,7)	
Palacze, n (%)	98 (35,4)	98 (35,8)	96 (31,8)	117 (35,6)	
Screening po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela	FEV <sub>1</sub> , średnia (SD) [mL]	1685 (446)	1690 (440)	993 (277)	1008 (277)
	FEV <sub>1</sub> , średnia zmiana wartości z okresu przed oraz po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela (SD) [mL]	196 (170)	201 (151)	154 (120)	142 (120)
	FEV <sub>1</sub> /FVC, średnia (SD) [%]	51,3 (8,7)	51,2 (8,7)	36,4 (8,7)	37,3 (8,8)



Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Parametr	Ferguson 2015			
	TIO (5 µg)	TIO/OLO (5/5 µg)	TIO (5 µg)	TIO/OLO (5/5 µg)
	Stopień II POChP		Stopień III-IV POChP	
% przewidywanej normalnej wartości FEV <sub>1</sub> , średnia (SD)	62,7 (8,1)	62 (7,4)	36,2 (8,5)	37 (8,1)

\* LAMA – długo działający lek przeciwcholinergiczny

\*\* LABA – długo działający β<sub>2</sub>-mimetyk

Tabela 95. Charakterystyka wyjściowa pacjentów nieleczonych wcześniej LAMA\* lub LABA\*\* (Ferguson 2015)

Parametr	Ferguson 2015				
	TIO (5 µg)	TIO/OLO (5/5 µg)	TIO (5 µg)	TIO/OLO (5/5 µg)	
	Stopień II POChP		Stopień III-IV POChP		
Liczebność populacji, N	240	228	213	198	
Płeć męska, n (%)	160 (66,7)	148 (64,9)	178 (83,6)	143 (72,2)	
Wiek w latach, średnia (SD)	62,5 (8,9)	63 (8,2)	62,7 (8,7)	62,4 (8,4)	
Palacze, n (%)	112 (46,7)	111 (48,7)	63 (29,6)	74 (37,4)	
FEV <sub>1</sub> , średnia (SD) [mL]	1765 (474)	1716 (435)	1047 (285)	996 (284)	
Screening po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela	FEV <sub>1</sub> , średnia zmiana wartości z okresu przed oraz po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela (SD) [mL]	184 (163)	175 (156)	145 (118)	139 (163)
	FEV <sub>1</sub> /FVC, średnia (SD) [%]	54,5 (8,7)	54,2 (8,7)	38,3 (10,3)	39,2 (10,2)
	% przewidywanej normalnej wartości FEV <sub>1</sub> , średnia (SD)	63,1 (8,4)	63,2 (8,8)	36,8 (8,5)	36,4 (8,6)

Wyjściowa charakterystyka pacjentów była podobna pomiędzy podgrupami. Lepszą ocenę pracy płuc zaobserwowano u pacjentów w stadium 2 POChP, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia LAMA lub LABA, w stosunku do pacjentów przyjmujących wcześniej ww. leki.

Ponadto, więcej pacjentów z grupy stosującej wcześniej LAMA/LABA w stosunku do pacjentów z grupy nie stosującej tych leków, przyjmowało także wziewne kortykosteroidy.

### 6.1.2. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę ocenianej interwencji zastosowanej w badaniu Ferguson 2015.

Tabela 96. Charakterystyka interwencji (Ferguson 2015)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Droga podania leku	Czas trwania badania
Ferguson 2015	TIO/OLO	5/5 µg raz dziennie	inhalator	52 tygodnie
	TIO	5 µg raz dziennie		

**Dodatkowe leczenie:** Pacjenci stosujący wziewne kortykosteroidy na początku badania mogli kontynuować przyjmowanie leków w trakcie badania. Wszyscy pacjenci mogli także stosować w razie potrzeby wspomagające leczenie w postaci inhalacji salbutamolem/albuterolem (pojedyncza dawka wynosiła 100 µg). Pacjenci stosujący wcześniej LAMA lub LABA zobowiązani byli do przerywania przyjmowania tych leków na etapie *screeningu*.

### 6.1.3. Skuteczność kliniczna

Pierwszorzędownym punktem końcowym w próbach klinicznych *TONADO 1* i *TONADO 2* była natężona objętość wydechuwa pierwszosekundowa (FEV<sub>1</sub>), FEV<sub>1 (AUC0-3)</sub> oraz FEV<sub>1trough</sub>.

Szczegółowe dane odnośnie analizy wszystkich punktów końcowych, metodologii statystycznej i pierwotnych wyników prób klinicznych o akronimach 1237.5 (*TONADO 1*) oraz 1237.6 (*TONADO 2*) umieszczono w pracy *Buhl 2015* [1].

W badaniu *Ferguson 2015* analizowano punkty końcowe FEV<sub>1 (AUC0-3)</sub> oraz FEV<sub>1 trough</sub> dla wyodrębnionych podgrup:

- pacjenci nieleczeni wcześniej LAMA i LABA;
- pacjenci, u których wyjściowo stosowano LAMA lub LABA.

Poza podziałem zgodnie z kryterium wcześniejszego przyjmowania/nieprzyjmowania LAMA lub LABA, analizy podzielono także na wyjściowe stadium POChP u pacjentów:

- stopień II (przewidywane FEV<sub>1</sub> 50% do <80%);
- stopień III (przewidywane FEV<sub>1</sub> 30% do <50%)/IV (przewidywane FEV<sub>1</sub> <30%).

Analizowano łączne dane pochodzące z prób klinicznych *TONADO 1* i *TONADO 2*. Pod uwagę brano średnie zmiany względem wartości wyjściowych po 24 tygodniach leczenia.

Dodatkowo przeprowadzono analizę punktów końcowych: FEV<sub>1 (AUC0-3)</sub> oraz FEV<sub>1 trough</sub> dla okresu 24 tygodni, z uwzględnieniem podziału na wiek pacjentów (<65 lat, 65 do <75 lat, 75 do <85 lat), płeć, stosowanie wziewnych kortykosteroidów. Dane przedstawiono w pracy w postaci wykresów wygenerowanych z użyciem programu SAS Version 9.2 (SAS Institute INC., Cary, NC, USA). Na potrzeby niniejszego raportu wyniki przeprowadzonej analizy przedstawiono w skróconej formie opisowej.

#### 6.1.3.1. Grupa pacjentów stosujących wcześniej LAMA lub LABA

Poniżej przedstawiono wyniki dla porównania punktów końcowych FEV<sub>1 (AUC0-3)</sub> oraz FEV<sub>1 trough</sub> pomiędzy grupami terapeutycznymi TIO/OLO vs TIO w grupie pacjentów leczonych wcześniej LAMA lub LABA.

**Tabela 97. Wartość FEV<sub>1AUC0-3</sub> oraz FEV<sub>1 trough</sub> – wyniki dla porównania TIO+OLO vs TIO u pacjentów z POChP o nasileniu umiarkowanym, II stopień POChP (*Ferguson 2015*)**

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana^ (SE)	(95% CI)	Wartość p
<b>FEV<sub>1 AUC0-3h</sub> w czasie 24 tygodni [mL]</b>					
<i>Ferguson 2015</i>	TIO/OLO	274	123 (17)	(89; 157)	<0,0001
	TIO	277			
<b>FEV<sub>1 trough</sub> w czasie 24 tygodni [mL]</b>					

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana^ (SE)	(95% CI)	Wartość p
<b>Ferguson 2015</b>	TIO/OLO	274	61 (18)	(26; 97)	0,0007
	TIO	277			

^Wyrażona jako LSM

**Tabela 98. Wartość FEV<sub>1AUC0-3</sub> oraz FEV<sub>1 trough</sub> – wyniki dla porównania TIO+OLO vs TIO u pacjentów z POChP o nasileniu od ciężkiego do bardzo ciężkiego, III-IV stopień POChP (Ferguson 2015)**

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana^ (SE)	(95% CI)	Wartość p
<b>FEV<sub>1AUC0-3</sub> w czasie 24 tygodni [mL]</b>					
<b>Ferguson 2015</b>	TIO/OLO	329	95 (14)	(68; 122)	<0,0001
	TIO	302			
<b>FEV<sub>1 trough</sub> w czasie 24 tygodni [mL]</b>					
<b>Ferguson 2015</b>	TIO/OLO	329	41 (14)	(15; 68)	0,0023
	TIO	302			

^Wyrażona jako LSM

Wśród pacjentów stosujących wcześniej LAMA lub LABA, zarówno w przypadku pacjentów z POChP w stopniu umiarkowanym (II stopień), jak i u pacjentów z POChP o nasileniu od ciężkiego do bardzo ciężkiego (3-4 stopień) uzyskano istotną statystycznie różnicę na korzyść ocenianej interwencji względem TIO po 24 tygodniach leczenia w odniesieniu do parametrów spirometrycznych: FEV<sub>1AUC0-3</sub> oraz FEV<sub>1 trough</sub>.

#### 6.1.3.2. Grupa pacjentów niestosujących wcześniej LAMA lub LABA

Poniżej przedstawiono wyniki dla porównania punktów końcowych FEV<sub>1AUC0-3</sub> oraz FEV<sub>1 trough</sub> pomiędzy grupami terapeutycznymi TIO+OLO vs TIO w grupie pacjentów nieleczonych wcześniej LAMA lub LABA.

**Tabela 99. Wartość FEV<sub>1AUC0-3</sub> oraz FEV<sub>1 trough</sub> – wyniki dla porównania TIO+OLO vs TIO u pacjentów z POChP o nasileniu umiarkowanym, II stopień POChP (Ferguson 2015)**

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana^ (SE)	(95% CI)	Wartość p
<b>FEV<sub>1AUC0-3</sub> w czasie 24 tygodni [mL]</b>					
<b>Ferguson 2015</b>	TIO/OLO	228	114 (19)	(77; 151)	<0,0001
	TIO	240			
<b>FEV<sub>1 trough</sub> w czasie 24 tygodni [mL]</b>					
<b>Ferguson 2015</b>	TIO/OLO	228	79 (20)	(40; 118)	<0,0001

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana <sup>^</sup> (SE)	(95% CI)	Wartość p
---------	-------------	---	-------------------------------------	----------	-----------

TIO 240

<sup>^</sup>Wyrażona jako LSM

Tabela 100. Wartość FEV<sub>1AUC0-3</sub> oraz FEV<sub>1 trough</sub> – wyniki dla porównania TIO+OLO vs TIO u pacjentów z POChP o nasileniu od ciężkiego do bardzo ciężkiego, III-IV stopień POChP (Ferguson 2015)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana <sup>^</sup> (SE)	(95% CI)	Wartość p
---------	-------------	---	-------------------------------------	----------	-----------

**FEV<sub>1AUC0-3</sub> w czasie 24 tygodni [mL]**

<b>Ferguson 2015</b>	TIO/OLO	198	114 (18)	79; 150	<0,0001
	TIO	213			

**FEV<sub>1 trough</sub> w czasie 24 tygodni [mL]**

<b>Ferguson 2015</b>	TIO/OLO	198	69 (19)	(32; 106)	0,0002
	TIO	213			

<sup>^</sup>Wyrażona jako LSM

Wśród pacjentów nieleczonych wcześniej LAMA lub LABA, zarówno w przypadku pacjentów z POChP w stopniu umiarkowanym (II stopień), jak i u pacjentów z POChP o nasileniu od ciężkiego do bardzo ciężkiego (3-4 stopień) uzyskano istotną statystycznie różnicę na korzyść ocenianej interwencji względem TIO po 24 tygodniach leczenia w odniesieniu do parametrów spirometrycznych: FEV<sub>1AUC0-3</sub> oraz FEV<sub>1 trough</sub>.

### 6.1.3.3. Analiza skuteczności w pozostałych podgrupach

Wartości FEV<sub>1AUC0-3</sub> oraz FEV<sub>1 trough</sub> analizowane dla okresu 24 tygodni z uwzględnieniem podziału na wiek pacjentów, płeć oraz stosowanie wziewnych kortykosteroidów wykazało, że leczenie TIO/OLO jest bardziej skuteczne niż monoterapia. Wyjątek stanowiła analiza punktu końcowego FEV<sub>1 trough</sub> w podgrupie pacjentów w wieku 75-85 lat, gdzie dla porównania leczenia TIO/OLO 5/5 µg vs TIO 5 µg nie wykazano wyższości którejkolwiek z analizowanych grup terapeutycznych.

## 6.2. Analiza skuteczności klinicznej TIO/OLO vs FLU/SAL - porównanie bezpośrednie

W procesie wyszukiwania odnaleziono jedno badanie III fazy z randomizacją, podwójnie zaślepione oraz podwójnie pozorowane typu *cross-over*, porównujące TIO/OLO z leczeniem flutikazonem w połączeniu z salmeterolem (FLU/SAL): *ENERGITO*.

Wyniki badania *ENERGITO* zostały opublikowane w postaci posteru konferencyjnego (poster nr. PA4366: *Beeh* z 2015 roku [2]). Dodatkowo na stronie rejestru *ClinicalTrials.gov* odnaleziono dane dotyczące tego badania [3]. W pierwszej kolejności wykorzystywano dane z posteru *Beeh 2015*, a w przypadku braku danych informacje uzupełniano o dane z rejestru (*NCT01969721*).

Celem badania była porównawcza ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa inhalacji produktem złożonym, zawierającym tiotropium i olodaterol w dawce 5/5 µg raz dziennie (TIO/OLO) lub w dawce 2,5/5 µg raz na

dobę [nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy] z interwencją polegającą na inhalacji produktem złożonym, zawierającym flutikazon i salmeterol (FLU/SAL) dwa razy na dobę w dawce 500/50 lub 250/50 µg, u dorosłych pacjentów z POChP w 6-tygodniowym okresie leczenia. Całkowity czas trwania badania crossover wyniósł 40 tygodni: 4 tygodnie okresu *run-in* (kliniczna stabilność bez zaostrzeń), 33 tygodnie leczenia (cztery zmienne schematy leczenia w 6-tygodniowych okresach z 3-tygodniowymi interwałami *washout*) oraz 3 tygodnie *follow-up*. Badanie prowadzono w okresie od października 2013 do lutego 2015 roku.

Poniżej przedstawiono tabelaryczną charakterystykę badania *ENERGITO*.

Tabela 101. Charakterystyka badania włączonego do analizy klinicznej, TIO/OLO vs FLU/SAL (*ENERGITO*)

Badanie	<i>ENERGITO</i>
Ocena w skali Jadad	4/5 <sup>^</sup>
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 29 ośrodków (Dania, Belgia, Czechy, Niemcy, Węgry, Holandia, Hiszpania, Szwecja)*
Typ badania	Podwójnie zaślepione ( <i>double-blind</i> ) i podwójnie pozorowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone w schemacie <i>crossover</i> ( <i>podtyp II A</i> )
Metodyka	<p>Opis randomizacji</p> <p>Pacjentów poddano randomizacji do następujących grup interwencyjnych (w których stosowano w zmiennej kolejności 4 leczenia co 6 tygodni: TIO/OLO w dawce 2,5/5 µg [dawka nie będąca przedmiotem analizy] raz na dobę i PL FLU/SAL, TIO/OLO w dawce 5/5 µg raz na dobę i PL FLU/SAL, FLU/SAL w dawce 250/50 µg dwa razy na dobę i PL TIO/OLO oraz FLU/SAL w dawce 500/50 µg dwa razy na dobę i PL TIO/OLO) w schematach:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>TIO/OLO 2,5/5_TIO/OLO 5/5_FLU/SAL 250/50_FLU/SAL 500/50</li> <li>TIO/OLO 5/5_FLU/SAL 500/50_TIO/OLO 2,5/5_FLU/SAL 250/50</li> <li>FLU/SAL 250/50_TIO/OLO 2,5/5_FLU/SAL 500/50_TIO/OLO 5/5</li> <li>FLU/SAL 500/50_FLU/SAL 250/50_TIO/OLO 5/5_TIO/OLO 2,5/5</li> </ol>
Zaślepienie	<p>Badanie przeprowadzono z podwójnym zaślepieniem próby (ang. <i>double-blind</i>). Dodatkowo próba była podwójnie pozorowana (<i>double-dummy</i>). Leki TIO/OLO były przyjmowane z inhalatora <i>Respimat</i>, a FLU/SAL z inhalatora <i>Accuhaler</i>.</p> <p>Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu i badaczami. Zastosowano placebo by próba była podwójnie pozorowana.</p>
Hipoteza badawcza	W badaniu analizowany rodzaj hipotezy badawczej to: <i>superiority</i> w zakresie porównań: TIO/OLO 5/5 µg z FLU/SAL 500/50 µg i TIO/OLO 5/5 µg z FLU/SAL 250/50 µg.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe skuteczności (ocena po 6 tygodniach):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>AUC<sub>0-12h</sub> FEV<sub>1</sub> - pole pod krzywą dla FEV<sub>1</sub> w czasie 0 – 12 godzin po dawce;</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena funkcji płuc - natężona objętość wydechu pierwszosekundowa FEV<sub>1</sub> (FEV<sub>1</sub>AUC<sub>0-24h</sub> i FEV<sub>1</sub>AUC<sub>12-24h</sub>; FEV<sub>1</sub><sub>peak0-3h</sub>; FEV<sub>1</sub><sub>trough</sub>)</li> <li>Natężona pojemność życiowa (FVC) po 6 tyg. leczenia;</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przerwanie badania (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych, z powodu braku skuteczności)*;</li> <li>Zdarzenia niepożądane (AEs) ogółem;</li> <li>Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ang. <i>drug-related</i>);</li> <li>Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;</li> <li>Ciężkie (ang. <i>serious</i>) zdarzenia niepożądane (SAEs);</li> <li>Poważne (ang. <i>severe</i>) zdarzenia niepożądane (poważne AEs)</li> <li>Ciężkie zdarzenia niepożądane zakończone zgonem (ang. <i>fatal</i>);</li> <li>Poszczególne zdarzenia niepożądane.</li> </ul>



Badanie		ENERGITO
Informacje o utracie pacjentów z badania	Zostały przedstawione szczegółowo, wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.	
Analiza ITT	ITT niezachowana. W przypadku skuteczności wyniki przedstawiono dla populacji FAS ( <i>full analysis set</i> ), która obejmowała wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku z dostępnymi wynikami z pomiarów wyjściowych i dla danego punktu czasowego w ocenie pierwszorzędnego punktu końcowego. W zakresie profilu bezpieczeństwa wyniki przedstawiono dla populacji leczonej tzw. <i>treated set</i> ), która obejmowała wszystkich zrandomizowanych do próby pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.	
Utrata pacjentów z badania*	Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio: <ol style="list-style-type: none"> <li>W grupie w schemacie TIO/OLO 2,5/5_TIO/OLO 5/5_FLU/SAL 250/50_FLU/SAL 500/50 z 58 pts zrandomizowanych, badanie ukończyło 54 pts (4 pts utracono: 3 pts z powodu AEs, 1 pt z powodu nie zachowania się do protokołu badania);</li> <li>W grupie TIO/OLO 5/5_FLU/SAL 500/50_TIO/OLO 2,5/5_FLU/SAL 250/50 z 69 pts zrandomizowanych, badanie ukończyło 57 pts (12 pts utracono: 8 pts z powodu AEs, 1 pt z powodu nie zachowania się do protokołu badania, 2 pts z innych przyczyn i 1 pt przerwał badanie w okresie <i>washout</i>);</li> <li>W grupie FLU/SAL 250/50_TIO/OLO 2,5/5_FLU/SAL 500/50_TIO/OLO 5/5 z 50 pts zrandomizowanych, 45 pts ukończyło badanie (5 pts utracono: 3 pts z powodu AEs, 1 pt z powodu braku skuteczności, 1 pt przerwał badanie w okresie <i>washout</i>);</li> <li>W grupie FLU/SAL 500/50_FLU/SAL 250/50_TIO/OLO 5/5_TIO/OLO 2,5/5 z 52 pts zrandomizowanych, 46 pts ukończyło badanie (6 pts utracono: 2 pts z powodu AEs, 2 pts z powodu nie zachowania się do protokołu badania, 2 pts w okresie <i>washout</i>).</li> </ol>	
Źródła finansowania	Boehringer Ingelheim	
Publikacje do badania/inne źródła	Beeh 2015 [2], rekord z bazy <i>ClinicalTrials.gov</i> [3]	
Identyfikatory badania	NCT01969721, 1237.11*, 2013-000808-41*	

\*Dane zaczerpnięte z rekordu rejestru *ClinicalTrials.gov* [3];

^Badanie uzyskało 4/5 punktów w skali Jadad, co świadczy o dużej wiarygodności badania (jedynie brak opisu randomizacji z uwagi na jeszcze nieopublikowany pełny tekst badania)

### 6.2.1. Charakterystyka wyjściowa

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania klinicznego *ENERGITO*.

Tabela 102. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania *ENERGITO*

ENERGITO	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci w wieku <math>\geq 40</math> r.z. ze zdiagnozowanym POChP ;</li> <li>umiarkowana do poważnej choroby płuc (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela: <math>FEV_1 \geq 30\%</math> i <math>&lt; 80\%</math> przewidywalnej wartości prawidłowej);</li> <li><math>FEV_1/FVC</math> po podaniu leku rozszerzającego oskrzela <math>&lt; 70\%</math> podczas skryningu;</li> <li>palenie papierosów aktualnie lub w przeszłości (<math>&gt; 10</math> paczko-lat);</li> <li>zdolność do przeprowadzania technicznie akceptowalnych testów pulmonologicznych (funkcjonowania płuc) i prowadzenia pisemnych dzienników zgodnie z wymogami;</li> <li>zdolność do kompetentnego prowadzenia leczenia za pomocą inhalatorów MDI Respimat i Accuhaler;</li> <li>pisemna zgoda pacjenta na udział w badaniu.</li> </ul>

**ENERGITO**

**Kryteria wykluczenia**

- znacząca choroba inna niż POChP;
- obecność zaostreń POChP wymagających leczenia antybiotykami, steroidami systemowymi lub hospitalizacja w ciągu ostatnich 3 miesięcy;
- nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych w ocenie lekarza;
- astma w wywiadzie;
- diagnoza nadczynności tarczycy\*;
- diagnoza napadowego częstoskurczu\*;
- zawał mięśnia sercowego w wywiadzie\*;
- niestabilne lub zagrażające życiu zaburzenia rytmu serca\*;
- hospitalizacja z powodu niewydolności serca w ostatnim roku\*;
- aktywna obecna gruźlica\*;
- nowotwór, z którego powodu pacjent przeszedł resekcję, radioterapię lub chemioterapię w ciągu ostatnich 5 lat\*;
- niedrożność tętnicy płucnej w wywiadzie\*;
- mukowiscydoza w wywiadzie\*;
- klinicznie stwierdzone zapalenie oskrzeli\*;
- znaczące nadużywanie alkoholu lub narkotyków w wywiadzie\*;
- torakotomia z resekcją płucną w wywiadzie\*;
- doustne lub *patch* leczenie beta-adrenergiczne\*;
- leczenie doustnymi kortykosteroidami w okresie ostatnich 6 tygodni przed pierwszą wizytą badania\*;
- regularne stosowanie dziennej terapii tlenowej przez ponad godzinę dziennie\*;
- program rehabilitacji płucnej w okresie 6 tygodni przed wizytą skryningową\*;
- stosowanie analizowanej interwencji w okresie 1 miesiąca lub 6 o połowicznych czasie przeżycia przed wizytą skryningową\*;
- stwierdzona nadwrażliwość na leki beta-adrenergiczne, BAC, EDTA\*;
- kobiety w ciąży lub karmiące piersią.

\*Choć kryteria włączenia miały rozszerzone kryterium wiekowe pacjentów zakładające włączenie pacjentów w wieku od 12 r.ż., ostatecznie w analizowanych grupach dolna granica wieku wynosiła 21 lat;

\*\*Przyczyną ME mogła być retinopatia cukrzycowa, CRVO lub BRVO, zapalenie błony naczyniowej oka lub syndrom Irvina-Gassa, lecz niniejsza analiza obejmuje jedynie pacjentów z DME (obrzęk płamki spowodowany retinopatią cukrzycową).

Do badania ENERGITO przyjęto 288 pacjentów, z czego 229 pacjentów spełniło kryteria włączenia i zostało zrandomizowanych do poszczególnych grup terapeutycznych.

Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizy przedstawiono łącznie dla wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu ENERGITO w tabeli poniżej.

**Tabela 103. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania ENERGITO**

Cecha populacji/parametr		ENERGITO
Liczebność, N		229
Wiek w latach, średnia (SD)		63,6 (7,6)
Płeć: mężczyźni, n (%)		148 (64,6)
Status palenia papierosów, n (%)	Były palacz	127 (55,5)
	Aktualnie palący	102 (44,5)
Palenie papierosów w wywiadzie, średnia (SD) w paczko-latach		39 (16)
Badanie FEV <sub>1</sub> przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, średnia (SD)		FEV <sub>1</sub> w litrach 1,43 (0,46)
		% przewidywanej wartości należnej FEV <sub>1</sub> 49 (12)

Cecha populacji/parametr		ENERGITO
Badanie po podaniu leku rozszerzającego oskrzela, średnia (SD)	FEV <sub>1</sub> w litrach	1,62 (0,47)
	% przewidywanej wartości należnej FEV <sub>1</sub>	56 (12)
GOLD, n (%)	1 (≤80%)	0 (0,0)
	2 (50% - <80%)	165 (72,1)
	3 (30% - <50%)	64 (27,9)
Leczenie choroby płuc wyjściowo, n (%)	LAMA	123 (53,7)
	SABA	122 (53,3)
	LABA/ICS	87 (38,0)
	LABA	54 (23,6)
	SAMA	24 (10,5)
	ICS	22 (9,6)

SD – odchylenie standardowe; GOLD – *Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease*; LAMA – długodziałający antagonist receptorów muskarynowych; LABA - długo działający agonista receptora β2-adrenergicznego; SAMA – krótkodziałający antagonist receptorów muskarynowych; SABA – krótkodziałający agonista receptora β2-adrenergicznego.

## 6.2.2. Charakterystyka interwencji

W badaniu przeprowadzonym w schemacie *crossover* *ENERGITO* stosowano cztery różne terapie podawane w 6 tygodniowych okresach, po których każdorazowo następował 3-tygodniowy okres *washout* (4 schematy leczenia): TIO/OLO w dawce 2,5/5 µg raz na dobę + PL FLU/SAL, TIO/OLO w dawce 5/5 µg raz na dobę + PL FLU/SAL, FLU/SAL w dawce 250/50 µg dwa razy na dobę + PL TIO/OLO oraz FLU/SAL w dawce 500/50 µg dwa razy na dobę + PL TIO/OLO) w schematach:

- TIO/OLO 2,5/5\_TIO/OLO 5/5\_FLU/SAL 250/50\_FLU/SAL 500/50
- TIO/OLO 5/5\_FLU/SAL 500/50\_TIO/OLO 2,5/5\_FLU/SAL 250/50
- FLU/SAL 250/50\_TIO/OLO 2,5/5\_FLU/SAL 500/50\_TIO/OLO 5/5
- FLU/SAL 500/50\_FLU/SAL 250/50\_TIO/OLO 5/5\_TIO/OLO 2,5/5.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanych w badaniu *ENERGITO* i analizowanych w niniejszym przeglądzie (wyłączenie grupy TIO/OLO 2,5/5).

Tabela 104. Charakterystyka interwencji (*ENERGITO*)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Forma podania leku	Okres leczenia
<i>ENERGITO</i>	TIO/OLO	5/5 µg/dobę (1 raz dziennie w dawce 2,5/2,5 µg w dwóch rozpyleniach)	Wziewnie, za pomocą inhalatora Respimat (rano)	6 tyg. po którym następował okres <i>washout</i> (co najmniej 21 dni) <sup>^</sup>
	FLU/SAL 250/50	250/50 µg (dwa razy dziennie w jednym rozpyleniu)	Wziewnie, za pomocą inhalatora Accuhaler (rano i wieczorem w odstępie 12 h)	

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Forma podania leku	Okres leczenia
	FLU/SAL 500/50	500/50 µg (dwa razy dziennie w jednym rozpyleniu)	Wziewnie, za pomocą inhalatora Accuhaler (rano i wieczorem w odstępie 12 h)	

^ Plus 3 tygodnie okresu *follow-up* po ostatniej dawce ocenianego leku

W badaniu *ENERGITO* porównywano terapię TIO/OLO 5/5 µg/dobę (raz dziennie, rano) z inhalatora Respimat z FLU/SAL 250/50 µg i z FLU/SAL 500/50 µg (dwa razy dziennie, rano i wieczorem w odstępie 12 h) z inhalatora Accuhaler. W badaniu tym czas leczenia poszczególnymi terapiami wynosił 6 tygodni, po którym każdorazowo (4 okresy terapeutyczne) następował okres *washout* trwający 3 tygodnie.

### 6.2.3. Skuteczność kliniczna

W badaniu *ENERGITO* pierwszorzędowym punktem końcowym była natężona pojemność wydechowa pierwszosekundowa obliczona metodą pola pod krzywą w czasie od 0 – 12 h ( $AUC_{0-12h} FEV_1$ ) - pole pod krzywą dla  $FEV_1$  w czasie 0 – 12 godzin po dawce oceniane w 6-tygodniowym okresie obserwacji;

Z drugorzędowych punktów końcowych skuteczności oceniano i analizowano:

- $FEV_1$  ( $FEV_1AUC_{0-24h}$  i  $FEV_1AUC_{12-24h}$ );
- $FEV_1 peak_{0-3h}$ ;
- $FEV_1 trough$ .

Analizowaną populacją dla wszystkich parametrów oceny skuteczności była populacja FAS (ang. *full analysis set*), która obejmowała wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku z dostępnymi wynikami z pomiarów wyjściowych i dla danego punktu czasowego w ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego.

Szczegółowe definicje i sposoby pomiaru punktów końcowych, ocenionych w badaniu *ENERGITO*, włączonych do niniejszej analizy, zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 105. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; TIO/OLO vs TIO (ENERGITO)

ENERGITO		
Punkt końcowy	Definicja, sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
Natężona objętość wydechowa pierwszo – sekundowa (FEV <sub>1</sub> )	<p>Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV<sub>1</sub>) to objętość powietrza wydychanego w pierwszej sekundzie natężonego wydechu, za pomocą spirometru.</p> <p>Ocenie podlegały parametry:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-12h</sub> - pole pod krzywą dla FEV<sub>1</sub> w przedziale czasowym: 0 – 12 godzin po dawce [L].</li> <li>• FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-24h</sub> – pole pod krzywą dla FEV<sub>1</sub> w przedziale czasowym: 0-24 godziny po dawce [L].</li> <li>• FEV<sub>1</sub> AUC<sub>12-24h</sub> – pole pod krzywą dla FEV<sub>1</sub> w przedziale czasowym: 12-24 godziny po dawce [L].</li> <li>• Trough FEV<sub>1</sub> - wartość mierzona przy niskim stężeniu leku (przed dawką) w L.</li> <li>• FEV<sub>1</sub> Peak - wartość szczytowa [L] w dniu 1 i w dniu 43 - maksymalna wartość osiągnięta w ciągu pierwszych 3 godzin po podaniu leku.</li> </ul> <p>Wartości definiowane jako różnica średnich zmian względem wartości wyjściowych w 6 tygodniu. Skorygowana średnia wraz z błędem standardowym dla różnicy pomiędzy ramionami była otrzymywana z dopasowania modelu mieszanych-efektów powtarzanych pomiarów zawierającego: fixed effect dla leczenia i okresu, pacjenta jako efektu random, okresu wyjściowego i pacjenta wyjściowego jako kowariant, struktura kowariancji składowych symetrii dla wariacji w obrębie pacjenta, oraz przybliżenia Kanwarda-Rogera mianownika stopni swobody. Punkty końcowe oceniano po 6 tygodniu leczenia.</p>	Różnica skorygowanej średniej (SE) pomiędzy ramionami; z (95% CI), istotność statystyczna (p)

### 6.2.3.1. Wartość FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-12h</sub>, FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-24h</sub>, FEV<sub>1</sub> AUC<sub>12-24h</sub>

We włączonym badaniu *ENERGITO* autorzy posteru *Beeh 2015* przedstawiają wyniki dla różnicy skorygowanych średnich zmian FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-12h</sub>, FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-24h</sub>, FEV<sub>1</sub> AUC<sub>12-24h</sub> względem baseline pomiędzy grupami terapeutycznymi: TIO/OLO vs FLU/SAL 250/50 oraz TIO/OLO vs FLU/SAL 500/50 ocenianych dla 6 tygodniowego okresu obserwacji. Dodatkowo na stronie rejestru *ClinicalTrials.gov* odnaleziono dane dotyczące N, średniej zmiany względem baseline dla ocenianych parametrów wraz z błędem standardowym. Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 106. FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-12h</sub>, FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-24h</sub> i FEV<sub>1</sub> AUC<sub>12-24h</sub> po 6 tyg. leczenia, TIO/OLO vs FLU/SAL 250/50 i TIO/OLO vs FLU/SAL 500/50 (ENERGITO)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana <sup>^</sup> [L]	SE <sup>z</sup>	MD (SE) [95% CI]*	Wartość p*	GRADE
<b>FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-12h</sub></b>							
<i>ENERGITO</i>	TIO/OLO	216	0,317	0,014	0,125 (0,011) [0,103; 0,147]	p<0,0001	Wysoka
	FLU/SAL 250/50	211	0,192	0,015			
<i>ENERGITO</i>	TIO/OLO	216	0,317	0,014	0,129 (0,011) [0,107; 0,150]	p<0,0001	Wysoka
	FLU/SAL 500/50	217	0,188	0,014			
<b>FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-24h</sub></b>							
<i>ENERGITO</i>	TIO/OLO	216	0,244	0,014	0,082 (0,011) [0,061; 0,103]	p<0,0001	Wysoka
	FLU/SAL 250/50	211	0,162	0,014			



Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana <sup>^</sup> [L] ‡	SE‡	MD (SE) [95% CI]*	Wartość p*	GRADE
<b>ENERGITO</b>	TIO/OLO	216	0,244	0,014	0,086 (0,011) [0,065; 0,107]	p<0,0001	Wysoka
	FLU/SAL 500/50	217	0,159	0,014			
<b>FEV<sub>1</sub>AUC<sub>12-24h</sub></b>							
<b>ENERGITO</b>	TIO/OLO	216	0,172	0,014	0,039 (0,012) [0,017; 0,062]	p<0,001	Wysoka
	FLU/SAL 250/50	211	0,132	0,014			
<b>ENERGITO</b>	TIO/OLO	216	0,172	0,014	0,043 (0,011) [0,021; 0,065]	p<0,001	Wysoka
	FLU/SAL 500/50	217	0,129	0,014			

‡Dane zaczerpnięte ze strony *ClinicalTrials* [3]

\*Obliczone przez autorów posteru *Beeh 2015*;

<sup>^</sup>po 6 tyg. względem baseline

We włączonym badaniu leczenie TIO/OLO wykazało istotnie większą skuteczność w zakresie wszystkich trzech parametrów: FEV<sub>1</sub>AUC<sub>0-12h</sub>, FEV<sub>1</sub>AUC<sub>0-24h</sub> i FEV<sub>1</sub>AUC<sub>12-24h</sub> ocenianych po 6 tygodniach leczenia w porównaniu z leczeniem FLU/SAL w dowolnej dawce (250/50 µg i 500/50 µg).

Uzyskana przez autorów badania różnica średnich zmian natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej mierzonej polem pod krzywą w czasie od 0 do 12 h wyniosła w 6 tygodniu dla jednego porównania TIO/OLO vs FLU/SAL 250/50: 0,125 (95% CI: 0,103; 0,147) i była znamienne statystycznie na korzyść grupy TIO/OLO, a dla drugiego porównania TIO/OLO vs FLU/SAL 500/50: 0,129 (95% CI: 0,107; 0,150) i była znamienne także na korzyść TIO/OLO (p<0,0001).

Autorzy badania obliczyli również różnicę średnich zmian natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej mierzonej polem pod krzywą w czasie od 0 do 24 h, która wyniosła w 6 tygodniu dla jednego porównania TIO/OLO vs FLU/SAL 250/50: 0,082 (95% CI: 0,061; 0,103) i była znamienne statystycznie na korzyść grupy TIO/OLO, a dla drugiego porównania TIO/OLO vs FLU/SAL 500/50: 0,086 (95% CI: 0,065; 0,107) i była znamienne także na korzyść TIO/OLO (p<0,0001).

Uzyskana przez autorów badania różnica średnich zmian natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej mierzonej polem pod krzywą w czasie od 12 do 24 h wyniosła w 6 tygodniu dla jednego porównania TIO/OLO vs FLU/SAL 250/50: 0,039 (95% CI: 0,017; 0,062) i była znamienne statystycznie na korzyść grupy TIO/OLO, a dla drugiego porównania TIO/OLO vs FLU/SAL 500/50: 0,043 (95% CI: 0,021; 0,065) i była znamienne także na korzyść TIO/OLO (p<0,001).

### 6.2.3.2. Wartość FEV<sub>1</sub> trough

We włączonym badaniu *ENERGITO* oceniono również skorygowaną średnią zmianę wartości FEV<sub>1</sub>trough. Autorzy posteru obliczyli różnicę średnich zmian względem baseline dla tego punktu końcowego pomiędzy grupą TIO/OLO a FLU/SAL 250/50 i FLU/SAL 500/50 ocenianego po 6 tygodniach leczenia. Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 107. Wartość FEV<sub>1</sub> trough po 6 tyg. leczenia, TIO/OLO vs FLU/SAL 250/50 i TIO/OLO vs FLU/SAL 500/50 (*ENERGITO*)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana <sup>^</sup> [L] ‡	SE‡	MD (SE) [95% CI]*	Wartość p	GRADE
<b>FEV<sub>1</sub>trough</b>							
<b>ENERGITO</b>	TIO/OLO	216	0,197	0,014	0,047 (0,012)	p<0,001	Wysoka

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana^ [L]‡	SE‡	MD (SE) [95% CI]*	Wartość p	GRADE
ENERGITO	FLU/SAL 250/50	211	0,150	0,014	[0,022; 0,071]	p<0,0001	Wysoka
	TIO/OLO	216	0,197	0,014	0,058 (0,012)		
	FLU/SAL 500/50	217	0,139	0,014	[0,034; 0,082]		

‡Dane zaczerpnięte ze strony *ClinicalTrials.gov* [3]

^po 6 tyg. względem baseline;

\*Obliczone przez autorów posteru *Beeh 2015*

W badaniu *ENERGITO* wykazano istotnie statystyczną przewagę TIO/OLO nad FLU/SAL (w obu stosowanych dawkach) w zakresie skorygowanych średnich zmian wartości *trough* FEV<sub>1</sub> po 6 tygodniach leczenia.

Wyniki po 6 tygodniach terapii potwierdzają, że u pacjentów leczonych TIO/OLO występuje większa zmiana (korzystniejsza) wartości *trough* FEV<sub>1</sub> o 0,047 (95% CI: 0,022; 0,071) litrów w porównaniu z FLU/SAL 250/50 oraz o 0,058 (95% CI: 0,034; 0,082) litrów w porównaniu z pacjentami leczonymi FLU/SAL 500/50. Oba wyniki wykazują znamienności statystyczne na korzyść terapii TIO/OLO (p<0,001 i p<0,0001).

### 6.2.3.3. Wartość FEV<sub>1 peak</sub>

W poniższej tabeli przedstawiono dodatkowo ilorazy szans dla punktu końcowego: wartość FEV<sub>1 peak</sub> obliczone w wyniku agregacji badań. Do obliczenia zostały wykorzystane dane pochodzące z opracowania danych na podstawie raportów z badań *OTEMTO1*, *OTEMTO2*, *TONADO1* oraz *TONADO2* [7].

**Tabela 108. Wartość FEV<sub>1 peak 0-3h</sub> na wyjściu (dzień 1) i po 6 tyg. leczenia, TIO/OLO vs FLU/SAL 250/50 i TIO/OLO vs FLU/SAL 500/50 (ENERGITO)**

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana^ [L]‡	SE‡	MD (SE) [95% CI]*	Wartość p	GRADE
<b>Dzień 1</b>							
ENERGITO	TIO/OLO	bd	bd	bd	0,095 (0,009) [0,077; 0,112]	p<0,0001	Wysoka
	FLU/SAL 250/50	bd	bd	bd			
ENERGITO	TIO/OLO	bd	bd	bd	0,080 (0,009) [0,062; 0,097]	p<0,0001	Wysoka
	FLU/SAL 500/50	bd	bd	bd			
<b>Dzień 43 (6 tyg)</b>							
ENERGITO	TIO/OLO	216	0,432	0,016	0,142 (0,012) [0,118; 0,166]	p<0,0001	Wysoka
	FLU/SAL 250/50	211	0,291	0,016			
ENERGITO	TIO/OLO	216	0,432	0,016	0,147 (0,012) [0,123; 0,171]	p<0,0001	Wysoka
	FLU/SAL 500/50	217	0,285	0,015			

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie analizy przeprowadzonej przez autorów badania widać, że wartości uzyskane po 6 tygodniach leczenia przez pacjentów otrzymujących TIO/OLO były wyższe (istotne statystycznie) w zakresie poprawy wartości FEV<sub>1 peak 0-3h</sub> od tych uzyskanych przez chorych otrzymujących FLU/SAL (w obu zastosowanych dawkach). Obliczone przez autorów wartości MD wynoszą 0,142 (95% CI: 0,118; 0,166), p<0,0001 dla porównania z FLU/SAL 250/50 oraz 0,147 (95% CI: 0,123; 0,171), p<0,0001 dla porównania z FLU/SAL 500/50.

## 7. COMPLIANCE W POChP

*Compliance* oznacza zakres, w jakim pacjent przestrzega dawki i czasu przyjęcia leku, zgodnie ze schematem terapii zaleconym przez lekarza. Na *compliance* ma wpływ wiele czynników zależnych od indywidualnych cech danego pacjenta, ale także od otaczającego go środowiska, rodzaju terapii oraz stopnia współpracy między lekarzem a pacjentem. Leki wziewne, rozkurczające oskrzela, stanowią najważniejszą grupę preparatów stosowanych w terapii POChP, ponieważ znoszą wiele objawów towarzyszących chorobie i zapobiegają jej zaostrzeniom. Zasady terapii inhalacyjnej, umożliwiające ich największą skuteczność powinny znajdować się zatem w centrum uwagi całego personelu medycznego [4]. Leki z grupy LAMA i LABA, do których należą TIO i OLO, to leki długo działające, mające na celu rozszerzenie oskrzeli. Stosowanie ich skutkuje odczuwalną poprawą jakości życia pacjentów oraz zmniejszeniem ryzyka występowania zaostrzeń choroby. W przypadku POChP terapia polega na stopniowym podawaniu pacjentom kolejnych leków aż do momentu uzyskania widocznej poprawy klinicznej, jednak niesie to ze sobą pewne ograniczenia, gdyż im więcej stosowanych leków oraz im częstsze ich dawkowanie w ciągu doby, tym rzadsze przestrzeganie zaleceń przez pacjentów. Zgodnie z opinią przewodniczącego Polskiej Federacji Stowarzyszeń Chorych na Astmę, Alergię i POChP - dr Piotra Dąbrowieckiego, możliwość zainhalowania przez chorego raz dziennie jednocześnie dwóch leków rozszerzających oskrzela jest bardzo korzystna, gdyż jest to terapia stosowana na każdym etapie leczenia POChP, skutkująca zmniejszeniem duszności, poprawą wydolności fizycznej i jakości życia – a więc celami leczenia istotnymi dla pacjentów. Ponadto terapia ta umożliwia osiągnięcie celów długookresowych, istotnych dla lekarzy – ograniczenia ryzyka zgonu poprzez zachowanie czynności płuc mierzonej parametrem FEV1 i redukcji ryzyka wystąpienia zaostrzeń [5].

W publikacji *Panaszek 2013* [4] przytoczone zostały wyniki badań klinicznych, w których wykazywano wyższość stosowania terapii komplementarnych w porównaniu z monoterapiami z oddzielnych inhalatorów w leczeniu POChP. Dodatkowo podkreślono również fakt, że leki wziewne w inhalatorze hybrydowym zachęcają pacjentów do przestrzegania zasad spolegliwości terapeutycznej w analizowanym schorzeniu.

Należy mieć na uwadze fakt, iż istotne problemy z *compliance* występują właśnie u chorych z POChP, ponieważ liczba przypadków schorzenia wyraźnie koreluje z wiekiem tych osób [4].

## 8. POSZERZONA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

### 8.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji jaką jest tiotropium (w postaci bromku jednowodnego)/olodaterol (w postaci chlorowodoru) w postaci roztworu do inhalacji, podawany za pomocą inhalatora Respimat (Spiolto 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 [1] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania preparatu Spiolto Respimat® (tiotropium/olodaterol) jako leku rozszerzającego oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów 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 15 lutego 2015 r., pochodzące w szczególności ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA).

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji. 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.

### 8.2. Zakres analizy bezpieczeństwa

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem Spiolto Respimat® (tiotropium/olodaterol).

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

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji.

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

### 8.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Spiolto® Respimat®

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w ChPL Spiolto Respimat® [3].

Wiele spośród wymienionych działań niepożądanych może być przypisanych przeciwcholinergicznym właściwościom bromku tiotropiowego lub beta2-adrenergicznym właściwościom olodaterolu (składników produktu Spiolto Respimat®).

Częstości występowania przypisane poniżej wymienionym działaniom niepożądanym oparte są na nieskorygowanych częstościach występowania działań niepożądanych (tj. działań przypisanych produktowi Spiolto Respimat®), zaobserwowanych w grupie przyjmującej tiotropium w dawce 5 mikrogramów/olodaterol w dawce 5 mikrogramów (1302 pacjentów) na podstawie łącznej analizy 5 badań klinicznych z udziałem pacjentów z POChP, prowadzonych w równoległych grupach, kontrolowanych placebo lub substancją czynną, w których okres leczenia wynosił od 4 do 52 tygodni. Działania niepożądane zgłaszane we wszystkich badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu Spiolto Respimat® przedstawiono poniżej według klasyfikacji układów i narządów. Uwzględniono także wszystkie działania niepożądane zgłaszane wcześniej dla każdego ze składników.

Częstość występowania działań niepożądanych określono za pomocą następującej konwencji:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 109. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem preparatu Spiolto Respimat® w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [3]**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenia niepożądane związane z lekiem	Częstość występowania					Częstość nieznana
		Często	Niezbyt Często	Rzadko	Bardzo Rzadko		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie nosogardzieli				+		
Zaburzenia metabolizmu odżywiania	i Odwodnienie						+
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy		+				
	Bezsenna		+				
	Ból głowy		+				
Zaburzenia oka	Niewyraźne widzenie				+		
	Jaskra						+
	Podwyższenie ciśnienia wewnątrzgałkowego						+



Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenia niepożądane związane z lekiem	Częstość występowania					Częstość nieznana
		Często	Niezbym Często	Rzadko	Bardzo Rzadko		
<b>Zaburzenia serca</b>	Migotanie przedsionków		+				
	Kołatanie serca		+				
	Tachykardia		+				
	Częstoskurcz nadkomorowy			+			
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	Nadciśnienie tętnicze		+				
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Kaszel		+				
	Dysfonia			+			
	Krwawienie z nosa			+			
	Zapalenie krtani			+			
	Zapalenie gardła			+			
	Skurcz oskrzeli						+
	Zapalenie zatok						+
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	+					
	Zaparcia		+				
	Zapalenie dziąseł			+			
	Nudności			+			
	Kandydoza jamy ustnej i gardła			+			
	Niedrożność jelit, porażenna niedrożność jelit						+
	Próchnica						+
	Dysfagia						+
Refluks żołądkowo-przełykowy						+	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenia niepożądane związane z lekiem	Częstość występowania				
		Często	Niezbýt Często	Rzadko	Bardzo Rzadko	Częstość nieznana
	Zapalenie języka					+
	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej					+
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia układu immunologicznego	Obrzęk naczynioruchowy			+		
	Pokrzywka			+		
	Nadwrażliwość			+		
	Świąd			+		
	Reakcje anafilaktyczne					+
	Wysypka					+
	Suchość skóry					+
	Zakażenia lub owrzodzenia skórne					+
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i zaburzenia tkanki łącznej	Ból pleców*			+		
	Bóle stawów			+		
	Obrzęk stawów					+
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zatrzymanie moczu			+		
	Bolesna lub utrudnione oddawanie moczu			+		
	Zakażenie układu moczowego					+

\*Działania niepożądane zgłoszone dla produktu Spiolto Respimat®, lecz nie dla jego poszczególnych składników

### Opis wybranych działań niepożądanych

Produkt Spiolto Respimat® wywiera zarówno działanie przeciwocholinergiczne, jak i beta2-adrenergiczne ze względu na zawarte w nim składniki, tj. tiotropium i olodaterol.

#### Profil przeciwocholinergicznych działań niepożądanych

W długoterminowych, 52-tygodniowych badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu Spiolto Respimat® do najczęściej obserwowanych przeciwocholinergicznych działań niepożądanych należała suchość błony śluzowej jamy ustnej występująca u około 1,7% pacjentów stosujących produkt Spiolto Respimat® oraz u odpowiednio 2,7% i 1% pacjentów z grupy przyjmującej tiotropium w dawce 5 mikrogramów i olodaterol w dawce 5 mikrogramów. Suchość błony śluzowej jamy ustnej była przyczyną przerwania leczenia u 1 spośród 1029 (0,1%) pacjentów przyjmujących produkt Spiolto Respimat®.

*Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

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

#### Profil beta-adrenergicznych działań niepożądanych

W długoterminowych, 52-tygodniowych badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu Spiolto Respimat® do najczęściej obserwowanych beta-adrenergicznych działań niepożądanych należały: kołatanie serca, częstoskurcz i nadciśnienie tętnicze.

Olodaterol będący składnikiem produktu leczniczego Spiolto Respimat® należy do leków z grupy długodziałających agonistów receptorów beta2-adrenergicznych. Z tego względu należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia działań niepożądanych związanych z agonistami receptorów beta-adrenergicznych, które nie zostały wymienione powyżej, takich jak: arytmia, niedokrwienie mięśnia sercowego, dusznica bolesna, niedociśnienie, drżenie, nerwowość, skurcze mięśni, zmęczenie, złe samopoczucie, hipokaliemia, hiperglikemia i kwasica metaboliczna.

#### Inne szczególne grupy pacjentów

Częstość występowania objawów związanych z przeciwcholinergicznym działaniem produktu może zwiększać się z wiekiem.

#### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Astma

Nie należy stosować produktu leczniczego Spiolto Respimat® w leczeniu astmy. Nie przeprowadzono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Spiolto Respimat® w odniesieniu do astmy.

##### Produkt nie jest przeznaczony do stosowania doraźnego

Produkt leczniczy Spiolto Respimat® nie jest wskazany do stosowania w leczeniu epizodów ostrego skurczu oskrzeli, tj. w leczeniu doraźnym.

##### Paradoksalny skurcz oskrzeli

Tak jak w przypadku innych leków podawanych wziewnie, produkt leczniczy Spiolto Respimat® może wywołać paradoksalny skurcz oskrzeli, który może stanowić zagrożenie dla życia. Jeśli wystąpi paradoksalny skurcz oskrzeli, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Spiolto Respimat® oraz zastosować terapię zastępczą.

##### Przeciwcholinergiczne działanie tiotropium

##### Jaskra z wąskim kątem przesączania, rozrost gruczołu krokowego lub zwężenie szyi pęcherza moczowego

Ze względu na działanie przeciwcholinergiczne tiotropium należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Spiolto Respimat® u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania, rozrostem gruczołu krokowego lub zwężeniem szyi pęcherza moczowego.

##### Objawy ze strony oczu

Pacjenta należy uprzedzić, że rozpylony produkt nie powinien dostać się do oczu. Może to spowodować wystąpienie lub zaostrzenie objawów jaskry z wąskim kątem przesączania, ból oka lub dyskomfort, przemijające niewyraźne widzenie, widzenie tęczyowej obwódki wokół źródła światła lub zmienione widzenie kolorów jednocześnie z zaczerwienieniem oczu wywołanym przekrwieniem spojówek i obrzękiem rogówki. W przypadku wystąpienia któregokolwiek z tych objawów pacjent powinien przerwać stosowanie produktu Spiolto Respimat® i niezwłocznie skonsultować się z lekarzem specjalistą.

##### Próchnica

Suchość błony śluzowej jamy ustnej obserwowana w trakcie stosowania leków przeciwcholinergicznym może po dłuższym czasie powodować próchnicę zębów.

#### Pacjenci z niewydolnością nerek

Ponieważ stężenie tiotropium w osoczu krwi zwiększa się wraz ze zmniejszeniem czynności nerek, u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $\leq 50$  ml/min) Spiolto Respimat® należy stosować jedynie wówczas, gdy spodziewana korzyść dla pacjenta przewyższa potencjalne ryzyko. Brak długoterminowego doświadczenia u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

#### Działanie na układ sercowo-naczyniowy

Dostępne są ograniczone doświadczenia ze stosowania produktu Spiolto Respimat® u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego w ciągu poprzedniego roku, z niestabilnym lub zagrażającym życiu zaburzeniem rytmu serca, hospitalizacją z powodu niewydolności serca w ciągu poprzedniego roku lub z rozpoznaniem napadowym częstoskurczem ( $> 100$  uderzeń na minutę) w wywiadzie, ponieważ pacjenci ci zostali wyłączeni z badań klinicznych. Należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy Spiolto Respimat® u tych pacjentów.

Tak jak w przypadku innych agonistów receptorów beta2-adrenergicznych, u niektórych pacjentów olodaterol może powodować klinicznie istotne działanie na układ sercowo-naczyniowy przejawiające się zwiększeniem częstości uderzeń serca, wzrostem ciśnienia krwi lub innymi objawami. W takich przypadkach może zaistnieć konieczność przerwania leczenia. Co więcej, odnotowano, że agoniści receptorów beta-adrenergicznych powodują zmiany w EKG, takie jak spłaszczenie załamka T i obniżenie odcinka ST, chociaż znaczenie kliniczne tych obserwacji jest nieznanne.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania leków z grupy długodziałających agonistów receptorów beta2-adrenergicznych u pacjentów z zaburzeniami układu krążenia, zwłaszcza z chorobą niedokrwinną serca, ciężką niewyrównaną niewydolnością serca, arytmia serca, kardiomiopatią przerostową, nadciśnieniem i tętniakami, 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.

#### Hipokaliemia

Agoniści receptorów beta2-adrenergicznych mogą powodować znaczną hipokaliemię u niektórych pacjentów, co może wiązać się z możliwością wystąpienia działań niepożądanych dotyczących układu sercowo-naczyniowego. Zmniejszenie stężenia potasu w surowicy jest zwykle przemijające i nie wymaga suplementacji. U pacjentów z ciężką postacią POChP hipokaliemia może ulec nasileniu pod wpływem niedotlenienia i jednoczesnego leczenia, co może powodować wzrost podatności na zaburzenia rytmu serca.

#### Hiperglikemia

Przyjmowanie drogą wziewną dużych dawek agonistów receptorów beta2-adrenergicznych 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 przez rozszerzających oskrzela agonistów receptorów beta-adrenergicznych.

Nie należy stosować produktu leczniczego Spiolto Respimat® w połączeniu z innymi lekami zawierającymi długodziałające leki z grupy agonistów receptorów beta2-adrenergicznych.

*Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

Pacjenci, którzy regularnie (np. 4 razy dziennie) stosują wziewne krótko działające leki z grupy agonistów receptorów beta2-adrenergicznych, powinni zostać poinformowani, aby stosowali te leki tylko w celu objawowego leczenia ostrych objawów oddechowych.

Nie należy stosować produktu leczniczego Spiolto Respimat® częściej niż raz dziennie.

#### Nadwrażliwość

Tak jak wszystkie leki, produkt leczniczy Spiolto Respimat® może powodować reakcje nadwrażliwości występujące bezpośrednio po podaniu.

#### **Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Chociaż nie przeprowadzono formalnych badań *in vivo* dotyczących interakcji między produktem Spiolto Respimat® i innymi lekami, wziewne podawanie produktu Spiolto Respimat® równocześnie z innymi lekami stosowanymi w leczeniu POChP, takimi jak sympatykomimetyki rozszerzające oskrzela i kortykosteroidy wziewne, nie powodowało wystąpienia klinicznie jawnych interakcji.

#### Leki przeciwcholinergiczne

Jednoczesne podawanie bromku tiotropiowego, jednego ze składników produktu Spiolto Respimat®, i innych leków zawierających substancje o działaniu przeciwcholinergicznym nie było badane i w związku z tym ich jednoczesne stosowanie nie jest zalecane.

#### Leki adrenergiczne

Jednoczesne podanie innych leków adrenergicznych (samodzielnie lub jako element terapii skojarzonej) może nasilać działania niepożądane związane z produktem leczniczym Spiolto Respimat®.

#### Pochodne ksantyny, steroidy lub leki moczopędne

Jednoczesne leczenie pochodnymi ksantyny, steroidami lub lekami moczopędnymi z grupy nieoszczędzającej potasu może nasilać efekt obniżania stężenia potasu przez agonistów adrenergicznych.

#### Beta-blokery

Blokery beta-adrenergiczne mogą powodować osłabienie działania olodaterolu lub antagonizować jego działanie. W takim przypadku można rozważyć stosowanie kardioselektywnych beta-blokerów, powinny być one jednak podawane z zachowaniem ostrożności.

#### Inhibitory MAO oraz trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki wydłużające odstęp QTc

Inhibitory monoaminoooksydazy, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne lub inne leki wydłużające odstęp QTc mogą wzmacniać wpływ produktu Spiolto Respimat® na układ sercowo-naczyniowy.

#### Farmakokinetyczne interakcje międzylekowe

W badaniach interakcji międzylekowych nie stwierdzono istotnego wpływu na układową ekspozycję na olodaterol podczas jednoczesnego podawania flukonazolu, stosowanego jako modelowy inhibitor układu CYP2C9.

Jednoczesne podawanie ketokonazolu jako silnego inhibitora P-gp i CYP3A4 zwiększało układową ekspozycję na olodaterol o około 70%. Dostosowanie dawki produktu Spiolto Respimat® nie jest konieczne.

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

#### **Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na tiotropium lub olodaterol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.



Występowanie w przeszłości nadwrażliwości na atropinę lub jej pochodne, np. ipratropium lub oksytropium.

#### 8.4. Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLW MiPB

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2] przeprowadzono wyszukiwanie na stronach: Amerykańskiej Agencji ds. Leków (FDA, ang. Food and Drug Administration; <http://www.fda.gov>) [4], Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. European Medicines Agency, [www.ema.europa.eu/](http://www.ema.europa.eu/)) [5] oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl/>) [6], w celu identyfikacji zdarzeń niepożądanych na dzień 26.10.2015 r.

Na stronach EMA i URPLW MiPB nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących ocenianej interwencji jaką jest produkt leczniczy Spiolto Respimat®.

Na stronie FDA odnaleziono informacje dotyczące ryzyka związanego ze stosowaniem preparatu Spiolto Respimat® [7]. Według odnalezionych danych najczęściej występującymi podczas terapii reakcjami niepożądanymi są przeziębienie, kaszel, ból pleców. Spiolto Respimat® nie powinno być nigdy stosowane w celu leczenia astmy. Stosowanie leku u osób z astmą może pogorszyć stan pacjentów i prowadzić do śmierci. W dokumencie podano także informacje, że Spiolto Respimat® może powodować poważne zdarzenia niepożądane, w tym: ciężkie reakcje alergiczne (wysypka, świąd, plamy na skórze, problemy z oddychaniem, obrzęk ust, twarzy, języka); nagłą duszność mogącą zagrażać życiu; zaburzenia pracy serca, w tym szybkie lub nieregularne bicie serca, ból w klatce piersiowej, wzrost ciśnienia krwi; nowe lub nasilające się zaburzenia wzroku zwane jaskrą z wąskim kątem przesączania (objawy mogą obejmować: ból oczu, rozmycie obrazu, zaczerwienienie oczu); nowe lub nasilające się problemy z oddawaniem moczu (trudności w oddawaniu moczu lub bolesne oddawanie moczu); niskie stężenie potasu we krwi; wysokie stężenie cukru we krwi.

#### 8.5. Dane o bezpieczeństwie z badań niespełniających kryteriów włączenia do przeglądu

W celu poszerzenia oceny bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Spiolto Respimat® rozważono uwzględnienie wyników z dodatkowych badań, które nie spełniły predefiniowanych kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego.

Mając na uwadze powyższe w poszerzonej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono wyniki z publikacji *Buhl 2015* [8] zestawiającego wyniki dwóch randomizowanych badań klinicznych (*TONADO1* oraz *TONADO2*) w 52-tygodniowym okresie obserwacji w zakresie porównania TIO/OLO podawanego w dawce 5/5 µg z TIO/OLO podawanego w dawce 2,5/5 µg w celu pełnego zobrazowania profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. Informacje dotyczące charakterystyki badań, kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów, charakterystyki wyjściowe oraz opis zastosowanych interwencji przedstawiony został szczegółowo w rozdziale 4 niniejszej analizy.

Ponadto w poszerzonej ocenie bezpieczeństwa przedstawiono wyniki bezpieczeństwa badania 6-tygodniowego, III fazy z randomizacją, podwójnie zaślepionego oraz podwójnie pozorowanego typu *cross-over*, porównującego TIO/OLO z FLU/SAL (*ENERGITO*). Szczegółowe informacje dotyczące charakterystyki badania, kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów, charakterystyka wyjściowa oraz opis zastosowanych interwencji przedstawiony został szczegółowo w rozdziale 6.2.

### 8.5.1. Wyniki badań TONADO1 oraz TONADO2 (TIO/OLO 2,5/5 µg vs TIO/OLO 5/5 µg)

Profil bezpieczeństwa (TIO/OLO) oceniany był podczas 52 tygodni leczenia oraz w okresie 21 dni od momentu przyjęcia ostatniej dawki leku. W tabelach poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia TIO/OLO w dawce odpowiednio: 2,5/5 µg oraz 5/5 µg. Poniższa tabela przedstawia wszystkie zdarzenia niepożądane ogółem.

Tabela 110. AEs ogółem (Buhl 2015)

Parametr	Buhl 2015	
	TIO/OLO (2,5/5 µg)	TIO/OLO (5/5 µg)
AEs ogółem, n (%)	769 (74,7)	761 (74)
AEs związane z leczeniem, n (%)	62 (6)	73 (7,1)
AEs prowadzące do przerwania leczenia, n (%)	57 (5,5)	76 (7,4)
SAEs, n (%)	168 (16,3)	169 (16,4)
Zgony, n (%)	14 (1,4)	18 (1,7)
AEs zagrażające życiu, n (%)	5 (0,5)	5 (0,5)
AEs prowadzące do upośledzenia, n (%)	0 (0)	3 (0,3)
AEs wymagające hospitalizacji, n (%)	149 (14,5)	153 (14,9)
AEs powodujące przedłużające hospitalizację, n (%)	7 (0,7)	6 (0,6)
Inne, n (%)	18 (1,7)	12 (1,2)

W tabeli poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane specyficzne – tzn. występujące z częstotliwością większą niż 3%.

Tabela 111. AEs specyficzne – występujące z częstotliwością >3% (Buhl 2015)

Parametr	Buhl 2015	
	TIO/OLO (2,5/5 µg)	TIO/OLO (5/5 µg)
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia, n (%)	393 (38,2)	405 (39,4)
POChP, n (%)	301 (29,2)	332 (32,3)
Kaszel, n (%)	43 (4,2)	40 (3,9)
Duszność, n (%)	37 (3,6)	39 (3,8)
Infekcje, n (%)	394 (38,3)	374 (36,3)
Zapalenie nosogardzieli, n (%)	134 (13)	128 (12,4)

Parametr	Buhl 2015	
	TIO/OLO (2,5/5 µg)	TIO/OLO (5/5 µg)
Infekcje górnych dróg oddechowych, n (%)	69 (6,7)	54 (5,2)
Zapalenie płuc, n (%)	31 (3)	34 (3,3)
Zapalenie oskrzeli, n (%)	28 (2,7)	31 (3)
Zaburzenia układu pokarmowego, n (%)	146 (14,2)	143 (13,9)
Biegunka, n (%)	29 (2,8)	24 (2,3)
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego oraz tkanki łącznej, n (%)	155 (15)	156 (15,2)
Ból pleców, n (%)	40 (3,9)	37 (3,6)
Zaburzenia układu nerwowego, n (%)	100 (9,7)	84 (8,2)
Ból głowy, n (%)	30 (2,9)	27 (2,6)
Zaburzenia naczyniowe, n (%)	58 (5,6)	62 (6)
Nadciśnienie, n (%)	35 (3,4)	30 (2,9)

Do najczęściej odnotowywanych działań niepożądanych występujących z częstotliwością co najmniej 3%, zarówno w przypadku dawki TIO/OLO 2,5/5 µg, jak i 5/5 µg, zaliczono: zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia, infekcje, POChP oraz zaburzenia ze strony układu pokarmowego.

### 8.5.2. Wyniki badania porównującego TIO/OLO z FLU/SAL

W badaniu *ENERGITO* w zakresie oceny bezpieczeństwa oceniano:

- Utratę pacjentów z badania (ogółem, z powodu AEs, z powodu braku skuteczności);
- Zdarzenia niepożądane (AEs) ogółem;
- Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ang. *drug-related*);
- Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- Ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs);
- Poważne (ang. *severe*) zdarzenia niepożądane (poważne AEs)
- Ciężkie zdarzenia niepożądane zakończone zgonem (ang. *fatal*);
- Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u >3% pts ogółem.

Wyniki przedstawiono na populację wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badania, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (*treated population*).

### 8.5.2.1. Utrata pacjentów z badania (ogółem, z powodu AEs, z powodu braku skuteczności)

Na podstawie danych zamieszczonych w rejestrze *ClinicalTrials.gov* poddano ocenie częstość utraty pacjentów z badania ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych i z powodu braku skuteczności. Szczegółowe dane zamieszczono poniżej w tabeli.

**Tabela 112. Utrata pacjentów z badania (ogółem, z powodu AEs, z powodu braku skuteczności) podczas 6 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs FLU/SAL 250/50 i TIO/OLO vs FLU/SAL 500/50 (ENERGITO)**

Badanie	Interwencja	N	n	%*	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
<b>Ogółem</b>							
<b>ENERGITO</b>	TIO/OLO <sup>^</sup>	69	12	17,4	1,89 (0,57; 7,35)	-	Wysoka
	FLU/SAL 250/50 <sup>^^</sup>	50	5	10,0			
<b>ENERGITO</b>	TIO/OLO	69	12	17,4	1,61 (0,51; 5,64)	-	Wysoka
	FLU/SAL 500/50 <sup>^^^</sup>	52	6	11,5			
<b>Z powodu AEs</b>							
<b>ENERGITO</b>	TIO/OLO	69	8	11,6	2,05 (0,46; 12,60)	-	Wysoka
	FLU/SAL 250/50	50	3	6,0			
<b>ENERGITO</b>	TIO/OLO	69	8	11,6	3,28 (0,61; 32,78)	-	Wysoka
	FLU/SAL 500/50	52	2	3,8			
<b>Z powodu braku skuteczności</b>							
<b>ENERGITO</b>	TIO/OLO	69	0	0,0	0,09 (0,002; 4,91)**	-	Wysoka
	FLU/SAL 250/50	50	1	2,0			
<b>ENERGITO</b>	TIO/OLO	69	0	0,0	-	-	Wysoka
	FLU/SAL 500/50	52	0	0,0			

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\*Obliczono metodą Peto;

<sup>^</sup>Grupa leczona w schematach: TIO/OLO 5/5\_FLU/SAL 500/50\_TIO/OLO 2,5/5\_FLU/SAL 250/50;

<sup>^^</sup>Grupa leczona w schematach: FLU/SAL 250/50\_TIO/OLO 2,5/5\_FLU/SAL 500/50\_TIO/OLO 5/5;

<sup>^^^</sup>Grupa leczona w schematach: FLU/SAL 500/50\_FLU/SAL 250/50\_TIO/OLO 5/5\_TIO/OLO 2,5/5

Obliczone ilorazy szans utraty pacjentów z badania nie wykazały znamienności statystycznej zarówno dla utraty ogółem (OR = 1,89 (95% CI: 0,57; 7,35) dla porównania TIO/OLO vs FLU/SAL 250/50 oraz OR = 1,61 (95% CI: 0,51; 5,64) dla porównania TIO/OLO vs FLU/SAL 500/50), jak i z powodu AEs (OR = 2,05 (95% CI: 0,46; 12,60) dla TIO/OLO vs FLU/SAL 250/50 oraz OR = 3,28 (95% CI: 0,61; 32,78) dla TIO/OLO vs FLU/SAL 500/50). Z uwagi, iż dla porównania analizowanej interwencji z FLU/SAL w wyższej dawce nie zaobserwowano żadnych przerwania badania z powodu braku skuteczności nie przeprowadzono dalszych obliczeń statystycznych. Jedynie 1 pt przerwał badanie z powodu braku skuteczności w grupie FLU/SAL 250/50. Obliczony metodą Peto iloraz szans dla tego punktu końcowego wyniósł dla tego porównania 0,09 (95% CI: 0,002; 4,91) i nie wykazał znamienności statystycznej.

### 8.5.2.2. Zdarzenia niepożądane (AEs) ogółem

W eksperymencie *ENERGITO* analizowano liczby i odsetki pacjentów, u których w czasie trwania leczenia wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 113. Zdarzenia niepożądane ogółem podczas 6 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs FLU/SAL 250/50 i TIO/OLO vs FLU/SAL 500/50 (ENERGITO)

Badanie	Interwencja	N	n	%	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
ENERGITO	TIO/OLO	221	75	33,9	1,21	-	Wysoka
	FLU/SAL 250/50	212	63	29,7	(0,79; 1,86)		
ENERGITO	TIO/OLO	221	75	33,9	0,88	-	Wysoka
	FLU/SAL 500/50	219	81	37,0	(0,58; 1,32)		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W obu porównywanych grupach terapeutycznych odnotowano zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (od 30% do 37%).

Obliczony iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem dla porównania TIO/OLO vs FLU/SAL 250/50 wynosi 1,21 (95% CI: 0,79; 1,86), a dla porównania TIO/OLO vs FLU/SAL 500/50 wynosi 0,88 (95% CI: 0,58; 1,32). Uzyskane wyniki nie są istotne statystycznie.

### 8.5.2.3. Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem

W badaniu *ENERGITO* analizowano również częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. *drug-related adverse events*).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 114. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem podczas 6 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs FLU/SAL 250/50 i TIO/OLO vs FLU/SAL 500/50 (ENERGITO)

Badanie	Interwencja	N	n	%	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
ENERGITO	TIO/OLO	221	6	2,7	0,63	-	Wysoka
	FLU/SAL 250/50	212	9	4,2	(0,18; 2,02)		
ENERGITO	TIO/OLO	221	6	2,7	0,65	-	Wysoka
	FLU/SAL 500/50	219	9	4,1	(0,19; 2,09)		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Analizując dane zawarte w powyższej tabeli można stwierdzić, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była niska (3-4%) i zbliżona pomiędzy porównywanymi grupami (TIO/OLO vs FLU/SAL).

Obliczone ilorazy szans wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem dla porównania analizowanej interwencji z FLU/SAL w obu dawkach wskazują na brak znamienności statystycznej pomiędzy tymi grupami (OR = 0,63 (95% CI: 0,18; 2,02) dla porównania z FLU/SAL w niższej dawce i OR = 0,65 (95% CI: 0,19; 2,09) dla porównania z FLU/SAL w wyższej dawce).

### 8.5.2.4. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

W badaniu *ENERGITO* przedstawiono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

Liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia zamieszczono w poniższej tabeli.



**Tabela 115. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia podczas 6 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs FLU/SAL 250/50 i TIO/OLO vs FLU/SAL 500/50 (ENERGITO)**

Badanie	Interwencja	N	n	%	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
<b>ENERGITO</b>	<b>TIO/OLO</b>	221	6	2,7	2,93	-	Wysoka
	<b>FLU/SAL 250/50</b>	212	2	0,9	(0,52; 29,94)		
<b>ENERGITO</b>	<b>TIO/OLO</b>	221	6	2,7	2,01	-	Wysoka
	<b>FLU/SAL 500/50</b>	219	3	1,4	(0,42; 12,56)		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Częstość występowania AEs prowadzących do przerwania leczenia była niska w obu grupach (0,9 – 2,7%). Obliczony iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia wynosi 2,93 (95% CI: 0,52; 29,94), i nie wykazuje znamienności statystycznej dla porównania TIO/OLO vs FLU/SAL 250/50, podobnie jak dla porównania TIO/OLO z FLU/SAL w wyższej dawce (OR = 2,01 (95% CI: 0,42; 12,56)).

#### 8.5.2.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu *ENERGITO* analizowano częstość wystąpienia dla 6-tygodniowego okresu leczenia ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych ogółem (SAEs).

Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 116. SAEs podczas 6 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs FLU/SAL 250/50 i TIO/OLO vs FLU/SAL 500/50 (ENERGITO)**

Badanie	Interwencja	N	n	%	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
<b>ENERGITO</b>	<b>TIO/OLO</b>	221	7	3,2	1,70	-	Wysoka
	<b>FLU/SAL 250/50</b>	212	4	1,9	(0,42; 8,03)		
<b>ENERGITO</b>	<b>TIO/OLO</b>	221	7	3,2	0,76	-	Wysoka
	<b>FLU/SAL 500/50</b>	219	9	4,1	(0,24; 2,35)		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, iż częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem była także niska (1,9 – 4,1%) zbliżona w obu porównywanych grupach terapeutycznych (TIO/OLO vs FLU/SAL).

Obliczony iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych podczas 6 tygodni leczenia wynosi 1,70 (95% CI: 0,42; 8,03) dla porównania analizowanej interwencji z FLU/SAL 250/50 oraz 0,76 (95% CI: 0,24; 2,35) dla porównania z FLU/SAL 500/50 i w obu przypadkach nie wykazuje znamienności statystycznej.

Wśród ciężkich AEs w grupie TIO/OLO występowały pojedyncze przypadki: niedokrwienia mięśnia sercowego, biegunki, zgonu, nieżyta żołądka i jelit, odwodnienia, krwotoku mózgowego, kamicy nerkowej, niewydolności nerek oraz 2 przypadki POChP.

#### 8.5.2.6. Poważne zdarzenia niepożądane

W poniższej tabeli przedstawiono iloraz szans wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych obliczony na podstawie wyników badania *ENERGITO* dla 6 tyg. okresu leczenia.

**Tabela 117. Poważne zdarzenia niepożądane podczas 6 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs FLU/SAL 250/50 i TIO/OLO vs FLU/SAL 500/50 (ENERGITO)**

Badanie	Interwencja	N	n	%	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
<b>ENERGITO</b>	<b>TIO/OLO</b>	221	6	2,7	1,16	-	Wysoka
	<b>FLU/SAL 250/50</b>	212	5	2,4	(0,29; 4,86)		

Badanie	Interwencja	N	n	%	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
<b>ENERGITO</b>	TIO/OLO	221	6	2,7	0,53	-	Wysoka
	FLU/SAL 500/50	219	11	5,0	(0,16; 1,59)		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony iloraz szans wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych dla porównania TIO/OLO vs FLU/SAL 250/50 wynosi 1,16 (95% CI: 0,29; 4,86), a dla porównania TIO/OLO vs FLU/SAL 500/50 wynosi: 0,53 (95% CI: 0,16; 1,59) dla 6-tygodniowego okresu leczenia. Oba wyniki nie wykazują znamienności statystycznej.

#### 8.5.2.7. Ciężkie zdarzenia niepożądane zakończone zgonem

W badaniu *ENERGITO* analizowano częstość wystąpienia dla 6-tygodniowego okresu leczenia zdarzeń niepożądanych zakończonych zgonem.

Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 118. Zdarzenia niepożądane zakończone zgonem podczas 6 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs FLU/SAL 250/50 i TIO/OLO vs FLU/SAL 500/50 (*ENERGITO*)

Badanie	Interwencja	N	n	%	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
<b>ENERGITO</b>	TIO/OLO	221	2	0,9	7,13	-	Wysoka
	FLU/SAL 250/50	212	0	0,0	(0,44; 114,37)^		
<b>ENERGITO</b>	TIO/OLO	221	2	0,9	7,36	-	Wysoka
	FLU/SAL 500/50	219	0	0,0	(0,46; 117,98)^		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

^Obliczono metodą Peto

Obliczony metodą Peto iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych zakończonych zgonem wynosi 7,13 (95% CI: 0,44; 114,37) dla porównania TIO/OLO vs FLU/SAL 250/50 oraz 7,36 (95% CI: 0,46; 117,98) dla porównania TIO/OLO vs FLU/SAL 500/50. Oba wyniki nie wykazują znamienności statystycznej.

#### 8.5.2.8. Poszczególne AEs występujące u >3% pacjentów ogółem

W badaniu *ENERGITO* autorzy raportują liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane (AEs). Poniżej w tabeli przedstawiono dane odnośnie tych AEs, które wystąpiły u ponad 3% pacjentów z populacji ogólnej (229 pts).

Tabela 119. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u >3% pacjentów ogółem podczas 6 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs FLU/SAL 250/50 i TIO/OLO vs FLU/SAL 500/50 (*ENERGITO*)

Badanie	Interwencja	N	n	%	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
<b>POChP</b>							
<b>ENERGITO</b>	TIO/OLO	221	20	9,0	2,24	-	Wysoka
	FLU/SAL 250/50	212	9	4,2	(0,95; 5,73)		
<b>ENERGITO</b>	TIO/OLO	221	20	9,0	1,05	-	Wysoka
	FLU/SAL 500/50	219	19	8,7	(0,51; 2,14)		
<b>Zapalenie nosogardzieli</b>							
<b>ENERGITO</b>	TIO/OLO	221	12	5,4	0,88	-	Wysoka
	FLU/SAL 250/50	212	13	6,1	(0,36; 2,15)		
<b>ENERGITO</b>	TIO/OLO	221	12	5,4	1,09	-	Wysoka
	FLU/SAL 500/50	219	11	5,0	(0,43; 2,78)		
<b>Kaszel</b>							

Badanie	Interwencja	N	n	%	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
<b>ENERGITO</b>	TIO/OLO	221	7	3,2	1,70	-	Wysoka
	FLU/SAL 250/50	212	4	1,9	(0,42; 8,03)		
<b>ENERGITO</b>	TIO/OLO	221	7	3,2	1,40	-	Wysoka
	FLU/SAL 500/50	219	5	2,3	(0,38; 5,68)		
<b>Duszność</b>							
<b>ENERGITO</b>	TIO/OLO	221	3	1,4	0,72	-	Wysoka
	FLU/SAL 250/50	212	4	1,9	(0,10; 4,29)		
<b>ENERGITO</b>	TIO/OLO	221	3	1,4	0,49	-	Wysoka
	FLU/SAL 500/50	219	6	2,7	(0,08; 2,33)		
<b>Ból głowy</b>							
<b>ENERGITO</b>	TIO/OLO	221	8	3,6	1,95	-	Wysoka
	FLU/SAL 250/50	212	4	1,9	(0,51; 8,99)		
<b>ENERGITO</b>	TIO/OLO	221	8	3,6	4,08	-	Wysoka
	FLU/SAL 500/50	219	2	0,9	(0,80; 39,72)		
<b>Ból pleców</b>							
<b>ENERGITO</b>	TIO/OLO	221	4	1,8	0,96	-	Wysoka
	FLU/SAL 250/50	212	4	1,9	(0,18; 5,22)		
<b>ENERGITO</b>	TIO/OLO	221	4	1,8	1,94	-	Wysoka
	FLU/SAL 500/50	219	2	0,9	(0,39; 9,72)^		
<b>Dysfonia</b>							
<b>ENERGITO</b>	TIO/OLO	221	0	0,0	0,13	-	Wysoka
	FLU/SAL 250/50	212	2	0,9	(0,01; 2,07)^		
<b>ENERGITO</b>	TIO/OLO	221	0	0,0	0,13	-	Wysoka
	FLU/SAL 500/50	219	3	1,4	(0,01; 1,28)^		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

^Obliczono metodą Peto

Najczęściej występującymi AEs w grupie leczonej analizowaną interwencją były POChP (9%) i zapalenie nosogardzieli (5,4%). Ból głowy występował z częstością 3,6%, a kaszel 3,2%. Obliczone ilorazy szans dla wszystkich poszczególnych AEs występujących u ponad 3% pacjentów ogółem nie wykazały znamienności statystycznej pomiędzy porównywanymi interwencjami.

## 9. WNIOSKI

### 9.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (substancja czynna: tiotropium w postaci bromku jednowodnego/olodaterol w postaci chlorowodoru w jednym inhalatorze, TIO/OLO, roztwór do inhalacji) stosowanego jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą, obturacyjną chorobą płuc (POChP) z innymi lekami refundowanymi w Polsce w POChP, z monoterapią, terapią skojarzoną, produktem złożonym (tiotropium, tiotropium+formoterol, tiotropium+salmeterol, tiotropium+indakaterol, flutikazon/salmeterol) oraz dodatkowo produktami złożonymi nier refundowanymi w Polsce (indakaterol/glikopironium, umeklidynium/wilanterol).

W procesie wyszukiwania odnaleziono 4 randomizowane badania kliniczne porównujące leczenie produktem złożonym, zawierającym tiotropium i olodaterol w jednym inhalatorze (TIO/OLO) z leczeniem z zastosowaniem tiotropium – komparator główny (TIO) (*Buhl 2015, Singh 2015*). W publikacji *Buhl 2015* zostały zestawione wyniki dwóch randomizowanych prób klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym, zawierającym tiotropium i olodaterol (TIO/OLO) z tiotropium (TIO) o akronimach *TONADO1* oraz *TONADO2* w długim okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie. Natomiast w publikacji *Singh 2015* przedstawiono wyniki 2 randomizowanych prób klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo analizowanej interwencji w krótkim okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni (*OTEMTO1, OTEMTO2*).

Jednakże w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących efekty leczenia produktem leczniczym Spiolto® Respimat® z pozostałymi, wybranymi komparatorami w omawianym wskazaniu [TIO+FOR, TIO+SAL, TIO+IND, FLU/SAL, IND/GLY, UMEC/VIL – komparatory dodatkowe]. W związku z powyższym dokonano poszerzenia kryteriów włączenia w celu identyfikacji badań porównujących TIO+FOR, TIO+SAL, TIO+IND, FLU/SAL, IND/GLY, UMEC/VIL względem TIO w omawianym wskazaniu. Dodatkowo w celu odzwierciedlenia w pełni dostępnego zakresu dowodów naukowych poszukiwano również badań, w których oceniano pomiędzy sobą wymienione powyżej komparatory dodatkowe.

Po stronie badań dla komparatorów zidentyfikowano łącznie 17 pierwotnych badań randomizowanych z grupami równoległymi bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną komparatorów (UMEC/VIL, IND/GLY, TIO+FOR, TIO+SAL, TIO+IND, FLU/SAL) z tiotropium w populacji dorosłych pacjentów z POChP:

- 2 badania, porównujące efektywność kliniczną tiotropium podawanego w skojarzeniu z formoterolem (TIO+FOR) z tiotropium (TIO) (*Vogelmeier 2008, Tashkin 2009*);
- 1 badanie, w którym bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną tiotropium podawanego w skojarzeniu z salmeterolem (TIO+SAL) z tiotropium (TIO) (*Aaron 2007*);
- 3 badania, porównujące efektywność kliniczną tiotropium podawanego w skojarzeniu z indakaterolem (TIO+IND) z tiotropium (TIO) (*INTRUST-1, INTRUST-2, Hoshino 2014*);
- 4 badania, w których porównywano efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym zawierającym flutikazon i salmeterol (FLU/SAL) z tiotropium (TIO) (*Cazzola 2007, INSPIRE, SCO40034, Hoshino 2013*);

- 4 badania, w których bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym zawierającym indakaterol i glikopironium (IND/GLY) z tiotropium (TIO) (SPARK, SHINE, ARISE, CQVA149A2339);
- 3 próby kliniczne porównujące efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym zawierającym umeklidynium i wilanterol (UMEC/VIL) z tiotropium (TIO) (Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014).

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano również 8 badań, w których zastosowano następujące schematy leczenia - UMEC/VIL vs FLU/SAL, IND/GLY vs FLU/SAL, IND/GLY vs TIO+FOR, TIO+IND vs FLU/SAL oraz UMEC/VIL vs TIO+IND:

- 2 badania, porównujące efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym zawierającym indakaterol i glikopironium (IND/GLY) z produktem złożonym zawierającym flutikazon i salmeterol (FLU/SAL) (ILLUMINATE, LANTERN);
- 1 badanie porównujące efektywność kliniczną tiotropium podawanego w skojarzeniu z indakaterolem (TIO+IND) z produktem złożonym zawierającym flutikazon i salmeterol (FLU/SAL) (Hoshino 2015);
- 1 badanie, porównujące efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym zawierającym indakaterol i glikopironium (IND/GLY) z tiotropium podawanym w skojarzeniu z formoterolem (TIO+FOR) (QUANTIFY);
- 3 próby kliniczne porównujące efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym zawierającym umeklidynium i wilanterol (UMEC/VIL) z produktem złożonym zawierającym flutikazon i salmeterol (FLU/SAL) (Singh 2015, Donohue 2015a, Donohue 2015b);
- 1 badanie porównujące efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym zawierającym umeklidynium i wilanterol (UMEC/VIL) z tiotropium podawanym w skojarzeniu z indakaterolem (TIO+IND) (DB2116961).

W przypadku porównania bezpośredniego autorzy niniejszej analizy za zasadne uznali przeprowadzenie analizy statystycznej łącznie dla populacji pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do bardzo ciężkiego (stopień II-IV) oraz w stopniu zaawansowania od ciężkiego do bardzo ciężkiego (stopień III-IV). Natomiast w przypadku porównania pośredniego uwzględniającego bardzo dużą liczbę badań obejmujących populację pacjentów w różnych stopniach zaawansowania POChP, autorzy raportu za zasadne uznali przeprowadzenie analizy statystycznej łącznie dla populacji pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do bardzo ciężkiego (stopień II-IV), umiarkowanego do ciężkiego (stopień III-IV) oraz dla populacji pacjentów z POChP w stopniu zaawansowania od ciężkiego do bardzo ciężkiego (stopień III i IV).

Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz w oparciu o Wytyczne Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT).

Bezpośrednie porównanie tiotropium podawanego w jednym inhalatorze z olodaterolem w dawce 5/5 µg raz na dobę z TIO wykazało, iż w zakresie poprawy czynności płuc, ocenianej na podstawie parametrów spirometrycznych (FEV<sub>1</sub> *trough*, FEV<sub>1AUC0-3</sub>, FEV<sub>1peak0-3</sub>, FVC *trough*, FVC<sub>AUC0-3</sub>, FVC<sub>peak0-3</sub>) oceniana interwencja jest lekiem skuteczniejszym w porównaniu z TIO, zarówno po 12, 24 jak i 52 tygodniach leczenia. Oprócz tego wśród pacjentów leczonych TIO/OLO odnotowano lepszą kontrolę duszności, mierzonej wartością wskaźnika TDI oraz znaczne ograniczenie częstości stosowania leków ratunkowych w ciągu dnia, nocy oraz doby w porównaniu z TIO, w trzech analizowanych okresach obserwacji. Ponadto stosowanie TIO/OLO w porównaniu z TIO przyczynia się do uzyskania większej poprawy zależnej od stanu zdrowia jakości życia pacjentów, mierzonej kwestionariuszem SGRQ po 12 oraz 24 tygodniach leczenia. Po 12 tygodniach obserwowano również przewagę TIO/OLO nad TIO w zakresie oceny komponenty skali SGRQ dotyczącej oceny objawów



oraz oceny wpływu na życie, natomiast w przypadku komponenty dotyczącej oceny objawów przewagę odnotowano również po 24 tygodniach leczenia.

Świadczy to o wyjątkowej pozycji przedmiotowej interwencji, której stosowanie zapewnia znamienny wpływ względem wszystkich ww. punktów końcowych.

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona zarówno dla 12, jak i 52 tygodni wykazała, iż tiotropium podawany w jednym inhalatorze z olodaterolem cechuje się zbliżonym profilem bezpieczeństwa do TIO, za wyjątkiem większej częstości występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej ogółem oraz bólu pleców. Natomiast w przypadku utraty pacjentów z badania ogółem podczas 52-tygodniowego okresu leczenia TIO/OLO wykazała znamienne statystycznie lepsze wyniki względem TIO.

Porównanie pośrednie metodą MTC prowadzi do wniosków spójnych z wnioskami płynącymi z przeprowadzonego porównania bezpośredniego, iż TIO/OLO jest terapią skuteczniejszą oraz o zbliżonym profilu bezpieczeństwa w porównaniu z TIO.

Wyniki metaanalizy sieciowej (MTC) z pozostałymi komparatorami wykazały przewagę tiotropium podawanym w jednym inhalatorze z olodaterolem względem FLU/SAL w zakresie poprawy czynności płuc, ocenianej na podstawie parametrów spirometrycznych ( $FEV_1$  trough, FVC trough) po 12 oraz 24-26 tygodniach leczenia oraz w zakresie zużycia leków ratunkowych w ciągu doby po 12 oraz 24-26 tygodniach leczenia. Ponadto na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MTC wykazano, iż odnośnie zużycia leków ratunkowych w ciągu dnia po 12 tygodniach leczenia, oceniana interwencja jest lekiem skuteczniejszym w porównaniu z TIO+FOR. Natomiast TIO/OLO charakteryzował się niższą skutecznością od IND/GLY oraz UMEC/VIL w odniesieniu do wartości  $FEV_1$  trough w przypadku oceny po 12 tygodniach leczenia. Analiza pozostałych punktów końcowych wskazała na brak znamiennych statystycznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorami.

Profil bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych (TIO/OLO vs TIO+FOR, TIO+SAL, TIO+IND, FLU/SAL, IND/GLY, UMEC/VIL) jest zbliżony. Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść TIO/OLO względem TIO+FOR w odniesieniu do utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych podczas 12-tygodniowego okresu leczenia.

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości uwzględniającej badania prowadzone w populacji azjatyckiej były zbieżne z wynikami uzyskanymi w badaniach prowadzonych w przeważającej części na populacji kaukaskiej. Wykazano, że TIO/OLO cechuje się wyższą skutecznością w porównaniu do FLU/SAL w odniesieniu do wartości  $FEV_1$  trough oraz FVC trough po 12 oraz 24-26 tygodniach leczenia. TIO/OLO charakteryzował się natomiast niższą skutecznością od IND/GLY oraz UMEC/VIL w odniesieniu do wartości  $FEV_1$  trough w przypadku oceny po 12 tygodniach leczenia. Profil bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych jest zbliżony pod względem następujących punktów końcowych: utrata pacjentów z badania ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, zgony oraz poszczególne zdarzenia niepożądane (infekcje i zakażenie ogółem, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem, zapalenie nosa i gardła, infekcje górnych dróg oddechowych, POChP, bóle głowy).

Należy także nadmienić, iż oceniana interwencja stosowana jest raz dziennie w postaci dwóch inhalacji, natomiast w przypadku terapii skojarzonej np. tiotropium i formoterolem wymagane są trzy inhalacje (1xTIO+2xFOR). Mniejsza częstość przyjmowania leku wpływa pozytywnie na stosowanie się chorych do zaleceń lekarza, a tym samym poprawia skuteczność prowadzonej terapii. Respimat® należy do inhalatorów miękkiej mgły i jest jednym z najbardziej zaawansowanych technologicznie indywidualnym, coraz powszechniej dostępnym urządzeniem do wytwarzania aerozoli medycznych, szczególnie w porównaniu do pMDI i aktualnie dostępnych DPIs. Najważniejsze zalety tego inhalatora i produkowanego aerozolu, to: wysoka depozycja płucna (30-45% dawki emitowanej) z dużą frakcją cząstek drobnych, niska depozycja

gardłowa, bardzo niska prędkość początkowa i długi czas emisji aerozolu, łatwa technika inhalacyjna, obecność licznika dawek [1]. W związku z powyższym, uzasadniony jest wniosek, że wykazana w badaniach eksperymentalnych skuteczność kliniczna TIO/OLO, przy jednoczesnym zmniejszeniu uciążliwości leczenia dla pacjenta (inhalacja raz dziennie, z wygodnego w użyciu inhalatora), przełoży się na wzrost *compliance* oraz wysoką efektywność leku Spiolto® Respimat® w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Należy zwrócić uwagę na fakt, iż obecnie w Polsce pacjenci z POChP nie mają dostępu do najbardziej skutecznego leczenia, bowiem żaden preparat łączony LAMA/LABA nie jest finansowany ze środków publicznych. Prof. Ryszarda Chazan podkreśla, iż preparaty LABA/LAMA są refundowane w wielu krajach europejskich ponieważ wykazują większą skuteczność niż leki stosowane w monoterapii<sup>7</sup>.

Reasumując, można stwierdzić, iż terapia tiotropium podawanym w jednym inhalatorze z olodaterolem w dawce 5/5 µg skutecznie wpływa na poprawę czynności płuc, kontroli duszności i zależnej od stanu zdrowia jakości życia pacjentów oraz stanowi bezpieczną terapię zarówno w krótkim jak i długim okresie obserwacji.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa wykazała, iż TIO/OLO jest lekiem dobrze tolerowanym, a częstość występowania działań niepożądanych jest niska.

W związku z powyższym należy stwierdzić, że pozytywna decyzja refundacyjna dla preparatu Spiolto Respimat® umożliwi dostęp pacjentów do terapii bezpiecznej, przewyższającej obecnie refundowane preparaty: LABA, LABA/wGKS oraz LAMA+LABA we wskazaniu POChP w zakresie parametrów oceniających skuteczność leków.

## 9.2. Wnioski z dodatkowej analizy skuteczności

W oparciu o wyniki z analizy *post-hoc Ferguson 2015* wykazano, iż tiotropium i olodaterol w jednym inhalatorze (TIO/OLO) jest leczeniem bardziej skutecznym w porównaniu ze stosowaniem samego tiotropium (TIO) zarówno w przypadku pacjentów z POChP w stopniu umiarkowanym (II stopień), jak i u pacjentów z POChP o nasileniu od ciężkiego do bardzo ciężkiego (3-4 stopień), niezależnie od wcześniejszego stosowania LAMA lub LABA.

Analiza skuteczności przeprowadzona z uwzględnieniem podziału na wiek pacjentów, płeć oraz stosowanie wziewnych kortykosteroidów wykazała, że generalnie leczenie TIO/OLO jest bardziej skuteczne niż monoterapia.

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno badanie kliniczne III fazy z randomizacją (*ENERGITO*), w którym inhalację produktem złożonym, zawierającym tiotropium i olodaterol w dawce 5/5 µg raz dziennie (TIO/OLO) z inhalatora *Respimat* porównywano z interwencją polegającą na inhalacji produktem zawierającym flutykazon i salmeterol (FLU/SAL) dwa razy na dobę w dawce 500/50 lub 250/50 µg z inhalatora *Accuhaler*, w populacji dorosłych pacjentów z POChP w 6-tygodniowym okresie leczenia. Wieloośrodkowy eksperyment *ENERGITO* jest próbą podwójnie zaślepioną i podwójnie pozorowaną przeprowadzoną w schemacie *crossover*. Czas leczenia poszczególnymi terapiami wynosił 6 tygodni, po którym każdorazowo (4 okresy terapeutyczne) następował okres washout trwający 3 tygodnie.

W ramach skuteczności klinicznej analizowano parametry dotyczące natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (poprawa wartości FEV<sub>1</sub>). Wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej skuteczności klinicznej wykazały przewagę terapii TIO/OLO nad terapią FLU/SAL (zarówno podawanej w niższej, jak i w wyższej dawce) w ocenie wszystkich parametrów dotyczących FEV<sub>1</sub> dla 6-tygodniowego okresu leczenia. Dla porównania TIO/OLO vs FLU/SAL 250/50 obliczona różnica średnich zmian FEV<sub>1</sub> mierzonej polem pod krzywą w czasie 0-12h (FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-12h</sub>) wynosi 0,125 (95% CI: 0,103; 0,147) litrów, mierzonej polem pod krzywą w czasie 0-24h (FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-24h</sub>) wynosi 0,082 (95% CI: 0,061; 0,103) litrów, mierzonej polem pod krzywą w czasie

<sup>7</sup> <http://www.rynekzdrowia.pl/Uslugi-medyczne/Pacjenci-z-POChP-potrzebujaja-kompleksowego-programu-leczenia,159254,8.html>

od 12 do 24h ( $FEV_1 AUC_{12-24h}$ ) wynosi 0,039 (95% CI: 0,017; 0,062) litrów, mierzonej przy najniższym stężeniu leku ( $FEV_1 trough$ ) wynosi 0,047 (95% CI: 0,022; 0,071) litrów, a mierzonej przy szczytowym stężeniu leku w czasie 0-3h ( $FEV_{1peak0-3h}$ ) wynosi 0,142 (95% CI: 0,118; 0,166) litrów, względem wartości wyjściowych. Dla porównania TIO/OLO vs FLU/SAL 500/50 obliczona różnica średnich zmian  $FEV_1$  mierzonej polem pod krzywą w czasie 0-12h ( $FEV_1 AUC_{0-12h}$ ) wynosi 0,129 (95% CI: 0,107; 0,150) litrów, mierzonej polem pod krzywą w czasie 0-24h ( $FEV_1 AUC_{0-24h}$ ) wynosi 0,086 (95% CI: 0,065; 0,107) litrów, mierzonej polem pod krzywą w czasie od 12 do 24h ( $FEV_1 AUC_{12-24h}$ ) wynosi 0,043 (95% CI: 0,021; 0,065) litrów, mierzonej przy najniższym stężeniu leku ( $FEV_1 trough$ ) wynosi 0,058 (95% CI: 0,034; 0,082) litrów, a mierzonej przy szczytowym stężeniu leku w czasie 0-3h ( $FEV_{1peak0-3h}$ ) wynosi 0,147 (95% CI: 0,123; 0,171) litrów, względem wartości wyjściowych. Wszystkie ww. wyniki są znamienne statystycznie na korzyść grupy leczonej TIO/OLO (od  $p < 0,0001$  do  $p < 0,001$ ).

Należy podkreślić, iż stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich w codziennej praktyce jest bardzo istotnym elementem terapii POChP. Niski stopień dyscypliny terapeutycznej (compliance) może prowadzić do braku poprawy lub pogorszenia stanu pacjenta, co w konsekwencji może skutkować koniecznością intensyfikacji leczenia, przekładającą się bezpośrednio na wzrost kosztów stosowanej terapii.

### 9.3. Wnioski z poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Przeprowadzona poszerzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że produkt leczniczy Spiolto Respimat® w dawce 5/5 µg jest lekiem bezpiecznym oraz bardzo dobrze tolerowanym w populacji pacjentów z POChP.

Zgodnie z informacjami zawartymi w CHPL nie stwierdzono bardzo często występowania jakiegokolwiek działania niepożądanego. Często występowała jedynie suchość błony śluzowej jamy ustnej. Pozostałe objawy występowały z częstością co najwyżej w przedziale  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$  (niezbyt często) lub rzadziej.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego na stronach internetowych URPLW MiPB i EMA nie zidentyfikowano żadnych informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Spiolto Respimat®. Informacje takie zidentyfikowano na stronie FDA, która podaje informacje, że najczęściej występującymi podczas terapii Spiolto Respimat® działaniami niepożądanymi są przeziębienie, kaszel, ból pleców. W dokumencie podano także informacje, że Spiolto Respimat® może powodować poważne działania niepożądane, w tym: ciężkie reakcje alergiczne (wysypka, świąd, plamy na skórze, problemy z oddychaniem, obrzęk ust, twarzy, języka); nagłą duszność mogącą zagrażać życiu; zaburzenia pracy serca, w tym szybkie lub nieregularne bicie serca, ból w klatce piersiowej, wzrost ciśnienia krwi; nowe lub nasilające się zaburzenia wzroku zwane jaskrą z wąskim kątem przesączania (objawy mogą obejmować: ból oczu, rozmycie obrazu, zaczerwienienie oczu); nowe lub nasilające się problemy z oddawaniem moczu (trudności w oddawaniu moczu lub bolesne oddawanie moczu); niskie stężenie potasu we krwi; wysokie stężenie cukru we krwi.

Zidentyfikowano także dodatkowe badanie oceniające bezpieczeństwo stosowania między innymi TIO/OLO w dawce 5/5 µg oraz 2,5/5 µg w populacji dorosłych pacjentów z POChP, w okresie 52 tygodni (oraz dodatkowo w okresie 21 dni od momentu przyjęcia przez pacjentów ostatniej dawki leku). Na podstawie porównania wymienionych dawek TIO/OLO można stwierdzić, że jedynym AEs ogólnym występującym nieco częściej w grupie TIO/OLO w dawce 5/5 µg niż w dawce 2,5/5 µg są AEs prowadzące do przerwania leczenia (5,5% vs. 7,4%). W przypadku analizy AEs specyficznych, tzn. występujących z częstością  $> 3\%$ , również nie odnotowano znacznych różnic pomiędzy obiema dawkami leku. Do najczęściej odnotowywanych działań niepożądanych występujących z częstością co najmniej 3%, zarówno w przypadku dawki TIO/OLO 2,5/5 µg, jak i 5/5 µg, zaliczono: zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia, infekcje, POChP oraz zaburzenia ze strony układu pokarmowego.

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno badanie kliniczne III fazy z randomizacją (*ENERGITO*), w którym inhalację produktem złożonym, zawierającym tiotropium i olodaterol w dawce 5/5 µg raz dziennie (TIO/OLO) z inhalatora Respimat porównywano z interwencją polegającą na inhalacji produktem zawierającym flutykazon i salmeterol (FLU/SAL) dwa razy na dobę w dawce 500/50 lub 250/50 µg z inhalatora Accuhaler, w populacji dorosłych pacjentów z POChP w 6-tygodniowym okresie leczenia. Analiza bezpieczeństwa wykazała brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi terapiami TIO/OLO i FLU/SAL w ocenie utraty pacjentów z badania (ogółem, z powodu AEs, z powodu braku skuteczności). Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym w analizowanej grupie była POChP (9%) i zapalenie nosogardzieli (5,4%). Obliczone ilorazy szans wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych występujących u ponad 3% pacjentów ogółem nie wykazały znamienności statystycznej pomiędzy grupami, podobnie jak OR wystąpienia AEs ogółem, związanych z leczeniem, prowadzących do przerwania leczenia, ciężkich, poważnych i zakończonych zgonem. Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że terapia złożona TIO/OLO podawana w postaci inhalacji u dorosłych pacjentów z POChP jest terapią dobrze tolerowaną, a jej profil bezpieczeństwa uznany jest jako dobry i akceptowalny.

Podsumowując, u pacjentów z POChP zastosowanie preparatu Spiolto Respimat® można uznać za bezpieczne oraz bardzo dobrze tolerowane.



## 10. OGRANICZENIA

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).

Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

### **Ograniczenia ogólne**

- Brak badań *head to head* bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Spiolto® Respimat® z wybranymi komparatorami dodatkowymi (TIO+FOR, TIO+SAL, TIO+IND, FLU/SAL, IND/GLY, UMEC/VIL), a co za tym idzie konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego w celu oceny efektów leczenia Spiolto® Respimat® w porównaniu z wymienionymi wyżej komparatorami;
- Nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych (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);
- Autorzy raportu do analizy głównej nie włączyli publikacji dostępnych jedynie jako doniesienie konferencyjne (postery, abstrakty, plakaty itp.) jak również publikacji typu list, komentarz (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).

### **Porównanie bezpośrednie: TIO/OLO vs TIO**

- Brak opublikowanych danych dotyczących szczegółowych opisów zastosowanej randomizacji oraz zastosowanej metody zaślepienia (autorzy niniejszej analizy korzystali z opracowania zestawiającego dane pochodzące z raportów CTR o akronimach: 1237.5, 1237.6, 1237.25, 1237.26 do badań *TONADO1*, *TONADO2*, *OTEMTO1*, *OTEMTO2*);
- Brak opublikowanych danych dotyczących niektórych punktów skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa (autorzy niniejszej analizy korzystali z danych dostępnych na stronie rejestru *ClinicalTrials.gov* oraz z opracowania zestawiającego dane pochodzące z raportów CTR o akronimach: 1237.5, 1237.6, 1237.25, 1237.26 do badań *TONADO1*, *TONADO2*, *OTEMTO1*, *OTEMTO2*);
- Brak danych z pojedynczych badań klinicznych dla badań *TONADO1* i *TONADO2* oraz dla badań *OTEMTO1* oraz *OTEMTO2* w zakresie niektórych punktów takich punktów końcowych, wyniki dla podanych punktów końcowych podano łącznie dla obu uwzględnionych badań RCT;
- Konieczność dokonania przeliczeń wyników na wartości imputowane do metaanaliz (SE na SD); nie można przy tym wykluczyć, że w trakcie takich przeliczeń uzyskane wartości różnią się nieznacznie od wartości rzeczywistych;
- Badania *OTEMTO1* oraz *OTEMTO2* uwzględniają pacjentów z POChP w stopniu nasilenia od umiarkowanego do ciężkiego;



- W przypadku metaanalizy dla porównania TIO/OLO vs TIO stwierdzono heterogeniczność wyników dla następujących punktów końcowych: wartość FVC *trough* po 12 tygodniach leczenia (metaanaliza 4 badań: *TONADO1*, *TONADO2*, *OTEMTO1*, *OTEMTO2*), ciężkie zdarzenia niepożądane po 12 tygodniach leczenia (metaanaliza 2 badań: *OTEMTO1*, *OTEMTO2*), poważne zdarzenia niepożądane po 12 tygodniach leczenia (metaanaliza 2 badań: *OTEMTO1*, *OTEMTO2*), poważne zdarzenia niepożądane po 52 tygodniach leczenia (metaanaliza 2 badań: *TONADO1*, *TONADO2*) oraz poważne zaostżenia POChP po 52 tygodniach leczenia (metaanaliza 2 badań: *TONADO1*, *TONADO2*). W przypadku punktu końcowego FVC *trough* na zaistniałą heterogeniczność mogą mieć wpływ pewne różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów pomiędzy badaniami *TONADO1*, *TONADO2* a badaniami *OTEMTO1*, *OTEMTO2*, m.in. różnice dotyczące średniej początkowej wartości FEV<sub>1</sub> oraz fakt, iż w badaniach *TONADO1* oraz *TONADO2* uwzględniano również pacjentów z bardzo ciężką postacią POChP (ok 10%). W przypadku pozostałych punktów końcowych nie stwierdzono przyczyn heterogeniczności wyników.

#### Porównanie pośrednie: TIO/OLO vs TIO+FOR, TIO+SAL, TIO+IND, FLU/SAL, IND/GLY, UMEC/VIL

- Niewielka liczebność prób w 3 badaniach włączonych do porównania pośredniego, poniżej 20 pacjentów w każdym z ramion terapeutycznych (*Hoshino 2013*, *Hoshino 2013*, *Hoshino 2015*);
- Niska lub średnia wiarygodność 10 badań włączonych do porównania pośredniego. 5 prób klinicznych (*SHINE*, *SPARK*, *Decramer 2014a*, *Decramer 2014b*, *Maleki-Yazdi 2014*) otrzymało ocenę 3/5 w skali Jadad świadcząca o umiarkowanej wiarygodności. Natomiast 5 badań (*Vogelmeier 2008*, *Hoshino 2013*, *Hoshino 2014*, *Hoshino 2015*, *ARISE*) uzyskało niską lub bardzo niską liczbę punktów (2/5 lub 1/5);
- Badania *ARISE*, *CQVA149A2339*, *SCO40034* oraz *DB2116961* są badaniami dotychczas nieopublikowanymi w recenzowanych czasopismach medycznych;
- Większość badań dotyczyła populacji pacjentów z POChP w stopniu nasilenia od umiarkowanego do ciężkiego lub do bardzo ciężkiego. Wyjątek stanowią 2 badania: *Cazzola 2007* oraz *SPARK*, które obejmowały pacjentów z ciężką oraz bardzo ciężką postacią POChP (stopień III i IV). Badanie *Vogelmeier 2008* obejmowało pacjentów z umiarkowaną postacią POChP. Autorzy raportu za zasadne uznali przeprowadzenie analizy statystycznej łącznie dla populacji pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do ciężkiego lub bardzo ciężkiego (stopień II-III/IV) oraz dla populacji pacjentów z POChP w stopniu zaawansowania od ciężkiego do bardzo ciężkiego (stopień III i IV). Bowiem duża liczba zidentyfikowanych badań (m.in. *TONADO1*, *TONADO2*, *Decramer 2014a*, *Decramer 2014b*, *Maleki-Yazdi 2014*, *Tashkin 2009*) przeprowadzona jest w populacji pacjentów z POChP w stopniu od umiarkowanej do bardzo ciężkiej. Dlatego też populacja w badaniach dla ocenianej interwencji zawiera się w populacji z badania *Cazzola 2007* oraz badania *SPARK*;
- Brak zaślepienia w 4 badaniach włączonych do porównania pośredniego (*Hoshino 2013*, *Hoshino 2014*, *ARISE*, *Hoshino 2015*). Natomiast badania: *Vogelmeier 2008*, *SHINE*, *SPARK*, *Decramer 2014a*, *Decramer 2014b*, *Maleki-Yazdi 2014* były badaniami podwójnie zaślepienymi, jednakże w stosunku do interwencji: TIO zastosowano schemat otwarty;
- Niektóre wyniki dla zmiennych ciągłych zostały podane w postaci średniej oraz poziomu istotności p. Na podstawie tych danych dokonywano obliczeń wartości odchylenia standardowego. Obliczanie wartości odchylenia standardowego z poziomu istotności statystycznej p oraz z wartości średniej związane jest z ryzykiem oszacowania;
- Zbyt mało dokładny sposób prezentacji otrzymanych efektów (brak miar rozrzutu, dane przedstawione jedynie graficznie, wartości wyrażone jako mediana), utrudniający agregację danych i ich wykorzystanie w ramach planowanego porównania pośredniego;

- Rozbieżności w definicjach i sposobie raportowania uzyskanych efektów (w porównaniu z badaniami dla TIO/OLO vs TIO oraz wewnątrz badań dla komparatorów);
- W przypadku braku w badaniach raportowanych danych dla średniej zmiany/różnicy zmian wykorzystywano średnią końcową/różnicę średnich końcowych;
- Sposób prezentacji wyników w niektórych badaniach ograniczał się jedynie do ich graficznej prezentacji, dlatego też tam gdzie było to możliwe autorzy raportu odczytywali wartości podane na wykresie/grafie etc. Taki sposób postępowania z jednej strony zapobiega pominięciu ważnych danych dotyczących efektywności ocenianej interwencji, jednakże wiąże się również z ryzykiem uzyskania wyników nieprecyzyjnych lub też w skrajnych przypadkach wyników błędnych. Ponadto w niektórych badaniach prezentujących dane w sposób graficzny możliwe było jedynie odczytanie średniej wartości końcowej bądź średniej zmiany (brak wartości SD, SE). Taki sposób prezentacji danych uniemożliwia dalszą analizę statystyczną i porównanie efektów leczenia;
- Zidentyfikowano również rozbieżności w zakresie raportowanych danych dla poszczególnych punktów końcowych w zależności od publikacji źródłowej. W takich sytuacjach w pierwszym rzędzie wykorzystywano wyniki zawarte w publikacji, a dane ze źródeł dodatkowych – w przypadku niedokładności lub braku poszukiwanych danych w publikacji. W przypadku niezgodności pomiędzy źródłami wybierano dane z publikacji.

#### Ograniczenia wynikające z metodyki porównania pośredniego

W niniejszej analizie mieliśmy do czynienia ze złożoną strukturą danych zawierającą wyniki badań klinicznych dotyczących różnych interwencji. W naturalny sposób mogło się to wiązać z pewną różnorodnością charakterystyk włączanych badań (podwyższoną heterogenicznością w stosunku do zwykłej metaanalizy). Należy zwrócić uwagę, że tak w porównaniu pośrednim metodą Buchera jak i w metaanalizie sieciowej nie ma możliwości pełnego przetestowania heterogeniczności statystycznej wszystkich włączanych badań (tj. zmierzenia heterogeniczności między badaniem porównującym np. A vs B a badaniem porównującym C vs D). Wpływ tego ograniczenia zminimalizowano poprzez przeprowadzenie pomiarów heterogeniczności dla każdego bezpośredniego porównania z osobna (tj. np. kilku badań porównujących A vs B), wyrażone parametrem  $I^2$ . Ponadto, parametr ten wyrażono także w wersji globalnej (dla całej sieci) i odnosił się on do sumarycznej heterogeniczności po wszystkich porównaniach bezpośrednich.

Ponieważ zarówno w metodzie Buchera, jak i w metodzie MTC opierano się na parametrach względnych, efekt randomizacji w poszczególnych badaniach wchodzących w skład tych metaanaliz został zachowany [3]. Tym niemniej obie metody wymagają dodatkowego założenia odnośnie przechodniości efektu (efekt względny A vs C to suma efektów A vs B i B vs C), którego weryfikacja nie zawsze jest możliwa. W celu minimalizacji wpływu tego ograniczenia dla par metod leczenia dla których istniały bezpośrednie i pośrednie porównania zbadano zgodność tych wyników metodą back calculation [4]. W przypadku braku zgodności zastosowano odpowiednią analizę wrażliwości.

Rezultaty metaanalizy sieciowej zostały wygenerowane metodami losowych symulacji, które, ze względu na złożone aspekty numeryczne, potencjalnie mogły powodować pewne błędy. Minimalizacja tego rodzaju ograniczeń obejmowała uruchamianie trzech niezależnych i odpowiednio długich łańcuchów iteracji (startujących z różnych wartości początkowych) oraz weryfikację zbieżności tych łańcuchów (tj. stabilizację każdego z nich osobno oraz wysokie podobieństwo wyników uzyskanych poprzez każdy łańcuch z osobna). W przypadku wszystkich rozpatrywanych sieci z niniejszego opracowania zbieżność łańcuchów była niemal idealna, w związku z czym to ograniczenie w praktyce można uznać za nieistotne.

Ostatnim ograniczeniem wynikającym wprost z bayesowskiej konstrukcji modelu metaanalizy sieciowej jest pewna wrażliwość ostatecznych wyników na dobór rozkładów *a priori*. W niniejszych metaanalizach sieciowych zastosowano modele oparte na rozkładach *a priori* zgodne z powszechnie obowiązującymi standardami [1, 2]. W modelu efektów losowych dobrano jednocześnie rozkład najbardziej newralgicznej

*Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

zmiennej (odpowiadającej za wariację między badaniami) w zależności od maksimum wielkości efektów w poszczególnych badaniach w danej sieci. Pozostałe rozkłady *a priori* miały charakter nieinformacyjny, co oznacza brak większej wrażliwości na ich ewentualne modyfikacje.

## 11. DYSKUSJA

### 11.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji w celu identyfikacji badań do przeglądu pozwalających na odpowiedź na postawione pytanie kliniczne nie wprowadzono ograniczeń dotyczących rodzaju punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania.

Na etapie projektowania strategii 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 praktycznej. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych.

W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania rejestru badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) oraz przeszukano strony internetowe producentów leków prowadzących dostępne on-line rejestry badań klinicznych (*Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Novartis, AstraZeneca*).

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. 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 3 przeglądy systematyczne: *Farne 2015, Ramadan 2015* oraz *Schlueter 2016*.

W procesie systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego niezależnie przez 2 osoby odnaleziono 4 randomizowane badania kliniczne (*TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2*) porównujące leczenie produktem złożonym, zawierającym tiotropium i olodaterol w jednym inhalatorze (TIO/OLO) z leczeniem z zastosowaniem tiotropium (TIO) (*Buhl 2015, Singh 2015*).

Odnaleziono 14 badań RCT bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną komparatorów (UMEC/VIL, IND/GLY, TIO+FOR, TIO+SAL, TIO+IND, FLU/SAL) z tiotropium w populacji dorosłych pacjentów z POChP:

- 2 badania, porównujące efektywność kliniczną tiotropium podawanego w skojarzeniu z formoterolem (TIO+FOR) z tiotropium (TIO) (*Vogelmeier 2008, Tashkin 2009*);
- 1 badanie, w którym bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną tiotropium podawanego w skojarzeniu z salmeterolem (TIO+SAL) z tiotropium (TIO) (*Aaron 2007*);
- 3 badania, porównujące efektywność kliniczną tiotropium podawanego w skojarzeniu z indakaterolem (TIO+IND) z tiotropium (TIO) (*INTRUST-1, INTRUST-2, Hoshino 2014*);
- 3 badania, w których porównywano efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym zawierającym flutikazon i salmeterol (FLU/SAL) z tiotropium (TIO) (*Cazzola 2007, INSPIRE, Hoshino 2013*).
- 2 badania, w których bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym zawierającym indakaterol i glikopironium (IND/GLY) z tiotropium (TIO) (*SPARK, SHINE*);
- 3 próby kliniczne porównujące efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym zawierającym umeklidynium i wilanterol (UMEC/VIL) z tiotropium (TIO) (*Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014*).

Natomiast w przypadku wyszukiwania badań porównujących pomiędzy sobą interwencje będące komparatorami dodatkowymi odnaleziono badania, w których porównano następujące schematy leczenia - UMEC/VIL vs FLU/SAL, IND/GLY vs FLU/SAL, IND/GLY vs TIO+FOR oraz TIO+IND vs FLU/SAL:

- 2 badania, porównujące efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym zawierającym indakaterol i glikopironium (IND/GLY) z produktem złożonym zawierającym flutikazon i salmeterol (FLU/SAL) (*ILLUMINATE, LANTERN*);
- 1 badanie porównujące efektywność kliniczną tiotropium podawanego w skojarzeniu z indakaterolem (TIO+IND) z produktem złożonym zawierającym flutikazon i salmeterol (FLU/SAL) (*Hoshino 2015*);
- 1 badanie, porównujące efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym zawierającym indakaterol i glikopironium (IND/GLY) z tiotropium podawanego w skojarzeniu z formoterolem (TIO+FOR) (*QUANTIFY*);
- 3 próby kliniczne porównujące efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym zawierającym umeklidynium i wilanterol (UMEC/VIL) z produktem złożonym zawierającym flutikazon i salmeterol (FLU/SAL) (*Singh 2015, Donohue 2015a, Donohue 2015b*).

Dodatkowo, w wyniku przeszukiwania rejestru badań klinicznych [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) odnaleziono 1 zakończoną próbę kliniczną, która została włączona do przeglądu: NCT01574651 (*ARISE*), bezpośrednio porównująca leczenie produktem złożonym, zawierającym indakaterol i glikopironium w jednym inhalatorze (IND/GLY) z leczeniem z zastosowaniem tiotropium tiotropium w dawce 18 µg raz na dobę.

Ponadto w wyniku przeszukiwania strony internetowej firmy *GlaxoSmithKline* zidentyfikowano badanie *SCO40034*, w którym porównywano efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym zawierającym flutikazon i salmeterol (FLU/SAL) z tiotropium podawanego w skojarzeniu z indakaterolem (TIO) oraz badanie *DB2116961*, w którym porównywano efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym zawierającym umeklidynium i wilanterol (UMEC/VIL) z tiotropium podawanym w skojarzeniu z indakaterolem (TIO+IND). Wyniki badania *SCO40034* są dostępne wyłącznie w postaci danych nieopublikowanych w bazie GSK. Natomiast badanie *DB2116961* dostępne jest w postaci danych nieopublikowanych w bazie GSK oraz w postaci danych (opis metodyki badania) na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT02257385).

Natomiast w wyniku przeszukiwania strony internetowej firmy *Novartis* zidentyfikowano badanie *CQVA149A2339*, w którym bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym zawierającym indakaterol i glikopironium (IND/GLY) z tiotropium (TIO). Wyniki badania *CQVA149A2339* są dostępne w postaci danych nieopublikowanych w bazie *Novartis*. Na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) omawiane badanie (NCT01610037) posiada status na etapie rekrutacji pacjentów.

Do porównania pośredniego zakwalifikowano łącznie 29 randomizowanych badań klinicznych.

W ramach wyszukiwania odnaleziono ponadto jedną opublikowaną analizę *post-hoc*: *Ferguson 2015*, dwóch badań RCT o akronimach 1237.5 (*TONADO1*) oraz 1237.6 (*TONADO2*), porównujących leczenie produktem złożonym, zawierającym tiotropium i olodaterol w jednym inhalatorze (TIO+OLO) z leczeniem z zastosowaniem tiotropium (TIO) z uwzględnieniem stopnia zaawansowania POChP (stopień III oraz stopień III-IV) w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej LAMA lub LABA oraz w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej LAMA lub LABA. Ze względu na duże podobieństwo metodologiczne obu badań oraz w celu przedstawienia pełnego profilu skuteczności klinicznej produktu leczniczego Spiolto® Respimat®, autorzy niniejszego raportu postanowili przedstawić dodatkowo wyniki badania *post-hoc* w ww. podgrupach pacjentów. W procesie wyszukiwania odnaleziono również jedno badanie 6-tygodniowe, z randomizacją, podwójnie zaślepienie oraz podwójnie pozorowane typu *cross-over*, porównujące TIO/OLO z leczeniem flutikazonem

w połączeniu z salmeterolem (FLU/SAL): *ENERGITO*. Wyniki badania *ENERGITO* zostały opublikowane w



postaci posteru konferencyjnego. Dodatkowo na stronie rejestru *ClinicalTrials.gov* odnaleziono dane dotyczące tego badania.

Poszerzoną ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono również badania kliniczne niespełniające kryteria włączenia w ramach analizy głównej (badania RCT porównujące ocenianą interwencję z TIO/OLO w innej dawce niż dawka zarejestrowana, 6-tygodniowe badanie nieopublikowane porównujące TIO/OLO z FLU/SAL).

Nie odnaleziono badań obserwacyjnych ani postmarketingowych analizujących efektywność kliniczną ocenianej interwencji. Należy mieć na uwadze, że ze względu na krótki czas, jaki upłynął od wprowadzenia leku do obrotu, ukończenie i opublikowanie tego typu badań w czasie opracowywania analiz jest mało prawdopodobne.

## 11.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [5, 6] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [7].

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 [7]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [5, 6].

W oparciu o dane pochodzące z analizy problemu decyzyjnego przygotowanej dla TIO/OLO (Spiolto® Respimat®) właściwymi komparatorami dla niniejszego preparatu jest:

- Komparator główny: tiotropium (LAMA);
- Komparatory dodatkowe: leczenie skojarzone tiotropium + formoterol (LAMA + LABA); leczenie skojarzone tiotropium + salmeterol (LAMA + LABA); leczenie skojarzone tiotropium + indakaterol (LAMA + LABA); flutikazon/salmeterol w jednym inhalatorze (wGKS/LABA); indakaterol/glikopirionium w jednym inhalatorze (LAMA/LABA); umeklidynium/wilanterol w jednym inhalatorze (LAMA/LABA).

Szczegółowe argumenty, uzasadniające przyjęcie poszczególnych terapii jako komparatory, znajdują się w APD [11].

## 11.3. Subpopulacje

Populację docelową stanowią pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, wymagający prowadzenia leczenia rozszerzającego oskrzela - zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym leku Spiolto® Respimat®.

Większość badań została przeprowadzona w populacji, w której większość stanowili pacjenci o rasie kaukaskiej. Wyjątek stanowią badania: *ARISE*, *Hoshino 2014*, *Hoshino 2013*, *Hoshino 2015*, które przeprowadzone zostały wyłącznie w populacji azjatyckiej. Natomiast w badaniu *LANTERN* odsetek populacji azjatyckiej przekraczał 80%. W porównaniu pośrednim przeprowadzonym metodą MTC nie uwzględniono badań przeprowadzonych w przeważającej części (powyżej 80%) na populacji azjatyckiej (*ARISE*, *LANTERN*, *Hoshino 2014*, *Hoshino 2013*, *Hoshino 2015*), w celu zachowania wiarygodności zewnętrznej porównań. Jest to uzasadnione poprzez zapisy znajdujące się w charakterystyce produktu leczniczego Spiolto® Respimat®, które wskazują że „porównanie danych farmakokinetycznych w obrębie i między różnymi badaniami z zastosowaniem olodaterolu wykazało tendencję do większej ekspozycji układowej u Japończyków i innych mieszkańców Azji niż u przedstawicieli rasy kaukaskiej”. W przypadku badań przeprowadzonych na populacji azjatyckiej wykonana została analiza wrażliwości polegająca na uwzględnieniu wyników tych prac celem weryfikacji spójności uzyskanych wyników w populacji homogenicznej.

#### 11.4. 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 dorosłych pacjentów z POChP w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do bardzo ciężkiego.

Populacja pacjentów uwzględniona we włączonych do niniejszego raportu próbach klinicznych jest zbieżna z populacją docelową, zdefiniowaną w APD. Kryteria włączenia, jak i wykluczenia chorych do badań RCT były jasno sprecyzowane. Również w większości przypadków kryteria włączenia, jak i wykluczenia z poszczególnych badań były precyzyjne. Do wszystkich badań włączano dorosłych pacjentów obu płci z POChP w wieku  $\geq 40$  lat, za wyjątkiem badania *Aaron 2007*, do którego włączano pacjentów  $\geq 35$  roku życia. Do badań włączano osoby ze stażem palenia tytoniu  $\geq 10$  paczko-lat. Jedynie w badaniach *Tashkin 2009* oraz *Cazzola 2007* w kryteriach włączenia nie przedstawiono informacji na temat stażu palenia.

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. Większość badań dotyczyła populacji pacjentów z POChP w stopniu nasilenia od umiarkowanego do ciężkiego lub do bardzo ciężkiego. Wyjątek stanowią 2 badania: *Cazzola 2007* oraz *SPARK*, które obejmowały pacjentów z ciężką oraz bardzo ciężką postacią POChP (stopień III i IV). Badanie *Vogelmeier 2008* obejmowało pacjentów z umiarkowaną postacią POChP.

Badania: *ARISE*, *Hoshino 2014*, *Hoshino 2013*, *Hoshino 2015* przeprowadzone zostały wyłącznie w populacji azjatyckiej. Natomiast w badaniu *LANTERN* odsetek populacji azjatyckiej przekraczał 80%. Pozostałe badania zostały przeprowadzone w populacji, w której większość stanowili pacjenci o rasie kaukaskiej. W porównaniu pośrednim przeprowadzonym metodą MTC nie uwzględniono badań przeprowadzonych w przeważającej części (powyżej 80%) na populacji azjatyckiej (*ARISE*, *LANTERN*, *Hoshino 2014*, *Hoshino 2013*, *Hoshino 2015*), w celu zachowania wiarygodności zewnętrznej porównań.

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

W analizowanych pierwotnych badaniach klinicznych podawano Spiolto® Respimat® w dawce zgodnej z zarejestrowaną. W przypadku POChP wymagany czas trwania badania uzależniony jest, według wytycznych EMA [10], od ocenianych punktów końcowych – do oceny wpływu leczenia na funkcję płuc i objawy wystarczający może być okres 12 – 24 tygodni, natomiast wykazanie wpływu na zaostrzenia wymaga co najmniej roku. Zatem czas trwania leczenia pokrywał się z zaleceniami EMA. *Compliance* w badaniach dla Spiolto® Respimat® był wysoki, co wynika z łatwości w stosowaniu produktu leczniczego. Zgodnie z zaleceniami dotyczącymi oceny efektywności klinicznej produktów leczniczych stosowanych w leczeniu POChP (PTChP 2014), leczenie chorych na POChP powinno łagodzić objawy choroby, poprawiać wentylację płuc, zmniejszać liczbę i ciężkość zaostrzeń oraz ograniczać roczny ubytek FEV<sub>1</sub> [8].

W oparciu o wytyczne GOLD 2016 cele leczenia stabilnej POChP sformułowano jako: ograniczenie objawów (złagodzenie nasilenia objawów, poprawa tolerancji wysiłku, poprawa ogólnego stanu zdrowia) oraz redukcję ryzyka (prewencja progresji POChP, prewencja i leczenie zaostrzeń, zmniejszenie śmiertelności) [9].

Zatem, reprezentatywność interwencji można uznać za wysoką.

Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, jak również długość okresu leczenia oraz liczebność badanych populacji można uznać, iż uzyskane wyniki mają duże odniesienie do docelowej populacji.

### 11.5. Wiarygodność wewnętrzna

Autorzy niniejszej analizy dołożyli wszelkich starań, aby przedstawić najlepsze dostępne dane porównujące efektywność kliniczną produktu leczniczego Spiolto® Respimat® vs TIO, TIO+FOR, TIO+SAL, TIO+IND, FLU/SAL, IND/GLY oraz UMEC/VIL w populacji pacjentów z POChP w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do bardzo ciężkiego.

W procesie wyszukiwania odnaleziono badania typu *head-to-head* porównujące ocenianą interwencję z TIO. Jednakże w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących efekty leczenia produktem leczniczym Spiolto® Respimat® z pozostałymi, wybranymi komparatorami w omawianym wskazaniu [TIO+FOR, TIO+SAL, TIO+IND, FLU/SAL, IND/GLY, UMEC/VIL – komparatory dodatkowe]. W związku z powyższym dokonano poszerzenia kryteriów włączenia w celu identyfikacji badań porównujących TIO+FOR, TIO+SAL, TIO+IND, FLU/SAL, IND/GLY, UMEC/VIL względem TIO w omawianym wskazaniu. Dodatkowo w celu odzwierciedlenia w pełni dostępnego zakresu dowodów naukowych poszukiwano również badań, w których oceniano pomiędzy sobą wymienione powyżej komparatory dodatkowe. Wnioskowanie w oparciu o wyniki z porównania pośredniego może być obciążone pewną niepewnością wynikającą z ograniczeń samej metody.

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych wszystkie włączone do analizy głównej badania kliniczne po stronie Spiolto® Respimat® to odpowiednio liczebne, poprawnie zaprojektowane wielośrodkowe prospektywne próby kliniczne z randomizacją przeprowadzone w schemacie podwójnie ślepej próby (II A). W każdym z badań, zastosowana w celu losowego przydziału pacjentów do grup, randomizacja została przeprowadzona prawidłowo, podobnie jak prawidłowy był sposób zaślepienia pacjentów przynależnych do poszczególnych grup.

Włączone po stronie komparatora prace pod względem wiarygodności stanowią podobnie jak prace dla Spiolto® Respimat® prospektywne próby kliniczne z randomizacją przeprowadzone w schemacie podwójnie zaślepionym. Większość badań przeprowadzona została z zastosowaniem podwójnej ślepej próby (*double-*

*blind*) z wyjątkiem 4 badań (*Hoshino 2013, Hoshino 2014, ARISE* oraz *Hoshino 2015*), które były badaniami typu open-label. Natomiast badania: *Vogelmeier 2008, SHINE, SPARK, Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014* były badaniami podwójnie zaślepienymi, jednakże w stosunku do interwencji: TIO zastosowano schemat otwarty.

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu była oceniana przy pomocy skali Jadad. Maksymalna możliwa liczba punktów do uzyskania wynosiła 5. Jakość większości badań została oceniona na bardzo wysoką – 19 badań uzyskało maksymalną liczbę punktów w skali Jadad (5/5). 5 badań otrzymało ocenę 3/5 w skali Jadad świadczącą o umiarkowanej wiarygodności. Natomiast 5 badań uzyskało niską lub bardzo niską liczbę punktów (2/5 lub 1/5).

Analiza heterogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego wskazuje na istnienie niewielkiej heterogeniczności pomiędzy badaniami dla Spiolto® Respimat® a pozostałymi badaniami.

Istnieją również różnice w definiowaniu oraz sposobie raportowania uzyskanych w badaniach efektów klinicznych, co wpłynęło na końcową liczbę badań/danych uwzględnionych w ramach porównania pośredniego.

## 12. ZAŁĄCZNIKI

### 12.1. Strategia wyszukiwania

Tabela 120. Strategia wyszukiwania w bazie CRD (badania wtórne)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(tiotropium bromide OR tiotropium OR BA 679 BR OR BA-679 BR OR spiriva OR spiriva handihaler OR spiriva respimat OR tiotropium bromide monohydrate OR tiova rotacaps) IN DARE, NHSEED, HTA	90
2.	(olodaterol OR Striverdi Respimat OR olodaterol hydrochloride OR olodaterol respimat OR striverdi OR BI 1744 CL OR BI-1744 CL OR bi 1744 OR bi1744) IN DARE, NHSEED, HTA	3
3.	(Spiolto Respimat OR Stiolto Respimat OR tiotropium bromide and olodaterol OR tiotropium and olodaterol OR tiotropium/olodaterol OR tiotropium-olodaterol OR tiotropium olodaterol OR tiotropium bromide plus olodaterol OR olodaterol plus tiotropium OR tiotropium plus olodaterol OR tiotropium, olodaterol drug combination OR tiotropium+olodaterol) IN DARE, NHSEED, HTA	0
4.	#1 AND #2	1
5.	#3 OR #4	1
6.	(umeclidinium OR GSK573719 OR gsk 573719 OR gsk-573719 OR gsk-573719a OR gsk573719a OR incrise OR incrise ellipta OR umeclidinium bromide OR ellipta) IN DARE, NHSEED, HTA	8
7.	(vilanterol OR gsk 642444 OR gsk642444 OR gw 642444 OR gw642444) IN DARE, NHSEED, HTA	9
8.	#6 AND #7	7
9.	(Anoro OR anoro ellipta OR laventair OR umeclidinium bromide plus vilanterol OR umeclidinium bromide plus vilanterol trifenate OR umeclidinium-vilanterol OR umeclidinium/vilanterol OR vilanterol plus umeclidinium OR vilanterol plus umeclidinium bromide OR vilanterol trifenate plus umeclidinium bromide OR vilanterol-umeclidinium OR vilanterol/umeclidinium) IN DARE, NHSEED, HTA	3
10.	#8 OR #9	7
11.	(indacaterol OR QAB-149 OR arcapta neohaler OR Onbrez OR arcapta OR hirobriz breezhaler OR indacaterol acetate OR indacaterol maleate OR onbrez breezhaler OR oslif breezhaler OR qab 149 OR qab149) IN DARE, NHSEED, HTA	26
12.	(Glycopyrrolate OR Glycopyrronium Bromide OR Bromide, Glycopyrronium OR ad-237 OR ad237 OR ahr-504 OR ahr504 OR cuvposa OR enurev OR enurev breezhaler OR gastrodyn OR glersa OR glycopyrronium OR mobinul OR nodapton OR nva-237 OR nva237 OR robinol OR robinol OR robinul OR robinul forte OR seebri OR seebri breezhaler OR sroton OR strodin OR tarodyl OR tarodyn OR tovanor OR tovanor breezhaler) IN DARE, NHSEED, HTA	22
13.	#11 AND #12	8
14.	(QVA149 OR Ultibro Breezhaler OR Ultibro OR glycopyrronium bromide plus indacaterol maleate OR indacaterol maleate plus	3



Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	glycopyrronium bromide OR indacaterol plus glycopyrronium bromide OR qva-149 OR qva-149a OR qva149a OR ulunar breezhaler OR xoterna OR xoterna breezhaler) IN DARE, NHSEED, HTA	
15.	#13 OR #14	8
16.	(formoterol ) IN DARE, NHSEED, HTA	112
17.	(salmeterol OR Serevent OR Glaxo Wellcome brand of salmeterol xinafoate ) IN DARE, NHSEED, HTA	145
18.	(fluticasone OR Flixonase OR "fluticasone propionate" OR Flonase OR Flovent OR Flixotide ) IN DARE, NHSEED, HTA	190
19.	#17 AND #18	86
20.	(fluticasone, salmeterol drug combination OR fluticasone?salmeeterol OR fluticasone-salmeterol combination OR Seretide OR fluticasone propionate, salmeterol xinafoate drug combination OR fluticasone propionate-salmeterol xinafoate combination OR fluticasone propionate - salmeterol xinafoate OR Advair OR advair discus) IN DARE, NHSEED, HTA	24
21.	#19 OR #20	87
22.	#1 AND #11	12
23.	#1 AND #16	24
24.	#1 AND #17	40
25.	#22 OR #23 OR #24	50
26.	#5 OR #10 OR #15 OR #21 OR #25	132

Data wyszukiwania (aktualizacja): 01.02.2016 r.

**Tabela 121. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Search "tiotropium bromide" [MeSH]	804
2.	Search "tiotropium"	1272
3.	Search "tiotropium bromide" OR tiotropium OR "BA 679 BR" OR "BA-679 BR" OR "7-((hydroxybis(2-thienyl)acetyl)oxy)-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo(3.3.1.0(2,4))nonane bromide)" OR spiriva OR "spiriva handihaler" OR "spiriva respimat" OR "tiotropium bromide monohydrate" OR "tiova rotacaps"	1300
4.	Search ("tiotropium" [Supplementary Concept]) OR ("tiotropium bromide" OR tiotropium OR "BA 679 BR" OR "BA-679 BR" OR "7-((hydroxybis(2-thienyl)acetyl)oxy)-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo(3.3.1.0(2,4))nonane bromide)" OR spiriva OR "spiriva handihaler" OR "spiriva respimat" OR "tiotropium bromide monohydrate" OR "tiova rotacaps")	1300

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
5.	Search "olodaterol" [Supplementary Concept]	20
6.	Search olodaterol OR „6-hydroxy-8-(1-hydroxy-2-((2-(4-methoxyphenyl)-1,1-dimethylethyl)amino)ethyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-one” OR „Striverdi Respimat” OR „olodaterol hydrochloride” OR „olodaterol respimat” OR striverdi OR „6 hydroxy 8 [1 hydroxy 2 [[1 (4 methoxyphenyl) 2 methylpropan 2 yl] amino] ethyl] 2h 1, 4 benzoxazin 3 (4h) one)” OR „BI 1744 CL” OR „BI-1744 CL” OR „bi 1744” OR bi1744	74
7.	Search ("olodaterol" [Supplementary Concept]) OR (olodaterol OR „6-hydroxy-8-(1-hydroxy-2-((2-(4-methoxyphenyl)-1,1-dimethylethyl)amino)ethyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-one” OR „Striverdi Respimat” OR „olodaterol hydrochloride” OR „olodaterol respimat” OR striverdi OR „6 hydroxy 8 [1 hydroxy 2 [[1 (4 methoxyphenyl) 2 methylpropan 2 yl] amino] ethyl] 2h 1, 4 benzoxazin 3 (4h) one)” OR „BI 1744 CL” OR „BI-1744 CL” OR „bi 1744” OR bi1744)	74
8.	Search (((("tiotropium" [Supplementary Concept]) OR ("tiotropium bromide" OR tiotropium OR "BA 679 BR" OR "BA-679 BR" OR "7-((hydroxybis(2-thienyl)acetyl)oxy)-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo(3.3.1.0(2,4))nonane bromide" OR "spiriva OR "spiriva handihaler" OR "spiriva respimat" OR "tiotropium bromide monohydrate" OR "tiova rotacaps")))) AND (("olodaterol" [Supplementary Concept]) OR (olodaterol OR „6-hydroxy-8-(1-hydroxy-2-((2-(4-methoxyphenyl)-1,1-dimethylethyl)amino)ethyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-one” OR „Striverdi Respimat” OR „olodaterol hydrochloride” OR „olodaterol respimat” OR striverdi OR „6 hydroxy 8 [1 hydroxy 2 [[1 (4 methoxyphenyl) 2 methylpropan 2 yl] amino] ethyl] 2h 1, 4 benzoxazin 3 (4h) one)” OR „BI 1744 CL” OR „BI-1744 CL” OR „bi 1744” OR bi1744))	38
9.	Search "Spiolto Respimat" OR "Stiolto Respimat" OR "tiotropium bromide and olodaterol" OR "tiotropium and olodaterol" OR tiotropium/olodaterol OR tiotropium-olodaterol OR "tiotropium olodaterol" OR "tiotropium bromide plus olodaterol" OR "olodaterol plus tiotropium" OR "tiotropium plus olodaterol" OR "tiotropium, olodaterol drug combination" OR tiotropium+olodaterol	37
10.	Search ((((((("tiotropium bromide" [MeSH]) OR ("tiotropium bromide" OR tiotropium OR "BA 679 BR" OR "BA-679 BR" OR "7-((hydroxybis(2-thienyl)acetyl)oxy)-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo(3.3.1.0(2,4))nonane bromide" OR "spiriva OR "spiriva handihaler" OR "spiriva respimat" OR "tiotropium bromide monohydrate" OR "tiova rotacaps")))) AND (("olodaterol" [Supplementary Concept]) OR (olodaterol OR „6-hydroxy-8-(1-hydroxy-2-((2-(4-methoxyphenyl)-1,1-dimethylethyl)amino)ethyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-one” OR „Striverdi Respimat” OR „olodaterol hydrochloride” OR „olodaterol respimat” OR striverdi OR „6 hydroxy 8 [1 hydroxy 2 [[1 (4 methoxyphenyl) 2 methylpropan 2 yl] amino] ethyl] 2h 1, 4 benzoxazin 3 (4h) one)” OR „BI 1744 CL” OR „BI-1744 CL” OR „bi 1744” OR bi1744)))))) OR ("Spiolto Respimat" OR "Stiolto Respimat" OR "tiotropium bromide and olodaterol" OR "tiotropium and olodaterol" OR tiotropium/olodaterol OR tiotropium-olodaterol OR "tiotropium olodaterol" OR "tiotropium bromide plus olodaterol"	38

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	OR "olodaterol plus tiotropium" OR "tiotropium plus olodaterol" OR "tiotropium, olodaterol drug combination" OR tiotropium+olodaterol)	
11.	Search "GSK573719" [Supplementary Concept]	44
12.	Search (umeclidinium OR GSK573719 OR "1 [2 (benzyloxy) ethyl] 4 (alpha hydroxybenzhydryl) quinuclidinium bromide" OR "1 [2 (benzyloxy) ethyl] 4 (hydroxydiphenylmethyl) 1 azoniabicyclo [2.2.2] octane" OR "1 [2 [(benzyl) oxy] ethyl] 4 [hydroxydi (phenyl) methyl] 1 azabicyclo [2.2.2] octan 1 iumbromide" OR "4 (hydroxydiphenylmethyl) 1 [2 (phenylmethoxy) ethyl] 1 azoniabicyclo [2.2.2] octane" OR "gsk 573719" OR gsk-573719 OR gsk-573719a OR gsk573719a OR incrise OR "incrise ellipta" OR "umeclidinium bromide" OR ellipta)	124
13.	Search ("GSK573719" [Supplementary Concept]) OR ((umeclidinium OR GSK573719 OR "1 [2 (benzyloxy) ethyl] 4 (alpha hydroxybenzhydryl) quinuclidinium bromide" OR "1 [2 (benzyloxy) ethyl] 4 (hydroxydiphenylmethyl) 1 azoniabicyclo [2.2.2] octane" OR "1 [2 [(benzyl) oxy] ethyl] 4 [hydroxydi (phenyl) methyl] 1 azabicyclo [2.2.2] octan 1 iumbromide" OR "4 (hydroxydiphenylmethyl) 1 [2 (phenylmethoxy) ethyl] 1 azoniabicyclo [2.2.2] octane" OR "gsk 573719" OR gsk-573719 OR gsk-573719a OR gsk573719a OR incrise OR "incrise ellipta" OR "umeclidinium bromide" OR ellipta))	124
14.	Search "vilanterol" [Supplementary Concept]	79
15.	Search (vilanterol OR "4-{2-((6-((2-(((2,6-dichlorophenyl)methyl)oxy)ethyl)oxy)hexyl)amino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol" OR "gsk 642444" OR gsk642444 OR "gw 642444" OR gw642444)	162
16.	Search (("vilanterol" [Supplementary Concept]) OR "vilanterol" [Supplementary Concept]) OR ((vilanterol OR "4-{2-((6-((2-(((2,6-dichlorophenyl)methyl)oxy)ethyl)oxy)hexyl)amino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol" OR "gsk 642444" OR gsk642444 OR "gw 642444" OR gw642444))	162
17.	Search (Anoro OR "anoro ellipta" OR laventair OR "umeclidinium bromide plus vilanterol" OR "umeclidinium bromide plus vilanterol trifenate" OR umeclidinium-vilanterol OR umeclidinium/vilanterol OR "vilanterol plus umeclidinium" OR "vilanterol plus umeclidinium bromide" OR "vilanterol trifenate plus umeclidinium bromide" OR vilanterol-umeclidinium OR vilanterol/umeclidinium)	47
18.	Search (((("GSK573719" [Supplementary Concept]) OR ((umeclidinium OR GSK573719 OR "1 [2 (benzyloxy) ethyl] 4 (alpha hydroxybenzhydryl) quinuclidinium bromide" OR "1 [2 (benzyloxy) ethyl] 4 (hydroxydiphenylmethyl) 1 azoniabicyclo [2.2.2] octane" OR "1 [2 [(benzyl) oxy] ethyl] 4 [hydroxydi (phenyl) methyl] 1 azabicyclo [2.2.2] octan 1 iumbromide" OR "4 (hydroxydiphenylmethyl) 1 [2 (phenylmethoxy) ethyl] 1 azoniabicyclo [2.2.2] octane" OR "gsk 573719" OR gsk-573719 OR gsk-573719a OR gsk573719a OR incrise OR "incrise ellipta" OR "umeclidinium bromide" OR ellipta)))) AND (((("vilanterol" [Supplementary Concept]) OR "vilanterol" [Supplementary Concept]) OR ((vilanterol OR "4-{2-((6-((2-(((2,6-dichlorophenyl)methyl)oxy)ethyl)oxy)hexyl)amino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol" OR "gsk 642444" OR gsk642444 OR "gw	82

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	642444" OR gw642444)))	
19.	Search (((Anoro OR "anoro ellipta" OR laventair OR "umeclidinium bromide plus vilanterol" OR "umeclidinium bromide plus vilanterol trifenate" OR umeclidinium-vilanterol OR umeclidinium/vilanterol OR "vilanterol plus umeclidinium" OR "vilanterol plus umeclidinium bromide" OR "vilanterol trifenate plus umeclidinium bromide" OR vilanterol-umeclidinium OR vilanterol/umeclidinium))) OR (((("GSK573719" [Supplementary Concept]) OR ((umeclidinium OR GSK573719 OR "1 [2 (benzyloxy) ethyl] 4 (alpha hydroxybenzhydyl) quinuclidinium bromide" OR "1 [2 (benzyloxy) ethyl] 4 (hydroxydiphenylmethyl) 1 azoniabicyclo [2.2.2] octane" OR "1 [2 [(benzyl) oxy] ethyl] 4 [hydroxydi (phenyl) methyl] 1 azabicyclo [2.2.2] octan 1 iumbromide" OR "4 (hydroxydiphenylmethyl) 1 [2 (phenylmethoxy) ethyl] 1 azoniabicyclo [2.2.2] octane" OR "gsk 573719" OR gsk-573719 OR gsk-573719a OR gsk573719a OR incruze OR "incruze ellipta" OR "umeclidinium bromide" OR ellipta)))) AND ((("vilanterol" [Supplementary Concept]) OR "vilanterol" [Supplementary Concept]) OR ((vilanterol OR "4-(2-((6-((2,6-dichlorophenyl)methyl)oxy)ethyl)oxy)hexyl)amino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol" OR "gsk 642444" OR gsk642444 OR "gw 642444" OR gw642444))))	86
20.	Search "indacaterol" [Supplementary Concept]	177
21.	Search indacaterol OR "5-(2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one" OR QAB-149 OR "arcapta neohaler" OR Onbrez OR arcapta OR "hirobriz breezhaler" OR "indacaterol acetate" OR "indacaterol maleate" OR "onbrez breezhaler" OR "oslif breezhaler" OR "qab 149" OR qab149	306
22.	Search ("indacaterol" [Supplementary Concept]) OR (indacaterol OR "5-(2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one" OR QAB-149 OR "arcapta neohaler" OR Onbrez OR arcapta OR "hirobriz breezhaler" OR "indacaterol acetate" OR "indacaterol maleate" OR "onbrez breezhaler" OR "oslif breezhaler" OR "qab 149" OR qab149)	306
23.	Search "Glycopyrrolate"[Mesh]	776
24.	Search (Glycopyrrolate OR "Glycopyrronium Bromide" OR "Bromide, Glycopyrronium" OR ad-237 OR ad237 OR ahr-504 OR ahr504 OR cuvposa OR enurev OR "enurev breezhaler" OR gastrodyn OR glersa OR glycopyrronium OR mobinul OR nodapton OR nva-237 OR nva237 OR robinol OR robinol OR robinul OR "robinul forte" OR seebri OR "seebri breezhaler" OR sroton OR strodin OR tarodyl OR tarodyn OR tovanor OR "tovanor breezhaler")	1202
25.	Search ("Glycopyrrolate"[Mesh]) OR ((Glycopyrrolate OR "Glycopyrronium Bromide" OR "Bromide, Glycopyrronium" OR ad-237 OR ad237 OR ahr-504 OR ahr504 OR cuvposa OR enurev OR "enurev breezhaler" OR gastrodyn OR glersa OR glycopyrronium OR mobinul OR nodapton OR nva-237 OR nva237 OR robinol OR robinol OR robinul OR "robinul forte" OR seebri OR "seebri breezhaler" OR sroton OR strodin OR tarodyl OR tarodyn OR tovanor OR "tovanor	1202

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	breezhaler"))	
26.	Search (((("indacaterol" [Supplementary Concept]) OR (indacaterol OR "5-(2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one" OR QAB-149 OR "arcapta neohaler" OR Onbrez OR arcapta OR "hirobriz breezhaler" OR "indacaterol acetate" OR "indacaterol maleate" OR "onbrez breezhaler" OR "oslif breezhaler" OR "qab 149" OR qab149))) AND (("Glycopyrrolate"[Mesh]) OR ((Glycopyrrolate OR "Glycopyrronium Bromide" OR "Bromide, Glycopyrronium" OR ad-237 OR ad237 OR ahr-504 OR ahr504 OR cuvposa OR enurev OR "enurev breezhaler" OR gastrodyn OR glerisa OR glycopyrronium OR mobinul OR nodapton OR nva-237 OR nva237 OR robinol OR robinol OR robinul OR "robinul forte" OR seebri OR "seebri breezhaler" OR sroton OR strodin OR tarodyl OR tarodyn OR tovanor OR "tovanor breezhaler"))))	90
27.	Search "QVA149" [Supplementary Concept]	22
28.	Search (QVA149 OR "Ultibro Breezhaler" OR Ultibro OR "glycopyrronium bromide plus indacaterol maleate" OR "indacaterol maleate plus glycopyrronium bromide" OR "indacaterol plus glycopyrronium bromide" OR qva-149 OR qva-149a OR qva149a OR "ulunar breezhaler" OR xoterna OR "xoterna breezhaler")	69
29.	Search ("QVA149" [Supplementary Concept]) OR ((QVA149 OR "Ultibro Breezhaler" OR Ultibro OR "glycopyrronium bromide plus indacaterol maleate" OR "indacaterol maleate plus glycopyrronium bromide" OR "indacaterol plus glycopyrronium bromide" OR qva-149 OR qva-149a OR qva149a OR "ulunar breezhaler" OR xoterna OR "xoterna breezhaler"))	69
30.	Search ((((((("indacaterol" [Supplementary Concept]) OR (indacaterol OR "5-(2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one" OR QAB-149 OR "arcapta neohaler" OR Onbrez OR arcapta OR "hirobriz breezhaler" OR "indacaterol acetate" OR "indacaterol maleate" OR "onbrez breezhaler" OR "oslif breezhaler" OR "qab 149" OR qab149))) AND (("Glycopyrrolate"[Mesh]) OR ((Glycopyrrolate OR "Glycopyrronium Bromide" OR "Bromide, Glycopyrronium" OR ad-237 OR ad237 OR ahr-504 OR ahr504 OR cuvposa OR enurev OR "enurev breezhaler" OR gastrodyn OR glerisa OR glycopyrronium OR mobinul OR nodapton OR nva-237 OR nva237 OR robinol OR robinol OR robinul OR "robinul forte" OR seebri OR "seebri breezhaler" OR sroton OR strodin OR tarodyl OR tarodyn OR tovanor OR "tovanor breezhaler")))))) OR ((("QVA149" [Supplementary Concept]) OR ((QVA149 OR "Ultibro Breezhaler" OR Ultibro OR "glycopyrronium bromide plus indacaterol maleate" OR "indacaterol maleate plus glycopyrronium bromide" OR "indacaterol plus glycopyrronium bromide" OR qva-149 OR qva-149a OR qva149a OR "ulunar breezhaler" OR xoterna OR "xoterna breezhaler"))))	104
31.	Search "formoterol fumarate" [MeSH]	1437
32.	Search (formoterol OR Eformoterol OR Oxis OR Foradil OR "formoterol fumarate" OR "formoterol fumarate, ((R*,R*)-(+)-)-isomer" OR arformoterol OR "formoterol, ((R*,R*)-(+)-)-isomer" OR	2022



Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	"BD 40A")	
33.	Search ("formoterol fumarate" [MeSH]) OR ((formoterol OR Eformoterol OR Oxis OR Foradil OR "formoterol fumarate" OR "formoterol fumarate, ((R*,R*)-(+))-isomer" OR arformoterol OR "formoterol, ((R*,R*)-(+))-isomer" OR "BD 40A"))	2022
34.	Search "salmeterol xinafoate" [MeSH]	1901
35.	Search (salmeterol OR Serevent OR Glaxo Wellcome brand of salmeterol xinafoate OR "salmeterol xinafoate" OR beglan OR gr33343x)	2632
36.	Search ("salmeterol xinafoate" [MeSH]) OR ((salmeterol OR Serevent OR Glaxo Wellcome brand of salmeterol xinafoate OR "salmeterol xinafoate" OR beglan OR gr33343x))	2632
37.	Search "fluticasone" [MeSH]	2629
38.	Search (fluticasone OR Flixonase OR "fluticasone propionate" OR Flonase OR Flovent OR Flixotide OR "beconase allergy 24 hour" OR "cci 18781" OR cci18781 OR cutivat OR cutivate OR "flixotide disk" OR "flixotide inhaler" OR flixovate OR flonase OR flovent OR "flovent diskus" OR "flovent hfa" OR "flovent rotadisk" OR fluspiral OR flutide OR flutivate OR fluxonal OR "gr 18781" OR gr18781 OR zoflut)	3744
39.	Search ("fluticasone" [MeSH]) OR ((fluticasone OR Flixonase OR "fluticasone propionate" OR Flonase OR Flovent OR Flixotide OR "beconase allergy 24 hour" OR "cci 18781" OR cci18781 OR cutivat OR cutivate OR "flixotide disk" OR "flixotide inhaler" OR flixovate OR flonase OR flovent OR "flovent diskus" OR "flovent hfa" OR "flovent rotadisk" OR fluspiral OR flutide OR flutivate OR fluxonal OR "gr 18781" OR gr18781 OR zoflut))	3744
40.	Search (((("salmeterol" [Supplementary Concept]) OR ((salmeterol OR Serevent OR Glaxo Wellcome brand of salmeterol xinafoate OR "salmeterol xinafoate" OR beglan OR gr33343x)))) AND ((("fluticasone" [MeSH]) OR ((fluticasone OR Flixonase OR "fluticasone propionate" OR Flonase OR Flovent OR Flixotide OR "beconase allergy 24 hour" OR "cci 18781" OR cci18781 OR cutivat OR cutivate OR "flixotide disk" OR "flixotide inhaler" OR flixovate OR flonase OR flovent OR "flovent diskus" OR "flovent hfa" OR "flovent rotadisk" OR fluspiral OR flutide OR flutivate OR fluxonal OR "gr 18781" OR gr18781 OR zoflut))))	1100
41.	Search "fluticasone propionate, salmeterol xinafoate drug combination" [MeSH]	271
42.	Search "fluticasone, salmeterol drug combination" OR fluticasone-salmeterol OR "fluticasone-salmeterol combination" OR Seretide OR "fluticasone propionate, salmeterol xinafoate drug combination" OR "fluticasone propionate-salmeterol xinafoate combination" OR "fluticasone propionate - salmeterol xinafoate" OR Advair OR "advair discus" OR "advair diskus" OR atmadisc OR "fluticasone propionate, salmeterol drug combination" OR "fluticasone propionate - salmeterol combination" OR "fluticasone propionate - salmeterol" OR "fluticasone propionate - salmeterol combination" OR "fluticasone propionate salmeterol combination" OR "fluticasone salmeterol combination" OR "salmeterol plus fluticasone propionate" OR viani	1327

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
42.	Search ("fluticasone propionate, salmeterol xinafoate drug combination" [MeSH]) OR ("fluticasone, salmeterol drug combination" OR fluticasone-salmeterol OR "fluticasone-salmeterol combination" OR Seretide OR "fluticasone propionate, salmeterol xinafoate drug combination" OR "fluticasone propionate-salmeterol xinafoate combination" OR "fluticasone propionate - salmeterol xinafoate" OR Advair OR "advair discus" OR "advair diskus" OR atmadisc OR "fluticasone propionate, salmeterol drug combination" OR "fluticasone propionate - salmeterol combination" OR "fluticasone propionate - salmeterol" OR "fluticasone propionate - salmeterol combination" OR "fluticasone propionate salmeterol combination" OR "fluticasone salmeterol combination" OR "salmeterol plus fluticasone propionate" OR viani)	1547
43.	Search (((("salmeterol xinafoate" [MeSH]) OR ((salmeterol OR Serevent OR Glaxo Wellcome brand of salmeterol xinafoate OR "salmeterol xinafoate" OR beglan OR gr33343x)))) AND (("fluticasone" [MeSH]) OR ((fluticasone OR Flixonase OR "fluticasone propionate" OR Flonase OR Flovent OR Flixotide OR "beconase allergy 24 hour" OR "cci 18781" OR cci18781 OR cutivat OR cutivate OR "flixotide disk" OR "flixotide inhaler" OR flixovate OR flonase OR flovent OR "flovent diskus" OR "flovent hfa" OR "flovent rotadisk" OR flusprial OR flutide OR flutivate OR fluxonal OR "gr 18781" OR gr18781 OR zoflut)))))) OR ((("fluticasone propionate, salmeterol xinafoate drug combination" [MeSH]) OR ("fluticasone, salmeterol drug combination" OR fluticasone-salmeterol OR "fluticasone-salmeterol combination" OR Seretide OR "fluticasone propionate, salmeterol xinafoate drug combination" OR "fluticasone propionate-salmeterol xinafoate combination" OR "fluticasone propionate - salmeterol xinafoate" OR Advair OR "advair discus" OR "advair diskus" OR atmadisc OR "fluticasone propionate, salmeterol drug combination" OR "fluticasone propionate - salmeterol combination" OR "fluticasone propionate - salmeterol" OR "fluticasone propionate - salmeterol combination" OR "fluticasone propionate salmeterol combination" OR "fluticasone salmeterol combination" OR "salmeterol plus fluticasone propionate" OR viani)))	1550
44.	Search (#4 AND #22)	111
45.	Search (#4 AND #33)	172
46.	Search (#4 AND #36)	290
47.	Search (#44 OR #45 OR #46)	427
48.	Search (#10 OR #19 OR #30 OR #43 OR #47)	1992
49.	Search "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh]	41347
50.	Search "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"	26292
51.	Search COPD	64587

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
52.	Search "Chronic Obstructive Pulmonary Disease"	42906
53.	Search COAD	60585
54.	Search "Chronic Obstructive Airway Disease"	263
55.	Search "Chronic Obstructive Lung Disease"	3255
56.	Search "Chronic Airflow Obstructions"	2
57.	Search "Chronic Airflow Obstruction"	534
58.	Search "Airflow Obstruction, Chronic"	61030
59.	Search "Airflow Obstructions, Chronic"	1
60.	Search (((((((("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh]) OR "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive") OR COPD) OR "Chronic Obstructive Pulmonary Disease") OR COAD) OR "Chronic Obstructive Airway Disease") OR "Chronic Obstructive Lung Disease") OR "Chronic Airflow Obstructions") OR "Chronic Airflow Obstruction") OR "Airflow Obstruction, Chronic") OR "Airflow Obstructions, Chronic"	67155
61.	Search (#60 AND #48)	795

Data wyszukiwania: 01.02.2016 r.

Tabela 122. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"tiotropium bromide" or tiotropium or "BA 679 BR" or "BA-679 BR" or "7-((hydroxybis(2-thienyl)acetyl)oxy)-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo(3.3.1.0(2,4))nonane bromide)" or spiriva or "spiriva handihaler" or "spiriva respimat" or "tiotropium bromide monohydrate" or "tiova rotacaps"	1096
2.	olodaterol or 6-hydroxy-8- (1-hydroxy-2- ((2- (4-methoxyphenyl) -1,1-dimethylethyl) amino) ethyl) -2H-1,4-benzoxazin-3 (4H) -one or Striverdi Respimat or olodaterol hydrochloride or olodaterol respimat or striverdi or BI 1744 CL or BI-1744 CL or bi 1744 or bi1744	76
3.	"Spiolto Respimat" or "Stiolto Respimat" or "tiotropium bromide and olodaterol" or "tiotropium and olodaterol" or "tiotropium/olodaterol" or "tiotropium-olodaterol" or "tiotropium olodaterol" or "tiotropium bromide plus olodaterol" or "olodaterol plus tiotropium" or "tiotropium plus olodaterol" or "tiotropium, olodaterol drug combination" or "tiotropium+olodaterol"	21
4.	#1 and #2	28
5.	#3 or #4	28
6.	umeclidinium or GSK573719 or "1 [2 (benzyloxy) ethyl] 4 (alpha hydroxybenzhydryl) quinuclidinium bromide" or "1 [2 (benzyloxy) ethyl] 4 (hydroxydiphenylmethyl) 1 azoniabicyclo [2.2.2] octane" or "1 [2 [(benzyl) oxy] ethyl] 4 [hydroxydi (phenyl) methyl] 1 azabicyclo [2.2.2] octan 1 iumbromide" or "4 (hydroxydiphenylmethyl) 1 [2 (phenylmethoxy) ethyl] 1 azoniabicyclo [2.2.2] octane" or "gsk	125

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	573719" or gsk-573719 or gsk-573719a or gsk573719a or incruze or "incruze ellipta" or "umeclidinium bromide" or ellipta	
7.	vilanterol or "4-(2-((6-((2-((2,6-dichlorophenyl)methyl)oxy)ethyl)oxy)hexyl)amino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol" or "gsk 642444" or gsk642444 or "gw 642444" or gw642444	181
8.	#6 and #7	79
9.	Anoro or "anoro ellipta" or laventair or "umeclidinium bromide plus vilanterol" or "umeclidinium bromide plus vilanterol trifenate" or "umeclidinium-vilanterol" or "umeclidinium/vilanterol" or "vilanterol plus umeclidinium" or "vilanterol plus umeclidinium bromide" or "vilanterol trifenate plus umeclidinium bromide" or "vilanterol-umeclidinium" or "vilanterol/umeclidinium"	43
10.	#8 or #9	79
11.	indacaterol or "5-(2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one" or QAB-149 or "arcapta neohaler" or Onbrez or arcapta or "hirobriz breezhaler" or "indacaterol acetate" or "indacaterol maleate" or "onbrez breezhaler" or "oslif breezhaler" or "qab 149" or qab149	328
12.	MeSH descriptor: [Glycopyrrolate] explode all trees	240
13.	Glycopyrrolate or "Glycopyrronium Bromide" or "Bromide, Glycopyrronium" or ad-237 or ad237 or ahr-504 or ahr504 or cuvposa or enurev or "enurev breezhaler" or gastrodyn or glersa or glycopyrronium or mobinul or nodapton or nva-237 or nva237 or robinol or robinol or robinul or "robinul forte" or seebri or "seebri breezhaler" or sroton or strodin or tarodyl or tarodyn or tovanor or "tovanor breezhaler"	908
14.	#12 or #13	908
15.	#11 and #14	113
16.	QVA149 or "Ultibro Breezhaler" or Ultibro or "glycopyrronium bromide plus indacaterol maleate" or "indacaterol maleate plus glycopyrronium bromide" or "indacaterol plus glycopyrronium bromide" or qva-149 or qva-149a or qva149a or "ulunar breezhaler" or xoterna or "xoterna breezhaler"	163
17.	#15 or #16	180
18.	formoterol or Eformoterol or Oxis or Foradil or "formoterol fumarate" or "formoterol fumarate, ((R*,R*)-(+)-)-isomer" or arformoterol or "formoterol, ((R*,R*)-(+)-)-isomer" or "BD 40A"	2057
19.	salmeterol or Serevent or Glaxo Wellcome brand of salmeterol xinafoate or "salmeterol xinafoate" or beglan or gr33343x	2343
20.	fluticasone or Flixonase or "fluticasone propionate" or Flonase or Flovent or Flixotide or "beconase allergy 24 hour" or "cci 18781" or cci18781 or cutivat or cutivate or "flixotide disk" or "flixotide inhaler" or flixovate or flonase or flovent or "flovent diskus" or "flovent hfa" or "flovent rotadisk" or fluspiral or flutide or flutivate or fluxonal or "gr 18781" or gr18781 or zoflut	3592

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
21.	#19 and #20	1231
22.	"fluticasone, salmeterol drug combination" or "fluticasone-salmeterol" or "fluticasone-salmeterol combination" or Seretide or "fluticasone propionate, salmeterol xinafoate drug combination" or "fluticasone propionate-salmeterol xinafoate combination" or "fluticasone propionate - salmeterol xinafoate" or Advair or "advair discus" or "advair diskus" or atmadisc or "fluticasone propionate, salmeterol drug combination" or "fluticasone propionate - salmeterol combination" or "fluticasone propionate – salmeterol" or "fluticasone propionate - salmeterol combination" or "fluticasone propionate salmeterol combination" or "fluticasone salmeterol combination" or "salmeterol plus fluticasone propionate" or viani	572
23.	#21 or #22	1282
24.	#1 and #11	126
25.	#1 and #18	148
26.	#1 and #19	205
27.	#24 or #25 or #26	410
28.	#5 or #10 or #17 or #23 or #27	1771
29.	MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] explode all trees	3099
30.	"Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"	2950
31.	COPD	8601
32.	"Chronic Obstructive Pulmonary Disease"	5295
33.	COAD	47
34.	"Chronic Obstructive Airway Disease"	148
35.	"Chronic Obstructive Lung Disease"	2130
36.	"Chronic Airflow Obstructions"	107
37.	Chronic Airflow Obstructions	319
38.	"Chronic Airflow Obstruction"	107
39.	"Airflow Obstruction, Chronic"	0
40.	"Airflow Obstructions, Chronic"	0



Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
41.	Chronic Airflow Obstruction	319
42.	Chronic Obstructive Airway Disease	1158
43.	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	6533
44.	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive	6533
45.	#29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44	11669
46.	#28 and #45	864

Data wyszukiwania: 01.02.2016 r.

Tabela 123. Strategia wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'tiotropium bromide' OR tiotropium OR 'ba 679 br' OR 'ba-679 br' OR '7-((hydroxybis(2-thienyl)acetyl)oxy)-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo(3.3.1.0(2,4))nonane bromide' OR spiriva OR 'spiriva handihaler' OR 'spiriva respimat' OR 'tiotropium bromide monohydrate' OR 'tiova rotacaps'	4523
2.	'olodaterol'/exp OR olodaterol OR '6-hydroxy-8-(1-hydroxy-2-((2-(4-methoxyphenyl)-1,1-dimethylethyl)amino)ethyl)-2h-1,4-benzoxazin-3(4h)-one'/exp OR '6-hydroxy-8-(1-hydroxy-2-((2-(4-methoxyphenyl)-1,1-dimethylethyl)amino)ethyl)-2h-1,4-benzoxazin-3(4h)-one' OR 'striverdi respimat'/exp OR 'striverdi respimat' OR 'olodaterol hydrochloride'/exp OR 'olodaterol hydrochloride' OR 'olodaterol respimat'/exp OR 'olodaterol respimat' OR 'striverdi'/exp OR striverdi OR '6 hydroxy 8 [1 hydroxy 2 [[1 (4 methoxyphenyl) 2 methylpropan 2 yl] amino] ethyl] 2h 1, 4 benzoxazin 3 (4h) one)' OR 'bi 1744 cl'/exp OR 'bi 1744 cl' OR 'bi-1744 cl'/exp OR 'bi-1744 cl' OR 'bi 1744'/exp OR 'bi 1744' OR 'bi1744'/exp OR bi1744	285
3.	#1 AND #2	196
4.	spiolto AND ('respimat'/exp OR respimat)	2
5.	stiolto AND ('respimat'/exp OR respimat)	21
6.	'tiotropium'/exp OR tiotropium AND ('bromide'/exp OR bromide) AND ('olodaterol'/exp OR olodaterol)	193
7.	'tiotropium'/exp OR tiotropium AND ('olodaterol'/exp OR olodaterol)	195
8.	'tiotropium olodaterol'	30
9.	'tiotropium olodaterol' OR 'tiotropium bromide plus olodaterol'/exp OR 'tiotropium bromide plus olodaterol' OR 'olodaterol plus tiotropium'/exp OR 'olodaterol plus tiotropium' OR 'tiotropium plus olodaterol'/exp OR 'tiotropium plus olodaterol' OR 'tiotropium, olodaterol drug combination' OR tiotropium+olodaterol	71
10.	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	196

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
11.	#3 OR #10	197
12.	umeclidinium OR gsk573719 OR '1 [2 (benzyloxy) ethyl] 4 (alpha hydroxybenzhydryl) quinuclidinium bromide' OR '1 [2 (benzyloxy) ethyl] 4 (hydroxydiphenylmethyl) 1 azoniabicyclo [2.2.2] octane' OR '1 [2 [(benzyl) oxy] ethyl] 4 [hydroxydi (phenyl) methyl] 1 azabicyclo [2.2.2] octan 1 iumbromide' OR '4 (hydroxydiphenylmethyl) 1 [2 (phenylmethoxy) ethyl] 1 azoniabicyclo [2.2.2] octane' OR 'gsk 573719' OR 'gsk 573719a' OR gsk573719a OR incruise OR 'incruise ellipta' OR 'umeclidinium bromide' OR ellipta	359
13.	vilanterol OR '4-{2-[(6-[(2,6-dichlorophenyl)methyl]oxy)ethyl]oxy)hexyl}amino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol' OR 'gsk 642444' OR gsk642444 OR 'gw 642444' OR gw642444	522
14.	anoro	152
15.	anoro AND ellipta	91
16.	laventair	133
17.	umeclidinium AND bromide AND plus AND vilanterol	116
18.	umeclidinium AND bromide AND plus AND vilanterol AND trifenate	4
19.	'umeclidinium vilanterol'	142
20.	'vilanterol plus umeclidinium' OR 'vilanterol plus umeclidinium bromide' OR 'vilanterol trifenate plus umeclidinium bromide' OR 'vilanterol umeclidinium'	134
21.	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	188
22.	#12 AND #13	270
23.	#21 OR #22	287
24.	indacaterol OR '5-(2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-8-hydroxy-1h-quinolin-2-one' OR 'arcapta neohaler' OR onbrez OR arcapta OR 'hirobriz breezhaler' OR 'indacaterol acetate' OR 'indacaterol maleate' OR 'onbrez breezhaler' OR 'oslif breezhaler' OR 'qab 149' OR qab149	1108
25.	glycopyrrolate OR 'glycopyrronium bromide' OR 'bromide, glycopyrronium' OR 'ad 237' OR ad237 OR 'ahr 504' OR ahr504 OR cuvposa OR enurev OR 'enurev breezhaler' OR gastrodyn OR glersa OR glycopyrronium OR mobinul OR nodapton OR 'nva 237' OR nva237 OR robinol OR robinol OR robinul OR 'robinul forte' OR seebri OR 'seebri breezhaler' OR sroton OR strodin OR tarodyl OR tarodyn OR tovanor OR 'tovanor breezhaler'	5364
26.	#24 AND #25	409
27.	qva149 OR 'ultibro breezhaler' OR ultibro OR 'glycopyrronium bromide plus indacaterol maleate' OR 'indacaterol maleate plus glycopyrronium bromide' OR 'indacaterol plus glycopyrronium bromide' OR 'qva 149' OR 'qva 149a' OR qva149a OR 'ulunar breezhaler' OR xoterna OR 'xoterna breezhaler'	262

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
28.	#26 OR #27	412
29.	formoterol OR eformoterol OR oxis OR foradil OR 'formoterol fumarate' OR arformoterol OR 'bd 40a'	7146
30.	salmeterol OR serevent OR glaxo AND wellcome AND brand AND of AND salmeterol AND xinafoate OR 'salmeterol xinafoate' OR beglan OR gr33343x	7881
31.	fluticasone OR flixonase OR 'fluticasone propionate' OR flixotide OR 'beconase allergy 24 hour' OR 'cci 18781' OR cci18781 OR cutivat OR cutivate OR 'flixotide disk' OR 'flixotide inhaler' OR flixovate OR flonase OR flovent OR 'flovent diskus' OR 'flovent hfa' OR 'flovent rotadisk' OR fluspiral OR flutide OR flutivate OR fluxonal OR 'gr 18781' OR gr18781 OR zoflut	14598
32.	#30 AND #31	3792
33.	fluticasone, AND salmeterol AND drug AND combination OR fluticasone-salmeterol OR 'fluticasone salmeterol' AND combination OR seretide OR fluticasone AND propionate, AND salmeterol AND xinafoate AND drug AND combination OR fluticasone AND 'propionate salmeterol' AND xinafoate AND combination OR fluticasone AND propionate AND - AND salmeterol AND xinafoate OR advair AND discus OR advair AND diskus OR atmadisc OR fluticasone AND propionate, AND salmeterol AND drug AND combination OR fluticasone AND propionate AND - AND salmeterol AND combination OR fluticasone AND propionate AND - AND salmeterol OR fluticasone AND propionate AND - AND salmeterol AND combination OR fluticasone AND propionate AND salmeterol AND combination OR fluticasone AND salmeterol AND combination OR salmeterol AND plus AND fluticasone AND propionate OR viani	3594
34.	#32 OR #33	6040
35.	#1 AND #24	586
36.	#1 AND #29	1323
37.	#1 AND #30	1521
38.	#35 OR #36 OR #37	2145
39.	#11 OR #23 OR #28 OR #34 OR #38	7568
40.	pulmonary AND disease, AND chronic AND obstructive	62092
41.	copd	103148
42.	chronic AND obstructive AND pulmonary AND disease	62700
43.	coad	631
44.	chronic AND obstructive AND airway AND disease	16826
45.	chronic AND obstructive AND lung AND disease	93615

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

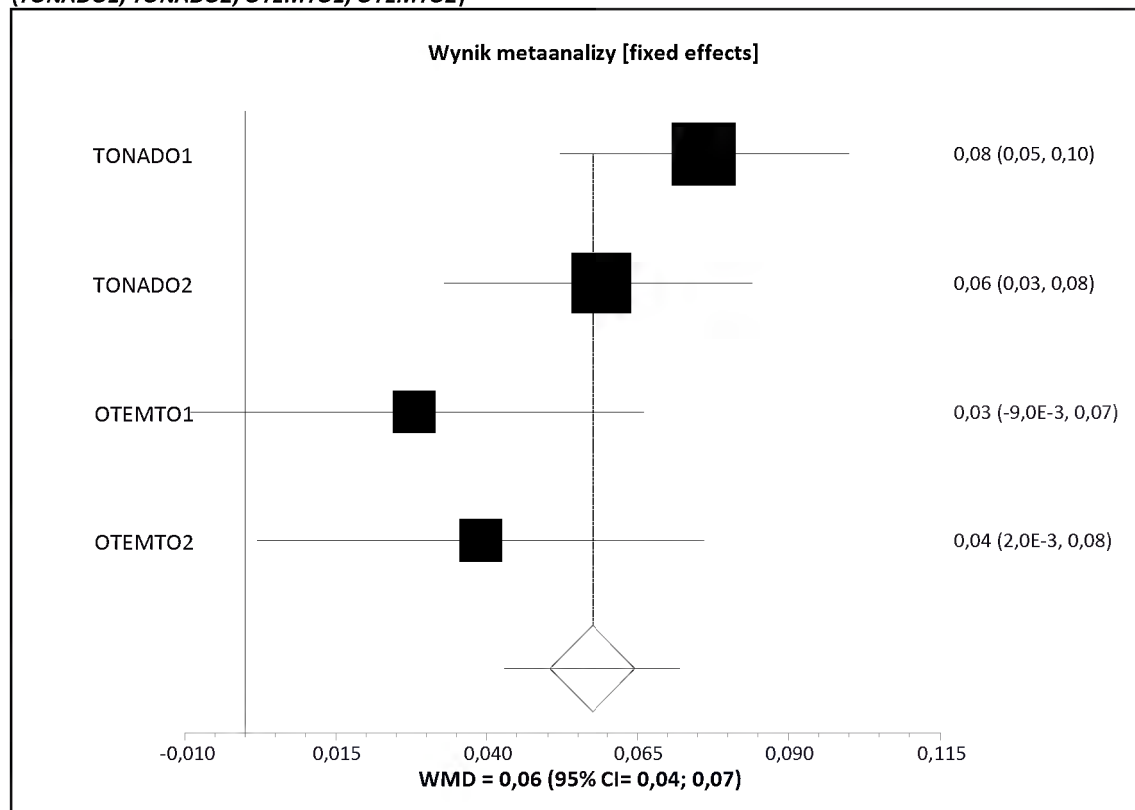
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
46.	chronic AND airflow AND obstructions	27
47.	'chronic airflow obstruction'	87608
48.	'chronic obstructive lung disease'	88252
49.	airflow AND obstruction, AND chronic	4590
50.	airflow AND obstructions, AND chronic	27
51.	#40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50	113433
52.	#51 AND #39	3297
53.	#51 AND #39 AND [embase]/lim	3221

Data wyszukiwania: 01.02.2016 r.

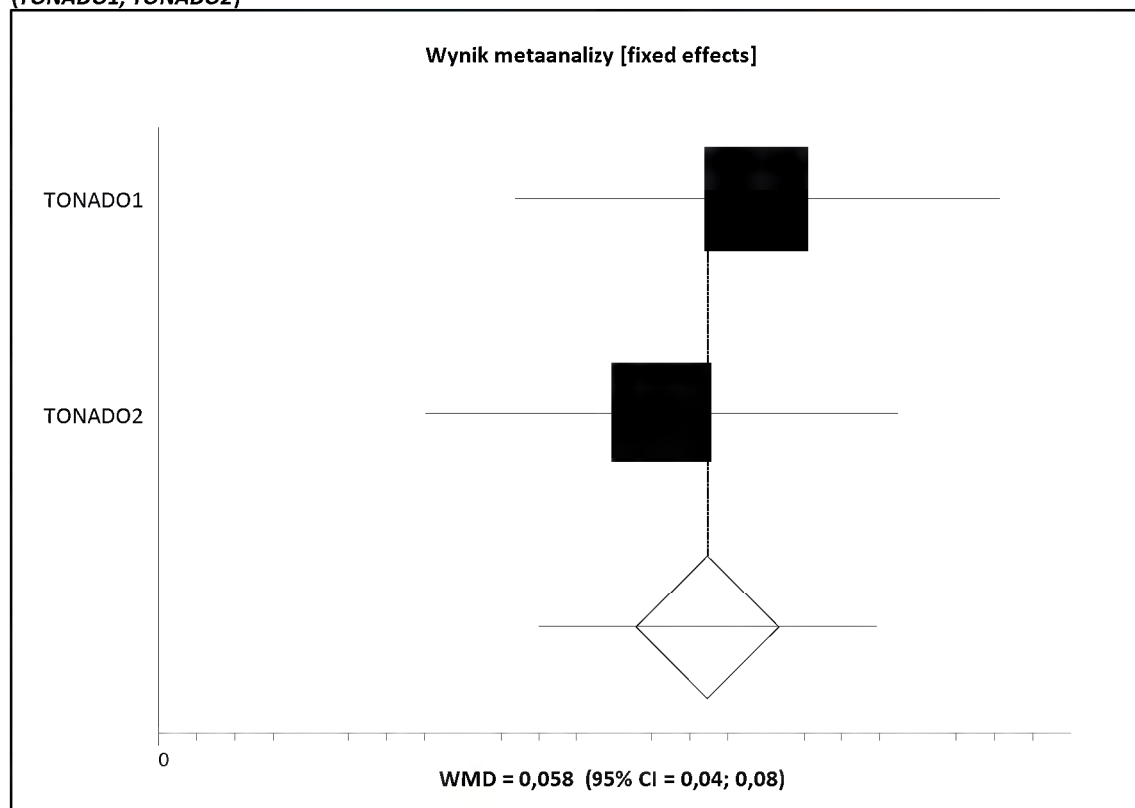
## 12.2. Wykresy przeprowadzonych metaanaliz

### Porównanie TIO/OLO vs TIO

Wykres 1. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FEV<sub>1</sub> *trough* po 12 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2)



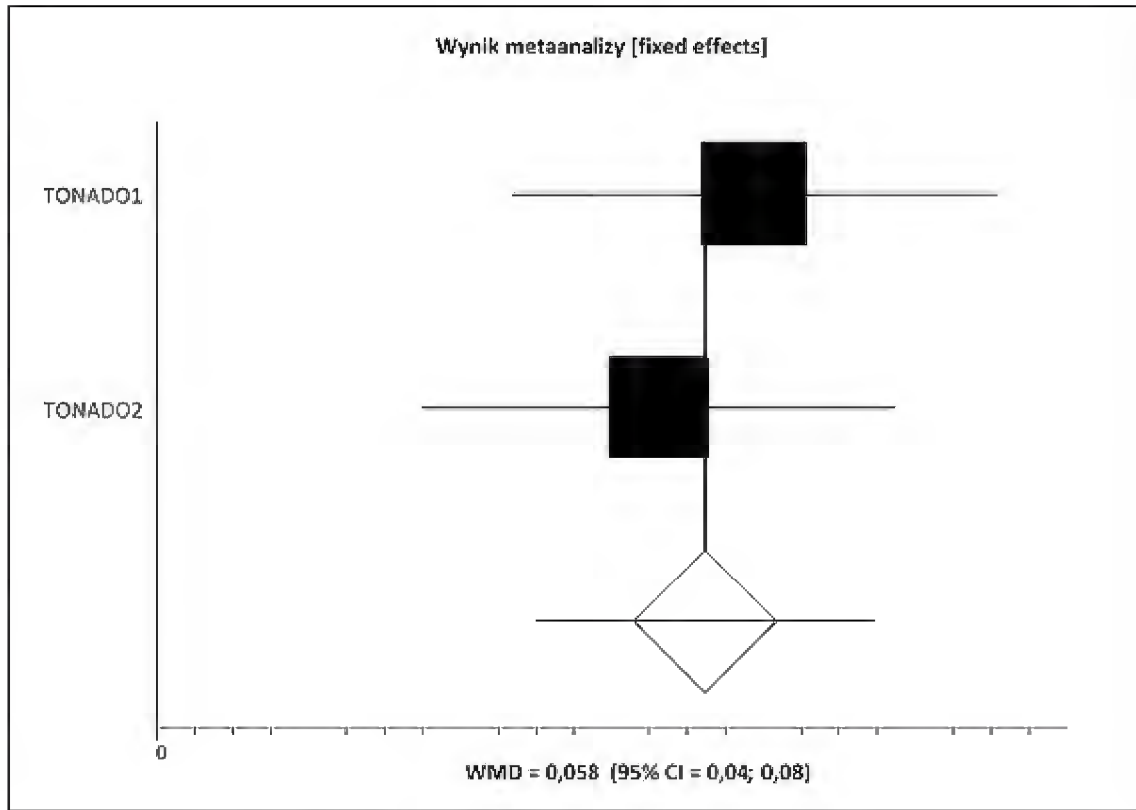
Wykres 2. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FEV<sub>1</sub> *trough* po 24 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2)



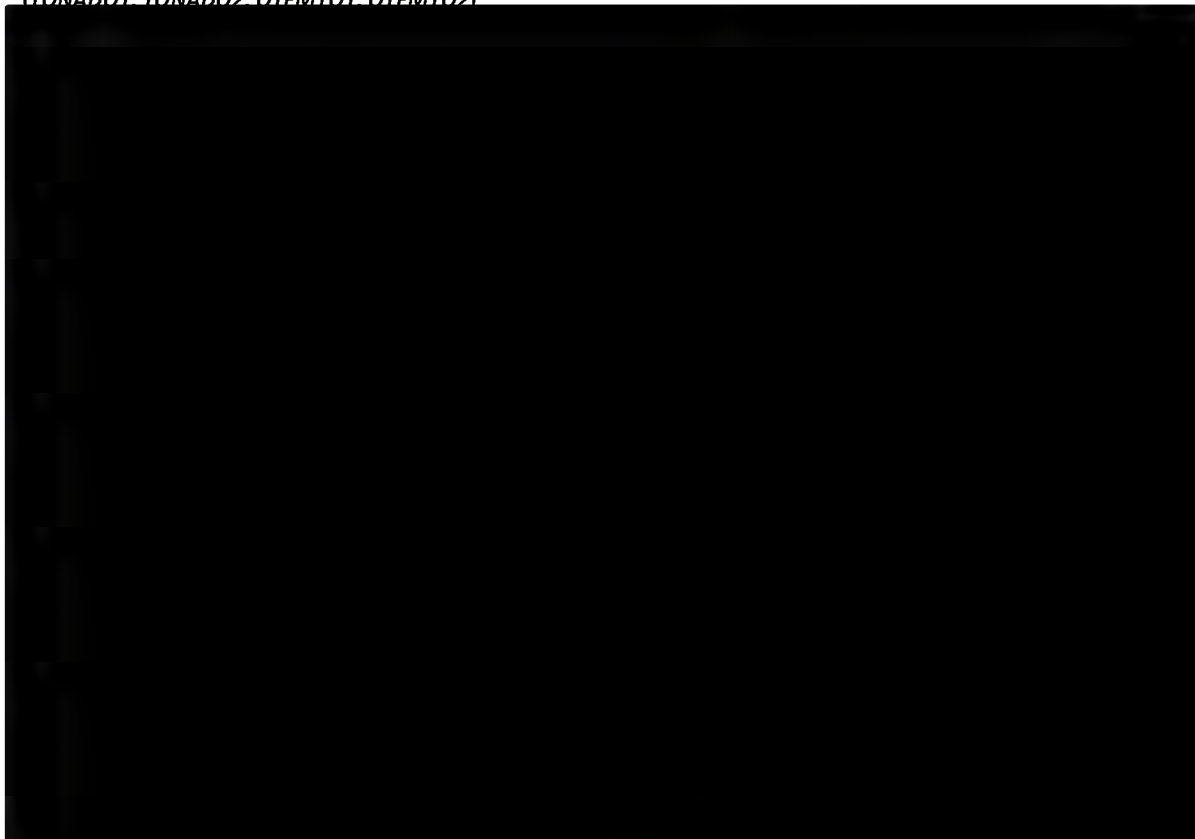


Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

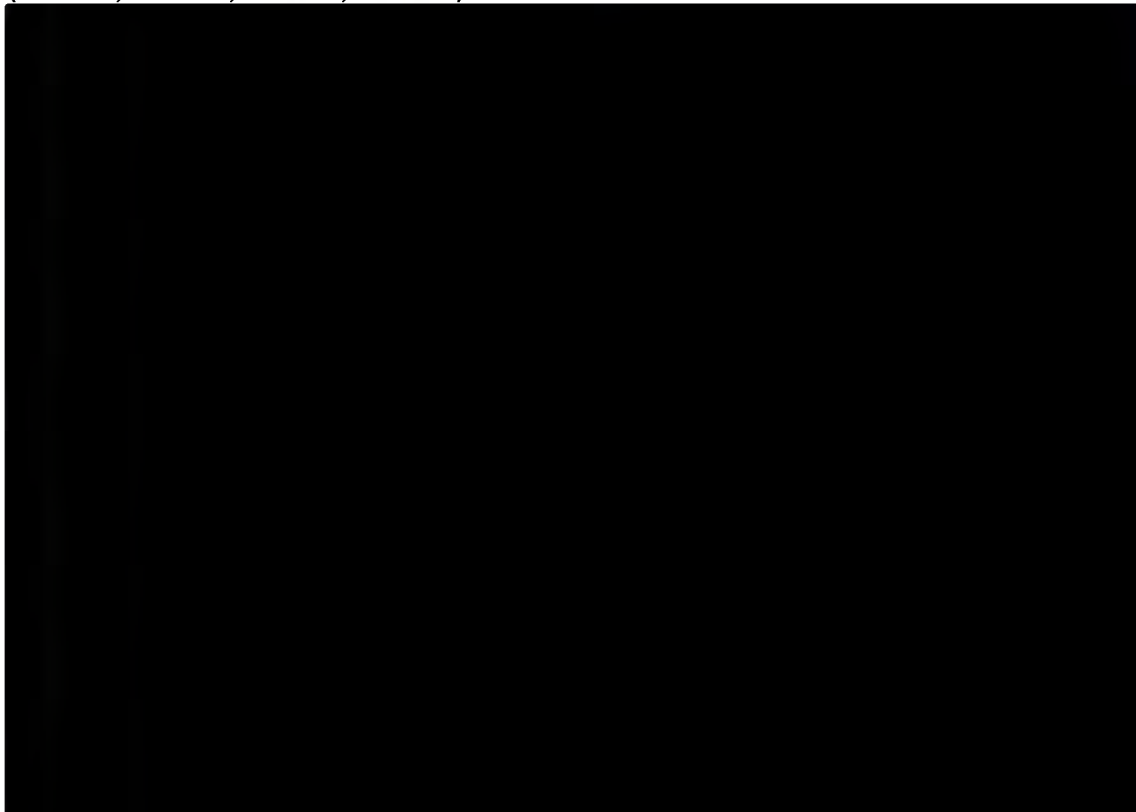
Wykres 3. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FEV<sub>1</sub> trough po 52 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2)



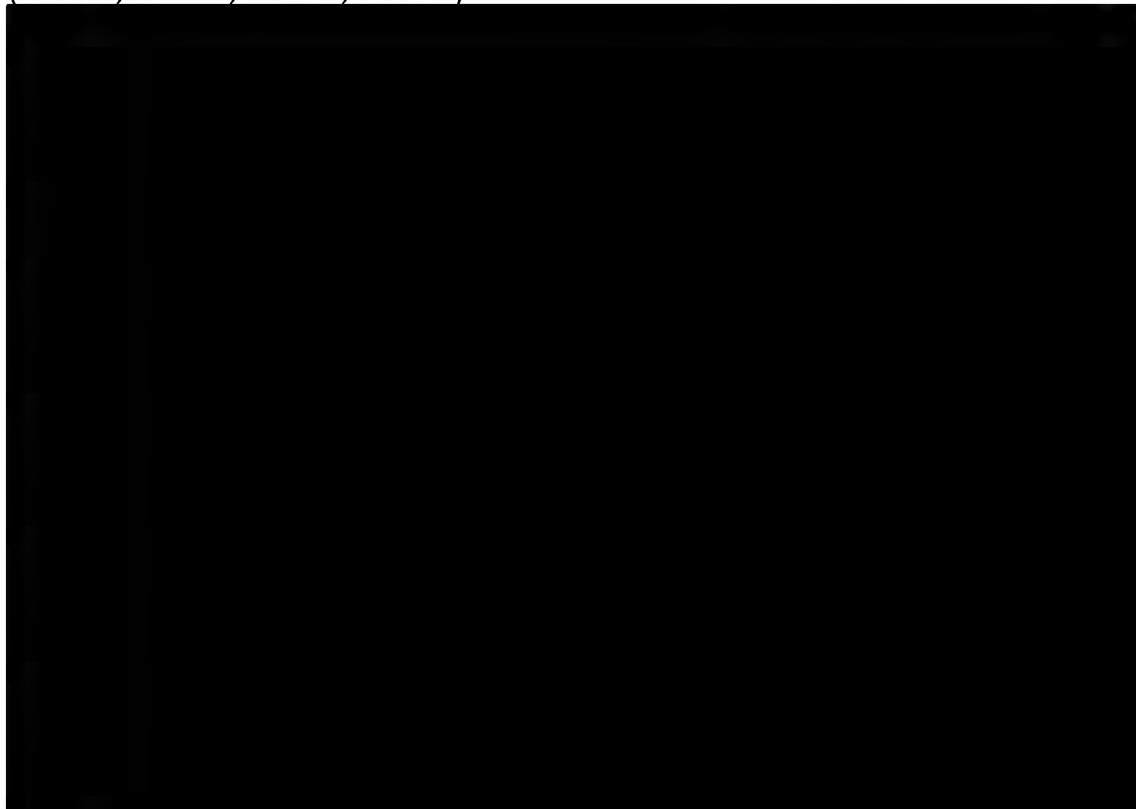
Wykres 4. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FEV<sub>1</sub> peak 0-3 po 12 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2)



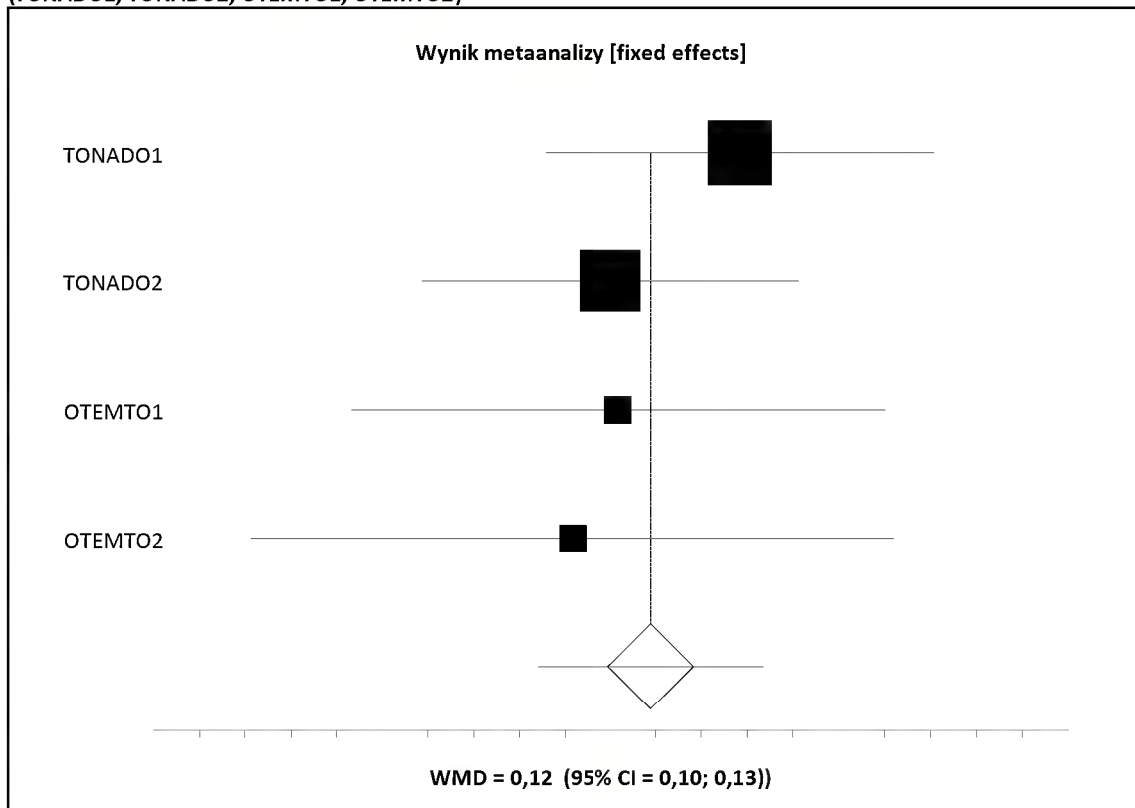
**Wykres 5. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FEV<sub>1</sub> peak 0-3 po 24 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2)**



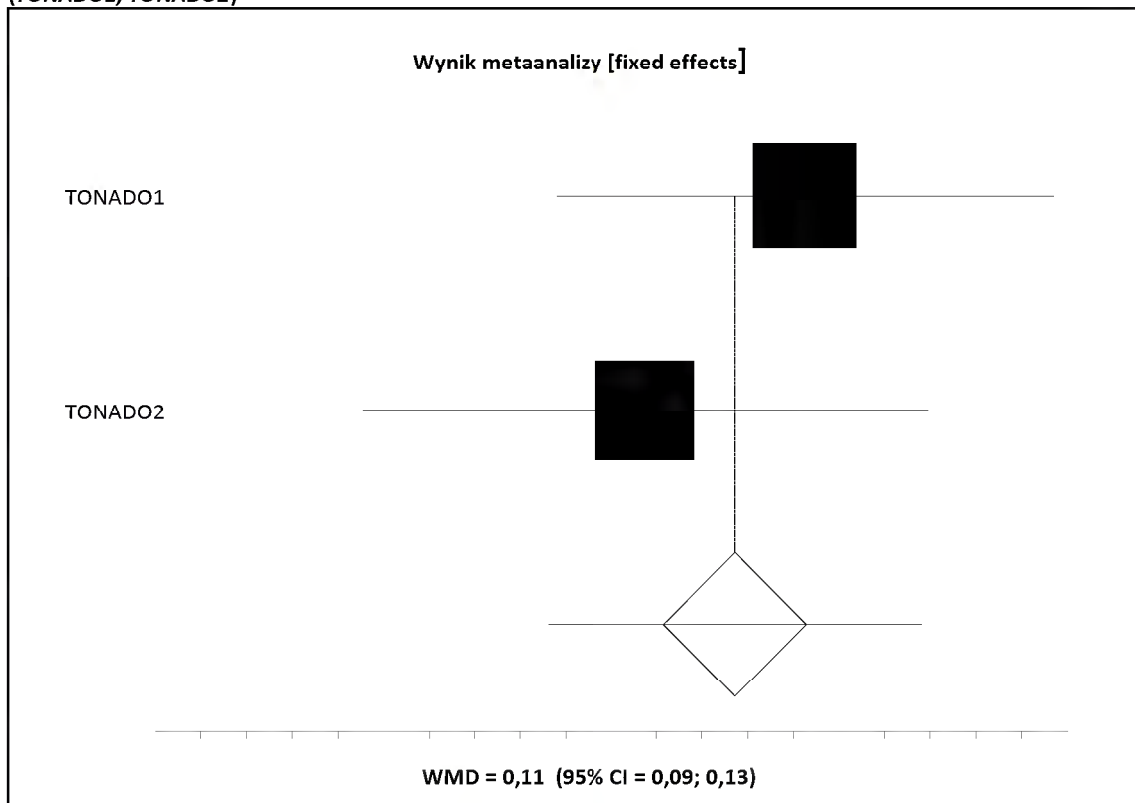
**Wykres 6. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FEV<sub>1</sub> peak 0-3 po 52 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2)**



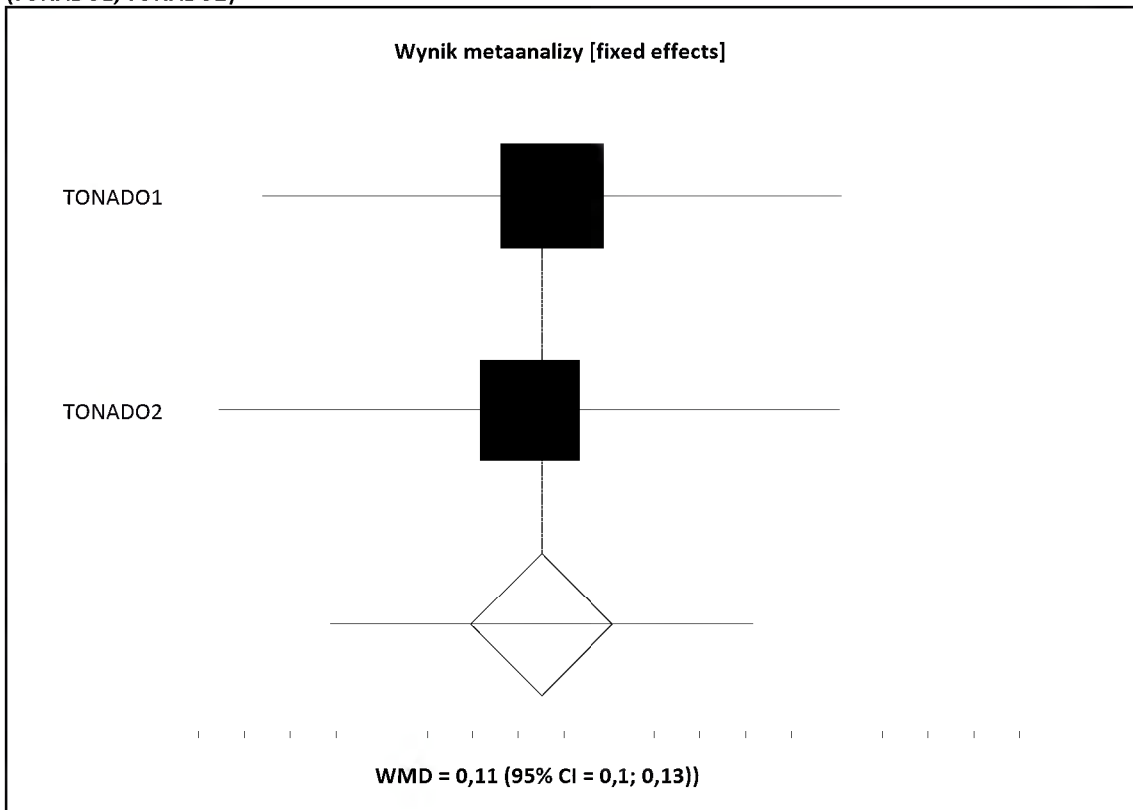
**Wykres 7. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FEV<sub>1</sub> AUC0-3 po 12 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2)**



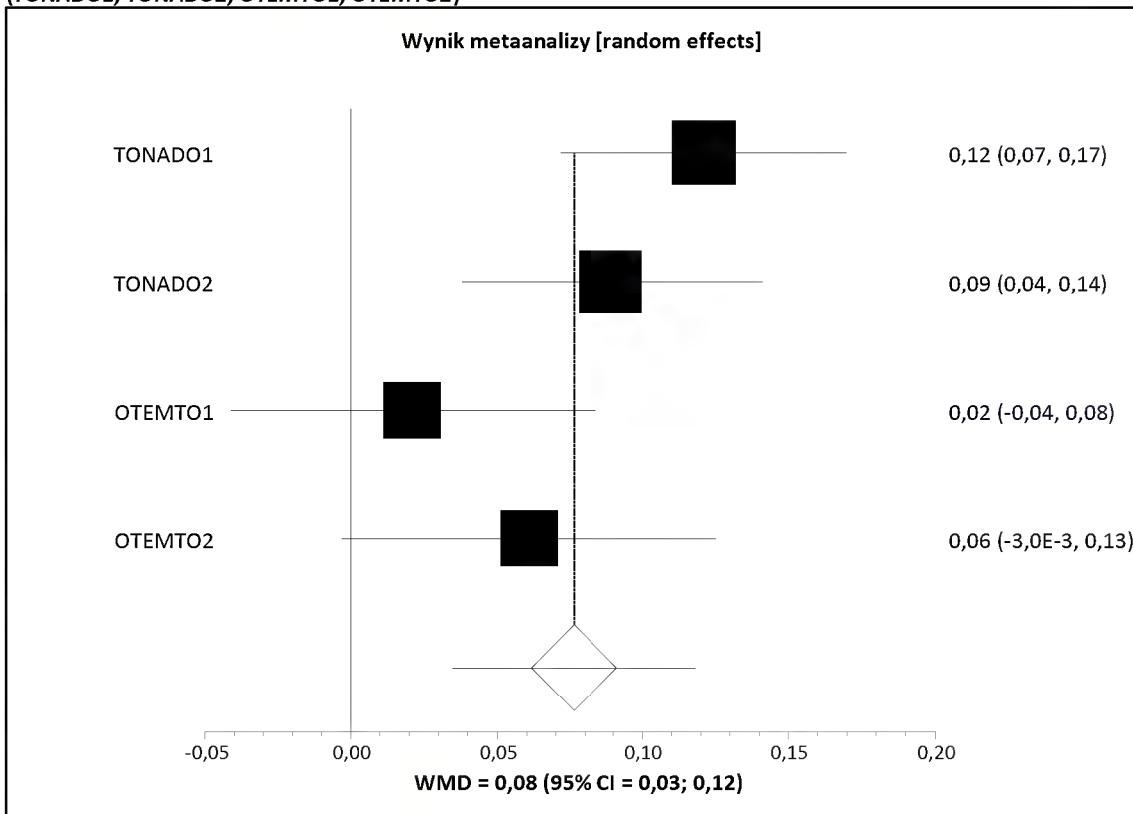
**Wykres 8. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FEV<sub>1</sub> AUC0-3 po 24 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2)**



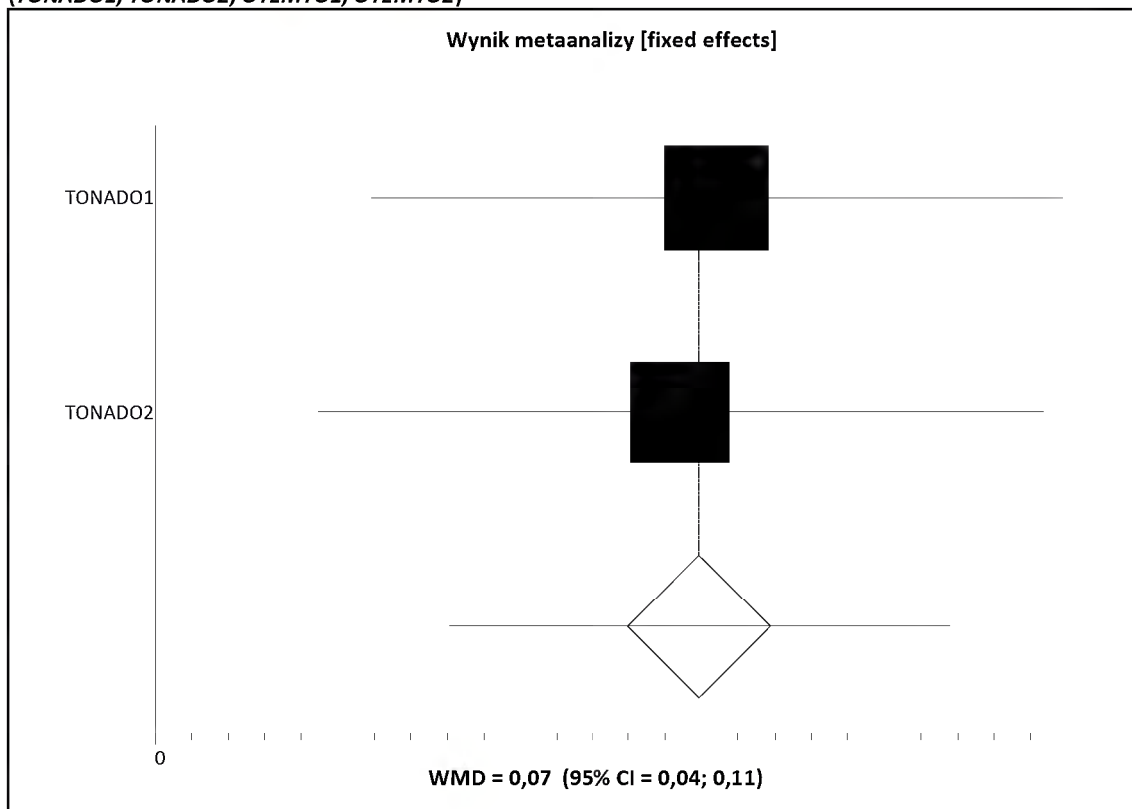
Wykres 9. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FEV<sub>1</sub> AUC0-3 po 52 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2)



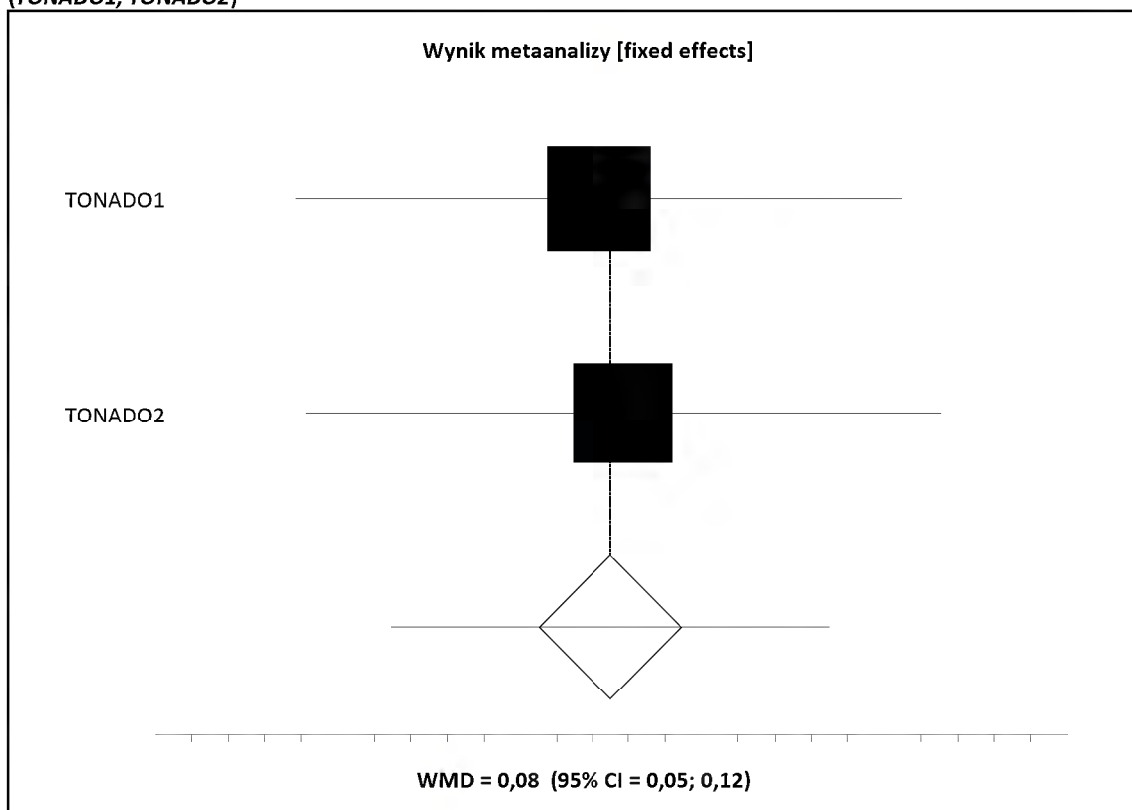
Wykres 10. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FVC trough po 12 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2)



**Wykres 11. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FVC trough po 24 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2)**



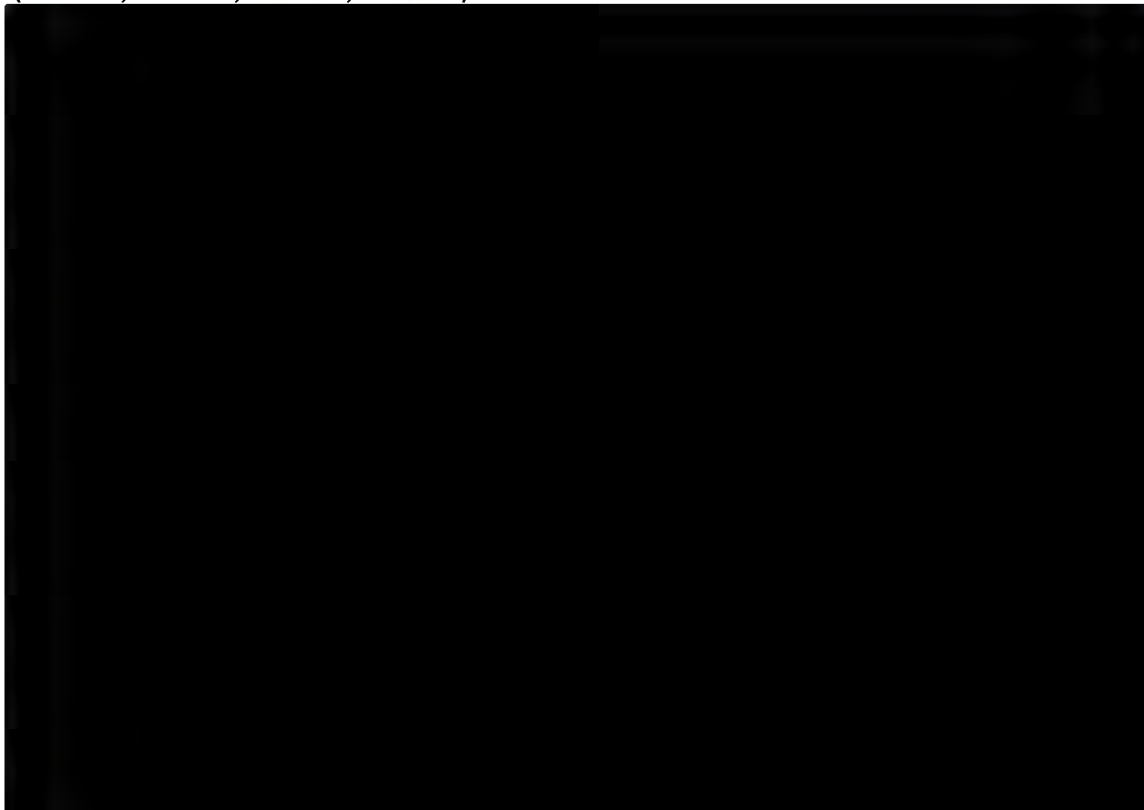
**Wykres 12. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FVC trough po 52 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2)**



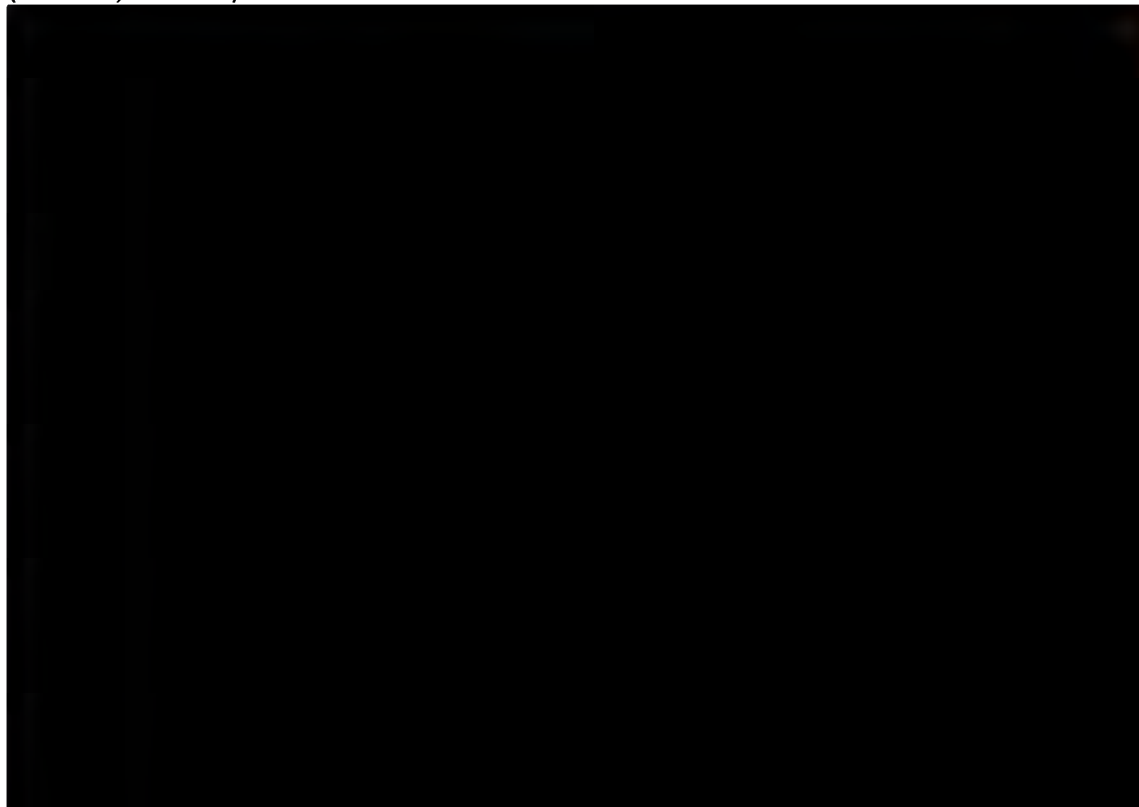


*Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

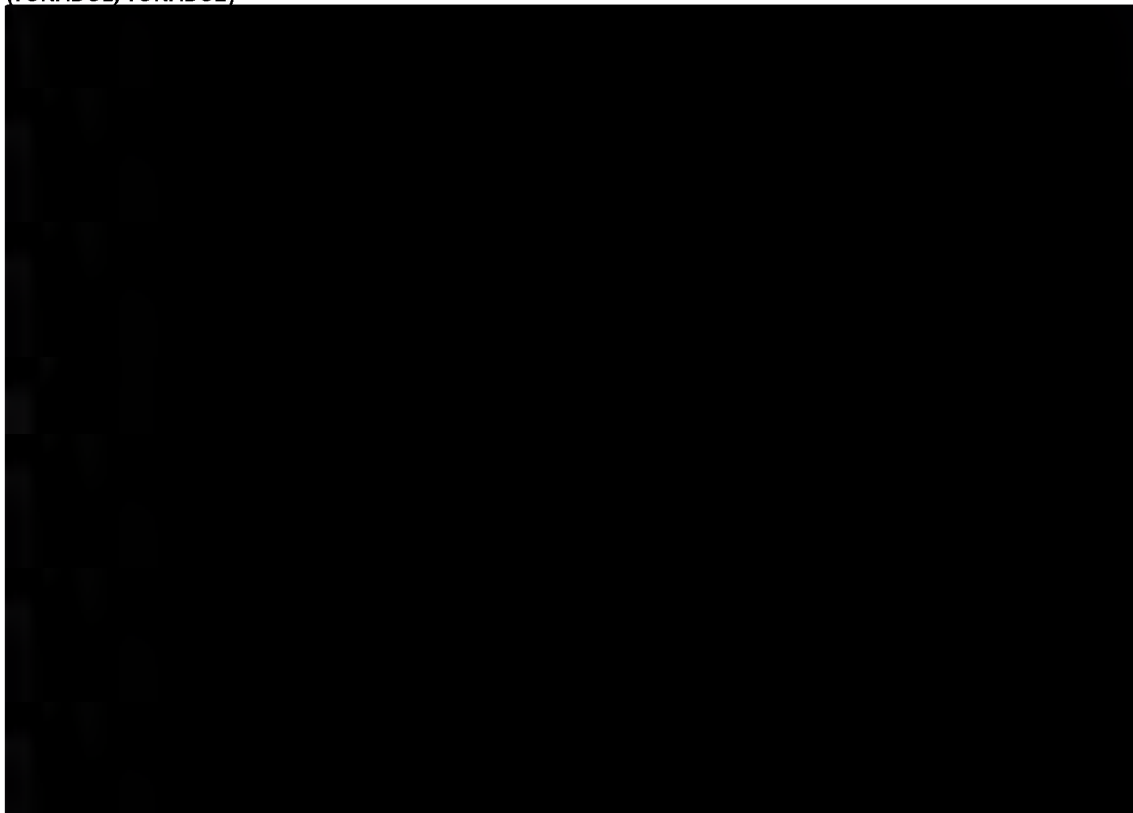
**Wykres 13. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FVC peak0-3 po 12 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2)**



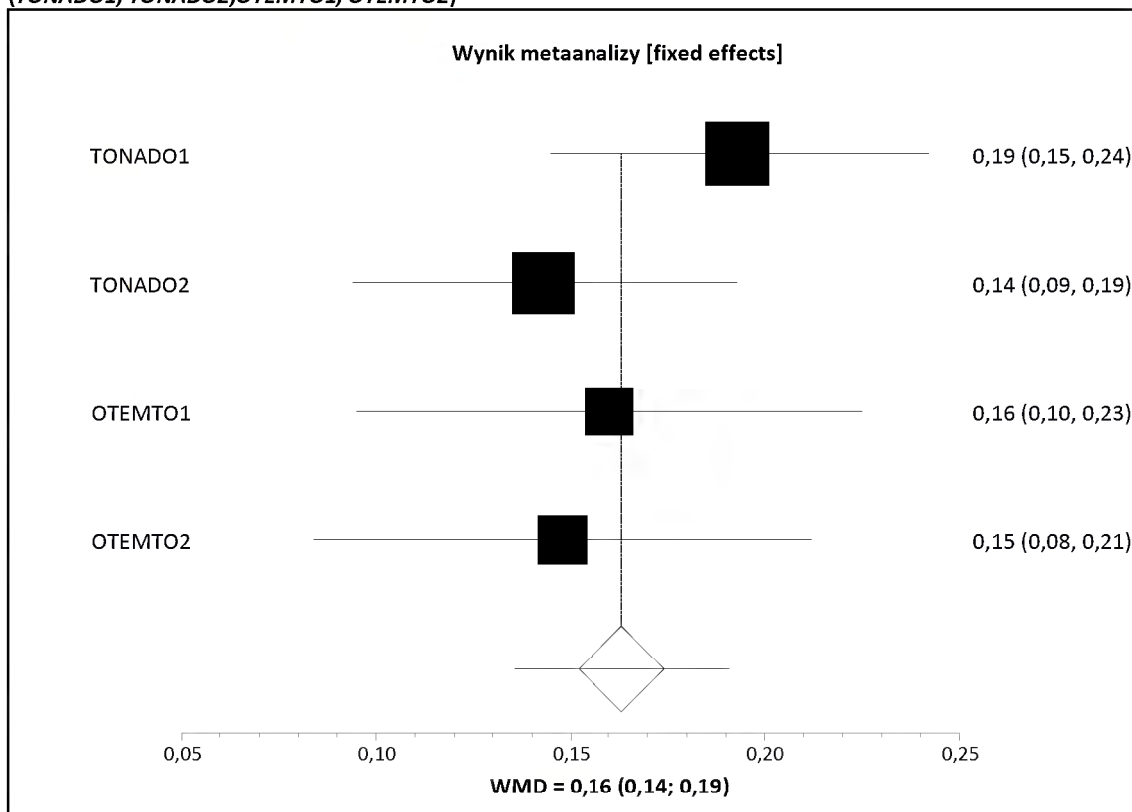
**Wykres 14. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FVC peak0-3 po 24 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2)**



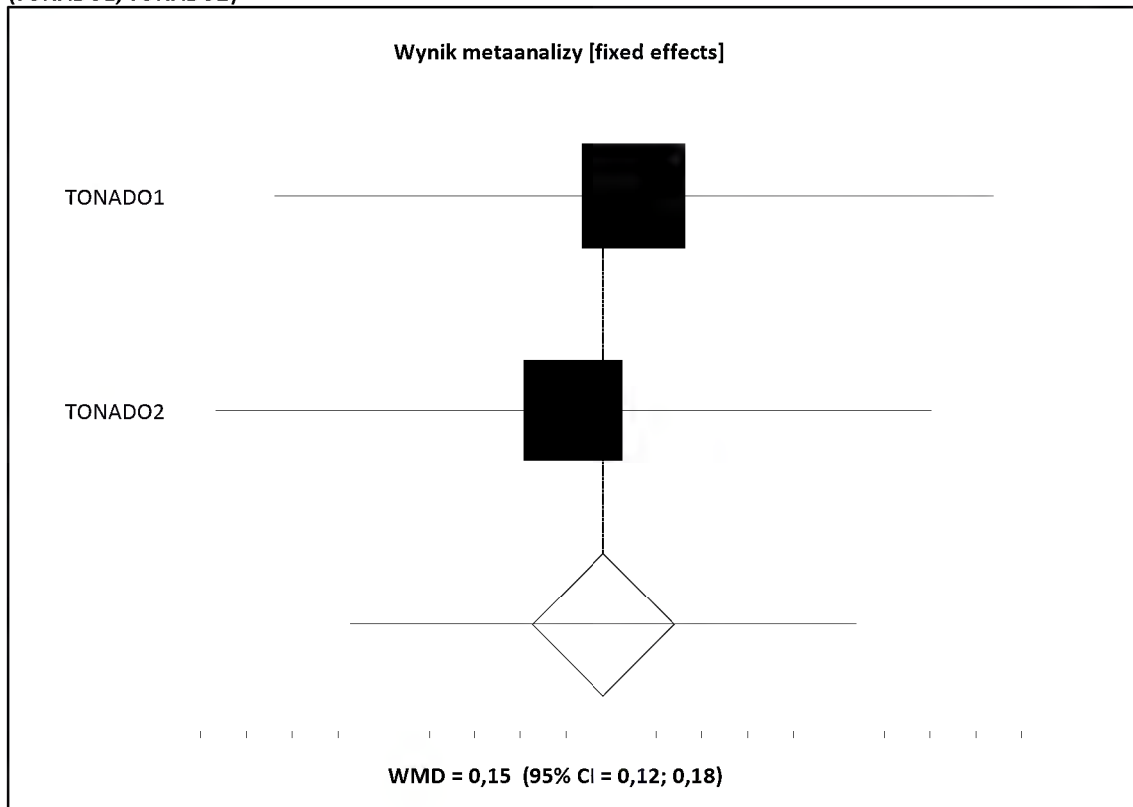
**Wykres 15. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FVC peak0-3 po 52 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2)**



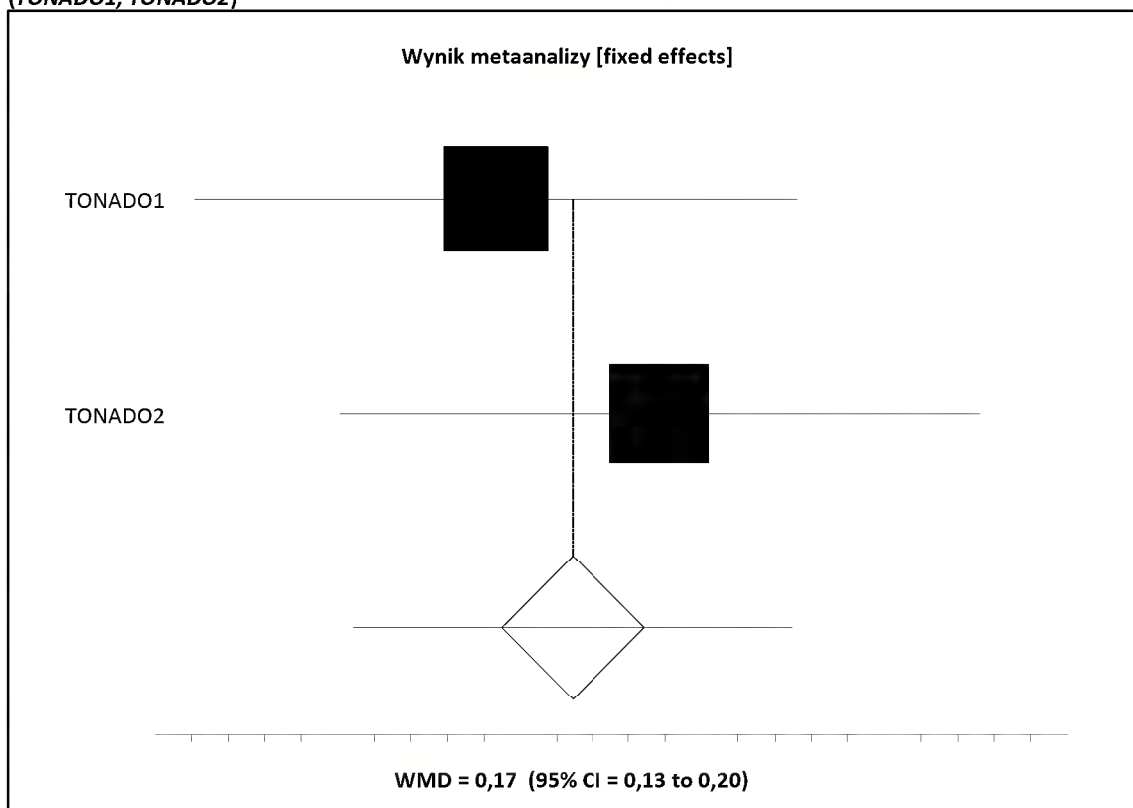
**Wykres 16. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FVC AUC0-3 po 12 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2)**



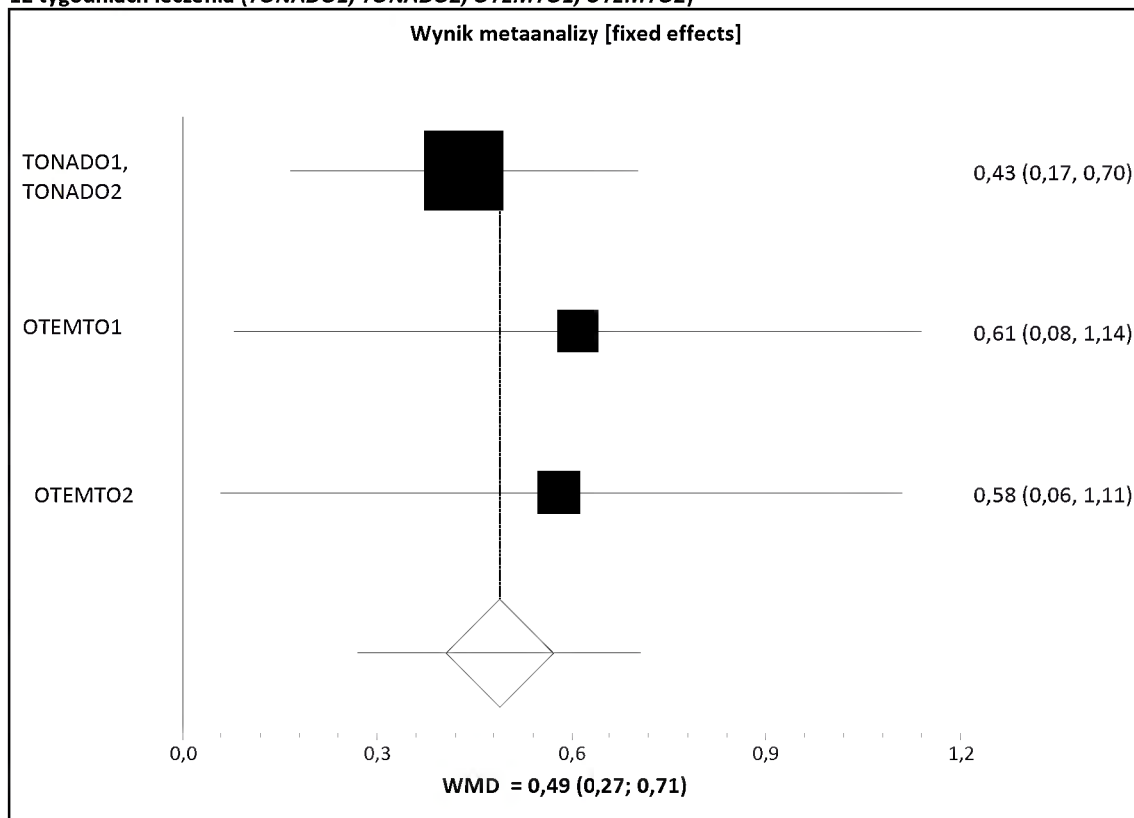
**Wykres 17. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FVC AUC0-3 po 24 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2)**



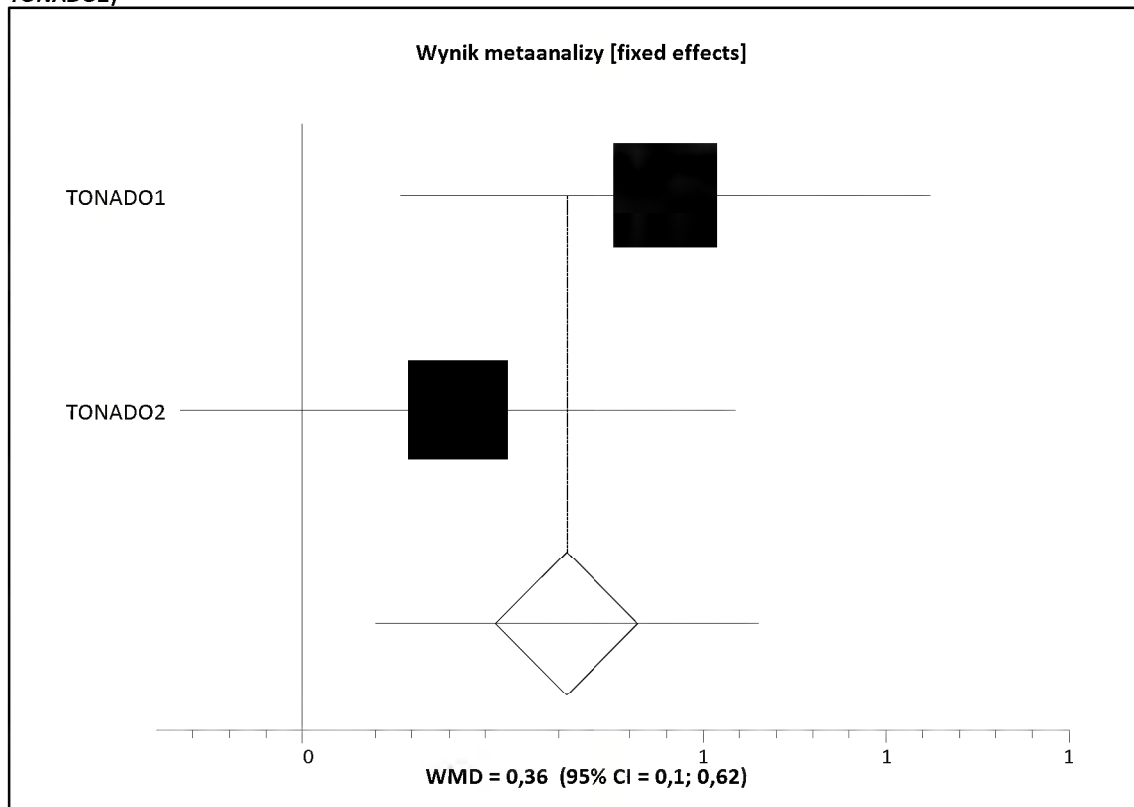
**Wykres 18. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FVC AUC0-3 po 52 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2)**



**Wykres 19. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego nasilenie duszności według wskaźników TDI po 12 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2)**

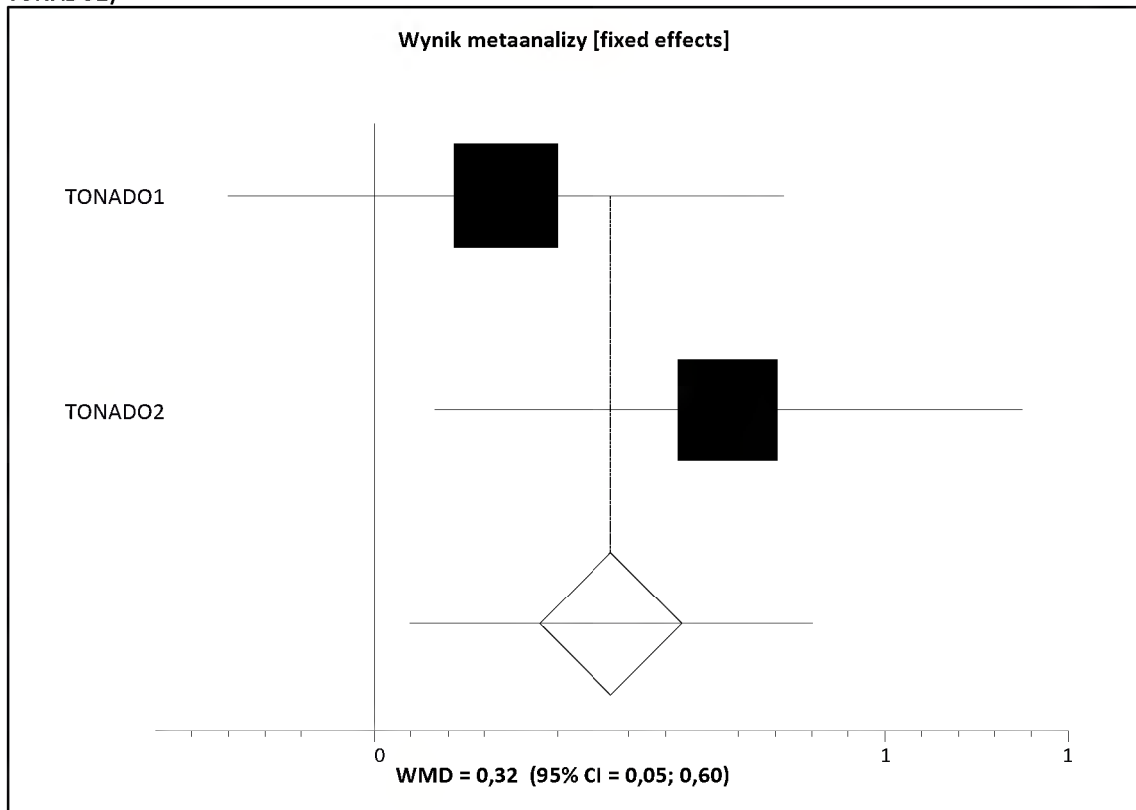


**Wykres 20. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego TDI po 24 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2)**

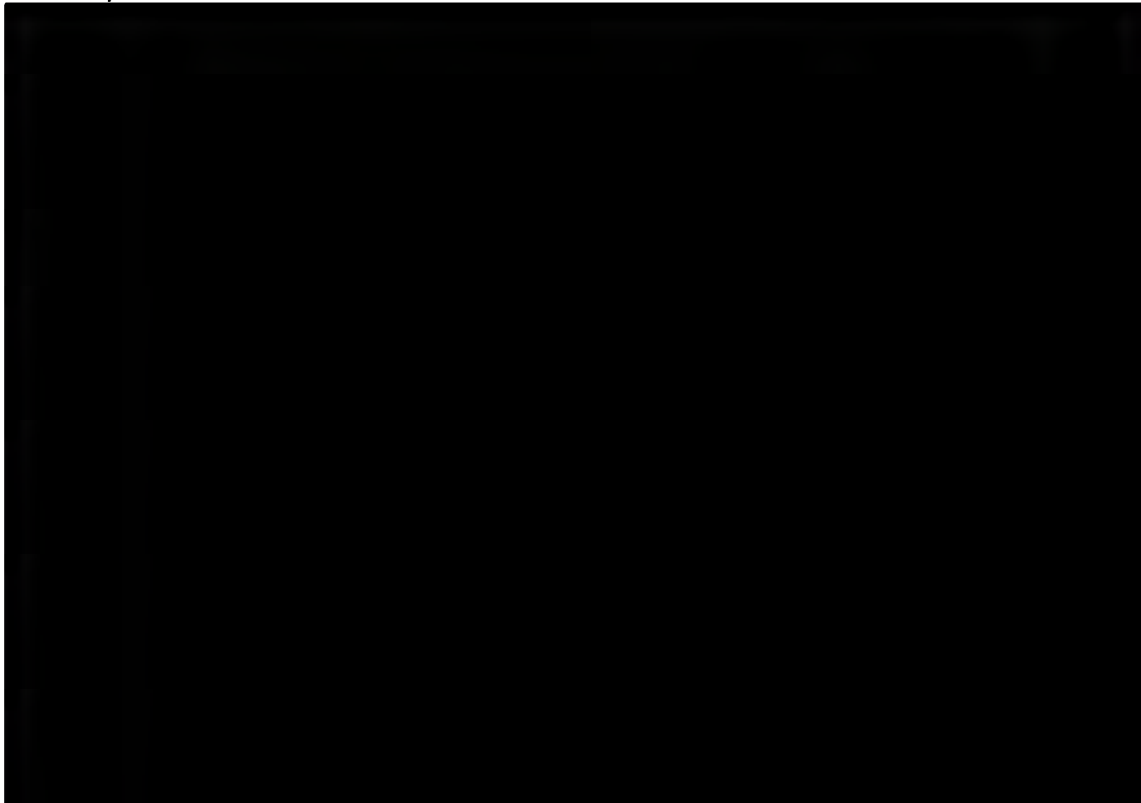


Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Wykres 21. Metaanaliza różnic średnich zmian dla punktu końcowego TDI po 52 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2)

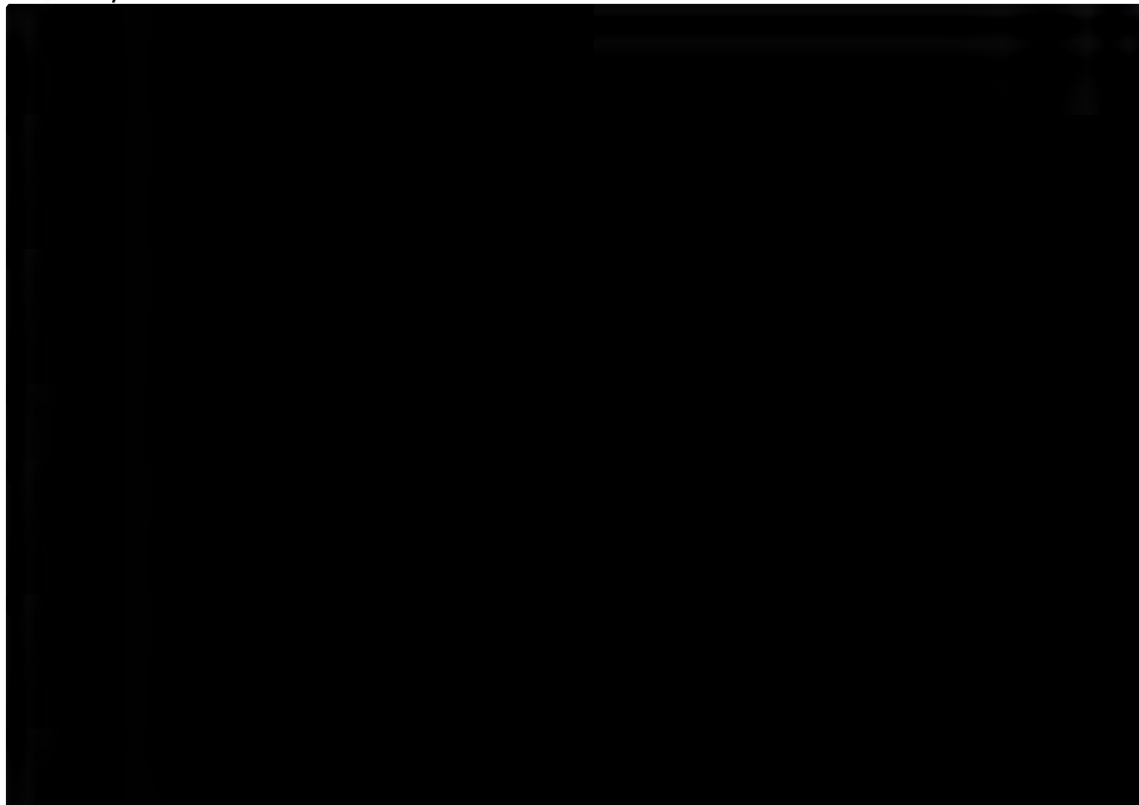


Wykres 22. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia poprawy parametru TDI po 12 tygodniach leczenia (OTEMTO1, OTEMTO2)

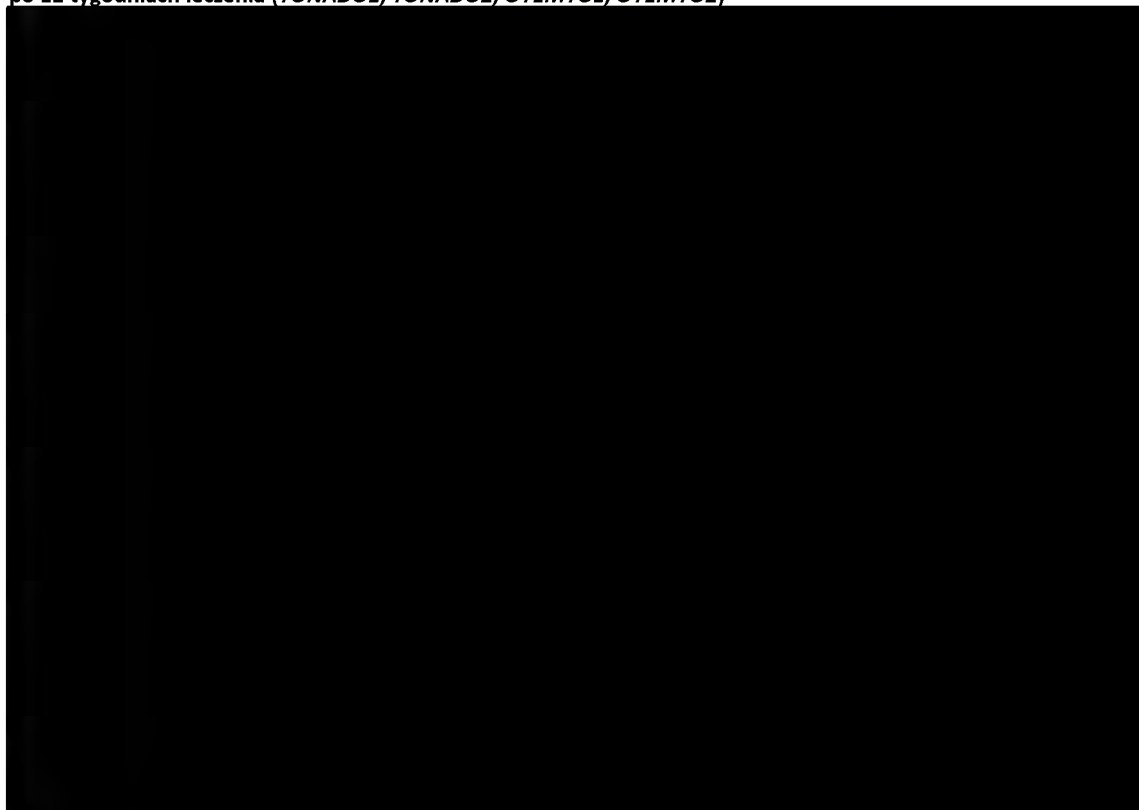


Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

**Wykres 23. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia poprawy parametru TDI po 24 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2)**



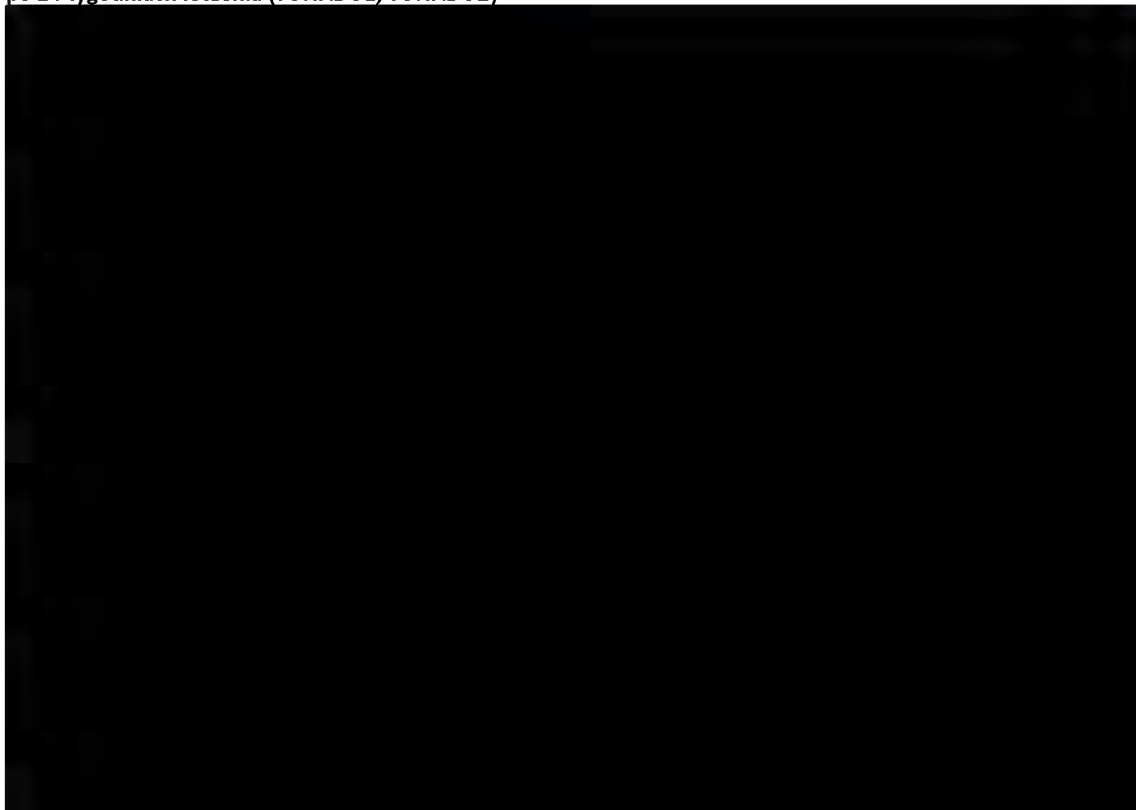
**Wykres 24. Metaanaliza różnic średnich zmian dla punktu końcowego: stosowanie leków ratunkowych w ciągu dnia po 12 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2)**



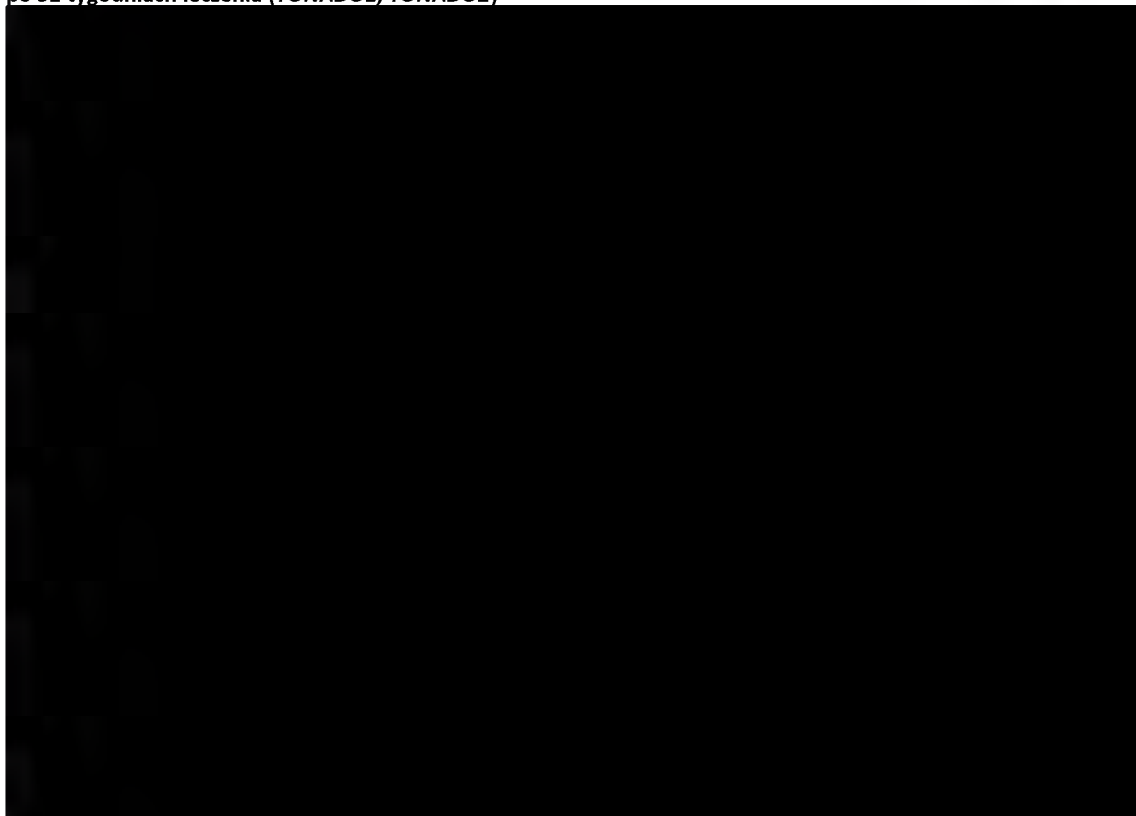


*Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

**Wykres 25. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego: stosowanie leków ratunkowych w ciągu dnia po 24 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2)**

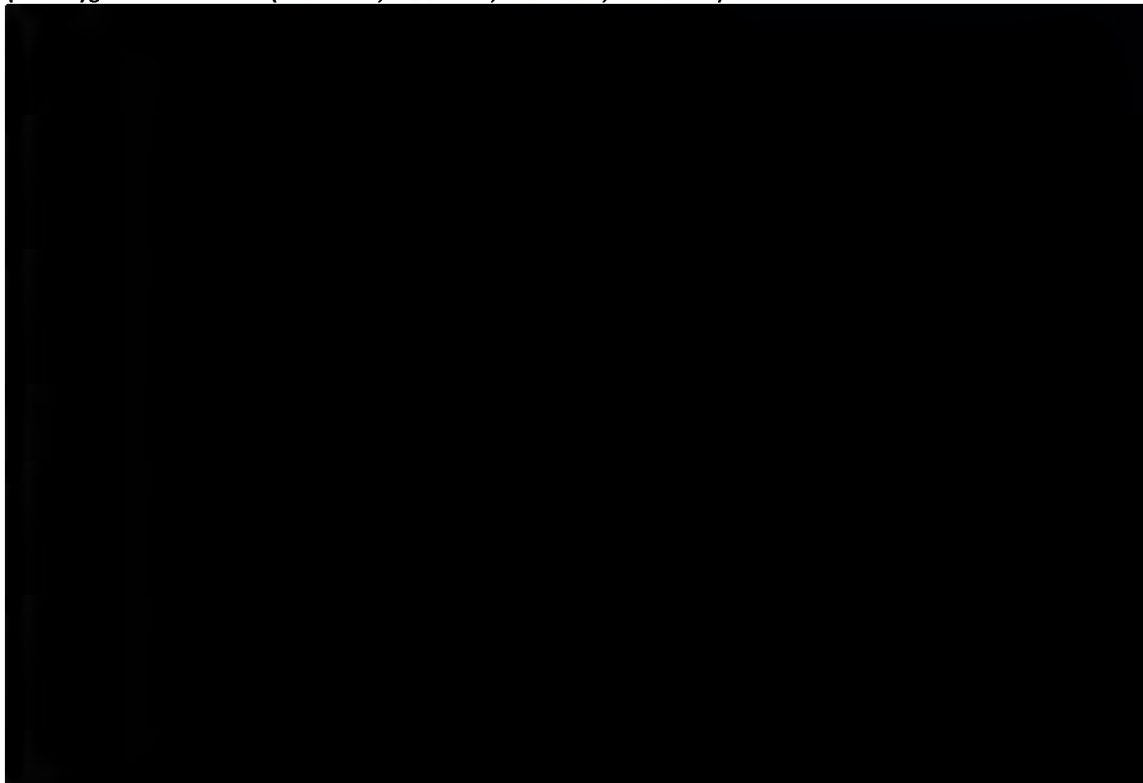


**Wykres 26. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego: stosowanie leków ratunkowych w ciągu dnia po 52 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2)**

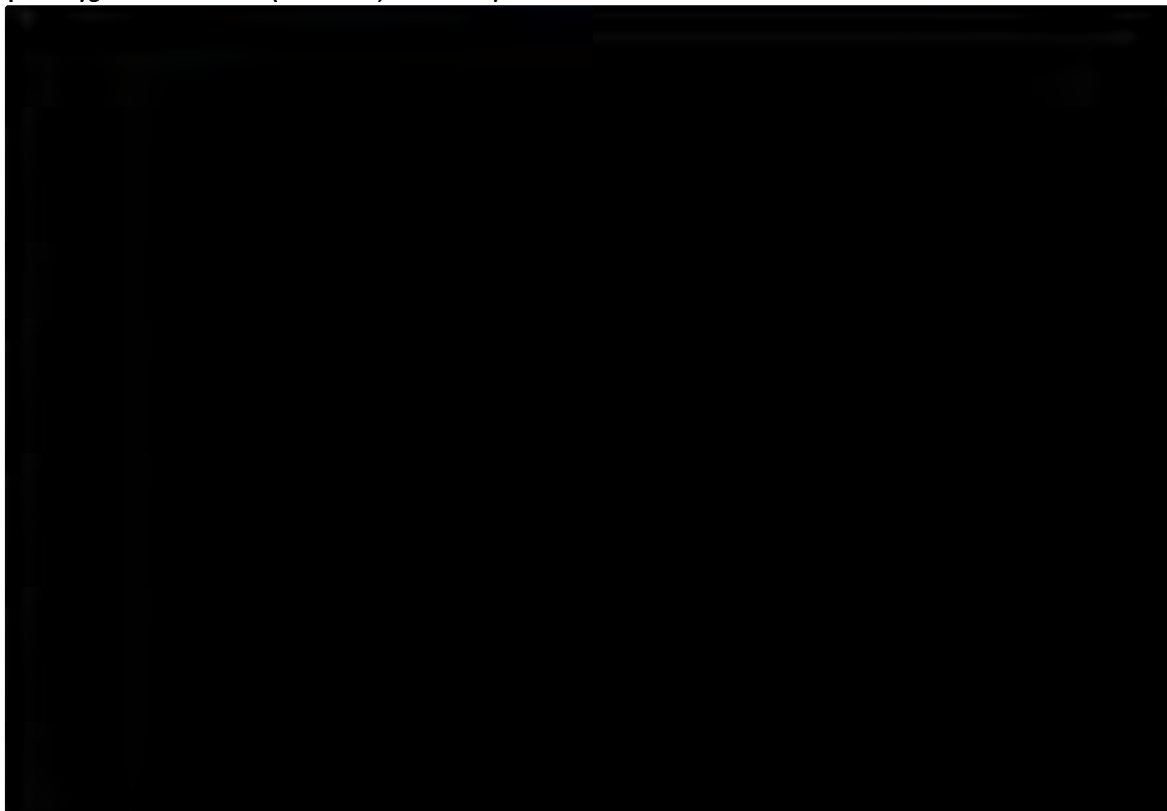


*Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

**Wykres 27. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego: stosowanie leków ratunkowych w ciągu nocy po 12 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2)**

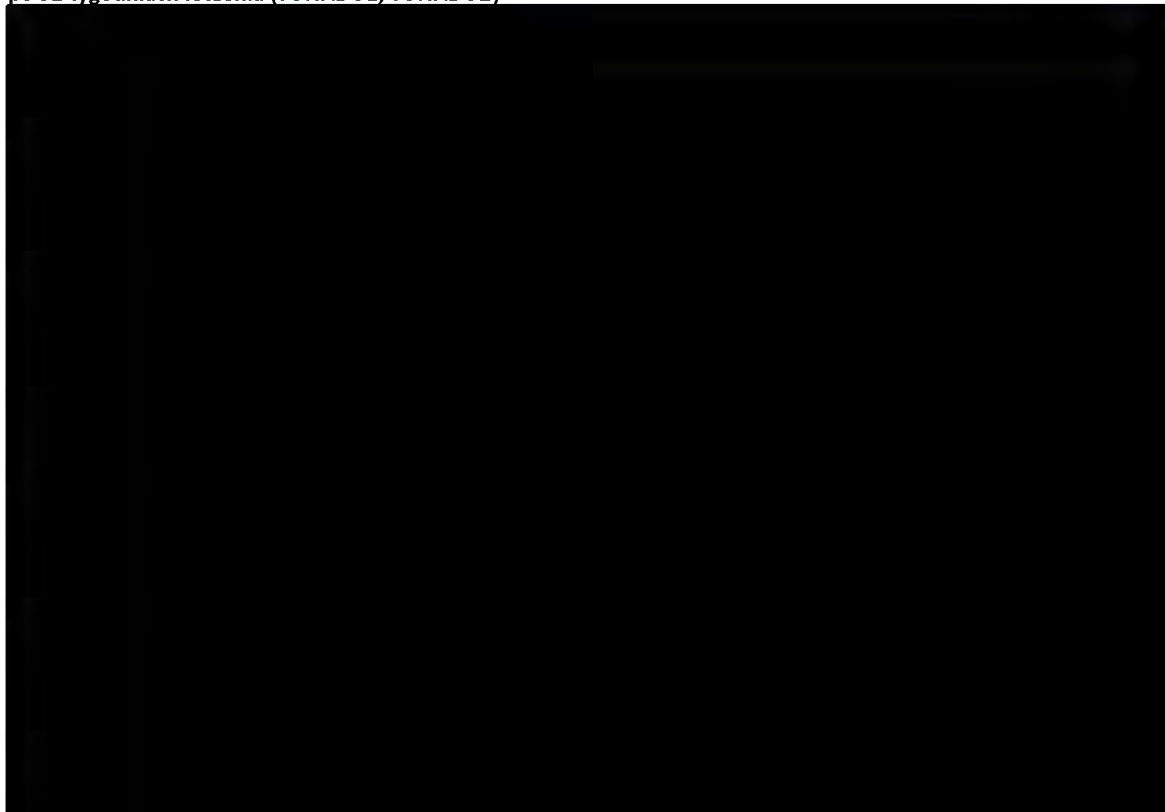


**Wykres 28. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego: stosowanie leków ratunkowych w ciągu nocy po 24 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2)**

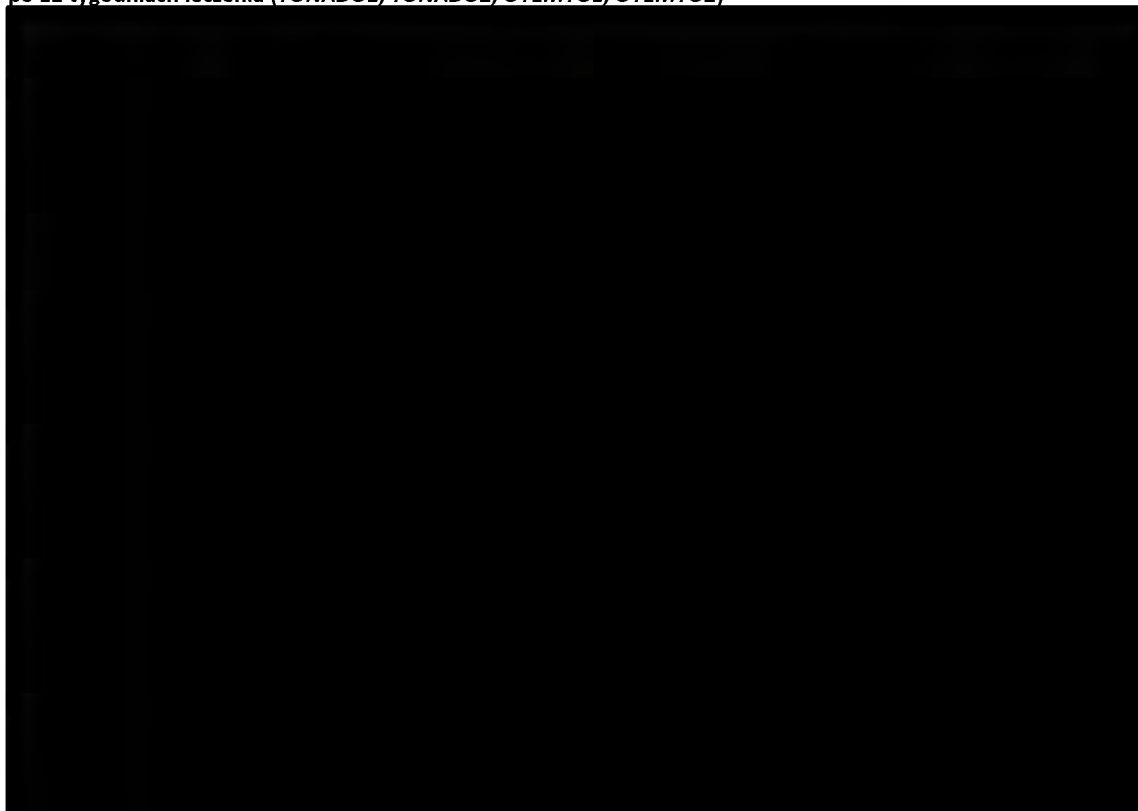


*Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

**Wykres 29. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego: stosowanie leków ratunkowych w ciągu nocy po 52 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2)**

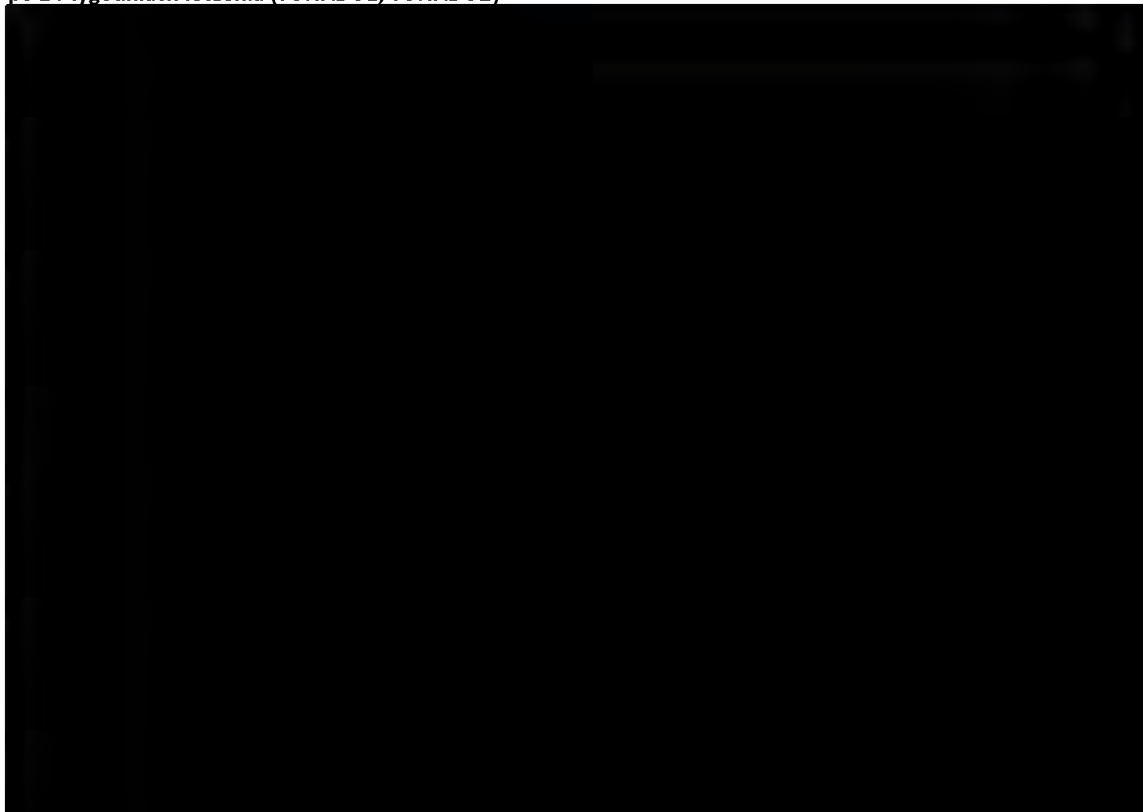


**Wykres 30. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego: stosowanie leków ratunkowych w ciągu doby po 12 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2)**

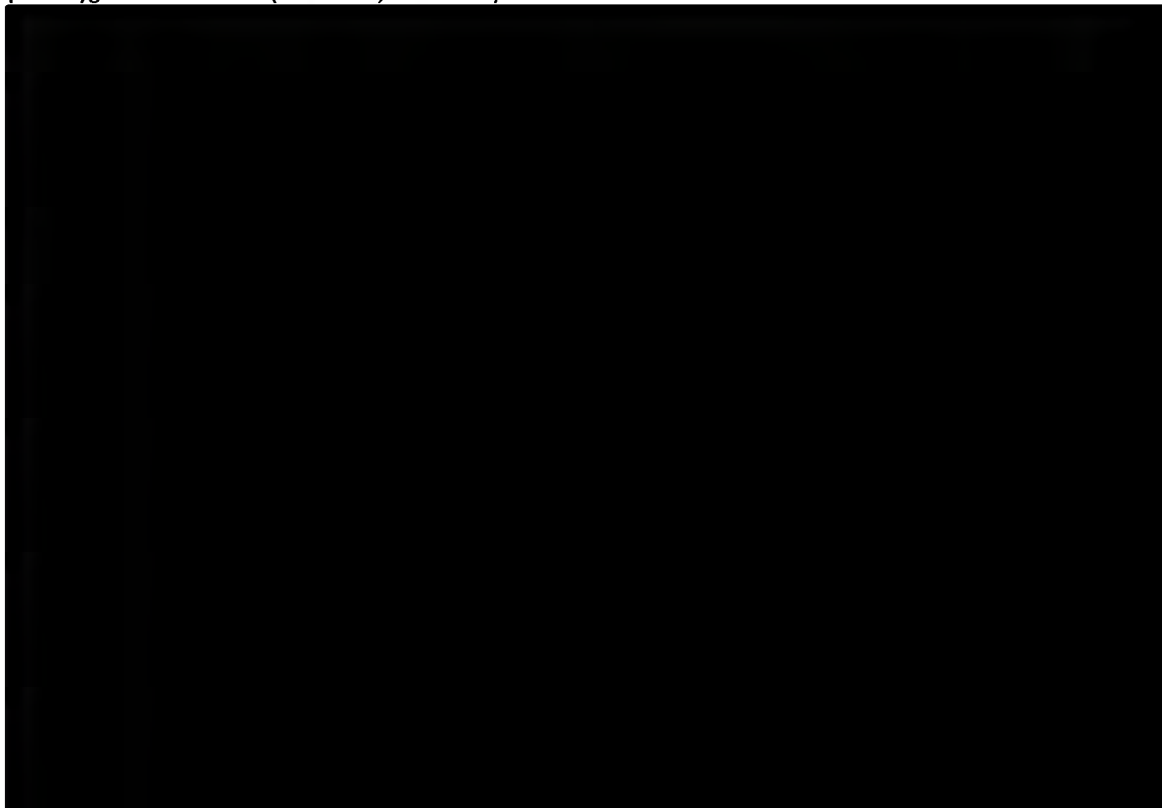


*Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

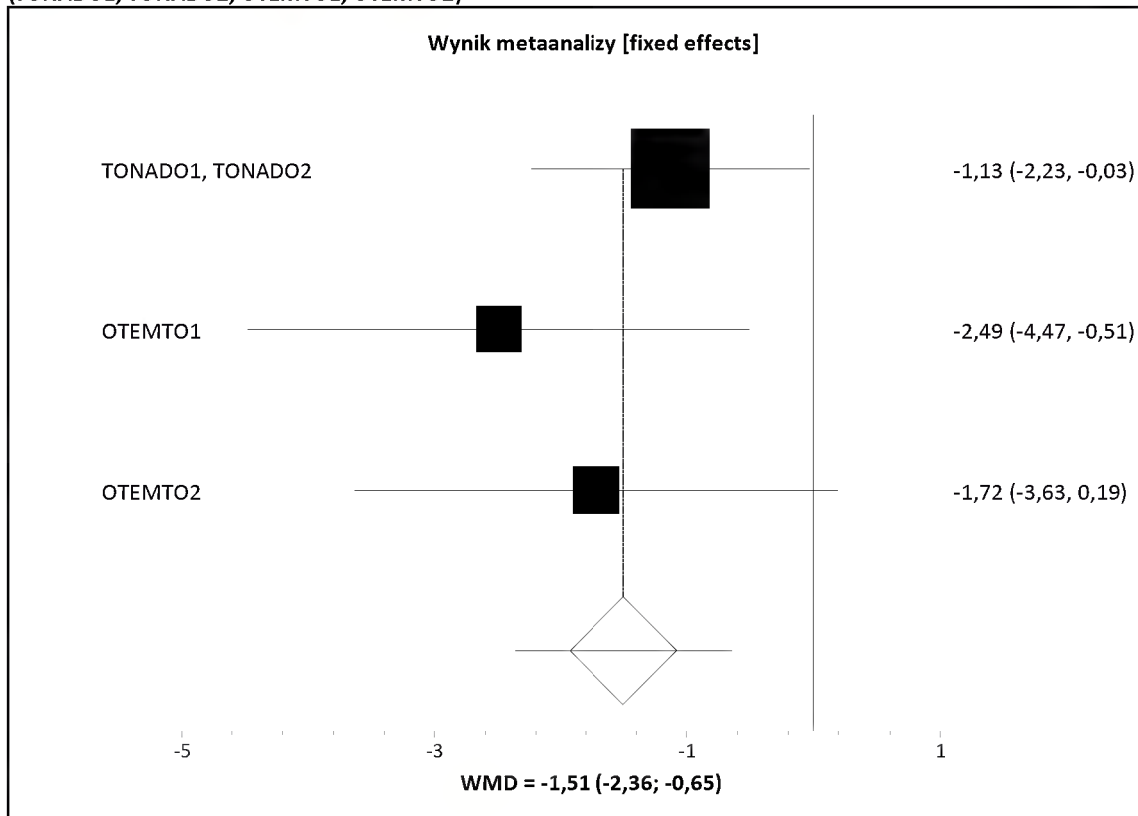
**Wykres 31. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego: stosowanie leków ratunkowych w ciągu doby po 24 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2)**



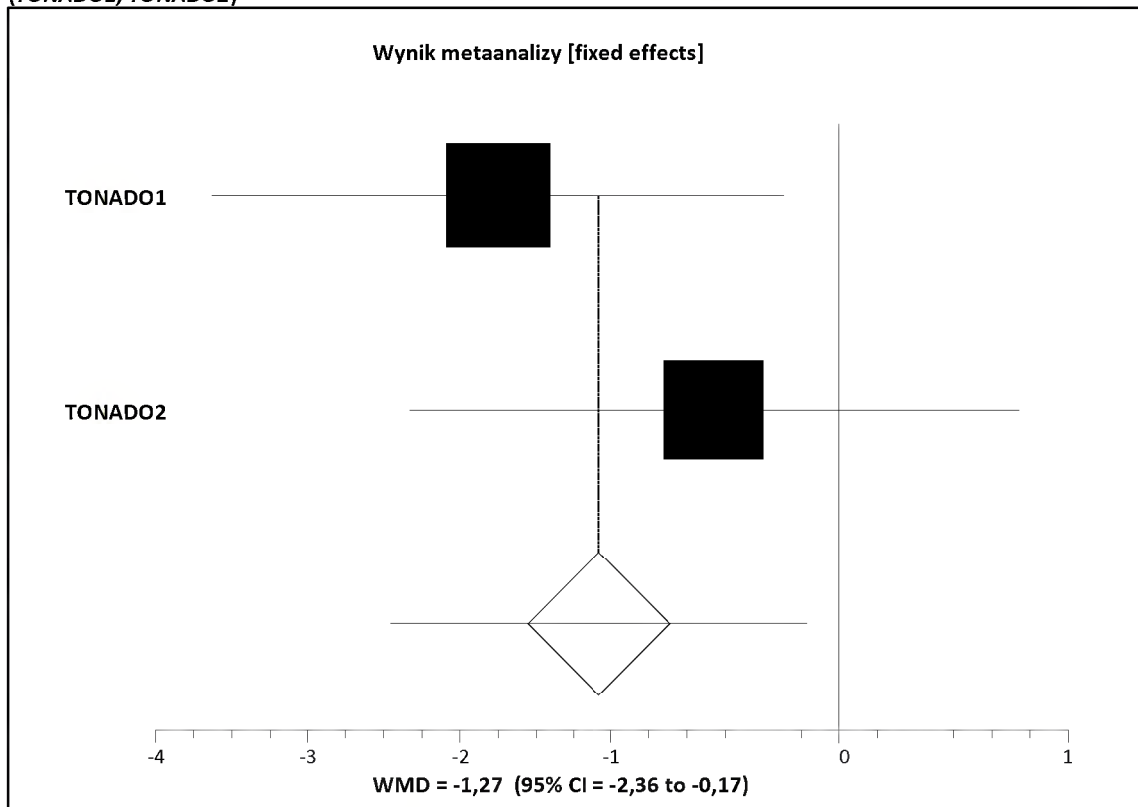
**Wykres 32. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego: stosowanie leków ratunkowych w ciągu doby po 52 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2)**



**Wykres 33. Metaanaliza różnicy średnich końcowych dla punktu końcowego SGRQ po 12 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2)**

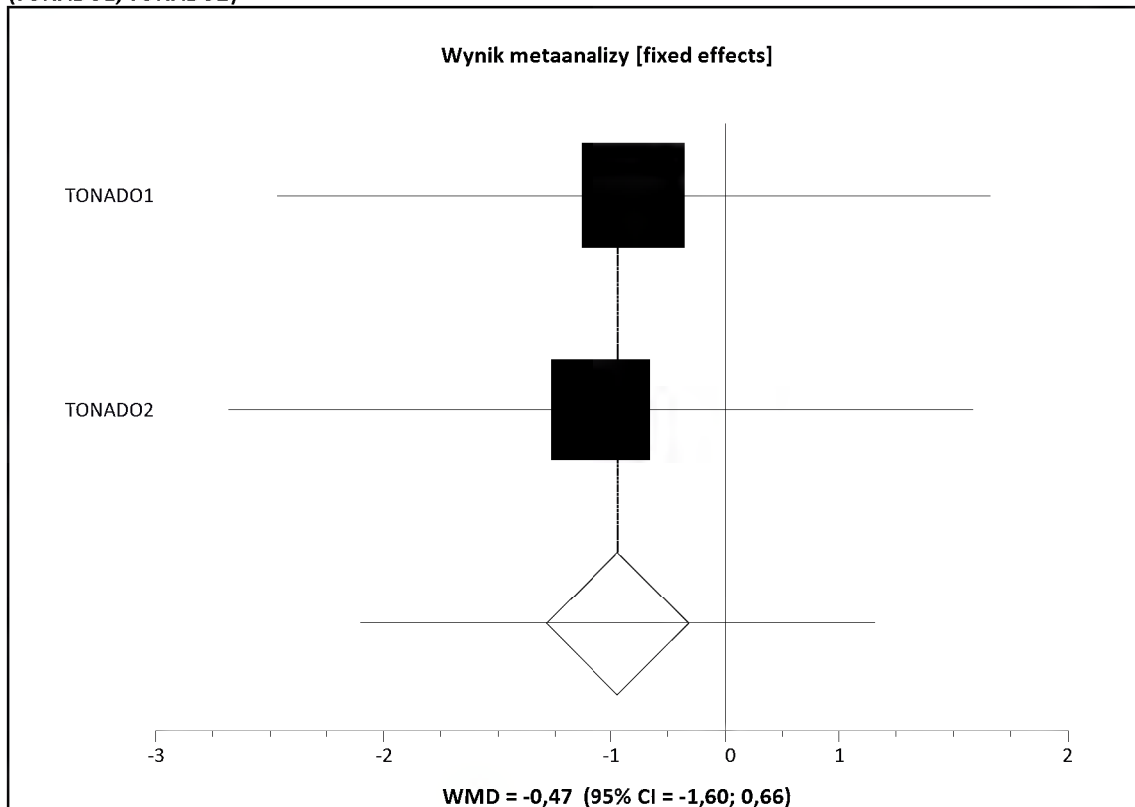


**Wykres 34. Metaanaliza różnicy średnich końcowych dla punktu końcowego SGRQ po 24 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2)**

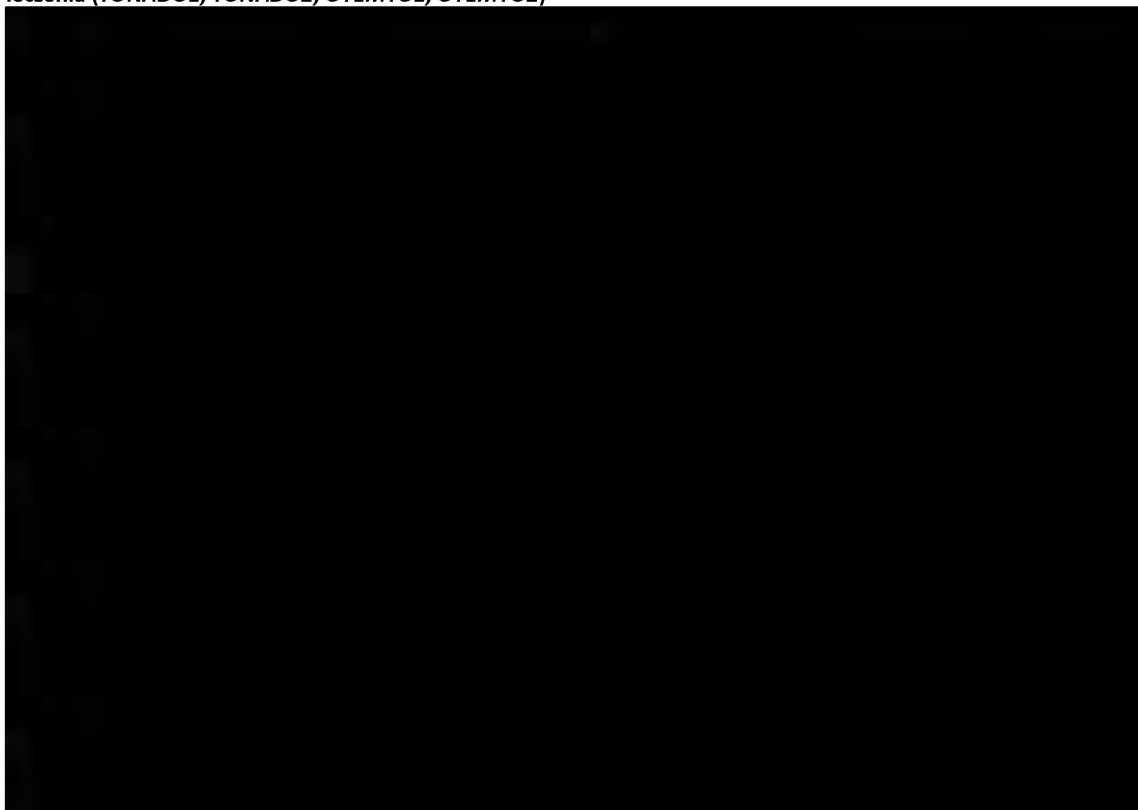


Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

**Wykres 35. Metaanaliza różnicy średnich końcowych dla punktu końcowego SGRQ po 52 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2)**



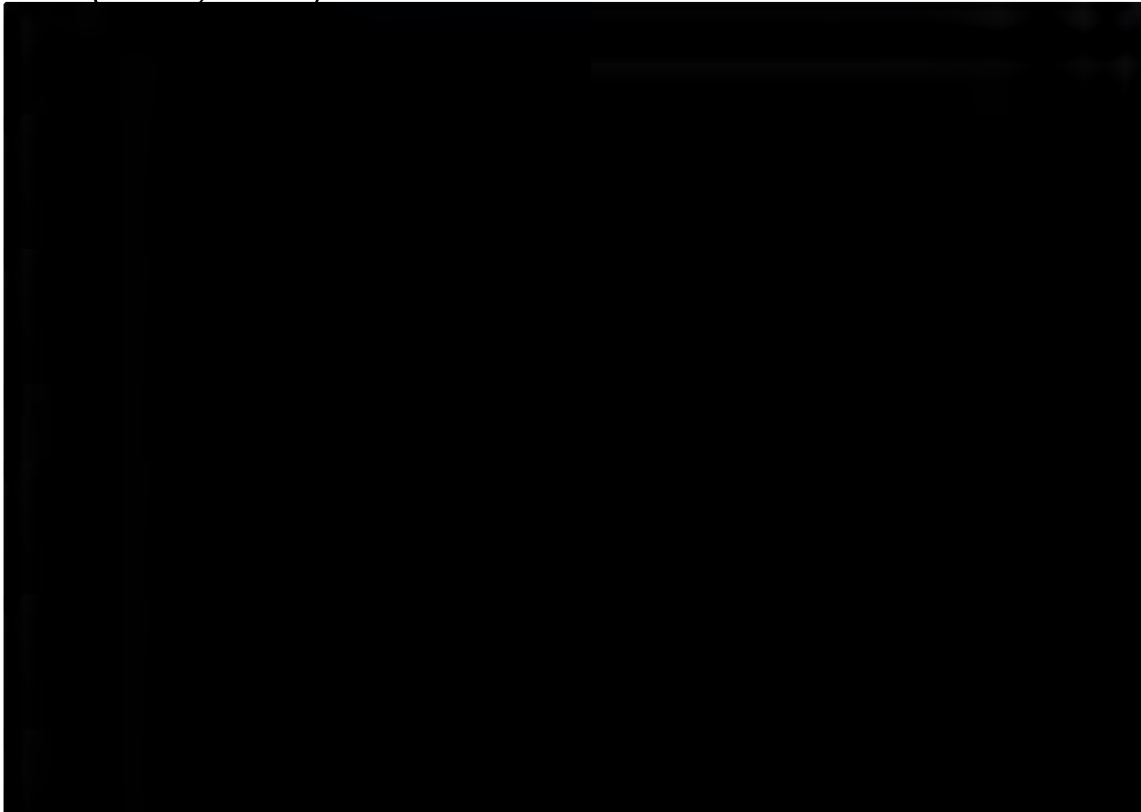
**Wykres 36. Metaanaliza różnicy średnich końcowych dla punktu końcowego SGRQ (ocena objawów) po 12 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2)**



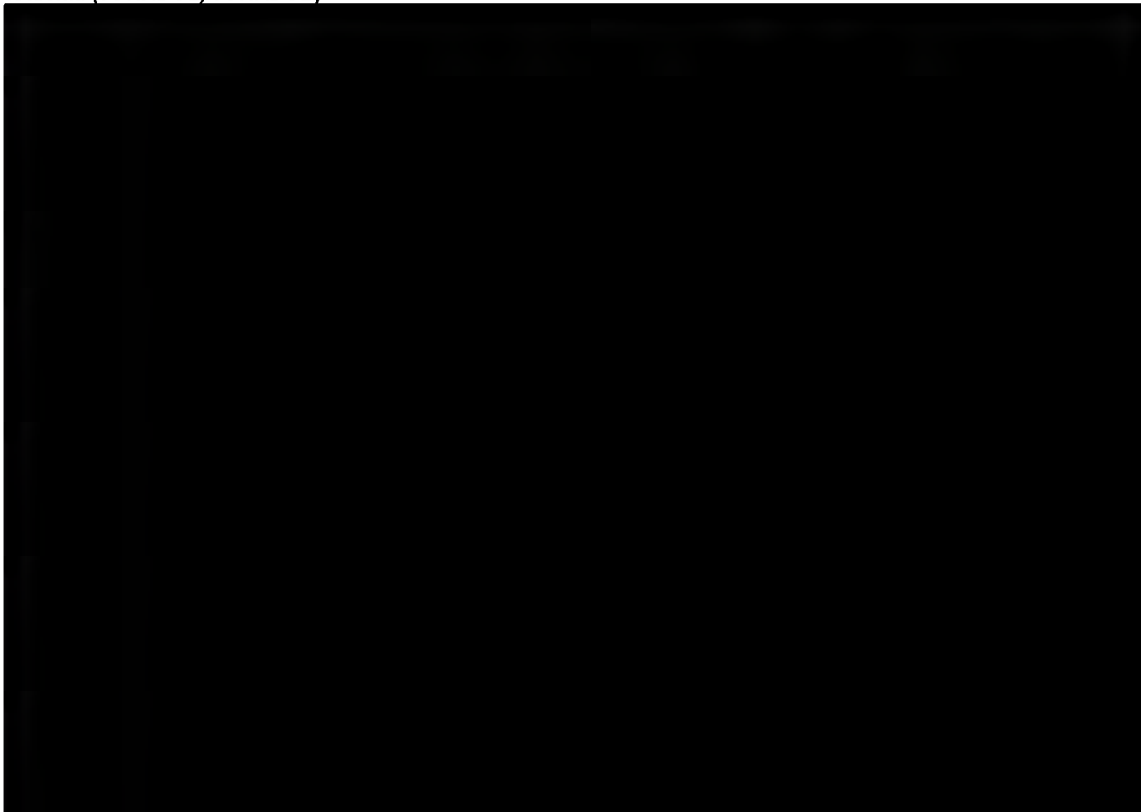


*Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

**Wykres 37. Metaanaliza różnicy średnich końcowych dla punktu końcowego SGRQ (ocena objawów) po 24 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2)**

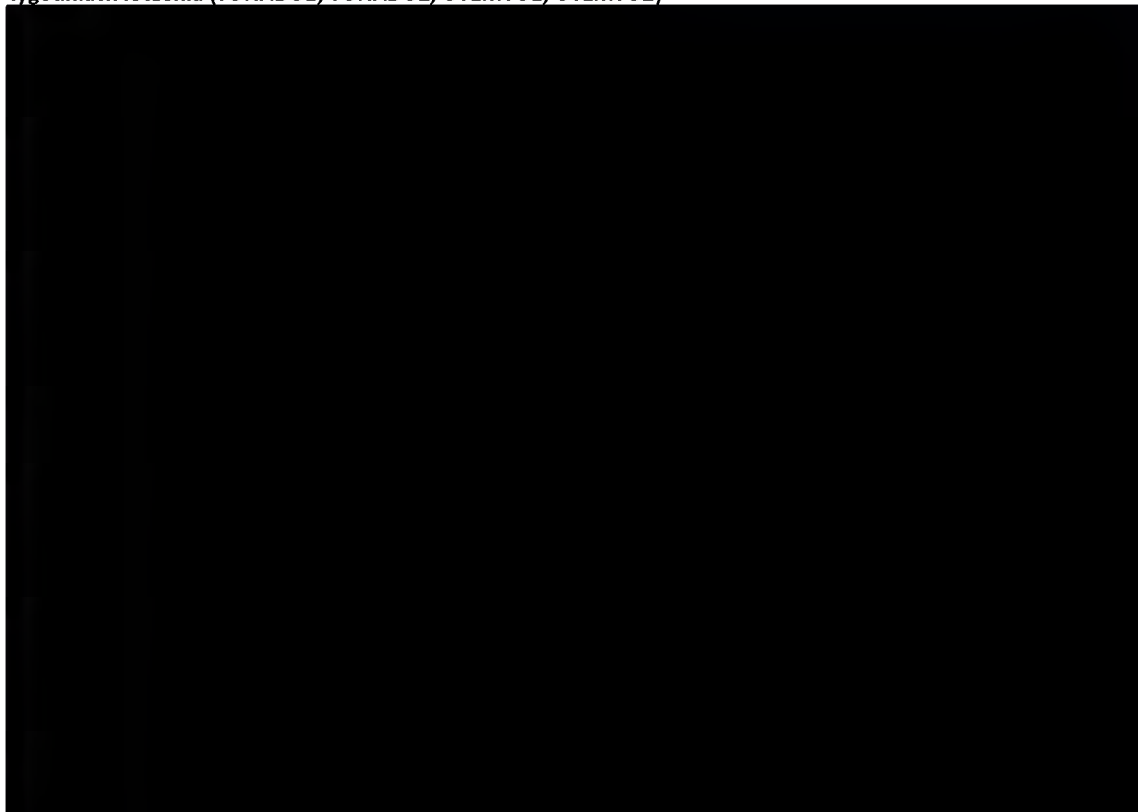


**Wykres 38. Metaanaliza różnicy średnich końcowych dla punktu końcowego SGRQ (ocena objawów) po 52 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2)**

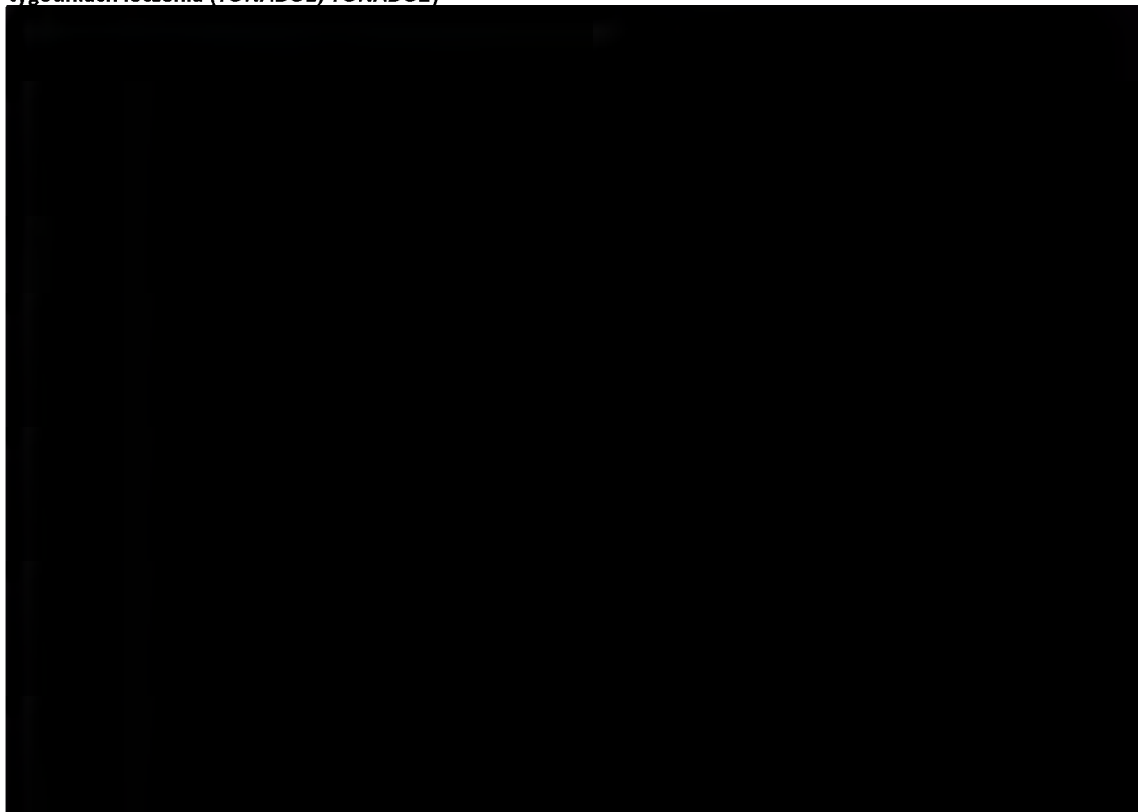


Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

**Wykres 39. Metaanaliza różnicy średnich końcowych dla punktu końcowego SGRQ (ocena aktywności) po 12 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2)**

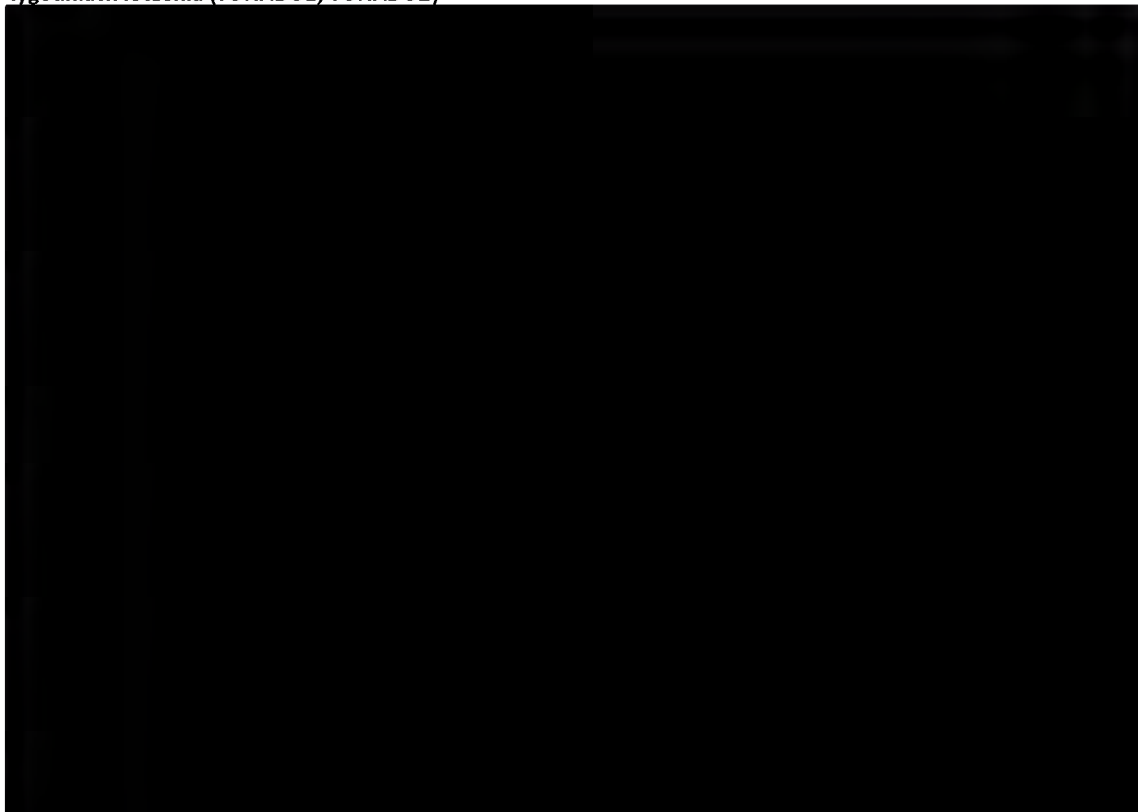


**Wykres 40. Metaanaliza różnicy średnich końcowych dla punktu końcowego SGRQ (ocena aktywności) po 24 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2)**

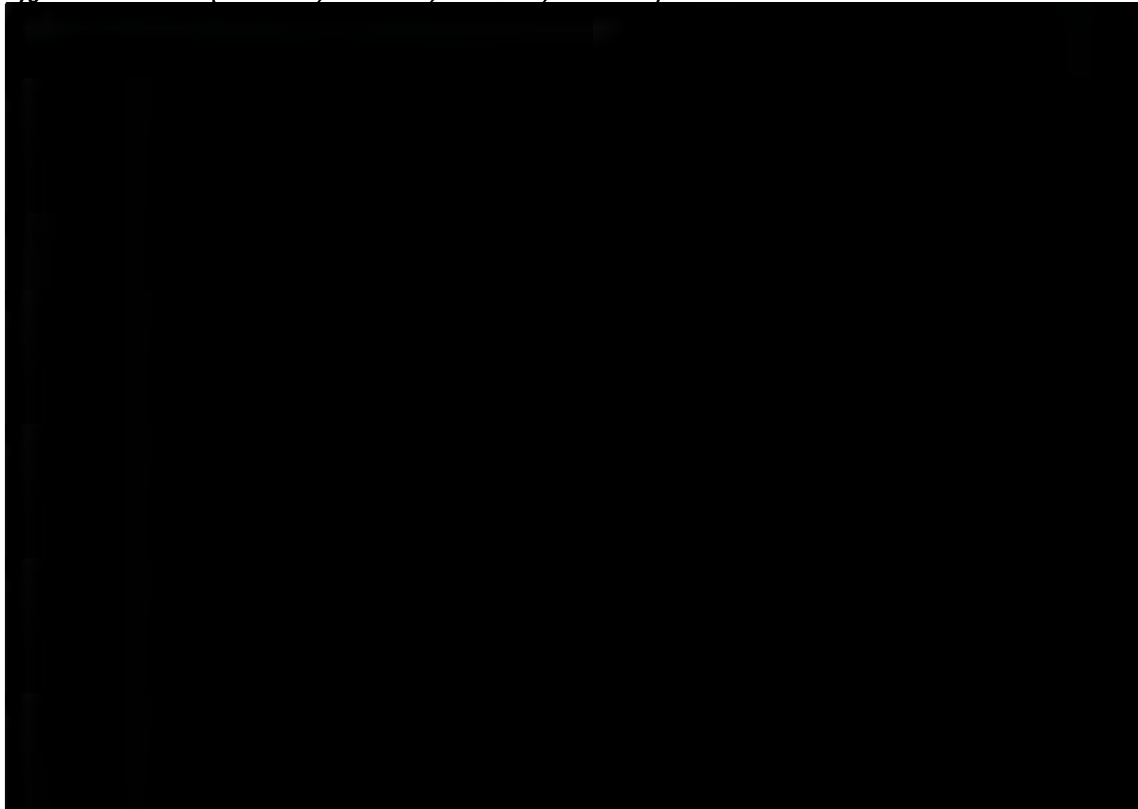


Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

**Wykres 41. Metaanaliza różnicy średnich końcowych dla punktu końcowego SGRQ (ocena aktywności) po 52 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2)**

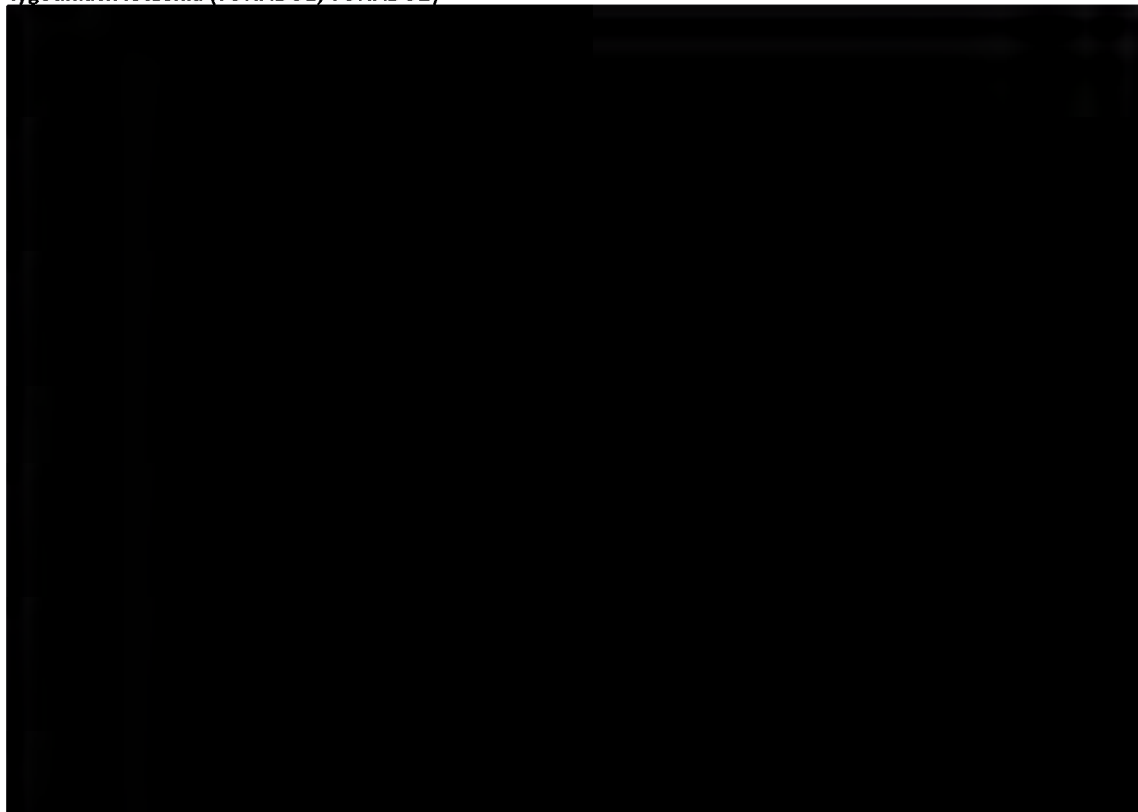


**Wykres 42. Metaanaliza różnicy średnich końcowych dla punktu końcowego SGRQ (ocena wpływu na życie) po 12 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2)**

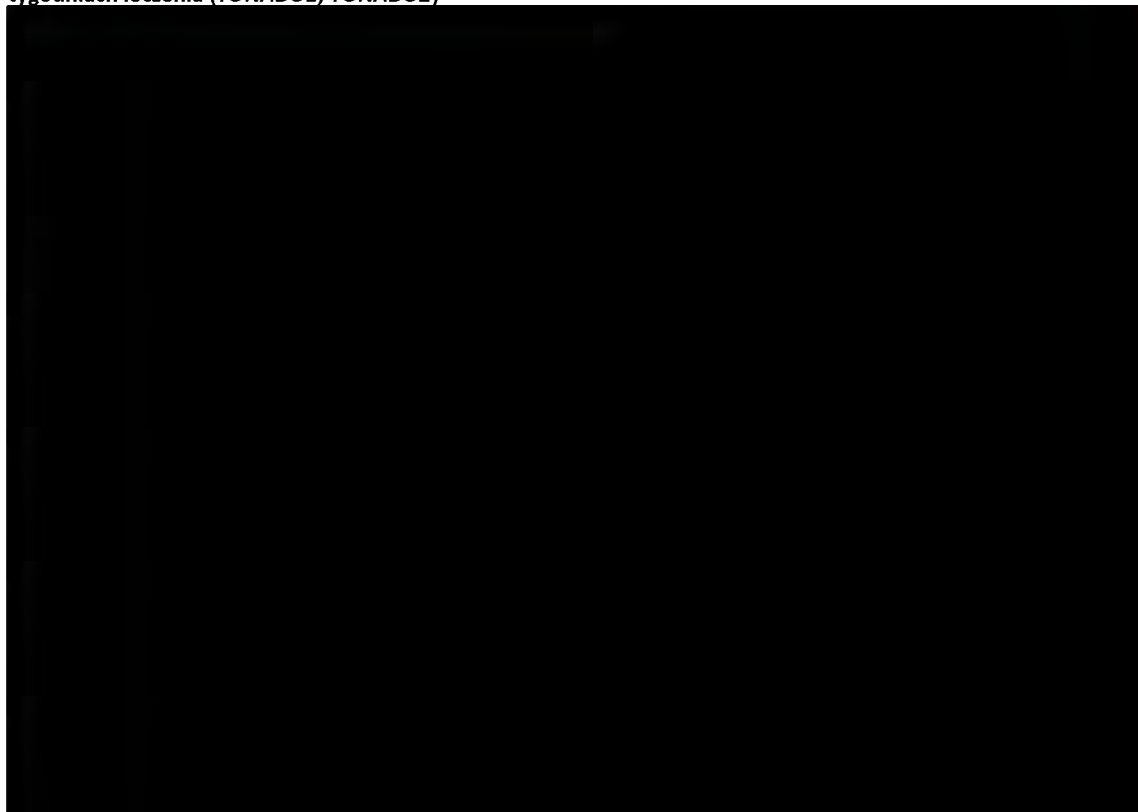


Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

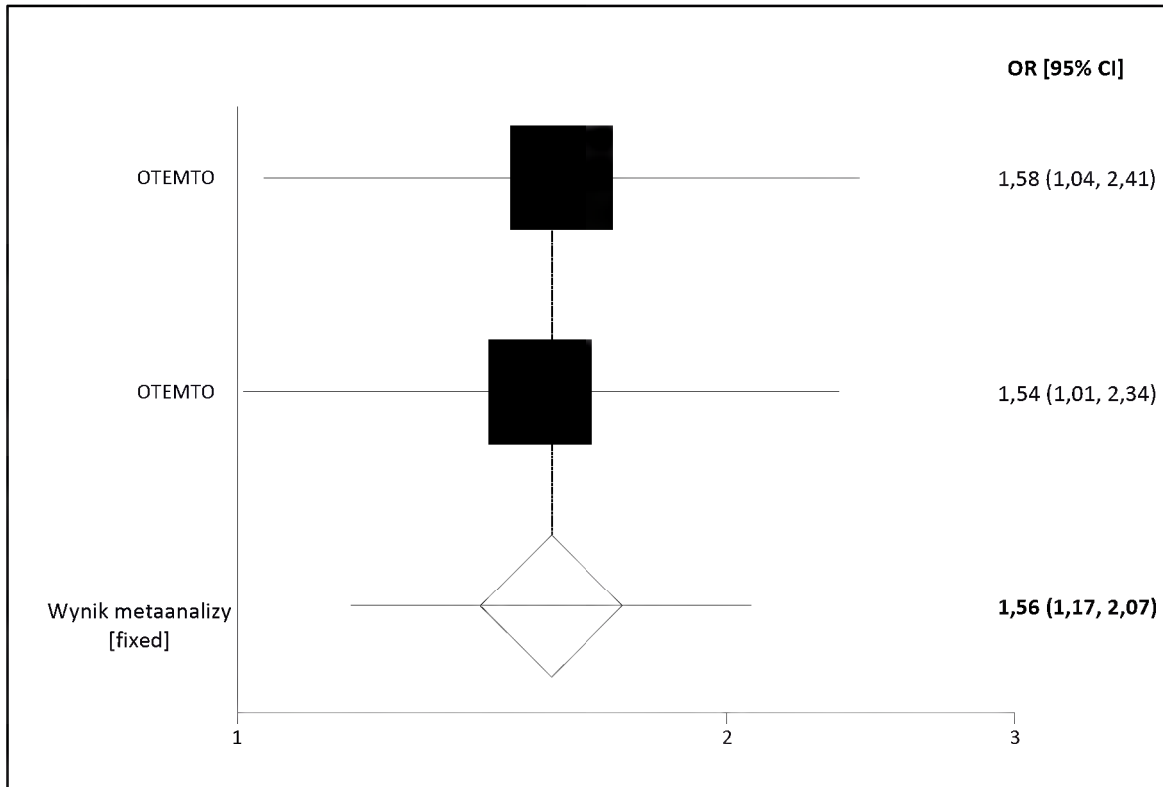
**Wykres 43. Metaanaliza różnicy średnich końcowych dla punktu końcowego SGRQ (ocena wpływu na życie) po 24 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2)**



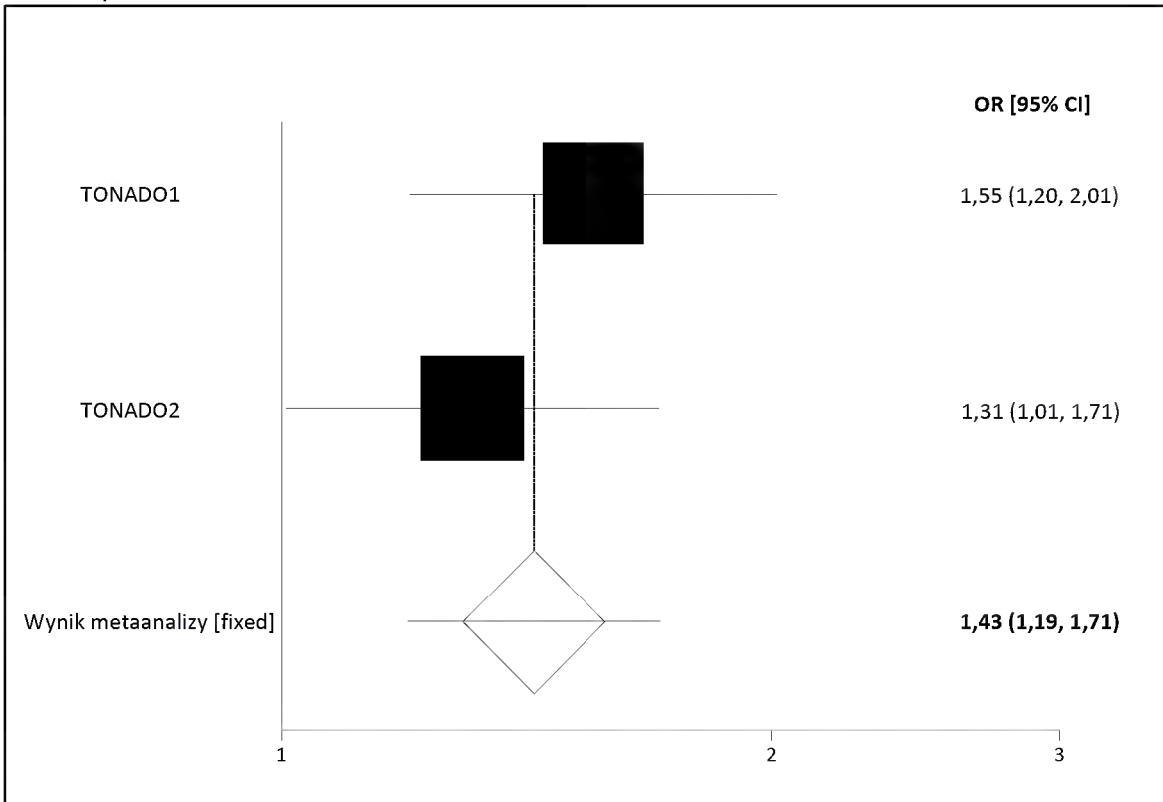
**Wykres 44. Metaanaliza różnicy średnich końcowych dla punktu końcowego SGRQ (ocena wpływu na życie) po 52 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2)**



**Wykres 45. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia poprawy jakości życia po 12 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2)**

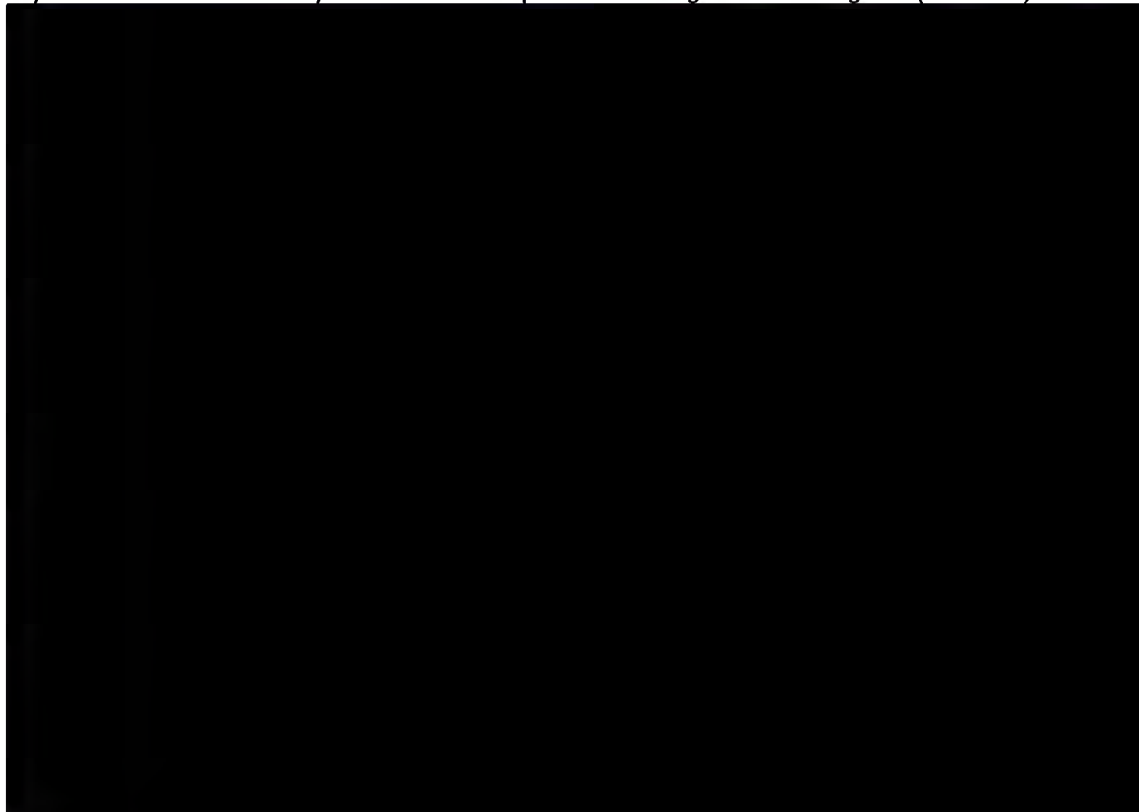


**Wykres 46. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia poprawy jakości życia po 24 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2)**

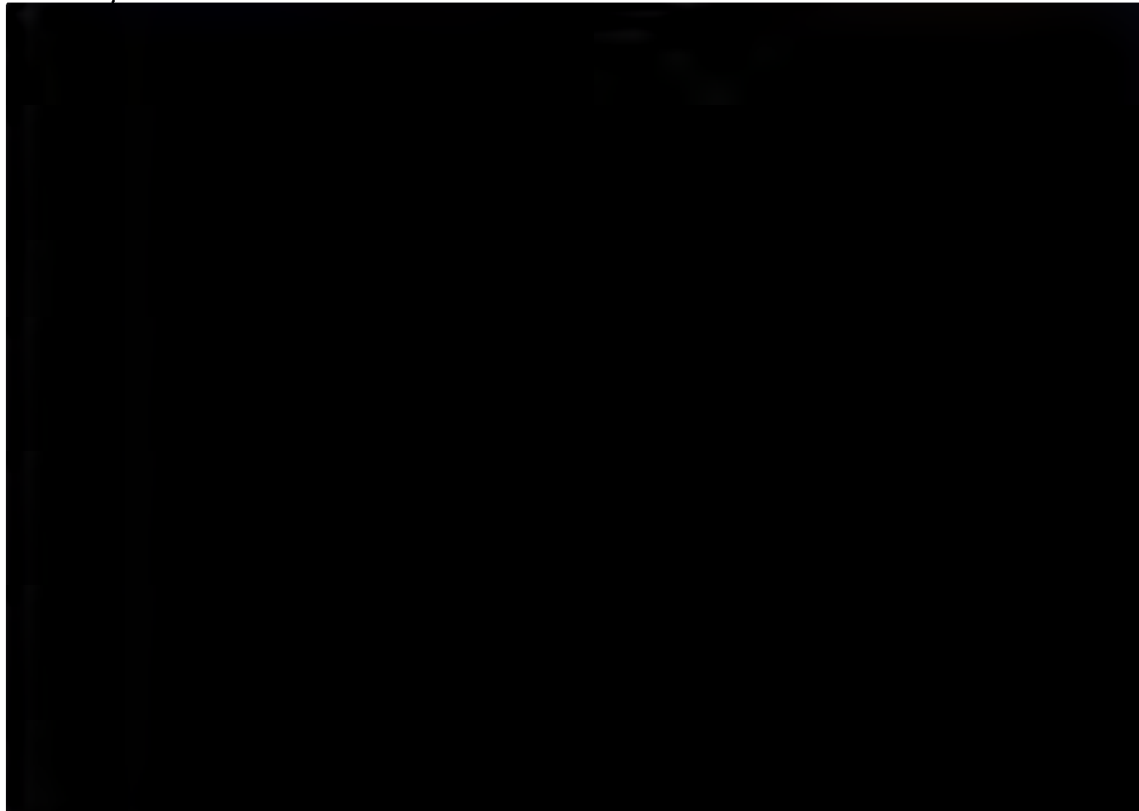


*Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

**Wykres 47. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego zaostżenia ogółem (TONADO1, TONADO2)**



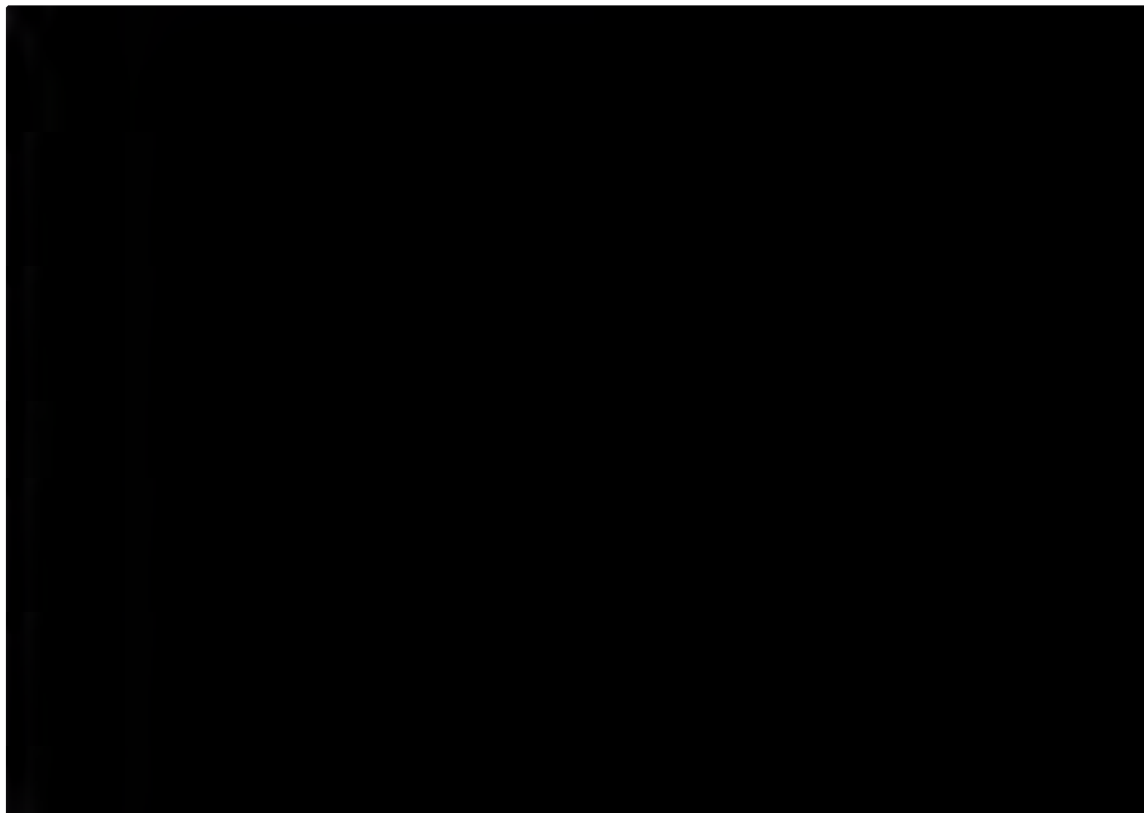
**Wykres 48. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego umiarkowane/poważne zaostżenia (TONADO1, TONADO2)**



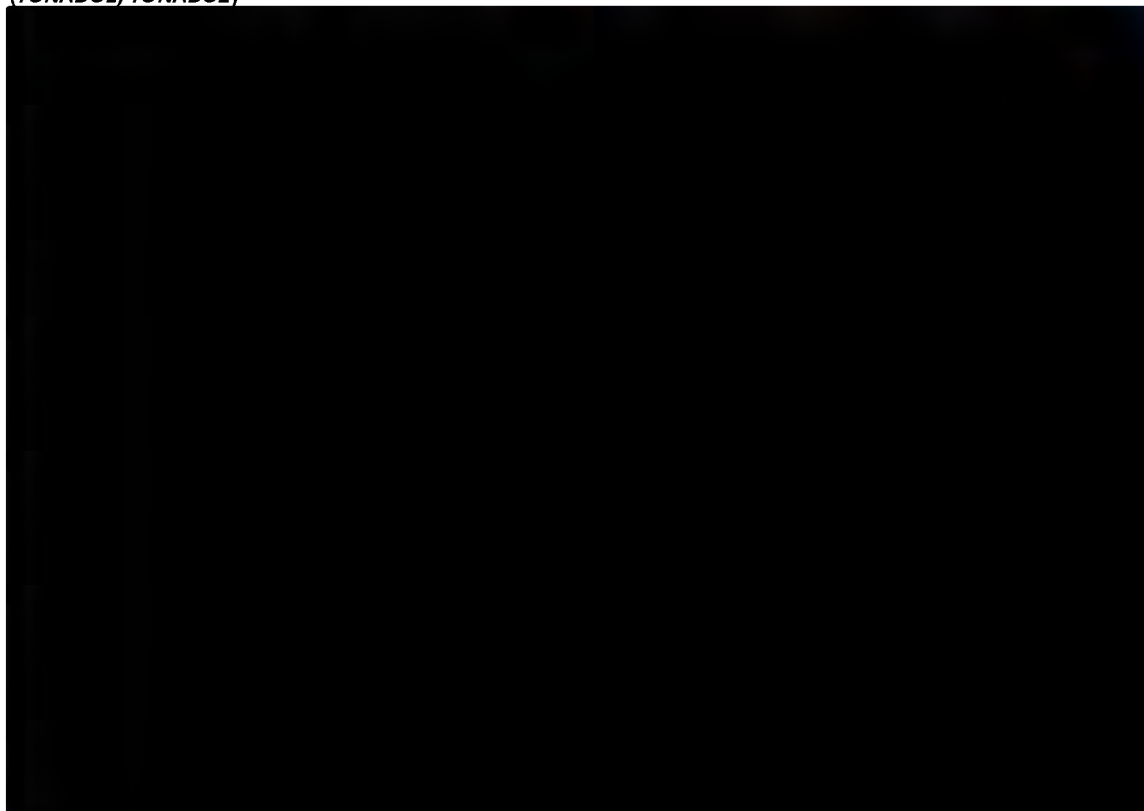


*Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

**Wykres 49. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego poważne zaostrzenia (TONADO1, TONADO2)**

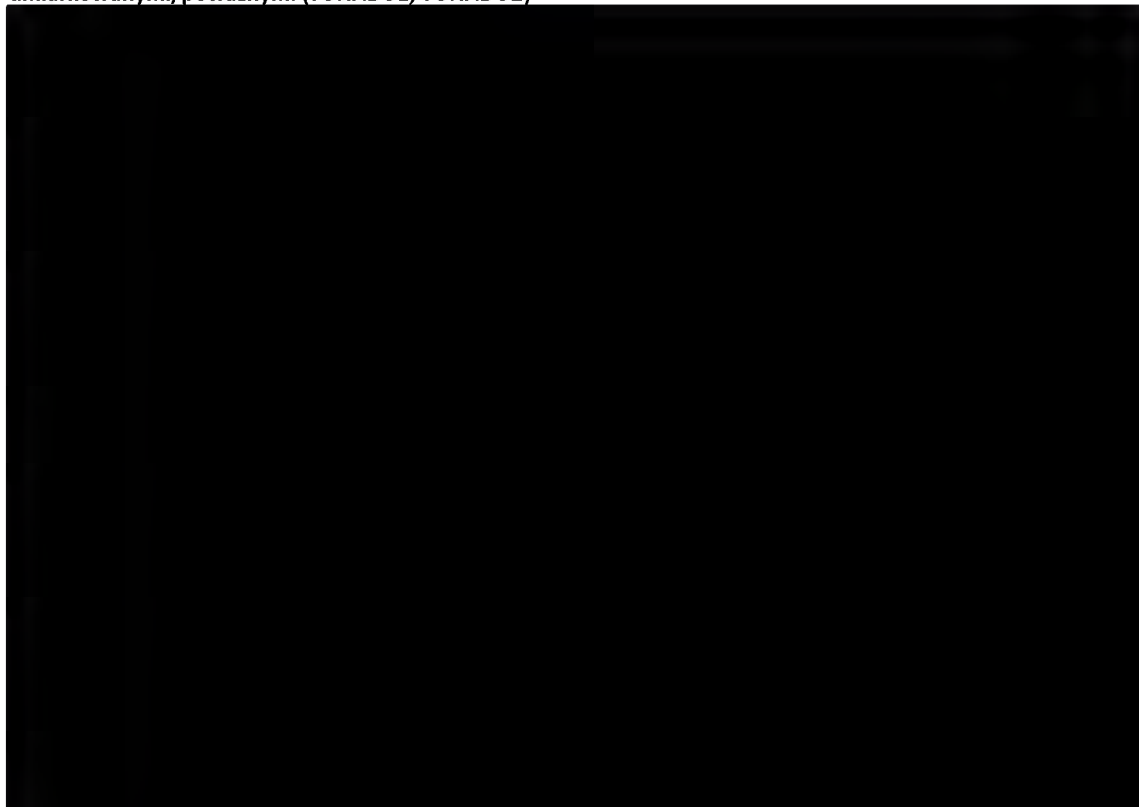


**Wykres 50. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: pacjenci z zaostrzeniami ogółem (TONADO1, TONADO2)**

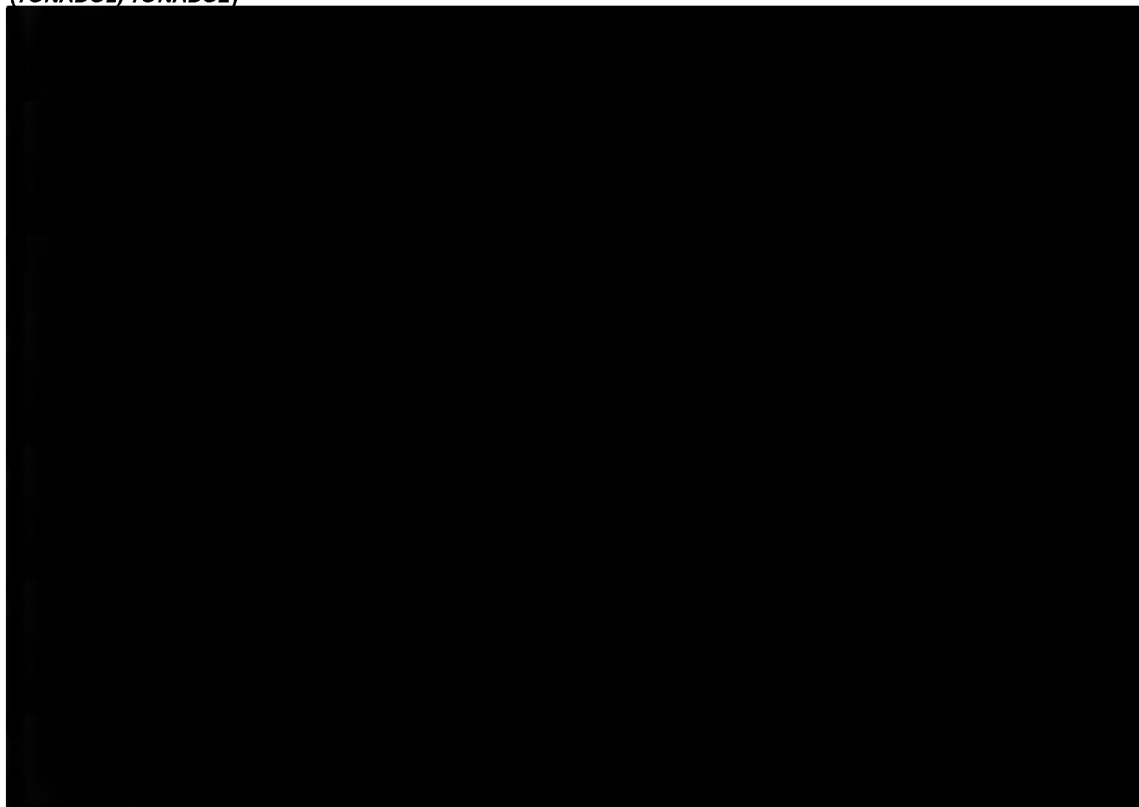


*Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

**Wykres 51. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: pacjenci z zaostrzeniami umiarkowanymi/poważnymi (TONADO1, TONADO2)**

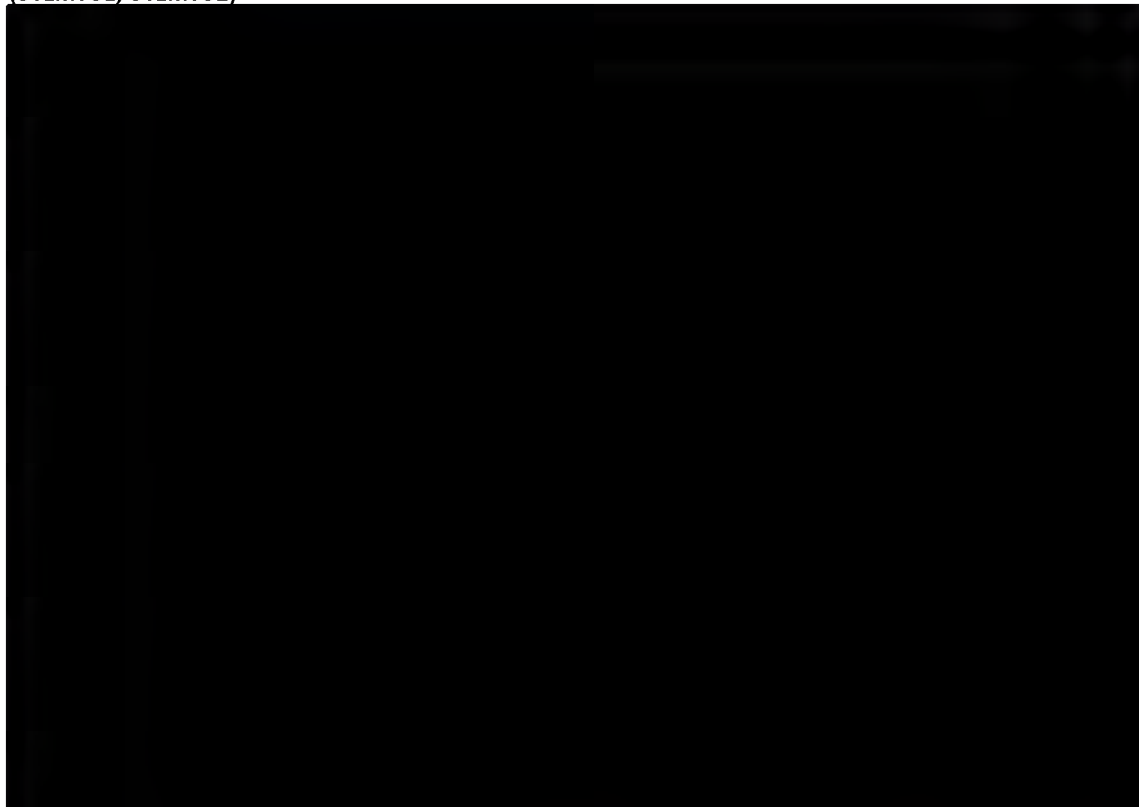


**Wykres 52. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: pacjenci z zaostrzeniami poważnymi (TONADO1, TONADO2)**

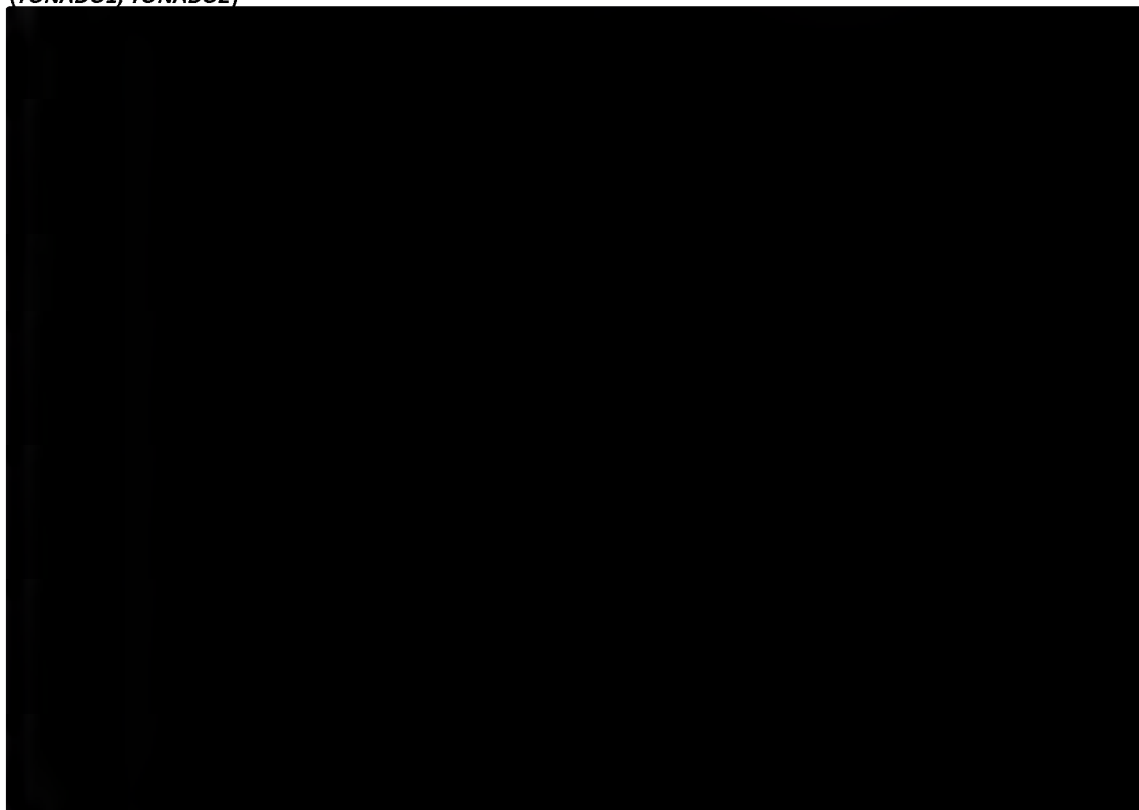


*Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

**Wykres 53. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: przyjęcie <80% dawek po 12 tygodniach (OEMTO1, OEMTO2)**

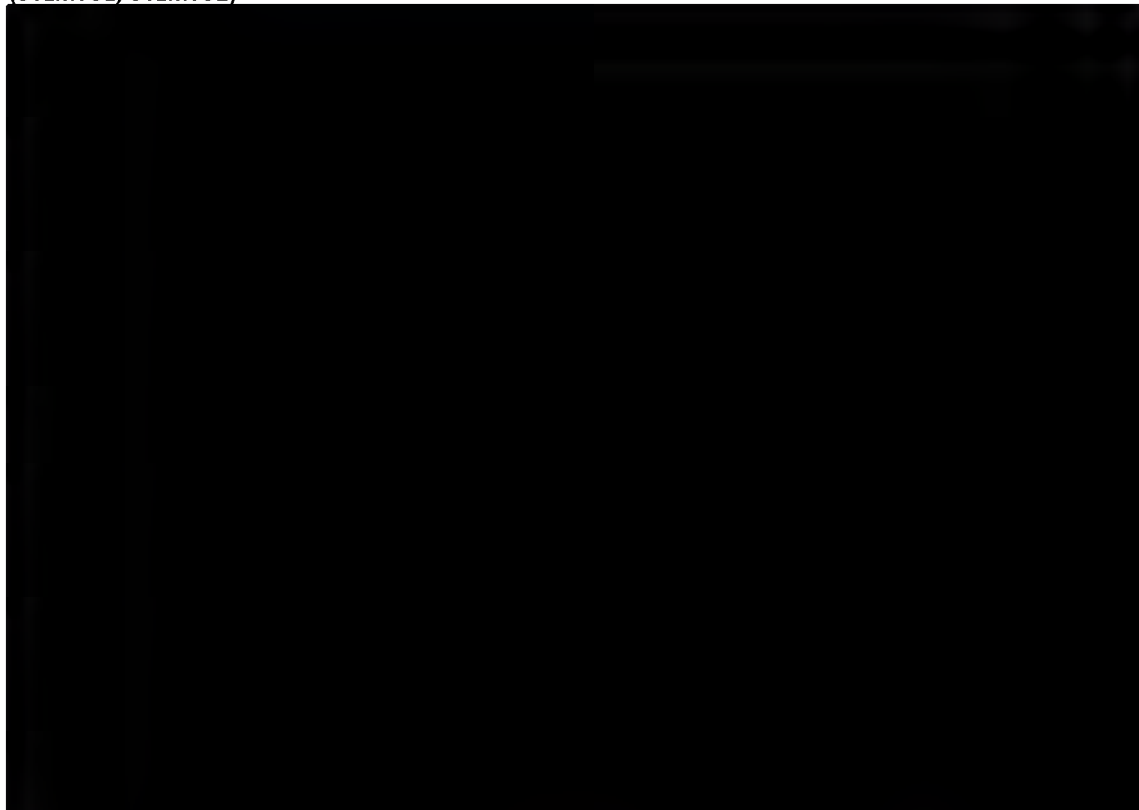


**Wykres 54. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: przyjęcie <80% dawek po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2)**

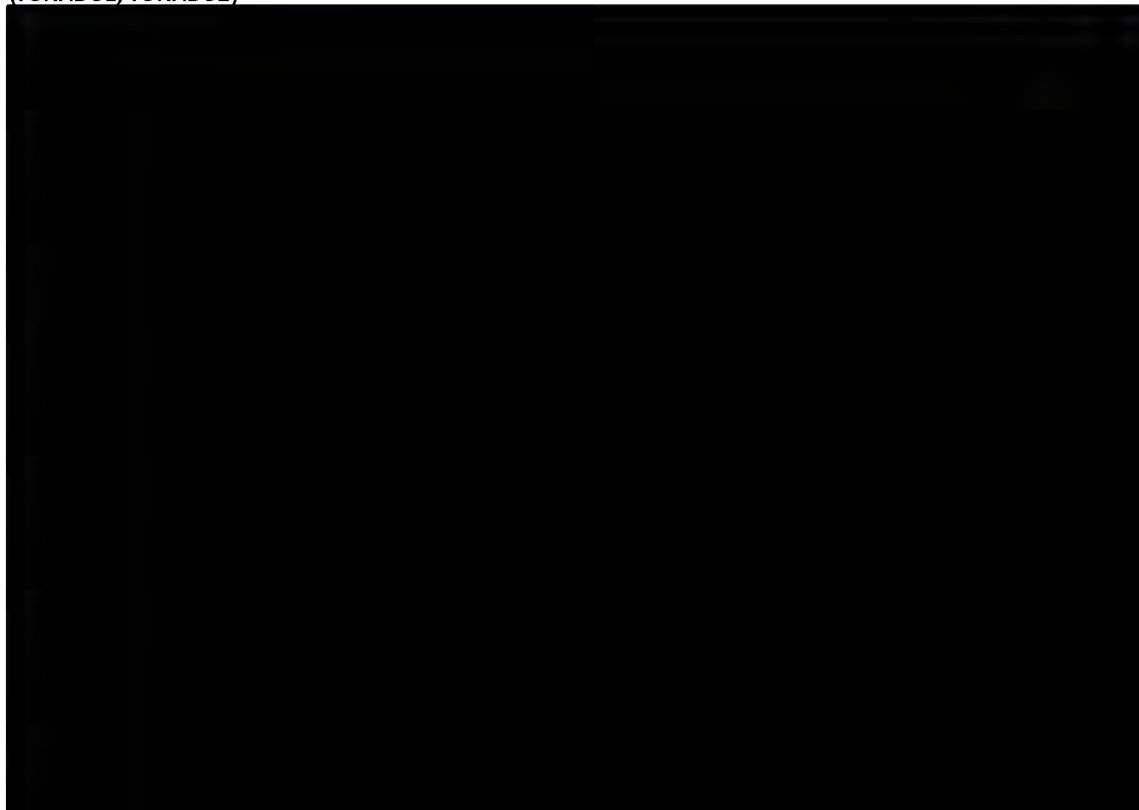


*Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

**Wykres 55. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: przyjęcie 80-100% dawek po 12 tygodniach (OEMTO1, OEMTO2)**

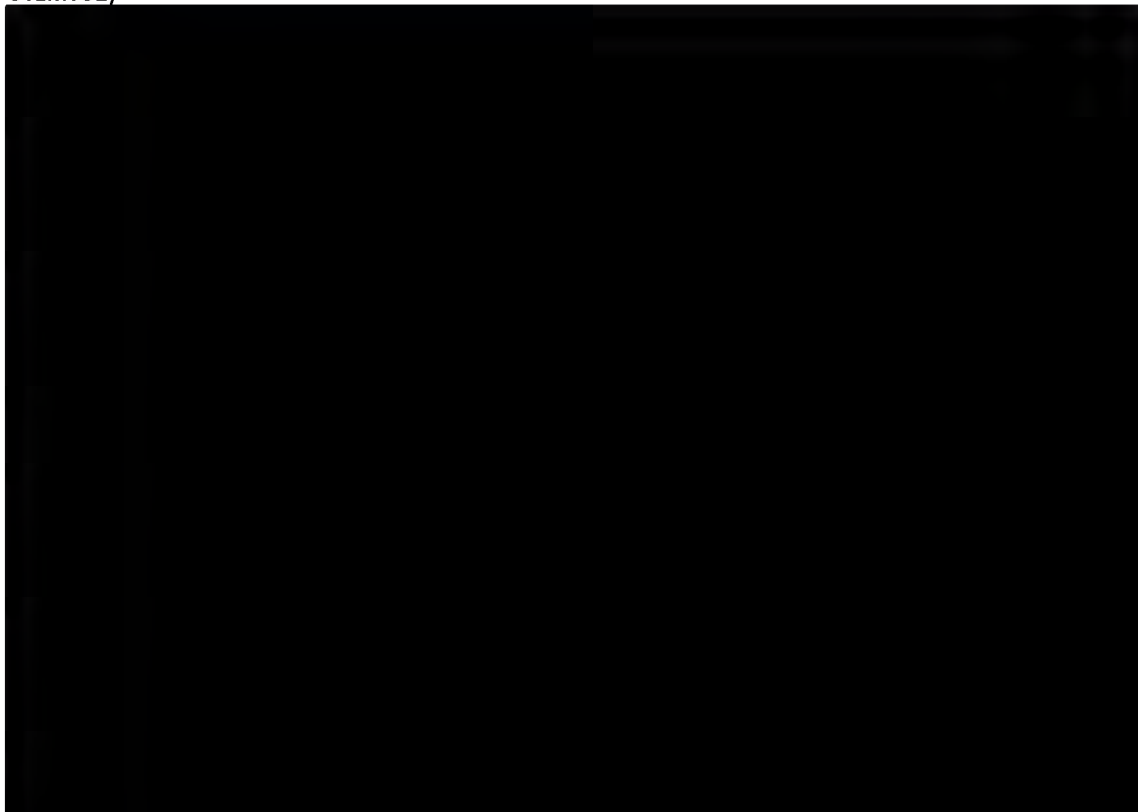


**Wykres 56. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: przyjęcie 80-100% dawek po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2)**

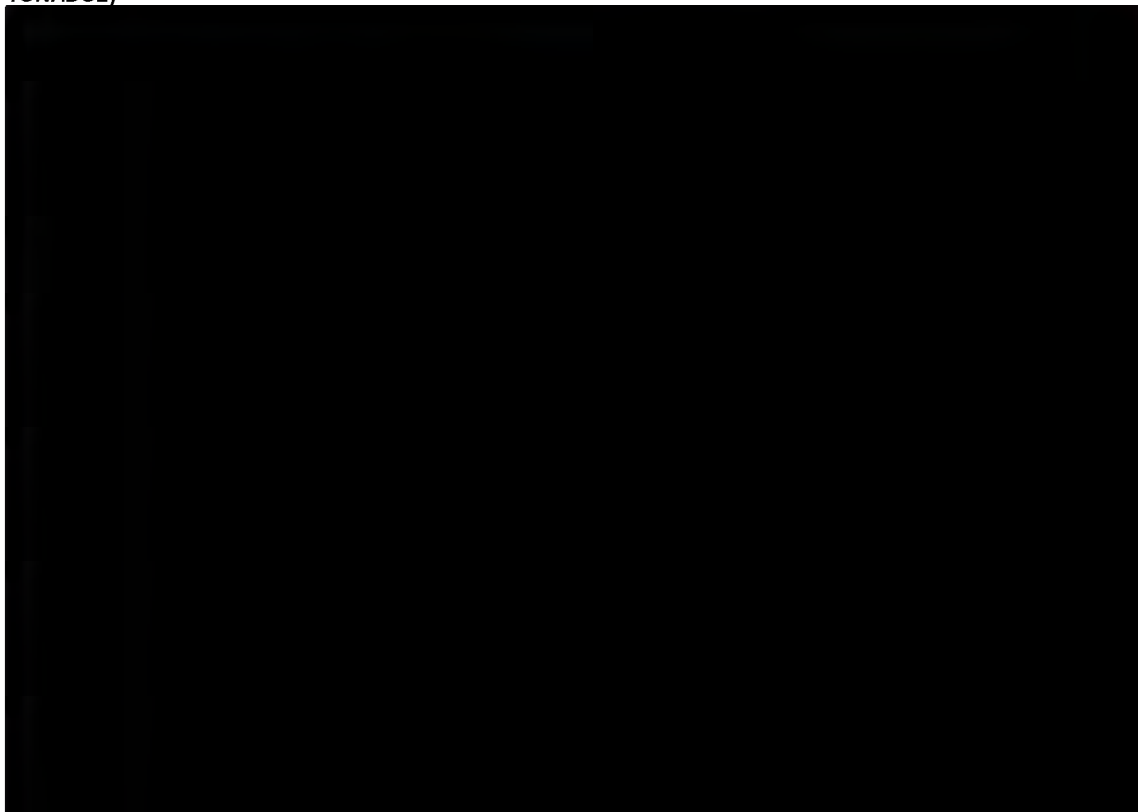


Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

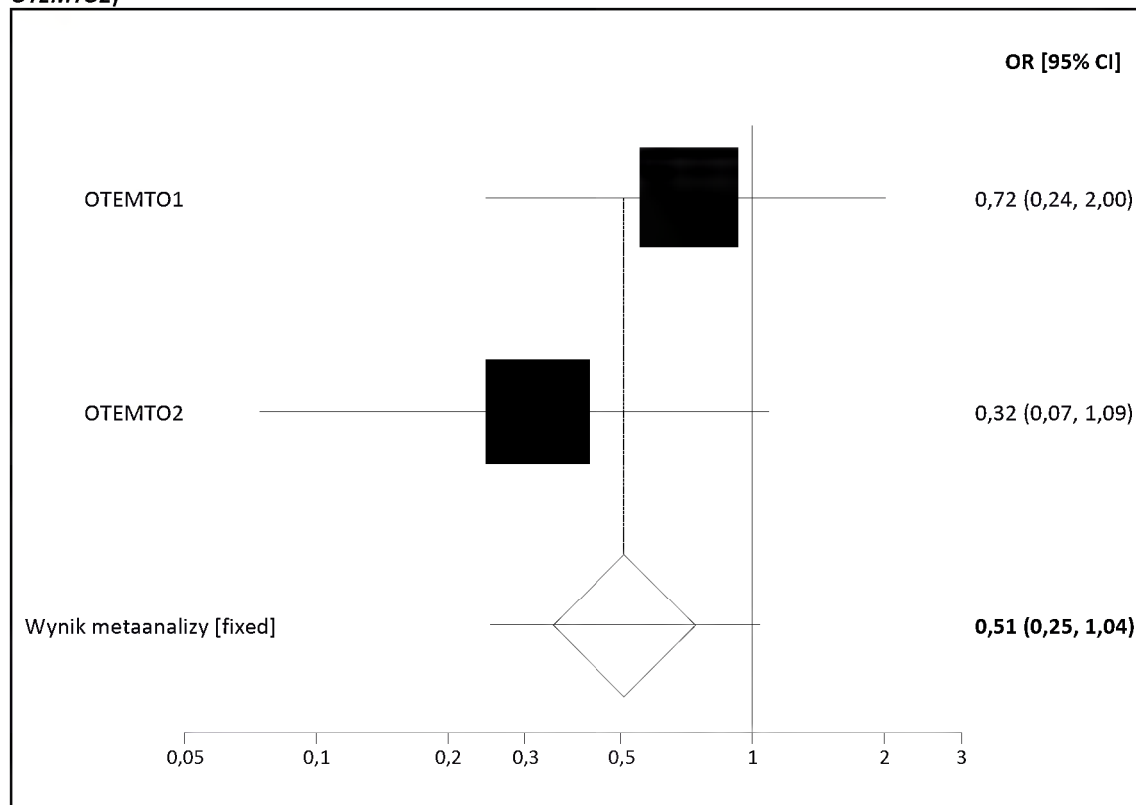
Wykres 57. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego *compliance* po 12 tygodniach (OTEMTO1, OTEMTO2)



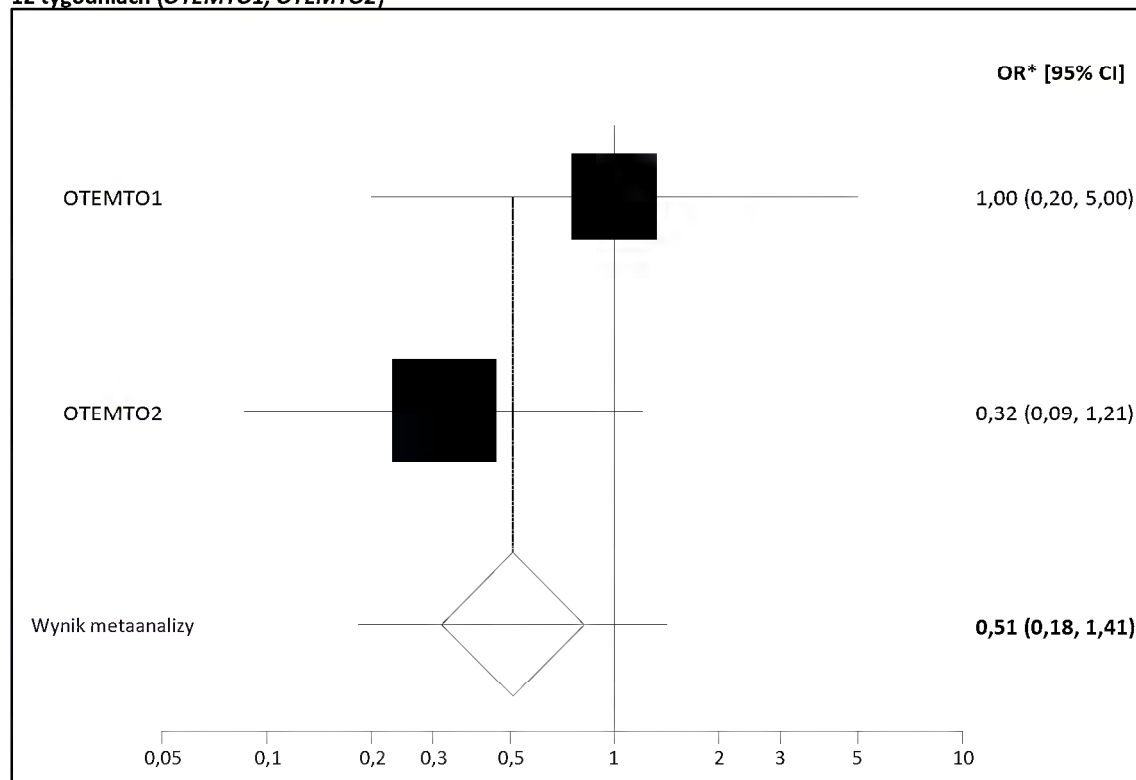
Wykres 58. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego *compliance* po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2)



**Wykres 59. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem po 12 tygodniach (OTEMTO1, OTEMTO2)**



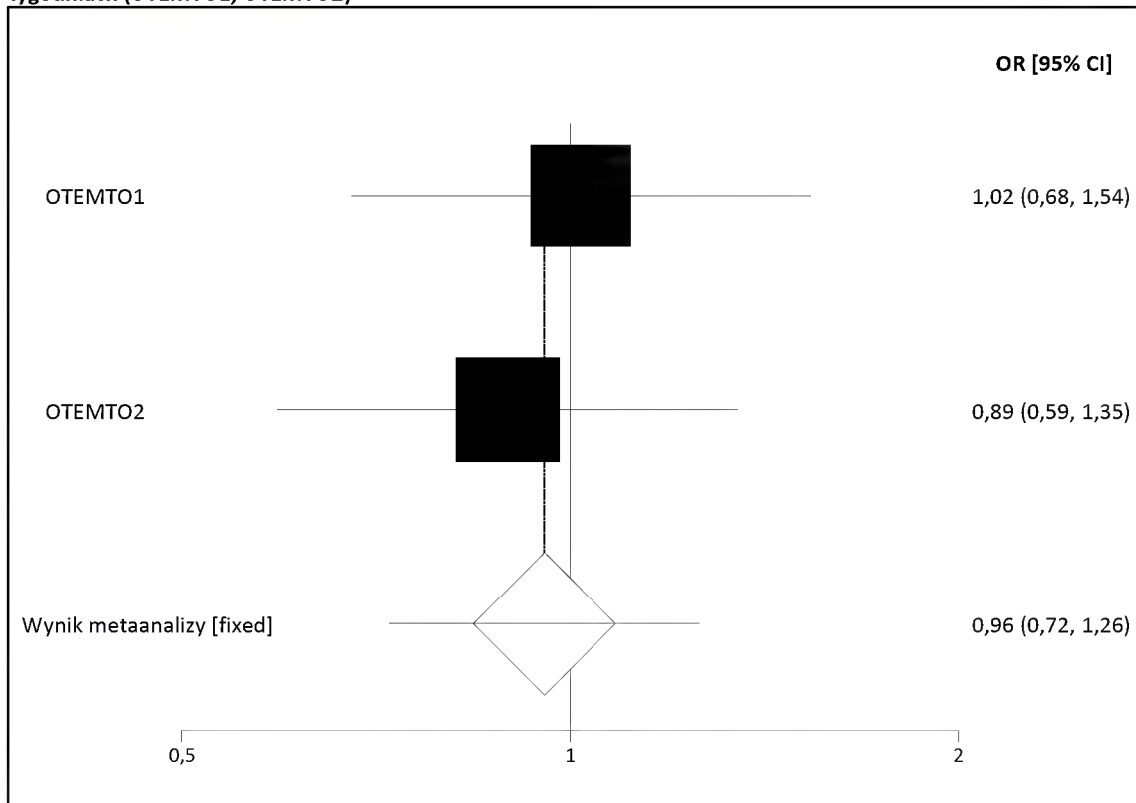
**Wykres 60. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych po 12 tygodniach (OTEMTO1, OTEMTO2)**



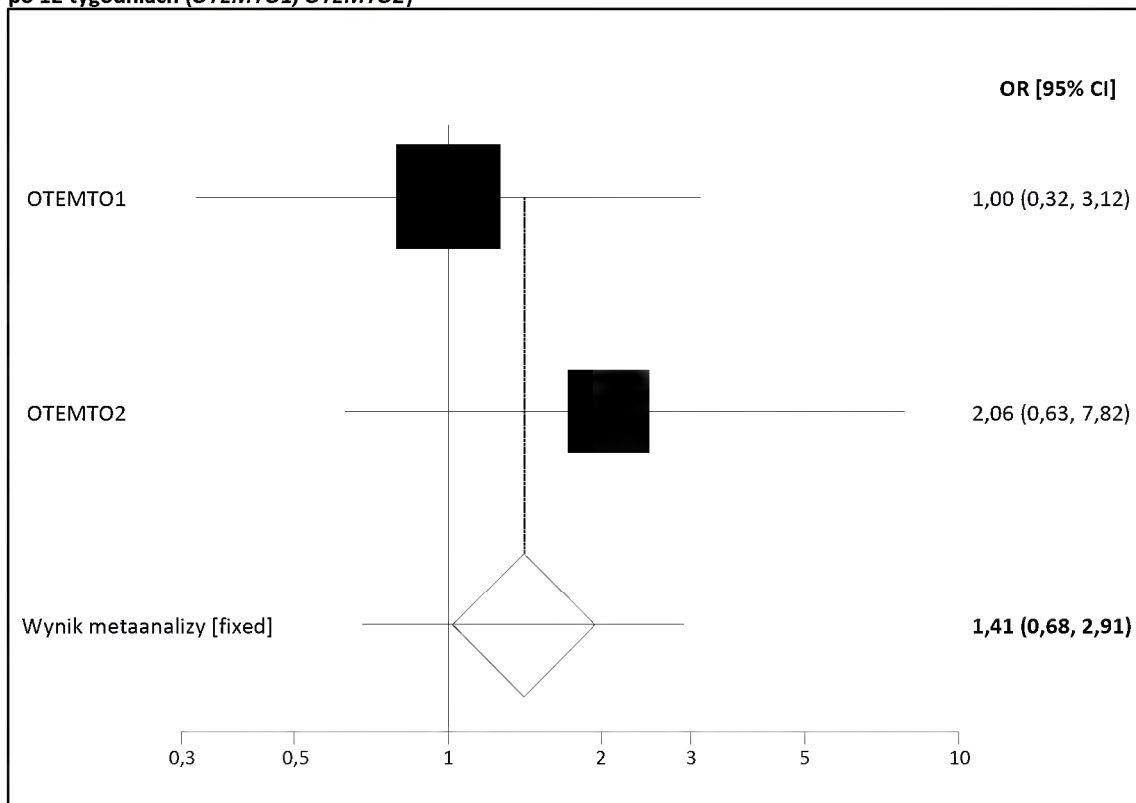
\*Obliczono metodą Peto



**Wykres 61. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: zdarzenia niepożądane ogółem po 12 tygodniach (OTEMTO1, OTEMTO2)**

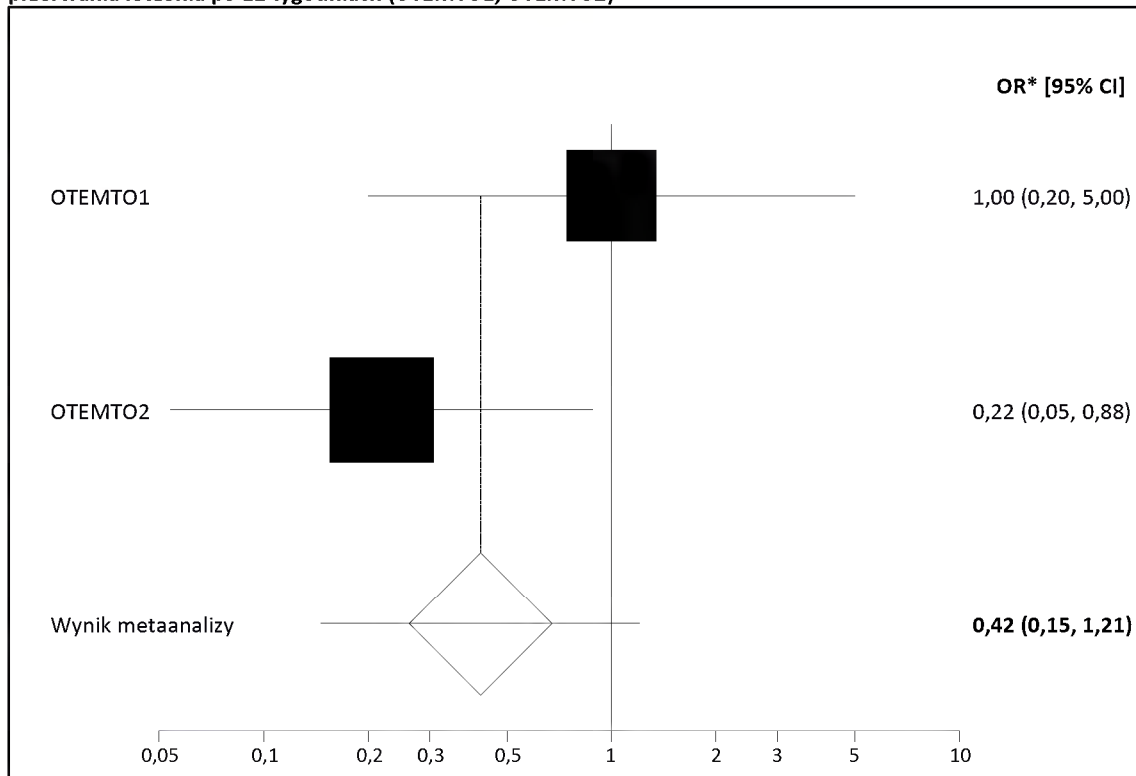


**Wykres 62. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - po 12 tygodniach (OTEMTO1, OTEMTO2)**



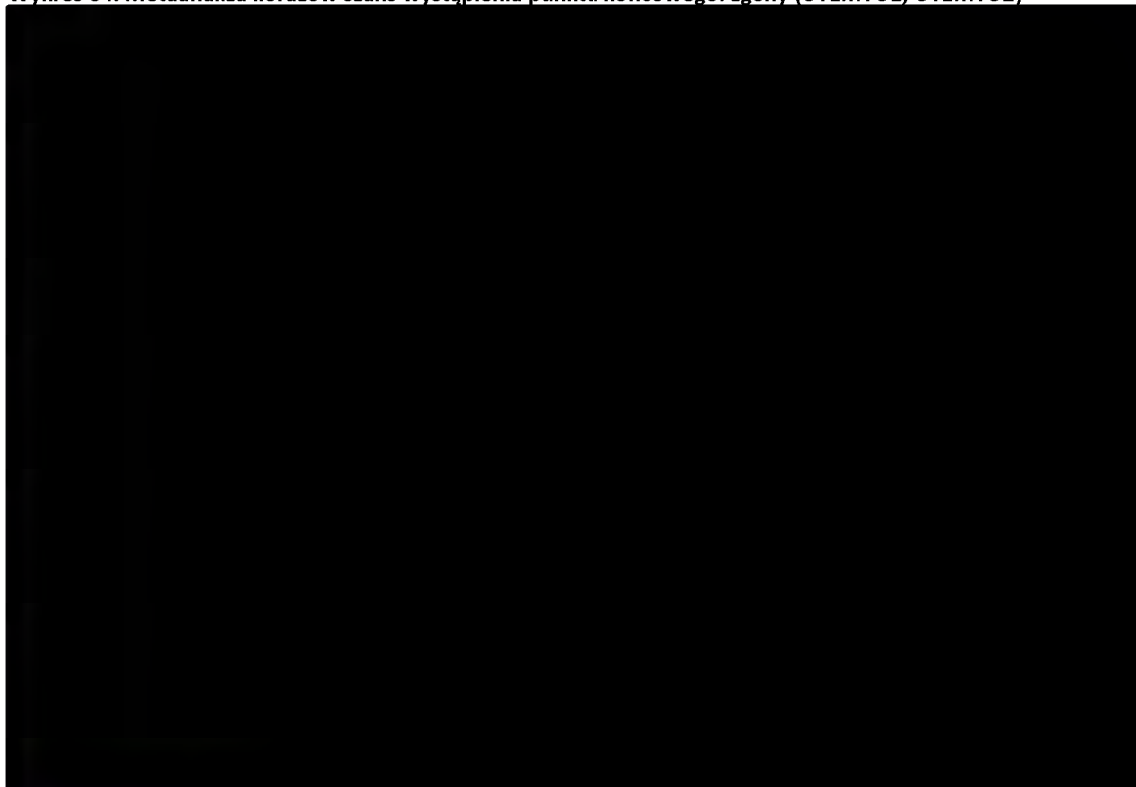
Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

**Wykres 63. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia po 12 tygodniach (OEMTO1, OEMTO2)**



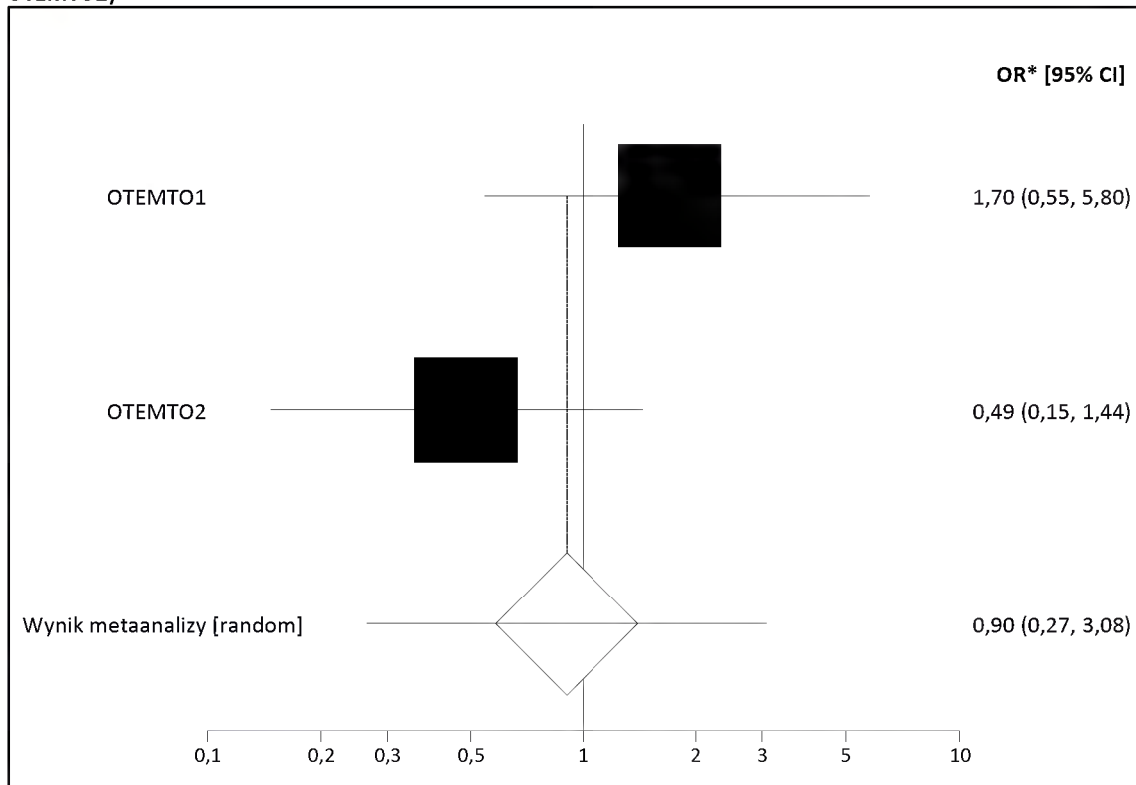
\*Obliczono metodą Peto

**Wykres 64. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: zgony (OEMTO1, OEMTO2)**



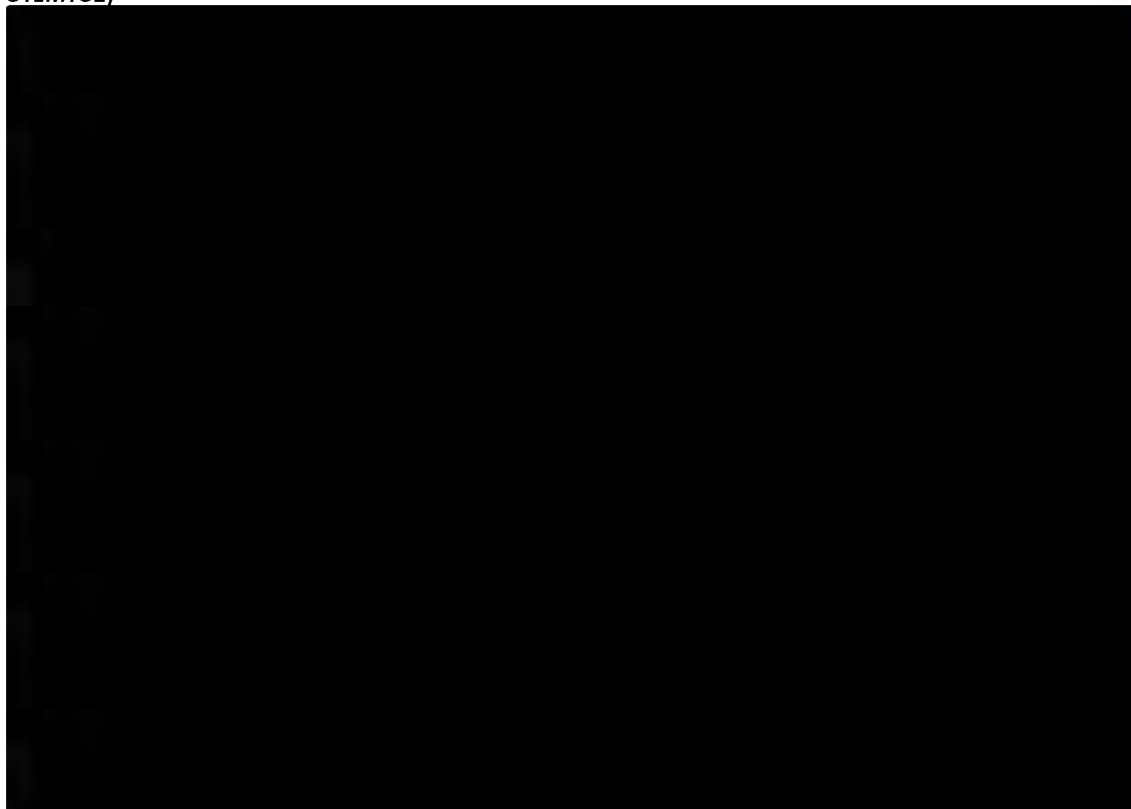
\*Obliczono metodą Peto

**Wykres 65. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: ciężkie zdarzenia niepożądane (OTEMTO1, OTEMTO2)**

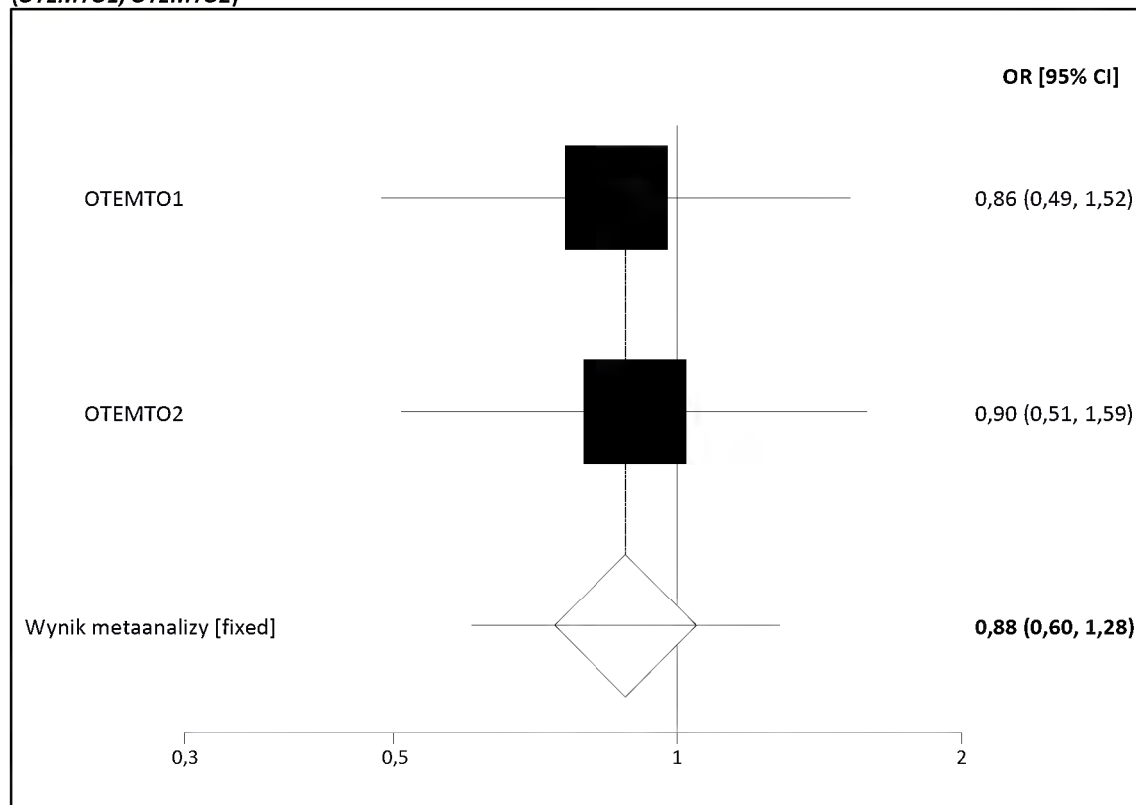


\*Obliczono metodą Peto

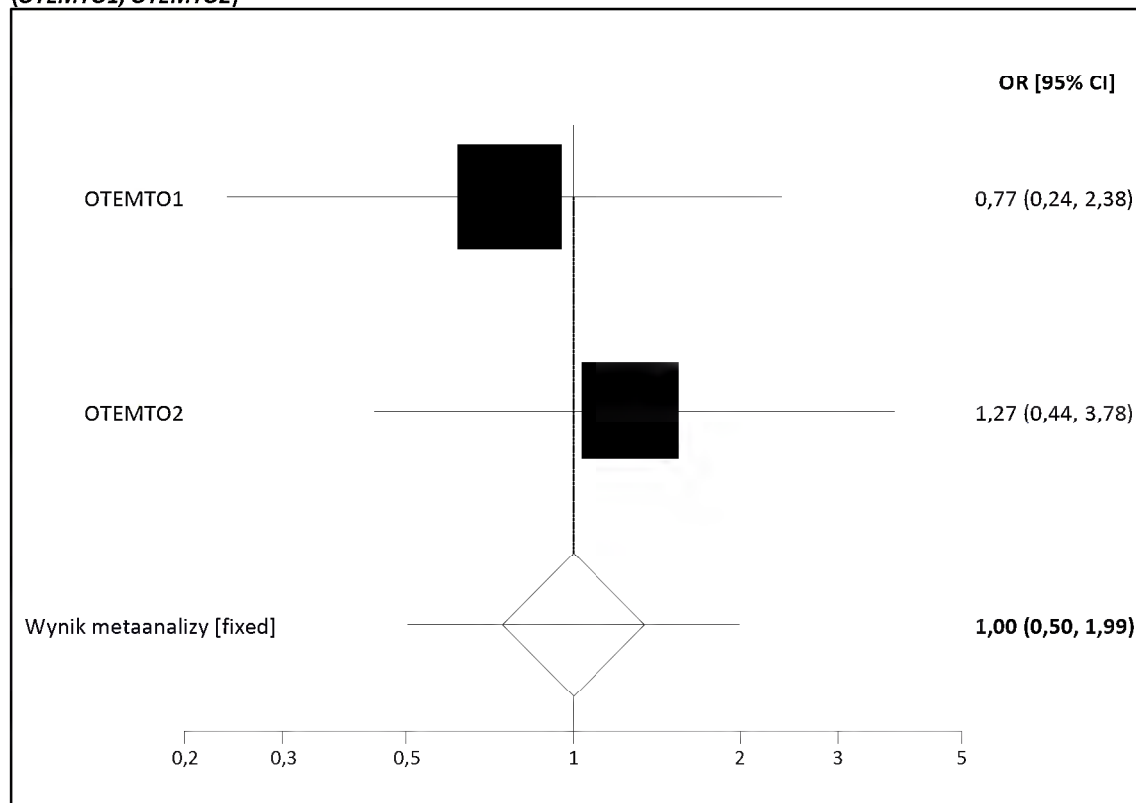
**Wykres 66. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: poważne zdarzenia niepożądane (OTEMTO1, OTEMTO2)**



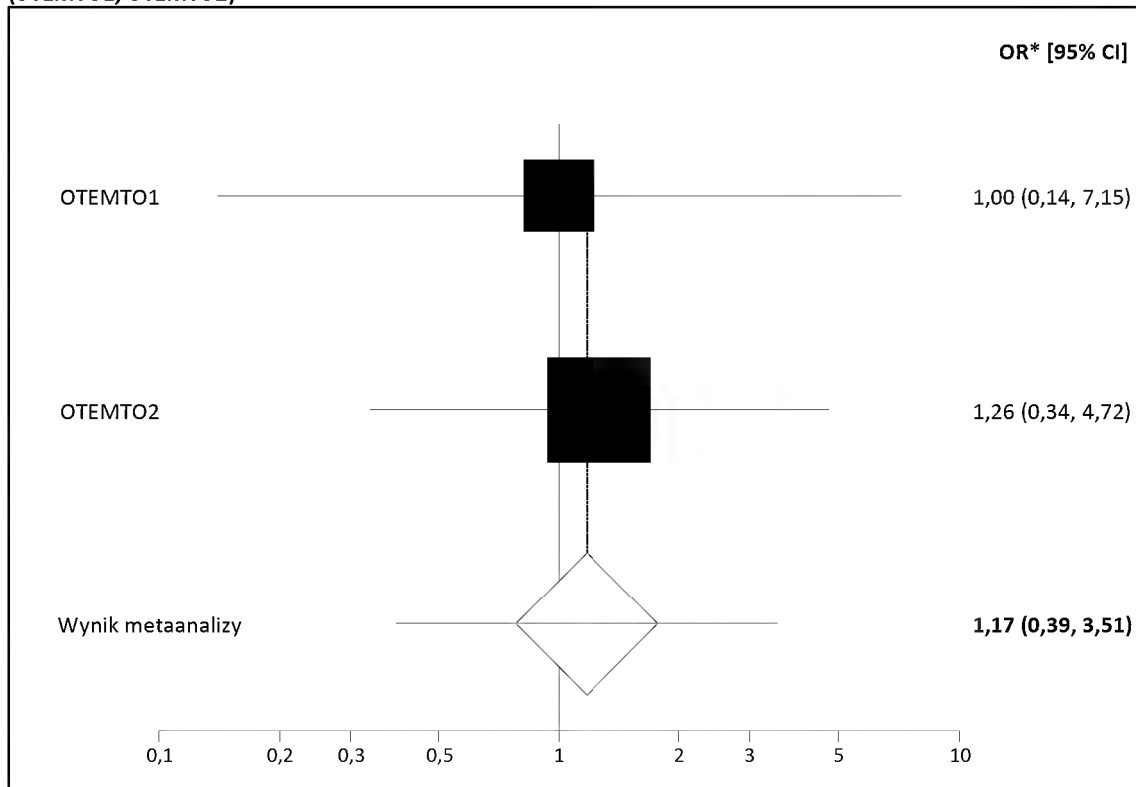
**Wykres 67. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: infekcje i zakażenia ogółem po 12 tygodniach (OTEMTO1, OTEMTO2)**



**Wykres 68. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: zapalenie nosa i gardła po 12 tygodniach (OTEMTO1, OTEMTO2)**

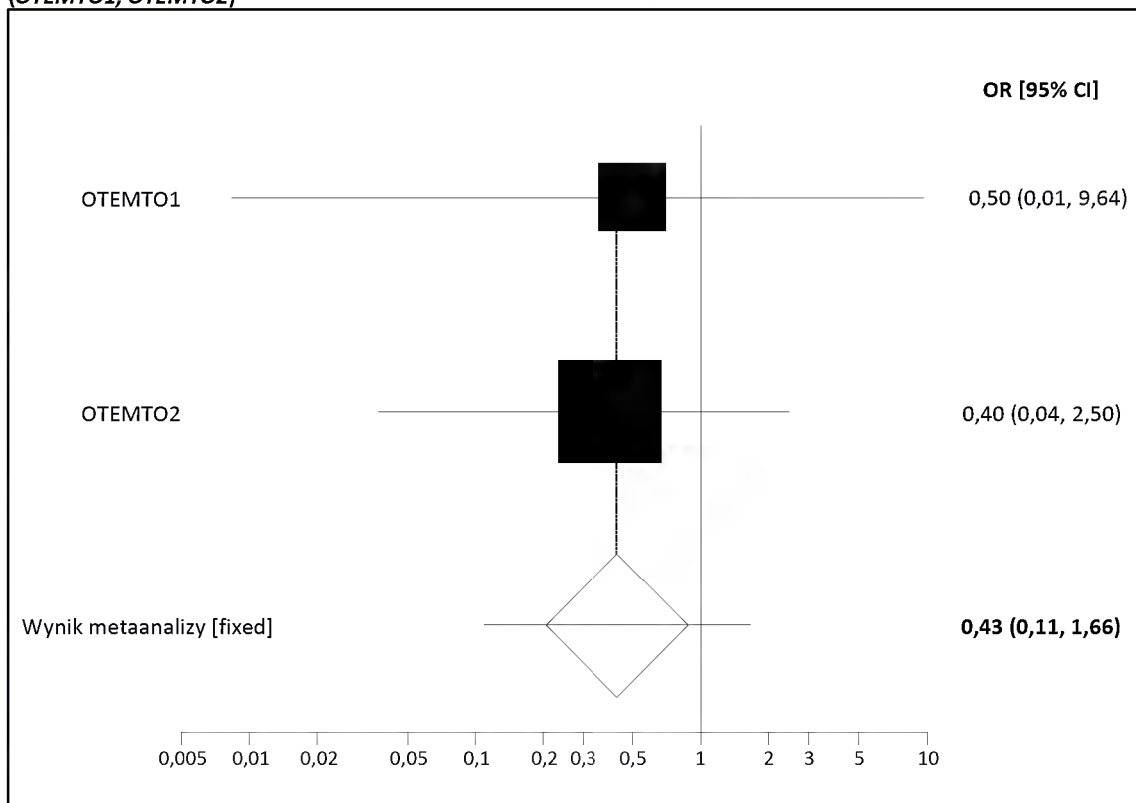


**Wykres 69. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: infekcje dróg oddechowych po 12 tygodniach (OTEMTO1, OTEMTO2)**

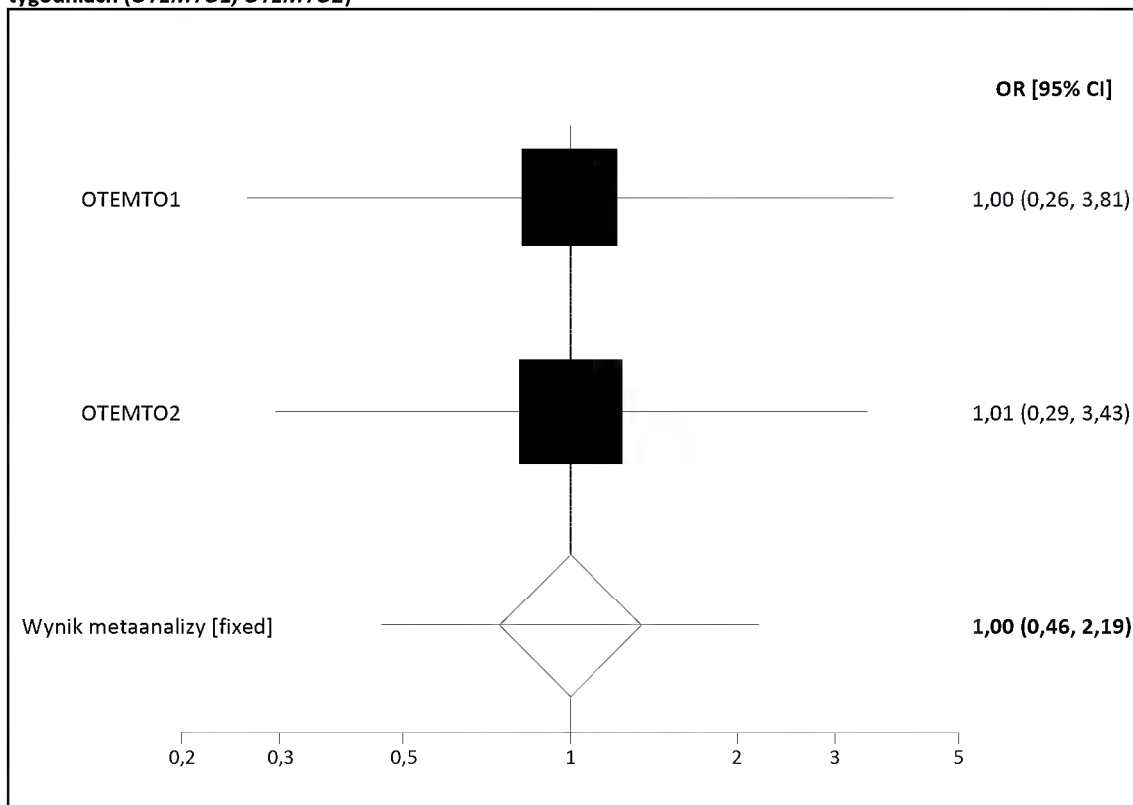


\*Obliczono metodą Peto

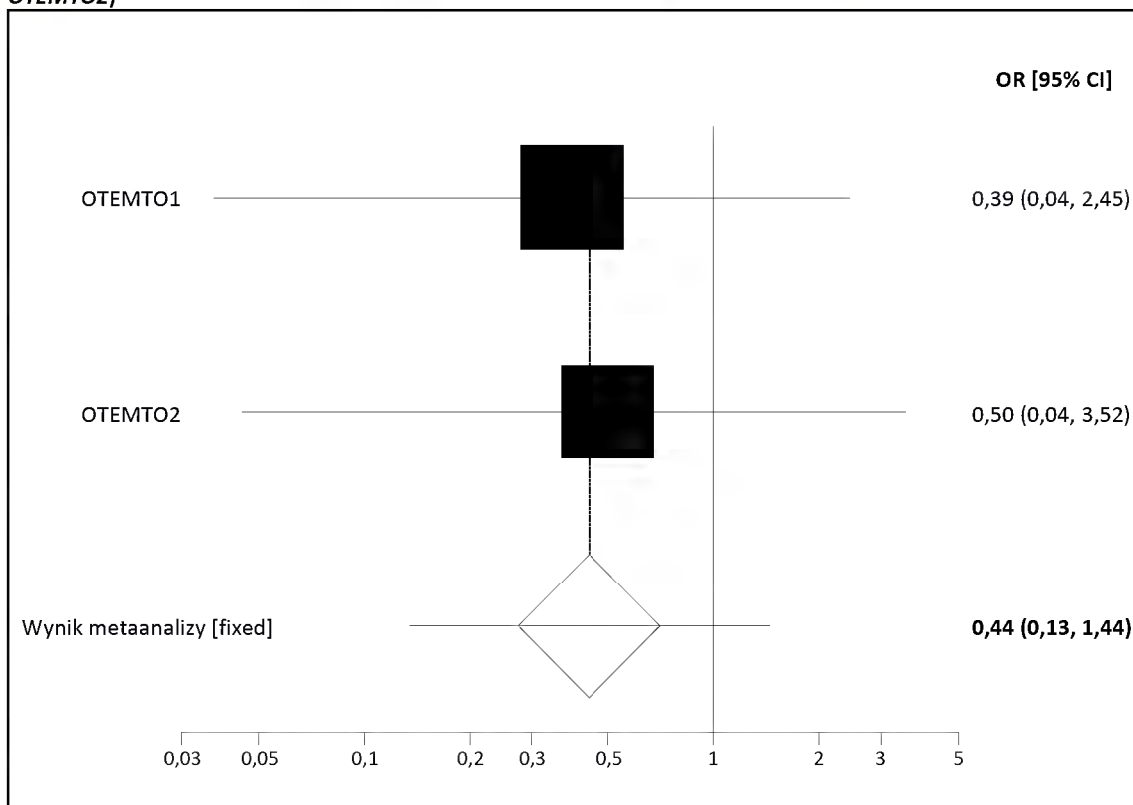
**Wykres 70. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: zapalenie oskrzeli po 12 tygodniach (OTEMTO1, OTEMTO2)**



**Wykres 71. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: zaburzenia układu nerwowego ogółem po 12 tygodniach (OTEMTO1, OTEMTO2)**

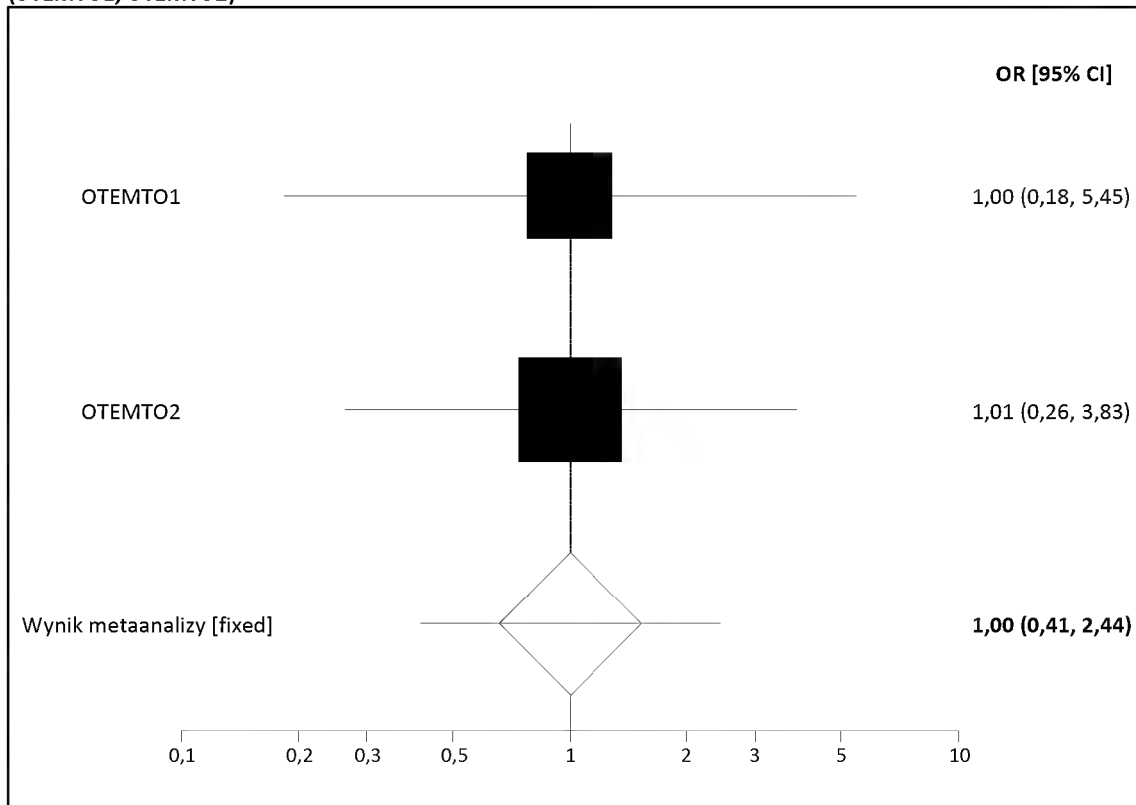


**Wykres 72. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: bóle głowy po 12 tygodniach (OTEMTO1, OTEMTO2)**

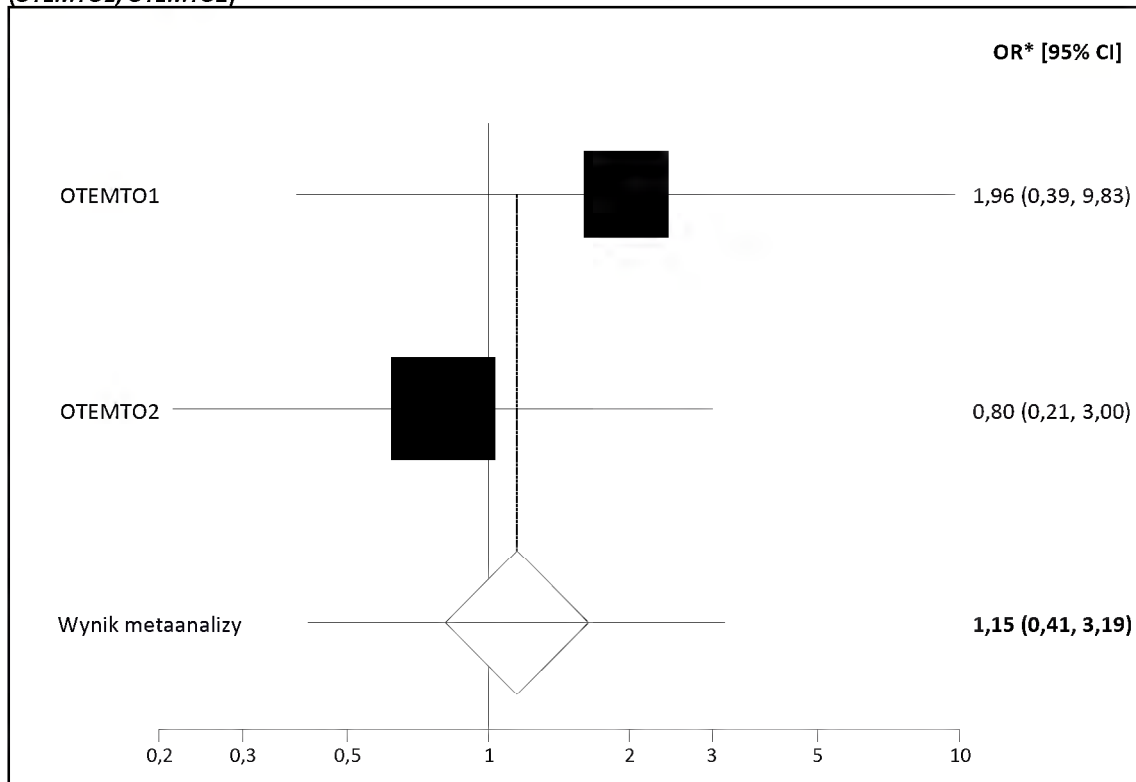




**Wykres 73. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: zaburzenia naczyniowe po 12 tygodniach (OTEMTO1, OTEMTO2)**

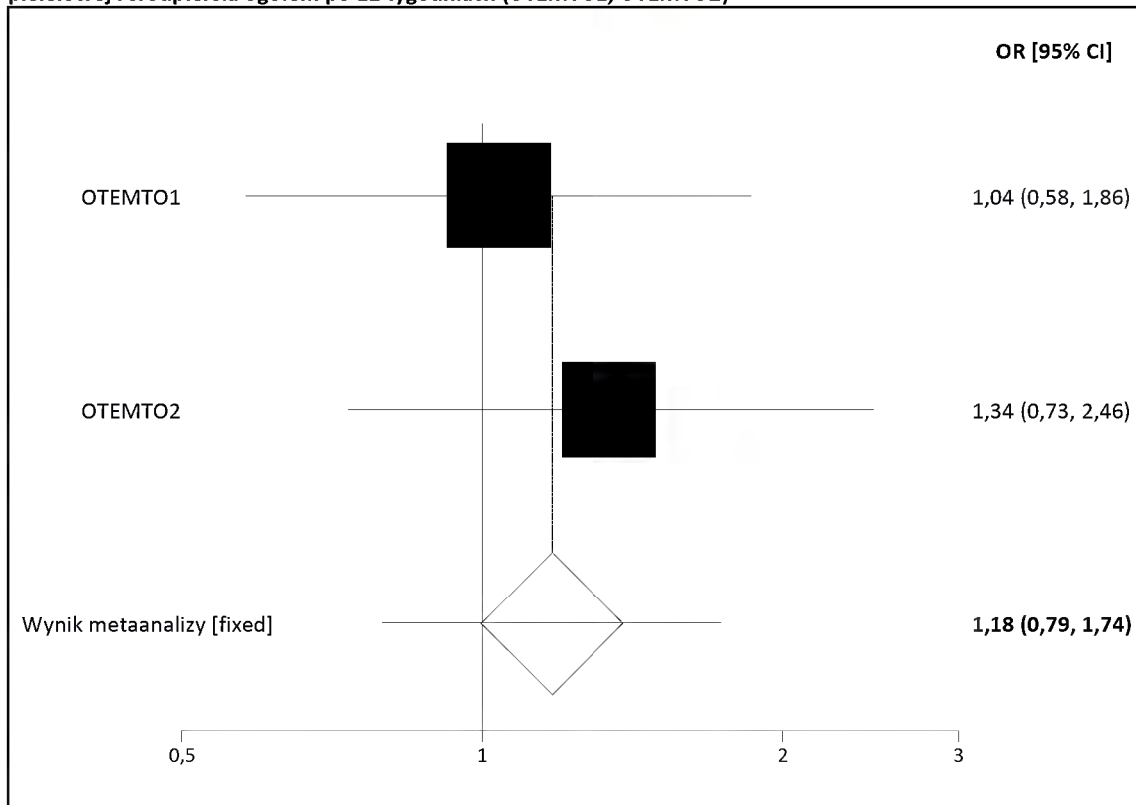


**Wykres 74. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: nadciśnienie tętnicze po 12 tygodniach (OTEMTO1, OTEMTO2)**

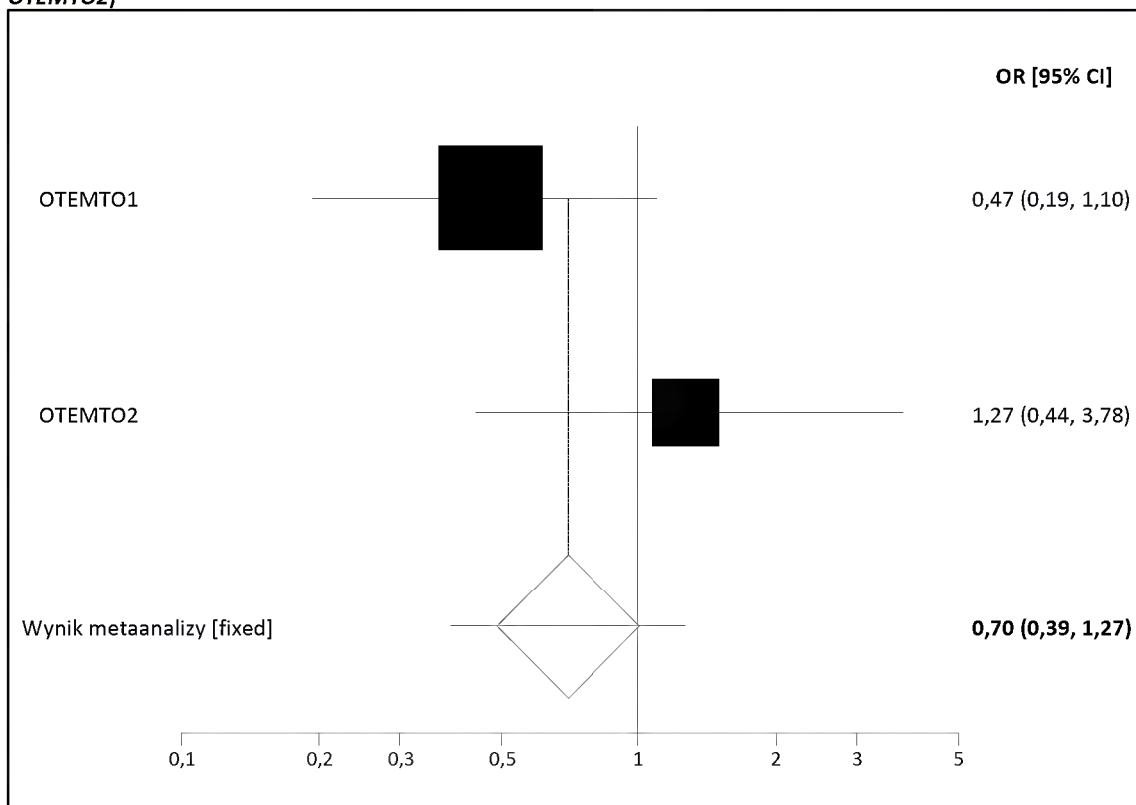


\*Obliczono metodą Peto

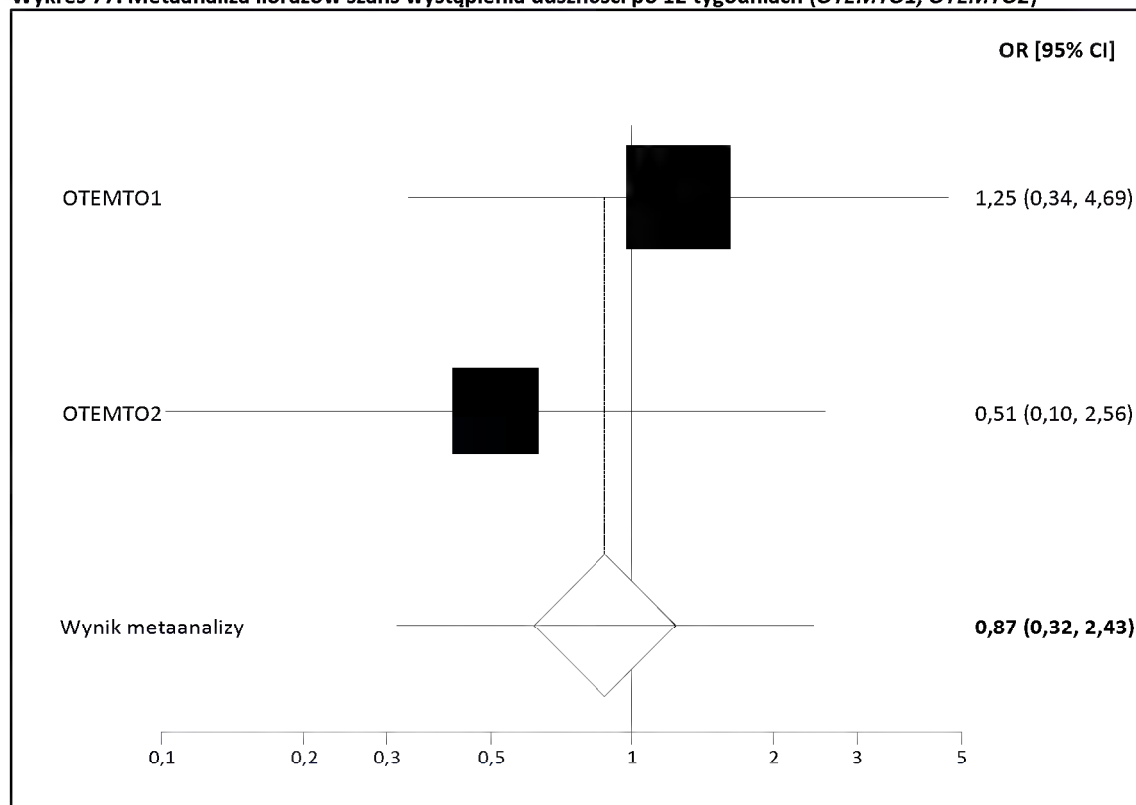
**Wykres 75. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem po 12 tygodniach (OTEMTO1, OTEMTO2)**



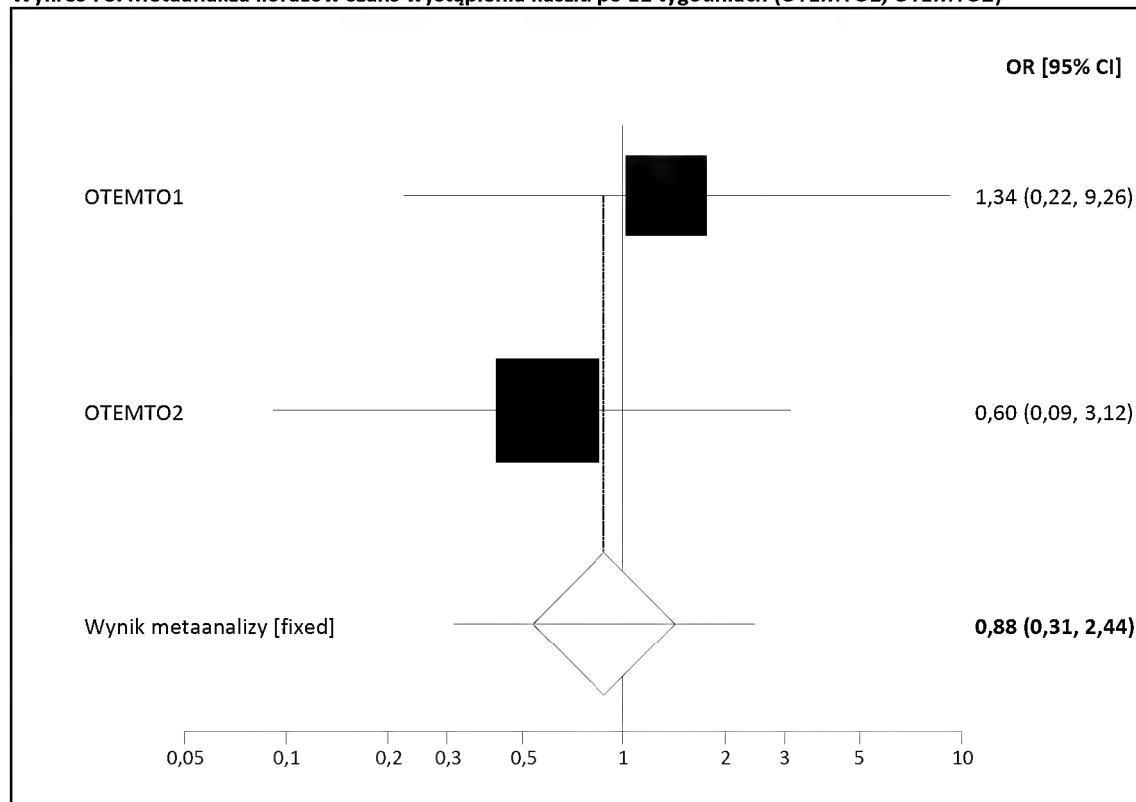
**Wykres 76. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: POChP po 12 tygodniach (OTEMTO1, OTEMTO2)**



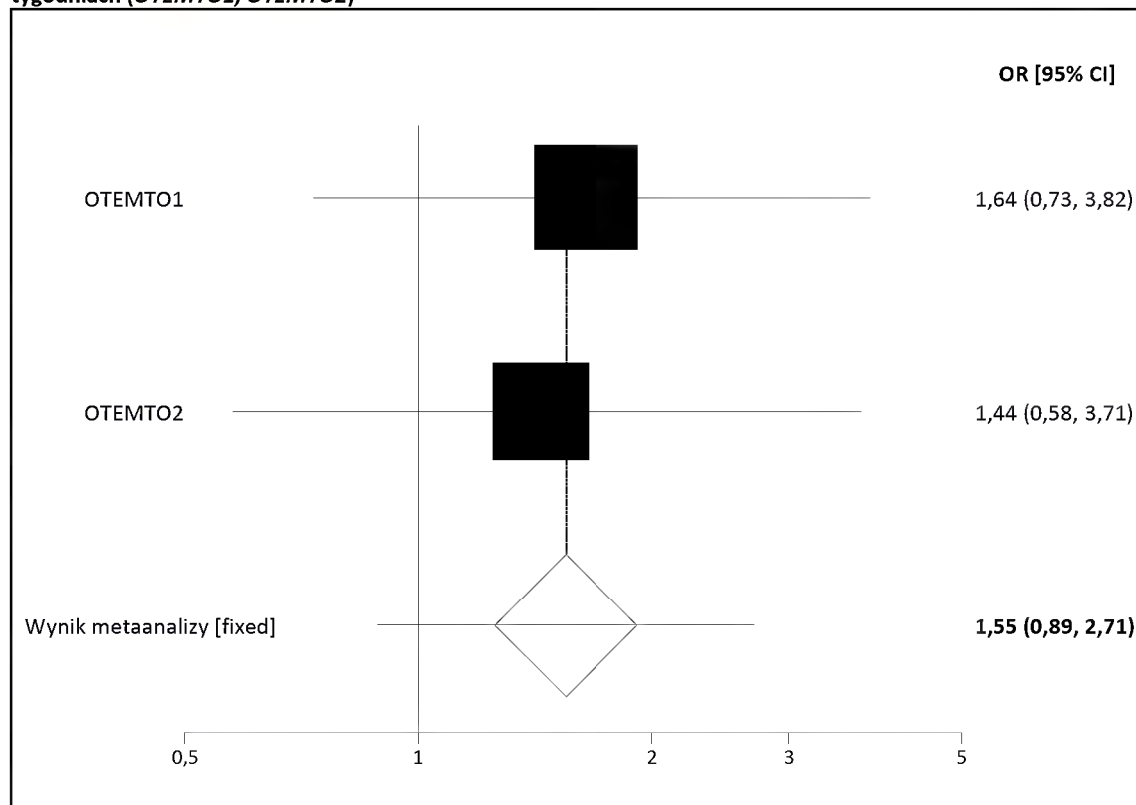
**Wykres 77. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia duszności po 12 tygodniach (OTEMTO1, OTEMTO2)**



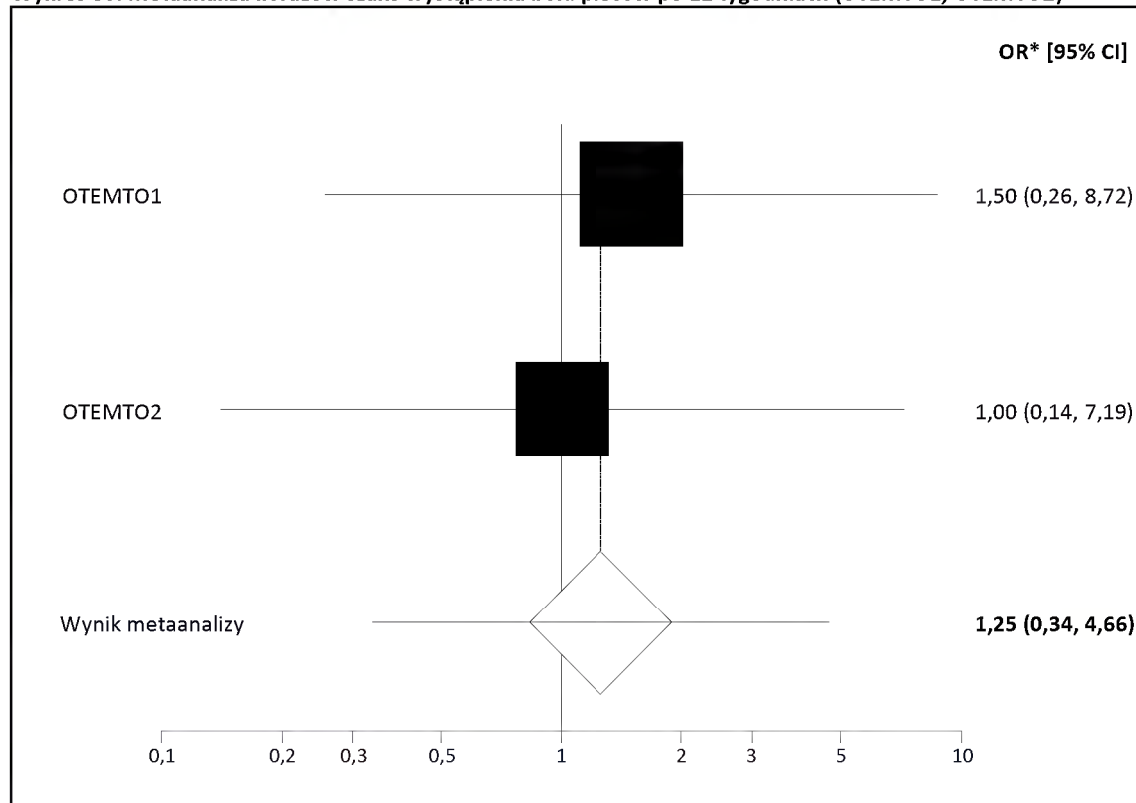
**Wykres 78. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia kaszlu po 12 tygodniach (OTEMTO1, OTEMTO2)**



**Wykres 79. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej ogółem po 12 tygodniach (OTEMTO1, OTEMTO2)**

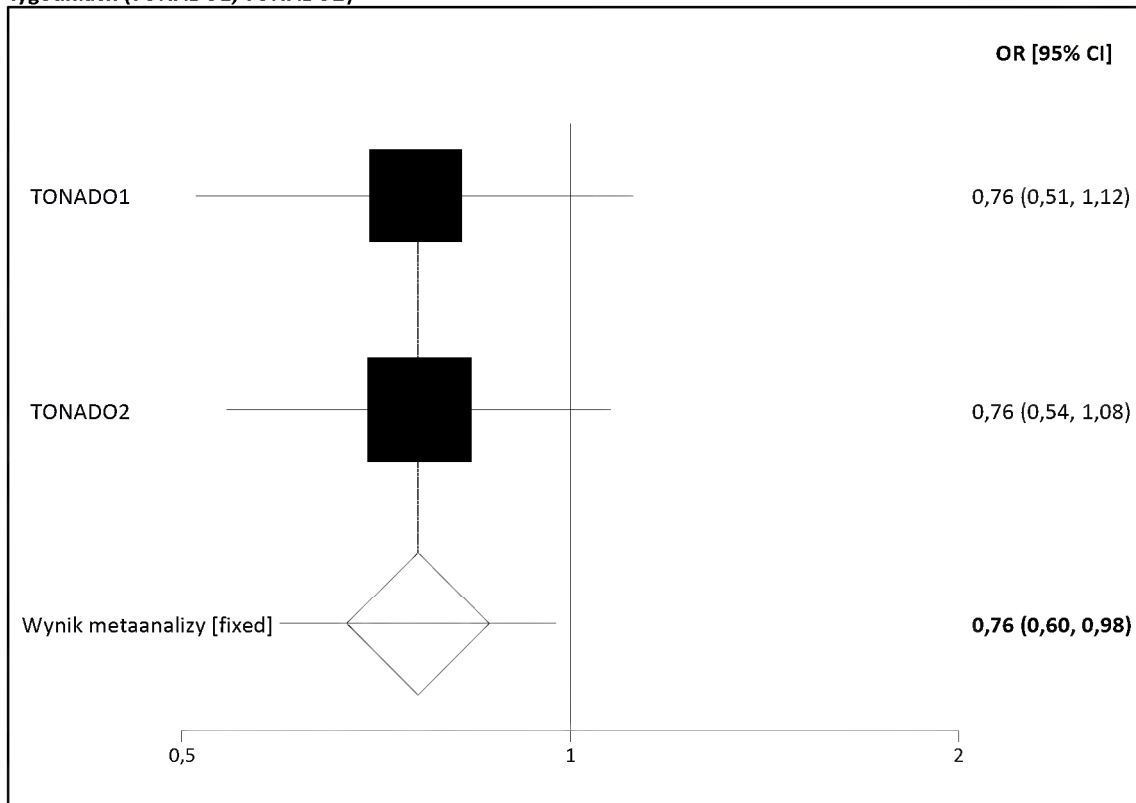


**Wykres 80. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia bólu pleców po 12 tygodniach (OTEMTO1, OTEMTO2)**

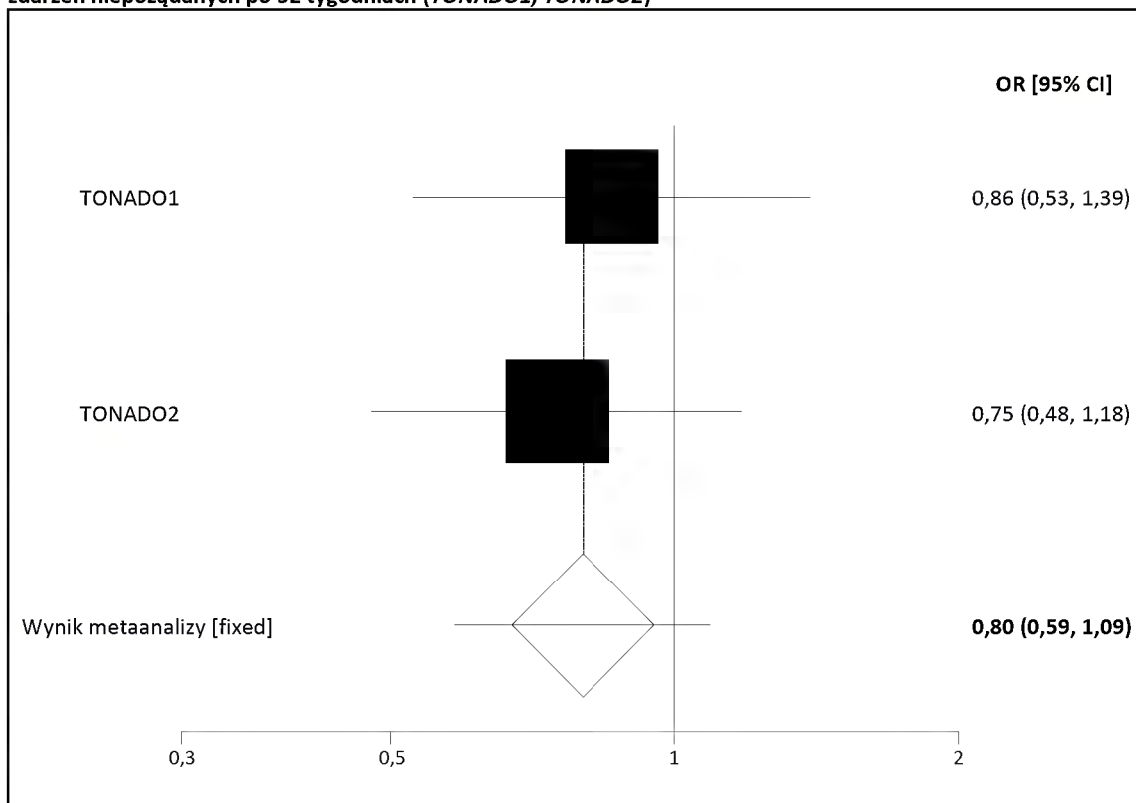


\*Obliczono metodą Peto

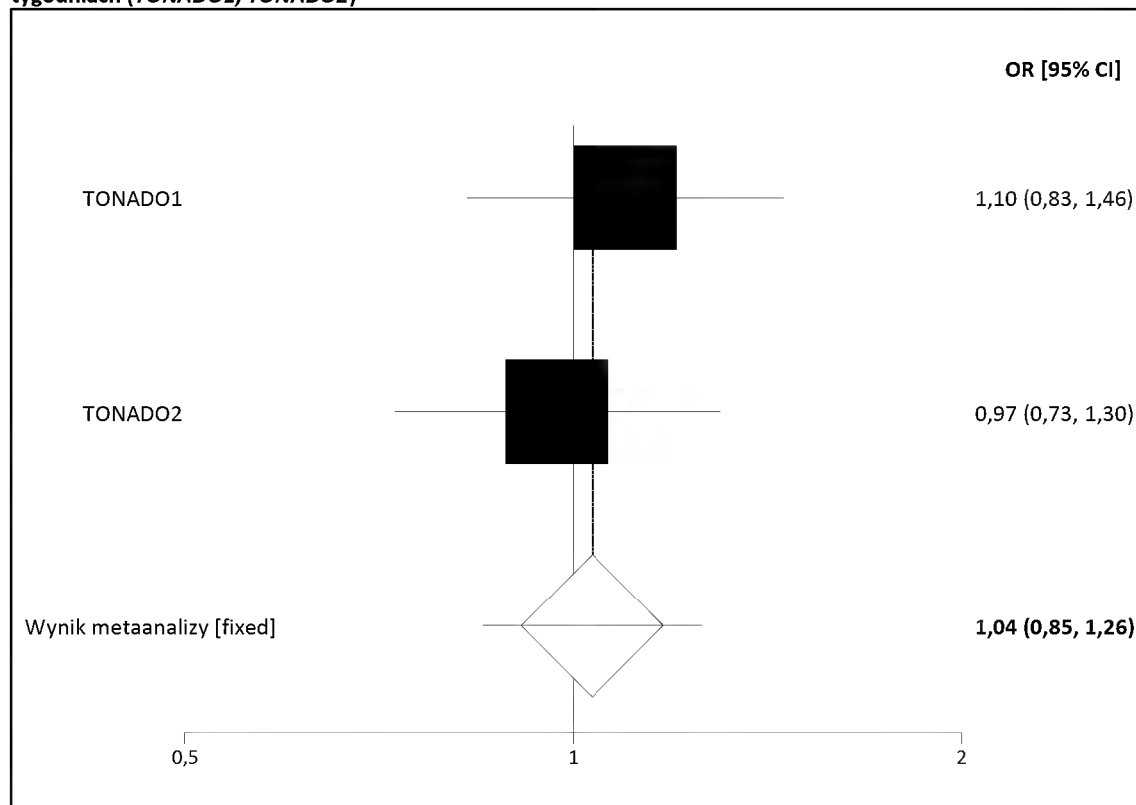
**Wykres 81. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: utrata pacjentów z badania ogółem po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2)**



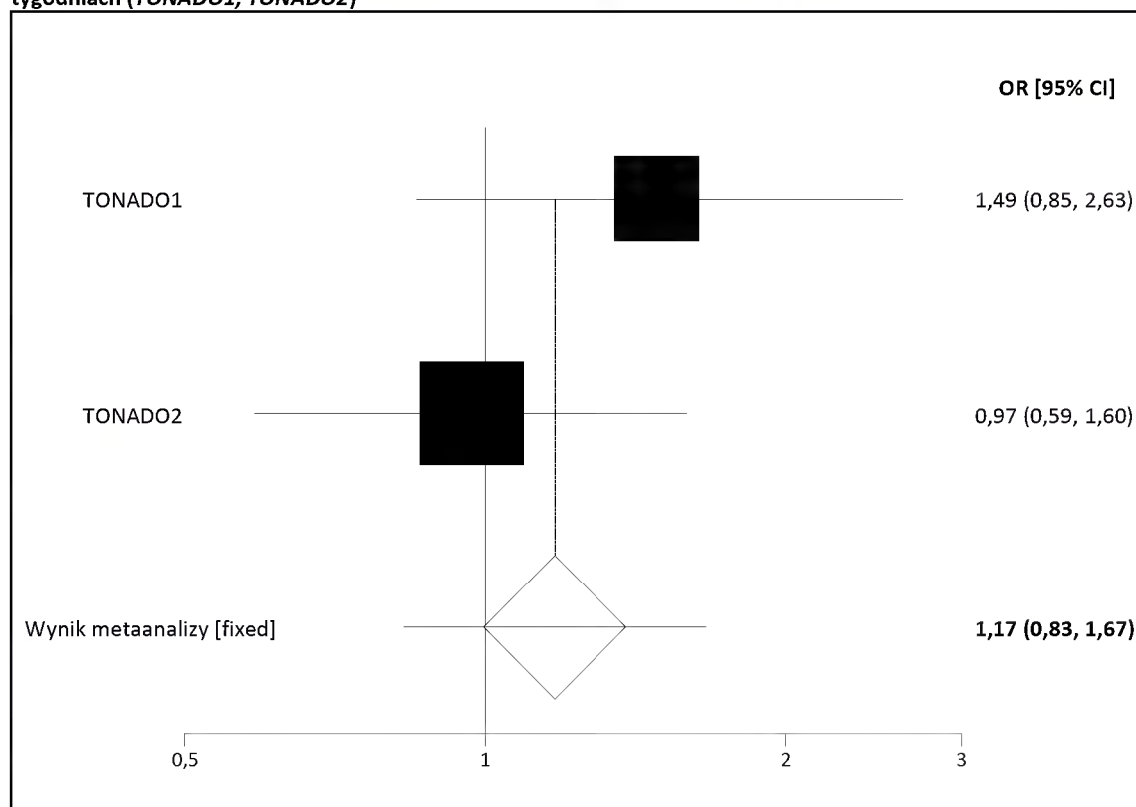
**Wykres 82. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2)**



**Wykres 83. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: zdarzenia niepożądane ogółem po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2)**

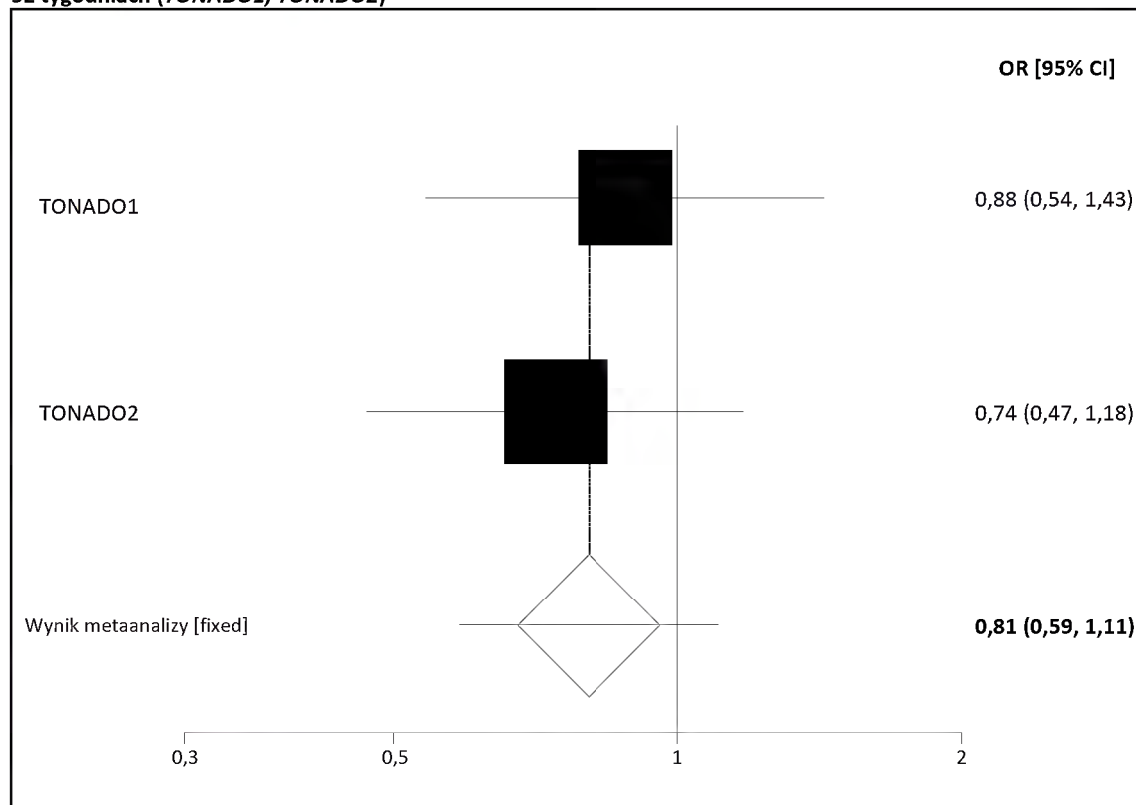


**Wykres 84. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2)**

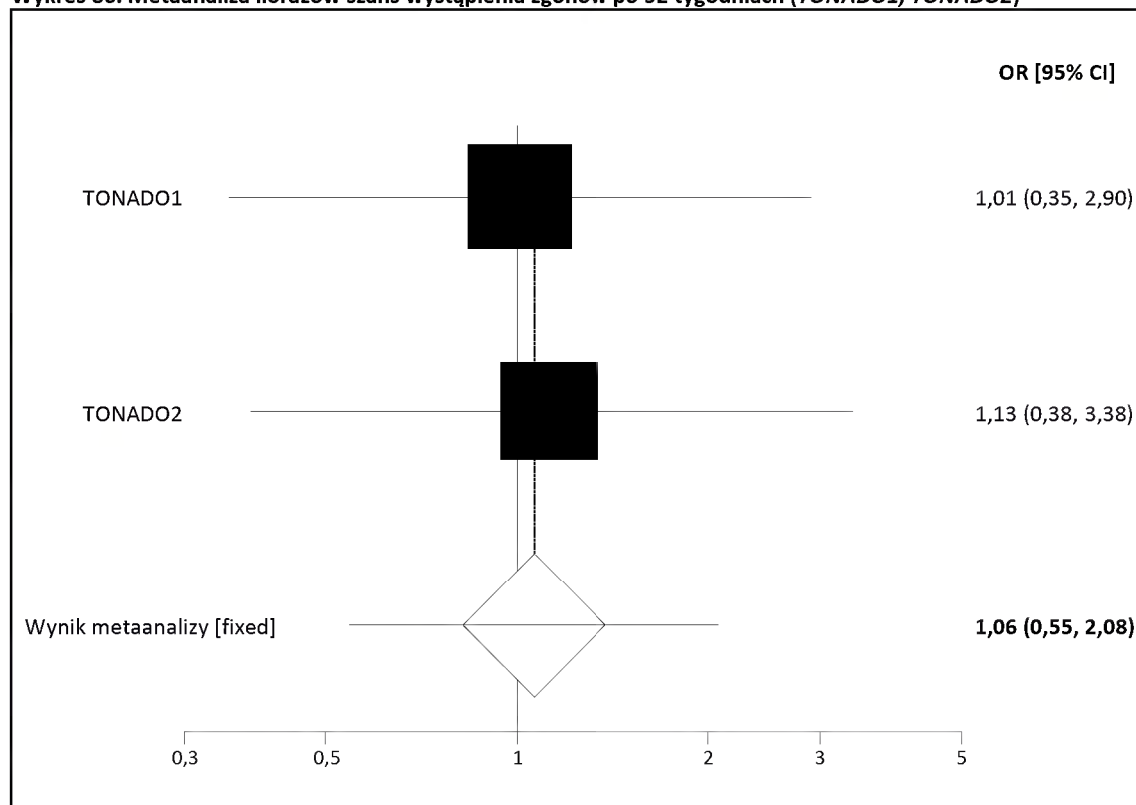




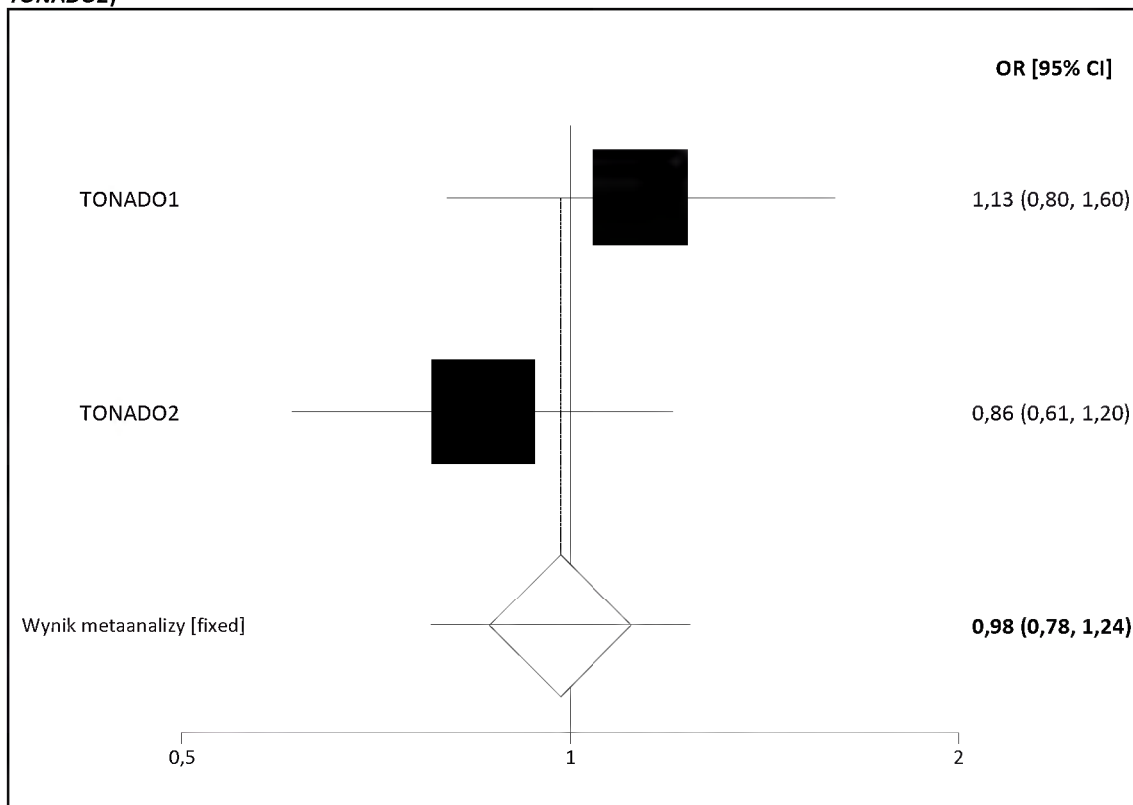
**Wykres 85. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2)**



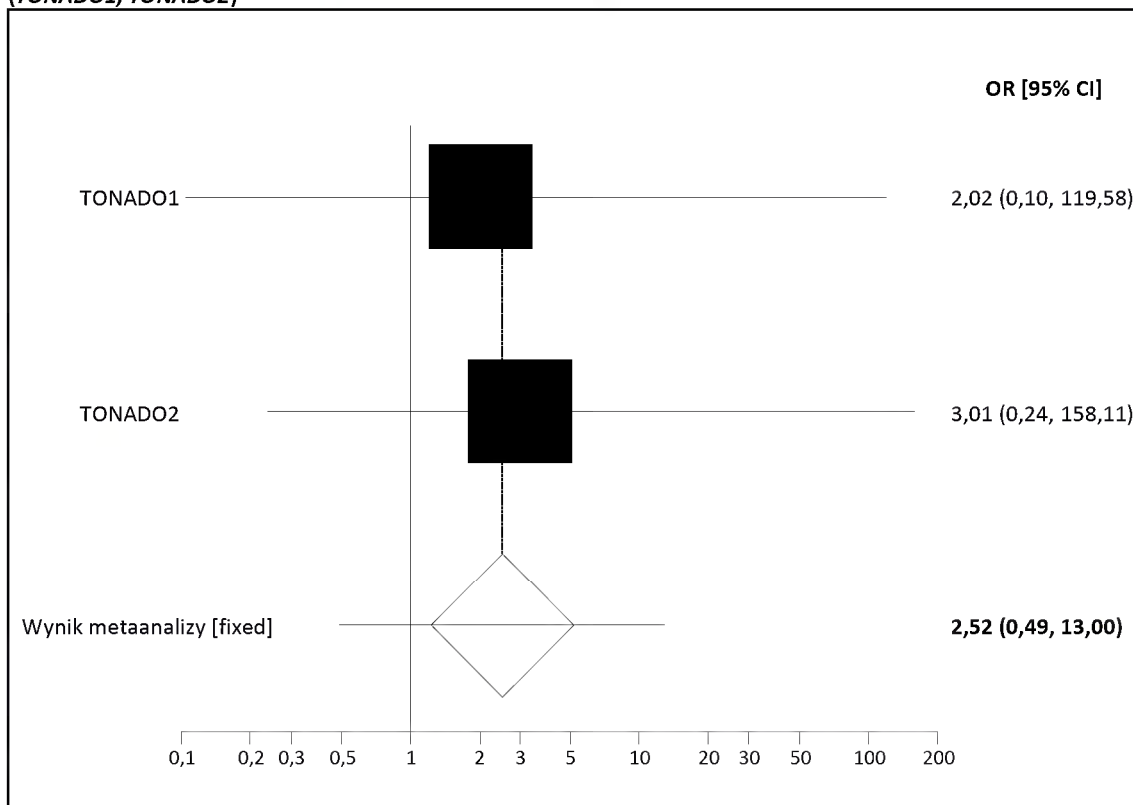
**Wykres 86. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia zgonów po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2)**



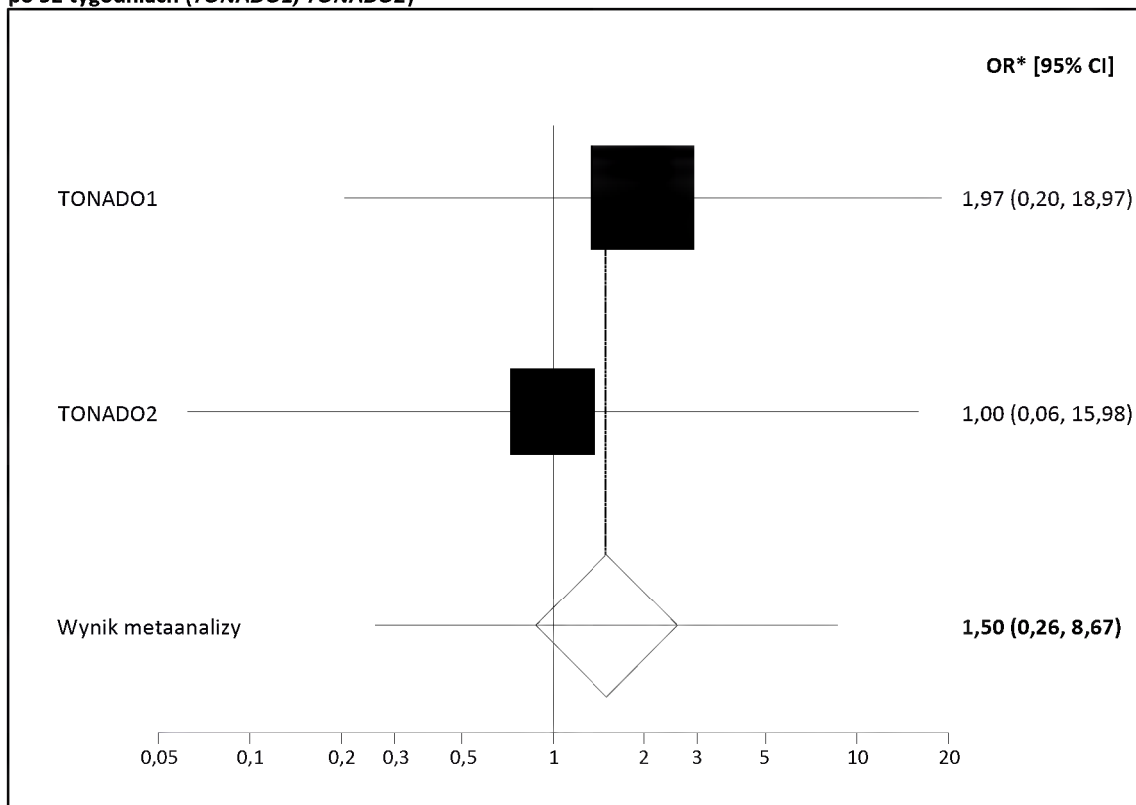
**Wykres 87. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2)**



**Wykres 88. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2)**

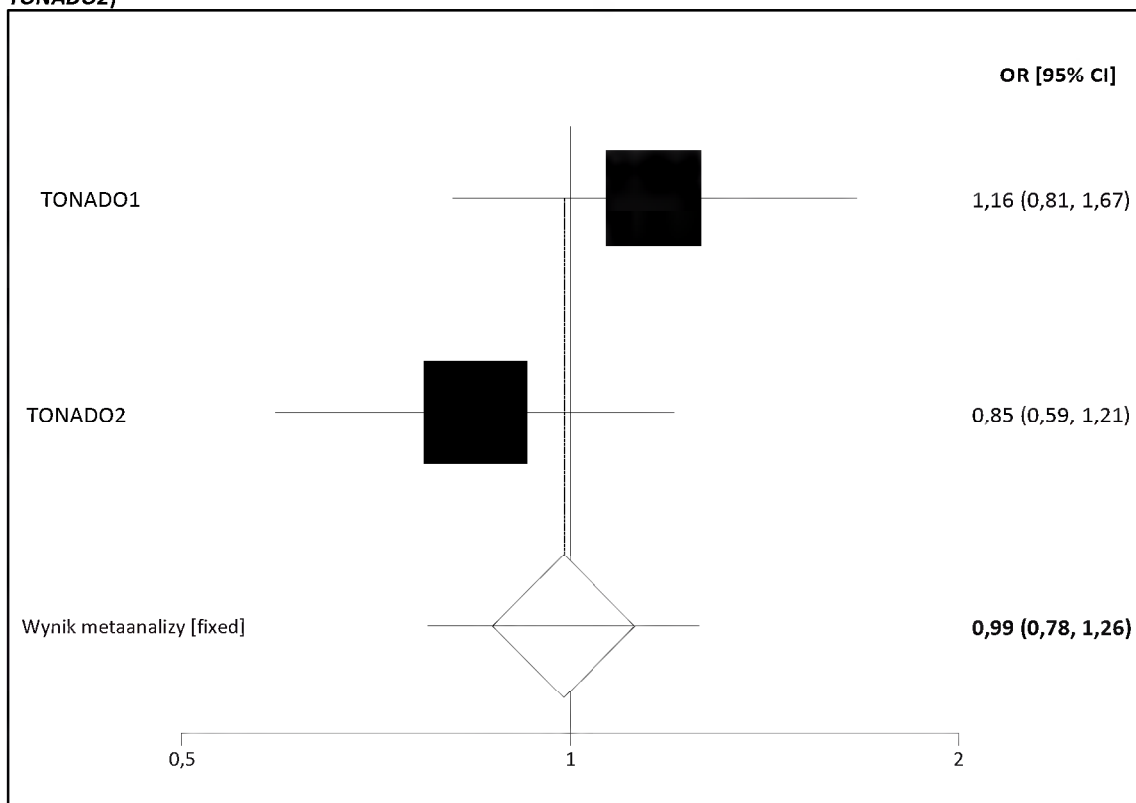


**Wykres 89. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do upośledzenia po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2)**

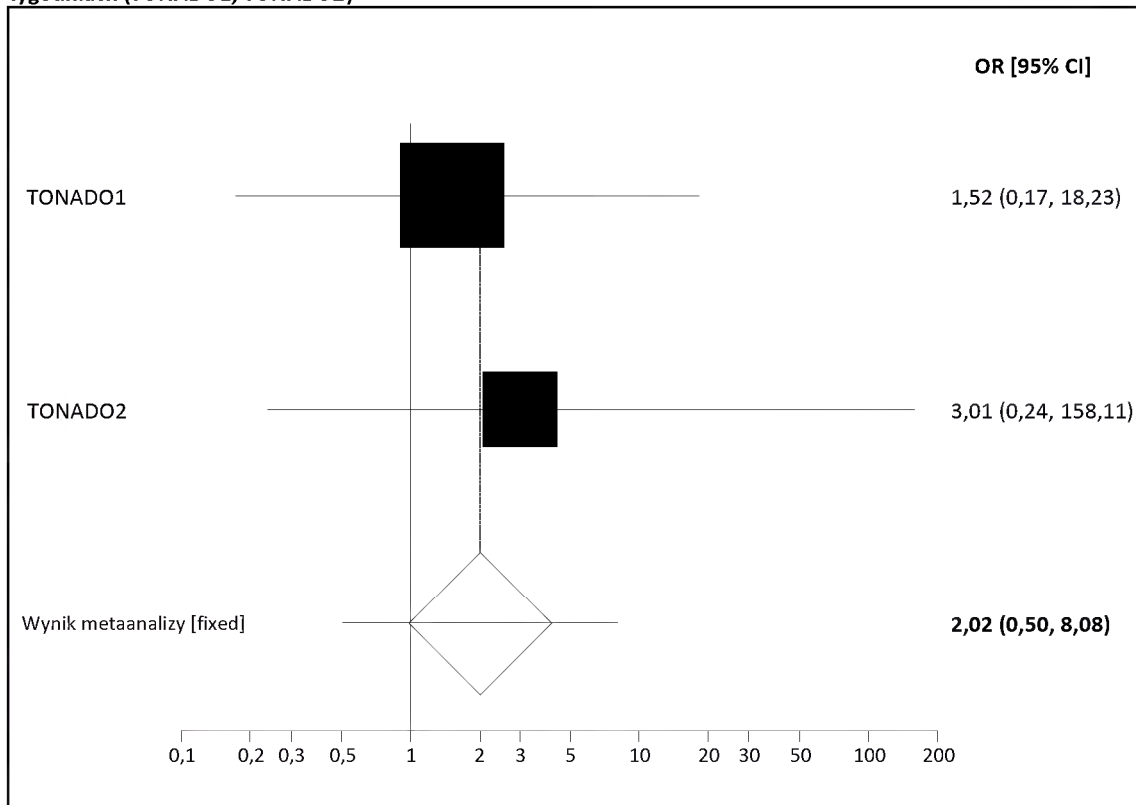


\*Obliczono metodą Peto

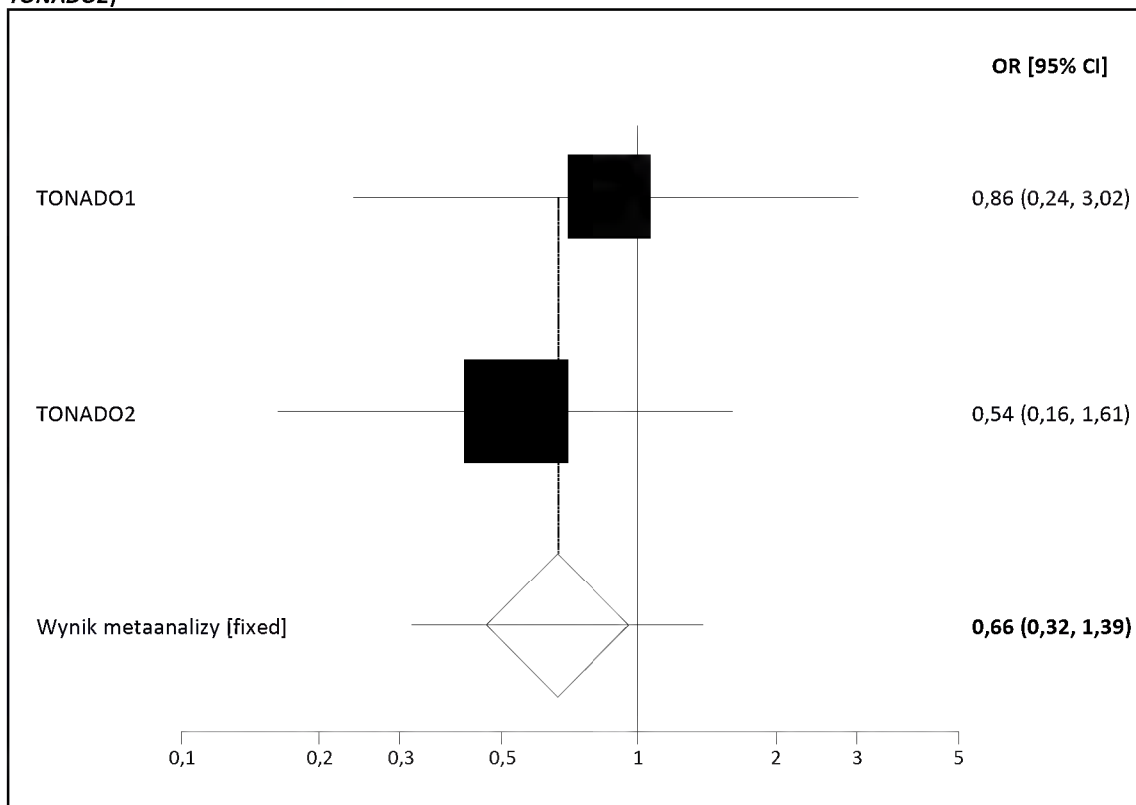
**Wykres 90. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych wymagających hospitalizacji (TONADO1, TONADO2)**



**Wykres 91. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych przedłużających hospitalizację po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2)**

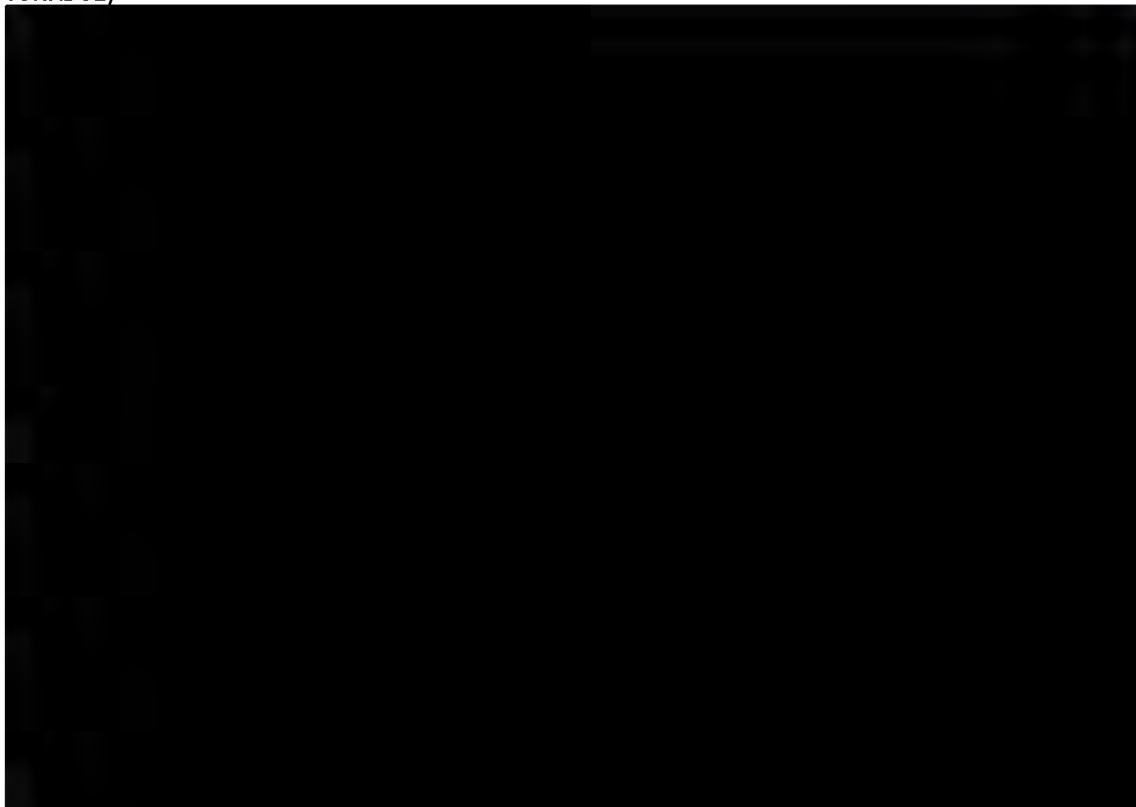


**Wykres 92. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia innych zdarzeń niepożądanych po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2)**

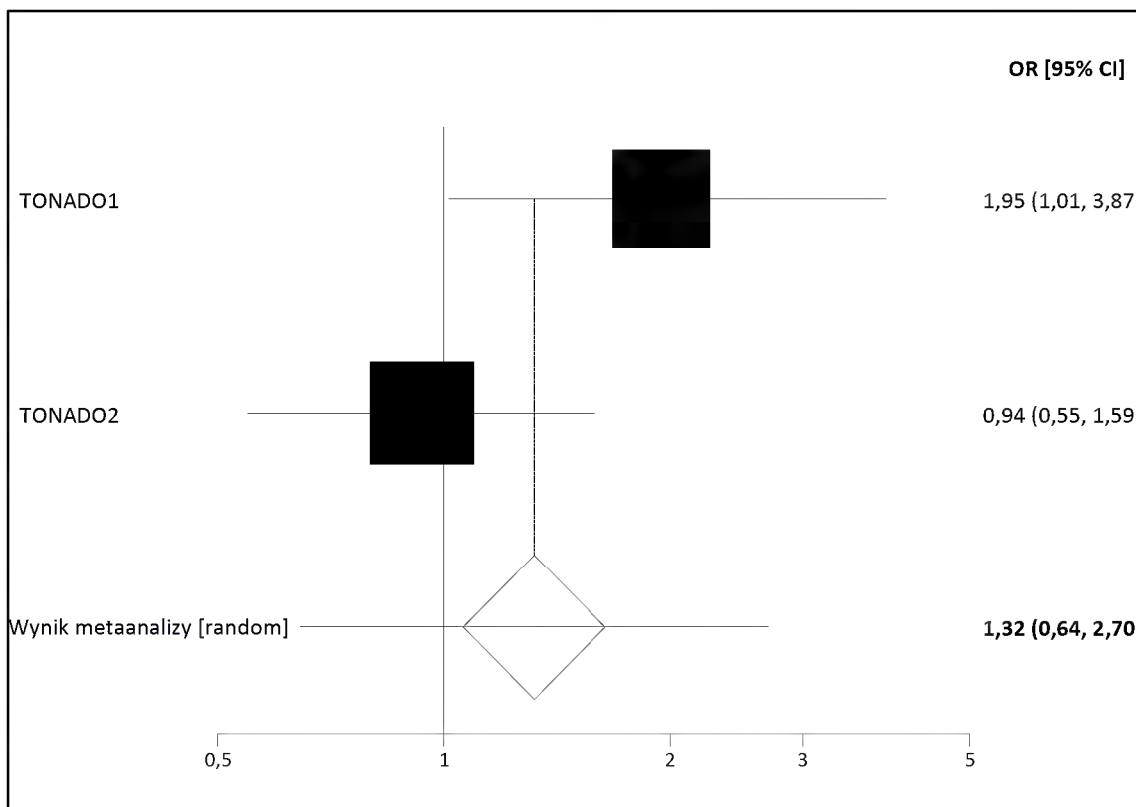


Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

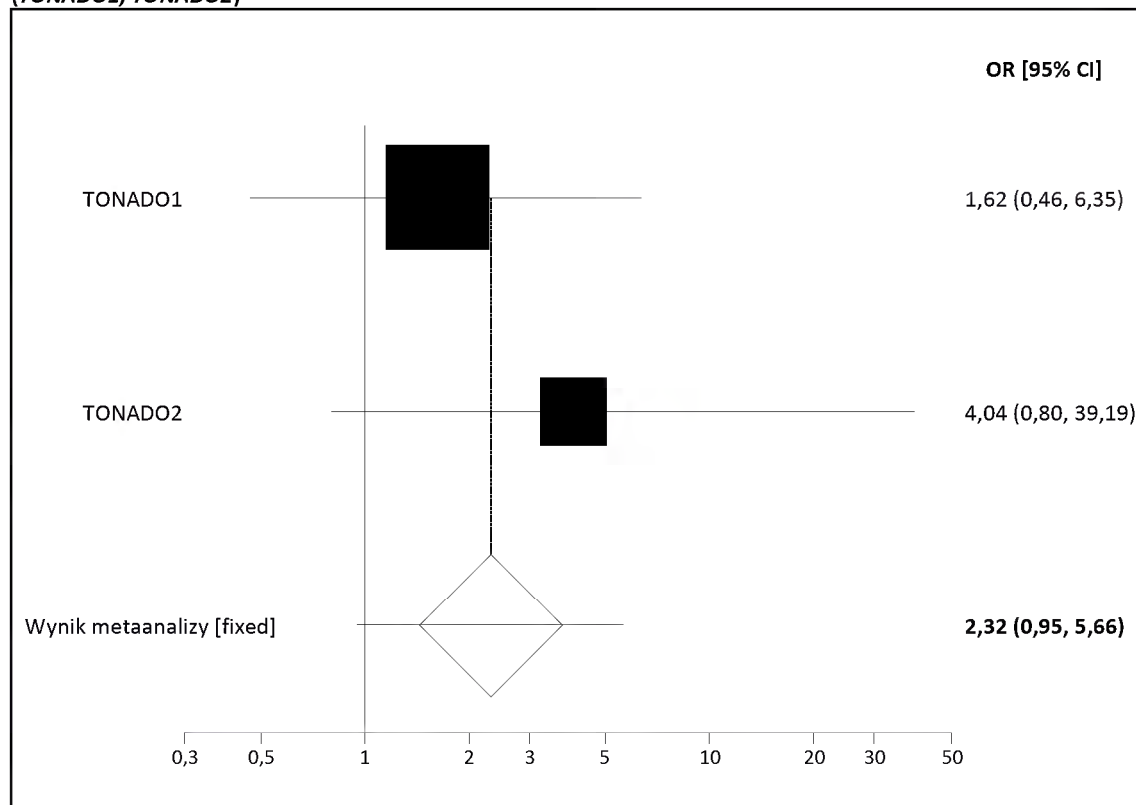
**Wykres 93. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2)**



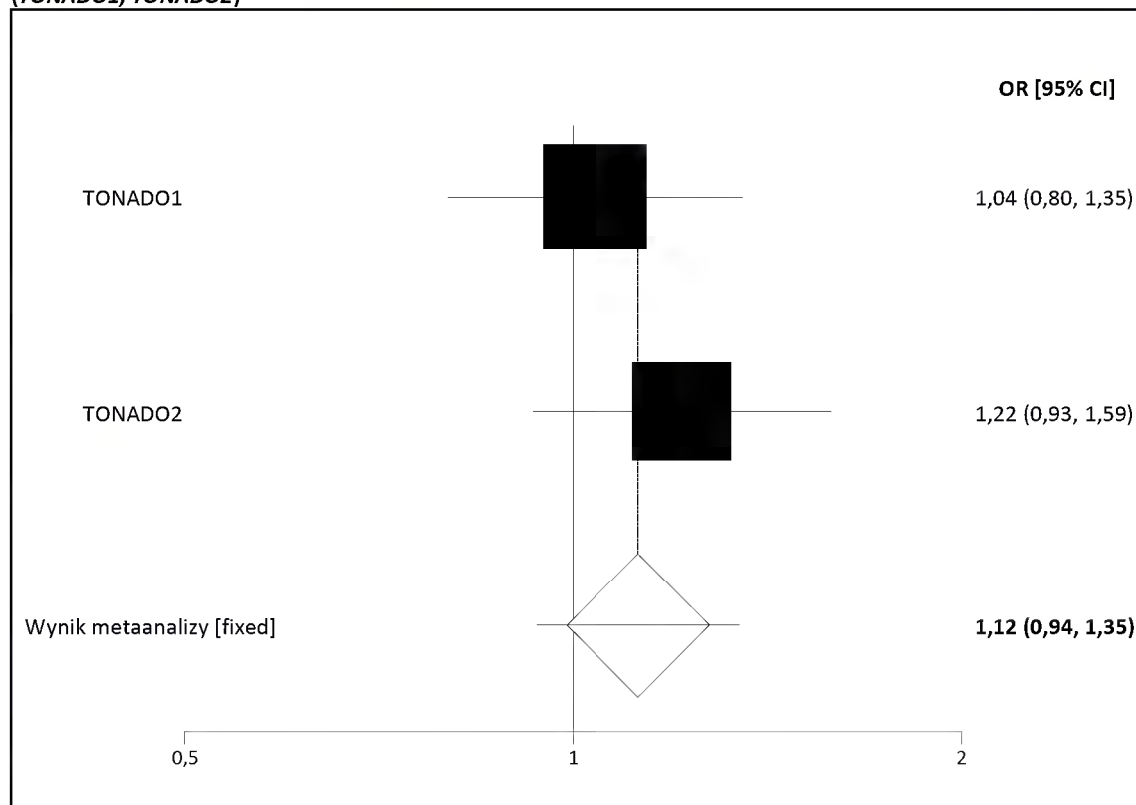
**Wykres 94. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia poważnych zaostżeń POChP po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2)**



**Wykres 95. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia poważnego zapalenia płuc po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2)**

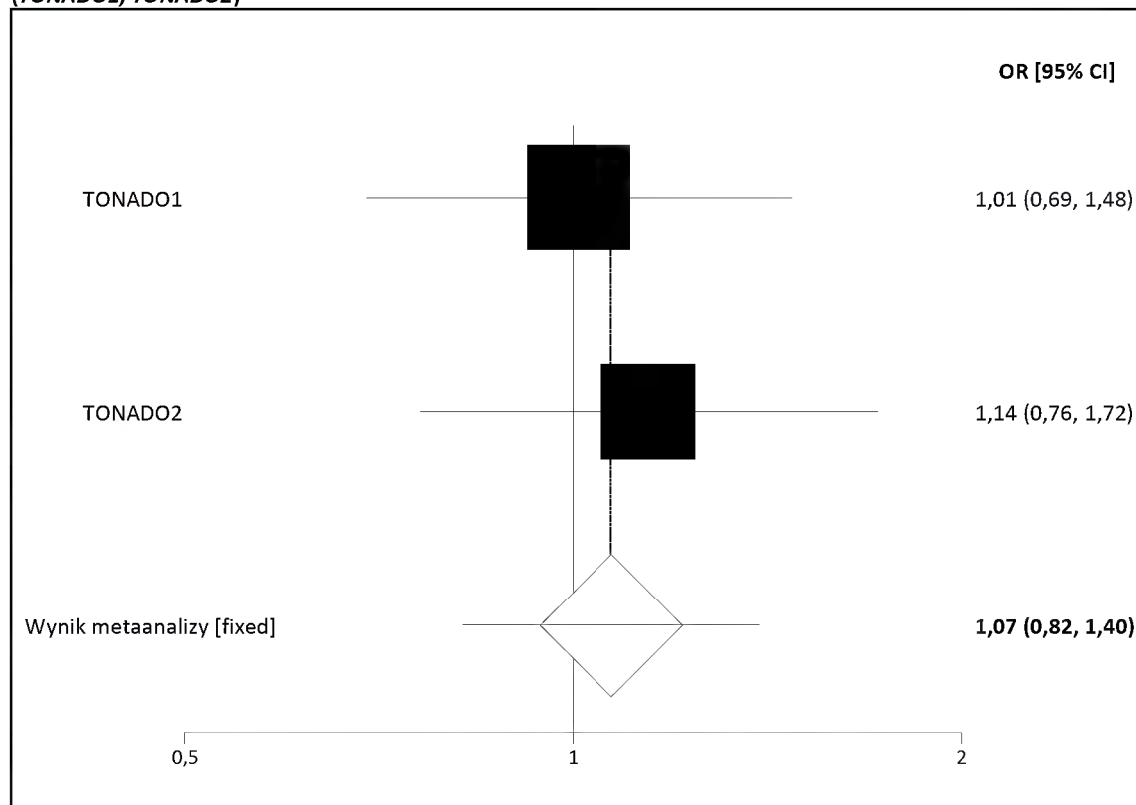


**Wykres 96. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia infekcji i zakażeń ogółem po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2)**

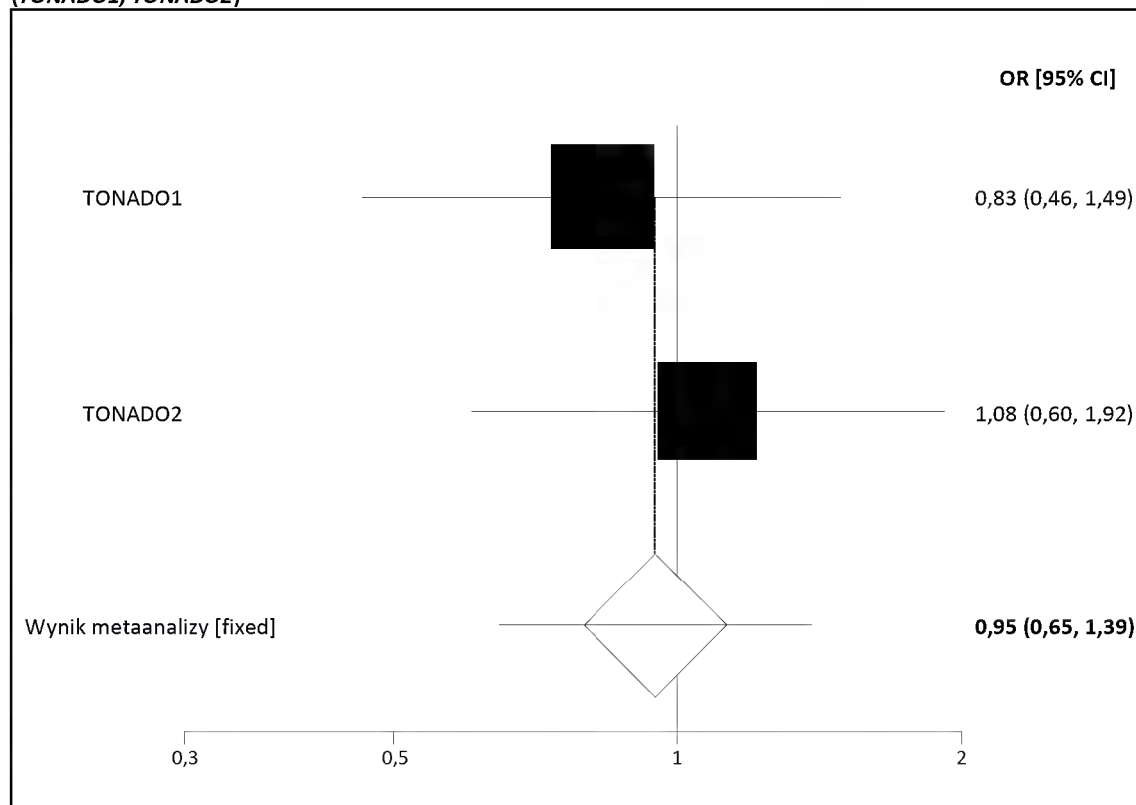




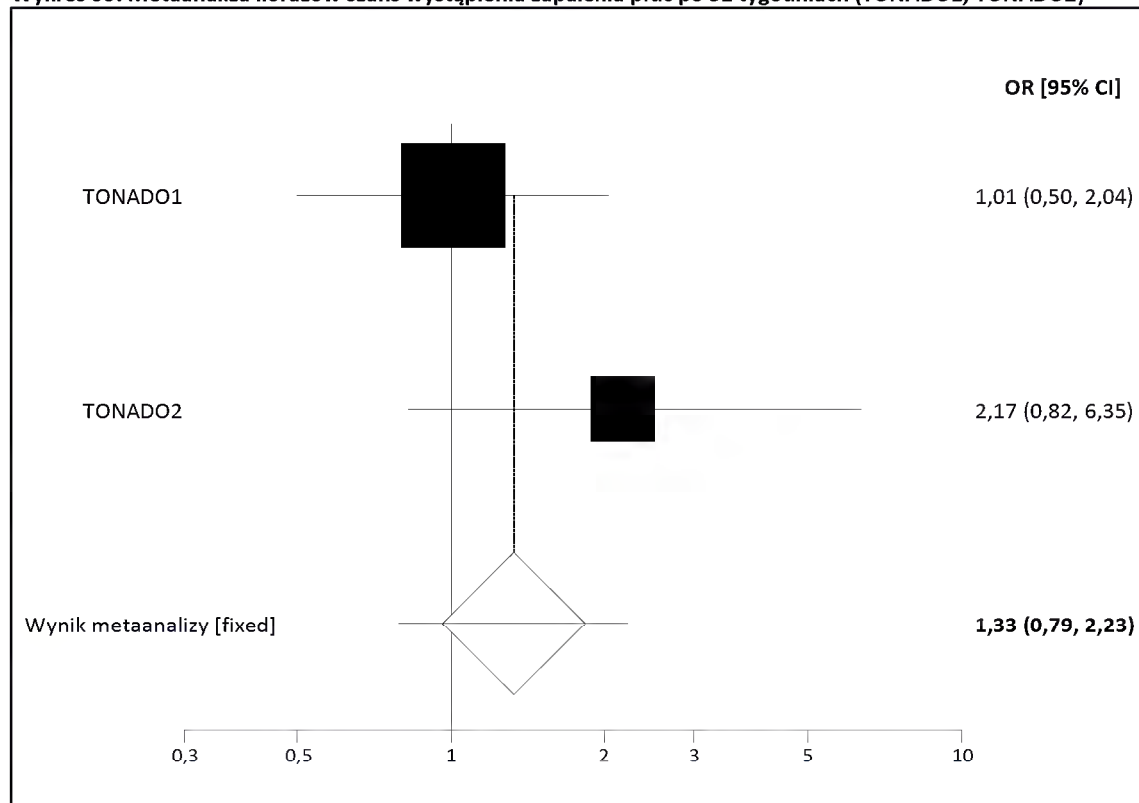
**Wykres 97. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia zapalenia nosa i gardła po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2)**



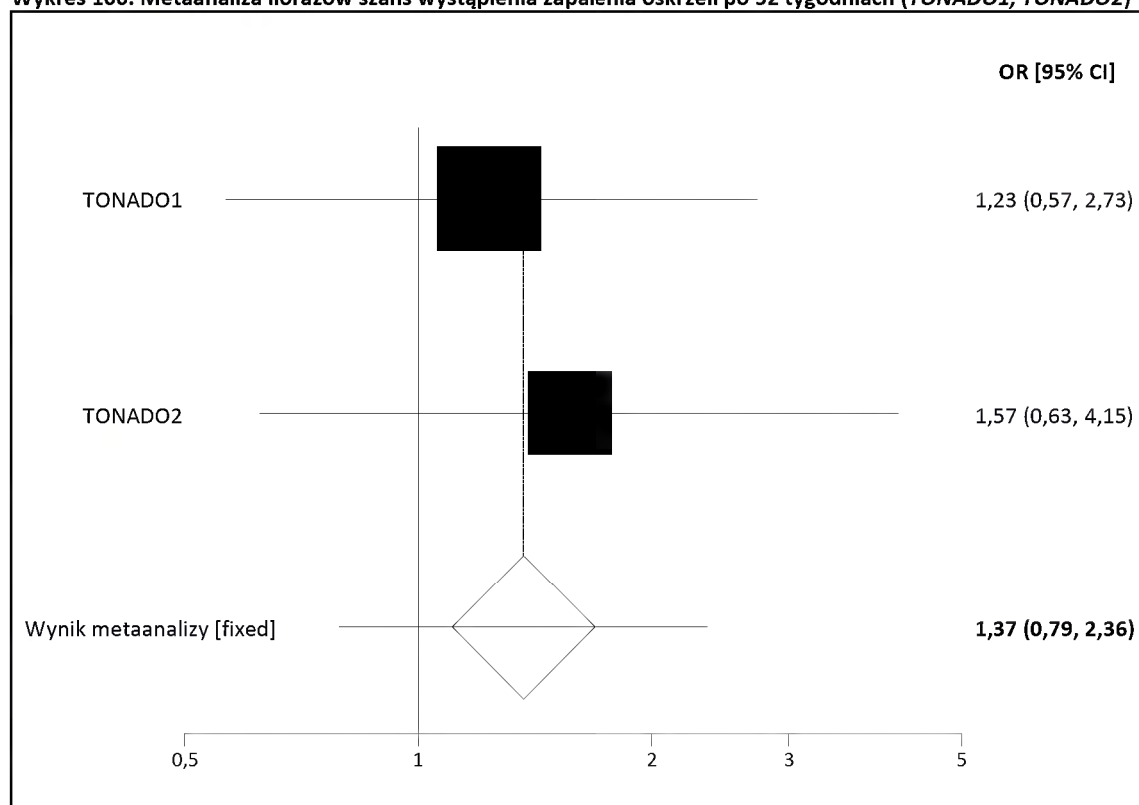
**Wykres 98. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2)**



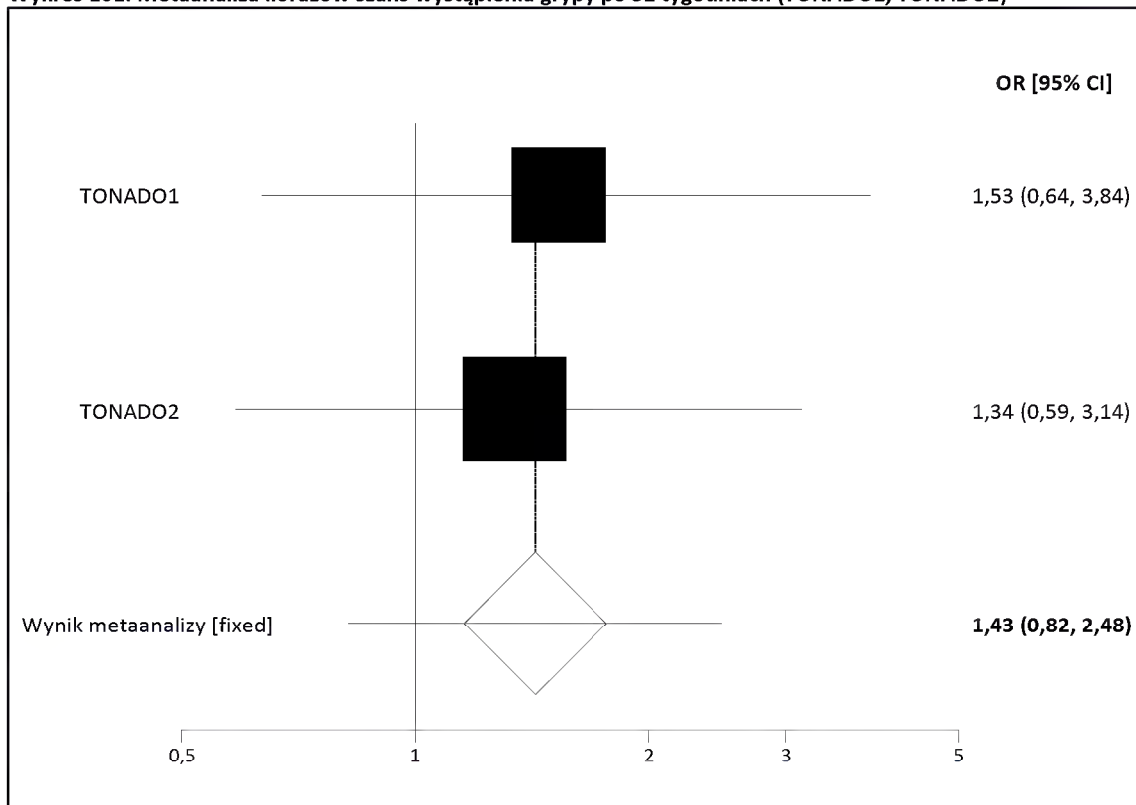
**Wykres 99. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia zapalenia płuc po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2)**



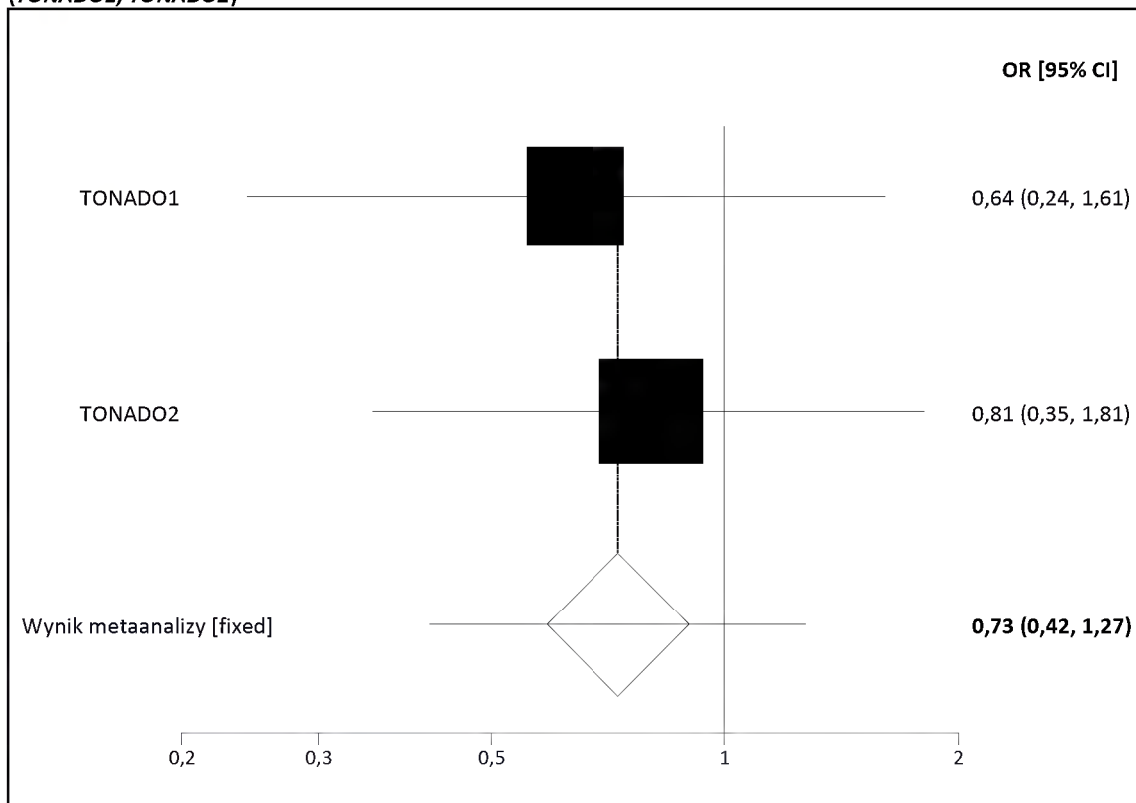
**Wykres 100. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia zapalenia oskrzeli po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2)**



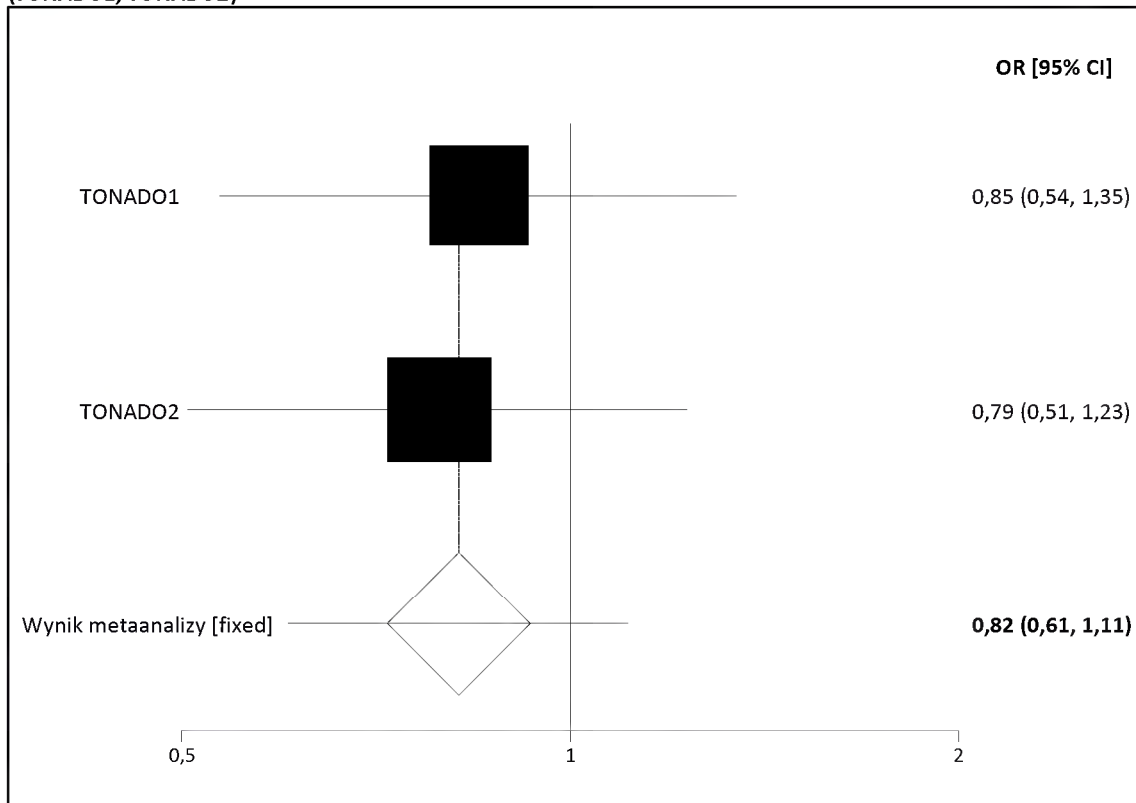
**Wykres 101. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia grypy po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2)**



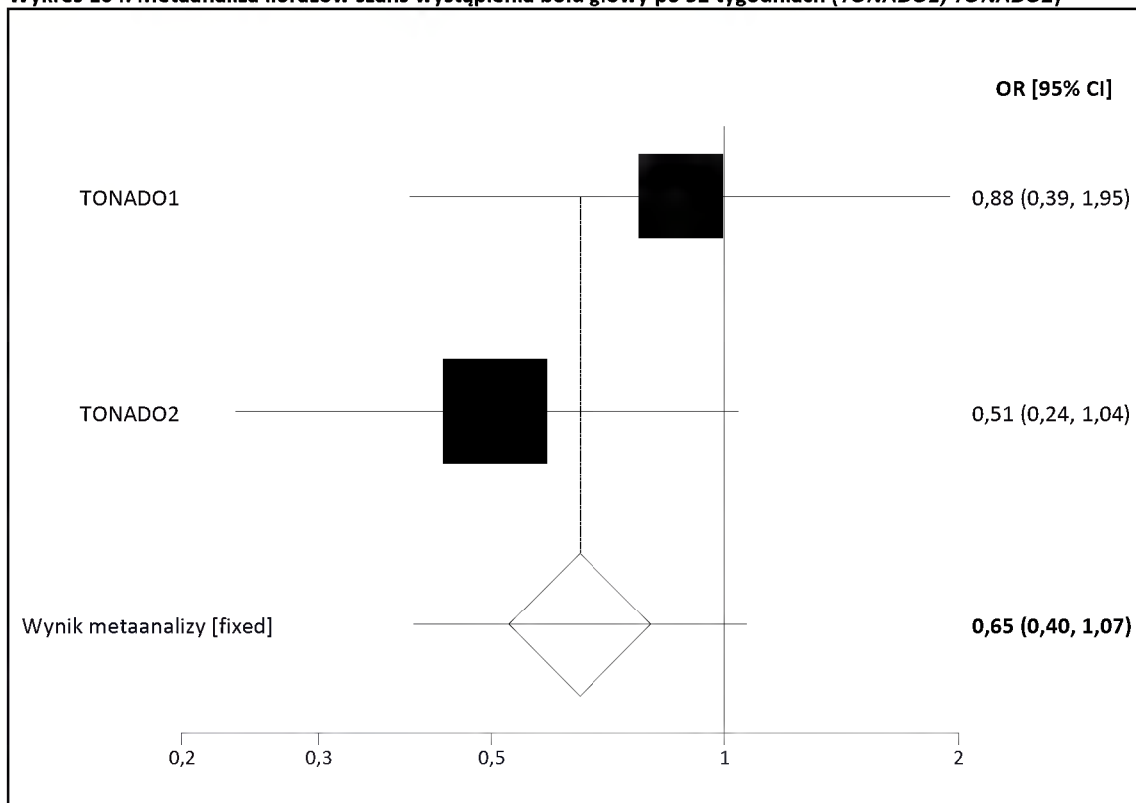
**Wykres 102. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia infekcji dróg moczowych po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2)**



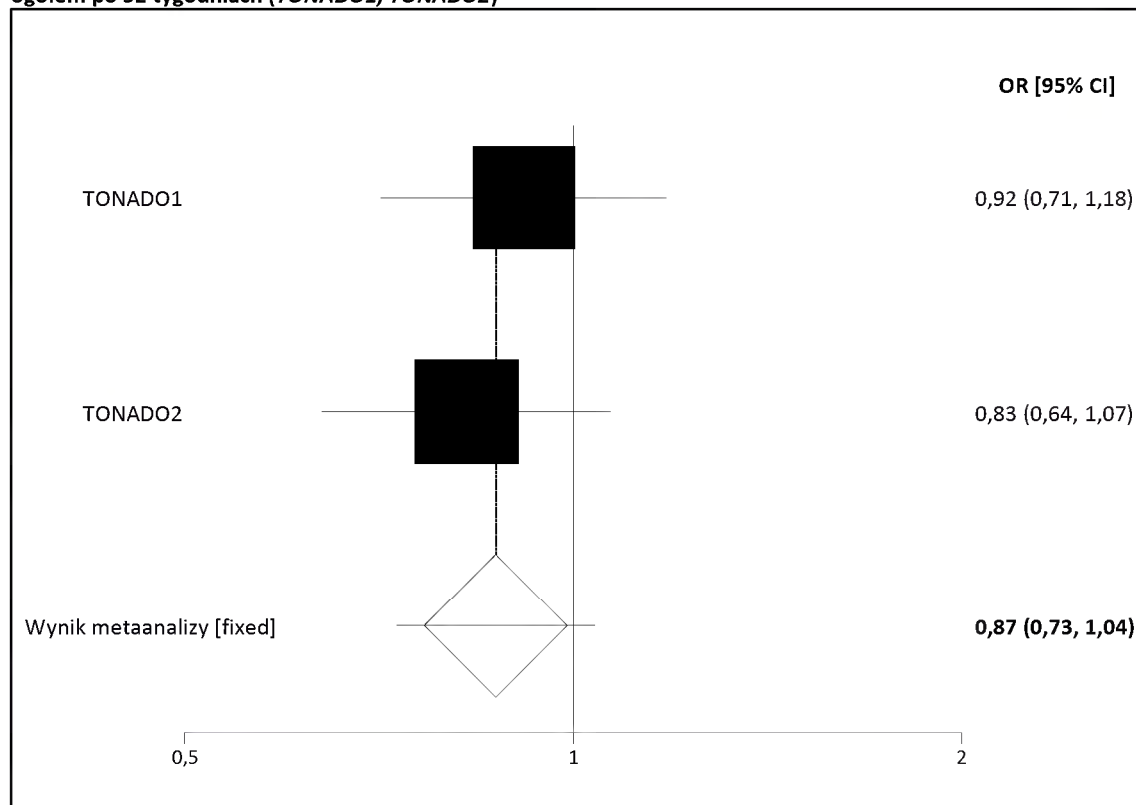
**Wykres 103. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia zaburzeń układu nerwowego ogółem po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2)**



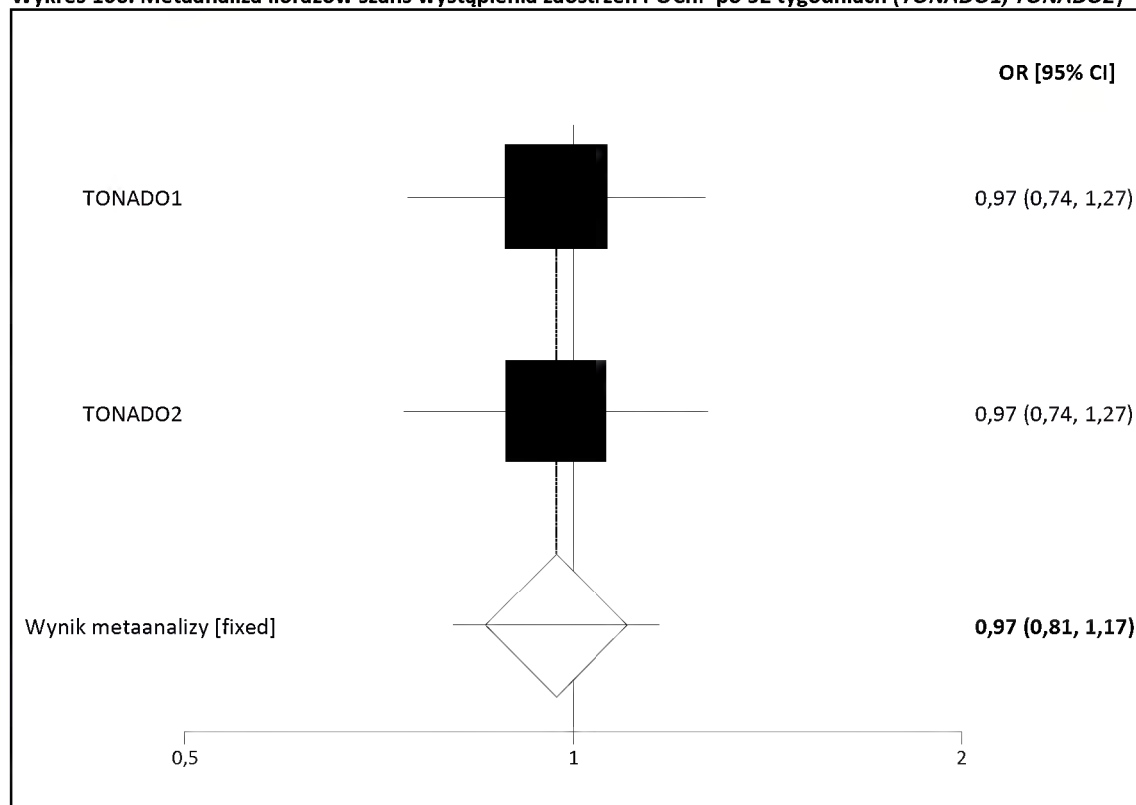
**Wykres 104. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia bólu głowy po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2)**



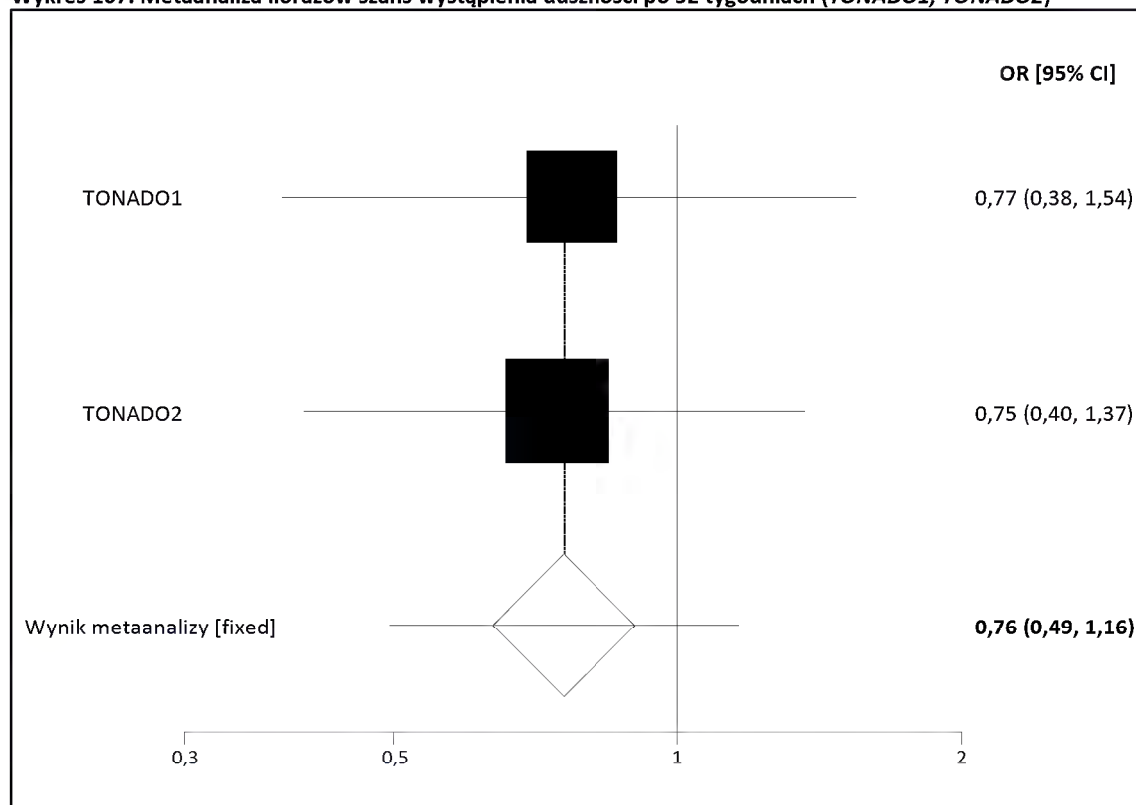
**Wykres 105. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2)**



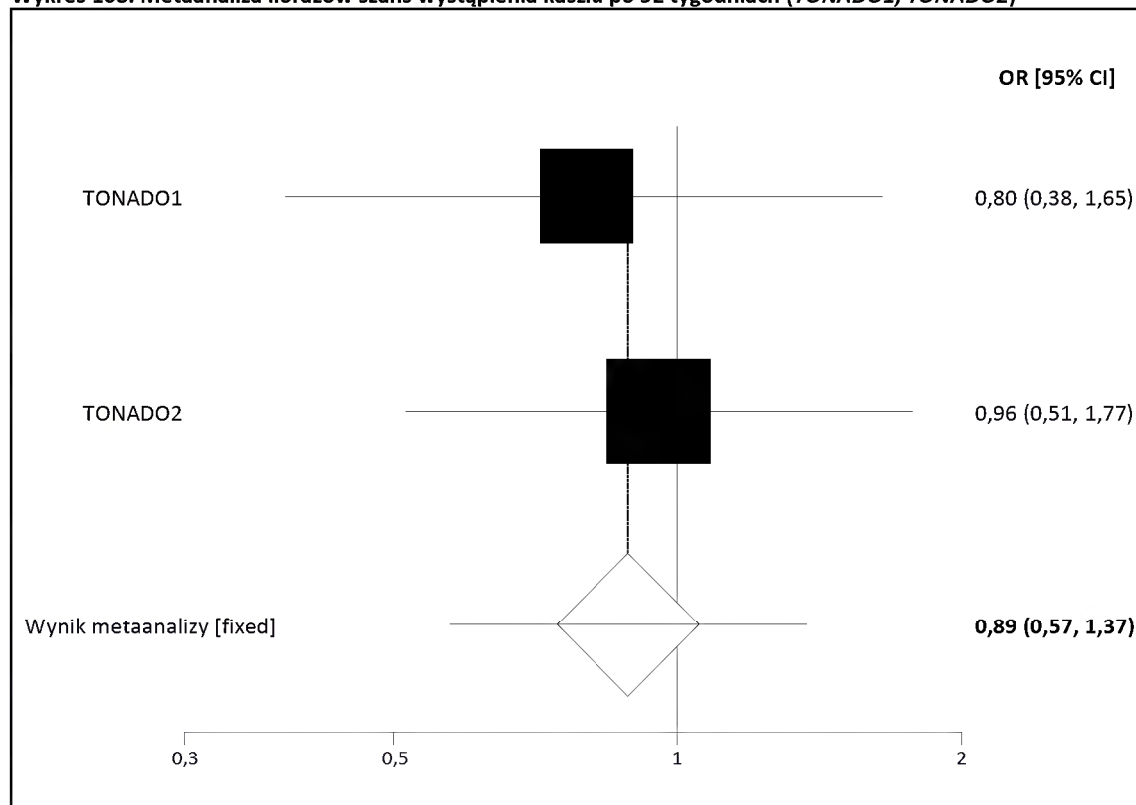
**Wykres 106. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia zaostrzeń POChP po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2)**



**Wykres 107. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia duszności po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2)**

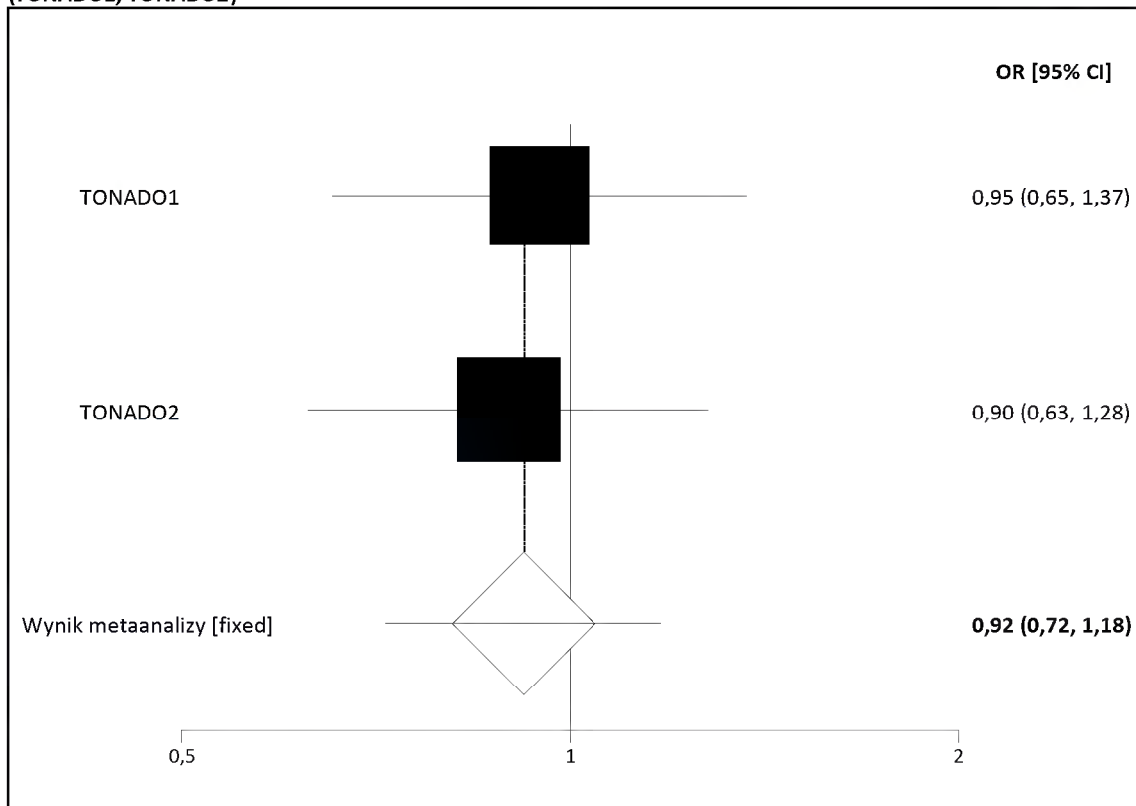


**Wykres 108. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia kaszlu po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2)**

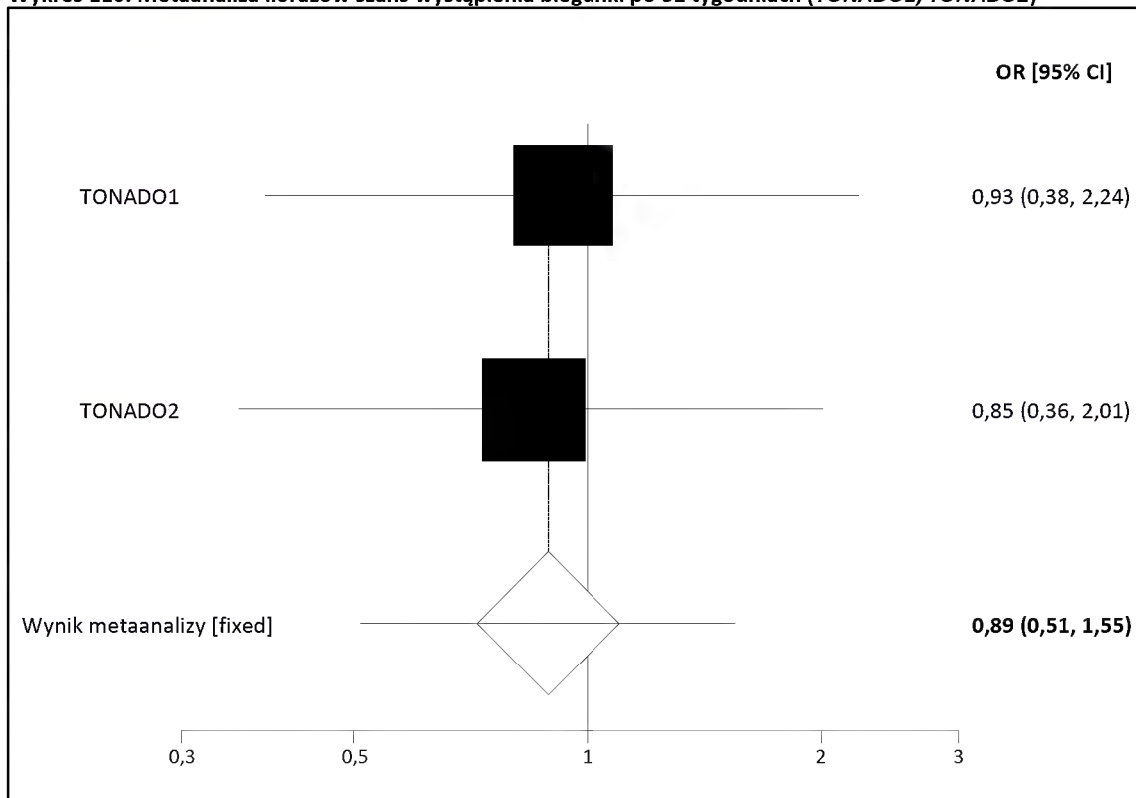




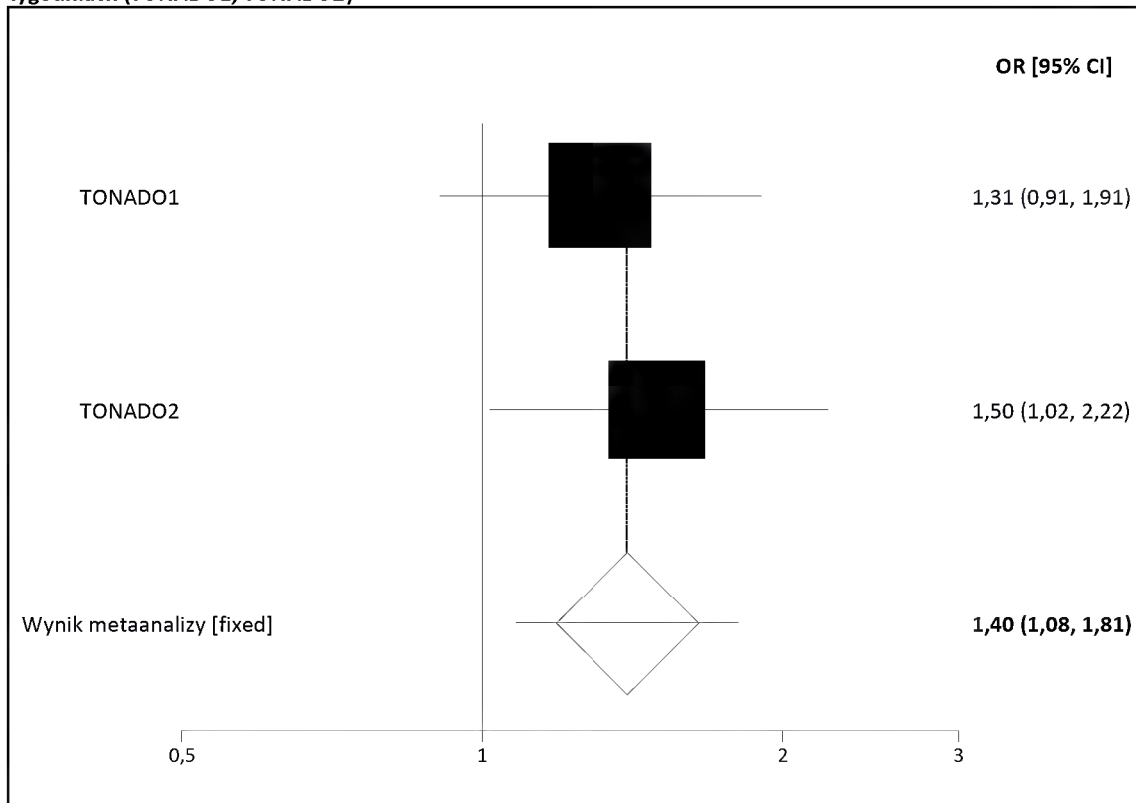
**Wykres 109. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia zaburzeń żołądka i jelit ogółem po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2)**



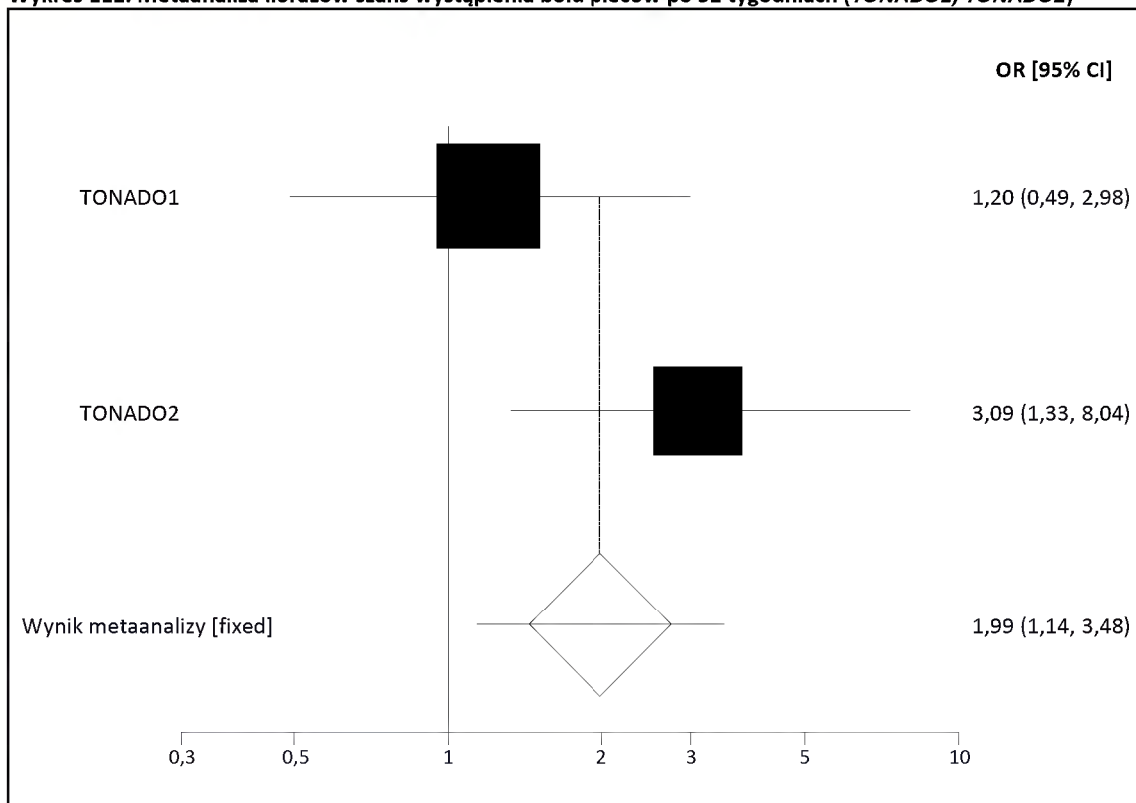
**Wykres 110. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia biegunki po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2)**



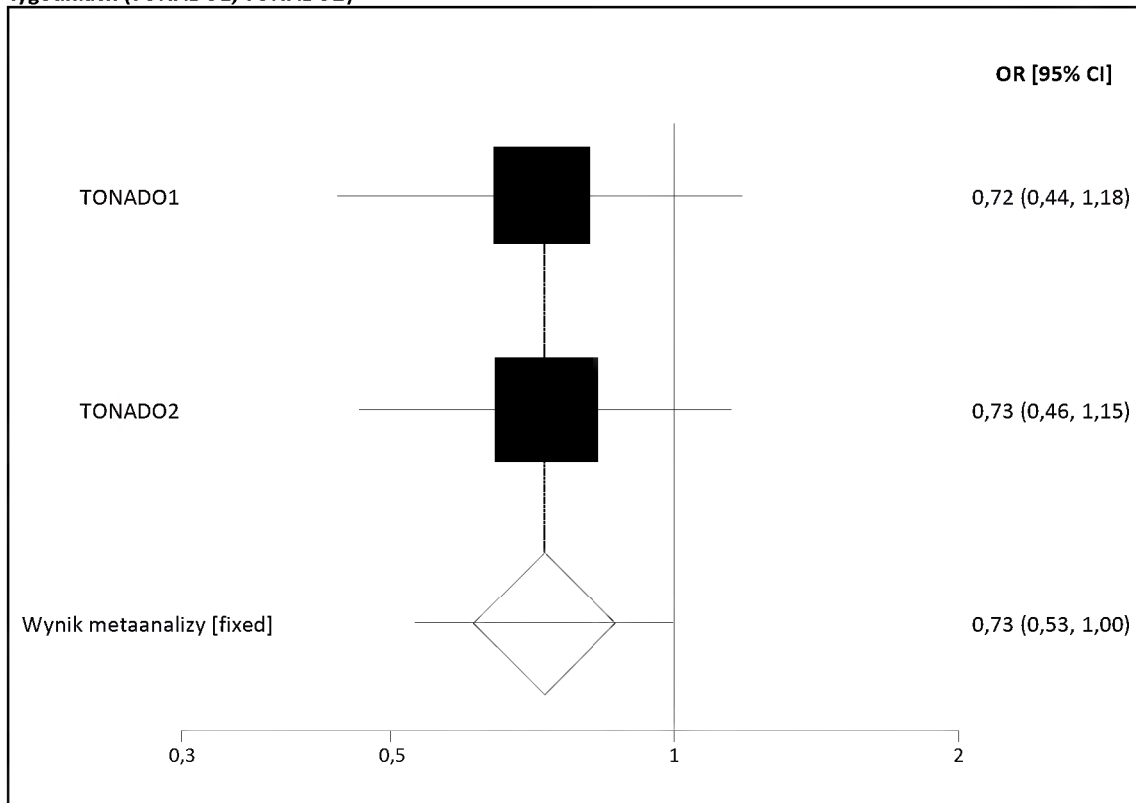
**Wykres 111. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej ogółem po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2)**



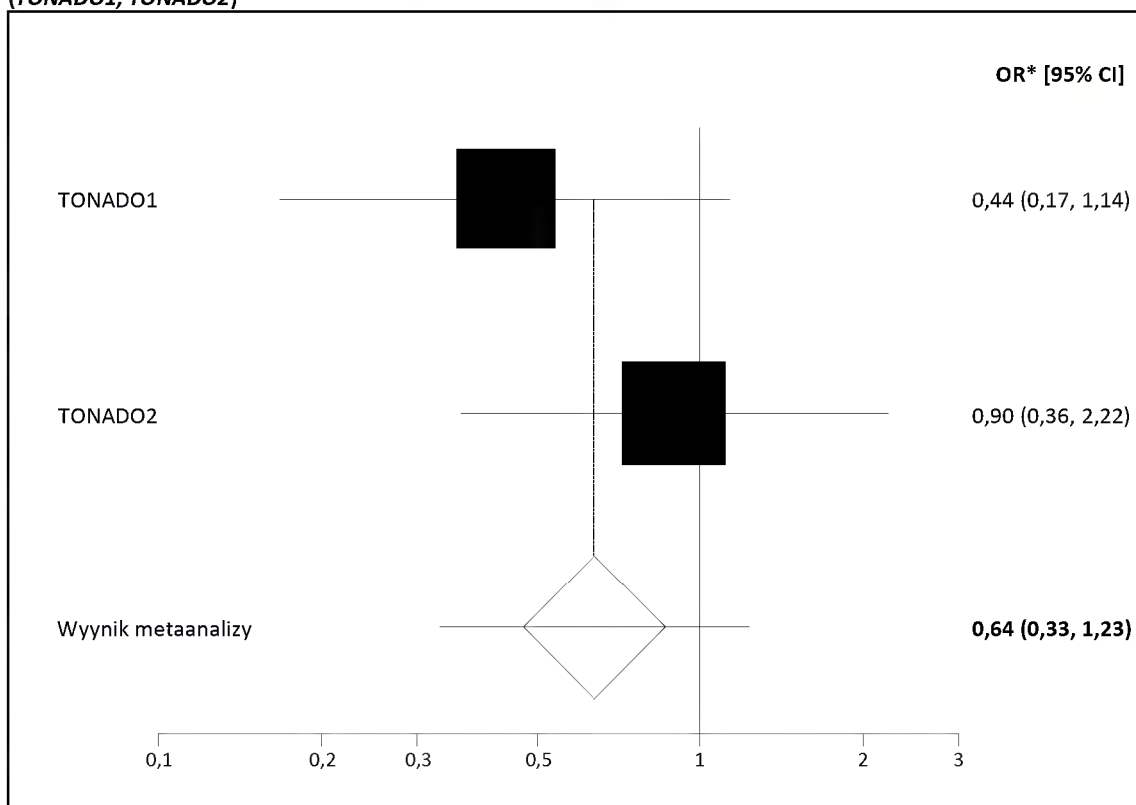
**Wykres 112. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia bólu pleców po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2)**



**Wykres 113. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania ogółem po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2)**

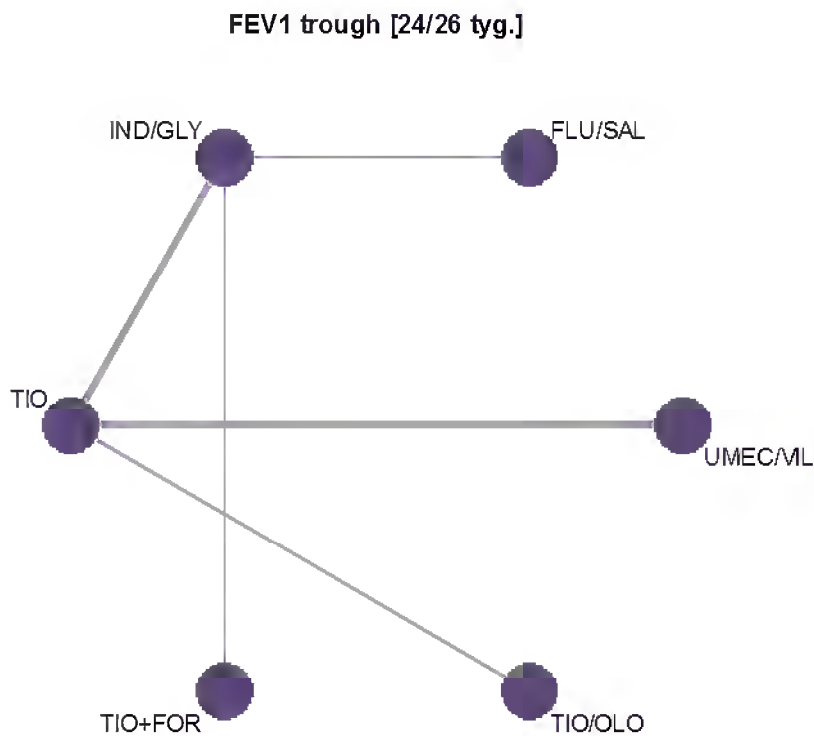
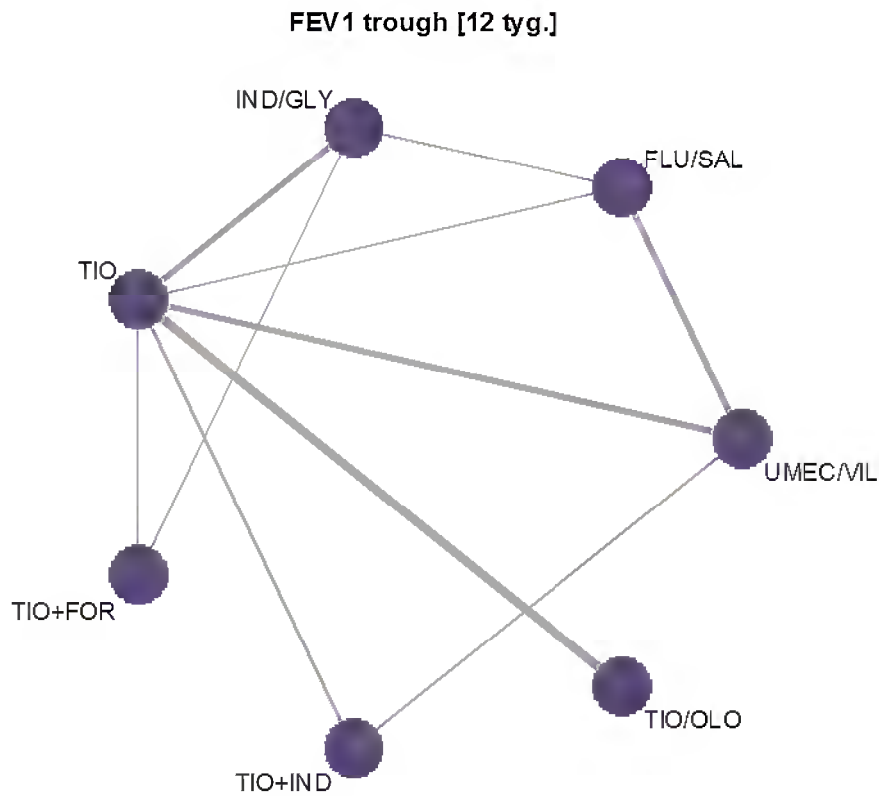


**Wykres 114. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia bólu w klatce piersiowej po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2)**

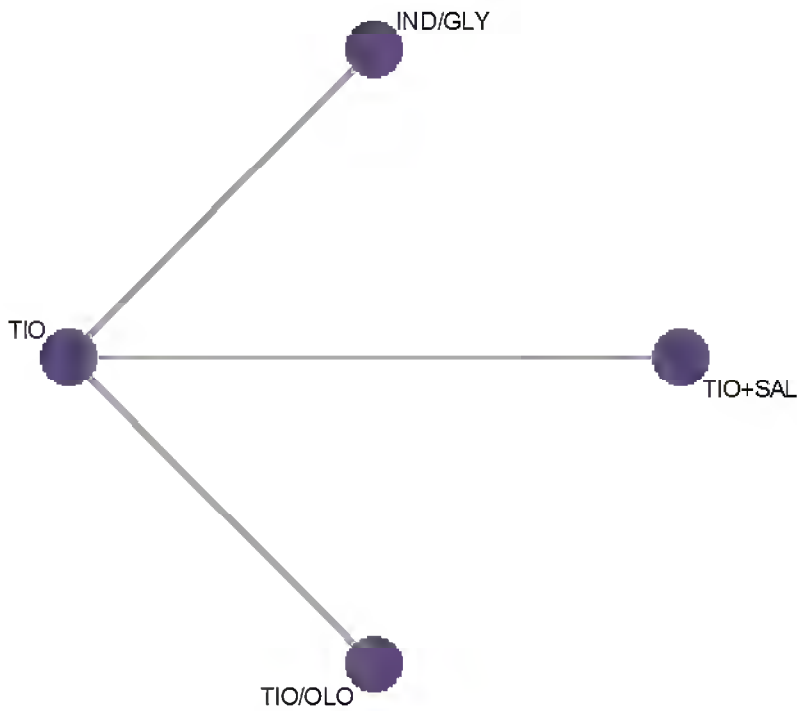


\*Obliczono metodą Peto

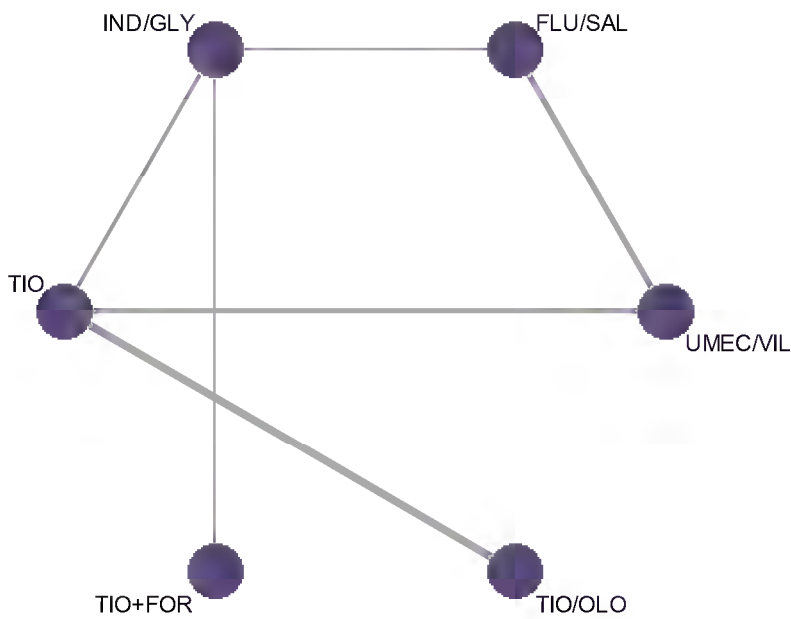
### 12.3. Sieci połączeń dla poszczególnych punktów analizy skuteczności klinicznej



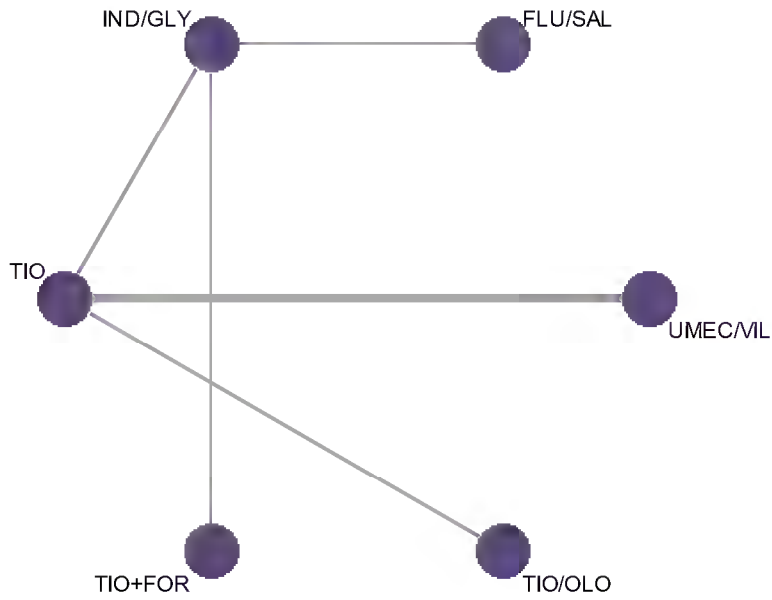
**FEV1 trough [52 tyg.]**



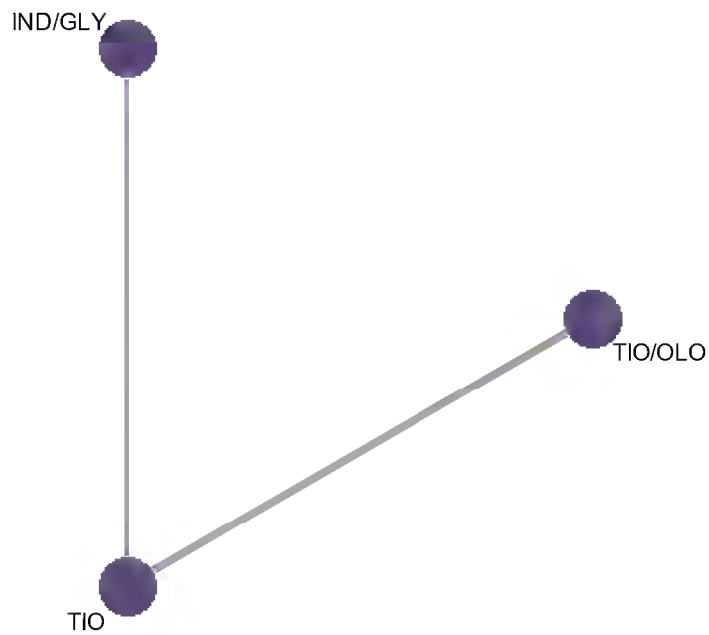
**FVC trough [12 tyg.]**



**FVC trough [24/26 tyg.]**

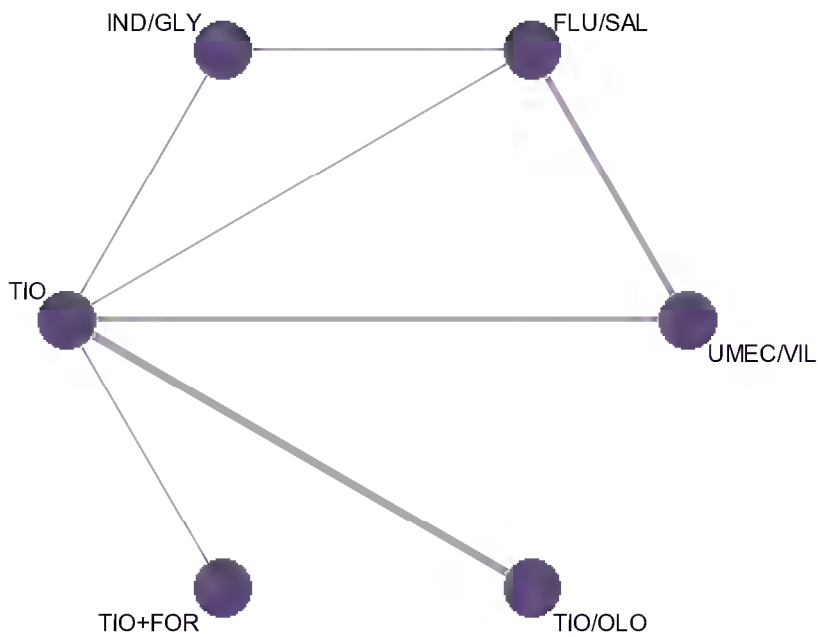


**FVC trough [52 tyg.]**

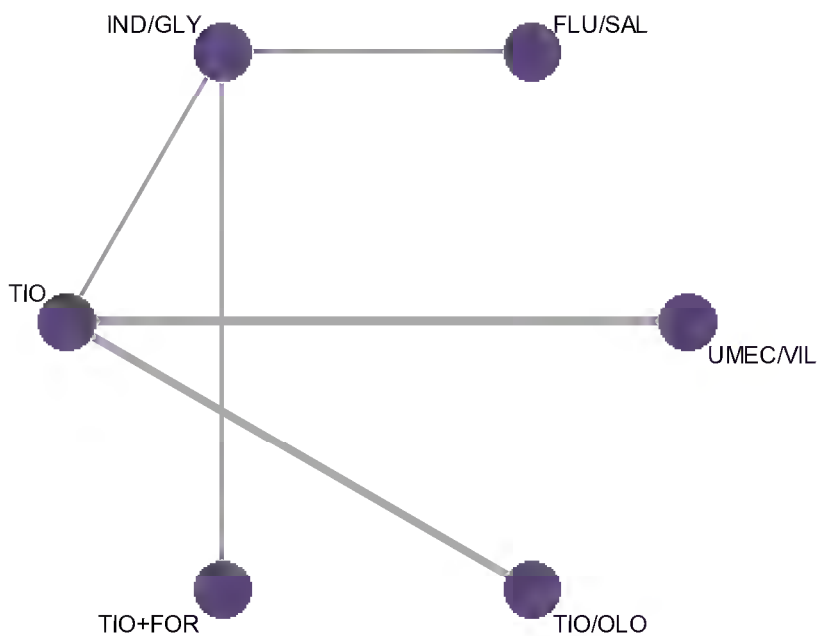




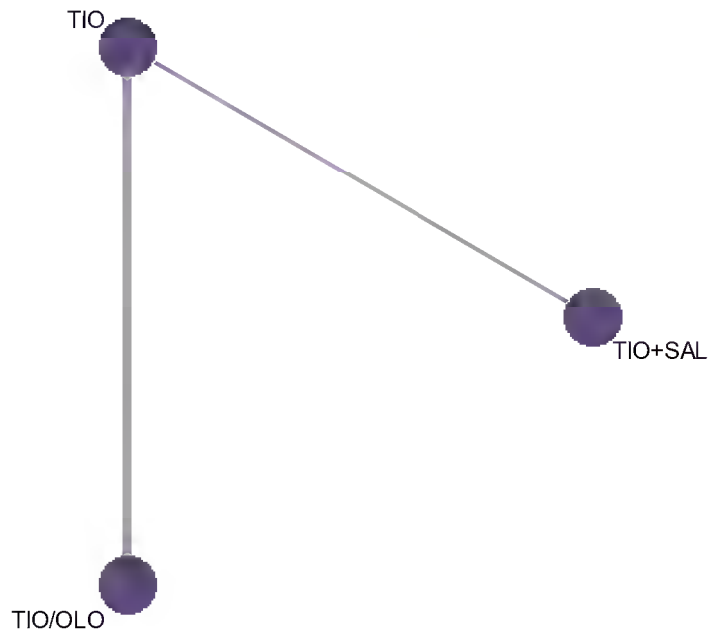
**Liczba punktów w skali TDI [12 tyg.]**



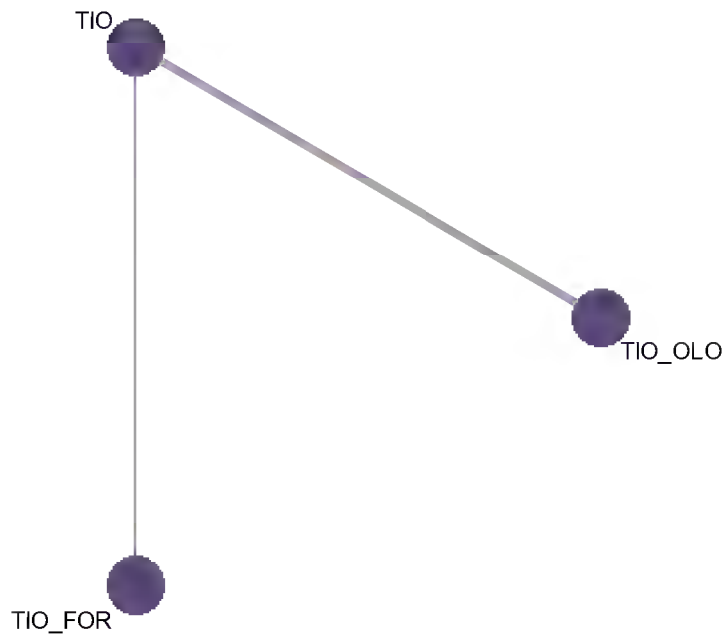
**Liczba punktów w skali TDI [24/26 tyg.]**



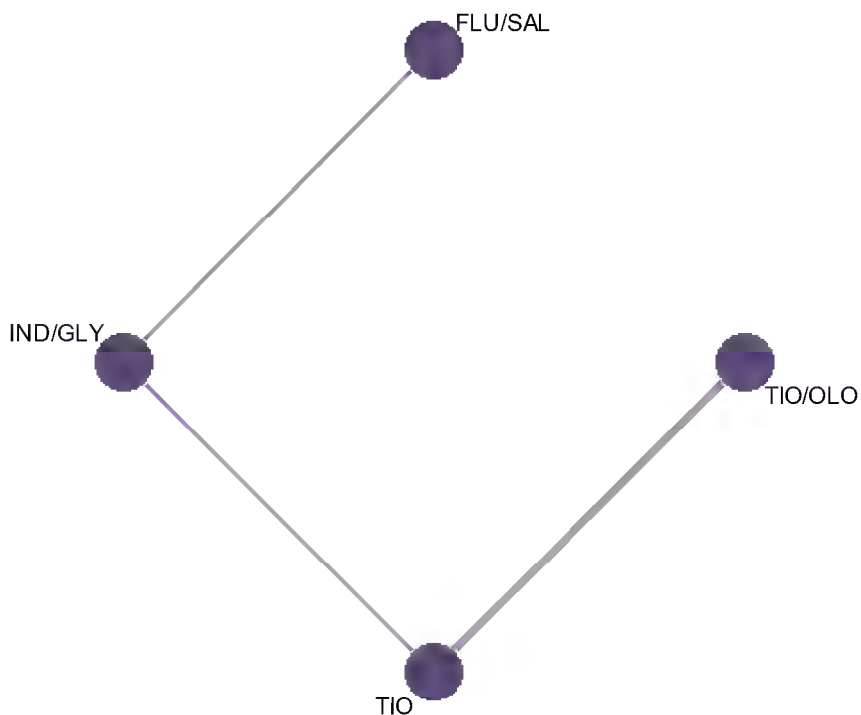
**Liczba punktów w skali TDI [52 tyg.]**



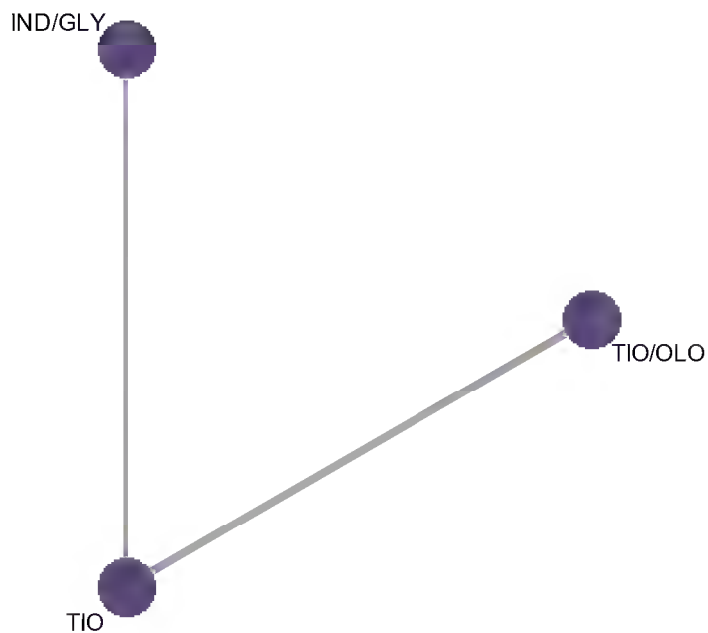
**Średnie zużycie leków ratunkowych w ciągu dnia [12 tyg.]**



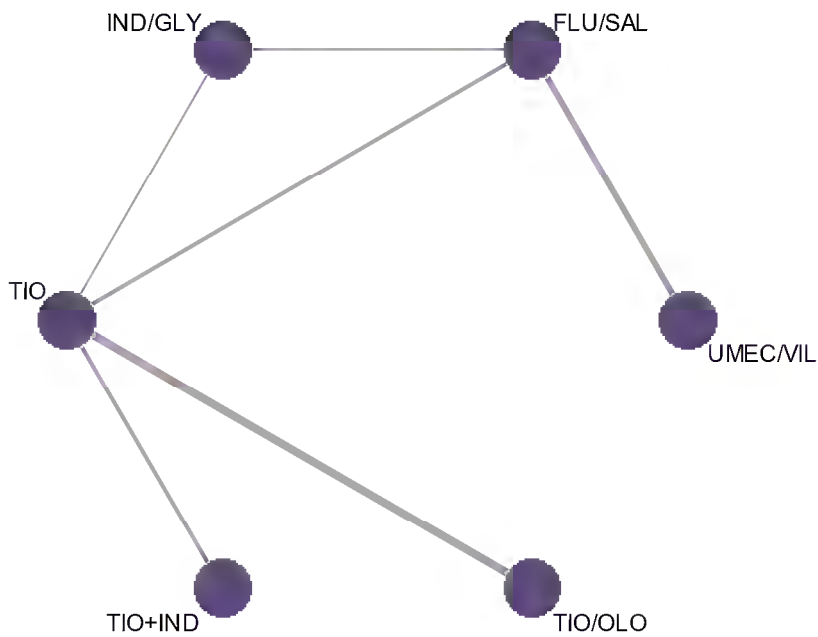
**Średnie zużycie leków ratunkowych w ciągu dnia [24/26 tyg.]**



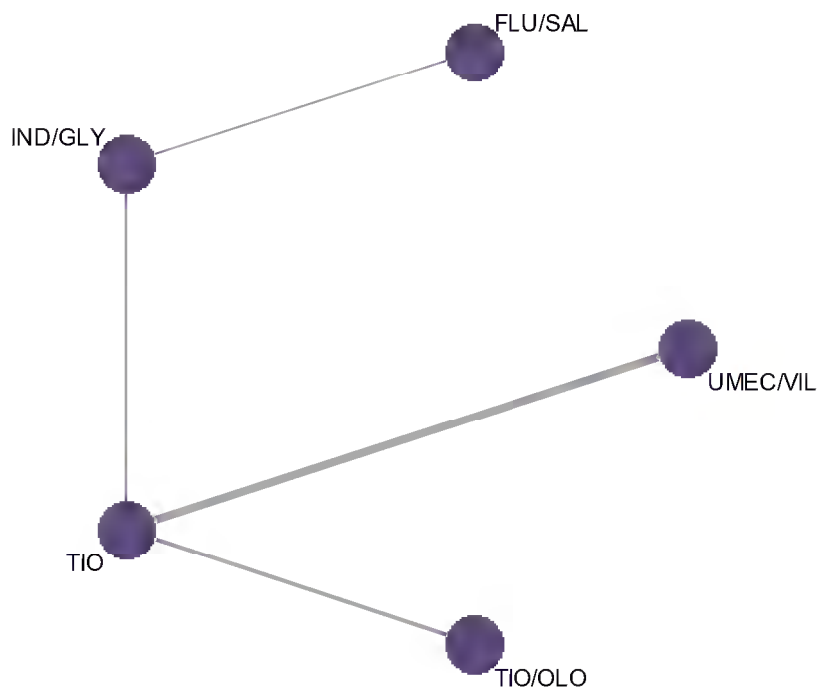
**Średnie zużycie leków ratunkowych w ciągu nocy [24/26 tyg.]**



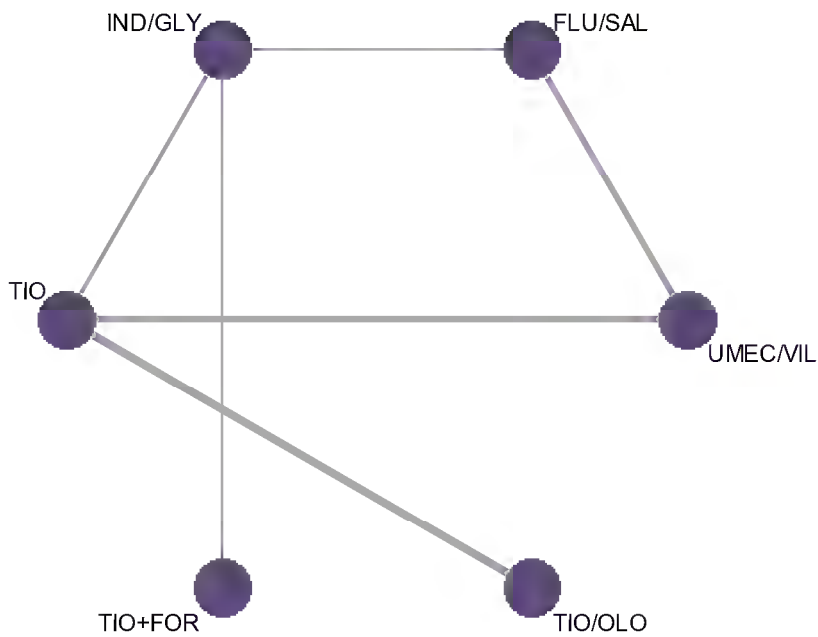
**Średnie zużycie leków ratunkowych w ciągu doby [12 tyg.]**



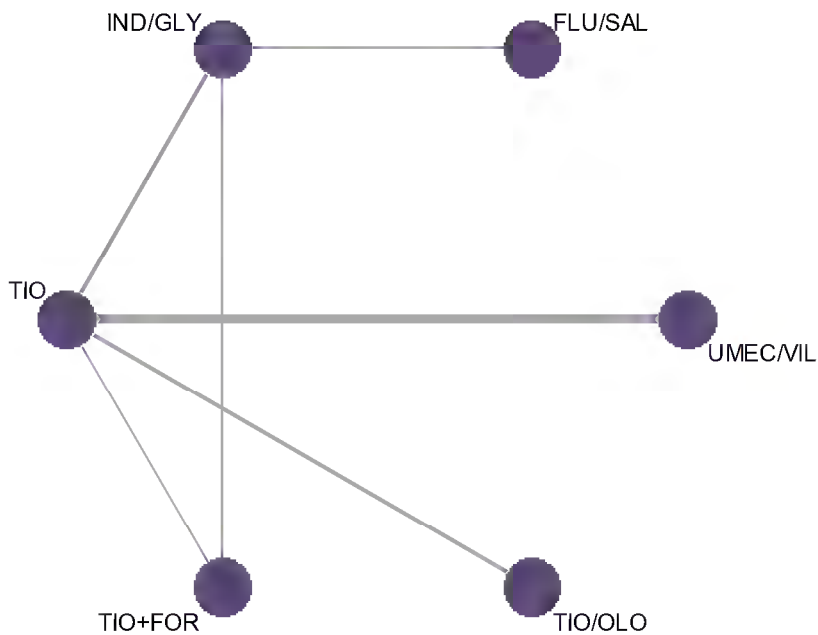
**Średnie zużycie leków ratunkowych w ciągu doby [24/26 tyg.]**



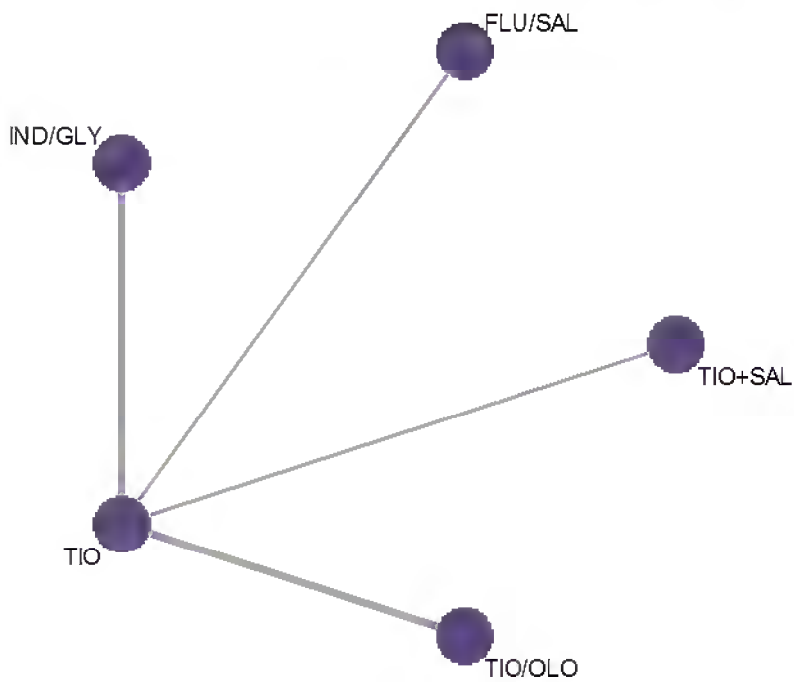
**Poprawa jakości życia w skali SGRQ (ogółem) [12 tyg.]**



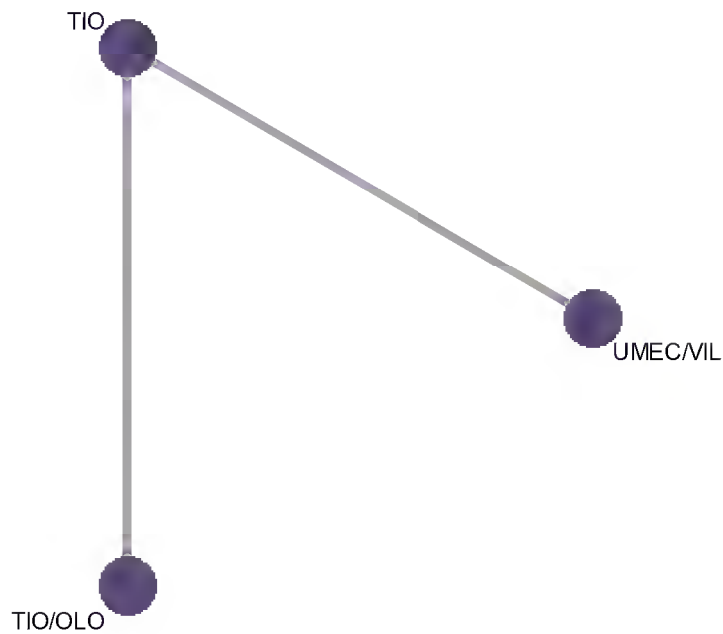
**Poprawa jakości życia w skali SGRQ (ogółem) [24/26 tyg.]**



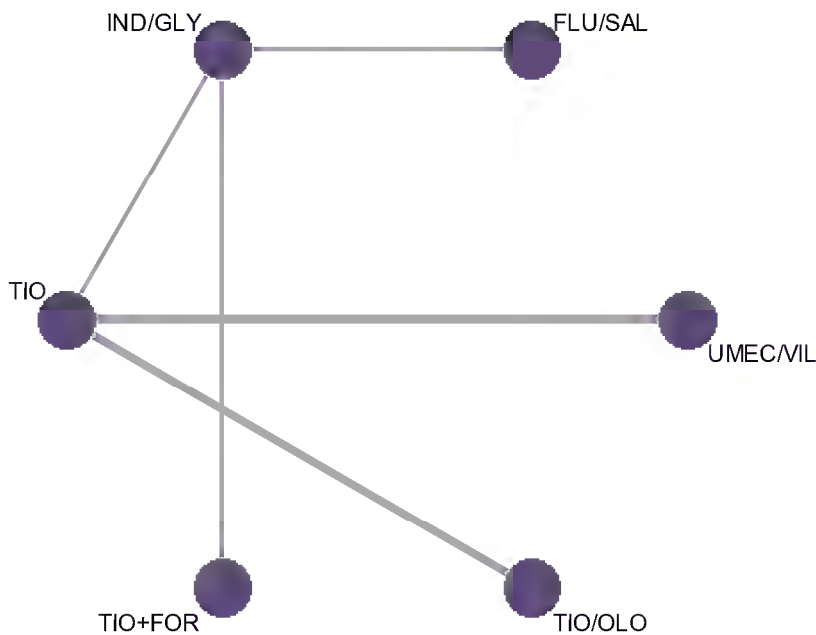
**Poprawa jakości życia w skali SGRQ (ogółem) [52/56 tyg.]**



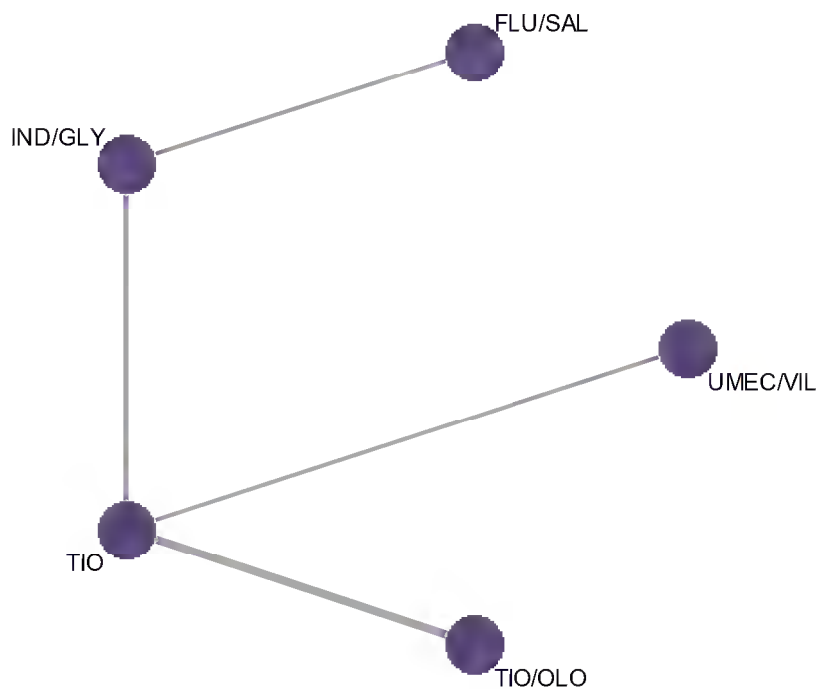
**Poprawa oceny stopnia duszności w skali TDI [12 tyg.]**



**Poprawa oceny stopnia duszności w skali TDI [24/26 tyg.]**

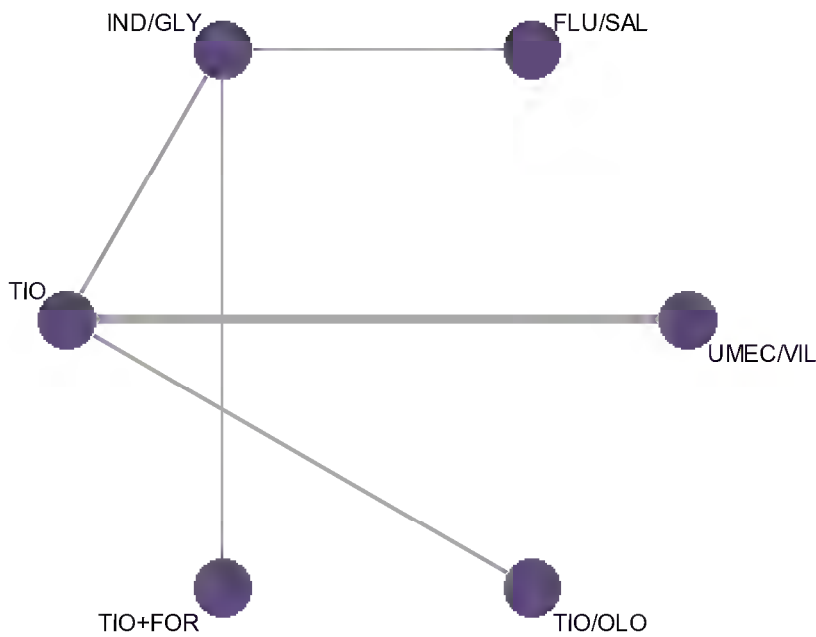


**Częstość uzyskiwania istotnej klinicznie poprawy jakości życia (SGRQ) [12 tyg.]**

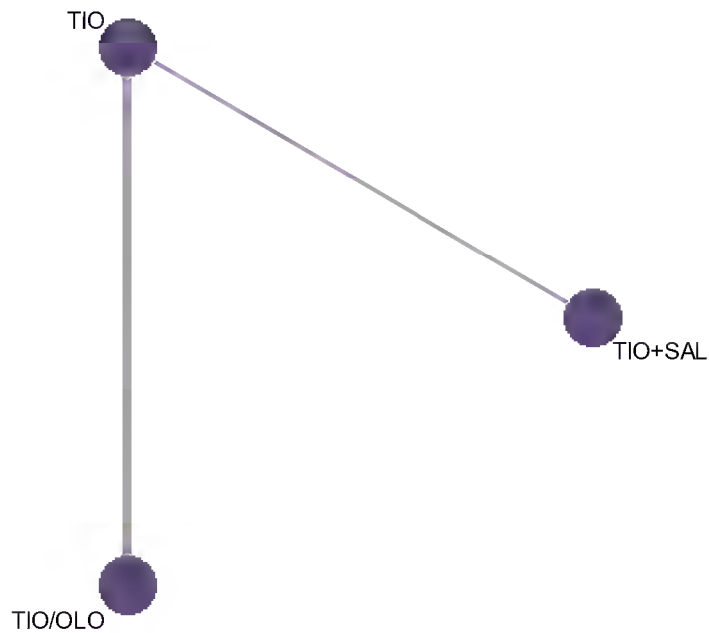




**Częstość uzyskiwania istotnej klinicznie poprawy jakości życia (SGRQ) [24/26 tyg.]**



**Liczba pacjentów z zaostrzeniem POChP w ciągu roku [52 tyg.]**



## 12.4. Modele zastosowane w MTC

### Model efektów losowych dla danych ciągłych

```

model {
  # Likelihood for arm-based data
  ## OMITTED
  # Likelihood for contrast-based data (univariate for 2-arm trials)
  for(i in (ns.a + 1):(ns.a + ns.r2)) {
    m[i,2] ~ dnorm(delta[i,2], prec[i,2])
    prec[i,2] <- pow(e[i,2], -2)
  }
  # Likelihood for contrast-based data (multivariate for multi-arm trials)
  ## OMITTED

  # Random effects model
  for (i in 1:ns) {
    # Study-level relative effects
    w[i, 1] <- 0
    delta[i, 1] <- 0
    for (k in 2:na[i]) { # parameterize multi-arm trials using a trick to avoid dnorm
      delta[i, k] ~ dnorm(md[i, k], taud[i, k])
      md[i, k] <- d[t[i, 1], t[i, k]] + sw[i, k]
      taud[i, k] <- tau.d * 2 * (k - 1) / k
      w[i, k] <- delta[i, k] - (d[t[i, 1], t[i, k]])
      sw[i, k] <- sum(w[i, 1:k-1]) / (k - 1)
    }
  }

  # Random effects variance prior
  sd.d ~ dunif(0, om.scale) #om.scale=maximum of ML estimators of the single-study relative effects over
  all pairs of treatments and all studies of the network
  tau.d <- pow(sd.d, -2)

  # Relative effect matrix
  d[1, 1] <- 0
  d[1, 2] <- -d.TIO.FLU_SAL + d.TIO.IND_GLY
  d[1, 3] <- -d.TIO.FLU_SAL
  d[1, 4] <- -d.TIO.FLU_SAL + d.TIO.TIO_FOR
  d[1, 5] <- -d.TIO.FLU_SAL + d.TIO.TIO_IND
  d[1, 6] <- -d.TIO.FLU_SAL + d.TIO.TIO_OLO
  d[1, 7] <- -d.TIO.FLU_SAL + d.TIO.UMEC_VIL
  for (i in 2:nt) {
    for (j in 1:nt) {
      d[i, j] <- d[1, j] - d[1, i]
    }
  }

  prior.prec <- pow(15 * om.scale, -2)

  # Study baseline priors
  ## OMITTED

  # Effect parameter priors
  d.TIO.FLU_SAL ~ dnorm(0, prior.prec)
  d.TIO.IND_GLY ~ dnorm(0, prior.prec)

```

```

d.TIO.TIO_FOR ~ dnorm(0, prior.prec)
d.TIO.TIO_IND ~ dnorm(0, prior.prec)
d.TIO.TIO_OLO ~ dnorm(0, prior.prec)
d.TIO.UMEC_VIL ~ dnorm(0, prior.prec)
}

```

### Model efektów stałych dla danych ciągłych

```

model {
  # Likelihood for arm-based data
  ## OMITTED
  # Likelihood for contrast-based data (univariate for 2-arm trials)
  for(i in (ns.a + 1):(ns.a + ns.r2)) {
    m[i,2] ~ dnorm(delta[i,2], prec[i,2])
    prec[i,2] <- pow(e[i,2], -2)
  }
  # Likelihood for contrast-based data (multivariate for multi-arm trials)
  ## OMITTED

  # Fixed effect model
  for (i in 1:ns) {
    delta[i, 1] <- 0
    for (k in 2:na[i]) {
      delta[i, k] <- d[t[i, 1], t[i, k]]
    }
  }

  # Relative effect matrix
  d[1, 1] <- 0
  d[1, 2] <- -d.TIO.FLU_SAL + d.TIO.IND_GLY
  d[1, 3] <- -d.TIO.FLU_SAL
  d[1, 4] <- -d.TIO.FLU_SAL + d.TIO.TIO_FOR
  d[1, 5] <- -d.TIO.FLU_SAL + d.TIO.TIO_IND
  d[1, 6] <- -d.TIO.FLU_SAL + d.TIO.TIO_OLO
  d[1, 7] <- -d.TIO.FLU_SAL + d.TIO.UMEC_VIL
  for (i in 2:nt) {
    for (j in 1:nt) {
      d[i, j] <- d[1, j] - d[1, i]
    }
  }

  prior.prec <- pow(15 * om.scale, -2) #om.scale=maximum of ML estimators of the single-study relative effects
  over all pairs of treatments and all studies of the network

  # Study baseline priors
  ## OMITTED

  # Effect parameter priors
  d.TIO.FLU_SAL ~ dnorm(0, prior.prec)
  d.TIO.IND_GLY ~ dnorm(0, prior.prec)
  d.TIO.TIO_FOR ~ dnorm(0, prior.prec)
  d.TIO.TIO_IND ~ dnorm(0, prior.prec)
  d.TIO.TIO_OLO ~ dnorm(0, prior.prec)
  d.TIO.UMEC_VIL ~ dnorm(0, prior.prec)
}

```

### Model efektów losowych dla danych dychotomicznych

```

model {
  # Likelihood for arm-based data
  for (i in 1:ns.a) {
    for (k in 1:na[i]) {
      r[i, k] ~ dbin(p[i, k], n[i, k])
      logit(p[i, k]) <- mu[i] + delta[i, k]
    }
  }
  # Likelihood for contrast-based data (univariate for 2-arm trials)
  ## OMITTED
  # Likelihood for contrast-based data (multivariate for multi-arm trials)
  ## OMITTED

  # Random effects model
  for (i in 1:ns) {
    # Study-level relative effects
    w[i, 1] <- 0
    delta[i, 1] <- 0
    for (k in 2:na[i]) { # parameterize multi-arm trials using a trick to avoid dnorm
      delta[i, k] ~ dnorm(md[i, k], taud[i, k])
      md[i, k] <- d[t[i, 1], t[i, k]] + sw[i, k]
      taud[i, k] <- tau.d * 2 * (k - 1) / k
      w[i, k] <- delta[i, k] - (d[t[i, 1], t[i, k]])
      sw[i, k] <- sum(w[i, 1:k-1]) / (k - 1)
    }
  }

  # Random effects variance prior
  sd.d ~ dunif(0, om.scale) #om.scale=maximum of ML estimators of the single-study relative effects over
  all pairs of treatments and all studies of the network

  tau.d <- pow(sd.d, -2)

  # Relative effect matrix
  d[1, 1] <- 0
  d[1, 2] <- d.FLU_SAL.TIO
  d[1, 3] <- d.FLU_SAL.TIO + d.TIO.TIO_FOR
  d[1, 4] <- d.FLU_SAL.TIO + d.TIO.TIO_IND
  d[1, 5] <- d.FLU_SAL.TIO + d.TIO.TIO_OLO
  d[1, 6] <- d.FLU_SAL.UMEC_VIL
  for (i in 2:nt) {
    for (j in 1:nt) {
      d[i, j] <- d[1, j] - d[1, i]
    }
  }

  prior.prec <- pow(15 * om.scale, -2)

  # Study baseline priors
  for (i in 1:ns.a) {
    mu[i] ~ dnorm(0, prior.prec)
  }

```

```

# Effect parameter priors
d.FLU_SAL.TIO ~ dnorm(0, prior.prec)
d.FLU_SAL.UMEC_VIL ~ dnorm(0, prior.prec)
d.TIO.TIO_FOR ~ dnorm(0, prior.prec)
d.TIO.TIO_IND ~ dnorm(0, prior.prec)
d.TIO.TIO_OLO ~ dnorm(0, prior.prec)
}

```

### Model efektów stałych dla danych dychotomicznych

```

model {
  # Likelihood for arm-based data
  for (i in 1:ns.a) {
    for (k in 1:na[i]) {
      r[i, k] ~ dbin(p[i, k], n[i, k])
      logit(p[i, k]) <- mu[i] + delta[i, k]
    }
  }
  # Likelihood for contrast-based data (univariate for 2-arm trials)
  ## OMITTED
  # Likelihood for contrast-based data (multivariate for multi-arm trials)
  ## OMITTED

  # Fixed effect model
  for (i in 1:ns) {
    delta[i, 1] <- 0
    for (k in 2:na[i]) {
      delta[i, k] <- d[t[i, 1], t[i, k]]
    }
  }

  # Relative effect matrix
  d[1, 1] <- 0
  d[1, 2] <- d.FLU_SAL.TIO
  d[1, 3] <- d.FLU_SAL.TIO + d.TIO.TIO_FOR
  d[1, 4] <- d.FLU_SAL.TIO + d.TIO.TIO_IND
  d[1, 5] <- d.FLU_SAL.TIO + d.TIO.TIO_OLO
  d[1, 6] <- d.FLU_SAL.UMEC_VIL
  for (i in 2:nt) {
    for (j in 1:nt) {
      d[i, j] <- d[1, j] - d[1, i]
    }
  }

  prior.prec <- pow(15 * om.scale, -2) #om.scale=maximum of ML estimators of the single-study relative
  effects over all pairs of treatments and all studies of the network

  # Study baseline priors
  for (i in 1:ns.a) {
    mu[i] ~ dnorm(0, prior.prec)
  }

  # Effect parameter priors
  d.FLU_SAL.TIO ~ dnorm(0, prior.prec)
  d.FLU_SAL.UMEC_VIL ~ dnorm(0, prior.prec)
  d.TIO.TIO_FOR ~ dnorm(0, prior.prec)
}

```

d.TIO.TIO\_IND ~ dnorm(0, prior.prec)  
d.TIO.TIO\_OLO ~ dnorm(0, prior.prec)  
}

## 12.5. Charakterystyka badań klinicznych uwzględnionych w porównaniu pośrednim (MTC)

W poniższych tabelach zestawiono charakterystyki badań klinicznych, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyki wyjściowe osób włączonych do badania, charakterystyki interwencji ocenianych w badaniach oraz punkty końcowe oceniane w badaniach klinicznych uwzględnionych w porównaniu pośrednim (MTC).

Tabele dla badań porównujących TIO/OLO zostały przedstawione w Rozdziale 4 niniejszej analizy.

### Badania dla porównania TIO+FOR vs TIO

**Tabela 124. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Vogelmeier 2008)**

Badanie	Vogelmeier 2008
<b>Charakterystyka badania</b>	
Ocena w skali Jadad	2/5 dla porównania TIO+FOR vs TIO
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 86 ośrodków w 8 krajach
Typ badania	Podwójnie zaślepienie (z wyjątkiem ramienia TIO – <i>open label</i> ), badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone w schemacie grup równoległych ( <i>podtyp II A</i> )
Randomizacja	Randomizacja bez stratyfikacji
Zaślepienie	Procedura <i>double-blind</i> , z wyjątkiem ramienia TIO. Nie zastosowano zaślepienia wśród pacjentów leczonych TIO.
Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i> dla porównania FOR vs PL
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Parametry spirometryczne: FEV<sub>1</sub>, FVC, PEF</li> <li>▪ Zaostrzenia POChP</li> <li>▪ Kontrola POChP</li> <li>▪ Jakość życia w skali SGRQ</li> <li>▪ Stosowanie terapii ratunkowej</li> <li>▪ 6MWT</li> <li>▪ Zgony</li> <li>▪ Utrata pacjentów</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane</li> <li>▪ Poważne zdarzenia niepożądane</li> </ul> <p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: FEV<sub>1</sub> mierzony 2 h po dawce (ocena po 24 tyg. badania)</p>
Informacja o utracie pacjentów z badania	Została przedstawiona informacja na temat utraty pacjentów z badania.
Analiza ITT	Niezachowana (chorzy, którzy przyjęli, co najmniej jedną dawkę leku)
Utrata pacjentów z badania	<p>Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ TIO+FOR – 25 pacjentów (12,1%);</li> <li>▪ TIO – 29 pacjentów (13,1%).</li> </ul>

<b>Źródła finansowania</b>	Novartis Pharma AG	
<b>Publikacje do badania/Inne źródła danych</b>	Vogelmeier 2008 [1], NCT00134979 [2], CFOR258F2402 [3]	
<b>Kryteria włączenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kobiety i mężczyźni w wieku <math>\geq 40</math> lat ze stabilną (umiarkowaną) postacią POChP wg GOLD;</li> <li>• Osoby palące obecnie lub byli palacze z wywiadem palenia <math>\geq 10</math> paczko-lat;</li> <li>• Pacjenci z <math>FEV_1 &lt; 70\%</math> wartości należnej (<math>\geq 1,00</math> L) oraz z <math>FEV_1/FVC &lt; 70\%</math>;</li> <li>• Pacjenci z obecnością objawów, na co najmniej 4 z 7 dni przed randomizacją (współczynnik objawów <math>&gt; 0</math>).</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci, u których wystąpiła infekcja dróg oddechowych w ciągu miesiąca przed skринingiem;</li> <li>• Pacjenci hospitalizowani z powodu ostrego zaostrzenia POChP w ciągu miesiąca przed skринingiem;</li> <li>• Pacjenci z klinicznie istotnymi schorzeniami takimi jak choroba niedokrwienna serca, mogące mieć wpływ na bezpieczeństwo pacjenta lub <i>compliance</i>.</li> </ul>		
<b>Charakterystyka wyjściowa pacjentów</b>		
<b>Cecha populacji/parametr</b>	<b>TIO+FOR</b>	<b>TIO</b>
Liczebność	207	221
Wiek, średnia w latach (SD, zakres)	62,6 (8,8), 43-82	63,4 (9,5), 43-83
Płeć męska, n (%)	164 (79,2)	175 (79,2)
Historia palenia, liczba paczko-lat, średnia (SD, zakres)	37,9 (18,2), 10-120	38,6 (19,3), 10-120
Czas od dizagnozy POChP w latach, średnia (SD, zakres)	7,2 (7,0), 0-33	6,9 (6,3), 0-35
$FEV_1$ w L, średnia (SD)	1,48 (0,36)	1,50 (0,39)
$FEV_1$ , % wartości należnej, średnia (SD)	50,4 (10,5)	51,6 (11,2)
$FEV_1/FVC$ (%), średnia (SD)	53,2 (9,9)	54,4 (9,6)
Odwracalność obturacji $FEV_1$ w %, średnia (SD)*	11,0 (10,4)	9,9 (11,4)
Odwracalność obturacji $\geq 15\%$ $FEV_1$ , n (%)	62 (30,0)	58 (26,2)
<b>Charakterystyka interwencji</b>		
<b>Dawkowanie: dawka uwalniana</b>	TIO: 18 $\mu$ g /dobę (1 raz dziennie, rano) FOR: 20 $\mu$ g /dobę (2 razy dziennie x 10 $\mu$ g)	TIO: 18 $\mu$ g /dobę (1 raz dziennie, rano)
<b>Forma podania leku</b>	Wziewnie TIO za pomocą inhalatora DPI, Handihaler FOR za pomocą inhalatora DPI, multi-dose DPI	Wziewnie TIO za pomocą inhalatora DPI, Handihaler
<b>Terapia ratunkowa</b>	salbutamol	
<b>Leczenie dodatkowe</b>	wGKS w stałych dawkach	
<b>Okres leczenia</b>	24 tyg.	



**Okres obserwacji** 28 tyg. [wash-out: 2 tyg.; run-in: 2 tyg.; okres leczenia: 24 tyg.]

\*%zmiana FEV1 30 min po inhalacji z salbutamolu w dawce 400 µg, mierzona podczas skriningu

\*\* Jako pierwszorzędowe źródło informacji traktowano publikację Vogelmeier 2008, pozostałe źródła – jako uzupełnienie, w przypadku braku poszukiwanych danych w publikacji

**Tabela 125. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Tashkin 2009)**

Badanie	Tashkin 2009
<b>Charakterystyka badania</b>	
<b>Ocena w skali Jadad</b>	4/5
<b>Liczba ośrodków</b>	Wieloośrodkowe (35 ośrodków)
<b>Typ badania</b>	Podwójnie zaślepienie badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone w schemacie grup równoległych ( <i>podtyp II A</i> )
<b>Randomizacja</b>	Randomizacja komputerowa
<b>Zaślepienie</b>	Zastosowano procedurę podwójnego zaślepienia ( <i>double-blind</i> ). Inhalator zawierający PL identyczny z inhalatorem zawierającym FOR
<b>Hipoteza badawcza</b>	<i>Superiority</i>
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Parametry spirometryczne: FEV<sub>1</sub>, FVC, PEF</li> <li>▪ Jakość życia w skali SGRO</li> <li>▪ Duszność w skali TDI</li> <li>▪ Stosowanie terapii ratunkowej</li> <li>▪ Kontrola objawów choroby</li> <li>▪ Zaostrzenia</li> <li>▪ Utrata pacjentów</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane</li> <li>▪ Poważne zdarzenia niepożądane</li> </ul> <p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> FEV<sub>1</sub> AUC 0-4 po porannej dawce (po 12 tyg. terapii)</p>
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Zostały przedstawione szczegółowo, wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.
<b>Analiza ITT</b>	Niezachowana (chorzy, którzy przyjęli, co najmniej jedną dawkę leku)
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	<p>Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ TIO+FOR – 18 pacjentów (15%);</li> <li>▪ TIO – 8 pacjentów (6%).</li> </ul>
<b>Źródła finansowania</b>	<i>Schering Corporation, Schering-Plough,</i>
<b>Publikacje do badania/Inne źródła danych</b>	<i>Tashkin 2009 [4]</i>
<b>Kryteria włączenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mężczyźni i kobiety niebędące w ciąży w wieku ≥ 40 lat ze zdiagnozowaną POChP;</li> <li>• Pacjenci po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela z FEV<sub>1</sub> &lt;70% i &gt;30% wartości należnej lub &gt;0,75 L oraz z FEV<sub>1</sub>/FVC &lt;0,70 podczas skriningu oraz fazy <i>run-in</i>;</li> <li>• Pacjenci z obecnością objawów choroby w trakcie dnia oraz noc, w tym duszności, na co najmniej 4 z 7 dni przed badaniem;</li> <li>• Kobiety w wieku rozrodczym zostały zobligowane do stosowania medycznie akceptowanych metod antykoncepcyjnych w trakcie trwania badania.</li> </ul>	

#### Kryteria wykluczenia

- Pacjenci, z obecną lub wcześniejszą historią astmy lub innymi medycznymi schorzeniami, mogące wpływać w ocenie badacza na przebieg leczenia podczas badania;
- Zaprzestanie palenia w ciągu ostatnich 3 miesięcy;
- Podłączenie do respiratora w związku z niewydolnością oddechową w ciągu ostatniego roku;
- Stosowanie tlenoterapii ( $\geq 2$  L/min lub przez  $> 2$  h/dobę);
- Rozpoczęcie programu rehabilitacji oddechowej w ciągu ostatnich 3 miesięcy;
- Konieczność ciągłego utrzymania pozytywnego ciśnienia powietrza w jamie nosowej;
- Konieczność stosowania wentylacji nieinwazyjnej;
- Pacjenci z klinicznie istotnymi chorobami płuc innymi niż POChP (np. rozszerzenie oskrzeli, sarkoidoza, zwłóknienie płuc, gruźlica), bezdechem sennym, przewlekłą jaskrą z wąskim kątem przesączania, objawowym przerostem prostaty, zwężeniem cewki moczowej;
- Konieczność stosowania przewlekłej lub profilaktycznej antybiotykoterapii.

#### Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	TIO+FOR	TIO
<b>Liczebność</b>	124	131
<b>Wiek, średnia w latach (SD, zakres)</b>	63,8 (8,7; 42-91)	63,9 (8,5; 41-82)
<b>Płeć męska, n (%)</b>	80 (65)	89 (68)
<b>Rasa pacjentów, n (%)</b>	<b>Biała</b>	111 (90)
	<b>Inna</b>	13 (10)
<b>Waga w kg, średnia (SD)</b>	79,9 (18,1)	82,4 (19,8)
<b>Pacjenci obecnie palący, n (%)</b>	61 (49)	60 (46)
<b>Pacjenci stosujący wGKS, n (%)</b>	34 (27)	36 (27)
<b>Wartość należytnej FEV1 w %, n (%)</b>	<b><math>\geq 80\%</math></b>	1 (1)
	<b><math>\geq 50\%</math> i <math>&lt; 80\%</math></b>	23 (19)
	<b><math>\geq 30\%</math> i <math>&lt; 50\%</math></b>	80 (65)
	<b><math>&lt; 30\%</math></b>	20 (16)
	<b>Brak danych</b>	0
		0
		38 (29)
		64 (49)
		28 (21)
		1 (1)

#### Charakterystyka interwencji

<b>Dawkowanie: dawka uwalniana</b>	TIO: 18 $\mu$ g /dobę (1 raz dziennie, rano) FOR: 24 $\mu$ g /dobę (2 razy dziennie x 12 $\mu$ g)	TIO: 18 $\mu$ g /dobę (1 raz dziennie, rano) PL: dwa razy dziennie (imitujące FOR)
<b>Forma podania leku</b>	Wziewnie TIO za pomocą inhalatora DPI, <i>Handihaler</i> FOR za pomocą inhalatora DPI, <i>Aerolizer</i>	Wziewnie TIO za pomocą inhalatora DPI, <i>Handihaler</i>
<b>Terapia ratunkowa</b>	albuterol	
<b>Leczenie dodatkowe</b>	wGKS w stałych dawkach lub systemowe glikokortykosteroidy w przypadku	

	zaostrzeń
<b>Okres leczenia</b>	12 tyg.
<b>Okres obserwacji</b>	16 tyg. (wash-out: 2 tyg.; run-in: 2 tyg.; okres leczenia: 12 tyg.)

Badania dla porównania TIO+SAL vs TIO

**Tabela 126. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Aaron 2007)**

Badanie		Aaron 2007
<b>Charakterystyka badania</b>		
<b>Ocena w skali Jadad</b>	5/5	
<b>Liczba ośrodków</b>	Wieloośrodkowe (27 ośrodków w Kanadzie)	
<b>Metodyka</b>	<b>Typ badania</b>	Podwójnie zaślepienie badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone w schemacie grup równoległych ( <i>podtyp II A</i> )
	<b>Randomizacja</b>	Zastosowano randomizację komputerową. Przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją pod względem ośrodka. Utajniono kod randomizacji.
	<b>Zaślepienie</b>	Zastosowano procedurę podwójnego zaślepienia ( <i>double-blind</i> ). Inhalator zawierający PL identyczny z inhalatorem zawierającym SAL.
	<b>Hipoteza badawcza</b>	<i>Superiority</i>
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zaostżenia POChP – liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło, co najmniej 1 zaostżenie POChP (pierwszorzędowy punkt końcowy badania);</li> <li>▪ Zaostżenia POChP (pacjento/lata, czas do pierwszego zaostżenia)</li> <li>▪ Parametry spirometryczne: FEV<sub>1</sub>, FVC</li> <li>▪ Jakość życia w skali SGRQ</li> <li>▪ Dusznosc w skali TDI i CRDQ</li> <li>▪ Hospitalizacje</li> <li>▪ Zgony</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane</li> <li>▪ Powazne zdarzenia niepożądane</li> <li>▪ Utrata pacjentów</li> </ul> <p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy: zaostżenia POChP</u></p>	
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Zostały przedstawione szczegółowo, wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.	
<b>Analiza ITT</b>	Zachowana	
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ TIO+SAL – 64* pacjentów (43%)*;</li> <li>▪ TIO – 74* pacjentów (47%)*.</li> </ul>	
<b>Źródła finansowania</b>	<i>The Canadian Institutes of Health Research oraz The Ontario Thoracic Society</i>	
<b>Publikacje do badania/Inne źródła danych</b>	<i>Aaron 2007 [1], Aaron 2004 [2]</i>	
<b>Kryteria włączenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci w wieku ≥ 35 lat, z POChP w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego;</li> <li>• Pacjenci, u których wystąpiło, co najmniej 1 zaostżenie POChP wymagające leczenia przy zastosowaniu</li> </ul>		

systemowych glikokortykosteroidów lub antybiotyków w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją;

- Historia palenia tytoniu  $\geq 10$  paczko-lat;
- Udokumentowana przewlekła obturacją dróg oddechowych;
- Pacjenci, u których wskaźnik FEV<sub>1</sub>/FVC wynosił  $<0,7$ ;
- Pacjenci, u których FEV<sub>1</sub> po bronchodilatatorze wynosi  $<65\%$  wartości należnej.

#### Kryteria wykluczenia

- Pacjenci, z astmą, zdiagnozowana przed 40 rokiem życia;
- Pacjenci, u których zdiagnozowano przewlekłą niewydolność serca ze współistniejącą dysfunkcją lewej komory;
- Pacjenci otrzymujący prednizon w postaci doustnej;
- Pacjenci z nadwrażliwością lub nietolerancją na tiotropium, salmeterol lub flutikazon/salmeterol;
- Pacjenci z poważną jaskrą lub poważną niedrożnością dróg moczowych;
- Pacjenci po wcześniejszej transplantacji płuc lub operacji zmniejszającej objętość płuc;
- Kobiety w ciąży lub kobiety karmiące piersią;
- Pacjenci z obustronnym rozszerzeniem oskrzeli;
- Pacjenci, u których wystąpiło zaostrzenie POChP wymagające podania doustnych lub dożylnych antybiotyków w czasie 28 dni przed rozpoczęciem badania.

#### Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	TIO+SAL	TIO	
Liczebność	148	156	
Wiek, średnia w latach (SD)	67,6 (8,2)	68,1 (8,9)	
Płeć męska, n (%)	85* (57,4)*	72* (57,4)*	
Pacjenci rasy białej, n (%)	145* (98,0)	152* (97,4)*	
BMI w kg/m <sup>2</sup> , średnia (SD)	27,2 (5,8)	27,6 (6,0)	
Pacjenci obecnie palący, n (%)	36* (24,3)	42* (26,9)	
Długość palenia, paczko-lat, średnia (SD)	48,7 (27,1)	51,8 (28,0)	
Czas trwania duszności w latach, średnia (SD)	10,7 (8,7)	11,3 (8,8)	
Pacjenci stosujący wGKS, n (%)	52* (34,9)	39* (25,3)*	
Pacjenci stosujący wGKS/LABA	65* (43,9)	81* (51,9)*	
Parametry spirometryczne przed podaniem bronchodilatatora	FEV <sub>1</sub> w L, średnia (SD)	1,00 (0,44)	1,01 (0,38)
	FEV <sub>1</sub> , % wartości należnej, średnia (SD)	38,0 (13,1)	38,7 (12,9)
	FVC w L, średnia (SD)	2,36 (0,80)	2,30 (0,69)
	Wartość FEV <sub>1</sub> /FVC, średnia (SD)	0,43 (0,12)	0,44 (0,11)
Parametry spirometryczne po podaniu bronchodilatatora	FEV <sub>1</sub> w L, średnia (SD)	1,08 (0,43)	1,08 (0,40)
	FEV <sub>1</sub> , % wartości należnej, średnia (SD)	41,2 (13,0)	42,1 (13,5)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

	<b>FVC w L, średnia (SD)</b>	2,51 (0,79)	2,50 (0,83)
	<b>Nadciśnienie tętnicze, n (%)</b>	65* (43,9)	67* (43,0)
<b>Choroby współistniejące</b>	<b>Choroba wieńcowa, n (%)</b>	31* (21,0)	25* (16,0)
	<b>Zastoinowa niewydolność serca, n (%)</b>	2* (1,4)	6* (3,9)
	<b>Rak, n (%)</b>	14* (9,5)	9* (5,8)

<b>Charakterystyka interwencji</b>		
<b>Dawkowanie: dawka uwalniana</b>	TIO: 18 µg /dobę (1 raz dziennie) SAL: 25 µg/inhalację (2 inhalacje, 2 razy dziennie: 100 µg/dobę)	TIO: 18 µg /dobę (1 raz dziennie) PL: dwa razy dziennie
<b>Forma podania leku</b>	Wziewnie TIO za pomocą inhalatora DPI ( <i>Handihaler</i> ) SAL za pomocą inhalatora pMDI z użyciem spejsera <i>Aerochamber plus</i>	Wziewnie TIO za pomocą inhalatora DPI ( <i>Handihaler</i> )
<b>Terapia ratunkowa</b>	salbutamol	
<b>Leczenie dodatkowe</b>	tlenoterapia, antyleukotrieny, metyloksantyny	
<b>Okres leczenia</b>	52 tyg.	
<b>Okres obserwacji</b>	52 tyg.	

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

#### Badania dla porównania TIO+IND vs TIO

**Tabela 127. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (INTRUST 1)**

<b>Badanie</b>	<b>INTRUST-1</b>
<b>Charakterystyka badania</b>	
<b>Ocena w skali Jadad</b>	5/5
<b>Liczba ośrodków</b>	Wieloośrodkowe (186 ośrodków w 14 krajach)
<b>Typ badania</b>	Podwójnie zaślepienie badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone w schemacie grup równoległych ( <i>podtyp II A</i> )
<b>Randomizacja</b>	Pacjentów poddano randomizacji do następujących grup interwencyjnych: TIO+IND vs TIO, w stosunku 1:1. W procedurze randomizacji wykorzystano system IVRS ( <i>Interactive Voice Response System</i> ), zapewniający utajenie randomizacji. Przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją pod względem nasilenia POChP (umiarkowane vs ciężkie), z utrzymaniem równowagi na poziomie kraju.
<b>Zaślepienie</b>	Zastosowano procedurę podwójnego zaślepienia ( <i>double-blind</i> ). PL identyczne z IND.
<b>Hipoteza badawcza</b>	<i>Superiority</i>
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>FEV<sub>1</sub> AUC<sub>5min-8h</sub> (pierwszorzędowy punkt końcowy badania);</li> <li>Parametry spirometryczne: FEV<sub>1</sub>, FVC, IC</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stosowanie terapii ratunkowej</li> <li>▪ Kontrola objawów choroby</li> <li>▪ Zgony</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane</li> <li>▪ Poważne zdarzenia niepożądane</li> <li>▪ Utrata pacjentów</li> </ul> <p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: FEV<sub>1</sub> (AUC 5 min - 8 h)</p>		
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Zostały przedstawione szczegółowo, wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.		
<b>Analiza ITT</b>	Niezachowana (chorzy, którzy przyjęli, co najmniej jedną dawkę leku)		
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	<p>Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ TIO+IND – 39 pacjentów (6,8%)*;</li> <li>▪ TIO – 35 pacjentów (6,2%)*.</li> </ul>		
<b>Źródła finansowania</b>	Novartis Pharma AG		
<b>Publikacje do badania/Inne źródła danych</b>	Mahler 2012 [1], NCT00846586 [2], CQAB149B2341 [3]^		
<b>Kryteria włączenia</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci w wieku ≥ 40 lat, z POChP w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego wg GOLD;</li> <li>• Historia palenia tytoniu ≥ 10 paczko-lat;</li> <li>• Pacjenci, u których FEV<sub>1</sub> po bronchodilatatorze (salbutamol w dawce 100 µg x 4 inhalacje) wynosi ≤65% i ≥30% wartości należnej;</li> <li>• Wskaźnik FEV<sub>1</sub>/FVC po zastosowaniu bronchodilatatora podczas wizyty skriningowej wynosił &lt;70%.</li> </ul>			
<b>Kryteria wykluczenia</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z astmą;</li> <li>• Pacjenci, u których wystąpiły infekcje dróg oddechowych lub zaostrzenie POChP w ciągu ostatnich 6 miesięcy;</li> <li>• Pacjenci ze współistniejącymi chorobami płuc lub chorobami układu sercowo-naczyniowego^^;</li> <li>• Pacjenci z cukrzycą typu 1 lub niekontrolowaną cukrzycą typu 2^^;</li> <li>• Pacjenci z rakiem płuc występującym obecnie lub w przeszłości^^.</li> </ul>			
<b>Charakterystyka wyjściowa pacjentów</b>			
<b>Cecha populacji/parametr</b>	<b>TIO+IND</b>	<b>TIO</b>	
<b>Liczebność</b>	570	561	
<b>Wiek, średnia w latach (SD)</b>	64,0 (9,07)	63,4 (9,22)	
<b>Płeć męska, n (%)</b>	399* (70)	376* (67)	
<b>Rasa, n (%)</b>	<b>Kaukaska</b>	446* (78,2)	431* (76,8)
	<b>Czarna</b>	6* (1,1)	17* (3)
	<b>Azjatycka</b>	31* (5,4)	25* (4,5)
	<b>Rdzeni Amerykanie</b>	2* (0,4)	7* (1,2)
	<b>Inna</b>	85* (14,9)	81* (14,4)
<b>Czas trwania POChP w latach, średnia (SD)</b>	7,1 (6,12)	6,6 (6,45)	

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Stopień ciężkości POChP wg GOLD, n (%)	Umiarkowany**	268* (47)	264* (47)
	Ciężki lub bardzo ciężki	302* (53)	297* (53)
Pacjenci obecnie palący, n (%)		228* (40)	202* (36)
Byli palacze, n (%)		342* (60)	359* (64)
Długość palenia, paczko-lat, średnia (SD)		47,2 (25,86)	47,2 (26,58)
Pacjenci stosujący wGKS, n (%)		296* (52)	292* (52)
FEV <sub>1</sub> po zastosowaniu salbutamolu, % wartości należnej, średnia (SD)		48,3 (9,70)	48,9 (11,46)
FEV <sub>1</sub> /FVC po salbutamolu, średnia (SD)		46,4 (9,74)	45,8 (10,00)
FEV <sub>1</sub> w L przed zastosowaniem salbutamolu, średnia (SD)		1,15 (0,357)	1,15 (0,384)
FEV <sub>1</sub> w L po salbutamolu, średnia (SD)		1,32 (0,367)	1,33 (0,418)
% wartość FEV <sub>1</sub> podczas próby rozkurczowej po bronchodilatatorze (przed/po salbutamolu), średnia (SD)		16,5 (14,48)	17,3 (17,13)
FEV <sub>1</sub> w L przed zastosowaniem ipratropium, średnia (SD)		1,16 (0,367)	1,17 (0,396)
FEV <sub>1</sub> w L po podaniu ipratropium, średnia (SD)		1,36 (0,419)	1,35 (0,429)
% wartość FEV <sub>1</sub> podczas próby rozkurczowej po bronchodilatatorze (przed/po ipratropium), średnia (SD)		18,5 (15,68)	16,6 (14,10)

#### Charakterystyka interwencji

Dawkowanie: dawka uwalniana	TIO: 18 µg /dobę (1 raz dziennie w godzinach porannych^^) IND: 150 µg/inhalację (1 raz dziennie w godzinach porannych)	TIO: 18 µg /dobę (1 raz dziennie w godzinach porannych) PL: raz dziennie w godzinach porannych
Forma podania leku	Wziewnie TIO za pomocą inhalatora DPI (Handihaler) IND za pomocą inhalatora DPI	Wziewnie TIO za pomocą inhalatora DPI (Handihaler)
Terapia ratunkowa	Salbutamol (albuterol w USA)	
Leczenie dodatkowe	wGKS	
Okres leczenia	12 tyg.	
Okres obserwacji	12 tyg.	

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych,

\*\*Uwzględnia 1 pacjenta z grupy TIO z łagodną postacią POChP

^Jako pierwszorzędowe źródło informacji traktowano publikację *Mahler 2012*, pozostałe źródła – jako uzupełnienie, w przypadku braku poszukiwanych danych w publikacji

^^Dane zaczerpnięte z rejestru *ClinicalTrials.gov* [2]



Tabela 128. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (INTRUST 2)

Badanie	INTRUST-2
<b>Charakterystyka badania</b>	
<b>Ocena w skali Jadad</b>	5/5
<b>Liczba ośrodków</b>	Wieloośrodkowe (182 ośrodki w 11 krajach)
<b>Typ badania</b>	Podwójnie zaślepienie badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone w schemacie grup równoległych ( <i>podtyp II A</i> )
<b>Randomizacja</b>	Pacjentów poddano randomizacji do następujących grup interwencyjnych: TIO+IND vs TIO, w stosunku 1:1. W procedurze randomizacji wykorzystano system IVRS ( <i>Interactive Voice Response System</i> ), zapewniający utajenie randomizacji. Przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją pod względem nasilenia POChP (umiarkowane vs ciężkie), z utrzymaniem równowagi na poziomie kraju.
<b>Metodyka</b>	
<b>Zaślepienie</b>	Zastosowano procedurę podwójnego zaślepienia (double-blind). PL identyczne z IND.
<b>Hipoteza badawcza</b>	<i>Superiority</i>
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FEV<sub>1</sub> AUC<sub>5min-8h</sub> (pierwszorzędowy punkt końcowy badania);</li> <li>▪ Parametry spirometryczne: FEV<sub>1</sub>, FVC, IC</li> <li>▪ Stosowanie terapii ratunkowej</li> <li>▪ Kontrola objawów choroby</li> <li>▪ Zgony</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane</li> <li>▪ Poważne zdarzenia niepożądane</li> <li>▪ Utrata pacjentów</li> </ul> <p>Pierwszorzędowy punkt końcowy: FEV<sub>1</sub> (AUC 5 min - 8 h)</p>
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Zostały przedstawione szczegółowo, wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.
<b>Analiza ITT</b>	Niezachowana (chorzy, którzy przyjęli, co najmniej jedną dawkę leku)
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ TIO+IND – 29 pacjentów (5,1%)*;</li> <li>▪ TIO – 37 pacjentów (6,5%)*.</li> </ul>
<b>Źródła finansowania</b>	<i>Novartis Pharma AG</i>
<b>Publikacje do badania/Inne źródła danych</b>	<i>Mahler 2012 [1], NCT00877383 [4], CQAB149B2351 [5]^</i>
<b>Kryteria włączenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci w wieku ≥ 40 lat, z POChP w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego wg GOLD;</li> <li>• Historia palenia tytoniu ≥ 10 paczko-lat;</li> <li>• Pacjenci, u których FEV<sub>1</sub> po bronchodilatatorze (salbutamol w dawce 100 µg x 4 inhalacje) wynosi ≤65% i ≥30% wartości należnej;</li> <li>• Wskaźnik FEV<sub>1</sub>/FVC po zastosowaniu bronchodilatatora podczas wizyty skringowej wynosił &lt;70%.</li> </ul>	
<b>Kryteria wykluczenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z astmą;</li> <li>• Pacjenci, u których wystąpiły infekcje dróg oddechowych lub zaostrzenie POChP w ciągu ostatnich 6 miesięcy;</li> <li>• Pacjenci ze współistniejącymi chorobami płuc lub chorobami układu sercowo-naczyniowego^^;</li> </ul>	

- Pacjenci z cukrzycą typu 1 lub niekontrolowaną cukrzycą typu 2^^;
- Pacjenci z rakiem płuc występującym obecnie lub w przeszłości^^.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	TIO+IND	TIO
Liczebność	572	570
Wiek, średnia w latach (SD)	63,1 (8,83)	62,8
Płeć męska, n (%)	360* (63)	388* (68)
Rasa, n (%)	Kaukaska	445* (77,8)
	Czarna	17* (3,0)
	Azjatycka	95* (16,6)
	Rdzeni Amerykanie	0
	Inna	15* (2,6)
Czas trwania POChP w latach, średnia (SD)	7,3 (6,48)	7,1 (6,26)
Stopień ciężkości POChP wg GOLD, n (%)**	Umiarkowany	263* (46)
	Ciężki lub bardzo ciężki	309* (54)
Pacjenci obecnie palący, n (%)	217* (38)	245* (43)
Byli palacze, n (%)	355 (62)	325* (57)
Długość palenia, paczko-lat, średnia (SD)	46,2 (25,52)	46,3 (24,64)
Pacjenci stosujący WGKS, n (%)	326* (57)	291* (51)
FEV <sub>1</sub> po zastosowaniu salbutamolu, % wartości należnej, średnia (SD)	48,6 (9,74)	48,6 (9,76)
FEV <sub>1</sub> /FVC po salbutamolu, średnia (SD)	47,0 (10,21)	47,2 (9,53)
FEV <sub>1</sub> w L przed zastosowaniem salbutamolu, średnia (SD)	1,14 (0,364)	1,15 (0,356)
FEV <sub>1</sub> w L po salbutamolu, średnia (SD)	1,29 (0,368)	1,32 (0,373)
% wartość FEV <sub>1</sub> podczas próby rozkurczowej po bronchodilatatorze (przed/po salbutamolu), średnia (SD)	16,3 (15,85)	16,5 (16,27)
FEV <sub>1</sub> w L przed zastosowaniem ipratropium, średnia (SD)	1,16 (0,373)	1,18 (0,373)
FEV <sub>1</sub> w L po podaniu ipratropium, średnia (SD)	1,33 (0,402)	1,35 (0,407)
% wartość FEV <sub>1</sub> podczas próby rozkurczowej po bronchodilatatorze (przed/po ipratropium), średnia (SD)	16,4 (15,32)	16,5 (15,20)
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie: dawka uwalniana	TIO: 18 µg /dobę (1 raz dziennie w godzinach porannych^^)	TIO: 18 µg /dobę (1 raz dziennie w godzinach

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

	IND: 150 µg/inhalację (1 raz dziennie w godzinach porannych)	porannych PL: raz dziennie w godzinach porannych
<b>Forma podania leku</b>	Wziewnie TIO za pomocą inhalatora DPI (Handihaler) IND za pomocą inhalatora DPI	Wziewnie TIO za pomocą inhalatora DPI (Handihaler)
<b>Terapia ratunkowa</b>	Salbutamol (albuterol w USA)	
<b>Leczenie dodatkowe</b>	wGKS	
<b>Okres leczenia</b>	12 tyg.	
<b>Okres obserwacji</b>	12 tyg.	

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

\*\*Brak danych dla 1 pacjenta

^Jako pierwszorzędowe źródło informacji traktowano publikację *Mahler 2012*, pozostałe źródła – jako uzupełnienie, w przypadku braku poszukiwanych danych w publikacji

^^Dane zaczerpnięte z rejestru *ClinicalTrials.gov* [4]

**Tabela 129. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Hoshino 2014)**

Badanie	Hoshino 2014
<b>Charakterystyka badania</b>	
<b>Ocena w skali Jadad</b>	1/5
<b>Liczba ośrodków</b>	bd
<b>Typ badania</b>	Badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone w schemacie grup równoległych, bez zaślepienia ( <i>open-label</i> ) [podtyp II A]
<b>Randomizacja</b>	Brak opisu zastosowanej metody randomizacji
<b>Zaślepienie</b>	Badanie zostało opisane jako <i>open-label</i> .
<b>Hipoteza badawcza</b>	<i>Superiority</i>
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wpływ na rozmiar dróg oddechowych (<u>pierwszorzędowy punkt końcowy badania</u>)</li> <li>▪ Parametry spirometryczne: FEV<sub>1</sub>, FVC, IC</li> <li>▪ Jakość życia wg SGRQ</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane</li> </ul>
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Została przedstawiona informacja na temat utraty pacjentów z badania ogółem.
<b>Analiza ITT</b>	Autorzy badania nie podali w metodologii informacji dotyczącej populacji analizowanej w badaniu (ITT/PPA etc.). W związku z powyższym autorzy niniejszego raportu przyjęli w analizie podejście konserwatywne i przedstawili wyniki dla populacji ITT.
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	bd
<b>Źródła finansowania</b>	bd
<b>Publikacje do badania/Inne źródła danych</b>	<i>Hoshino 2014</i> [6]
<b>Kryteria włączenia</b>	

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

- Pacjenci w wieku > 40 lat, ze zdiagnozowaną POChP;
- Byli palacze;
- Historia palenia tytoniu > 10 paczko-lat;
- Pacjenci, u których FEV<sub>1</sub> po bronchodilatatorze wynosi <70% wartości należnej;
- Wskaźnik FEV<sub>1</sub>/FVC po zastosowaniu bronchodilatatora wynosi <0,70;
- Pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu.

#### Kryteria wykluczenia

- Pacjenci z astmą;
- Pacjenci wymagający dodatkowego stosowania tlenu przy wysiłku fizycznym lub przyjmujący obecnie leki stosowane w leczeniu chorób układu oddechowego.

#### Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	TIO+IND	TIO
Liczebność	18	16
Wiek, średnia w latach (SD)	71 (7)	73 (6)
Płeć męska, n (%)	16 (88,9)*	16 (100)*
Długość palenia, paczko-lat, średnia (SD)	57,8 (34,7)	63,4 (33,5)
FVC w L, średnia (SD)	2,58 (0,81)	2,69 (0,81)
FEV <sub>1</sub> w L, średnia (SD)	1,46 (0,67)	1,48 (0,64)
FEV <sub>1</sub> , % wartości należnej, średnia (SD)	66,1 (22,0)	62,2 (25,8)
FEV <sub>1</sub> /FVC w %, średnia (SD)	54,5 (11,0)	52,5 (11,1)
Całkowita liczba punktów SGRQ, średnia (SD)	42,6 (16,6)	41,3 (19,9)

#### Charakterystyka interwencji

Dawkowanie: dawka uwalniana	TIO: 18 µg /dobę (raz dziennie) IND: 150 µg/inhalację (raz dziennie)	TIO: 18 µg /dobę (raz dziennie)
Forma podania leku	Wziewnie TIO za pomocą inhalatora DPI (Handihaler) IND za pomocą inhalatora DPI (Breezhaler)	Wziewnie TIO za pomocą inhalatora DPI (Handihaler)
Terapia ratunkowa	salbutamol	
Leczenie dodatkowe	bd	
Okres leczenia	16 tyg.	
Okres obserwacji	18 tyg. (run-in: 2 tyg.; okres leczenia: 16 tyg.)	

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Badania dla porównania FLU/SAL vs TIO

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Tabela 130. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Cazzola 2007)

Badanie	Cazzola 2007
<b>Charakterystyka badania</b>	
Ocena w skali Jadad	5/5
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe
<b>Metodyka</b>	
Typ badania	Podwójnie zaślepiione ( <i>double-blind</i> ) badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone w schemacie grup równoległych ( <i>podtyp II A</i> ).
Randomizacja	Lista randomizacyjna generowana komputerowo. Randomizacja blokowa.
Zaślepienie	Zastosowano procedury podwójnego zaślepienia ( <i>double-blind</i> ) i podwójnej imitacji ( <i>double-dummy</i> ).
Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i> <sup>^</sup>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Średnia zmiana FEV<sub>1</sub> (<i>pre-dose</i>) po 12 tygodniach leczenia (<u>pierwszorzędowy punkt końcowy badania</u>)</li> <li>▪ Liczba punktów w skali VAS oceniająca duszność</li> <li>▪ Stosowanie terapii ratunkowej</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane</li> <li>▪ Utrata pacjentów z badania</li> </ul>
Informacja o utracie pacjentów z badania	Została przedstawiona informacja na temat utraty pacjentów z badania.
Analiza ITT	Autorzy badania nie podali w metodologii informacji dotyczącej populacji analizowanej w badaniu (ITT/PPA etc.). W związku z powyższym autorzy niniejszego raportu przyjęli w analizie podejście konserwatywne i przedstawili wyniki dla populacji ITT.
Utrata pacjentów z badania	<p>Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FLU/SAL – 4* pacjentów (13,3%)*;</li> <li>▪ TIO – 4* pacjentów (13,3%)*.</li> </ul>
Źródła finansowania	bd
Publikacje do badania/Inne źródła danych	Cazzola 2007 [1]
<b>Kryteria włączenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z dobrze kontrolowaną POChP;</li> <li>• Pacjenci z ciężką lub bardzo ciężką postacią POChP;</li> <li>• Pacjenci, u których wyjściowa wartość FEV<sub>1</sub> wynosi &lt;50% wartości należnej;</li> <li>• Wskaźnik FEV<sub>1</sub>/FVC po zastosowaniu bronchodilatatora (salbutamol w dawce 400 µg) wynosi &lt;70%;</li> <li>• Pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu.</li> </ul>	
<b>Kryteria wykluczenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z astmą jako chorobą podstawową;</li> <li>• Pacjenci z niestabilnymi chorobami układu oddechowego wymagającymi stosowania doustnych/pozajelitowych glikokortykosteroidów w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania;</li> <li>• Pacjenci z infekcjami górnych lub dolnych dróg oddechowych w ciągu 4 tygodni przed skринingiem;</li> <li>• Pacjenci z niestabilną dusznicą bolesną lub niestabilnymi zaburzeniami rytmu serca;</li> <li>• Pacjenci jednocześnie stosujący leki mające wpływ na POChP;</li> <li>• Pacjenci nadużywający alkoholu.</li> </ul>	

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	FLU/SAL	TIO
Liczebność	30	30
Wiek, średnia w latach (95% CI)	64,4 (58,8-70,0)	66,1 (59,9-72,2)
Płeć męska, n (%)	26 (87)*	28 (93,3)*
Długość palenia, paczko-lat, średnia (95% CI)	55,1 (45,1-65,1)	50,7 (42,6-58,8)
Obecni palacze, n (%)	28 (93,3)	25 (83,3)
FEV <sub>1</sub> , % wartości należnej, średnia (95% CI)	36,9 (31,4-42,4)	38,5 (32,2-44,8)
% odwracalność obturacji, wartość wyjściowa, średnia (95% CI)	11,5 (8,7-14,3)	13,1 (9,0-17,2)
FEV <sub>1</sub> /FVC przed bronchodilatatorem, średnia (95% CI)	51,6 (43,4-59,8)	50,7 (45,6-55,8)
FEV <sub>1</sub> /FVC po bronchodilatatorze, średnia (95% CI)	52,8 (43,4-62,2)	51,5 (41,3-61,7)
Liczba punktów w skali VAS, średnia (95% CI)	6,0 (5,3-6,6)	6,3 (5,6-6,9)
Pacjenci stosujący WGKS, n (%)	21 (70)*	23 (76,7)*
Pacjenci stosujący doustne GKS, n (%)	5 (16,7)*	3 (10)*

Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie: dawka uwalniana	FLU/SAL: 1000/100 µg/dobę (1 inhalacja FLU/SAL w dawce 500/50 µg 2 razy dziennie) PL imitujące interwencję TIO (1 inhalacja raz dziennie)**	TIO: 18 µg /dobę (1 inhalacja raz dziennie) PL imitujące interwencję FLU/SAL (1 inhalacja 2 razy dziennie)**
Forma podania leku	Wziewnie FLU/SAL za pomocą inhalatora DPI (Diskus) PL za pomocą inhalatora DPI (Handihaler)	Wziewnie TIO za pomocą inhalatora DPI (Handihaler) PL za pomocą inhalatora DPI (Diskus)
Terapia ratunkowa	salbutamol	
Leczenie dodatkowe	teofilina w stałych dawkach	
Okres leczenia	12 tyg.	
Okres obserwacji	14 tyg. (run-in: 2 tyg.; okres leczenia: 12 tyg.)	

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

\*\*W badaniu analizowano również interwencję FLU/SAL+TIO jednakże nie stanowi ona przedmiotu niniejszego przeglądu systematycznego

^Na podstawie dostępnych danych przyjęto, że badanie zaprojektowano w metodyce *superiority* umożliwiającej wykazanie wyższości FLU/SAL+TIO nad FLU/SAL oraz TIO

Tabela 131. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (INSPIRE)

Badanie	INSPIRE
---------	---------

Charakterystyka badania	
Ocena w skali Jadad	5/5
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (179 ośrodków w 20 krajach)
Typ badania	Podwójnie zaślepienie ( <i>double-blind</i> ) badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone w schemacie grup równoległych ( <i>podtyp II A</i> ).
Randomizacja	Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1 do dwóch grup interwencyjnych: FLU/SAL vs TIO. Losowy przydział do grup terapeutycznych przeprowadzono przy użyciu telefonicznego systemu odpowiedzi głosowych IVRS ( <i>telephone-based interactive voice response system</i> ), co może sugerować utajnienie kodu randomizacji. Przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją pod względem ośrodka oraz wyjściowego statusu palenia tytoniu. Wielkość bloku: 4. Lista kodów randomizacyjnych generowana komputerowo.
Zaślepienie	Zastosowano procedury podwójnego zaślepienia ( <i>double-blind</i> ) i podwójnej imitacji ( <i>double-dummy</i> ). Ze względu na odmiennosc inhalatorów, w których podawane były porównywane leki, zastosowano procedurę podwójnej imitacji - poza aktywnym lekiem każdy uczestnik badania przyjmował wzięwinnie placebo z inhalatora właściwego dla leku porównywanego.
Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wskaźnik zużycia zasobów w przypadku wystąpienia zaostrzeń (<u>pierwszorzędowy punkt końcowy badania</u>)</li> <li>▪ Jakość życia w skali SGRQ</li> <li>▪ FEV<sub>1</sub> <i>post-dose</i></li> <li>▪ Zgony</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane</li> <li>▪ Poważne zdarzenia niepożądane</li> <li>▪ Utrata pacjentów z badania</li> </ul>
Informacja o utracie pacjentów z badania	Zostały przedstawione szczegółowo, wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.
Analiza ITT	Niezachowana (chorzy, którzy przyjęli, co najmniej jedną dawkę leku).
Utrata pacjentów z badania	Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FLU/SAL – 232 pacjentów (35,3%);</li> <li>▪ TIO – 279 pacjentów (42,0%).</li> </ul>
Źródła finansowania	<i>GlaxoSmithKline Ltd.</i>
Publikacje do badania/Inne źródła danych	<i>Wedzicha 2008</i> [2], <i>Calverley 2011</i> [3], <i>Seemungal 2007</i> [4], NCT00361959 [6], SCO40036 [5]**

### Kryteria włączenia

- Pacjenci w wieku 40-80 lat;
- Aktywni lub byli palacze, z wywiadem  $\geq 10$  paczko-lat;
- Pacjenci, u których wystąpiło zaostrzenie POChP;
- Pacjenci, u których FEV<sub>1</sub> po bronchodilatatorze wynosi  $< 50\%$  wartości należnej;
- Wskaźnik FEV<sub>1</sub>/FVC po zastosowaniu bronchodilatatora wynosi  $\leq 70\%$ ;
- Pacjenci ze słabą odwracalnością obturacji w zakresie wskaźnika FEV<sub>1</sub> (zdefiniowana jako zmiana wartości FEV<sub>1</sub> o  $\leq 10\%$  wartości należnej FEV<sub>1</sub> po 30 min. po podaniu salbutamolu w dawce 400  $\mu\text{g}$ );



- Pacjenci z liczbą punktów  $\geq 2$  wg zmodyfikowanej skali duszności (ang. *Modified Medical Research Council Dyspnoea Scale*).

#### Kryteria wykluczenia

- Pacjenci, u których wystąpiło zaostrzenie POChP w czasie 6 tygodni przed okresem *run-in*;
- Pacjenci ze zdiagnozowaną astmą oraz chorobami układu oddechowego innymi niż POChP;
- Pacjenci z egzemą, atopowym zapaleniem skóry i/lub alergicznym nieżytem nosa<sup>^</sup>;
- Pacjenci z jaskrą z wąskim kątem przesączania, przerostem gruczołu krokowego, niedrożnością szyi pęcherza;
- Pacjenci po przeszczepieniu płuc i/lub zmniejszeniu objętości płuc;
- Pacjenci wymagający regularnego leczenia tlenem;
- Kobiety będące matkami karmiącymi<sup>^</sup>;
- Pacjenci otrzymujący  $\beta$ -blokery (za wyjątkiem kropli do oczu)<sup>^</sup>;
- Pacjenci z ciężkimi, niekontrolowanymi chorobami mogącymi wpływać na badanie<sup>^</sup>;
- Pacjenci, którzy w opinii badacza, nadużywają alkoholu, narkotyków, rozpuszczalników<sup>^</sup>;
- Pacjenci z potwierdzoną nadwrażliwością lub podejrzeniem nadwrażliwości na stosowanie  $\beta_2$ -agonistów, wGKS, leków antycholinergicznym lub jakkolwiek składnik leków (np. laktozę lub białko mleka)<sup>^</sup>.

#### Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	FLU/SAL	TIO	
Liczebność	658	665	
Wiek, średnia w latach	64	65	
Płeć męska, n (%)	533* (81)	559* (84)	
Długość palenia, paczko-lat, średnia (95% CI)	41,3	39,5	
Obecni palacze, n (%)	250* (38)	253* (38)	
FEV <sub>1</sub> po bronchodilatatorze w L, średnia	1,11	1,13	
FEV <sub>1</sub> po bronchodilatatorze, % wartości należnej, średnia	39,1	39,4	
Odwracalność obturacji, % wartości należnej, średnia	2,34	2,63	
$\geq 1$ zaostrzenie w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania, n (%)	559* (85)	585* (88)	
FEV <sub>1</sub> przed bronchodilatatorem w L, średnia	Wszyscy pacjenci	1,05	1,06
	Pacjenci z ciężką postacią (III) POChP wg GOLD (FEV <sub>1</sub> $\geq 30\%$ - $<50\%$ wartości należnej)	1,09 (dla N=540)	1,11 (dla N=537)
	Pacjenci z bardzo ciężką postacią (IV) POChP wg GOLD (FEV <sub>1</sub> $<30\%$ wartości należnej)	0,73 (dla N=100)	0,71 (dla N=101)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

<b>Pacjenci, którzy przegrali stosowanie wGKS na wejściu do badania, n (%)</b>	319 (48)	340 (51)
<b>Wyjściowa liczba punktów w skali SGRQ, średnia</b>	48,6	49,1
<b>Charakterystyka interwencji</b>		
<b>Dawkowanie: dawka uwalniana</b>	FLU/SAL: 1000/100 µg/dobę (1 inhalacja FLU/SAL w dawce 500/500 µg 2 razy dziennie) PL imitujące interwencję TIO (1 inhalacja raz dziennie)	TIO: 18 µg /dobę (1 inhalacja raz dziennie) PL imitujące interwencję FLU/SAL (1 inhalacja 2 razy dziennie)
<b>Forma podania leku</b>	Wziewnie FLU/SAL za pomocą inhalatora DPI (Diskus/Accuhaler) PL za pomocą inhalatora DPI (Handihaler)	Wziewnie TIO za pomocą inhalatora DPI (Handihaler) PL za pomocą inhalatora DPI (Diskus/Accuhaler)
<b>Terapia ratunkowa</b>	wziewne SABA	
<b>Leczenie dodatkowe</b>	systemowe kortykosteroidy podawane doustnie i/lub antybiotyki	
<b>Okres leczenia</b>	104 tyg.	
<b>Okres obserwacji</b>	run-in: 2 tyg.; okres leczenia: 104 tyg.	

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

\*\*Jako pierwszorzędowe źródło informacji traktowano dane pochodzące z publikacji, pozostałe źródła – jako uzupełnienie, w przypadku braku poszukiwanych danych w publikacji.

^Dane zaczerpnięte z rejestru *ClinicalTrials.gov* [6],

Tabela 132. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (SCO40034)

Badanie	SCO40034	
<b>Charakterystyka badania</b>		
<b>Ocena w skali Jadad</b>	5/5	
<b>Liczba ośrodków</b>	Wieloośrodkowe (17 ośrodków w Holandii)	
<b>Metodyka</b>	<b>Typ badania</b>	Podwójnie zaślepienie ( <i>double-blind</i> ) badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone w schemacie grup równoległych ( <i>podtyp II A</i> ).
	<b>Randomizacja</b>	Przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją pod względem wyjściowego statusu palenia tytoniu.
	<b>Zaślepienie</b>	Zastosowano procedury podwójnego zaślepienia ( <i>double-blind</i> ) i podwójnej imitacji ( <i>double-dummy</i> ).
	<b>Hipoteza badawcza</b>	<i>Superiority</i> <sup>^</sup>
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nie określono <u>pierwszorzędowego punktu końcowego badania</u></li> <li>▪ Parametry spirometryczne: FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC, FIV<sub>1</sub>, PEF, IVC</li> <li>▪ Duszność (TDI)</li> <li>▪ Objawy POChP</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane</li> <li>▪ Poważne zdarzenia niepożądane</li> <li>▪ Utrata pacjenta z badania</li> </ul>	
<b>Informacja o utracie pacjentów z</b>	Zostały przedstawione szczegółowo, wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.	

**badania**

**Analiza ITT** Niezachowana (chorzy, którzy przyjęli, co najmniej jedną dawkę leku)

**Utrata pacjentów z badania**

Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio:

- FLU/SAL – 1 pacjent (2%);
- TIO – 7 pacjentów (11%).

**Źródła finansowania**

bd

**Publikacje do badania/Inne źródła danych**

SCO40034 [7]

**Kryteria włączenia**

- Kobiety i mężczyźni w wieku 40-80 lat ze stabilną POChP, umiarkowaną do ciężkiej wg wytycznych GOLD 2001 (FEV<sub>1</sub> po bronchodilatatorze ≤70% wartości należnej oraz wskaźnik FEV<sub>1</sub>/FVC po zastosowaniu bronchodilatatora wynosi ≤70%);
- Aktywni lub byli palacze, z wywiadem ≥10 paczko-lat.

**Kryteria wykluczenia**

- Pacjenci, u których wystąpiło zaostrzenie POChP;
- Pacjenci otrzymujący kortykosteroidy doustnie, pozajelitowo lub kortykosteroidy depot w przypadku zaostrzeń POChP;
- Pacjenci otrzymujący terapię antybiotykami i/lub hospitalizowani z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych lub zaostrzenia POChP;
- Pacjenci, u których nastąpiły zmiany w leczeniu POChP w ciągu 4 tygodni przed pierwszą wizytą.

**Charakterystyka wyjściowa pacjentów**

Cecha populacji/parametr	FLU/SAL	TIO
Liczebność	61	64
Wiek, średnia w latach	63,7 (8,8)	65,3 (8,2)
Płeć męska, n (%)	43 (70)*	50 (78)*
Pacjenci rasy białej, n (%)	61 (100)	64 (100)

**Charakterystyka interwencji**

<b>Dawkowanie: dawka uwalniana</b>	FLU/SAL: 1000/100 µg/dobę (1 inhalacja FLU/SAL w dawce 500/50 µg 2 razy dziennie) PL imitujące interwencję TIO (1 inhalacja raz dziennie)	TIO: 18 µg /dobę (1 inhalacja raz dziennie) PL imitujące interwencję FLU/SAL (1 inhalacja 2 razy dziennie)
<b>Forma podania leku</b>	Wziewnie FLU/SAL za pomocą inhalatora DPI (Diskus/Accuhaler) PL za pomocą inhalatora DPI (Handihaler)	Wziewnie TIO za pomocą inhalatora DPI (Handihaler) PL za pomocą inhalatora DPI (Diskus/Accuhaler)
<b>Terapia ratunkowa</b>	tak	
<b>Leczenie dodatkowe</b>	bd	
<b>Okres leczenia</b>	12 tyg.	
<b>Okres obserwacji</b>	12 tyg.	

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych,

^Na podstawie dostępnych danych przyjęto, że badanie zaprojektowano w metodyce *superiority* umożliwiającej wykazanie wyższości TIO nad FLU/SAL

**Tabela 133. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Hoshino 2013)**

Badanie		Hoshino 2013
<b>Charakterystyka badania</b>		
Ocena w skali Jadad		2/5
Liczba ośrodków		bd
<b>Metodyka</b>	typ badania	Badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone w schemacie grup równoległych ( <i>podtyp II A</i> ), badanie bez zaślepienia ( <i>open-label</i> )
	randomizacja	Lista kodów randomizacyjnych generowana komputerowo.
	zaślepienie	Badanie zostało opisane jako <i>open-label</i> .
	hipoteza badawcza	<i>Superiority</i> <sup>^</sup>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wpływ na rozmiar dróg oddechowych (<u>pierwszorzędowy punkt końcowy badania</u>)</li> <li>▪ Parametry spirometryczne: FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub> w %, IC</li> <li>▪ Jakość życia wg SGRO</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane</li> </ul>	
Informacja o utracie pacjentów z badania	Została przedstawiona informacja na temat utraty pacjentów z badania ogółem.	
Analiza ITT	Autorzy badania nie podali w metodologii informacji dotyczącej populacji analizowanej w badaniu (ITT/PPA etc.). W związku z powyższym autorzy niniejszego raportu przyjęli w analizie podejście konserwatywne i przedstawili wyniki dla populacji ITT.	
Utrata pacjentów z badania	bd	
Źródła finansowania	bd	
Publikacje do badania/Inne źródła danych	Hoshino 2013 [8]	
<b>Kryteria włączenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci w wieku &gt;40 lat z POChP;</li> <li>• Aktywni lub byli palacze, z wywiadem ≥10 paczko-lat;</li> <li>• Pacjenci z FEV<sub>1</sub> po bronchodilatatorze &lt;70% wartości należnej oraz wskaźnikiem FEV<sub>1</sub>/FVC po zastosowaniu bronchodilatatora wynosi &lt;0,70;</li> <li>• Pisemną, świadomą zgodą na udział w badaniu.</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z obecną diagnozą astmy;</li> <li>• Pacjenci z istotnymi klinicznie schorzeniami (innymi niż POChP);</li> <li>• Pacjenci wymagający uzupełniającego stosowania tlenu podczas wysiłku fizycznego lub przyjmujący obecnie leki stosowane w leczeniu chorób układu oddechowego (wGKS, LABA, tiotropium, teofilina, systemowe kortykosteroidy).</li> </ul>		
<b>Charakterystyka wyjściowa pacjentów</b>		
Cecha populacji/parametr	FLU/SAL	TIO

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Liczebność	16	15
Wiek, średnia w latach	67 (8)	73 (5)
Płeć męska, n (%)	13 (81)*	14 (93)*
Długość palenia, paczko-lat; średnia (SD)	66,0 (49,5)	57,2 (35,5)
FVC w L, średnia (SD)	2,20 (0,64)	2,56 (0,78)
FEV <sub>1</sub> w L, średnia (SD)	1,25 (0,38)	1,29 (0,61)
FEV <sub>1</sub> /FVC w %, średnia (SD)	56,8 (7,7)	50,9 (10,3)
Całkowita liczba punktów SGRQ, średnia (SD)	44,8 (13,4)	43,1 (19,9)

Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie: dawka uwalniana	FLU/SAL: 500/100 µg/dobę (1 inhalacja FLU/SAL w dawce 250/50 µg 2 razy dziennie)	TIO: 18 µg /dobę (1 inhalacja raz dziennie)
Forma podania leku	Wziewnie FLU/SAL za pomocą inhalatora DPI (Adair)	Wziewnie TIO za pomocą inhalatora DPI (Handihaler)
Terapia ratunkowa	salbutamol	
Leczenie dodatkowe	bd	
Okres leczenia	16 tyg.	
Okres obserwacji	18 tyg. (okres run-in: 2 tyg.; okres leczenia: 16 tyg.)	

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^Badanie zaprojektowano w metodyce *superiority* umożliwiającej wykazanie wyższości FLU/SAL+TIO nad TIO, FLU/SAL oraz SAL (grupy FLU/SAL+TIO oraz SAL nie stanowią przedmiotu niniejszej analizy)

#### Badania dla porównania IND/GLY vs TIO

Tabela 134. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji

Badanie	ARISE
Charakterystyka badania	
Ocena w skali Jadad	2/5
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 35 ośrodków w Japonii
Typ badania	Otwarte ( <i>open-label</i> ) badanie kliniczne, przeprowadzone w schemacie grup równoległych ( <i>podtyp II A</i> ), w celu oceny długoterminowego bezpieczeństwa i tolerancji IND/GLY względem aktywnego komparatora.
Randomizacja	Pacjentów poddano randomizacji do następujących grup interwencyjnych: IND/GLY vs TIO, w stosunku 3:1.
Zaślepienie	W badaniu nie prowadzono zaślepienia.
Hipoteza badawcza	Niesprecyzowana
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zdarzenie niepożądane, ciężkie zdarzenie niepożądane, zgony (pierwszorzędowe punkty końcowe badania);</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Poszczególne zdarzenie niepożądane;</li> <li>▪ Parametry EKG i parametry życiowe (ciśnienie krwi, tętno);</li> <li>▪ Utrata pacjentów z badania;</li> <li>▪ Natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (FEV<sub>1</sub>): wartość mierzona przy niskim stężeniu leku („trough”), wartość mierzona w różnych punktach czasowych;</li> <li>▪ Natężona pojemność życiowa (FVC): mierzona przy niskim stężeniu leku („trough”), wartość mierzona w różnych punktach czasowych.</li> </ul>	
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Zostały przedstawione szczegółowo, wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.	
<b>Analiza ITT</b>	Niezachowana (chorzy, którzy przyjęli, co najmniej jedną dawkę leku)	
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Utrata pacjentów z badania w ocenianych grupach wyniosła odpowiednio: w grupie IND/GLY – 17 na 121 pacjentów (14%), w grupie TIO – 1 na 39 pacjentów (2,6%) Ogółem: 18 na 160 pacjentów (11,3%).	
<b>Źródła finansowania</b>	<i>Novartis Pharmaceuticals</i>	
<b>Publikacje do badania/Inne źródła danych</b>	rekord z bazy Novartis [7], rekord z bazy <i>ClinicalTrials.gov</i> [8]	
<b>Identyfikatory badania</b>	<i>NCT01285492, CQVA149A1301</i>	
<b>Kryteria włączenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mężczyźni i kobiety w wieku ≥40 lat;</li> <li>• Rozpoznanie POChP (zgodnie z kryteriami GOLD 2008) w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego (stopień II i III);</li> <li>• Osoby palące obecnie lub byli palacze z wywiadem palenia ≥10 paczko-lat<sup>^</sup>;</li> <li>• Pacjenci, u których FEV<sub>1</sub> po bronchodilatatorze wynosi &lt;80% i ≥30% wartości należnej;</li> <li>• Wskaźnik FEV<sub>1</sub>/FVC po zastosowaniu bronchodilatatora podczas 2 wizyty wynosił &lt;0,7 (tj. 70%).</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kobiety w ciąży lub matki karmiące piersią;</li> <li>• Kobiety o potencjale rozrodczym (w wieku rozrodczym) nie stosujące akceptowanych metod antykoncepcji;</li> <li>• Pacjenci wymagający długotrwałej terapii tlenowej;</li> <li>• Pacjenci, u których w ciągu 4 tygodni poprzedzających wizytę 1 wystąpiło zakażenie dróg oddechowych;</li> <li>• Pacjenci ze współistniejącą chorobą płuc;</li> <li>• Pacjenci z wywiadem astmy;</li> <li>• Pacjenci z wywiadem nowotworu w obrębie jakiegokolwiek układu narządów (w tym rak płuca), leczeni lub nieleczeni, w trakcie ubiegłych 5 lat;</li> <li>• Pacjenci ze współistniejącymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego;</li> <li>• Pacjenci ze znanym wywiadem i rozpoznaniem niedoboru α-1 antytrypsyny;</li> <li>• Pacjenci uczestniczący w aktywnej fazie programu nadzorowanej rehabilitacji oddechowej;</li> <li>• Pacjenci z przeciwwskazaniami do leczenia lub wywiadem reakcji/nadwrażliwości na leki cholinolityczne, LABA, SABA, aminy sympatykomimetyczne.</li> </ul>		
<b>Charakterystyka wyjściowa pacjentów</b>		
<b>Cecha populacji/parametr</b>	<b>IND/GLY</b>	<b>TIO</b>
<b>Liczebność</b>	119 <sup>^^</sup>	39
<b>Wiek, średnia w latach (SD); mediana (zakres)</b>	69,3 (6,79); 70,0 (46-83)	69,4 (6,90); 68,0 (57-84)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Płeć męska, n (%)	114 (95,8)	37 (94,9)
Rasa pacjentów: azjatycka, n (%)	119 (100)	39 (100)
Etniczność: Japończycy, n (%)	119 (100)	39 (100)
Waga w kg, średnia (SD)	60,38 (9,61)	61,44 (8,79)
Wzrost w cm, średnia (SD)	164,4 (7,08)	163,3 (6,38)
BMI w kg/m <sup>2</sup> , średnia (SD)	22,31 (3,07)	23,02 (2,92)

Charakterystyka interwencji		
Interwencja	IND/GLY	TIO
Dawkowanie: dawka uwalniana	110/50 µg /dobę (1 raz dziennie)	18 µg /dobę (1 raz dziennie)
Forma podania leku	Wziewnie, za pomocą inhalatora DPI - Breezhaler† (rano‡)	Wziewnie, za pomocą inhalatora DPI - Handihaler (rano‡)
Terapia ratunkowa	TAK (brak opisu)	
Leczenie dodatkowe	bd	
Okres leczenia	52 tyg.	
Okres obserwacji	53 tyg. (okres run-in: 1 tydz.; okres leczenia: 52 tyg.)	

^^Do grupy pacjentów leczonych IND/GLY zostało zrandomizowanych 121 pacjentów, jednakże charakterystyka wyjściowa obejmuje populację pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku, (safety set), 2 pacjentów zostało wykluczonych, którzy nie przyjęli leku,

†w materiałach źródłowych pod nazwą „Concept1”,

‡pomiędzy godz. 8 a 11 rano

**Tabela 135. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (SHINE)**

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



	<p>Ramię TIO: nie zastosowano zaślepienia (<i>open-label</i>). Lek był przyjmowany z inhalatora <i>Handihaler</i>.</p> <p>Z uwagi na brak zaślepienia ramienia TIO wyniki porównania IND/GLY vs TIO w ocenie wiarygodności badania traktowano jako wyniki porównania niezaślepionego.</p>
<b>Hipoteza badawcza</b>	<p>W odniesieniu do porównania IND/GLY vs TIO testowano hipotezę typu <i>non-inferiority</i> (interwencja IND/GLY nie mniej skuteczna niż TIO) dla pierwszorzędowego punktu końcowego (<i>trough</i> FEV<sub>1</sub>), z 80% mocą statystyczną. Maksymalną różnicę, przy której IND/GLY jest terapią nie mniej skuteczną od TIO (<i>non-inferiority margin</i>) przyjęto na poziomie 40 ml (1/3 minimalnej różnicy istotnej klinicznie).</p> <p>Wielkość próby była wystarczająca również do statystycznego testowania różnic w zakresie 3 głównych drugorzędowych punktów końcowych: nasilenia duszności (TDI), jakości życia (SGRQ) i stosowania leków ratunkowych.</p>
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV<sub>1</sub>): wartość mierzona przy niskim stężeniu leku („<i>trough</i>”), wartość szczytowa (<i>peak</i>), wartość mierzona w różnych punktach czasowych, pole pod krzywą (AUC), poprawa <i>trough</i> FEV<sub>1</sub> istotna klinicznie</li> <li>▪ Natężona pojemność życiowa (FVC): mierzona przy niskim stężeniu leku („<i>trough</i>”)</li> <li>▪ Zmniejszenie stopnia nasilenia duszności według wskaźnika TDI <i>focal score</i></li> <li>▪ Istotna klinicznie poprawa w zakresie stopnia nasilenia duszności (TDI <i>focal score</i>)</li> <li>▪ Jakość życia w skali SGRQ</li> <li>▪ Istotna klinicznie poprawa jakości życia w SGRQ</li> <li>▪ Stosowanie leczenia doraźnego (<i>rescue medication</i>): zmiana dobowej liczby wziewów leku ratunkowego, dni bez stosowania leków ratunkowych</li> <li>▪ Dni bez objawów choroby (dzienniczki pacjenta): odsetek dni bez leku ratunkowego, odsetek nocy bez przebudzeń, odsetek dni bez objawów dziennych choroby, odsetek dni niezakłóconej aktywności życiowej</li> <li>▪ Ciężkie lub umiarkowane zaostrzenie POChP – czas do wystąpienia i częstość</li> <li>▪ Zgony</li> <li>▪ Przerwanie udziału w badaniu</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane</li> <li>▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane</li> </ul> <p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: średnia wartość FEV<sub>1</sub> <i>trough</i></p>
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Zostały przedstawione szczegółowo, wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.
<b>Analiza ITT</b>	Niezachowana (chorzy, którzy przyjęli, co najmniej jedną dawkę leku)
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	<p>Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ IND/GLY – 38 pacjentów (8%);</li> <li>▪ TIO – 42 pacjentów (8,7%).</li> </ul>
<b>Źródła finansowania</b>	Novartis Pharma AG
<b>Publikacje do badania/Inne źródła danych</b>	Bateman 2013 [4], rekord z bazy Novartis [5], rekord z bazy <i>ClinicalTrials.gov</i> [6]**
<b>Identyfikatory badania</b>	NCT01202188, CQVA149A2303

#### Kryteria włączenia

- Kobiety i mężczyźni  $\geq 40$  r.ż., którzy wyrazili uprzednio zgodę na udział w badaniu;
- Rozpoznanie POChP (zgodnie z kryteriami GOLD 2008) w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego (stopień II i III);
- Osoby palące obecnie lub byli palacze z wywiadem palenia  $\geq 10$  paczko-lat<sup>^</sup>;
- Pacjenci, u których FEV<sub>1</sub> po bronchodilatatorze wynosi  $< 80\%$  i  $\geq 30\%$  wartości należnej;
- Wskaźnik FEV<sub>1</sub>/FVC po zastosowaniu bronchodilatatora podczas 2 wizyty wynosił  $< 0,7$  (tj. 70%);

#### Kryteria wykluczenia

- Kobiety w ciąży (ciąża potwierdzona wynikiem testu ciążowego) lub karmiące;
- Kobiety w wieku rozrodczym;
- Pacjenci z przeciwwskazaniami do leczenia lub wywiadem reakcji/nadwrażliwości na leczenie następującymi lekami wziewnymi, lekami z tych samych klas lub którymkolwiek z ich składników: leki cholinolityczne, LABA, SABA, aminy sympatykomimetyczne, laktoza lub inne składniki;
- Pacjenci z wywiadem zespołu wydłużonego odstępu QT lub u których odstęp QTc oznaczony podczas wizyty 2 (dzień -7) metodą Fridericia był wydłużony ( $> 450$  ms dla obu płci);
- Pacjenci wykazujący istotne klinicznie nieprawidłowości w EKG podczas wizyty drugiej, którzy w ocenie badacza byłiby potencjalnie narażeni na ryzyko w przypadku włączenia do badania;
- Pacjenci z cukrzycą typu 1 lub niekontrolowaną cukrzycą typu 2;
- Pacjenci z jaskrą z wąskim kątem przesączania, objawowym rozrostem stercza, niedrożnością szyi pęcherza, umiarkowane do ciężkiego zaburzenia czynności nerek lub zatrzymaniem moczu (pacjentów z TURP wykluczono z badania; pacjenci o całkowitej resekcji stercza byli brani pod uwagę jako kandydaci do badania, podobnie jak pacjenci bezobjawowi, stabilni dzięki leczeniu farmakologicznemu);
- Pacjenci z wywiadem nowotworu w obrębie jakiegokolwiek układu narządów (w tym rak płuca), leczeni lub nieleczeni, w trakcie ubiegłych 5 lat, bez względu na obecność lub brak dowodów miejscowej wznowy lub przerzutów, z wyjątkiem zlokalizowanego raka podstawnomórkowego skóry
- Pacjenci, u których w ocenie badacza występują istotne klinicznie nieprawidłowości w zakresie parametrów laboratoryjnych lub istotne klinicznie schorzenia takie jak (ale nie ograniczone do): niestabilna choroba niedokrwienna serca, niewydolność lewokomorowa, zawał serca w wywiadzie, arytmia (z wyłączeniem stabilnego przewlekłego migotania przedsionków); niekontrolowana nadczynność lub niedoczynność tarczycy, hipokaliemia, stan hiperadrenergiczny; jakikolwiek stan, który mógłby stanowić ryzyko dla bezpieczeństwa pacjenta lub utrudniać przestrzeganie protokołu w zakresie leczenia, oceny lub rejestracji wyników;
- Pacjenci nieużywający elektronicznych dzienniczek w sposób stabilny;
- Pacjenci w opinii badacza niewiarygodni lub niestosujący się do reżymu terapeutycznego;
- Pacjenci wymagający długotrwałego leczenia tlenem ( $> 15$  godz. dziennie) z powodu przewlekłej hipoksemii;
- Pacjenci, u których wystąpiło zaostrzenie POChP, wymagające leczenia antybiotykami, ogólnoustrojowego leczenia steroidami (doustnie lub dożylnie) lub hospitalizacji w ciągu 6 tyg. przed wizytą 1 lub pomiędzy wizytami 1 i 3 (ci ostatni mogli zostać poddani ponownej kwalifikacji po min. 6 tyg. od wyleczenia zaostrzenia);
- Pacjenci, u których w ciągu 4 tygodni poprzedzających wizytę 1 wystąpiło zakażenie dróg oddechowych. Pacjenci, u których zakażenie górnych lub dolnych dróg oddechowych wystąpiło w trakcie fazy przesiewowej (do wizyty 3) nie podlegali włączeniu do badania, ale mogli zostać ponownie poddanie rekrutacji 4 tygodnie po ustąpieniu zakażenia;
- Pacjenci ze współistniejącą chorobą płuc, np. gruźlicą płuc (o ile nie potwierdzono braku aktywności choroby badaniem RTG płuc) lub klinicznie istotnym rozstrzeniem oskrzeli, sarkoidozą, chorobą śródmiąższową płuc lub nadciśnieniem płucnym;
- Pacjenci po wycięciu płata płuca, zmniejszeniu objętości płuc lub przeszczepieniu płuc;
- Pacjenci z wywiadem astmy, na którą wskazuje między innymi (ale nie wyłącznie) liczba eozynofiliów we krwi  $> 600/\text{mm}^3$  (w trakcie wizyty 2) lub początek objawów przed 40 r.ż.;
- Pacjenci bez rozpoznania astmy ale z liczbą eozynofiliów we krwi  $> 600/\text{mm}^3$  w trakcie wizyty 2;
- Pacjenci z alergicznym nieżytem nosa, stosujący lek z grupy antagonistów receptora H<sub>1</sub> lub donosowe kortykosteroidy w sposób przerywany (leczenie dawką stabilną było dozwolone);
- Pacjenci z wypryskiem atopowym, znanym wysokim poziomem immunoglobulin E (IgE) lub dodatnim wynikiem

punktowego testu skórniego w ciągu ostatnich 5 lat;

- Pacjenci ze znanym wywiadem i rozpoznaniem niedoboru  $\alpha$ -1 antytrypsyny;
- Pacjenci uczestniczący w aktywnej fazie programu nadzorowanej rehabilitacji oddechowej.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	IND/GLY	TIO
Liczebność	474	480
Wiek, średnia w latach (SD)	64,0 (8,9)	63,5 (8,7)
Płeć męska, n (%)	362 (76,4)	360 (75,0)
Rasa pacjentów, n (%)	Kaukaska	321 (67,7)
	Azjatycka	140 (29,5)
	Inna	13 (2,7)
Czas trwania POChP w latach, średnia (SD)	6,0 (5,5)	6,1 (5,5)
Stopień ciężkości POChP, n (%)	Umiarkowany	313 (66,0)
	Ciężki	161 (34,0)
Pacjenci stosujący wGKS	268 (56,5)	282 (58,8)
Historia palenia tytoniu, n (%)	Byli palacze	282 (59,5)
	Aktualni palacze	192 (40,5)
Zaostrzenie POChP w wywiadzie <sup>^^</sup> , n (%)	0	352 (74,3)
	1	94 (19,8)
	≥2	28 (5,9)
Wartość FEV <sub>1</sub> przed podaniem leków rozszerzających oskrzela w litrach, średnia (SD)	1,3 (0,5)	1,3 (0,5)
Wartość FEV <sub>1</sub> po podaniu leków rozszerzających oskrzela w litrach, średnia (SD)	1,5 (0,5)	1,5 (0,5)
Wartość należnej FEV <sub>1</sub> po bronchodilatatorze w %, średnia (SD)	55,7 (13,2)	55,1 (13,5)
% wartość FEV <sub>1</sub> podczas próby rozkurczowej po bronchodilatatorze, średnia (SD)	20,4 (16,8)	20,6 (17,5)
Wartość FEV <sub>1</sub> /FVC po bronchodilatatorze w %, średnia (SD)	49,1 (10,1)	49,2 (10,8)
Charakterystyka interwencji		
Interwencja	IND/GLY	TIO
Dawkowanie: dawka uwalniana	110/50 µg /dobę (1 raz dziennie)	18 µg /dobę (1 raz dziennie)
Forma podania leku	Wziewnie, za pomocą inhalatora DPI - Breezhaler (rano)	Wziewnie, za pomocą inhalatora DPI - Handihaler (rano)

<b>Terapia ratunkowa</b>	salbutamol/albuterol z inhalatora pMDI
<b>Leczenie dodatkowe</b>	Dozwolone było, pod określonymi warunkami, stosowanie leków z grupy SSRI, inaktywowanych szczepionek, wziewnych i donosowych kortykosteroidów oraz antagonistów receptora H1.
<b>Okres leczenia</b>	26 tyg. <sup>‡</sup>
<b>Okres obserwacji</b>	33 tyg. ( <i>wash-out</i> : 1 tydz.; okres <i>run-in</i> : 2 tyg.; okres leczenia: 26 tyg., okres <i>follow-up</i> : 4 tyg.)

\*Obniżenie punktacji dla porównania IND/GLY vs TIO wynika z braku zaślepienia ramienia TIO

\*\*Jako pierwszorzędowe źródło informacji traktowano publikację *Bateman 2013*, pozostałe źródła – jako uzupełnienie, w przypadku braku poszukiwanych danych w publikacji

<sup>^</sup>10 paczko-lat jest definiowana jako wypalanie 20 papierosów/ na dzień przez 20 lat lub wypalanie 10 papierosów na dzień przez 20 lat itd.

<sup>^^</sup>Zaostrzenie POChP występujące w ciągu roku przed skringiem pacjentów do badania<sup>‡</sup> oraz 30 dni okresu *follow-up* po ostatniej wizycie

**Tabela 136. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (SPARK)**

	<b>Badanie</b>	<b>SPARK</b>
<b>Charakterystyka badania</b>		
<b>Ocena w skali Jadad</b>	3/5* dla porównania IND/GLY vs TIO	
<b>Liczba ośrodków</b>	Wieloośrodkowe: 362 ośrodki rozmieszczone w 27 krajach	
<b>Typ badania</b>	Badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone w schemacie grup równoległych (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych AOTM).	
<b>Randomizacja</b>	<p>Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1:1 do następujących grup interwencyjnych: IND/GLY vs TIO vs GLY (porównanie z GLY nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy).</p> <p>Zastosowano randomizację komputerową, automatycznie przypisując numer randomizacyjny każdemu z pacjentów za pomocą systemu odpowiedzi głosowych (<i>interactive voice response system</i>) lub systemu internetowego (<i>web system</i>). Przeprowadzono randomizację z warstwowaniem ze względu na następujące czynniki: palenie tytoniu oraz wziewne zastosowanie kortykosteroidów; niepalenie tytoniu oraz wziewne zastosowanie kortykosteroidów; palenie tytoniu i niestosowanie wziewnych kortykosteroidów; niepalenie tytoniu niestosowanie wziewnych kortykosteroidów.</p> <p>Informacje dotyczące utajnienia kodu randomizacji zostały zawarte w bazie RNDMED.</p>	
<b>Zaślepienie</b>	<p>W przypadku pacjentów zakwalifikowanych do grupy TIO nie zastosowano zaślepienia (<i>open-label</i>).</p> <p>Z uwagi na brak zaślepienia ramienia TIO wyniki porównania IND/GLY vs TIO w ocenie wiarygodności badania traktowano jako wyniki porównania niezaślepionego</p>	
<b>Hipoteza badawcza</b>	Badanie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> umożliwiającej wykazanie wyższości IND/GLY nad TIO.	
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wartość FEV<sub>1</sub> mierzona przy niskim stężeniu leku („<i>trough</i>”);</li> <li>▪ Klinicznie istotna poprawa jakości życia wg SGRQ;</li> <li>▪ Zaostrzenia choroby ogółem;</li> <li>▪ Liczba zaostrzeń choroby/na pacjenta;</li> <li>▪ Zgony;</li> <li>▪ Przerwania udziału w badaniu;</li> </ul>	

	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane;</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane pogrupowane wg ciężkości;</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane najprawdopodobniej związane z zastosowanym leczeniem;</li> <li>▪ Sercowo-naczyniowe i mózgowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane;</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane ogółem oraz pozostałe zdarzenia niepożądane.</li> </ul> <p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> zaostrzenia POChP</p>
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Zostały przedstawione szczegółowo wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.
<b>Analiza ITT</b>	Niezachowana (chorzy, którzy przyjęli, co najmniej jedną dawkę leku oraz wykluczenie 9 pacjentów z ośrodka, którym nie zachowano standardów dobrej praktyki klinicznej)
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	<p>Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IND/GLY – <u>171 pacjentów (23,1%)</u>: 1 - nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych, 15 – powody administracyjne; 59 - zdarzenia niepożądane; 21- zgon; 33 - wycofanie zgody na udział w badaniu; 3- niezdolność posługiwaniem się inhalatorem; 13- naruszenie protokołu; 18- niezadawalający wynik leczenia; 5- utrata z okresu <i>follow-up</i>; 3 – nieprawidłowości wyników testów);</li> <li>• TIO – <u>183 pacjentów (24,7%)</u>: 4 - nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych, 9 – powody administracyjne; 47- zdarzenia niepożądane; 24 zgon; 44- wycofanie zgody na udział w badaniu; 12- naruszenie protokołu; 38 - niezadawalający wynik leczenia; 4- utrata z okresu <i>follow-up</i>; 1 – nieprawidłowości wyników testów.</li> </ul>
<b>Źródła finansowania</b>	Novartis Pharma AG
<b>Publikacje do badania/Inne źródła danych</b>	Wedzicha 2013 [1], rekord z bazy Novartis CTRD [2], rekord z rejestru <i>ClinicalTrials.gov</i> [3]**
<b>Identyfikatory badania</b>	NCT 01120691, CQVA149A2304
<b>Kryteria włączenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci <math>\geq 40</math> r.ż.;</li> <li>• Mężczyźni oraz kobiety;</li> <li>• Rozpoznanie POChP w stopniu od ciężkiego do bardzo ciężkiego (stopień III i IV wg GOLD 2008);</li> <li>• Pacjenci obecnie uzależnieni od palenia papierosów (aktualni palacze) lub byli palacze z historią palenia tytoniu <math>\geq 10</math> paczko-lat<sup>^</sup>;</li> <li>• Pacjenci, u których FEV<sub>1</sub> po bronchodilatorze wynosi <math>&lt; 50\%</math> przewidywanej wartości normalnej;</li> <li>• Wskaźnik FEV<sub>1</sub>/FVC po zastosowaniu bronchodilatatora na 2 wizycie (-14 dzień) wynosi <math>&lt; 70\%</math>;</li> <li>• Wystąpienie co najmniej jednego epizodu zaostrzenia choroby w ciągu uprzednich 12 miesięcy. Zaostrzenie choroby wymagało zastosowania ogólnoustrojowej terapii glikokortykosteroidami i/lub antybiotykoterapii.</li> <li>• Kobiety i mężczyźni <math>\geq 40</math> r.ż., którzy wyrazili uprzednio zgodę na udział w badaniu.</li> </ul>	
<b>Kryteria wykluczenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kobiety w ciąży lub matki karmiące piersią;</li> <li>• Kobiety o potencjale rozrodczym (w wieku rozrodczym);</li> <li>• Pacjenci wymagający długoterminowej codziennej tlenoterapii (<math>&gt; 15</math> godzin w ciągu dnia) z powodu przewlekłej hipoksemii;</li> <li>• Pacjenci wymagający: terapii antybiotykami, kortykosteroidami systemowymi (doustnymi lub dożylnymi), hospitalizacji z powodu zaostrzenia choroby w ciągu 6 tygodni przed pierwszą wizytą lub w czasie skringingu (-21 dzień do 1 dnia);</li> <li>• Pacjenci, u których wystąpiło zaostrzenie POChP pomiędzy pierwszą, a trzecią wizytą (ponowny skringing pacjentów był dozwolony po minimum 6 tygodniach od ustąpienia ww. zaostrzenia POChP);</li> </ul>	



- Pacjenci, u których wystąpiła infekcja dróg oddechowych w ciągu 4 tygodni przed pierwszą wizytą (ponowny skrining pacjentów był dozwolony po 4 tygodniach od ustąpienia ww. infekcji);
- Pacjenci z współwystępującymi chorobami płuc;
- Pacjenci, którzy przebyli lobektomię płuc lub u których stwierdzono zmniejszenie objętości płuc lub przeprowadzono transplantację płuc;
- Astma w historii choroby;
- Przebyta choroba nowotworowa w ciągu ostatnich 5 lat (w tym nowotwór płuc lub przebyte nowotwory płuc) za wyjątkiem miejscowego raka podstawnokomórkowego skóry;
- Współwystępowanie niektórych chorób układu krążenia;
- Niekontrolowana niedo- lub nadczynność tarczycy, hipokaliemia lub stan hiperadrenergiczny;
- Jaskra z wąskim kątem przesączania;
- Objawowy przerost gruczołu krokowego lub niedrożność szyi pęcherza moczowego lub umiarkowana do ciężkiego niewydolność nerek lub zatrzymanie moczu;
- Wszelkie inne istotne klinicznie nieprawidłowości testów laboratoryjnych lub klinicznie istotny stan pacjenta zagrażający bezpieczeństwu pacjenta lub wpływający na stopień dyscypliny terapeutycznej;
- Pacjenci z alergicznym nieżytem nosa przyjmujący leki z grupy antagonistów-H1 lub donosowe kortykosteroidy (leczenie w stałych dawkach było dozwolone);
- Pacjenci z egzemą (atopową), ze znanym wysokim poziomem IgE lub pacjencie z dodatnimi testami skórnymi w ciągu ostatnich 5 lat;
- Historia zdiagnozowanego niedoboru alfa-1 antytrypsyny;
- Aktywne uczestnictwo w programie rehabilitacji pulmonologicznej;
- Cukrzyca typu 1 lub niekontrolowana typu 2;
- Stwierdzone w wywiadzie przeciwwskazania lub reakcje/nadwrażliwość w związku z inhalacją antycholinergicznymi, długo i krótko działającymi  $\beta_2$ -agonistów lub stosowaniem amin sympatykomimetycznych.
- Zespół wydłużonego QT lub wydłużenie QTc; > 450 ms (mężczyźni) i > 470 ms (kobiety) podczas skriningu pacjentów;
- Pacjenci z klinicznie istotnymi nieprawidłowościami w EKG w okresie skriningu lub w okresie wyjściowym, które w opinii badacza mogą mieć potencjalny wpływ na wyniki badania;
- Pacjenci przyjmujący inne zabronione w badaniu leki;
- Pacjenci, którzy nie mogą korzystać z inhalatora suchego proszku (np. SDDPI), urządzenia HandiHaler® lub MDI (lek ratunkowy);
- Pacjenci, którzy nie mogą skorzystać z elektronicznego dziennika pacjenta;
- Pacjenci, którzy w opinii badacza mogą nie stosować się do zaleceń lekarza (*non-compliance*);
- Pacjenci, którzy na 30 dni przed skriningiem lub w okresie run-in przyjęli szczepionki zawierające żywe, atenuowane drobnoustroje. Dozwolone było przyjęcie inaktywowanych szczepionek przeciw grypie, pneumokokom lub innych inaktywowanych szczepionek, jeżeli nie były przyjęte w ciągu 48 godzin przed skriningiem i randomizacją.

#### Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	IND/GLY	TIO
<b>Liczebność</b>	729	737
<b>Wiek, średnia w latach (SD)</b>	63,1 (8,1)	63,6 (7,8)
<b>Płeć męska, n (%)</b>	556 (76)	553 (75)
<b>Rasa pacjentów, n (%)</b>	<b>Biała</b>	594 (81)
	<b>Azjatycka</b>	89 (12)
	<b>Czarne</b>	4 (1)
	<b>Inna</b>	42 (6)
		613 (83)
		79 (11)
		7 (1)
		38 (5)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respiat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Czas trwania POChP w latach, średnia (SD)		7,2 (5,8)	7,2 (5,5)
Stopień ciężkości POChP wg GOLD 2010, n (%)	Ciężki	578 (79)	581 (79)
	Bardzo ciężki	150 (21)	156 (21)
Pacjenci, u których zastosowano wyjściowo wGKS (%)		546 (75)	559 (76)
Historia palenia tytoniu, n (%)	Byli palacze^^	452 (62)	467 (63)
	Aktualni palacze	277 (38)	270 (37)
Zaostrzenie POChP w ciągu ostatniego roku, n (%)	0	8 (1)	11 (1)
	1	557 (76)	552 (75)
	≥2	164 (22)	174 (24)
Długość palenia, paczko-lat, średnia (SD)		45 (23)	47 (28)
Wartość FEV <sub>1</sub> przed podaniem leków rozszerzających oskrzela w litrach, średnia (SD)		0,91 (0,30)	0,89 (0,3)
Wartość FEV <sub>1</sub> po podaniu leków rozszerzających oskrzela w litrach, średnia (SD)		1,04 (0,3)	1,04 (0,3)
Wartość należytnej FEV <sub>1</sub> po bronchodilatorze w %, średnia (SD)		37,0 (8,1)	37,4 (8,1)
Wartość FEV <sub>1</sub> /FVC po bronchodilatorze w %, średnia (SD)		39,3 (9,2)	39,3 (9,6)
% wartość FEV <sub>1</sub> podczas próby rozkurczowej po bronchodilatorze, średnia, (SD)		17,2 (19,6)	18,9 (19,3)
Całkowita liczba punktów SRGQ w okresie wyjściowym^^^		53 (18)	52 (17)
Zastosowanie salbutamolu w okresie wyjściowym*** (wziew na dzień)		5,7 (4,6)	5,5 (4,7)
Choroby układu krążenia w historii choroby, n (%)	Zawał serca	35 (4,8)	32 (4,3)
	Udar	17 (2,3)	22 (3,0)
	Choroba tętnic obwodowych	22 (3,0)	29 (3,9)
	Pomostowanie aortalno-wieńcowe	10 (1,4)	6 (0,8)
	Przezskórna rewaskularyzacja wieńcowa	15 (2,1)	11 (1,5)
	Rewaskularyzacja tętnic obwodowych	10 (1,4)	10 (1,4)
Nadciśnienie, n (%)		337 (46,2)	353 (47,9)



Hiperlipidemia, n (%)		187 (25,7)	193 (26,2)
Cukrzyca, n (%)	Typ 1	0	0
	Typ 2	68 (9,3)	68 (9,2)
Liczba sercowo-naczyniowych czynników ryzyka, n (%)	0	92 (12,6)	78 (10,6)
	1	232 (31,8)	222 (30,1)
	2	186 (25,5)	219 (29,7)
	3	136 (18,7)	114 (15,5)
	≥4	83 (11,4)	104 (14,1)

Charakterystyka interwencji		
Interwencja	IND/GLY	TIO
Dawkowanie: dawka uwalniana	110/50 µg /dobę (1 raz dziennie)	18 µg /dobę (1 raz dziennie)
Forma podania leku	Wziewnie za pomocą jednego inhalatora SDDPI ( <i>Breezhaler</i> ) (rano między 8:00-11:00)	Wziewnie za pomocą inhalatora SDDPI ( <i>Handihaler</i> ) (rano między 8:00-11:00)
Terapia ratunkowa	salbutamol	
Leczenie dodatkowe	<p>W czasie trwania leczenia pacjenci mogli przyjmować dodatkowe leki. W przypadku, gdy przez rozpoczęciem badania przyjmowali połączenie kortykosteroidów wziewnych i β<sub>2</sub>-mimetyków przełączano ich na monoterapię kortykosteroidami wziewnymi. Pacjenci, stosujący monoterapię kortykosteroidami wziewnymi przed rozpoczęciem badania mogli ją kontynuować. Terapię kortykosteroidami wziewnymi stosowało 75% pacjentów w grupie ocenianej interwencji oraz 76% chorych w grupie tiotropium.</p> <p>Dodatkowo dozwolone było stosowanie kwasu acetylosalicylowego, paracetamolu, simwastatyny, omeprazolu oraz ibuprofenu.</p>	
Okres leczenia	64 tyg.	
Okres obserwacji	70 tyg. (okres <i>run-in</i> : 2 tyg., okres leczenia: 64 tyg., okres <i>follow-up</i> : 4 tyg.)	

\*Obniżenie punktacji dla porównania IND/GLY vs TIO wynika z braku zaślepienia ramienia TIO

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

\*\*Jako pierwszorzędowe źródło informacji traktowano publikację *Wedzicha 2013*, pozostałe źródła – jako uzupełnienie, w przypadku braku poszukiwanych danych w publikacji

^^Obliczono na podstawie dostępnych danych

^^^n = 727 dla IND/GLY oraz n = 730 dla TIO, \*\*\*n = 716 dla IND/GLY oraz n = 728 dla TIO

**Tabela 137. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (CQVA149A2339)**

Badanie	CQVA149A2339
<b>Charakterystyka badania</b>	
Ocena w skali Jadad	5/5
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 124 ośrodki w 17 krajach

<b>Metodyka</b>	<b>Typ badania</b>	Podwójnie zaślepienie ( <i>double-blind</i> ), badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone w schemacie grup równoległych (podtyp II A), w celu oceny długoterminowego bezpieczeństwa IND/GLY.
	<b>Randomizacja</b>	Pacjentów poddano randomizacji do następujących grup interwencyjnych: IND/GLY vs TIO vs PL, w stosunku 1:1:1 [grupa placebo nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy]. Przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją pod względem wyjściowego statusu palenia tytoniu, stosowania wGKS oraz wydolności oddechowej.
	<b>Zaślepienie</b>	Zastosowano procedurę podwójnego zaślepienia ( <i>double-blind</i> ). Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników badania była utrzymywana w tajemnicy przed: pacjentami oraz badaczami <sup>Δ</sup> . Inhalator zawierający PL identyczny z inhalatorem zawierającym IND/GLY lub z inhalatorem zawierającym TIO.
	<b>Hipoteza badawcza</b>	<i>Non-inferiority</i> (dla porównania IND/GLY z PL w odniesieniu do punktu końcowego: ciężkie zdarzenia niepożądane)
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ciężkie zdarzenie niepożądane ogółem (<u>pierwszorzędowy punkt końcowy badania</u>);</li> <li>▪ Śmiertelność bez względu na przyczyną oraz ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe;</li> <li>▪ Bezpieczeństwo i tolerancja leku (EKG, badania laboratoryjne, parametry życiowe, zdarzenia niepożądane);</li> <li>▪ Utrata pacjentów z badania;</li> <li>▪ Natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (FEV<sub>1</sub>): wartość mierzona przy niskim stężeniu leku („trough”);</li> <li>▪ Jakość życia w skali SGRQ;</li> <li>▪ Parametry FEV<sub>1</sub> oraz FVC (natężona pojemność życiowa): mierzone w ciągu 1 godziny po przyjęciu leku;</li> <li>▪ Objawy choroby;</li> <li>▪ Czas przedwczesnego przewrania badania.</li> </ul>	
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Zostały przedstawione szczegółowo, wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.	
<b>Analiza ITT</b>	Analiza skuteczności: niezachowana (z wyjątkiem punktu końcowego: czas przedwczesnego przerwania badania) Analiza bezpieczeństwa: zachowana	
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Utrata pacjentów z badania z okresu leczenia w ocenianych grupach wyniosła odpowiednio: w grupie IND/GLY – 59 na 407 pacjentów (14,5%), w grupie TIO – 51 na 505 pacjentów (12,6%). Utrata pacjentów z badania z okresu <i>follow-up</i> w ocenianych grupach wyniosła odpowiednio: w grupie IND/GLY – 25 na 407 pacjentów (6,1%), w grupie TIO – 28 na 505 pacjentów (6,9%).	
<b>Źródła finansowania</b>	<i>Novartis Pharmaceuticals</i>	
<b>Publikacje do badania/Inne źródła danych</b>	rekord z bazy <i>Novartis</i> [9], rekord z bazy <i>ClinicalTrials.gov</i> [10]	
<b>Identyfikatory badania</b>	<i>NCT01610037, CQVA149A2339</i>	
<b>Kryteria włączenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mężczyźni i kobiety w wieku ≥40 lat;</li> <li>• Pacjenci ze stabilną postacią POChP, umiarkowaną do ciężkiej, zgodnie z kryteriami GOLD (GOLD 2011),</li> <li>• Pacjenci z ograniczoną wydolnością oddechową stwierdzoną na podstawie parametru FEV<sub>1</sub> wynoszącego ≥30% i &lt;80% wartości należnej po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela oraz parametru FEV<sub>1</sub>/FVC wynoszącego</li> </ul>		

<0,7 po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela;

- Osoby palące obecnie lub byli palacze z historią palenia  $\geq 10$  paczko-lat;
- Pacjenci z liczbą punktów  $\geq 2$  wg zmodyfikowanej skali MRC (*modified Medical Research Council Dyspnoea Scale*) oceniającą nasilenie duszności.

#### Kryteria wykluczenia

- Pacjenci z wywiadem zespołu wydłużonego odstępu QT lub u których odstęp QTc był wydłużony;
- Pacjenci, u których wystąpiło zaostrzenie POChP, wymagające zastosowania terapii antybiotykami i/lub kortykosteroidami systemowymi, i/lub hospitalizacji w ciągu 6 tygodni przed pierwszą wizytą;
- Pacjenci z cukrzycą typu I lub niekontrolowaną cukrzycą typu II;
- Pacjenci z wywiadem astmy lub współwystępującymi chorobami płuc;
- Pacjenci z napadowym (np. okresowym) migotaniem przedsionków. Do badania kwalifikowani byli jedynie pacjenci ze stabilnym migotaniem przedsionków i kontrolowani przez strategię kontroli częstotliwości rytmu przez co najmniej 6 miesięcy;
- Pacjenci z istotnymi klinicznie schorzeniami nerek, układu krążenia, układu nerwowego, układu endokrynnego, układu immunologicznego, przewodu pokarmowego, zaburzeniami wątrobowymi, zaburzeniami hematologicznymi, zaburzeniami psychicznymi, które mogłyby wpływać na ocenę bezpieczeństwa.

#### Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	IND/GLY	TIO
Liczebność	407	405
Wiek, średnia w latach (SD)	64,6 (7,89)	64,1 (8,57)
Płeć męska, n (%)	288 (71*)	300 (74*)
Płeć żeńska, n (%)	119 (29*)	105 (26*)

#### Charakterystyka interwencji

Interwencja	IND/GLY	TIO
Dawkowanie: dawka uwalniana	110/50 $\mu\text{g}$ /dobę (1 raz dziennie)	18 $\mu\text{g}$ /dobę (1 raz dziennie)
Forma podania leku	Wziewnie, za pomocą inhalatora SDDPI - <i>Concept1†</i>	Wziewnie, za pomocą inhalatora DPI - <i>Handihaler</i>
Terapia ratunkowa	TAK (brak opisu)	
Leczenie dodatkowe	bd	
Okres leczenia	52 tyg.	
Okres obserwacji	56 tyg. (okres skringingu, okres <i>run-in</i> ; okres leczenia: 52 tyg.; okres <i>follow-up</i> : 30 dni)	

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

†Odpowiada to inhalatorowi *Breezhaler*

^Dane pochodzą z rejestru *ClinicalTrials.gov* [10]

#### Badania dla porównania UMEC/VIL vs TIO

Tabela 138. Charakterystyka badania kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (*Decramer 2014a*)

Badanie	<i>Decramer 2014a</i>
<b>Charakterystyka badania</b>	
Ocena w skali Jadad	3/5
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (91 ośrodków w 9 krajach)

<b>Metodyka</b>	<b>Typ badania</b>	Podwójnie zaślepienie (z wyjątkiem ramienia TIO – <i>open label</i> ), badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone w schemacie grup równoległych ( <i>podtyp II A</i> ), przeprowadzone w oparciu o technikę ( <i>double dummy</i> ).
	<b>Randomizacja</b>	Zastosowano randomizację blokową w stosunku 1:1:1:1, bez stratyfikacji z wykorzystaniem systemu RANDALL wersja 2.5. Liczba bloków wyniosła 8. Dostęp do kodów randomizacji ( <i>allocation concealment</i> ) miał wyłącznie autoryzowany personel pakujący i dostarczający preparaty. Pacjenci oraz badacze nie mieli dostępu do kodów randomizacji. Pozostały one tajne do momentu zakończenia badania i zgromadzenia wszystkich wyników.
	<b>Zaślepienie</b>	Procedura <i>double-blind</i> , z wyjątkiem ramienia TIO. Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, personelem medycznym oraz badaczami oraz analitykami zajmującymi się opracowywaniem danych. Nie zastosowano zaślepienia wśród pacjentów leczonych TIO.
	<b>Hipoteza badawcza</b>	<i>Superiority</i> dla porównania UMEC/VI vs TIO
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wartość FEV<sub>1</sub> mierzona przy najniższym stężeniu leku („<i>trough</i>”)</li> <li>▪ Pole pod krzywą AUC (0-6h) (FEV<sub>1</sub>)</li> <li>▪ Wartość FEV<sub>1</sub> mierzona przy najwyższym stężeniu leku („<i>peak</i>”)</li> <li>▪ Wzrost FEV<sub>1</sub> o <math>\geq 12\%</math> i <math>\geq 0,2</math> L w ciągu 0-6 h</li> <li>▪ Wzrost FEV<sub>1</sub> trough o <math>\geq 0,1</math> L</li> <li>▪ Natężona pojemność życiowa (FVC <i>trough</i>)</li> <li>▪ Nasilenie duszności wg wskaźnika TDI</li> <li>▪ Odpowiedź na leczenie wg TDI</li> <li>▪ Jakość życia wg SGRQ</li> <li>▪ Odpowiedź na leczenie wg SGRQ</li> <li>▪ Ocena duszności wg SOBDA</li> <li>▪ Klinicznie istotna poprawa wg SOBDA</li> <li>▪ Zaostrzenia POChP</li> <li>▪ Stosowanie terapii ratunkowej</li> <li>▪ Zgony</li> <li>▪ Utrata pacjentów</li> <li>▪ Poważne zdarzenia niepożądane</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane</li> </ul> <p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności</u>: wartość FEV<sub>1</sub> mierzona przy niskim stężeniu leku (<i>trough</i>)</p>	
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Zostały przedstawione szczegółowo wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.	
<b>Analiza ITT</b>	Niezachowana (chorzy, którzy przyjęli, co najmniej jedną dawkę leku	
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ UMEC/VIL – 31 pacjentów (14,6%);</li> <li>▪ TIO – 31 pacjentów (14,8%).</li> </ul>	
<b>Źródła finansowania</b>	GlaxoSmithKline	
<b>Publikacje do badania/Inne źródła danych</b>	Decramer 2014 [1], rekord z bazy GSK [2], rekord z bazy ClinicalTrials.gov [3]**	
<b>Identyfikatory badania</b>	NCT01316900, DB2113360	
<b>Kryteria włączenia</b>		

- Kobiety i mężczyźni w wieku  $\geq 40$  lat, którzy podpisali świadomą zgodę na udział w badaniu;
- POChP w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego zgodnie z definicją ATS-ERS;
- Palacze lub byli palacze, z wywiadem  $\geq 10$  paczko-lat;
- Pacjenci z FEV<sub>1</sub>/FVC po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela (salbutamolu)  $< 0,7$  i z FEV<sub>1</sub> po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela (salbutamolu)  $\leq 70\%$  wartości należnej;
- Pacjenci z liczbą punktów  $\geq 2$  wg zmodyfikowanej skali MRC (*modified Medical Research Council Dyspnoea Scale*) oceniającą nasilenie duszności;
- Kobiety niebędące w wieku rozrodczym lub poddane zabiegowi sterylizacji.

#### Kryteria wykluczenia

- Hospitalizacja z powodu POChP lub zapalenia płuc w okresie 12 tyg. przed badaniem;
- Pacjenci sklasyfikowani jako B lub D wg kryteriów GOLD;
- Inne zaburzenia układu oddechowego (np. niedobór  $\alpha 1$ -antytrypsyny, aktywna gruźlica, rozszerzenie oskrzeli, sarkoidoza, zwłóknienie płuc, nadciśnienie płucne, choroby śródmiąższowe płuc),
- Cięża;
- Zdiagnozowana astma;
- Inne kliniczne nieprawidłowości w oparciu o RTG lub TK w związku z chorobą;
- Resekcja płuc w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed skriningiem do badania;
- Istotne klinicznie nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych, EKG;
- Farmakoterapia np. salbutamol w ciągu 4 h przed wykonaniem spirometrii;
- Stwierdzona w wywiadzie alergia, nadwrażliwość na leki przeciwcholinergiczne, beta blokery, laktozę lub stearynian magnezu, jaskra, przerost prostaty, zwężenie szyi pęcherza moczowego, nebulizacja preparatami antycholinergicznymi innymi niż dozwolone w badaniu.

#### Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	UMEC/VIL	TIO
Liczebność	212	208
Wiek, średnia w latach (SD)	63,0 (8,7)	62,6 (9,4)
Płeć męska, n (%)	148 (70)	140 (67)
Pacjenci palący podczas skriningu <sup>^</sup> , n (%)	98 (46)	99 (48)
Długość palenia, paczko-lat; średnia (SD)	41,9 (24,4)	44,8 (27,7)
Stopień ciężkości POChP wg GOLD, n (%)	II	96 (46)
	III	87 (42)
	IV	23 (11)
	Brak danych	2 (1)
Pacjenci stosujący wGKS, n (%)	93 (44)	93 (45)
Pacjenci z co najmniej 1 zaostrzeniem POChP w ciągu ostatniego roku, n (%)***	95 (45)	109 (53)
Wartość należnej FEV <sub>1</sub> po salbutamolu w %, średnia (SD) <sup>^^</sup>	48,0 (12,9)	47,8 (13,4)
% odwracalność obturacji po salbutamolu, średnia (SD) <sup>^^^</sup>	12,4 (15,0)	10,8 (13,6)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

<b>% odwracalność obturacji po salbutamolu i ipratropium, średnia (SD)&amp;</b>	21,1 (19,4)	19,5 (18,8)
<b>Wartość FEV<sub>1</sub>/FVC po salbutamolu, średnia (SD)^</b>	47,67 (11,06)	48,34 (11,87)
<b>Charakterystyka interwencji</b>		
<b>Interwencja</b>	<b>UMEC/VIL</b>	<b>TIO</b>
<b>Dawkowanie: dawka uwalniana</b>	62,5/25 µg/dobę (1 raz dziennie)	18 µg /dobę (1 raz dziennie)
<b>Forma podania leku</b>	Wziewnie za pomocą inhalatora DPI, <i>Ellipta</i>	Wziewnie za pomocą inhalatora DPI, <i>HandiHaler</i>
<b>Terapia ratunkowa</b>	salbutamol	
<b>Leczenie dodatkowe</b>	wGKS w stałych dawkach (flutikazon ≤ 1000 µg/d lub jego odpowiednik)	
<b>Okres leczenia</b>	24 tyg. (okres obserwacji po zakończeniu terapii wynosił 7 dni)	
<b>Okres obserwacji</b>	ok. 26 tyg. (okres <i>run-in</i> : 7-10 dni, okres leczenia: 24 tyg., okres <i>follow-up</i> : 1 tydz.)	

\*\*Jako pierwszorzędowe źródło informacji traktowano publikację *Decramer 2014*, pozostałe źródła – jako uzupełnienie, w przypadku braku poszukiwanych danych w publikacji

^Pacjenci zostali sklasyfikowani jako obecni palacze jeśli palili w ciągu 6 miesięcy

^^Dane dla 211 pacjentów z grupy UMEC/VIL oraz 206 pacjentów z grupy TIO

^^^Dane dla 211 pacjentów z grupy UMEC/VIL oraz 203 pacjentów z grupy TIO

&Dane dla 210 pacjentów z grupy UMEC/VIL oraz 202 pacjentów z grupy TIO

\*\*\*Liczba pacjentów z co najmniej 1 zaostrzeniem obejmowała pacjentów wymagających stosowania doustnych bądź systemowych glikokortykosteroidów, antybiotyków lub obu typów terapii (bez hospitalizacji) oraz pacjentów wymagających hospitalizacji

**Tabela 139. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (*Decramer 2014b*)**

<b>Badanie</b>	<b><i>Decramer 2014b</i></b>
<b>Charakterystyka badania</b>	
<b>Ocena w skali Jadad</b>	3
<b>Liczba ośrodków</b>	Wieloośrodkowe (95 ośrodków w 10 krajach)
<b>Typ badania</b>	Podwójnie zaślepienie (z wyjątkiem ramienia TIO – <i>open label</i> ), badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone w schemacie grup równoległych ( <i>podtyp II A</i> ), przeprowadzone w oparciu o technikę ( <i>double dummy</i> ).
<b>Randomizacja</b>	Zastosowano randomizację blokową w stosunku 1:1:1:1, bez stratyfikacji z wykorzystaniem systemu RANDALL wersja 2.5. Liczba bloków wyniosła 8. Dostęp do kodów randomizacji ( <i>allocation concealment</i> ) miał wyłącznie autoryzowany personel pakujący i dostarczający preparaty. Pacjenci oraz badacze nie mieli dostępu do kodów randomizacji. Pozostały one tajne do momentu zakończenia badania i zgromadzenia wszystkich wyników.
<b>Zaślepienie</b>	Procedura <i>double-blind</i> , z wyjątkiem ramienia TIO. Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, personelem medycznym oraz badaczami oraz analitykami zajmującymi się opracowywaniem danych. Nie zastosowano zaślepienia wśród pacjentów leczonych TIO.
<b>Hipoteza badawcza</b>	<i>Superiority</i> dla porównania UMEC/VI vs TIO



<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wartość FEV<sub>1</sub> mierzona przy najniższym stężeniu leku („trough”)</li> <li>▪ Pole pod krzywą AUC (0-6h) (FEV<sub>1</sub>)</li> <li>▪ Wartość FEV<sub>1</sub> mierzona przy najwyższym stężeniu leku („peak”)</li> <li>▪ Wzrost FEV<sub>1</sub> o <math>\geq 12\%</math> i <math>\geq 0,2</math> L w ciągu 0-6 h</li> <li>▪ Wzrost FEV<sub>1</sub> trough o <math>\geq 0,1</math> L</li> <li>▪ Natężona pojemność życiowa (FVC trough)</li> <li>▪ Nasilenie duszności wg wskaźnika TDI</li> <li>▪ Odpowiedź na leczenie wg TDI</li> <li>▪ Jakość życia wg SGRQ</li> <li>▪ Odpowiedź na leczenie wg SGRQ</li> <li>▪ Ocena duszności wg SOBDA</li> <li>▪ Klinicznie istotna poprawa wg SOBDA</li> <li>▪ Zaostrzenia POChP</li> <li>▪ Stosowanie terapii ratunkowej</li> <li>▪ Zgony</li> <li>▪ Utrata pacjentów</li> <li>▪ Poważne zdarzenia niepożądane</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane</li> </ul> <p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności</u>: wartość FEV<sub>1</sub> mierzona przy niskim stężeniu leku (trough)</p>
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Zostały przedstawione szczegółowo wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.
<b>Analiza ITT</b>	Niezachowana (chorzy, którzy przyjęli, co najmniej jedną dawkę leku)
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	<p>Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ UMEC/VIL – 54 pacjentów (24,8%);</li> <li>▪ TIO – 39 pacjentów (18,1%).</li> </ul>
<b>Źródła finansowania</b>	GlaxoSmithKline
<b>Publikacje do badania/Inne źródła danych</b>	Decramer 2014 [1], rekord z bazy GSK [4], rekord z bazy ClinicalTrials.gov [5]**
<b>Identyfikatory badania</b>	NCT 01316913, DB2113374
<b>Kryteria włączenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kobiety i mężczyźni w wieku <math>\geq 40</math> lat, którzy podpisali świadomą zgodę na udział w badaniu;</li> <li>• POChP w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego zgodnie z definicją ATS-ERS;</li> <li>• Palacze lub byli palacze, z wywiadem <math>\geq 10</math> paczko-lat;</li> <li>• Pacjenci z FEV<sub>1</sub>/FVC po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela (salbutamolu) <math>&lt; 0,7</math> i z FEV<sub>1</sub> po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela (salbutamolu) <math>\leq 70\%</math> wartości należnej;</li> <li>• Pacjenci z liczbą punktów <math>\geq 2</math> wg zmodyfikowanej skali MRC (modified Medical Research Council Dyspnoea Scale) oceniającą nasilenie duszności;</li> <li>• Kobiety niebędące w wieku rozrodczym lub poddane zabiegowi sterylizacji.</li> </ul>	
<b>Kryteria wykluczenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospitalizacja z powodu POChP lub zapalenia płuc w okresie 12 tyg. przed badaniem;</li> <li>• Pacjenci sklasyfikowani jako B lub D wg kryteriów GOLD;</li> <li>• Inne zaburzenia układu oddechowego (np. niedobór <math>\alpha 1</math>-antytrypsyny, aktywna gruźlica, rozszerzenie oskrzeli, sarkoidoza, zwłóknienie płuc, nadciśnienie płucne, choroby śródmiąższowe płuc),</li> <li>• Cięża;</li> <li>• Zdiagnozowana astma;</li> <li>• Inne kliniczne nieprawidłowości w oparciu o RTG lub TK w związku z chorobą;</li> </ul>	



- Resekcja płuc w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed skriningiem do badania;
- Istotne klinicznie nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych, EKG;
- Farmakoterapia np. salbutamol w ciągu 4 h przed wykonaniem spirometrii;
- Stwierdzona w wywiadzie alergia, nadwrażliwość na leki przeciwcholinergiczne, beta blokery, laktozę lub stearynian magnezu, jaskra, przerost prostaty, zwężenie szyi pęcherza moczowego, nebulizacja preparatami antycholinergicznymi innymi niż dozwolone w badaniu.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	UMEC/VIL	TIO
Liczebność	217	215
Wiek, średnia w latach (SD)	65 (8,6)	65,2 (8,3)
Płeć męska, n (%)	140 (65)	153 (71)
Pacjenci palący podczas skriningu <sup>^</sup> , n (%)	92 (42)	102 (47)
Długość palenia, paczko-lat; średnia (SD)	47,8 (26,1)	54,0 (31,6)
Stopień ciężkości POChP wg GOLD, n (%)	II	106 (49)
	III	83 (38)
	IV	27 (12)
	Brak danych	1 (<1)
Pacjenci stosujący wGKS, n (%)	103 (47)	115 (53)
Pacjenci z co najmniej 1 zaostrzeniem POChP w ciągu ostatniego roku, n (%)***	69 (32)	80 (38)
Wartość należytnej FEV <sub>1</sub> po salbutamolu w %, średnia (SD) <sup>^^</sup>	47,7 (13,5)	47,4 (13,1)
% odwracalność obturacji po salbutamolu, średnia (SD) <sup>^^^</sup>	14,9 (15,0)	15,5 (15,56)
% odwracalność obturacji po salbutamolu i ipratropium, średnia (SD)&	24,0 (19,1)	23,1 (20,1)
Wartość FEV <sub>1</sub> /FVC po salbutamolu, średnia (SD) <sup>^^</sup>	46,23 (11,86)	45,8 (11,65)
Charakterystyka interwencji		
Interwencja	UMEC/VIL	TIO
Dawkowanie: dawka uwalniana	62,5/25 µg/dobę (1 raz dziennie)	18 µg /dobę (1 raz dziennie)
Forma podania leku	Wziewnie za pomocą inhalatora DPI, <i>Ellipta</i>	Wziewnie za pomocą inhalatora DPI, <i>HandiHaler</i>
Terapia ratunkowa	salbutamol	
Leczenie dodatkowe	wGKS w stałych dawkach (flutikazon≤1000µg/d lub jego odpowiednik)	
Okres leczenia	24 tyg. (okres obserwacji po zakończeniu terapii wynosił 7 dni)	
Okres obserwacji	ok. 26 tyg. (okres <i>run-in</i> : 7-10 dni, okres leczenia: 24 tyg., okres <i>follow-up</i> : 1 tydz.)	

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

\*Jako pierwszorzędowe źródło informacji traktowano publikację *Decramer 2014*, pozostałe źródła – jako uzupełnienie, w przypadku braku poszukiwanych danych w publikacji

^Pacjenci zostali sklasyfikowani jako obecni palacze jeśli palili w ciągu 6 miesięcy

^^Dane dla 216 pacjentów z grupy UMEC/VIL oraz 214 pacjentów z grupy TIO

^^^Dane dla 216 pacjentów z grupy UMEC/VIL oraz 214 pacjentów z grupy TIO

&Dane dla 216 pacjentów z grupy UMEC/VIL oraz 213 pacjentów z grupy TIO

\*\*\*Liczba pacjentów z co najmniej 1 zaostrzeniem obejmowała pacjentów wymagających stosowania doustnych bądź systemowych glikokortykosteroidów, antybiotyków lub obu typów terapii (bez hospitalizacji) oraz pacjentów wymagających hospitalizacji

**Tabela 140. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Maleki-Yazdi 2014)**

Badanie	Maleki-Yazdi 2014	
<b>Charakterystyka badania</b>		
Ocena w skali Jadad	3/5	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (71 ośrodków w 8 krajach)	
<b>Metodyka</b>	<b>Typ badania</b>	Randomizowane badanie kliniczne z grupami równoległymi, przeprowadzone w oparciu o technikę ( <i>double dummy</i> ), ( <i>podtyp II A</i> ).
	<b>Randomizacja</b>	Randomizacja w stosunku 1:1 z wykorzystaniem systemu RANDALL wersja 2.5. Utajnienie kodów randomizacji zachowano.
	<b>Zaślepienie</b>	<i>Double-blind</i> oraz <i>double-dummy</i> <i>Double-blind</i> – procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu oraz badaczami
	<b>Hipoteza badawcza</b>	<i>Superiority</i>
	<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wartość FEV<sub>1</sub> mierzona przy najniższym stężeniu leku („<i>trough</i>”)</li> <li>▪ Pole pod krzywą AUC (0-6h) (FEV<sub>1</sub>)</li> <li>▪ Wartość FEV<sub>1</sub> mierzona przy najwyższym stężeniu leku („<i>peak</i>”)</li> <li>▪ Wzrost FEV<sub>1</sub> o <math>\geq 12\%</math> i <math>\geq 0,2</math> L w ciągu 0-6 h</li> <li>▪ Wzrost FEV<sub>1</sub> <i>trough</i> o <math>\geq 0,1</math> L</li> <li>▪ Natężona pojemność życiowa (FVC <i>trough</i>)</li> <li>▪ Nasilenie duszności wg wskaźnika TDI</li> <li>▪ Odpowiedź na leczenie wg TDI</li> <li>▪ Jakość życia wg SGRQ</li> <li>▪ Odpowiedź na leczenie wg SGRQ</li> <li>▪ Ocena duszności wg SOBDA</li> <li>▪ Klinicznie istotna poprawa wg SOBDA</li> <li>▪ Zaostrzenia POChP</li> <li>▪ Stosowanie terapii ratunkowej</li> <li>▪ Zgony</li> <li>▪ Utrata pacjentów</li> <li>▪ Poważne zdarzenia niepożądane</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane</li> </ul> <p>Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności: wartość FEV<sub>1</sub> mierzona przy niskim stężeniu leku („<i>trough</i>”)</p>
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Zostały przedstawione szczegółowo wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.	
<b>Analiza ITT</b>	Niezachowana (chorzy, którzy przyjęli, co najmniej jedną dawkę leku).	

<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ UMEC/VIL – 53 pacjentów (12%);</li> <li>▪ TIO – 63 pacjentów (14%).</li> </ul>
<b>Źródła finansowania</b>	GlaxoSmithKline
<b>Publikacje do badania/Inne źródła danych</b>	Maleki-Yazdi 2014 [6], rekord z bazy GSK [7], rekord z bazy ClinicalTrials.gov [8]
<b>Identyfikatory badania</b>	NCT01777334, ZEP117115

#### Kryteria włączenia

- Kobiety i mężczyźni w wieku  $\geq 40$  lat, którzy podpisali świadomą zgodę na udział w badaniu;
- Zdiagnozowana POChP od umiarkowanej do bardzo ciężkiej;
- Palacze lub byli palacze, z wywiadem  $\geq 10$  paczko-lat;
- Pacjenci z FEV<sub>1</sub>/FVC po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela (albuterol/salbutamol)  $< 0,7$  i z FEV<sub>1</sub> po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela (albuterol/salbutamol)  $\leq 70\%$  wartości należnej;
- Pacjenci z liczbą punktów  $\geq 2$  wg zmodyfikowanej skali MRC (*modified Medical Research Council Dyspnoea Scale*) oceniającą nasilenie duszności;
- Kobiety niebędące w wieku rozrodczym lub poddane zabiegowi sterylizacji.

#### Kryteria wykluczenia

- Astma;
- Ciąża;
- Inne zaburzenia układu oddechowego (np. niedobór  $\alpha 1$ -antytrypsyny, aktywna gruźlica, rozszerzenie oskrzeli, sarkoidoza, zwłóknienie płuc, nadciśnienie płucne, choroby śródmiąższowe płuc);
- Inne istotne klinicznie, występujące obecnie lub stwierdzone w wywiadzie choroby układu sercowo-naczyniowego, neurologiczne, psychiatryczne, choroby wątroby i nerek, immunologiczne, choroby układu hormonalnego, nieprawidłowości w wynikach badań hematologicznych związane z /lub uprzednią remisją nowotworu w ciągu  $< 5$  lat;
- Stwierdzona w wywiadzie alergia, nadwrażliwość na leki przeciwcholinergiczne, beta blokery, laktozę lub stearynian magnezu, jaskra, przerost prostaty, zwężenie szyi pęcherza moczowego, nebulizacja preparatami antycholinergicznymi innymi niż dozwolone w badaniu;
- Hospitalizacja z powodu POChP lub zapalenia płuc w okresie 12 tyg. Przed badaniem;
- Resekcja płuc w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed skринingiem do badania;
- Istotne klinicznie nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych, EKG;
- Farmakoterapia np. albuterol/ salbutamol w ciągu 4 h przed wykonaniem spirometrii;
- Uczestnictwo w programie rehabilitacji oddechowej;
- Stosowanie długotrwałej terapii tlenowej;
- Stosowanie terapii nebulizacji.

#### Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	UMEC/VIL	TIO
<b>Liczebność</b>	454	451
<b>Wiek, średnia w latach (SD)</b>	61,9 (8,41)	62,7 (8,50)
<b>Płeć męska, n (%)</b>	310 (68)	303 (67)
<b>Pacjenci palący podczas skринingu<sup>^</sup>, n (%)</b>	270 (59)	243 (54)
<b>Długość palenia, paczko-lat; średnia (SD)</b>	44,1 (24,44)	44,4 (25,03)
<b>Stopień ciężkości II</b>	185 (41)	190 (42)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

POChP wg GOLD, n (%)	III	207 (46)	206 (46)
	IV	62 (14)	55 (12)
Pacjenci stosujący wGKS, n (%)		247 (54)	237 (53)
Wartość należytnej FEV <sub>1</sub> po salbutamolu w %, średnia (SD)		46,2 (13,02)	46,5 (12,76)
Wartość FEV <sub>1</sub> po podaniu salbutamolu w litrach, średnia (SD)		1,41 (0,49)	1,41 (0,50)
Liczba wziewów albuterolu/salbutamolu na dobę, średnia (SD)		3,3 (3,37)	3,2 (3,16)
Odwracalność obturacji po salbutamolu w litrach, średnia (SD)		0,15 (0,15)	0,15 (0,155)
Pacjenci, u których wystąpiła odwracalność obturacji po salbutamolu, n (%) <sup>^^</sup>		124 (27)	142 (31)
Wartość FEV <sub>1</sub> /FVC po salbutamolu, średnia (SD)		47,82 (10,78)	47,40 (10,92)
Odwracalność obturacji po salbutamolu i ipratropium w litrach, średnia (SD) <sup>#</sup>		0,25 (0,199)	0,25 (0,203)
Pacjenci, u których wystąpiła odwracalność obturacji po salbutamolu i ipratropium, n (%) <sup>^^^#</sup>		244 (54)	239 (53)

Charakterystyka interwencji		
Interwencja	UMEC/VIL	TIO
Dawkowanie: dawka uwalniana	62,5/25 µg/dobę (1 raz dziennie)	18 µg /dobę (1 raz dziennie)
Forma podania leku	Wziewnie za pomocą inhalatora DPI, <i>Ellipta</i>	Wziewnie za pomocą inhalatora DPI, <i>HandiHaler</i>
Terapia ratunkowa	albuterol/salbutamol	
Leczenie dodatkowe	wGKS w stałych dawkach (flutikazon ≤ 1000 µg/d lub jego odpowiednik)	
Okres leczenia	24 tyg.	
Okres obserwacji	ok. 26 tyg. (okres <i>run-in</i> : 7-10 dni, okres leczenia: 24 tyg., okres <i>follow-up</i> : 1 tydz.)	

\*\*Jako pierwszorzędowe źródło informacji traktowano publikację *Maleki-Yazdi 2014*, pozostałe źródła – jako uzupełnienie, w przypadku braku poszukiwanych danych w publikacji

<sup>^</sup>Pacjenci zostali sklasyfikowani jako obecni palacze jeśli palili w ciągu 6 miesięcy przed skринingiem

<sup>^^</sup>Pacjenci osiągnęli odwracalność obturacji po podaniu salbutamolu w przypadku wzrostu wartości FEV<sub>1</sub> o ≥12% i ≥200 mL po podaniu salbutamolu

<sup>^^^</sup> Pacjenci osiągnęli odwracalność obturacji po podaniu salbutamolu i ipratropium w przypadku wzrostu wartości FEV<sub>1</sub> o ≥12% i ≥200 mL po podaniu salbutamolu i ipratropium

<sup>#</sup>Dla N=452 w przypadku grupy UMEC/VIL oraz N=449 w przypadku grupy TIO

#### Badania dla porównania IND/GLY vs FLU/SAL

Tabela 141. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (ILLUMINATE)

Badanie	ILLUMINATE
Charakterystyka badania	
Ocena w skali Jadad	5/5

	Liczba ośrodków Wieloośrodkowe: 93 ośrodki w 10 krajach
Metodyka	<p><b>Typ badania</b></p> <p>Badanie kliniczne z randomizacją, podwójne zaślepienie (<i>double-blind</i>) (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych AOTM).</p>
	<p><b>Randomizacja</b></p> <p>Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1 do dwóch grup interwencyjnych: IND/GLY vs FLU/SAL.</p> <p>Zastosowano randomizację komputerową, automatycznie przypisując numer randomizacyjny dla każdego z pacjentów za pomocą systemu odpowiedzi głosowych (<i>interactive voice response system</i>), zapewniający utajnienie randomizacji.</p> <p>Przeprowadzono randomizację z warstwowaniem ze względu na status palenia tytoniu (palacz vs były palacz).</p> <p>Dane związane z randomizacją były utrzymywane w ścisłej tajemnicy do czasu odkodowania zaślepienia i nie były dostępne którejkolwiek ze stron uczestniczących w badaniu.</p>
	<p><b>Zaślepienie</b></p> <p>Zastosowano procedury podwójnego zaślepienia (<i>double-blind</i>) i podwójnej imitacji (<i>double-dummy</i>). Porównywane interwencje były identyczne pod względem opakowania, oznaczenia, wyglądu, smaku, zapachu i schematu podawania. Ze względu na odmienność inhalatorów, w których podawane były porównywane leki, zastosowano procedurę podwójnej imitacji - poza aktywnym lekiem każdy uczestnik badania przyjmował wziewnie placebo z inhalatora właściwego dla leku porównywanego.</p> <p>Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników badania była utrzymywana w tajemnicy przed: pacjentami, personelem medycznym (lekarzami, pielęgniarkami), badaczami oraz analitykami zajmującymi się opracowywaniem danych**.</p>
	<p><b>Hipoteza badawcza</b></p> <p>Badanie zaprojektowano w metodyce umożliwiającej wykazanie wyższości (<i>superiority</i>) IND/GLY nad FLU/SAL w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego.</p>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności:</u> AUC0-12h FEV<sub>1</sub> - standaryzowane pole pod krzywą dla FEV<sub>1</sub> w czasie 0 – 12 godzin po dawce</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FEV<sub>1</sub> – wartość mierzona przy niskim stężeniu leku („<i>trough</i>”), wartość szczytowa, wartość mierzona 5 minut po dawce, wartość mierzona 30 minut po dawce;</li> <li>▪ FVC – pole pod krzywą 0 – 12 godzin po dawce (AUC0–12h), wartość szczytowa, wartość mierzona przy niskim stężeniu leku („<i>trough</i>”);</li> <li>▪ Nasilenie duszności w skali TDI <i>focal score</i> – poprawa istotna klinicznie;</li> <li>▪ Jakość życia w skali SGRQ;</li> <li>▪ Zmiana częstości stosowania leków ratunkowych (doraźnie) – ogółem i w ciągu dnia;</li> <li>▪ Objawy zgłaszane przez pacjenta (elektroniczny dzienniczek pacjenta, objawy rejestrowane codziennie, rano i wieczór);</li> <li>▪ Bezpieczeństwo:</li> <li>▪ Zgony;</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane, pojawiające się (wcześniej nieobecne) lub nasilające w czasie trwania leczenia (TEAEs – <i>treatment-emergent adverse events</i>);</li> <li>▪ Przerwanie udziału w badaniu (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych oraz niezadawalającego wyniku leczenia);</li> <li>▪ Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs, SAEs oraz inne niż SAEs);</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Zostały przedstawione szczegółowo, wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.
<b>Analiza ITT</b>	Niezachowana (chorzy, którzy przyjęli, co najmniej jedną dawkę leku).
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Randomizacji poddano 523 pacjentów. Udział w badaniu przerwano w przypadku 44 pacjentów (17%) z grupy IND/GLY i 47 – z grupy FLU/SAL (18%) – skala utraty pacjentów była porównywalna w obu grupach i nie przekroczyła 20% (ogółem utracono 17,4% pacjentów poddanych randomizacji).
<b>Źródła finansowania</b>	Novartis Pharma AG
<b>Publikacje do badania/Inne źródła danych</b>	Vogelmeier 2012 [1], rekord z bazy Novartis [2], rekord z bazy <i>ClinicalTrials.gov</i> [3]**

#### Kryteria włączenia

- Kobiety i mężczyźni w wieku  $\geq 40$  lat, którzy udzielili pisemnie świadomej zgody na udział w badaniu przed rozpoczęciem jakichkolwiek związanych z nim procedur;
- Pacjenci ze stabilną POChP, umiarkowaną do ciężkiej (stadium II lub III wg wytycznych GOLD 2009);
- Aktywni lub byli palacze, z wywiadem  $\geq 10$  paczko-lat<sup>^</sup>;
- Pacjenci z FEV<sub>1</sub> po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela<sup>^^</sup>  $\geq 40\%$  i  $< 80\%$  wartości należnej oraz FEV<sub>1</sub>/FVC po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela<sup>^^</sup>  $< 0,7$  w trakcie drugiej wizyty (14 dni przed randomizacją);
- Pacjenci objawowi, wg dzienniczek prowadzonych pomiędzy wizytą drugą (-14 dzień) a trzecią (dzień 1 – randomizacja), przy całkowitej liczbie punktów  $\geq 1$  przez  $\geq 4$  z ostatnich 7 dni.

#### Kryteria wykluczenia

- Kobiety w ciąży (ciąża potwierdzona wynikiem testu ciążowego przy użyciu próbki moczu) lub karmiące;
- Kobiety w wieku rozrodczym, o ile nie zostały spełnione następujące kryteria menopauzy: 12 miesięcy braku miesiączki (w sposób niewywołany) lub 6 miesięcy po obustronnym, chirurgicznym usunięciu jajników (z lub bez histerektomii) lub kobieta stosuje co najmniej jedną akceptowalną metodę antykoncepcji (która musiała być następnie utrzymywana w czasie trwania badania);
- Pacjenci z przeciwwskazaniami do leczenia wykazujący (lub wywiad) reakcje/nadwrażliwość na którykolwiek z następujących leków wziewnych, leków z tej samej klasy lub składnik któregośkolwiek z nich: leki cholinolityczne, LABA, SABA, aminy sympatykomimetyczne, laktozę lub jakikolwiek inny składnik;
- Pacjenci z wywiadem zespołu wydłużonego odstępu QT lub u których odstęp QTc oznaczony podczas wizyty 2 (dzień -14) metodą Fridericia był wydłużony ( $> 450$  ms dla obu płci);
- Pacjenci wykazujący istotne klinicznie nieprawidłowości w EKG podczas wizyty drugiej, którzy w ocenie badacza byłiby potencjalnie narażeni na ryzyko w przypadku włączenia do badania;
- Pacjenci z cukrzycą typu I lub niekontrolowaną cukrzycą typu II;
- Pacjenci, u których nie uzyskano akceptowalnych wyników badań spirometrycznych podczas wizyty drugiej, zgodnie z wytycznymi ATS/ERS akceptowalności i powtarzalności;
- Pacjenci z jaskrą z wąskim kątem przesączania, objawowym rozrostem stercza, niedrożnością szyi pęcherza, umiarkowane do ciężkiego zaburzenia czynności nerek lub zatrzymaniem moczu (pacjentów z TURP wykluczano z badania; pacjenci o całkowitej resekcji stercza byli brani pod uwagę jako kandydaci do badania, podobnie jak pacjenci bezobjawowi, stabilni dzięki leczeniu farmakologicznemu);
- Pacjenci z nowotworem w obrębie jakiegokolwiek układu narządów (w tym rak płuca), leczeni lub nieleczeni, w trakcie ubiegłych 5 lat, bez względu na obecność lub brak dowodów miejscowej wznowy lub przerzutów, z wyjątkiem zlokalizowanego raka podstawnokomórkowego skóry;
- Pacjenci, u których w ocenie badacza występują istotne klinicznie nieprawidłowości w zakresie parametrów laboratoryjnych lub istotne klinicznie schorzenia takie jak (ale nie ograniczone do): niestabilna choroba niedokrwienna serca, niewydolność lewokomorowa (NYHA III i IV), zawał serca w wywiadzie, arytmia (z wyłączeniem stabilnego przewlekłego migotania przedsionków); niekontrolowana nadciśnienie lub



niedoczynność tarczycy, hipokaliemia, stan hiperadrenergiczny; jakikolwiek stan, który mógłby stanowić ryzyko dla bezpieczeństwa pacjenta lub utrudniać przestrzeganie protokołu w zakresie leczenia, oceny lub rejestracji wyników;

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

#### Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	IND/GLY	FLU/SAL
<b>Liczebność</b>	258	264
<b>Wiek, średnia w latach (SD)</b>	63,2 (8,2)	63,4 (7,7)
<b>Płeć męska, n (%)</b>	181 (70,2)	189 (71,6)
<b>Rasa pacjentów, n (%)</b>	<b>Biała</b>	231 (89,5)
	<b>Azjatycka</b>	27 (10,5)
<b>Czas trwania POChP w latach, średnia (SD)</b>	6,4 (5,2)	7,5 (5,9)
<b>Stopień ciężkości POChP wg GOLD 2009, n (%)</b>	<b>Umiarkowany</b>	207 (80,2)
	<b>Ciężki</b>	51 (19,8)
<b>Historia palenia tytoniu, n (%)</b>	<b>Byli palacze</b>	135 (52,3)
	<b>Aktualni palacze</b>	123 (47,7)
<b>Zaostrzenia POChP w ciągu ostatniego roku, n (%)</b>	<b>0</b>	258 (100)
	<b>1</b>	0 (0,0)
<b>Szacowana liczba paczko-lat (SD)</b>	40,7 (18,7)	39,6 (16,6)



Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Pacjenci, u których zastosowano wyjściowo wGKS (%)	85 (32,9)	98 (37,1)
FEV <sub>1</sub> przed bronchodilatatorem, średnia [L] (SD)	1,5 (0,5)	1,4 (0,4)
FEV <sub>1</sub> po bronchodilatatorze, średnia [L] (SD)	1,7 (0,5)	1,7 (0,4)
FEV <sub>1</sub> przed bronchodilatatorem, średni % wartości należnej (SD)	51,1 (11,3)	50,7 (11,6)
FEV <sub>1</sub> po bronchodilatatorze, średni % wartości należnej (SD)	60,5 (10,5)	60,0 (10,7)
FEV <sub>1</sub> /FVC po bronchodilatatorze, średnia (SD)	50,3 (9,5)	50,0 (9,6)

Charakterystyka interwencji		
Interwencja	IND/GLY	FLU/SAL
Dawkowanie: dawka uwalniana	110/50 µg raz dziennie placebo imitujące interwencję FLU/SAL	500/50 µg 2 razy dziennie placebo imitujące interwencję IND/GLY
Forma podania leku	IND/GLY: Wziewnie, z jednego inhalatora Breezhaler (rano) PL: Wziewnie, z inhalatora Accuhaler (rano i wieczorem)	FLU/SAL: Wziewnie, z jednego inhalatora Accuhaler (rano i wieczorem) PL: Wziewnie, z inhalatora Breezhaler (rano)
Terapia ratunkowa	Inhalacje salbutamolu mogły być stosowane doraźnie w trakcie trwania badania, ale były wycofywane 6 godzin przed i na czas trwania wizyt kontrolnych.	
Leczenie dodatkowe	leki z grupy SSRI, inaktywowane szczepionki, donosowe kortykosteroidy i antagoniści receptora H <sub>1</sub>	
Okres leczenia	26 tyg.	
Okres obserwacji	ok. 33 tyg. (okres wash-out: do 7 dni, okres run-in: 14 dni, okres leczenia: 26 tyg., okres follow-up: 30 dni)	

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

\*\*Dane zaczerpnięte z rekordu z rejestru *ClinicalTrials.gov* [3]

^10 paczko-lat zdefiniowano jako wypalenie 20 papierosów na dzień w ciągu 10 lat lub 10 papierosów na dzień w ciągu 20 lat, itp.

^^tj. 1 godz. po sekwencyjnej inhalacji 84 µg bromku ipratropium (lub dawki równoważnej) i 400 µg salbutamolu

**Tabela 142. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (LANTERN)**

Badanie	LANTERN
Charakterystyka badania	
Ocena w skali Jadad	5/5
Liczba ośrodków	Badanie wieloośrodkowe, ośrodki zlokalizowane na terenie Chin, Tajwanu, Argentyny, Chile
Typ badania	Badanie kliniczne z randomizacją (podtyp II A) i zaślepieniem
Randomizacja	Przeprowadzona i opisana randomizacja w stosunku 1:1. W procedurze randomizacji wykorzystano system IRT ( <i>Interactive Response Technology</i> ) zapewniający utajenie randomizacji. Randomizacja ze stratyfikacją pod względem wyjściowego statusu palenia tytoniu i stosowania wGKS.
Zaślepienie	Zastosowano procedury podwójnego zaślepienia ( <i>double-blind</i> ) i podwójnej imitacji ( <i>double-dummy</i> ).

<b>Hipoteza badawcza</b>	W odniesieniu do porównania IND/GLY vs FLU/SAL testowano hipotezę typu <i>non-inferiority</i> (interwencja IND/GLY nie mniej skuteczna niż FLU/SAL dla pierwszorzędowego punktu końcowego (trough FEV <sub>1</sub> ). Dla drugorzędowego punktu końcowego - FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-4h</sub> testowano hipotezę <i>superiority</i> (interwencja IND/GLY bardziej skuteczna niż FLU/SAL).
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy badania: <i>trough</i> FEV<sub>1</sub></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-4h</sub>;</li> <li>▪ Inne parametry spirometryczne: <i>peak</i> FEV<sub>1</sub>, FVC, <i>trough</i> FVC;</li> <li>▪ Nasilenie duszności według wskaźnika TDI <i>focal score</i>;</li> <li>▪ Jakość życia wg SGRQ;</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania dla poszczególnych grup terapeutycznych.
<b>Analiza ITT</b>	W przypadku skuteczności w badaniu analizowano populację PPS ( <i>per-protocol set</i> ), do której zaliczali się wszyscy pacjenci z populacji FAS ( <i>full analysis set</i> ), u których nie odnotowano znaczących odchyień od protokołu badania. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	<p>Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ IND/GLY – 29 pacjentów (7,8%);</li> <li>▪ FLU/SAL – 39 pacjent (10,5%).</li> </ul>
<b>Źródła finansowania</b>	Novartis Pharma AG
<b>Publikacje do badania/Inne źródła danych</b>	Zhong 2015 [4], rekord z bazy Novartis [5], rekord z bazy <i>ClinicalTrials.gov</i> [6]

#### Kryteria włączenia

- Kobiety i mężczyźni  $\geq 40$  r.ż., którzy wyrazili uprzednio zgodę na udział w badaniu;
- Rozpoznanie POChP (zgodnie z kryteriami GOLD 2008) w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego (stopień II i III);
- Palacze lub byli palacze, z wywiadem  $\geq 10$  paczko-lat (10 paczko-lat definiowane było jako 20 papierosów dziennie przez 10 lat lub 10 papierosów dziennie przez 20 lat, etc.);
- Pacjenci, u których FEV<sub>1</sub> po bronchodilatatorze wynosi  $< 80\%$  i  $\geq 30\%$  wartości należnej;
- Wartość oceny według zmodyfikowanej skali oceny duszności mMRC co najmniej 2 (oceniana podczas drugiej wizyty).

#### Kryteria wykluczenia

- Kobiety w ciąży (ciąża potwierdzona wynikiem testu ciążowego) lub karmiące;
- Kobiety w wieku rozrodczym;
- Pacjenci z przeciwwskazaniami do leczenia lub wywiadem reakcji/nadwrażliwości na leczenie następującymi lekami wziewnymi, lekami z tych samych klas lub którymkolwiek z ich składników: leki cholinolityczne, LABA, SABA, aminy sympatykomimetyczne, laktoza lub inne składniki;
- Pacjenci z jaskrą z wąskim kątem przesączania, objawowym rozrostem stercza, niedrożnością szyi pęcherza, umiarkowane do ciężkiego zaburzenia czynności nerek lub zatrzymaniem moczu;
- Pacjenci z wywiadem zespołu wydłużonego odstępu QT lub u których odstęp QTc oznaczony podczas wizyty 2 (dzień -7) metodą Fridericia był wydłużony ( $> 450$  ms dla obu płci);
- Pacjenci wykazujący istotne klinicznie nieprawidłowości w EKG podczas wizyty drugiej, którzy w ocenie badacza byłiby potencjalnie narażeni na ryzyko w przypadku włączenia do badania;
- Pacjenci z cukrzycą typu 1 lub niekontrolowaną cukrzycą typu 2;
- Pacjenci z wywiadem nowotworu w obrębie jakiegokolwiek układu narządów (w tym rak płuca), leczeni lub nieleczeni, w trakcie ubiegłych 5 lat, bez względu na obecność lub brak dowodów miejscowej wznowy lub przerzutów, z wyjątkiem zlokalizowanego raka podstawnkomórkowego skóry;
- Pacjenci z klinicznie istotnymi zaburzeniami mogącymi wpływać na na wyniki oceny skuteczności i

bezpieczeństwa leczenia;

- Pacjenci niezdolni do stosowania elektronicznego dziennika pacjenta;
- BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>;
- Pacjenci wymagający długotrwałego leczenia tlenem (>15 godz. dziennie) z powodu przewlekłej hipoksemii;
- Pacjenci, u których wystąpiły dwa lub więcej zaostrzeń POChP, wymagające leczenia antybiotykami, ogólnoustrojowego leczenia steroidami (doustnie lub dożylnie) lub hospitalizacji w ciągu roku przed wizytą 1;
- Pacjenci, u których wystąpiło zaostrzenie POChP, wymagające leczenia antybiotykami, ogólnoustrojowego leczenia steroidami (doustnie lub dożylnie) lub hospitalizacji w ciągu 6 tyg. przed wizytą 1 lub pomiędzy wizytami 1 i 3 (ci ostatni mogli zostać poddani ponownej kwalifikacji po min. 6 tyg. od wyleczenia zaostrzenia);
- Pacjenci, u których FEV<sub>1</sub> spadło o ≥20% pomiędzy wizytą 2 i 3;
- Pacjenci, u których wystąpiła infekcja dróg oddechowych w okresie 4 tygodni przed wizytą 1;
- Pacjenci, u których wystąpiła infekcja dróg oddechowych przed wizytą 3 (mogli oni ponownie starać się o udział w badaniu 4 tygodnie po ustąpieniu infekcji);
- Pacjenci ze współistniejącą chorobą płuc, np. zwłóknieniem płuc, rozstrzeniemi oskrzeli, sarkoidozą, chorobą śródmiąższową płuc lub nadciśnieniem płucnym;
- Pacjenci z aktywną gruźlicą płuc (o ile nie potwierdzono braku aktywności choroby badaniem RTG płuc);
- Pacjenci po wycięciu płata płuca, zmniejszeniu objętości płuc lub przeszczepieniu płuc;
- Pacjenci z wywiadem astmy lub początek objawów przed 40 rż.;
- Pacjenci z liczbą eozynofiliów we krwi >600/mm<sup>3</sup> w trakcie wizyty 2;
- Pacjenci z alergicznym nieżytem nosa, stosujący lek z grupy antagonistów receptora H<sub>1</sub> lub donosowe kortykosteroidy w sposób przerywany (leczenie dawką stabilną było dozwolone);
- Pacjenci ze znanym wywiadem i rozpoznaniem niedoboru α-1 antytrypsyny;
- Pacjenci uczestniczący lub planujący uczestnictwo w aktywnej fazie programu nadzorowanej rehabilitacji oddechowej.

#### Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	IND/GLY	FLU/SAL
<b>Liczebność</b>	372	369
<b>Wiek, średnia w latach (SD)</b>	64,8 (7,8)	65,3 (7,9)
<b>Płeć męska, n (%)</b>	341 (91,7)	331 (89,7)
<b>Rasa, n (%)</b>	<b>Kaukaska</b>	55 (14,8)
	<b>Azjaci</b>	314 (84,4)
	<b>Inni</b>	3 (0,8)
<b>Czas trwania POChP, średnia w latach (SD)</b>	5,2 (4,9)	5,1 (4,7)
<b>Nasilenie POChP, n (%)</b>	<b>łagodne</b>	2 (0,5)
	<b>Umiarkowane</b>	192 (51,6)
	<b>Ostre</b>	175 (47)
<b>Pacjenci stosujący wyjściowo wGKS, n (%)</b>	206 (55,4)	200 (54,2)
<b>Palacze, n (%)</b>	96 (25,8)	96 (26)
<b>Historia zaostrzeń POChP, n (%)</b>	<b>0</b>	311 (83,6)
	<b>1</b>	60 (16,1)
	<b>≥2</b>	1 (0,3)
<b>Parametry spirometryczne, średnie (SEM)</b>	<b>FEV<sub>1</sub> po bronchodilatorze [L]</b>	1,341 (0,418)
	1,336 (0,392)	

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

FEV <sub>1</sub> przewidywana po bronchodilatorze [%]	51,6 (12,8)	52 (12,9)
Wartość należnej FEV <sub>1</sub> po bronchodilatorze [%]	25,3 (16,9)	22,8 (16,7)
FEV <sub>1</sub> /FVC po bronchodilatorze [%]	42,7 (9,9)	43 (10)
Ocena BDI focal score, średnia (SD)	6,3 (1,79)	6,4 (1,89)
Ocena całkowita w skali SGRQ, średnia (SD)	39,25 (15,40)	38,81 (15,49)
Ocena mMRC, n (%)	2	331 (89)
	3	35 (9,4)
	4	6 (1,6)
		325 (88,1)
		40 (10,8)
		4 (1,1)

**Charakterystyka interwencji**

Dawkowanie: dawka uwalniana	IND/GLY: 110/50 µg/dobę (1 inhalacja raz na dobę)	FLU/SAL: 500/50 µg 2 razy na dobę
Forma podania leku	wziewnie za pomocą inhalatora Breezhaler	wziewnie za pomocą inhalatora Accuhaler
Terapia ratunkowa	salbutamol/albuterol	
Leczenie dodatkowe	Dozwolone było, pod określonymi warunkami, stosowanie leków z grupy SSRI, donosowych GKS, antagonistów receptora H <sub>1</sub> , inaktywowanych szczepionek.	
Okres leczenia	26 tyg.	
Okres obserwacji	33 tyg (okres wash-out: 1 tydzień; okres run-in: 2 tygodnie; okres leczenia: 184 dni (26 tygodni); okres follow-up: 30 dni)	

Badania dla porównania TIO+IND vs FLU/SAL

Tabela 143. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Hoshino 2015)

Badanie	Hoshino 2015
<b>Charakterystyka badania</b>	
Ocena w skali Jadad	2/5
Liczba ośrodków	bd
Typ badania	Badanie kliniczne z randomizacją (podtyp II A), badanie bez zaślepienia (open-label)
Randomizacja	Zastosowana, brak opisu randomizacji
Zaślepienie	Badanie zostało opisane jako open-label.
Hipoteza badawcza	Superiority <sup>^</sup>

Badanie		Hoshino 2015	
<b>Charakterystyka badania</b>			
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wpływ na rozmiar dróg oddechowych (<u>pierwszorzędowy punkt końcowy badania</u>);</li> <li>▪ Parametry spirometryczne: FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub> w %, IC;</li> <li>▪ Jakość życia wg SGRQ;</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane.</li> </ul>	
Informacja o utracie pacjentów z badania		Została przedstawiona informacja na temat utraty pacjentów z badania ogółem dla poszczególnych grup terapeutycznych.	
Analiza ITT		Autorzy badania nie podali w metodologii informacji dotyczącej populacji analizowanej w badaniu (ITT/PPA etc.). Charakterystyka pacjentów została podana dla liczby pacjentów, którzy ukończyli badanie. W związku z powyższymi informacjami autorzy niniejszego raportu przedstawili wyniki dla populacji niezgodnej z regułą ITT i przeprowadzili analizę dla grupy pacjentów, którzy ukończyli badanie.	
Utrata pacjentów z badania		Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ TIO+IND – 2 pacjentów (8%);</li> <li>▪ FLU/SAL – 1 pacjent (4,5%).</li> </ul>	
Źródła finansowania		bd	
Publikacje do badania/Inne źródła danych		Hoshino 2015 [1]	
<b>Kryteria włączenia</b>			
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci w wieku &gt;40 lat z POChP;</li> <li>• byli palacze, z wywiadem &gt;10 paczko-lat;</li> <li>• Pacjenci z FEV<sub>1</sub> po bronchodilatatorze pomiędzy 30% a 80% wartości należnej oraz wskaźnikiem FEV<sub>1</sub>/FVC &lt;0,70;</li> <li>• Pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu.</li> </ul>	
<b>Kryteria wykluczenia</b>			
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z diagnozą astmy;</li> <li>• Pacjenci z istotnymi klinicznie schorzeniami (innymi niż POChP);</li> <li>• Pacjenci wymagający uzupełniającego stosowania tlenu podczas wysiłku fizycznego;</li> <li>• Zaostrzenia choroby wymagające zastosowania antybiotyków lub ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów.</li> </ul>	
<b>Charakterystyka wyjściowa pacjentów</b>			
Cecha populacji/parametr		TIO+IND	FLU/SAL
Liczebność		22	21
Wiek, średnia w latach*		72 (7)	69 (6)
Płeć męska, n (%)		18 (82)**	18 (86)**
Długość palenia, paczko-lat*		56,2 (33,5)	60,4 (36,4)
Powierzchnia ciała [m <sup>2</sup> ]*		1,58 (0,18)	1,56 (0,15)
Parametry spirometryczne	FVC [L]*	2,50 (0,76)	2,44 (0,74)
	FEV <sub>1</sub> [L]*	1,38 (0,66)	1,36 (0,43)
	FEV <sub>1</sub> przewidywana [%]*	61,9 (16,3)	60,8 (16,4)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Badanie		Hoshino 2015	
<b>Charakterystyka badania</b>			
	FEV <sub>1</sub> /FVC [%]*	53 (11)	55,7 (7,6)
	IC [L]*	1,61 (0,46)	1,67 (0,49)
	FRC [L]*	3,63 (0,72)	3,46 (1,29)
	RV/TLC [%]*	52,1 (10,9)	53,9 (7,5)
	D <sub>L</sub> CO/V <sub>A</sub> [mL/min/mmHg/L]*	2,70 (1,42)	2,55 (1,05)
Ocena SGRQ	Objawy*	50 (18)	57 (19,7)
	Aktywność*	55,8 (20,5)	48,7 (24,6)
	Wpływ na życie*	31,1 (18,6)	31 (13,2)
	Całkowita ocena*	41,7 (17,1)	40,7 (15,9)
<b>Charakterystyka interwencji</b>			
Dawkowanie: dawka uwalniana		TIO+IND: 18/150 µg/dobę (1 inhalacja raz na dobę)	FLU/SAL: 250/50 µg 2 razy na dobę
Forma podania leku		TIO - wziewnie za pomocą inhalatora DPI ( <i>Handihaler</i> ); IND – wziewnie za pomocą inhalatora <i>Breezhaler</i>	bd
Terapia ratunkowa		salbutamol z inhalatora	
Leczenie dodatkowe		bd	
Okres leczenia		16 tyg.	
Okres obserwacji		Okres <i>wash-out</i> : 7 dni; okres <i>run-in</i> : 21 dni; okres leczenia: 16 tyg.	

\*Dane przedstawiono jako średnie (SD) lub mediany (IQR)

\*\*Obliczone przez autorów analizy

^Badanie zaprojektowano w metodyce *superiority* umożliwiającej wykazanie wyższości TIO+IND nad FLU+SAL

#### Badania dla porównania IND/GLY vs TIO+FOR

Tabela 144. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (QUANTIFY)

Badanie		QUANTIFY	
<b>Charakterystyka badania</b>			
Ocena w skali Jadad		5/5	
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe, 164 ośrodki na terenie Niemiec	
Metodyka	Typ badania	Badanie kliniczne z randomizacją ( <i>podtyp II A</i> ), podwójnym zaślepieniem ( <i>double-blind</i> ) oraz potrójną imitacją ( <i>triple-dummy</i> )	
	Randomizacja	Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1 do dwóch grup interwencyjnych: IND/GLY vs TIO+FOR.	



	<p>Zastosowano randomizację blokową z automatycznym przypisaniem numeru randomizacyjnego każdemu z pacjentów.</p> <p>Dane związane z randomizacją były utrzymywane w ścisłej tajemnicy do czasu odkodowania zaślepienia i nie były dostępne którejkolwiek ze stron uczestniczących w badaniu.</p>
<b>Zaślepienie</b>	<p>Zastosowano procedury podwójnego zaślepienia (<i>double-blind</i>) i potrójnej imitacji (<i>triple dummy</i>). Ze względu na odmiennosc inhalatorów, w których podawane były porównywane leki, zastosowano procedurę potrójnej imitacji - poza aktywnym lekiem każdy uczestnik badania przyjmował wzięwie placebo z inhalatora właściwego dla leku porównywanego. Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, personelem medycznym (lekarzami, pielęgniarkami), badaczami oraz analitykami zajmującymi się opracowywaniem danych.</p>
<b>Hipoteza badawcza</b>	<i>Non-inferiority</i>
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ poprawa jakości życia w SGRQ (<u>pierwszorzędowy punkt końcowy badania</u>);</li> <li>▪ Istotna klinicznie poprawa w zakresie stopnia nasilenia duszności (TDI focal score);</li> <li>▪ umiarkowane zaostrzenia POChP wymagające leczenia kortykosteroidami i/lub antybiotykami podczas okresu badania;</li> <li>▪ silne zaostrzenia POChP wymagające hospitalizacji;</li> <li>▪ czas do wystąpienia pierwszego umiarkowanego/silnego zaostrzenia POChP podczas trwania badania;</li> <li>▪ bezpieczeństwo i tolerancja leczenia (AEs, testy laboratoryjne, ocena stanu pacjenta);</li> <li>▪ Parametr spirometryczny FEV<sub>1</sub>, mierzony w określonym czasie od podania leku;</li> <li>▪ Objawy raportowane przez pacjentów przy użyciu skali objawów z SGRQ-C.</li> </ul>
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Zostały przedstawione szczegółowo, wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.
<b>Analiza ITT</b>	W badaniu analizowano populację FAS (pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku).
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	<p>Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ IND/GLY – 61 pacjentów (12,8%);</li> <li>▪ TIO+FOR – 52 pacjentów (11,4%).</li> </ul>
<b>Źródła finansowania</b>	<i>Novartis Pharma GmbH</i>
<b>Publikacje do badania/Inne źródła danych</b>	<i>Buhl 2015 [1], rekord z bazy Novartis [2], rekord z bazy ClinicalTrials.gov [3]</i>
<b>Kryteria włączenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci w wieku ≥40 lat z POChP w stadium 2 lub 3, którzy podpisali pisemną, świadomą zgodę na udział w badaniu;</li> <li>• Palacze lub byli palacze, z wywiadem ≥10 paczko-lat (10 paczko-lat definiowane było jako 20 papierosów dziennie przez 10 lat lub 10 papierosów dziennie przez 20 lat, etc.);</li> <li>• Pacjenci z FEV<sub>1</sub> po bronchodilatatorze pomiędzy 30% a 80% wartości należnej oraz wskaźnikiem FEV<sub>1</sub>/FVC mierzonym podczas drugiej wizyty po bronchodilatatorze &lt;0,70.</li> </ul>	
<b>Kryteria wykluczenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kobiety w ciąży lub karmiące piersią;</li> </ul>	



- Kobiety w wieku rozrodczym;
- Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania lub alergią na następujące leki wziewne, leki tej samej klasy lub jakiegokolwiek ich składnik: leki antycholinergiczne, długo/krótko działający beta<sub>2</sub>-antagoniści, aminy sympatykomimetyczne, laktoza lub inne substancje pomocnicze;
- Pacjenci z wywiadem zespołu wydłużonego odstępu QT lub u których odstęp QTc oznaczony podczas wizyty 2 (dzień -7) metodą Fridericia był wydłużony (>450 ms dla obu płci);
- Pacjenci wykazujący istotne klinicznie nieprawidłowości w EKG podczas wizyty drugiej, którzy w ocenie badacza byłoby potencjalnie narażeni na ryzyko w przypadku włączenia do badania;
- Pacjenci z napadowym migotaniem przedsionków (pacjenci ze stałym migotaniem przedsionków mogli być włączani do badania po spełnieniu odpowiednich warunków);
- Pacjenci z cukrzycą typu I lub niekontrolowaną cukrzycą typu II;
- Pacjenci z jaskrą z wąskim kątem przesączania, objawowym rozrostem gruczołu krokowego lub niedrożnym ujściem pęcherza moczowego, zaburzeniami czynności nerek albo zatrzymaniem moczu;
- Pacjenci z obecnością w ciągu 5 ostatnich lat guzów którejkolwiek organu, leczonych lub nieleczonych, z lub bez przerzutów, z wyjątkiem miejscowego raka podstawnomórkowego skóry (pacjenci z nieczerniakowym rakiem skóry mogli być włączani do badania);
- Pacjenci, którzy w ocenie badacza mieli istotne klinicznie nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych lub klinicznie istotne schorzenia;
- Pacjenci, którzy w opinii badacza mogli być niewiarygodni lub mogli nie stosować się do zaleceń lekarza;
- BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>;
- Pacjenci wymagający stosowania;
- Pacjenci wymagający długotrwałego leczenia tlenem (>15 godz. dziennie) z powodu przewlekłej hipoksemii;
- Pacjenci, u których wystąpiło zaostrzenie POChP, wymagające leczenia antybiotykami, ogólnoustrojowego leczenia steroidami (doustnie lub dożylnie) lub hospitalizacji w ciągu 6 tyg. przed wizytą 1 lub pomiędzy wizytami 1 i 3 (ci ostatni mogli zostać poddani ponownej kwalifikacji po min. 6 tyg. od wyleczenia zaostrzenia);
- Pacjenci, u których w ciągu 6 tygodni poprzedzających wizytę 1 wystąpiło zakażenie dróg oddechowych. Pacjenci, u których zakażenie górnych lub dolnych dróg oddechowych wystąpiło w trakcie fazy przesiewowej (do wizyty 3) nie podlegali włączeniu do badania ale mogli zostać ponownie poddanie rekrutacji 6 tygodni po ustąpieniu zakażenia;
- Pacjenci ze współistniejącą chorobą płuc, np. gruźlicą płuc (o ile nie potwierdzono braku aktywności choroby badaniem RTG płuc) lub klinicznie istotnym rozstrzeniem oskrzeli, sarkoidozą, chorobą śródmiąższową płuc lub nadciśnieniem płucnym;
- Pacjenci po wycięciu płata płuca, zmniejszeniu objętości płuc lub przeszczepieniu płuc;
- Pacjenci z wywiadem astmy, na którą wskazuje między innymi (ale nie wyłącznie) liczba eozynofiliów we krwi >600/mm<sup>3</sup> (w trakcie wizyty 2) lub początek objawów przed 40 r.ż.;
- Pacjenci z wypryskiem atopowym, znanym wysokim poziomem immunoglobulin E (IgE) lub dodatnim wynikiem punktowego testu skórniego w ciągu ostatnich 5 lat;
- Pacjenci z alergicznym nieżytem nosa, stosujący lek z grupy antagonistów receptora H1 lub donosowe kortykosteroidy w sposób przerywany (leczenie dawką stabilną było dozwolone);
- Pacjenci ze znanym wywiadem i rozpoznaniem niedoboru α-1 antytrypsyny;
- Pacjenci uczestniczący w aktywnej fazie programu nadzorowanej rehabilitacji oddechowej.

#### Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	IND/GLY	TIO+FOR
Liczebność	476	458
Wiek, średnia w latach (SD)*	62,6 (8,4)	63,1 (8,2)
Płeć męska, n (%)	317 (66,6)	298 (65,1)
Rasa kaukaska, n (%)	472 (99,2)	454 (99,1)
Okres trwania POChP w latach, średnia	6,5 (5,3)	6,8 (5,2)

(SD)			
<b>Zaawansowanie</b>	<b>umiarkowane</b>	267 (57,7)	253 (55,7)
<b>POChP, n (%)</b>	<b>ostre</b>	193 (41,7)	195 (43)
<b>Historia zaostrzeń</b>	<b>0</b>	411 (86,3)	396 (86,5)
	<b>1</b>	60 (12,6)	57 (12,4)
	<b>≥2</b>	3 (0,6)	4 (0,9)
<b>Wyjściowe zużycie wGKS, n (%)</b>		201 (42,2)	184 (40,2)
<b>Historia palenia</b>	<b>Obecni palacze, n (%)</b>	234 (49,2)	224 (48,9)
	<b>Liczba paczek papierosów/rok</b>	41,1 (19,1)	41,8 (19,6)
<b>Parametry spirometryczne</b>	<b>FEV<sub>1</sub> [L] przed zastosowaniem bronchodilatora</b>	1,34 (0,5)	1,31 (0,5)
	<b>FEV<sub>1</sub> [L] po zastosowaniu bronchodilatora</b>	1,6 (0,5)	1,5 (0,5)
	<b>FEV<sub>1</sub> po zastosowaniu bronchodilatora, % przewidywanej wartości</b>	53,3 (13,4)	53 (13,2)
	<b>Odwracalność FEV<sub>1</sub> po zastosowaniu bronchodilatora [%]</b>	19,3 (18,4)	19,6 (18,2)
	<b>FEV<sub>1</sub>/FVC po zastosowaniu bronchodilatora, %</b>	53,3 (10,5)	52,1 (10)
	<b>BDI</b>		6,5 (2)
<b>Całkowita ocena SGRQ-C</b>		44,7 (17,7)	45,7 (17,7)

#### Charakterystyka interwencji

<b>Dawkowanie: dawka uwalniana</b>	IND/GLY: 110/50 µg/dobę (1 inhalacja raz na dobę)	TIO+FOR: 18/12 µg 2 razy na dobę
<b>Forma podania leku</b>	IND/GLY - wziewnie za pomocą inhalatora <i>Breezhaler</i>	TIO – wziewnie za pomocą inhalatora HandiHaler; FOR – wziewnie za pomocą inhalatora Aerolizer
<b>Terapia ratunkowa</b>	salbutamol	
<b>Leczenie dodatkowe</b>	Dozwolone było, pod określonymi warunkami, stosowanie leków z grupy SSRI, wziewnych kortykosteroidów oraz antagonistów receptora H <sub>1</sub> .	
<b>Okres leczenia</b>	26 tyg.	
<b>Okres obserwacji</b>	Okres <i>wash-out</i> : różny, w zależności od wymagań; okres <i>run-in</i> : 14 dni; okres leczenia: 26 tyg.	

Badania dla porównania UMEC/VIL vs FLU/SAL

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Tabela 145. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Singh 2015)

Badanie	Singh 2015
<b>Charakterystyka badania</b>	
Ocena w skali Jadad	5/5
Liczba ośrodków	Badanie wieloośrodkowe, 69 ośrodków zlokalizowanych na terenie Czech, Danii, Niemiec, Węgier, Holandii, Polski, Rosji, Hiszpanii.
Typ badania	Badanie kliniczne z randomizacją ( <i>podtyp II A</i> ), podwójnym zaślepieniem ( <i>double-blind</i> ) oraz podwójną imitacją ( <i>double-dummy</i> )
Randomizacja	Przeprowadzona i opisana randomizacja centralna. Randomizacja centralna przy wykorzystaniu zatwierdzonego systemu komputerowego ( <i>RandAll</i> ).
Zaślepienie	Zastosowano procedury podwójnego zaślepienia ( <i>double-blind</i> ) i podwójnej imitacji ( <i>double dummy</i> ). Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, personelem medycznym.
Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FEV<sub>1</sub> (pierwszorzędowy punkt końcowy badania);</li> <li>▪ <i>Trough</i> FEV<sub>1</sub>; <i>peak</i> FEV<sub>1</sub>;</li> <li>▪ Czas do wzrostu FEV<sub>1</sub> ≥0,100 L powyżej <i>baseline</i>;</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
Informacja o utracie pacjentów z badania	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania dla poszczególnych grup terapeutycznych.
Analiza ITT	Wszystkie analizy przeprowadzono dla populacji pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji i przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku.
Utrata pacjentów z badania	Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ UME/VIL – 24 pacjentów (6,7%);</li> <li>▪ FLU/SAL – 18 pacjentów (5%).</li> </ul>
Źródła finansowania	GSK
Publikacje do badania/Inne źródła danych	Singh 2015 [1], rekord z bazy GSK [2], rekord z bazy <i>ClinicalTrials.gov</i> [3]
<b>Kryteria włączenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kobiety i mężczyźni ≥ 40 r.ż;</li> <li>• Rozpoznanie POChP;</li> <li>• Stosunek FEV<sub>1</sub>/FVC &lt;0,70 po zastosowaniu salbutamolu;</li> <li>• Pacjenci, u których FEV<sub>1</sub> po salbutamolu wynosiło ≥30% i ≤70% przewidywanych wartości należnych;</li> <li>• Palacze lub byli palacze, z wywiadem ≥10 paczko-lat (10 paczko-lat definiowane było jako 20 papierosów dziennie przez 10 lat lub 10 papierosów dziennie przez 20 lat, etc.);</li> <li>• Wartość oceny według zmodyfikowanej skali oceny duszności mMRC co najmniej 2 (oceniana podczas drugiej wizyty);</li> <li>• Obecni lub byli palacze (którzy przestali palić papierosy ≥6 miesięcy przed włączeniem do badania), z historią palenia ≥10 paczko-lat.</li> </ul>	
<b>Kryteria wykluczenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Astma/inne schorzenia układu oddechowego;</li> <li>• Hospitalizacja z powodu zapalenia płuc w okresie 12 tygodni przed etapem <i>screeningu</i>;</li> <li>• Udokumentowana historia ≥ zaostżenia POChP wymagającego zastosowania doustnych kortykosteroidów;</li> <li>• Stosowanie antybiotyków lub hospitalizacja w okresie 12 tygodni poprzedzających etap <i>screeningu</i>.</li> </ul>	
<b>Charakterystyka wyjściowa pacjentów</b>	

Cecha populacji/parametr	UMEC/VIL	FLU/SAL
Liczebność	358	358
Wiek, średnia w latach (SD)	61,8 (7,94)	61,4 (8,06)
Płeć męska, n (%)	261 (73)	254 (71)
BMI, średnia (SD) <zakres> [kg/m <sup>2</sup> ]	27,69 (5,085) <16,9-45,8>	27,26 (5,018) <15,6-44,4>
Rasa biała, n (%)	358 (100)	358 (100)
Palenie papierosów – historia i status	Obecni palacze, n (%)	204 (57)
	Okres palenia papierosów w latach, średnia (SD) <zakres>	37,8 (10,15) <7-67>
	Ilość papierosów/dziennie, średnia (SD) <zakres>	21,6 (8,18) <5-60>
	Paczko-lata, średnia (SD) <zakres>	40,7 (19,26) <10-125>
Okres trwania POChP w latach, n (%)	<1	10 (3)
	≥1 do <5	141 (39)
	≥5 do <10	128 (36)
	≥10	79 (22)
Typ POChP, n (%)	Przewlekłe zapalenie oskrzeli	279 (78)
	Rozedma	189 (53)
Parametry spirometryczne, średnia (SD)	FEV <sub>1</sub> przed salbutamolem [L]	1,423 (0,4573)
	FEV <sub>1</sub> po salbutamolu [L]	1,550 (0,4488)
	FEV <sub>1</sub> /FVC przed bronchodilatorem	47,7 (10,70)
	FEV <sub>1</sub> /FVC po salbutamolu	49 (10,69)
	% przewidywanej wartości FEV <sub>1</sub> po salbutamolu [%]	50,2 (10,85)
	% odwracalność obturacyjnej po salbutamolu, średnia (SD)	10,7 (12,64)
	Odwracalność obturacyjnej po salbutamolu w litrach, średnia (SD)	0,127 (0,159)
	Pacjenci, u których wystąpiła odwracalność obturacyjnej po salbutamolu, n (%)	100 (28)
	Ocena duszności w mMRC, średnia (SD)	2,2 (0,41)
	Ocena w skali BDI w dniu 1, średnia (SD)	6,2 (1,78)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Ocena w skali SGRQ, średnia (SD)	46,57 (16,523)	44,02 (15,756)
Stosowanie salbutamolu jako terapii ratunkowej, n (%)	Ilość zużytych tabletek dziennie, średnia (SD) 2,9 (3,30)	2,4 (1,58)
	Dni wolne od stosowania, %	24,4 (35,01)
		28,3 (37,40)
<b>Charakterystyka interwencji</b>		
Dawkowanie: dawka uwalniana	UME/VIL: 62,5/25 µg/dobę (1 inhalacja raz na dobę, rano)	FLU/SAL: 500/50 µg 2 razy na dobę
Forma podania leku	wziewnie za pomocą inhalatora DPI: ELLIPTA	wziewnie za pomocą inhalatora DISKUS
Terapia ratunkowa	salbutamol	
Leczenie dodatkowe	leki mukolityczne, tlenoterapia, leki na nieżyt nosa (np. donosowe kortykosteroidy), szczepionki przeciw grypie i/lub zapaleniu płuc, antybiotyki, systemowe beta-blokery, okulistyczne beta-blokery	
Okres leczenia	12 tygodni	
Okres obserwacji	Okres <i>run-in</i> : 7-14 dni; okres leczenia: 12 tygodni; okres <i>follow-up</i> : 7±2 dni	

Tabela 146. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Donohue 2015a)

Badanie	Donohue 2015a
<b>Charakterystyka badania</b>	
Ocena w skali Jadad	5/5
Liczba ośrodków	Badanie wieloośrodkowe, 63 ośrodki zlokalizowane na terenie 7 krajów: Argentyny, Chile, Grecji, Peru, Rumunii, Ukrainy i USA
typ badania	Badanie kliniczne z randomizacją ( <i>podtyp II A</i> ), podwójnym zaślepieniem ( <i>double-blind</i> ) oraz podwójną imitacją ( <i>double-dummy</i> )
randomizacja	Przeprowadzona i opisana randomizacja centralna. Randomizacja centralna przy wykorzystaniu zatwierdzonego systemu komputerowego ( <i>RandAll</i> ).
zaślepienie	Zastosowano procedury podwójnego zaślepienia ( <i>double-blind</i> ) i podwójnej imitacji ( <i>double dummy</i> ). Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, personelem medycznym.
hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FEV<sub>1</sub> (<u>pierwszorzędowy punkt końcowy badania</u>);</li> <li>▪ Inne parametry spirometryczne: trough FEV<sub>1</sub>, peak FEV<sub>1</sub>, IC;</li> <li>▪ Czas do wzrostu FEV<sub>1</sub> ≥0,100 L powyżej <i>baseline</i>;</li> <li>▪ Odsetki pacjentów z odpowiednimi zmianami parametrów spirometrycznych;</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
Informacja o utracie pacjentów z badania	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badań dla poszczególnych grup terapeutycznych.
Analiza ITT	W badaniach analizowano populacje wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.
Utrata pacjentów z badania	Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio:

- UME/VIL – 34 pacjentów (10,7%);
- FLU/SAL – 38 pacjentów (12%).

Źródła finansowania

GSK

Publikacje do badania/Inne źródła danych

Donohue 2015a [4]; rekord z bazy GSK [5]; rekord z bazy *ClinicalTrials.gov* [6]

#### Kryteria włączenia

- Kobiety i mężczyźni  $\geq 40$  r.ż., którzy wyrazili uprzednio zgodę na udział w badaniu;
- Pacjenci, u których FEV<sub>1</sub> po salbutamolu wynosiło  $\geq 30\%$  i  $\leq 80\%$  przewidywanej wartości należnej oraz u których FEV<sub>1</sub>/FVC przed i po salbutamolu  $< 0,70$ ;
- Wartość oceny według zmodyfikowanej skali oceny duszności mMRC co najmniej 2 (oceniana podczas drugiej wizyty);
- Palacze lub byli palacze (nie palący od  $\geq 6$  miesięcy), z wywiadem  $\geq 10$  paczko-lat.

#### Kryteria wykluczenia

- Astma/inne zaburzenia oddechowe;
- Hospitalizacja z powodu zapalenia płuc w okresie  $\leq 12$  tygodni przed 1 wizytą;
- Pacjenci, u których wystąpiło zaostrzenie POChP, wymagające leczenia antybiotykami, doustnego leczenia steroidami i/lub hospitalizacji w ciągu roku przed wizytą 1.

#### Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	UMEC/VIL	FLU/SAL
Liczebność	353	353
Wiek, średnia w latach (SD)	62,5 (9,05)	63 (8,91)
Płeć męska, n (%)	253 (72)	244 (69)
BMI, średnia (SD) <zakres> [kg/m <sup>2</sup> ]	27,55 (4,908) <16,9-45,3>	27,3 (5,56) <16,2-53,1>
Rasa, n (%)	Biała	341 (97)
	Afroamerykańska	4 (1)
	Indianie/mieszkańcy Alaski	5 (1)
	Azjatycka	3 (<1)
	Inna	0
	Obecni palacze, n (%)	159 (45)
Historia palenia	Okres palenia w latach, średnia (SD) <zakres>	36,5 (11,85) <10-66>
	Liczba papierosów wypalona w ciągu dnia, średnia (SD) <zakres>	23,6 (10,69) <4-65>
	Paczko-lata, średnia (SD) <zakres>	43,2 (25,27) <10-162>
	Okres trwania POChP, n (%)	41,7 (24,35) <10-159>
Typ POChP, n (%)	<1	11 (3)
	$\geq 1$ -<5	114 (32)
	$\geq 5$ -<10	124 (35)
	$\geq 10$	104 (29)
Przewlekłe zapalenie oskrzeli	264 (75)	271 (77)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

	Rozedma	210 (59)	208 (59)
Parametry spirometryczne, średnia (SD)	FEV <sub>1</sub> przed albuterolem [L]	1,311 (0,4077)	1,333 (0,4539)
	FEV <sub>1</sub> po albuterolu [L]	1,443 (0,4212)	1,459 (0,4661)
	FEV <sub>1</sub> /FVC przed albuterolem	47,5 (10,61)	46,8 (10,78)
	FEV <sub>1</sub> /FVC po albuterolu	48,6 (10,71)	48,3 (10,82)
	Wartość należnej FEV <sub>1</sub> po albuterolu [%], średnia (SD)	49,2 (10,82)	49,6 (10,88)
	% odwracalność obturacji po albuterolu, średnia (SD)	11,5 (12,61)	11,1 (13,45)
	Odwracalność obturacji po albuterolu w litrach, średnia (SD)	132,5 (139,39)	126,7 (148,52)
	Stopień ciężkości POChP wg GOLD, n (%)	I	0
II		170 (48)	177 (50)
III		182 (52)	175 (50)
IV		0	0
Ocena BDI focal score, średnia (SD)		6,1 (2,13)	6,1 (1,91)
Ocena całkowita w skali SGRQ, średnia (SD)		46,17 (17,039)	45,79 (17,340)
Ocena mMRC, mediana (zakres)		2 (2-4)	2 (2-4)
<b>Charakterystyka interwencji</b>			
Dawkowanie: dawka uwalniana	UME/VIL: 62,5/25 µg/dobę (1 inhalacja raz na dobę, rano); FLU/SAL: 250/50 µg 2 razy na dobę		
Forma podania leku	UME/VIL: wziewnie za pomocą inhalatora DPI: ELLIPTA; FLU/SAL: wziewnie za pomocą inhalatora DISKUS		
Terapia ratunkowa	salbutamol/albuterol		
Leczenie dodatkowe	tlenoterapia, leki mukolityczne, hydrokortyzon		
Okres leczenia	12 tygodni		
Okres obserwacji	Okres run-in: 7-14 dni; okres leczenia: 12 tygodni; okres follow-up: 7±2 dni		



Tabela 147. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Donohue 2015b)

Badanie	Donohue 2015b	
<b>Charakterystyka badania</b>		
Ocena w skali Jadad	5/5	
Liczba ośrodków	Badanie wieloośrodkowe (71 ośrodków zlokalizowanych na terenie 7 krajów: Chile, Meksyk, Norwegia, Rumunia, Rosja, Afryka Południowa, USA)	
<b>Metodyka</b>	<b>typ badania</b>	Badanie kliniczne z randomizacją ( <i>podtyp II A</i> ), podwójnym zaślepieniem ( <i>double-blind</i> ) oraz podwójną imitacją ( <i>double-dummy</i> )
	<b>randomizacja</b>	Przeprowadzona i opisana randomizacja centralna. Randomizacja centralna przy wykorzystaniu zatwierdzonego systemu komputerowego ( <i>RandAll</i> ).
	<b>zaślepienie</b>	Zastosowano procedury podwójnego zaślepienia ( <i>double-blind</i> ) i podwójnej imitacji ( <i>double dummy</i> ). Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, personelem medycznym.
	<b>hipoteza badawcza</b>	<i>Superiority</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FEV<sub>1</sub> (<u>pierwszorzędowy punkt końcowy badania</u>);</li> <li>▪ Inne parametry spirometryczne: trough FEV<sub>1</sub>, peak FEV<sub>1</sub>, IC;</li> <li>▪ Czas do wzrostu FEV<sub>1</sub> ≥0,100 L powyżej <i>baseline</i>;</li> <li>▪ Odsetki pacjentów z odpowiednimi zmianami parametrów spirometrycznych;</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane.</li> </ul>	
Informacja o utracie pacjentów z badania	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badań dla poszczególnych grup terapeutycznych.	
Analiza ITT	W badaniach analizowano populacje wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.	
Utrata pacjentów z badania	Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ UME/VIL – 23 pacjentów (7%);</li> <li>▪ FLU/SAL – 36 pacjent (11,5%).</li> </ul>	
Źródła finansowania	GSK	
Publikacje do badania/Inne źródła danych	Donohue 2015b [4]; rekord z bazy GSK [7]; rekord z bazy <i>ClinicalTrials.gov</i> [8]	
<b>Kryteria włączenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kobiety i mężczyźni ≥ 40 r.ż., którzy wyrazili uprzednio zgodę na udział w badaniu;</li> <li>• Pacjenci, u których FEV<sub>1</sub> po salbutamolu wynosiło ≥30% i ≤80% przewidywanej wartości należnej oraz u których FEV<sub>1</sub>/FVC przed i po salbutamolu &lt;0,70;</li> <li>• Wartość oceny według zmodyfikowanej skali oceny duszności mMRC co najmniej 2 (oceniana podczas drugiej wizyty);</li> <li>• Palacze lub byli palacze (nie palący od ≥6 miesięcy), z wywiadem ≥10 paczko-lat.</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Astma/inne zaburzenia oddechowe;</li> <li>• Hospitalizacja z powodu zapalenia płuc w okresie ≤12 tygodni przed 1 wizytą;</li> <li>• Pacjenci, u których wystąpiło zaostrzenie POChP, wymagające leczenia antybiotykami, doustnego leczenia steroidami i/lub hospitalizacji w ciągu roku przed wizytą 1.</li> </ul>		
<b>Charakterystyka wyjściowa pacjentów</b>		

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Cecha populacji/parametr	UME /VIL	FLU/SAL	
Liczebność	349	348	
Wiek, średnia w latach (SD)	63,2 (8,57)	64 (8,53)	
Płeć męska, n (%)	264 (76)	264 (76)	
BMI, średnia (SD) <zakres> [kg/m <sup>2</sup> ]	27,40 (6,139) <15,6-62,3>	26,74 (5,559) <15,9-49,4>	
Rasa, n (%)	Biała	317 (91)	
	Afroamerykańska	18 (5)	
	Indianie/mieszkańcy Alaski	7 (2)	
	Azjatycka	4 (1)	
	Inna	3 (<1)	
	Obecni palacze, n (%)	179 (51)	184 (53)
Historia palenia	Okres palenia w latach, średnia (SD) <zakres>	39,1 (10,58) <10-67>	39,6 (10,61) <10-66>
	Liczba papierosów wypalona w ciągu dnia, średnia (SD) <zakres>	22,7 (10,41) <5-70>	22,4 (10,44) <5-100>
	Paczko-lata, średnia (SD) <zakres>	43,8 (22,19) <10-135>	44,5 (26,13) <10-285>
	Okres trwania POChP, n (%)	<1	23 (7)
	≥1-<5	133 (38)	127 (36)
	≥5-<10	100 (29)	103 (30)
	≥10	93 (27)	98 (28)
Typ POChP, n (%)	Przewlekłe zapalenie oskrzeli	250 (72)	248 (72)
	Rozedma	213 (61)	228 (66)
Parametry spirometryczne, średnia (SD)	FEV <sub>1</sub> przed albuterolem [L]	1,338 (0,4412)	1,332 (0,4651)
	FEV <sub>1</sub> po albuterolu [L]	1,492 (0,4463)	1,485 (0,4747)
	FEV <sub>1</sub> /FVC przed albuterolem	47,3 (10,73)	47 (10,72)
	FEV <sub>1</sub> /FVC po albuterolu	48,3 (10,75)	48 (10,55)
	Wartość należnej FEV <sub>1</sub> po albuterolu [%], średnia (SD)	49,4 (10,81)	49,5 (10,87)
	% odwracalność obturacji po albuterolu, średnia (SD)	13,2 (14,08)	13,4 (13,59)
	Odwracalność	152,9 (152,43)	152,8 (164,79)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

	obturacyjną po albuterolu w litrach, średnia (SD)		
	I	0	0
Stopień ciężkości POChP wg GOLD, n (%)	II	173 (50)	173 (50)
	III	176 (50)	175 (50)
	IV	0	0
	Ocena BDI focal score, średnia (SD)	6,2 (2)	6 (2,08)
Ocena całkowita w skali SGRQ, średnia (SD)	47,22 (17,511)	48,36 (17,625)	
Ocena mMRC, mediana (zakres)	2 (2-4)	2 (2-4)	
<b>Charakterystyka interwencji</b>			
Dawkowanie: dawka uwalniana	UME/VIL: 62,5/25 µg/dobę (1 inhalacja raz na dobę, rano); FLU/SAL: 250/50 µg 2 razy na dobę		
Forma podania leku	UME/VIL: wziewnie za pomocą inhalatora DPI: ELLIPTA; FLU/SAL: wziewnie za pomocą inhalatora DISKUS		
Terapia ratunkowa	salbutamol/albuterol		
Leczenie dodatkowe	tlenoterapia, leki mukolityczne, hydrokortyzon		
Okres leczenia	12 tygodni		
Okres obserwacji	Okres run-in: 7-14 dni; okres leczenia: 12 tygodni; okres follow-up: 7±2 dni		

Badania dla porównania UMEC/VIL vs TIO+IND

Tabela 148. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (DB2116961)

Badanie		DB2116961
<b>Charakterystyka badania</b>		
Ocena w skali Jadad	5/5	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (86 ośrodków w 12 krajach)	
<b>Metodyka</b>	Typ badania	Randomizowane badanie kliniczne z grupami równoległymi (podtyp II A), przeprowadzone w oparciu o technikę potrójnej imitacji (triple dummy)
	Randomizacja	Randomizacja w stosunku 1:1 do następujących grup interwencyjnych: UMEC/VIL oraz TIO+IND.
	Zaślepienie	Zastosowano procedury podwójnego zaślepienia (double-blind) i potrójnej imitacji (triple dummy). Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, personelem medycznym oraz badaczami.
	Hipoteza badawcza	Badanie zaprojektowano w metodyce umożliwiającej wykazanie, że

	testowana interwencja lekowa (UMEC/VIL) jest nie mniej skuteczna ( <i>non-inferiority</i> ) od technologii alternatywnej (TIO+IND) w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego (tj. wartości FEV <sub>1</sub> <i>trough</i> ) po 12 tyg. leczenia.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wartość FEV<sub>1</sub> mierzona przy najniższym stężeniu leku („trough”)</li> <li>▪ Średnia ważona (WM) wartość FEV<sub>1</sub> w okresie 0-6 h po podaniu leku, po 84 dniach leczenia w stosunku do wartości wyjściowej</li> <li>▪ Zgony</li> <li>▪ Utrata pacjentów</li> <li>▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane ogółem</li> <li>▪ Poszczególne zdarzenia niepożądane</li> </ul> <p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności</u>: wartość FEV<sub>1</sub> mierzona przy niskim stężeniu leku („trough”)</p>
Informacja o utracie pacjentów z badania	Zostały przedstawione szczegółowo wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.
Analiza ITT	Skuteczność i bezpieczeństwo: niezachowana [PP (per protocol), zmodyfikowana ITT ( <i>intention-to-treat</i> ): chorzy, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku]
Utrata pacjentów z badania	<p>Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ UMEC/VIL – 22 pacjentów (5%);</li> <li>▪ TIO+IND – 22 pacjentów (5%).</li> </ul>
Źródła finansowania	GlaxoSmithKline
Publikacje do badania/Inne źródła danych	rekord z bazy GSK [1], rekord z bazy ClinicalTrials.gov [2]
Identyfikatory badania	NCT02257385, DB2116961
<b>Kryteria włączenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z udokumentowaną klinicznie historią POChP, w stopniu od umiarkowanego do bardzo ciężkiego;</li> <li>• Kobiety i mężczyźni <math>\geq 40</math> r.ż. podczas pierwszej wizyty (skriningu);</li> <li>• Osoby palące obecnie lub byli palacze z wywiadem palenia <math>\geq 10</math> paczko-lat;</li> <li>• Pacjenci z FEV<sub>1</sub>/FVC przed i po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela (albuterol/salbutamol) <math>&lt; 0,7</math> i z FEV<sub>1</sub> przed i po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela (albuterol/salbutamol) <math>\leq 70\%</math> wartości należnej podczas pierwszej wizyty;</li> <li>• Skorygowany odstęp QT (QTc) spełniający kryteria QTc <math>&lt; 450</math> ms lub QTc <math>&lt; 480</math> ms dla pacjentów z blokiem odnogi pęczka przedsionkowo-komorowego.</li> </ul>	
<b>Kryteria wykluczenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z obecną historią astmy lub innymi zaburzeniami układu oddechowego (np. rozpoznany niedobór <math>\alpha</math>-1 antytrypsyny, gruźlica lub rak płuca), lub innymi klinicznie znaczącymi chorobami/zaburzeniami (np. zaburzenia układu sercowo-naczyniowego, zaburzenia neurologiczne, psychiatryczne, immunologiczne, hematologiczne, endokrynologiczne [uwzględniając niekontrolowaną cukrzycę lub choroby tarczycy], zaburzenia nerek, wątroby);</li> <li>• Niedawna hospitalizacja;</li> <li>• Pacjenci po niedawnym wycięciu płuca;</li> <li>• Pacjenci wykazujący istotne klinicznie nieprawidłowości w EKG;</li> <li>• Pacjenci stosujący krótkodziałające leki rozszerzające oskrzela (SABA) jako regularną terapię nebulizacji;</li> <li>• Pacjenci uczestniczący w ostrej fazie programu rehabilitacji oddechowej (pacjenci uczestniczący w fazie podtrzymującej nie byli wykluczani z badania).</li> </ul>	
<b>Charakterystyka wyjściowa pacjentów</b>	

Cecha populacji/parametr		UMEC/VIL	TIO+IND
Liczebność		482*	479*
Wiek, średnia w latach (SD)		64,4 (7,75)	64,0 (8,44)
Płeć męska, n (%)		355 (73,7^)	341 (71,2^)
Rasa pacjentów, n (%)	Biała	453 (94)	450 (94)
	Rdzeni Amerykanie (Indianie) lub mieszkańcy Alaski	24 (5)	27 (6)
	Azjatycka	5 (1)	2 (<1)
	Przewlekłe zapalenie oskrzeli	337 (70)	344 (72)
Typ POChP, n (%)		272 (57)	271 (57)
Wartość należytą FEV <sub>1</sub> w %, średnia (SD)		46,4 (12,62)	45,9 (12,65)
Charakterystyka interwencji			
Interwencja	UMEC/VIL	TIO+IND	
Dawkowanie: dawka uwalniana	UMEC/VIL: 62,5/25 µg/dobę (1 raz dziennie) PL imitujące TIO (raz dziennie) PL imitujące IND (raz dziennie)	TIO: 18 µg /dobę (1 raz dziennie) IND: 150 µg/inhalację (1 raz dziennie) PL imitujące UMEC/VIL (raz dziennie)	
Forma podania leku	UMEC/VIL: Wziewnie za pomocą inhalatora DPI, <i>Ellipta</i> PL: Wziewnie za pomocą inhalatora DPI, <i>HandiHaler</i> PL: Wziewnie za pomocą inhalatora DPI, <i>Breezhaler</i>	TIO: Wziewnie za pomocą inhalatora DPI, <i>HandiHaler</i> IND: Wziewnie za pomocą inhalatora DPI, <i>Breezhaler</i> PL: Wziewnie za pomocą inhalatora DPI, <i>Ellipta</i>	
Terapia ratunkowa	albuterol/salbutamol		
Leczenie dodatkowe	bd		
Okres leczenia	12 tyg.		
Okres obserwacji	ok. 14 tyg. (okres <i>run-in</i> : 5-7 dni, okres leczenia: 12 tyg.)^^		

\*Liczba pacjentów zrandomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku

^Obliczono na podstawie dostępnych danych

^^Dane zaczerpnięto z rejestru *ClinicalTrials.gov* [2]

## 12.6. Szczegółowe dane do analizy MTC

W poniższych tabelach zestawiono dane jednostkowe dla analizowanych punktów końcowych, z których korzystano do przeprowadzenia porównania pośredniego metodą MTC. Kolorem czerwonym oznaczone zostały badania, które ostatecznie nie zostały włączone do porównania pośredniego z powodu braku dokładnych danych (brak SD, SE, 95% CI, wartości p) lub z powodu przedstawienia wyniku w sposób uniemożliwiający przeprowadzenia analizy statystycznej (np. wyrażenie w postaci mediany). W przypadku porównania TIO/OLO vs TIO dane jednostkowe nie zostały umieszczone w poniższej tabeli z powodu ich

szczególne przedstawienia w rozdziale bezpośrednio porównującym ocenianą interwencję z TIO (Rozdział 4).

### 12.6.1. Skuteczność kliniczna

#### 12.6.1.1. Wartość FEV<sub>1</sub> trough

Tabela 149. FEV<sub>1</sub>trough

Badanie	Interwencja	N	Okres obserwacji [tyg.]	Średnia [L]	SE (SD)	MD (95% CI)	Wartość p
<b>Po 12 tygodniach</b>							
<i>Tashkin 2009</i>	TIO+FOR	106	12	0,19#^	bd	0,09 (0,03; 0,14)	p<0,01
	TIO	121		0,1#^	bd		
<i>INTRUST-1**</i>	TIO+IND	561	12	1,38^	0,014 (0,33*)	0,08 (0,05; 0,1)	p<0,001
	TIO	549		1,30^	0,014 (0,32*)		
<i>INTRUST-2**</i>	TIO+IND	565	12	1,34^	0,010 (0,24*)	0,07 (0,05; 0,09)	p<0,001
	TIO	564		1,27^	0,010 (0,24*)		
<i>Cazzola 2007</i>	FLU/SAL	30	12	0,14^	95%CI: 0,119; 0,161	bd	p>0,05
	TIO	30		0,141^	95%CI: 0,115; 0,165		
<i>SHINE</i>	IND/GLY	474	12	1,47^*	0,011* (0,24*)	bd	p<0,001
	TIO	480		1,37^*	0,011 (0,24*)		
<i>SPARK^^</i>	IND/GLY	666	12	1,08^	0,010 (0,26*)	0,07 (0,05; 0,09)	p<0,001
	TIO	653		1,01^	0,009 (0,23*)		
<i>ARISE**</i>	IND/GLY	113	12	0,209^	SD =0,1725	bd	bd
	TIO	38		0,139^	SD = 0,1562		
<i>Decramer 2014a^^</i>	UMEC/VIL	193	12	0,182^	0,0170 (0,24*)	0,080 (0,032; 0,128)	p=0,001
	TIO	181		0,102^	0,0175 (0,24*)		
<i>Decramer 2014b^^</i>	UMEC/VIL	181	12	0,203^	0,0155 (0,23*)	0,095 (0,052; 0,138)	p<0,001
	TIO	188		0,108^	0,0153 (0,22*)		
<i>Maleki-Yazdi 2014</i>	UMEC/VIL	423	12	0,189^	0,0111 (0,23*)	0,109 (0,078; 0,140)	p<0,001
	TIO	408		0,081^	0,0113 (0,23*)		
<i>ILLUMINATE</i>	IND/GLY	230	12	1,612^	0,023 (0,35*)	0,092^ (0,059; 0,125)	p<0,0001
	FLU/SAL	235		1,520^	0,022 (0,34*)		
<i>LANTERN</i>	IND/GLY	342	12	1,28^	0,016 (0,30*)	0,078 (0,046; 0,111)	p<0,001
	FLU/SAL	332		1,21^	0,016 (0,30*)		
<i>Singh 2015</i>	UMEC/VIL	333	12	0,151^	0,0126 (0,23*)	0,090 (0,055; 0,125)	p<0,0001
	FLU/SAL	338		0,062^	0,0125 (0,23*)		
<i>Donohue 2015a</i>	UMEC/VIL	317	12	0,154^	0,0133 (0,24*)	0,082 (0,045; 0,119)	p<0,001
	FLU/SAL	312		0,072^	0,0134 (0,24*)		

Badanie	Interwencja	N	Okres obserwacji [tyg.]	Średnia [L]	SE (SD)	MD (95% CI)	Wartość p
Donohue 2015b	UMEC/VIL	323	12	0,185 <sup>^</sup>	0,0138 (0,25*)	0,098	p<0,001
	FLU/SAL	311		0,087 <sup>^</sup>	0,0140 (0,25*)	(0,059; 0,137)	
QUANTIFY	IND/GLY	432	12	1,55 <sup>^</sup> #	bd	0,072 <sup>^</sup>	p<0,001
	TIO+FOR	421		1,47 <sup>^</sup> #	bd	(0,040; 0,104)	
DB2116961 <sup>^^</sup>	UMEC/VIL	392	12	0,172 <sup>^</sup>	0,0107 (0,21)*	0,001 <sup>^</sup> (-	p=0,964
	TIO+IND	392		0,171 <sup>^</sup>	0,0108 (0,21)*	0,029; 0,030)	
CQVA149A2339 <sup>^</sup>	IND/GLY	373	12	0,1752 <sup>^</sup>	0,20198 (3,90)*	bd	bd
	TIO	373		0,0785 <sup>^</sup>	0,19606 (3,79)*	bd	bd
<b>Po 20/24/26 tygodniach</b>							
Aaron 2007	TIO+SAL	117	20	1,06 <sup>^</sup> #	bd	bd	bd
	TIO	128		1,05 <sup>^</sup> #	bd	bd	
SHINE	IND/GLY	474	26	1,45 <sup>^</sup>	0,010* (0,22*)	0,08 (bd)	p<0,001
	TIO	480		1,37 <sup>^</sup>	0,010* (0,22*)	0,08 (bd)	
SPARK <sup>^^</sup>	IND/GLY	604	26	1,07 <sup>^</sup>	0,010 (0,25*)	0,07 (0,05; 0,09)	p<0,001
	TIO	599		1,00 <sup>^</sup>	0,010 (0,24*)	0,09	
ARISE <sup>**</sup>	IND/GLY	113	24	0,198 <sup>^</sup>	SD=0,1735	bd	bd
	TIO	37		0,115 <sup>^</sup>	SD=0,1400	bd	
Decramer 2014a	UMEC/VIL	177	24	0,211 <sup>^</sup>	0,018 (0,24*)	0,090	p=0,0006
	TIO	173		0,121 <sup>^</sup>	0,019 (0,25*)	(0,039; 0,141)	
Decramer 2014b	UMEC/VIL	161	24	0,208 <sup>^</sup>	0,018 (0,23*)	0,060	P=0,0182
	TIO	175		0,149 <sup>^</sup>	0,018 (0,24*)	(0,010; 0,109)	
Maleki-Yazdi 2014	UMEC/VIL	400	24	0,205 <sup>^</sup>	0,0114 (0,29*)	0,112	p<0,001
	TIO	388		0,093 <sup>^</sup>	0,0115 (0,23*)	(0,081; 0,144)	
ILLUMINATE	IND/GLY	212	26	1,601 <sup>^</sup>	0,027 (0,39*)	0,103 <sup>^</sup>	p<0,0001
	FLU/SAL	216		1,498 <sup>^</sup>	0,025 (0,37*)	(0,065; 0,141)	
LANTERN	IND/GLY	352	26	1,26 <sup>^</sup>	0,017 (0,32*)	0,075	p<0,001
	FLU/SAL	340		1,18 <sup>^</sup>	0,017 (0,31*)	(0,044; 0,107)	
QUANTIFY	IND/GLY	476	26	1,48 <sup>^</sup> #	bd	0,068 <sup>^</sup>	p<0,001
	TIO+FOR	458		1,42 <sup>^</sup> #	bd	(0,037; 0,100)	
CQVA149A2339 <sup>^</sup>	IND/GLY	356	26	0,1557 <sup>^</sup>	0,21754 (4,10)*	bd	bd
	TIO	358		0,0714 <sup>^</sup>	0,20358 (3,85)*	bd	bd
<b>Po 52 tygodniach</b>							
	TIO	498		0,040 <sup>^</sup>	0,009 (0,20*)		
Aaron 2007	TIO+SAL	115	52	1,06 <sup>^</sup> #	bd	bd	p=0,87



Badanie	Interwencja	N	Okres obserwacji [tyg.]	Średnia [L]	SE (SD)	MD (95% CI)	Wartość p
SPARK^^	TIO	120	52	1,03^#	bd	0,06 (0,04; 0,08)	p<0,001
	IND/GLY	557		1,05^	0,011 (0,26*)		
	TIO	548		0,99^	0,011 (0,26*)		
ARISE**	IND/GLY	104	52	0,189^	SD=0,1762	bd	bd
	TIO	37		0,052^	SD=0,1688		
CQVA149A2339^	IND/GLY	333	52	0,1468^	0,22933 (4,18)*	bd	bd
	TIO	346		0,0559^	0,22433 (4,17)*		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

\*\*Dane zaczerpnięte ze strony *ClinicalTrials.gov* [2], [3], [6], [8], [2], [4]

^^Dla badania SHINE, SPARK, CQVA149A2339 dane zaczerpnięto z rekordu na stronie *Novartis CTRD* [5], [3], [7], [9]; dla badania Decramer 2014a dane zaczerpnięto z raportu CSR dostępnym na stronie *GSK Clinical Study Register* [2], [4], dla badania DB2116961 – z rekordu na stronie *GSK Clinical Study Register* [1]

^Least Squares Mean dla badania SHINE, SPARK, Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014, INTRUST-1, INTRUST-2, Singh 2015, Donohue 2015a, Donohue 2015b, ILLUMINATE, LANTERN, DB2116961, CQVA149A2339; dla badania ARISE, Tashkin 2009, Aaron 2007, Cazzola 2007 – średnia arytmetyczna

#Dane odczytane z wykresu za pomocą programu *TechDig*

### 12.6.1.2. Wartość FVC trough

Tabela 150. FVC<sub>trough</sub>

Badanie	Interwencja	N	Okres leczenia [tyg.]	Średnia [L]	SE (SD)	MD (95% CI)	Wartość p
<b>Po 12 tygodniach</b>							
SHINE&	IND/GLY	474	12	3,04^	0,020 (0,43*)	bd	p<0,001
	TIO	480		2,93^	0,020 (0,44*)		
SPARK^^	IND/GLY	623	12	2,77^	0,021 (0,52*)	0,12 (0,08; 0,16)	p<0,001
	TIO	618		2,65^	0,021 (0,52*)		
ARISE**	IND/GLY	113	12	0,335^	SD=0,2948	bd	bd
	TIO	38		0,279^	SD=0,2942		
Decramer 2014a^^	UMEC/VIL	193	12	0,262^	0,262 (0,41*)	0,113 (0,033; 0,193)	p=0,006
	TIO	181		0,149^	0,0291 (0,41*)		
Decramer 2014b^^	UMEC/VIL	181	12	0,293^	0,0262 (0,35*)	0,154 (0,082; 0,226)	P<0,001
	TIO	188		0,138^	0,0259 (0,36*)		
Maleki-Yazdi 2014	UMEC/VIL	423	12	0,247^	0,0168 (0,35*)	0,136 (0,089; 0,183)	p<0,001
	TIO	408		0,111^	0,0170 (0,34*)		
ILLUMINATE	IND/GLY	230	12	bd	bd	0,199^ (0,137; 0,260)	p<0,0001
	FLU/SAL	235		bd	bd		
LANTERN	IND/GLY	342**	12	3,04^	0,030 (0,55*)	0,201 (0,146; 0,255)	p<0,001
	FLU/SAL	332**		2,84^	0,030 (0,55*)		
Singh 2015	UMEC/VIL	333	12	0,174^	0,0210 (3,83*)	0,173 (0,115; 0,230)	p<0,001
	FLU/SAL	338		0,001^	0,0208 (0,38*)		
Donohue 2015a	UMEC/VIL	317	12	0,184^	0,0201 (0,36*)	0,142 (0,086; 0,198)	p<0,001
	FLU/SAL	312		0,042^	0,0203 (0,41*)		

Badanie	Interwencja	N	Okres leczenia [tyg.]	Średnia [L]	SE (SD)	MD (95% CI)	Wartość p
<i>Donohue 2015b</i>	UMEC/VIL	323	12	0,238 <sup>^</sup>	0,0216 (0,39*)	0,187 (0,127; 0,247)	p<0,001
	FLU/SAL	311		0,051 <sup>^</sup>	0,0219 (0,39*)		
<b>QUANTIFY</b>	IND/GLY	432	12	2,89 <sup>^</sup> &	bd	0,106 <sup>^</sup> (0,054; 0,158)	p<0,001
	TIO+FOR	421		2,78 <sup>^</sup> &	bd		
<b>Po 24/26 tygodniach</b>							
<i>SHINE</i> &	IND/GLY	474	26	3,0 <sup>^</sup>	0,020 (0,43*)	bd	p<0,001
	TIO	480		2,92 <sup>^</sup>	0,020 (0,44*)		
<i>SPARK</i> <sup>^^</sup>	IND/GLY	604	26	2,73 <sup>^</sup>	0,023 (0,57*)	0,11 (0,07; 0,16)	p<0,001
	TIO	599		2,61 <sup>^</sup>	0,022 (0,54*)		
<i>ARISE</i> <sup>**</sup>	IND/GLY	113	24	0,330 <sup>^</sup>	SD=0,3248	bd	bd
	TIO	37		0,206 <sup>^</sup>	SD=0,2367		
<i>Decramer 2014a</i>	UMEC/VIL	177 <sup>^^</sup>	24	0,264 <sup>^</sup>	(0,032) 0,46*	0,068 (-0,020; 0,157)	p=0,130
	TIO	173 <sup>^^</sup>		0,196 <sup>^</sup>	0,032 (0,46*)		
<i>Decramer 2014b</i>	UMEC/VIL	161 <sup>^^</sup>	24	0,291 <sup>^</sup>	0,029 (0,37*)	0,098 (0,020; 0,176)	P=0,0143
	TIO	175 <sup>^^</sup>		0,193 <sup>^</sup>	0,028 (0,37*)		
<i>Maleki-Yazdi 2014</i>	UMEC/VIL	400	24	0,244 <sup>^</sup>	0,0181 (0,36*)	0,124 (0,073; 0,174)	p<0,001
	TIO	388		0,120 <sup>^</sup>	0,0183 (0,36*)		
<i>ILLUMINATE</i>	IND/GLY	212	26	bd	bd	0,196 <sup>^</sup> (0,131; 0,261)	p<0,0001
	FLU/SAL	216		bd	bd		
<i>LANTERN</i>	IND/GLY	333 <sup>^^</sup>	26	2,97 <sup>^</sup>	0,033	0,173 (0,115; 0,231)	p<0,001
	FLU/SAL	323 <sup>^^</sup>		2,79 <sup>^</sup>	0,033		
<b>QUANTIFY</b>	IND/GLY	476	26	2,77 <sup>^</sup> &	bd	0,074 (0,024; 0,125)	p<0,001
	TIO+FOR	458		2,7 <sup>^</sup> &	bd		
<b>Po 52 tygodniach</b>							
<i>SPARK</i> <sup>^^</sup>	IND/GLY	557	52	2,68 <sup>^</sup>	0,025 (0,59*)	0,10 (0,05; 0,14)	p<0,001
	TIO	547		2,58 <sup>^</sup>	0,025 (0,58*)		
<i>ARISE</i> <sup>**</sup>	IND/GLY	104	52	0,261 <sup>^</sup>	SD=0,3047	bd	bd
	TIO	37		0,112 <sup>^</sup>	SD=0,2462		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

\*\*Dane zaczerpnięte ze strony *ClinicalTrials* [2], [3], [8]

<sup>^^</sup>Dla badania *SHINE* zaczerpnięto z rekordu na stronie *Novartis CTRD* [5], dla badania *Decramer 2014a* dane zaczerpnięto z raportu CSR dostępnym na stronie *GSK Clinical Study Register* [2], dla badania *LANTERN* liczebność populacji (N) zaczerpnięto z rekordu na stronie *Novartis CTRD*

<sup>^</sup>Least Squares Mean dla badania *SHINE*, *SPARK*, *Decramer 2014a*, *Decramer 2014b*, *Maleki-Yazdi 2014*, *Singh 2015*, *Donohue 2015a*, *donohue 2015b*, *ILLUMINATE*, *LANTERN*, dla badania *ARISE* – średnie arytmetyczne,

&W badaniu *SHINE*, *QUANTIFY* dane zostały odczytane z wykresu za pomocą programu TechDig

## 12.6.2. Nasilenie duszności wg wskaźnika TDI

Tabela 151. Nasilenie duszności wg wskaźnika TDI

Badanie	Interwencja	N	Okres leczenia [tyg.]	Średnia [pkt. na skali]	SE (SD)	MD (95% CI)	Wartość p
<b>Po 12 tygodniach</b>							

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Badanie	Interwencja	N	Okres leczenia [tyg.]	Średnia [pkt. na skali]	SE (SD)	MD (95% CI)	Wartość p
<i>Tashkin 2009</i>	TIO+FOR	121	12	1,60	bd	Tylko przedział: (95% CI: -0,69; 0,82)	p=0,866
	TIO	125		1,53	bd		
<i>SCO40034</i>	FLU/SAL	61	12	0,459 <sup>^</sup>	SD=2,579	0,302 (95% CI: -0,610; 1,213) SE=0,460	bd
	TIO	64		-0,049 <sup>^</sup>	SD=2,559		
<i>SHINE**</i>	IND/GLY	442	12	2,44 <sup>^</sup>	0,16 (3,32*)	0,63 (0,26; 0,99)	p<0,001
	TIO	445		1,81 <sup>^</sup>	0,16 (3,33*)		
<i>Decramer 2014a<sup>^^</sup></i>	UMEC/VIL	192	12	2,2 <sup>^</sup>	0,19 (2,63*)	0,2 (-0,3; 0,7)	p=0,451
	TIO	180		2,0 <sup>^</sup>	0,20 (2,68*)		
<i>Decramer 2014b<sup>^^</sup></i>	UMEC/VIL	179	12	2,2 <sup>^</sup>	0,23 (3,08*)	0,7 (0,1; 1,3)	p=0,029
	TIO	185		1,5 <sup>^</sup>	0,22 (2,99*)		
<i>ILLUMINATE</i>	IND/GLY	224	12	2,03 <sup>^</sup>	0,388 (5,8*)	0,58 (0,07; 1,08)	p=0,025
	FLU/SAL	236		1,45 <sup>^</sup>	0,374 (5,74)		
<i>LANTERN</i>	IND/GLY	372	12	2,57 <sup>^</sup>	0,24 (4,63*)	0,25 (-0,09; 0,59)	p=0,15
	FLU/SAL	369		2,32 <sup>^</sup>	0,24 (4,61*)		
<i>Singh 2015</i>	UMEC/VIL	334	12	2,0 <sup>^</sup>	0,14 (2,56*)	-0,1 (-0,4; 0,3)	p=0,702
	FLU/SAL	338		2,1 <sup>^</sup>	0,13 (2,39*)		
<i>Donohue 2015a</i>	UMEC/VIL	316	12	3,3 <sup>^</sup>	0,16 (2,84*)	0,3 (-0,2; 0,7)	p=0,193
	FLU/SAL	309		3,0 <sup>^</sup>	0,16 (2,81*)		
<i>Donohue 2015b</i>	UMEC/VIL	323	12	3,0 <sup>^</sup>	0,16 (2,88*)	0,3 (-0,1; 0,8)	p=0,170
	FLU/SAL	307		2,6 <sup>^</sup>	0,17 (2,98*)		
<b>Po 24/26 tygodniach</b>							
<i>SHINE**</i>	IND/GLY	439	26	2,72 <sup>^</sup>	0,17 (3,56*)	0,51 (0,14; 0,88)	p=0,007
	TIO	441		2,21 <sup>^</sup>	0,17 (3,59*)		
<i>Decramer 2014a</i>	UMEC/VIL	177	24	2,3 <sup>^</sup>	0,2 (2,66*)	-0,1 (-0,7; 0,5)	p=0,72
	TIO	171		2,4 <sup>^</sup>	0,2 (2,62*)		
<i>Decramer 2014b</i>	UMEC/VIL	162 <sup>^^</sup>	24	2,3 <sup>^</sup>	0,3 (3,82)*	0,2 (-0,5; 0,9)	p=0,55
	TIO	175 <sup>^^</sup>		2,1 <sup>^</sup>	0,2 (2,65*)		
<i>ILLUMINATE</i>	IND/GLY	212	26	2,36 <sup>^</sup>	0,388 (5,65*)	0,76 (0,26; 1,26)	p=0,0031
	FLU/SAL	213		1,60 <sup>^</sup>	0,376 (5,48*)		
<i>LANTERN†</i>	IND/GLY	350 <sup>^^</sup>	26	2,91 <sup>^</sup>	0,27 (5,05*)	0,13 (-0,20; 0,47)	p=0,44
	FLU/SAL	339 <sup>^^</sup>		2,77 <sup>^</sup>	0,27 (4,97*)		
<i>QUANTIFY</i>	IND/GLY	462	26	1,13 <sup>^#</sup>	bd	0,38 <sup>^</sup> (-0,06; 0,82)	NS
	TIO+FOR	443		0,749 <sup>^#</sup>	bd		
<b>Po 52 tygodniach</b>							
<i>Aaron 2007</i>	TIO+SAL	148	52	1,40	SD=3,96	bd	bd
	TIO	156		1,78	SD=4,08		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

† Populacja FAS, brakujące dane uzupełniane metodą LOCF

\*\*Dla badania *SHINE* zaczerpnięto z rekordu na stronie *Novartis CTRD* [5], dla badania *LANTERN* liczebność populacji (N) zaczerpnięto z rekordu na stronie *Novartis CTRD*

<sup>^^</sup>dla badania *Decramer 2014a* dane zaczerpnięto z raportu CSR dostępnym na stronie *GSK Clinical Study Register* [2]

^Least Squares Mean dla badania SHINE, Decramer 2014a, Decramer 2014b, Singh 2015, Donohue 2015a, Donohue 2015b, ILLUMINATE, LANTERN, badanie SCO40034 – raw mean, badanie Tashkin 2009, Aaron 2007 – średnia arytmetyczna  
#Dane odczytane z wykresu za pomocą programu TechDig

### 12.6.2.1. Klinicznie istotna poprawa wskaźnika TDI

Tabela 152. Poprawa oceny stopnia duszności w skali TDI

Badanie	Interwencja	Okres leczenia [tyg.]	N	n	%
<b>Po 12 tygodniach</b>					
Decramer 2014a*	UMEC/VIL	12	199	117	59
	TIO		188	106	56
Decramer 2014b*	UMEC/VIL	12	194	118	61
	TIO		193	89	46
<b>Po 24/26 tygodniach</b>					
SHINE*	IND/GLY	26	439	299	68,1
	TIO		441	261	59,2
Decramer 2014a*	UMEC/VIL	24	199	110	55
	TIO		188	112	60
Decramer 2014b*	UMEC/VIL	24	194	111	57
	TIO		194	98	51
ILLUMINATE	IND/GLY	26	212	143	67,5
	FLU/SAL		213	121	56,8
QUANTIFY	IND/GLY	26	462	229**	49,6
	TIO+FOR		443	188**	42,4

\*Dla badania SHINE zaczerpnięto z rekordu na stronie Novartis CTRD [5], dla badania Decramer 2014a oraz badania Decramer 2014b dane zaczerpnięto z raportów CSR dostępnych na stronie GSK Clinical Study Register [2]

\*\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

### 12.6.2.2. Zużycie leków ratunkowych w ciągu dnia

Tabela 153. Zużycie leków ratunkowych w ciągu dnia

Badanie	Interwencja	N	Okres leczenia [tyg.]	Średnia [rozpylenie/dzień]	SE (SD)	MD (95% CI)	Wartość p
<b>Po 12 tygodniach</b>							
Tashkin 2009^^	TIO+FOR	120	12	-1,21#	bd		p<0,004
	TIO	127		-0,84#	bd		
ILLUMINATE	IND/GLY	253	12	bd	bd	-0,26^ (-0,45; -0,07)	p=0,0084
	FLU/SAL	259		bd	bd		
<b>Po 24/26 tygodniach</b>							
SHINE**	IND/GLY	415	26	-1,11^#	0,061 (1,24*)	-0,28 (-0,44; -0,13)	p<0,001
	TIO	418		-0,83^#	0,061 (1,25*)		
ILLUMINATE	IND/GLY	256	26	bd	bd	-0,32^ (-0,52; -0,13)	p=0,0013
	FLU/SAL	253		bd	bd		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

\*\*Dla badania SHINE zaczerpnięto z rekordu na stronie Novartis CTRD [5]

^W badaniu *Tashkin 2009* – średnia arytmetyczna

^^W badaniu *Tashkin 2009* – dzień zdefiniowany od 12 w południe do 12 w nocy

### 12.6.2.3. Zużycie leków ratunkowych w ciągu nocy

Tabela 154. Zużycie leków ratunkowych w ciągu nocy

Badanie	Interwencja	N	Okres leczenia [tyg.]	Średnia [rozpylenie/noc]	SE (SD)	MD (95% CI)	Wartość p
<b>Po 12 tygodniach</b>							
<i>Tashkin 2009</i> <sup>^</sup>	TIO+FOR	120	12	-0,45#	bd		bd
	TIO	128		-0,33#	bd		
<b>Po 24 tygodniach</b>							
<i>SHINE</i> <sup>**</sup>	IND/GLY	418	26	-0,78 <sup>^</sup> #	0,049 (1,00*)	-0,26 (-0,69; -0,14)	p<0,001
	TIO	422		-0,52 <sup>^</sup> #	0,049 (1,01*)		

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

\*\*Dla badania *SHINE* zaczerpnięto z rekordu na stronie *Novartis CTRD* [5]

<sup>^</sup>LSM

#Średnia zmiana

<sup>^</sup>W badaniu *Tashkin 2009* – noc zdefiniowana od 12 w nocy do 12 w południe

### 12.6.2.4. Zużycie leków ratunkowych w ciągu doby

Tabela 155. Zużycie leków ratunkowych w ciągu doby

Badanie	Interwencja	N	Okres leczenia [tyg.]	Średnia [rozpylenie/dobę]	SE (SD)	MD (95% CI)	Wartość p
<b>Po 12 tygodniach</b>							
<i>Tashkin 2009</i>	TIO+FOR	120	12	-0,84	bd	bd	bd
	TIO	128		-0,59	bd		
<i>INTRUST-1</i>	TIO+IND	538	12	-2,5 <sup>^</sup>	0,17 (3,94*)	-1,1 (-0,8; -1,5)	p<0,03
	TIO	538		-1,3 <sup>^</sup>	0,17 (3,94*)		
<i>INTRUST-2</i>	TIO+IND	555	12	-2,1 <sup>^</sup>	0,17 (4,00*)	-0,7 (-1,0; -0,4)	p<0,03
	TIO	543		-1,4 <sup>^</sup>	0,17 (3,96*)		
<i>Cazzola 2007</i>	FLU/SAL	30	12	-2,49 <sup>^</sup>	95% CI: (-3,30; -2,43)	bd	p>0,05
	TIO	30		-2,50 <sup>^</sup>	95% CI: (-2,97; -2,03)		
<i>SCO40034</i>	FLU/SAL	61	12	-1,211 <sup>^</sup>	SD=1,517	-0,423 (-0,804; -0,042) (SE=0,192)	bd
	TIO	64		-0,884 <sup>^</sup>	SD=1,331		
<i>SHINE</i> <sup>**</sup>	IND/GLY	420	1-12	-1,82 <sup>^</sup>	0,102 (2,09*)	-0,53 (-0,79; -0,27)	p<0,001

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Badanie	Interwencja	N	Okres leczenia [tyg.]	Średnia [rozpylenie/d obę]	SE (SD)	MD (95% CI)	Wartość p
<b>ILLUMINATE</b>	TIO	427	1-12	-1,28 <sup>^</sup>	0,102 (2,11*)	-0,28 (-0,59; 0,04)	p=0,089
	IND/GLY	253		-2,18 <sup>^**</sup>	0,187 <sup>**</sup> (2,97*)		
	FLU/SAL	259		-1,90 <sup>^**</sup>	0,184 <sup>**</sup> (2,96*)		
<b>Singh 2015</b>	UMEC/VIL	334	1-12	-1,3 <sup>^</sup> /1,3 <sup>^</sup>	0,08 (1,46*)	-0,1 (-0,3; 0,1)	p=0,559
	FLU/SAL	349		-1,2 <sup>^</sup> /1,4 <sup>^</sup>	0,08 (1,49*)		
<b>Donohue 2015a</b>	UMEC/VIL	332	1-12	-1,4 <sup>^</sup> /1,4 <sup>^</sup>	0,08 (1,46*)	0,0 (-0,3; 0,2)	p=0,689
	FLU/SAL	334		-1,3 <sup>^</sup> /1,4 <sup>^</sup>	0,08 (1,46)		
<b>Donohue 2015b</b>	UMEC/VIL	328	1-12	-1,6 <sup>^</sup> /1,4 <sup>^</sup>	0,08 (1,45*)	-0,3 (-0,6; - 0,1)	p=0,006
	FLU/SAL	329		-1,3 <sup>^</sup> /1,7 <sup>^</sup>	0,08 (1,45*)		
<b>Po 24/26 tygodniach</b>							
<b>Vogelmeier 2008</b>	TIO+FOR	201	24	0,57 <sup>#</sup>	0,00- 8,00 <sup>#</sup>	bd	bd
	TIO	212		0,67 <sup>#</sup>	0,00- 10,57 <sup>#</sup>		
<b>SHINE**</b>	IND/GLY	419	1-26	-1,88 <sup>^</sup>	0,105 (2,15*)	-0,54 (-0,81; -0,27)	p<0,001
	TIO	424		-1,34 <sup>^</sup>	0,105 (2,16*)		
<b>Decramer 2014a</b>	UMEC/VIL	187 <sup>^^</sup>	1-24	-2,0 <sup>^</sup>	0,2 (2,88*)	-0,7 (-1,2; - 0,1)	p=0,0220
	TIO	179 <sup>^^</sup>		-1,4 <sup>^</sup>	0,2 (2,85*)		
<b>Decramer 2014b</b>	UMEC/VIL	174 <sup>^^</sup>	1-24	-2,7 <sup>^</sup>	0,2 (2,64*)	-0,6 (-1,2; 0,0)	p=0,07
	TIO	184 <sup>^^</sup>		-2,1 <sup>^</sup>	0,2 (2,71*)		
<b>Maleki-Yazdi 2014</b>	UMEC/VIL	454	1-24	-1,3 <sup>^</sup>	0,09 (1,92*)	-0,5 (-0,7; - 0,2)	p<0,001
	TIO	451		-0,8 <sup>^</sup>	0,09 (1,91*)		
<b>ILLUMINATE</b>	IND/GLY	253	1-26	-2,32 <sup>^**</sup>	0,194 (3,09*)	-0,39 (-0,71; -0,06)	p=0,019
	FLU/SAL	259		-1,93 <sup>^**</sup>	0,191 (3,07*)		
<b>LANTERN</b>	IND/GLY	353 <sup>**</sup>	1-26	-1,51 <sup>^</sup>	0,129	-0,03 (-0,26; 0,21)	p=0,829 <sup>**</sup>
	FLU/SAL	339 <sup>**</sup>		-1,48 <sup>^</sup>	0,127		

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych,

\*\*Dla badania SHINE zaczerpnięto z rekordu na stronie Novartis CTRD [5], dla badania ILLUMINATE niektóre dane zaczerpnięta ze strony ClinicalTrials.gov, dla badania LANTERN liczebność populacji (N) oraz wartość p zaczerpnięto z rekordu na stronie Novartis CTRD

<sup>^</sup>LSM w badaniu Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014, INTRUST-1, INTRUST-2, Singh 2015, Donohue 2015a, Donohue 2015b, w badaniu Tashkin 2009, Cazzola 2007 – średnia arytmetyczna, w badaniu SCO40034 – raw mean

<sup>#</sup>Mediana (zakres)



**12.6.2.5. Jakość życia w skali SGRQ**

Tabela 156. Jakości życia w skali SGRQ (ogółem)

Badanie	Interwencja	N	Okres leczenia [tyg.]	Średnia [pkt. na skali]	SE (SD)	Wartość p	MD (95% CI)
<b>Po 12-16 tygodniach</b>							
<b>Tashkin 2009</b>	TIO+FOR	114	12	-4,81	bd	bd	bd
	TIO	128		-3,80	bd		
<b>Hoshino 2014</b>	TIO+IND	18	16	-10,4#	SD=3,6#	bd	bd
	TIO	16		-2#	SD=3,54#		
<b>Hoshino 2013</b>	FLU/SAL	16	16	MEDIANA -4,62#	NE	bd	bd
	TIO	15		MEDIANA -5,73#	NE		
<b>SHINE^^</b>	IND/GLY	448	12	37,56^	0,659 (13,95*)	p=0,003	-2,37 (- 3,91; - 0,83)
	TIO	454		39,94^	0,658 (14,02*)		
<b>SPARK^^</b>	IND/GLY	694	12	44,69^	0,612 (16,12*)	p<0,001	-2,94 (- 4,19; - 1,68)
	TIO	676		47,62^	0,607 (15,78*)		
<b>Decramer 2014a^^</b>	UMEC/VIL	178	12	-7,21^/42,56^	0,893 (12,85*)	p=0,856	-0,23 (- 2,76; 2,29)
	TIO	169		-6,98^/42,80^	0,924 (13,16*)		
<b>Decramer 2014b^^</b>	UMEC/VIL	174	12	-9,46^/39,66^	0,894 (11,79*)	p=0,112	-2,01 (-4,48; 0,47)
	TIO	179		-7,46^/41,66^	0,886 (11,85*)		
<b>Maleki-Yazdi 2014</b>	UMEC/VIL	410	12	-7,02^/41,61^	0,487 (9,86*)	p=0,003	-2,08 (- 3,45; - 0,72)
	TIO	392		-4,936/43,69^	0,497 (9,84*)		
<b>ILLUMINATE</b>	IND/GLY	230	12	36,74^	1,175 (17,82*)	p=0,41	0,71 (- 0,99; 2,41)
	FLU/SAL	238		36,03^	1,132 (17,46*)		
<b>LANTERN</b>	IND/GLY	372	12	32,07^	1,032 (19,90*)	NS	-0,74 (- 2,35; 0,86)
	FLU/SAL	369		32,81^	1,021 (19,61*)		
<b>Singh 2015</b>	UMEC/VIL	329	12	-5,10^/39,98^	0,626 (11,35*)	p=0,545	0,53 (- 1,20; 2,26)
	FLU/SAL	336		-5,64^/39,44^	0,619 (11,35*)		
<b>Donohue 2015a</b>	UMEC/VIL	312	12	-6,33^/39,48^	0,658 (11,62*)	p=0,616	0,47 (- 1,36; 2,29)
	FLU/SAL	313		-6,79^/39,02^	0,655 (11,59*)		
<b>Donohue 2015b</b>	UMEC/VIL	321	12	-7,23^/40,32^	0,742	p=0,143	-1,55 (-



Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Badanie	Interwencja	N	Okres leczenia [tyg.]	Średnia [pkt. na skali]	SE (SD)	Wartość p	MD (95% CI)
					(13,29*)		3,63;
	FLU/SAL	307		-5,67 <sup>^</sup> /41,87 <sup>^</sup>	0,752 (13,18*)		0,53)
QUANTIFY	IND/GLY	412	12	-4,52 <sup>^</sup> #	bd	NS	-0,36 <sup>^</sup> (-
	TIO+FOR	408		-4,17 <sup>^</sup> #	bd		1,89;
Hoshino 2015	TIO+IND	22	16	-14,7 <sup>^</sup> #	SD=3,8#	p=0,044	bd
	FLU/SAL	21		-9,78 <sup>^</sup> #	SD=3,52#		
<b>Po 20/24/26 tygodniach</b>							
Vogelmeier 2008 <sup>^^</sup>	TIO+FOR	170	24	38,1 <sup>^</sup>	1,1 (14,34*)	p=0,419	-1,0 (-3,6;
	TIO	180		39,2 <sup>^</sup>	1,0 (13,42*)		1,5)
Aaron 2007	TIO+SAL	122	20	42,1 <sup>^</sup> #	bd	bd	bd
	TIO	132		46,4 <sup>^</sup> #	bd		
SHINE <sup>^^</sup>	IND/GLY	441	26	37,01 <sup>^</sup>	0,679 (14,26*)	p=0,009	-2,13 (-
	TIO	450		39,14 <sup>^</sup>	0,677 (14,36*)		3,72; -
SPARK <sup>^^</sup>	IND/GLY	684	26	44,06 <sup>^</sup>	0,655 (17,13*)	p=0,011	-1,71 (-
	TIO	658		45,77 <sup>^</sup>	0,651 (16,70*)		3,02; -
Decramer 2014a	UMEC/VIL	168 <sup>^^</sup>	24	-6,87 <sup>^</sup> /42,90 <sup>^</sup>	1,02 (14,67*)	p=0,607 <sup>^^</sup>	0,75 (-
	TIO	158 <sup>^^</sup>		-7,62 <sup>^</sup> /42,15 <sup>^</sup>	1,05 (14,96*)		2,12;
Decramer 2014b	UMEC/VIL	155 <sup>^^</sup>	24	-9,95 <sup>^</sup> /39,17 <sup>^</sup>	0,98 (14,43*)	p=0,904 <sup>^^</sup>	-0,17 (-
	TIO	169 <sup>^^</sup>		-9,78 <sup>^</sup> /39,34 <sup>^</sup>	0,95 (13,93*)		2,85; 2,5
Maleki-Yazdi 2014	UMEC/VIL	388	24	-7,27 <sup>^</sup> /41,35 <sup>^</sup>	0,538 (10,60*)	p=0,006	-2,10 (-
	TIO	374		-5,17 <sup>^</sup> /43,45	0,548 (10,60*)		3,61; -
ILLUMINATE	IND/GLY	211	26	35,45 <sup>^</sup>	1,448 (21,03*)	p=0,25	-1,24 (-
	FLU/SAL	216		36,68 <sup>^</sup>	1,386 (20,37*)		3,33;
LANTERN <sup>†</sup>	IND/GLY	354 <sup>^^</sup>	26	31,74 <sup>^</sup>	1,136 (21,37*)	p=0,423 <sup>^^</sup>	-0,69 (-
	FLU/SAL	342 <sup>^^</sup>		32,43 <sup>^</sup>	1,130 (20,90*)		2,38;
QUANTIFY	IND/GLY	452	26	-2,96 <sup>^</sup> #	bd	NS	-0,69 (-
	TIO+FOR	441		-2,28 <sup>^</sup> #	bd		2,31;
							0,92)
<b>Po 52/56 tygodniach</b>							
Aaron 2007	TIO+SAL	122	52	-6,3 <sup>^</sup> /41,2 <sup>^</sup> #	bd	p=0,02	bd
	TIO	123		-4,5 <sup>^</sup> /45,9 <sup>^</sup> #	bd		
INSPIRE <sup>^^</sup>	FLU/SAL	498	56	-2,27 <sup>^</sup> /46#	95% CI:	bd	-2,07 (-

Badanie	Interwencja	N	Okres leczenia [tyg.]	Średnia [pkt. na skali]	SE (SD)	Wartość p	MD (95% CI)
	TIO	458	52	-0,20 <sup>^</sup> /48,9 <sup>#</sup>	(44,5; 47,6) <sup>#</sup> 95% CI: (47,4; 50,5) <sup>#</sup>	p<0,001	3,81; -0,34)
	IND/GLY	625		43,38 <sup>^</sup>	0,722 (18,05 <sup>*</sup> )		-2,83 (-4,25; -1,42)
SPARK <sup>^^</sup>	TIO	613	52	46,21 <sup>^</sup>	0,714 (17,68 <sup>*</sup> )	p<0,001	-2,83 (-4,25; -1,42)
	IND/GLY	383		-6,2 <sup>^</sup>	0,74 (14,48 <sup>*</sup> )		bd
CQVA149A2339 <sup>^^</sup>	TIO	378	52	-5,5 <sup>^</sup>	0,74 (14,39 <sup>*</sup> )	bd	bd

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

†Populacja FAS, brakujące dane uzupełniane metodą LOCF

<sup>^^</sup>Dla badania SHINE, badania SPARK, badania CQVA149A2339 dane zaczerpnięto z rekordu na stronie Novartis CTRD [5], [3], [9]; dla badania Decramer 2014a wynik zaczerpnięto z raportu CSR dostępnym na stronie GSK Clinical Study Register [2], dla badania Vogelmeier 2008 dane zaczerpnięto z rekordu na stronie Novartis CTRD [3], dla badania INSPIRE dane zaczerpnięto z rekordu na stronie GSK Clinical Study Register [5], dla badania LANTERN liczebność populacji (N) oraz wartość p zaczerpnięto z rekordu na stronie Novartis CTRD

<sup>^</sup>LSM: w badaniu SHINE, SPARK, Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014, Vogelmeier 2008, Singh 2015, Donohue 2015a, Donohue 2015b, ILLUMINATE, LANTERN, QUANTIFY, CQVA149A2339; średnia arytmetyczna – badanie Hoshino 2014, Tashkin 2009, Aaron 2007, Hoshino 2014, Hoshino 2013, w badaniu INSPIRE- średnia skorygowana

<sup>#</sup>Dane odczytane z wykresu za pomocą programu TechDig

NE - niedooszacowania

### 12.6.2.6. Poprawa jakości życia w skali SGRQ istotna klinicznie

Tabela 157. Poprawa jakości życia w skali SGRQ istotna klinicznie

Badanie	Interwencja	Okres leczenia [tyg.]	N	n	%
<b>Po 12 tygodniach</b>					
SPARK	IND/GLY	12	729	425*	58,3
	TIO		737	372*	50,5
Maleki-Yazdi 2014	UMEC/VIL	12	445	244	56
	TIO		430	199	47
ILLUMINATE	IND/GLY	12	230	116**	50,4
	FLU/SAL		238	119**	50
<b>Po 24/26 tygodniach</b>					
SHINE*	IND/GLY	26	441	281	63,7
	TIO		450	254	56,4
SPARK	IND/GLY	24	729	434**	59,5 <sup>#</sup>
	TIO		737	390*	52,9 <sup>#</sup>
Decramer 2014a <sup>^^</sup>	UMEC/VIL	24	193	94	49
	TIO		178	92	52
Decramer 2014b <sup>^^</sup>	UMEC/VIL	24	190	103	54
	TIO		190	104	55
Maleki-Yazdi 2014	UMEC/VIL	24	445	237	53
	TIO		430	196	46

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia [tyg.]	N	n	%
ILLUMINATE	IND/GLY	26	211	117**	55,5
	FLU/SAL		216	106**	49,1
QUANTIFY	IND/GLY	26	452	208**	46,0
	TIO+FOR		441	183**	41,5

\*Dane dla badania SHINE zaczerpnięto z rekordu na stronie Novartis CTRD [5]

^Dane obliczone przez autorów badania SPARK

^^Dla badania Decramer 2014a, Decramer 2014b wyniki zaczerpnięto z raportu CSR dostępnym na stronie GSK Clinical Study Register [2]

\*\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

#Dane odczytane z wykresu za pomocą programu TechDig

### 12.6.3. Ocena zaostrzeń

Tabela 158. Zaostrzeń POChP w przeliczeniu na pacjenta w ciągu roku

Badanie	Interwencja	N	Okres leczenia [tyg.]	Liczba pacjentolat <sup>^</sup>	Średnia	SE (SD)	rr (95% CI)#	Wartość p
<b>Ogółem</b>								
Aaron 2007	TIO+SAL	148	52	148	1,75	bd	1,09 (0,84; 1,40)##	p=0,51
	TIO	156		156	1,61	bd		
<b>Umiarkowane/poważne</b>								
SPARK	IND/GLY	729	52	bd	bd	bd	0,892 (0,777; 1,023)	bd
	TIO	737		bd	bd	bd		
<b>Poważne<sup>^^</sup> (prowadzące do hospitalizacji)</b>								
Aaron 2007	TIO+SAL	148	52	bd	bd	bd	0,83 (0,54; 1,27)##	bd
	TIO	156		bd	bd	bd		

^^Wystąpienie poważnych zaostrzeń POChP wiązało się z koniecznością hospitalizacji zatem były to zaostrzenia wymagające hospitalizacji

^Liczba zaostrzeń POChP na pacjenta w ciągu roku

#rr (risk ratio)

##Incidence rate ratio

Tabela 159. Liczba pacjentów z zaostrzeniem POChP w ciągu roku

Badanie	Interwencja	Okres leczenia [tyg.]	N	n	%
<b>Ogółem</b>					
Aaron 2007	TIO+SAL	52	148	96	64,8
	TIO		156	98	62,8

### 12.6.4. Bezpieczeństwo

#### 12.6.4.1. Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych

Tabela 160. Utrata pacjentów z badania ogółem oraz powodu zdarzeń niepożądanych (12 tygodni)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia [tyg.]	N	n	%
---------	-------------	-----------------------	---	---	---

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia [tyg.]	N	n	%
<b>Utrata pacjentów z badania ogółem</b>					
<i>Tashkin 2009</i>	TIO+FOR	12	124	18	15
	TIO		131	8	6
<i>INTRUST-1</i>	TIO+IND	12	570	39	6,8*
	TIO		561	35	6,2*
<i>INTRUST-2</i>	TIO+IND	12	572	29	5,1*
	TIO		570	37	6,5*
<i>Cazzola 2007</i>	FLU/SAL	12	30	4*	13,3*
	TIO		30	4*	13,3*
<i>SCO40034</i>	FLU/SAL	12	61	1	2
	TIO		64	7	11
<i>Singh 2015</i>	UMEC/VIL	12	358	24	6,7*
	FLU/SAL		358	14	5,0*
<i>Donohue 2015a</i>	UMEC/VIL	12	353	34	9,6*
	FLU/SAL		353	38	10,8*
<i>Donohue 2015b</i>	UMEC/VIL	12	349	23	6,6*
	FLU/SAL		348	36	10,3*
<i>Hoshino 2015</i>	TIO+IND	16	24	2	8,3*
	FLU/SAL		22	1	4,5*
<i>DB2116961<sup>^</sup></i>	UMEC/VIL	12	482	22	5
	TIO+IND		479	22	5
<b>Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych</b>					
<i>Tashkin 2009</i>	TIO+FOR	12	124	6	5
	TIO		131	1	1
<i>INTRUST-1</i>	TIO+IND	12	570	20	3,5*
	TIO		561	10	1,8*
<i>INTRUST-2</i>	TIO+IND	12	572	13	2,3*
	TIO		570	14	2,5*
<i>SCO40034</i>	FLU/SAL	12	61	0	0
	TIO		64	2	3
<i>Singh 2015</i>	UMEC/VIL	12	358	6	1,7*
	FLU/SAL		358	5	1,4*
<i>Donohue 2015a</i>	UMEC/VIL	12	353	7	2,0*
	FLU/SAL		353	10	2,8*
<i>Donohue 2015b</i>	UMEC/VIL	12	349	9	2,6*
	FLU/SAL		348	14	4,0*
<i>DB2116961<sup>^</sup></i>	UMEC/VIL	12	482	12	2
	TIO+IND		479	8	2

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

<sup>^</sup>Dla badania DB2116961 – z rekordu na stronie GSK Clinical Study Register [1]

Tabela 161. Utrata pacjentów z badania ogółem oraz powodu zdarzeń niepożądanych (52 tygodnie)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia [tyg.]	N	n	%
---------	-------------	-----------------------	---	---	---

Badanie	Interwencja	Okres leczenia [tyg.]	N	n	%
<b>Utrata pacjentów z badania ogółem</b>					
Aaron 2007	TIO+SAL	52	148	64	43,2*
	TIO		156	74	47,4*
ARISE**	IND/GLY	52	121	17	14,0
	TIO		39	1	2,6
CQVA149A2339 <sup>^</sup>	IND/GLY	52	407	59	14,5*
	TIO		405	51	12,6*
<b>Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych</b>					
Aaron 2007	TIO+SAL	52	148	6	4,1*
	TIO		156	8	5,1*
ARISE**	IND/GLY	52	121	11	9,1
	TIO		39	0	0
CQVA149A2339 <sup>^</sup>	IND/GLY	52	407	27	6,6*
	TIO		405	22	5,4*

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

\*\*Dane zaczerpnięte ze strony *ClinicalTrials.gov* [8]

<sup>^</sup>Dla badania CQVA149A2339 dane zaczerpnięte z rekordu na stronie *Novartis CTRD* [9]

**Tabela 162. Zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane, poważne zdarzenia niepożądane (12 tygodni)**

Badanie	Interwencja	Okres leczenia [tyg.]	N	n	%
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>					
INTRUST-1	TIO+IND	12	570	259**	45,4
	TIO		561	231**	41,2
INTRUST-2	TIO+IND	12	572	245*	43,0
	TIO		570	229*	40,2
Cazzola 2007	FLU/SAL	12	30	8	26,7
	TIO		30	13	43,3
SCO40034	FLU/SAL	12	61	35	57
	TIO		64	34	53
Singh 2015	UMEC/VIL	12	358	99	28
	FLU/SAL		358	105	29
Donohue 2015a	UMEC/VIL	12	353	93	26
	FLU/SAL		353	96	27
Donohue 2015b	UMEC/VIL	12	349	104	30
	FLU/SAL		348	108	31
DB2116961*	UMEC/VIL	12	482	202	42
	TIO+IND		479	186	39
<b>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related</i>)</b>					
Singh 2015	UMEC/VIL	12	358	7	2
	FLU/SAL		358	14	4
Donohue 2015a	UMEC/VIL	12	353	6	2
	FLU/SAL		353	7	2

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia [tyg.]	N	n	%
<b>Donohue 2015b</b>	UMEC/VIL	12	349	6	2
	FLU/SAL		348	20	6
<b>Zgony</b>					
<b>INTRUST-1</b>	TIO+HND	12	570	2	0,4**
	TIO		561	0	0
<b>INTRUST-2</b>	TIO+HND	12	572	1	0,2**
	TIO		570	2	0,4**
<b>Singh 2015</b>	UMEC/VIL	12	358	1	<1
	FLU/SAL		358	0	0
<b>Donohue 2015a</b>	UMEC/VIL	12	353	0	0
	FLU/SAL		353	1	<1
<b>Donohue 2015b</b>	UMEC/VIL	12	349	2	<1
	FLU/SAL		348	3	<1
<b>DB2116961*</b>	UMEC/VIL	12	482	4	<1
	TIO+HND		479	1	<1
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>					
<b>INTRUST-1</b>	TIO+HND	12	570	21**	3,7
	TIO		561	17**	3,0
<b>INTRUST-2</b>	TIO+HND	12	572	19**	3,3
	TIO		570	18**	3,2
<b>SCO40034</b>	FLU/SAL	12	61	1	2
	TIO		64	2	3
<b>Singh 2015</b>	UMEC/VIL	12	358	7	2
	FLU/SAL		358	2	<1
<b>Donohue 2015a</b>	UMEC/VIL	12	353	6	2
	FLU/SAL		353	10	3
<b>Donohue 2015b</b>	UMEC/VIL	12	349	11	3
	FLU/SAL		348	13	4
<b>DB2116961*</b>	UMEC/VIL	12	482	17	4
	TIO+HND		479	15	3
<b>Poważne zdarzenia niepożądane</b>					
<b>Tashkin 2009^^</b>	TIO+FOR	12	124	7	5,6**
	TIO		131	7	5,3**

^Określone przez badacza jako związane z zastosowanym leczeniem

\*\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^^W badaniu *Tashkin 2009* zdefiniowane jako poważne lub zagrażające życiu

\*Dla badania *DB2116961* dane zaczerpnięto z rekordu na stronie *GSK Clinical Study Register* [1]

Tabela 163. Zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane (52 tygodnie)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia [tyg.]	N	n	%
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>					
<b>Aaron 2007</b>	TIO+SAL	52	148	32	21,6

Badanie	Interwencja	Okres leczenia [tyg.]	N	n	%
ARISE**	TIO		156	37	23,7
	IND/GLY	52	119	101	84,9 <sup>^</sup>
	TIO		39	28	71,8 <sup>^</sup>
CQVA149A2339*	IND/GLY	52	407	294	72,24
	TIO		405	294	72,59
<b>Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia</b>					
ARISE^^	IND/GLY	52	119	11	9,2
	TIO		39	0	0
<b>Zgony</b>					
Aaron 2007	TIO+SAL	52	148	6	4,1
	TIO		156	4	2,6
ARISE**	IND/GLY	52	119	1	0,8 <sup>^</sup>
	TIO		39	0	0
CQVA149A2339*	IND/GLY	52	407	4	1 <sup>^</sup>
	TIO		405	2	0,5 <sup>^</sup>
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>					
Aaron 2007	TIO+SAL	52	148	9	6,1
	TIO		156	10	6,4
ARISE**	IND/GLY	52	119	19	16,0 <sup>^</sup>
	TIO		39	2	5,1 <sup>^</sup>
CQVA149A2339*	IND/GLY	52 tyg. leczenia +	407	55	13,51 <sup>^</sup>
	TIO	30 dni obserwacji§	405	55	13,58 <sup>^</sup>

\*\*Dane zaczerpnięte ze strony *ClinicalTrials.gov* [8]

<sup>^</sup>Obliczono na podstawie dostępnych danych

<sup>^^</sup>Dane zaczerpnięte z rekordu na stronie *Novartis CTRD* [7]

\*Dla badania CQVA149A2339 dane zaczerpnięte z rekordu na stronie *Novartis CTRD* [9]

§30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku

#### 12.6.4.2. Poszczególne zdarzenia niepożądane

Tabela 164. Poszczególne zdarzenia niepożądane – zapalenie nosa i gardła, infekcje górnych dróg oddechowych, bóle głowy, POChP, duszności, kaszel, bóle pleców (12 tygodni)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia [tyg.]	N	n	%
<b>Zapalenie nosa i gardła</b>					
Tashkin 2009	TIO+FOR	12	124	10	8
	TIO		131	6	5
INTRUST-1	TIO+IND	12	570	24*	4,2
	TIO		561	20*	3,6
INTRUST-2	TIO+IND	12	572	13*	2,3
	TIO		570	12*	2,1
SCO40034	FLU/SAL	12	61	6	10
	TIO		64	4	6
Singh 2015	UMEC/VIL	12	358	10	3



Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia [tyg.]	N	n	%
Donohue 2015a	FLU/SAL	12	358	11	3
	UMEC/VIL		353	16	5
	FLU/SAL		353	8	2
Donohue 2015b	UMEC/VIL	12	349	14	4
	FLU/SAL		348	6	2
DB2116961 <sup>^</sup>	UMEC/VIL	12	482	32	7
	TIO+IND		479	27	6
<b>Infekcje górnych dróg oddechowych</b>					
INTRUST-1	TIO+IND	12	570	10*	1,8
	TIO		561	11*	2,0
INTRUST-2	TIO+IND	12	572	8*	1,4
	TIO		570	11*	1,9
<b>Bóle głowy</b>					
Tashkin 2009	TIO+FOR	12	124	3	2
	TIO		131	6	5
INTRUST-1	TIO+IND	12	570	11*	1,9
	TIO		561	18*	3,2
INTRUST-2	TIO+IND	12	572	9*	1,6
	TIO		570	13*	2,3
SCO40034	FLU/SAL	12	61	8	13
	TIO		64	6	9
Singh 2015	UMEC/VIL	12	358	33	9
	FLU/SAL		358	25	7
Donohue 2015a	UMEC/VIL	12	353	23	7
	FLU/SAL		353	17	5
Donohue 2015b	UMEC/VIL	12	349	24	7
	FLU/SAL		348	23	7
DB2116961 <sup>^</sup>	UMEC/VIL	12	482	36	7
	TIO+IND		479	28	6
<b>POChP</b>					
Tashkin 2009	TIO+FOR	12	124	16	13
	TIO		131	12	9
INTRUST-1	TIO+IND	12	570	54*	9,5
	TIO		561	60*	10,7
INTRUST-2	TIO+IND	12	572	47*	8,2
	TIO		570	59*	10,4
Singh 2015	UMEC/VIL	12	358	8	2
	FLU/SAL		358	3	<1
Donohue 2015a	UMEC/VIL	12	353	12	3
	FLU/SAL		353	11	3
Donohue 2015b	UMEC/VIL	12	349	9	3
	FLU/SAL		348	11	3
<b>Duszności</b>					

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia [tyg.]	N	n	%
<b>INTRUST-1</b>	TIO+IND	12	570	12*	2,1
	TIO		561	13*	2,3
<b>INTRUST-2</b>	TIO+IND	12	572	12*	2,1
	TIO		570	3*	0,5
<b>SCO40034</b>	FLU/SAL	12	61	2	3
	TIO		64	1	2
<b>Donohue 2015b</b>	UMEC/VIL	12	349	2	<1
	FLU/SAL		348	5	1
<b>Kaszel</b>					
<b>Tashkin 2009</b>	TIO+FOR	12	124	4	3
	TIO		131	4	3
<b>INTRUST-1</b>	TIO+IND	12	570	59*	10,4
	TIO		561	21*	3,7
<b>INTRUST-2</b>	TIO+IND	12	572	52*	9,1
	TIO		570	25*	4,4
<b>SCO40034</b>	FLU/SAL	12	61	2	3
	TIO		64	1	2
<b>Singh 2015**</b>	UMEC/VIL	12	358	4	1
	FLU/SAL		358	3	<1
<b>Donohue 2015b</b>	UMEC/VIL	12	349	3	<1
	FLU/SAL		348	5	1
<b>DB2116961<sup>^</sup></b>	UMEC/VIL	12	482	16	3
	TIO+IND		479	17	4
<b>Bóle pleców</b>					
<b>SCO40034</b>	FLU/SAL	12	61	3	5
	TIO		64	3	5
<b>Singh 2015</b>	UMEC/VIL	12	358	7	2
	FLU/SAL		358	9	3
<b>Donohue 2015a</b>	UMEC/VIL	12	353	4	1
	FLU/SAL		353	5	1
<b>Donohue 2015b</b>	UMEC/VIL	12	349	5	1
	FLU/SAL		348	3	<1
<b>DB2116961<sup>^</sup></b>	UMEC/VIL	12	482	12	2
	TIO+IND		479	7	1

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

\*\*Dane pochodzą z raportu dostępnego na stronie GSK [2]

<sup>^</sup>Dla badania DB2116961 dane zaczerpnięto z rekordu na stronie GSK Clinical Study Register [1]

Tabela 165. Poszczególne zdarzenia niepożądane – infekcje i zakażenia ogółem, zaburzenia układu nerwowego ogółem, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem, zapalenie nosa i gardła, infekcje górnych dróg oddechowych, bóle głowy, POChP, duszności, kaszel, bóle pleców, grypa, nadciśnienie tętnicze (52 tygodnie)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia [tyg.]	N	n	%
<b>Infekcje i zakażenia ogółem</b>					
ARISE*	IND/GLY	52	119	62	52,1
	TIO		39	19	48,7
<b>Zaburzenia układu nerwowego ogółem</b>					
ARISE*	IND/GLY	52	119	14	11,8
	TIO		39	2	5,1
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem</b>					
ARISE*	IND/GLY	52	119	44	37,0
	TIO		39	13	33,3
<b>Zapalenie nosa i gardła</b>					
ARISE*	IND/GLY	52	119	40	33,6
	TIO		39	12	30,8
CQVA149A2339*	IND/GLY	52	407	33	8,11
	TIO		405	31	7,65
<b>Infekcje górnych dróg oddechowych</b>					
ARISE*	IND/GLY	52	119	9	7,6
	TIO		39	6	15,4
CQVA149A2339*	IND/GLY	52	407	18	4,42
	TIO		405	22	5,43
<b>Bóle głowy</b>					
ARISE*	IND/GLY	52	119	4	3,4
	TIO		39	1	2,6
CQVA149A2339*	IND/GLY	52	407	9	2,21
	TIO		405	13	3,21
<b>POChP</b>					
ARISE*	IND/GLY	52	119	32	26,9
	TIO		39	8	20,5
CQVA149A2339*	IND/GLY	52	407	269	66,09
	TIO		405	274	67,65
<b>Duszności</b>					
CQVA149A2339*	IND/GLY	52	407	8	1,97
	TIO		405	7	1,73
<b>Kaszel</b>					
CQVA149A2339*	IND/GLY	52	407	17	4,18
	TIO		405	21	5,19
<b>Bóle pleców</b>					
ARISE*	IND/GLY	52	119	6	5,0
	TIO		39	1	2,6
CQVA149A2339*	IND/GLY	52	407	10	2,46
	TIO		405	6	1,48

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia [tyg.]	N	n	%
<b>Grypa</b>					
<b>ARISE*</b>	IND/GLY	52	119	2	1,7
	TIO		39	2	5,1
<b>CQVA149A2339*</b>	IND/GLY	52	407	7	1,72
	TIO		405	11	2,72
<b>Nadciśnienie tętnicze</b>					
<b>CQVA149A2339*</b>	IND/GLY	52	407	9	2,21
	TIO		405	10	2,47

\*Dla badania ARISE oraz CQVA149A2339 dane zaczerpnięto z rekordów na stronie Novartis CTRD [7], [9]

## 12.7. Szczegółowe wyniki porównania pośredniego MTC

W poniższych tabelach przedstawiono szczegółowe wyniki porównania pośredniego. Kolorem fioletowym oznaczone zostały wyniki, które zostały uwzględnione w Rozdziale 5. Kryterium wyboru opisano w Rozdziale 1.9.

### 12.7.1. Skuteczność kliniczna

Tabela 166. FEV<sub>1</sub> trough

TIO/OLO vs	FEV <sub>1</sub> trough (12 tyg.)	FEV <sub>1</sub> trough (24-26 tyg.)	FEV <sub>1</sub> trough (52 tyg.)
	MD (95% CI)		
TIO+FOR	0,025 (-0,008; 0,058)	0,017 (-0,031; 0,057)	0,056 (0,017; 0,095)
TIO+SAL	-	-	0,028 (-0,329; 0,384)
TIO+IND	-0,020 (-0,040; 0,001)	-0,023 (-0,054; 0,005)	-
FLU/SAL	0,059 (0,035; 0,083)	0,056 (0,023; 0,085)	0,091 (0,046; 0,136)
IND/GLY	-0,028 (-0,049; -0,007)	-0,034 (-0,067; -0,006)	-0,012 (-0,036; 0,012)
UMEC/VIL	-0,033 (-0,055; -0,011)	-0,035 (-0,065; -0,008)	-0,034 (-0,064; -0,005)
TIO	0,058 (0,043; 0,072)	0,056 (0,034; 0,075)	0,061 (0,044; 0,079)
Rodzaj modelu	Stały	Losowy	Stały
		Losowy	Losowy

Tabela 167. FVC trough

TIO/OLO vs	FVC trough (12 tyg.)	FVC trough (24-26 tyg.)	FVC trough (52 tyg.)
	MD (95% CI)		
TIO+FOR	0,027 (-0,035; 0,09)	0,046 (-0,062; 0,157)	0,051 (-0,02; 0,121)
TIO+SAL	-	-	-
TIO+IND	-	-	-
FLU/SAL	0,093 (0,049; 0,136)	0,113 (0,042; 0,191)	0,172 (0,091; 0,254)
IND/GLY	-0,079 (-0,114; -0,044)	-0,06 (-0,125; 0,01)	-0,023 (-0,073; 0,025)
UMEC/VIL	-0,082 (-0,118; -0,045)	-0,061 (-0,123; 0,006)	-0,033 (-0,085; 0,019)
TIO	0,045 (0,028; 0,063)	0,065 (0,027; 0,11)	0,074 (0,018; 0,131)
Rodzaj modelu	Stały	Losowy	Stały
		Losowy	Losowy

Tabela 168. Nasilenie duszności wg TDI

TIO/OLO vs	TDI (12 tyg.)		TDI (24-26 tyg.)		TDI (52 tyg.)	
			MD (95% CI)			
TIO+FOR	0,423 (-0,364; 1,203)	0,433 (-0,439; 1,296)	0,232 (-0,403; 0,863)	0,220 (-1,084; 1,509)	-	-
TIO+SAL	-	-	-	0,703 (-0,238; 1,644)	0,719 (-0,439; 1,873)	-
TIO+IND	-	-	-	-	-	-
FLU/SAL	0,273 (-0,128; 0,676)	0,271 (-0,220; 0,773)	0,613 (-0,069; 1,288)	0,606 (-0,713; 1,920)	-	-
IND/GLY	-0,196 (-0,580; 0,190)	-0,199 (-0,697; 0,292)	-0,149 (-0,604; 0,309)	-0,154 (-1,148; 0,836)	-	-
UMEC/VIL	0,136 (-0,248; 0,523)	0,128 (-0,350; 0,596)	0,337 (-0,192; 0,864)	0,326 (-0,568; 1,196)	-	-
TIO	0,494 (0,275; 0,710)	0,500 (0,224; 0,777)	0,362 (0,097; 0,628)	0,360 (-0,216; 0,929)	0,325 (0,048; 0,598)	0,330 (-0,139; 0,811)
Rodzaj modelu	Stały	Losowy	Stały	Losowy	Stały	Losowy

Tabela 169. Klinicznie istotna poprawa wskaźnika TDI

TIO/OLO vs	TDI > 1 pkt. (12 tyg.)		TDI > 1 pkt. (24-26 tyg.)	
			OR (95% CI)	
TIO+FOR	-	-	1,080 (0,709; 1,645)	1,073 (0,437; 2,661)
TIO+SAL	-	-	-	-
TIO+IND	-	-	-	-
FLU/SAL	-	-	1,280 (0,766; 2,144)	1,272 (0,500; 3,255)
IND/GLY	-	-	0,809 (0,583; 1,125)	0,810 (0,403; 1,617)
UMEC/VIL	1,192 (0,797; 1,775)	1,200 (0,508; 2,816)	1,133 (0,809; 1,588)	1,134 (0,622; 2,062)
TIO	1,689 (1,271; 2,246)	1,703 (0,919; 3,118)	1,193 (1,000; 1,424)	1,189 (0,798; 1,772)
Rodzaj modelu	Stały	Losowy	Stały	Losowy

Tabela 170. Zużycie leków ratunkowych w ciągu dnia

TIO/OLO vs	Zużycie leków ratunkowych w ciągu dnia (12 tyg.)		Zużycie leków ratunkowych w ciągu dnia (24-26 tyg.)	
			MD (95% CI)	

TIO/OLO vs	Zużycie leków ratunkowych w ciągu dnia (12 tyg.)	MD (95% CI)	Zużycie leków ratunkowych w ciągu dnia (24-26 tyg.)
TIO+FOR	-0,624 (-0,890; -0,360)	-0,625 (-1,001; -0,253)	-
TIO+SAL	-	-	-
TIO+IND	-	-	-
FLU/SAL	-	-0,270 (-0,542; 0,002)	-0,268 (-0,864; 0,323)
IND/GLY	-	0,050 (-0,140; 0,238)	0,049 (-0,405; 0,499)
UMEC/VIL	-	-	-
TIO	-0,256 (-0,338; -0,173)	-0,258 (-0,412; -0,111)	-0,231 (-0,488; 0,026)
Rodzaj modelu	Stały	Losowy	Stały Losowy

Tabela 171. Zużycie leków ratunkowych w ciągu nocy

TIO/OLO vs	Zużycie leków ratunkowych w ciągu nocy (24-26 tyg.)
TIO+FOR	-
TIO+SAL	-
TIO+IND	-
FLU/SAL	-
IND/GLY	-0,171 (-0,482; 0,142)
UMEC/VIL	-
TIO	-0,432 (-0,820; -0,045)
Rodzaj modelu	Stały Losowy

Tabela 172. Zużycie leków ratunkowych w ciągu doby

TIO/OLO vs	Zużycie leków ratunkowych w ciągu dnia (12 tyg.)	MD (95% CI)	Zużycie leków ratunkowych w ciągu dnia (24-26 tyg.)
TIO+FOR	-	-	-



TIO/OLO vs	Zużycie leków ratunkowych w ciągu dnia (12 tyg.)	Zużycie leków ratunkowych w ciągu dnia (24-26 tyg.)
	MD (95% CI)	
TIO+SAL	-	-
TIO+IND	0,021 (-0,322; 0,365)	0,035 (-0,406; 0,504)
FLU/SAL	-0,417 (-0,734; -0,099)	-0,428 (-0,843; -0,031)
IND/GLY	-0,159 (-0,452; 0,132)	-0,166 (-0,577; 0,236)
UMEC/VIL	-0,288 (-0,633; 0,053)	-0,298 (-0,764; 0,153)
TIO	-0,704 (-0,889; -0,520)	-0,708 (-0,948; -0,470)
Rodzaj modelu	Stały	Losowy
	Stały	Losowy

Tabela 173. Jakość życia wg SGRQ

TIO/OLO vs	Jakość życia w skali SGRQ (12 tyg.)	Jakość życia w skali SGRQ (24-26 tyg.)	Jakość życia w skali SGRQ (52-56 tyg.)
	MD (95% CI)		
TIO+FOR	0,562 (-1,397; 2,529)	0,503 (-2,045; 2,951)	-0,143 (-2,033; 1,738)
TIO+SAL	-	-	1,331 (-0,578; 3,226)
TIO+IND	-	-	-
FLU/SAL	0,820 (-0,663; 2,296)	0,721 (-1,155; 2,483)	-0,622 (-4,144; 2,920)
IND/GLY	0,923 (-0,320; 2,163)	0,870 (-0,771; 2,374)	0,610 (-1,585; 2,872)
UMEC/VIL	0,539 (-0,764; 1,838)	0,488 (-1,164; 1,997)	-0,210 (-2,699; 2,000)
TIO	-1,522 (-2,387; -0,662)	-1,539 (-2,595; -0,489)	-1,240 (-2,892; 0,417)
Rodzaj modelu	Stały	Losowy	Stały
	Stały	Losowy	Stały
	Losowy	Losowy	Losowy

Tabela 174. Poprawa jakości życia w skali SGRQ istotna klinicznie

TIO/OLO vs	Poprawa jakości życia w skali SGRQ istotna klinicznie (12 tyg.)	Poprawa jakości życia w skali SGRQ istotna klinicznie (24-26 tyg.)
	OR (95% CI)	
TIO+FOR	-	1,296 (0,905; 1,861)
TIO+SAL	-	-
TIO+IND	-	-
	-	1,283 (0,684; 2,416)

TIO/OLO vs	Poprawa jakości życia w skali SGRQ istotna klinicznie (12 tyg.)	Poprawa jakości życia w skali SGRQ istotna klinicznie (24-26 tyg.)
	OR (95% CI)	
FLU/SAL	1,157 (0,696; 1,925)	1,395 (0,890; 2,187)
IND/GLY	1,137 (0,798; 1,615)	1,078 (0,845; 1,377)
UMEC/VIL	1,105 (0,748; 1,632)	1,252 (0,963; 1,629)
TIO	1,560 (1,171; 2,076)	1,429 (1,198; 1,712)
Rodzaj modelu	Stały	Losowy

Tabela 175. Zaostrzenia POChP ogółem

TIO/OLO vs	Częstość występowania zaostrzeń ogółem (52 tyg.)	
	OR (95% CI)	
TIO+FOR	-	-
TIO+SAL	0,864 (0,526; 1,412)	0,874 (0,525; 1,423)
TIO+IND	-	-
FLU/SAL	-	-
IND/GLY	-	-
UMEC/VIL	-	-
TIO	0,952 (0,788; 1,145)	0,954 (0,781; 1,167)
Rodzaj modelu	Stały	Losowy

Tabela 176. Zaostrzenia ogółem, umiarkowane/poważne

TIO/OLO vs	Zaostrzenia ogółem (52 tyg.)	Zaostrzenia umiarkowane/poważne (52 tyg.)	Zaostrzenia poważne (52 tyg.)
	MD (95% CI)		
TIO+FOR	-	-	-
TIO+SAL	0,843 (0,623; 1,140)	0,838 (0,600; 1,174)	1,360 (0,750; 2,478)
TIO+IND	-	-	-
FLU/SAL	-	-	-

TIO/OLO vs	Zaostrzenia ogółem (52 tyg.)	Zaostrzenia umiarkowane/poważne (52 tyg.)	Zaostrzenia poważne (52 tyg.)
IND/GLY	-	1,021 (0,784; 1,327)	1,022 (0,743; 1,404)
UMEC/VIL	-	-	-
TIO	0,918 (0,779; 1,081)	0,916 (0,765; 1,094)	1,129 (0,746; 1,707)
Rodzaj modelu	Stały	Losowy	Losowy
	Stały	Losowy	Losowy

### 12.7.2. Bezpieczeństwo

Tabela 177. Utrata pacjentów z badania ogółem

TIO/OLO vs	Utrata pacjentów z badania ogółem (12 tyg.)	OR (95% CI)	Utrata pacjentów z badania ogółem (52 tyg.)
TIO+FOR	0,186 (0,057; 0,560)	0,183 (0,026; 1,162)	-
TIO+SAL	-	-	0,902 (0,539; 1,510)
TIO+IND	0,569 (0,253; 1,233)	0,590 (0,143; 2,510)	-
FLU/SAL	0,663 (0,251; 1,686)	0,791 (0,176; 4,364)	-
IND/GLY	-	-	0,646 (0,402; 1,039)
UMEC/VIL	0,692 (0,266; 1,728)	0,768 (0,161; 4,193)	-
TIO	0,500 (0,236; 1,005)	0,493 (0,150; 1,484)	0,760 (0,550; 1,049)
Rodzaj modelu	Stały	Losowy	Losowy
	Stały	Losowy	Losowy

Tabela 178. Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych

TIO/OLO vs	Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (12 tyg.)	OR (95% CI)	Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (52 tyg.)
TIO+FOR	0,075 (0,007; 0,819) <sup>^</sup>	0,079 (0,007; 0,940) <sup>^</sup>	-
TIO+SAL	-	-	1,045 (0,342; 3,383)
TIO+IND	0,374 (0,102; 1,230)	0,433 (0,069; 3,309)	-
FLU/SAL	0,263 (0,052; 1,211)	0,415 (0,046; 8,705)	-

TIO/OLO vs	Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (12 tyg.)		Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (52 tyg.)	
	OR (95% CI)			
IND/GLY	-	-	0,639 (0,327; 1,233)	0,635 (0,298; 1,372)
UMEC/VIL	0,317 (0,067; 1,360)	0,450 (0,054; 7,656)	-	-
TIO	0,474 (0,144; 1,380)	0,491 (0,098; 2,215)	0,797 (0,584; 1,085)	0,798 (0,549; 1,168)
Rodzaj modelu	Stały	Losowy	Stały	Losowy

^Obliczono metodą Buchera

Tabela 179. Zdarzenia niepożądane ogółem

TIO/OLO vs	Zdarzenia niepożądane ogółem (12 tyg.)		Zdarzenia niepożądane ogółem (52 tyg.)	
	OR (95% CI)			
TIO+FOR	-	-	-	-
TIO+SAL	-	-	1,186 (0,675; 2,096)	1,168 (0,641; 2,130)
TIO+IND	0,851 (0,617; 1,175)	0,854 (0,574; 1,325)	-	-
FLU/SAL	0,771 (0,512; 1,169)	0,793 (0,485; 1,430)	-	-
IND/GLY	-	-	1,062 (0,740; 1,528)	1,056 (0,713; 1,574)
UMEC/VIL	0,794 (0,537; 1,178)	0,809 (0,504; 1,439)	-	-
TIO	0,955 (0,725; 1,261)	0,954 (0,683; 1,338)	1,040 (0,855; 1,265)-	1,038 (0,836; 1,284)
Rodzaj modelu	Stały	Losowy	Stały	Losowy

Tabela 180. Zgony

TIO/OLO vs	Zgony (12 tyg.)		Zgony (52 tyg.)	
	OR (95% CI)			
TIO+FOR	-	-	-	-
TIO+SAL	-	-	0,663 (0,156; 2,823)^	0,663 (0,156; 2,823)^
TIO+IND	1,009 (0,101; 10,086)^	1,045 (0,063; 17,238)^	-	-
FLU/SAL	0,201 (0,006; 6,297)^	0,203 (0,004; 9,332)^	-	-
IND/GLY	-	-	0,532 (0,085; 3,315)^	0,532 (0,085; 3,316)^

TIO/OLO vs	Zgony (12 tyg.)	Zgony (52 tyg.)	OR (95% CI)
UMEC/VIL	0,252 (0,010; 6,072) <sup>^</sup>	0,261 (0,007; 9,189) <sup>^</sup>	-
TIO	1,405 (0,275; 7,164) <sup>^</sup>	1,354 (0,253; 7,251) <sup>^</sup>	1,064 (0,545; 2,077) <sup>^</sup>
Rodzaj modelu	Stały	Losowy	Stały
			Losowy

<sup>^</sup>Obliczono metodą Buchera

Tabela 181. Ciężkie zdarzenia niepożądane

TIO/OLO vs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (12 tyg.)	Ciężkie zdarzenia niepożądane (52-56 tyg.)	OR (95% CI)
TIO+FOR	-	-	-
TIO+SAL	-	1,095 (0,432; 2,862)	1,100 (0,425; 2,956)
TIO+IND	0,799 (0,346; 1,836)	0,823 (0,211; 3,455)	-
FLU/SAL	0,757 (0,233; 2,435)	0,884 (0,160; 6,728)	-
IND/GLY	-	0,978 (0,614; 1,555)	0,980 (0,588; 1,636)
UMEC/VIL	0,760 (0,261; 2,190)	0,814 (0,151; 5,385)	-
TIO	0,882 (0,437; 1,777)	0,883 (0,304; 2,607)	0,982 (0,759; 1,272)
Rodzaj modelu	Stały	Losowy	Stały
			Losowy

Tabela 182. Poważne zdarzenia niepożądane

TIO/OLO vs	Poważne zdarzenia niepożądane (12 tyg.)	Poważne zdarzenia niepożądane ogółem (12 tyg.)	OR (95% CI)
TIO+FOR	0,781 (0,206; 2,923)	0,759 (0,083; 6,711)	-
TIO+SAL	-	-	-
TIO+IND	-	-	-
FLU/SAL	-	-	-
IND/GLY	-	-	-
UMEC/VIL	-	-	-
TIO	0,824 (0,405; 1,667)	0,797 (0,220; 2,790)	-

TIO/OLO vs		Poważne zdarzenia niepożądane ogółem (12 tyg.)	
Rodzaj modelu		OR (95% CI)	
	Stąły		Losowy

Tabela 183. Poszczególne zdarzenia niepożądane - zapalenie nosa i gardła, infekcje górnych dróg oddechowych oraz bóle głowy (12 tyg.)

TIO/OLO vs		Zapalenie nosa i gardła (12 tyg.)		Infekcje górnych dróg oddechowych (12 tyg.)		Bóle głowy (12 tyg.)	
Rodzaj modelu		OR (95% CI)		OR (95% CI)		OR (95% CI)	
TIO+FOR	0,535 (0,142; 1,873)	0,530 (0,115; 2,632)	-	-	0,860 (0,126; 6,307)	0,825 (0,105; 7,006)	-
TIO+SAL	-	-	-	-	-	-	-
TIO+IND	0,818 (0,354; 1,898)	0,821 (0,279; 2,343)	1,400 (0,395; 5,041)	1,401 (0,381; 5,362)	0,585 (0,141; 2,092)	0,547 (0,108; 2,247)	-
FLU/SAL	0,964 (0,349; 2,646)	0,924 (0,231; 3,097)	-	-	0,482 (0,108; 1,829)	0,430 (0,077; 1,928)	-
IND/GLY	-	-	-	-	-	-	-
UMEC/VIL	0,635 (0,245; 1,654)	0,612 (0,166; 2,012)	-	-	0,404 (0,092; 1,520)	0,367 (0,068; 1,624)	-
TIO	1,000 (0,496; 2,017)	1,014 (0,430; 2,349)	1,104 (0,370; 3,372)	1,096 (0,355; 3,541)	0,420 (0,110; 1,337)	0,402 (0,089; 1,429)	-
Rodzaj modelu	Stąły	Losowy	Stąły	Losowy	Stąły	Losowy	Losowy

Tabela 184. Poszczególne zdarzenia niepożądane - POChP, duszności, kaszel oraz bóle pleców (12 tyg.)

TIO/OLO vs		POChP (12 tyg.)		Duszności (12 tyg.)		Kaszel (12 tyg.)		Bóle pleców (12 tyg.)	
Rodzaj modelu		OR (95% CI)		OR (95% CI)		OR (95% CI)		OR (95% CI)	
TIO+FOR	0,471 (0,173; 1,271)	0,487 (0,126; 1,861)	-	-	0,827 (0,145; 4,716)^	0,830 (0,144; 4,792)^	-	-	
TIO+SAL	-	-	-	-	-	-	-	-	
TIO+IND	0,847 (0,436; 1,624)	0,868 (0,320; 2,408)	0,580 (0,165; 1,981)	0,482 (0,056; 3,433)	0,341 (0,110; 1,030)	0,335 (0,082; 1,379)	2,188 (0,197; 24,310)^	2,195 (0,196; 24,537)^	
FLU/SAL	-	-	0,410 (0,029; 5,703)^	0,415 (0,029; 5,835)^	0,326 (0,066; 1,536)	0,326 (0,047; 2,281)	1,194 (0,145; 9,818)^	1,192 (0,144; 9,839)^	
IND/GLY	-	-	-	-	-	-	-	-	
UMEC/VIL	-	-	1,036 (0,046; 23,134)^	1,049 (0,047; 23,633)^	0,370 (0,100; 1,344)	0,365 (0,064; 2,050)	1,271 (0,139; 11,660)^	1,275 (0,138; 11,776)^	
Rodzaj modelu	Stąły	Losowy	Stąły	Losowy	Stąły	Losowy	Stąły	Losowy	



TIO/OLO vs	POCHP (12 tyg.)		Duszności (12 tyg.)		Kaszel (12 tyg.)		Bóle pleców (12 tyg.)	
	OR (95% CI)		OR (95% CI)		OR (95% CI)		OR (95% CI)	
TIO	0,699 (0,380; 1,259)	0,713 (0,324; 1,613)	0,871 (0,294; 2,479)	0,834 (0,170; 3,916)	0,869 (0,297; 2,466)	0,863 (0,251; 2,984)	1,256 (0,335; 4,712) <sup>^</sup>	1,254 (0,332; 4,734) <sup>^</sup>
Rodzaj modelu	Stały	Losowy	Stały	Losowy	Stały	Losowy	Stały	Losowy

<sup>^</sup>Obliczono metodą Buchera

Tabela 185. Poszczególne zdarzenia niepożądane - zapalenie nosa i gardła, infekcje górnych dróg oddechowych oraz bóle głowy (52 tyg.)

TIO/OLO vs	Zapalenie nosa i gardła (52 tyg.)		Infekcje górnych dróg oddechowych (52 tyg.)		Bóle głowy (52 tyg.)	
	OR (95% CI)		OR (95% CI)		OR (95% CI)	
TIO+FOR	-	-	-	-	-	-
TIO+SAL	-	-	-	-	-	-
TIO+IND	-	-	-	-	-	-
FLU/SAL	-	-	-	-	-	-
IND/GLY	0,972 (0,545; 1,734)	0,973 (0,536; 1,779)	1,152 (0,548; 2,418)	1,149 (0,523; 2,561)	0,959 (0,351; 2,673)	0,966 (0,248; 3,911)
UMEC/VIL	-	-	-	-	-	-
TIO	1,059 (0,813; 1,379)	1,057 (0,798; 1,415)	0,939 (0,641; 1,371)	0,939 (0,622; 1,428)	0,647 (0,390; 1,063)	0,652 (0,314; 1,355)
Rodzaj modelu	Stały	Losowy	Stały	Losowy	Stały	Losowy

Tabela 186. Poszczególne zdarzenia niepożądane - POChP, duszności, kaszel oraz bóle pleców (52 tyg.)

TIO/OLO vs	POCHP (52 tyg.)		Duszności (52 tyg.)		Kaszel (52 tyg.)	
	OR (95% CI)		OR (95% CI)		OR (95% CI)	
TIO+FOR	-	-	-	-	-	-
TIO+SAL	-	-	-	-	-	-
TIO+IND	-	-	-	-	-	-
FLU/SAL	-	-	-	-	-	-
IND/GLY	1,041 (0,740; 1,471)	1,050 (0,735; 1,492)	0,640 (0,206; 1,943)	0,648 (0,191; 2,048)	1,082 (0,490; 2,395)	1,101 (0,471; 2,446)
UMEC/VIL	-	-	-	-	-	-



TIO/OLO vs	POCHP (52 tyg.)		Duszności (52 tyg.) OR (95% CI)		Kaszel (52 tyg.)	
TIO	0,965 (0,803; 1,157)	0,969 (0,796; 1,167)	0,751 (0,487; 1,147)	0,750 (0,459; 1,218)	0,873 (0,564; 1,352)	0,871 (0,548; 1,392)
Rodzaj modelu	Staty	Losowy	Staty	Losowy	Staty	Losowy

Tabela 187. Poszczególne zdarzenia niepożądane

TIO/OLO vs	Bóle pleców (52 tyg.) OR (95% CI)		Grypa (52 tyg.)		Nadciśnienie tętnicze (52 tyg.)	
TIO+FOR	-	-	-	-	-	-
TIO+SAL	-	-	-	-	-	-
TIO+IND	-	-	-	-	-	-
FLU/SAL	-	-	-	-	-	-
IND/GLY	1,167 (0,338; 3,819)	1,149 (0,150; 8,380)	2,261 (0,739; 7,161)	2,292 (0,651; 8,278)	0,927 (0,338; 2,489)	0,890 (0,328; 2,602)
UMEC/VIL	-	-	-	-	-	-
TIO	2,008 (1,162; 3,607)	1,963 (0,652; 5,868)	1,420 (0,820; 2,513)	1,428 (0,752; 2,765)	0,962 (0,580; 1,592)	0,958 (0,565; 1,613)
Rodzaj modelu	Staty	Losowy	Staty	Losowy	Staty	Losowy

### 12.7.3. Skuteczność kliniczna – wyniki analizy wrażliwości

Tabela 188. FEV<sub>1</sub> trough - wyniki porównania pośredniego (po uwzględnieniu badań ARISE, LANTERM)

TIO/OLO vs	FEV <sub>1</sub> trough (12 tyg.)		FEV <sub>1</sub> trough (24-26 tyg.) MD (95% CI)		FEV <sub>1</sub> trough (52 tyg.)	
TIO+FOR	0,026 (-0,007; 0,059)	0,019 (-0,024; 0,058)	0,055 (0,016; 0,094)	0,054 (-0,007; 0,113)	-	-
TIO+SAL	-	-	-	-	0,029 (-0,329; 0,387)	0,023 (-0,354; 0,427)
TIO+IND	-0,020 (-0,040; 0,0005)	-0,023 (-0,051; 0,004)	-	-	-	-
FLU/SAL	0,058 (0,035; 0,080)	0,055 (0,026; 0,081)	0,073 (0,040; 0,107)	0,073 (0,020; 0,125)	-	-
IND/GLY	-0,026 (-0,046; -0,006)	-0,030 (-0,059; -0,004)	-0,013 (-0,036; 0,010)	-0,014 (-0,055; 0,024)	-0,008 (-0,034; 0,018)	-0,023 (-0,168; 0,095)
UMEC/VIL	-0,033 (-0,055; -0,012)	-0,036 (-0,063; -0,009)	-0,034 (-0,063; -0,005)	-0,033 (-0,074; 0,013)	-	-

TIO/OLO vs	FEV <sub>1</sub> trough (12 tyg.)	FEV <sub>1</sub> trough (24-26 tyg.)	FEV <sub>1</sub> trough (52 tyg.)
	MD (95% CI)		
TIO	0,057 (0,043; 0,072)	0,056 (0,036; 0,074)	0,059 (0,041; 0,077)
Rodzaj modelu	Stały	Losowy	Losowy

Tabela 189. FVC trough - wyniki porównania pośredniego (po uwzględnieniu badań ARISE, LANTERN)

TIO/OLO vs	FVC trough (12 tyg.)	FVC trough (24-26 tyg.)	FVC trough (52 tyg.)
	MD (95% CI)		
TIO+FOR	0,029 (-0,033; 0,090)	0,048 (-0,022; 0,117)	-
TIO+SAL	-	-	-
TIO+IND	-	-	-
FLU/SAL	0,103 (0,064; 0,143)	0,157 (0,092; 0,222)	0,156 (0,074; 0,239)
IND/GLY	-0,078 (-0,110; -0,045)	-0,027 (-0,074; 0,022)	-0,023 (-0,077; 0,032)
UMEC/VIL	-0,076 (-0,111; -0,041)	-0,033 (-0,084; 0,019)	-
TIO	0,045 (0,028; 0,063)	0,075 (0,04; 0,109)	0,085 (0,049; 0,122)
Rodzaj modelu	Stały	Losowy	Losowy

Tabela 190. Nasilenie duszności wg TDI – wyniki porównania pośredniego (po uwzględnieniu badania LANTERN)

TIO/OLO vs	TDI (12 tyg.)	MD (95% CI)	TDI (24-26 tyg.)
TIO+FOR	0,424 (-0,363; 1,208)	0,428 (-0,423; 1,267)	0,234 (-0,398; 0,862)
TIO+SAL	-	-	-
TIO+IND	-	-	-
FLU/SAL	0,210 (-0,164; 0,583)	0,220 (-0,220; 0,675)	0,177 (-0,351; 0,712)
IND/GLY	-0,140 (-0,506; 0,223)	-0,143 (-0,592; 0,308)	-0,148 (-1,198; 0,903)
UMEC/VIL	0,092 (-0,280; 0,462)	0,093 (-0,351; 0,520)	0,331 (-0,618; 1,239)
TIO	0,493 (0,275; 0,711)	0,497 (0,233; 0,765)	0,363 (-0,253; 0,966)
Rodzaj modelu	Stały	Losowy	Losowy

Tabela 191. Zużycie leków ratunkowych w ciągu doby – wyniki porównania pośredniego (po uwzględnieniu badania LANTERN)

TIO/OLO vs	Zużycie leków ratunkowych w ciągu doby (24-26 tyg.)	MD (95% CI)
TIO+FOR	-	-
TIO+SAL	-	-
TIO+IND	-	-
FLU/SAL	-0,262 (-0,666; 0,140)	-0,285 (-1,094; 0,489)
IND/GLY	-0,108 (-0,467; 0,246)	-0,111 (-0,793; 0,584)
UMEC/VIL	-0,105 (-0,419; 0,210)	-0,087 (-0,615; 0,482)
TIO	-0,648 (-0,880; -0,415)	-0,652 (-1,054; -0,237)
Rodzaj modelu	Stały	Losowy

#### 12.7.4. Bezpieczeństwo – wyniki analizy wrażliwości

Tabela 192. Utrata pacjentów z badania ogółem – wyniki porównania pośredniego (po uwzględnieniu badań Hoshino 2015, ARISE)

TIO/OLO vs	Utrata pacjentów z badania ogółem (12 tyg.)	OR (95% CI)	Utrata pacjentów z badania ogółem (52 tyg.)
TIO+FOR	0,187 (0,058; 0,574)	0,181 (0,028; 1,073)	-
TIO+SAL	-	-	0,901 (0,539; 1,512)
TIO+IND	0,570 (0,251; 1,246)	0,582 (0,153; 2,177)	-
FLU/SAL	0,677 (0,261; 1,723)	0,797 (0,202; 3,977)	-
IND/GLY	-	-	0,579 (0,365; 0,910)
UMEC/VIL	0,703 (0,276; 1,763)	0,771 (0,181; 3,837)	-
TIO	0,501 (0,237; 1,015)	0,491 (0,160; 1,383)	0,762 (0,594; 0,974)
Rodzaj modelu	Stały	Losowy	Stały
			Losowy

Tabela 193. Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych - wyniki porównania pośredniego (po uwzględnieniu badania ARISE)

TIO/OLO vs	Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (52 tyg.)

	OR (95% CI)
TIO+FOR	-
TIO+SAL	1,040 (0,335; 3,411)
TIO+IND	-
FLU/SAL	-
IND/GLY	0,537 (0,280; 1,008)
UMEC/VIL	-
TIO	0,799 (0,583; 1,094)
Rodzaj modelu	Stały
	Losowy

Tabela 194. Zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zgony - wyniki porównania pośredniego (po uwzględnieniu badania ARISE)

TIO/OLO vs	Zdarzenia niepożądane ogółem (52 tyg.)	Ciężkie zdarzenia niepożądane (52-56 tyg.)	Zgony (52 tyg.)
	OR (95% CI)		
TIO+FOR	-	-	-
TIO+SAL	1,165 (0,656; 2,070)	1,047 (0,393; 2,828)	0,663 (0,156; 2,823) <sup>^</sup>
TIO+IND	-	-	-
FLU/SAL	-	-	-
IND/GLY	0,965 (0,678; 1,369)	0,878 (0,561; 1,370)	0,518 (0,093; 2,880) <sup>^</sup>
UMEC/VIL	-	-	-
TIO	1,034 (0,850; 1,258)	0,983 (0,778; 1,241)	1,064 (0,545; 2,077) <sup>^</sup>
Rodzaj modelu	Stały	Stały	Stały
	Losowy	Losowy	Losowy

<sup>^</sup>Obliczono metodą Buchera

Tabela 195. Poszczególne zdarzenia niepożądane (infekcje i zakażenia ogółem, zaburzenia układu nerwowego ogółem, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem) - wyniki porównania pośredniego (po uwzględnieniu badania ARISE)

TIO/OLO vs	Infekcje i zakażenia ogółem (52 tyg.)	Zaburzenia układu nerwowego ogółem (52 tyg.)	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem (52 tyg.)
	OR (95% CI)		
TIO+FOR	-	-	-
TIO+SAL	-	-	-

TIO/OLO vs	Infekcje i zakażenia ogółem (52 tyg.)	Zaburzenia układu nerwowego ogółem (52 tyg.)	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem (52 tyg.)
	OR (95% CI)		
TIO+IND	-	-	-
FLU/SAL	-	-	-
IND/GLY	0,977 (0,465; 2,057)	0,332 (0,070; 1,579) <sup>^</sup>	0,739 (0,330; 1,584)
UMEC/VIL	-	-	-
TIO	1,120 (0,935; 1,343)	0,820 (0,605; 1,110) <sup>^</sup>	0,871 (0,732; 1,037)
Rodzaj modelu	Stały	Stały	Stały
	Losowy	Losowy	Losowy

<sup>^</sup>Obliczono metodą Buchera

Tabela 196. Poszczególne zdarzenia niepożądane (zapalenie nosa i gardła, infekcje górnych dróg oddechowych, POChP, bóle głowy) - wyniki porównania pośredniego (po uwzględnieniu badania ARISE)

TIO/OLO vs	Zapalenie nosa i gardła (52 tyg.)	Infekcje górnych dróg oddechowych (52 tyg.)	POChP (52 tyg.)	Bóle głowy (52 tyg.)
	OR (95% CI)			
TIO+FOR	-	-	-	-
TIO+SAL	-	-	-	-
TIO+IND	-	-	-	-
FLU/SAL	-	-	-	-
IND/GLY	0,962 (0,579; 1,583)	1,354 (0,683; 2,673)	0,996 (0,712; 1,390)	0,971 (0,578; 1,563)
UMEC/VIL	-	-	-	-
TIO	1,061 (0,812; 1,381)	0,948 (0,646; 1,384)	0,969 (0,807; 1,166)	0,971 (0,719; 1,309)
Rodzaj modelu	Stały	Stały	Stały	Stały
	Losowy	Losowy	Losowy	Losowy

## **12.8. Charakterystyka punktów końcowych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim**

Zdefiniowanie punktów końcowych analizowanych w badaniach w porównaniu pośrednim przedstawiono poniżej.



Tabela 197. Charakterystyka punktów końcowych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
<b>TONADO1</b>		Wartość mierzona przy niskim stężeniu leku (przed dawką). Definiowana jako zmiana względem wartości początkowych. Wartość FEV <sub>1,rough</sub> definiowana jako wartość FEV <sub>1</sub> uzyskana na koniec interwału dawkowania leku (24 godziny). Obliczana jako średnia z dwóch pomiarów FEV <sub>1</sub> przeprowadzonych po 23 godzinach i 23 h 50 min od podania ocenianego leku.
		Wartość mierzona przy niskim stężeniu leku (przed dawką). Definiowana jako zmiana względem wartości początkowych. Wartość FEV <sub>1,rough</sub> definiowana jako wartość FEV <sub>1</sub> uzyskana na koniec interwału dawkowania leku (24 godziny). Obliczana jako średnia z dwóch pomiarów FEV <sub>1</sub> przeprowadzonych po 23 godzinach i 23 h 50 min od podania ocenianego leku.
<b>TONADO2</b>		Wartość mierzona przy niskim stężeniu leku (przed dawką). Definiowana jako zmiana względem wartości początkowych. Wartość FEV <sub>1,rough</sub> definiowana jako wartość FEV <sub>1</sub> uzyskana na koniec interwału dawkowania leku (24 godziny). Obliczana jako średnia z dwóch pomiarów FEV <sub>1</sub> przeprowadzonych po 23 godzinach i 23 h 50 min od podania ocenianego leku.
<b>OTEMTO1</b>		Wartość mierzona przy niskim stężeniu leku (przed dawką). Definiowana jako zmiana względem wartości początkowych. Wartość FEV <sub>1,rough</sub> definiowana jako wartość FEV <sub>1</sub> uzyskana na koniec interwału dawkowania leku (24 godziny). Obliczana jako średnia z dwóch pomiarów FEV <sub>1</sub> przeprowadzonych po 23 godzinach i 23 h 50 min od podania ocenianego leku.
<b>OTEMTO2</b>		Wartość mierzona przy niskim stężeniu leku (przed dawką). Definiowana jako zmiana względem wartości początkowych. Wartość FEV <sub>1,rough</sub> definiowana jako wartość FEV <sub>1</sub> uzyskana na koniec interwału dawkowania leku (24 godziny). Obliczana jako średnia z dwóch pomiarów FEV <sub>1</sub> przeprowadzonych po 23 godzinach i 23 h 50 min od podania ocenianego leku.
<b>Tashkin 2009</b>		Definiowana jako zmiana względem wartości początkowych. Obliczana jako średnia wartości FEV <sub>1</sub> uzyskanych 10 i 30 min przed dawką.
<b>INTRUST-1, INTRUST-2</b>		Wartość końcowa FEV <sub>1</sub> 24 h po ostatniej dawce.
<b>Aaron 2007</b>		Pomiar przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela.
<b>Cazzola 2007</b>		Definiowana jako zmiana względem wartości początkowych. Definiowana jako wartość FEV <sub>1</sub> przed dawką.
<b>SHINE</b>		Wartość mierzona przy niskim stężeniu leku (przed dawką), uśredniona wartość FEV <sub>1</sub> zmierzona 23 godz. i 15 min. oraz 23 godz. i 45 min. po ostatniej dawce leku.
<b>SPARK</b>		Wartość mierzona przy niskim stężeniu leku (przed dawką), uśredniona wartość FEV <sub>1</sub> zmierzona 23 godz. i 15 min. oraz 23 godz. i 45 min. po ostatniej dawce leku.
<b>ARISE</b>		Wartość mierzona przy niskim stężeniu leku (przed dawką), uśredniona wartość FEV <sub>1</sub> zmierzona 23 godz. i 15 min. oraz 23 godz. i 45 min. po ostatniej dawce leku.
<b>CQVA149A2339</b>		Uśredniona wartość FEV <sub>1</sub> zmierzona 45 min. i 15 min. przed dawką leku.
<b>Decramer 2014a</b>		Średnia wartości FEV <sub>1</sub> uzyskanych 23 godziny oraz 24 godziny po przyjęciu porannej dawki leku.
<b>Decramer 2014a</b>		Średnia wartości FEV <sub>1</sub> uzyskanych 23 godziny oraz 24 godziny po przyjęciu porannej dawki leku.
<b>Maleki-Yazdi 2014</b>		Średnia wartości FEV <sub>1</sub> uzyskanych 23 godziny oraz 24 godziny po przyjęciu porannej dawki leku.
<b>ILLUMINATE</b>		Uśredniona wartość FEV <sub>1</sub> zmierzona 45 min. i 15 min. przed dawką leku.
<b>LANTERN</b>		Uśredniona wartość FEV <sub>1</sub> zmierzona 45 min. i 15 min. przed dawką leku.
<b>Singh 2015</b>		Średnia wartości FEV <sub>1</sub> uzyskanych 23 i 24 godziny po przyjęciu porannej dawki leku.

Wartość FEV<sub>1</sub> trough



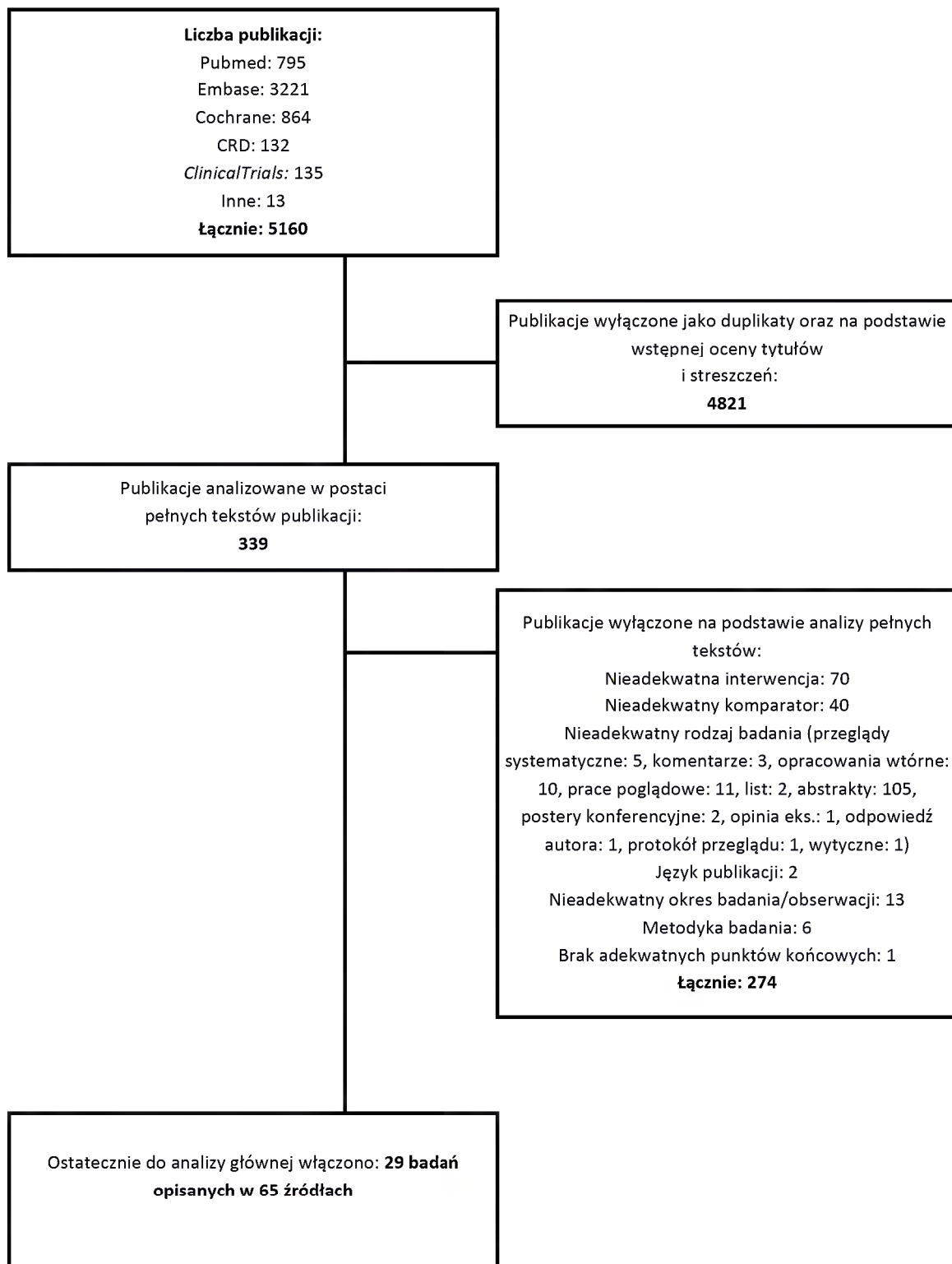
Punkt końcowy	Badanie	Definicja
	<b>Donohue 2015a</b>	Średnia wartości FEV <sub>1</sub> uzyskanych 23 i 24 godziny po przyjęciu porannej dawki leku.
	<b>Donohue 2015b</b>	Średnia wartości FEV <sub>1</sub> uzyskanych 23 i 24 godziny po przyjęciu porannej dawki leku.
	<b>OJANTIFY</b>	Oceny dokonywano 45 i 15 min. przed dawką (23 godziny 15 minut oraz 23 godziny 45 minut po przyjęciu dawki leku.
	<b>DB2116961</b>	Średnia wartości FEV <sub>1</sub> uzyskanych 23 godziny oraz 24 godziny po przyjęciu dawki leku w dniu 84.
	<b>TONADO1</b>	Obliczana jako średnia z dwóch pomiarów FVC przeprowadzonych po 23 godzinach i 23 h 50 min od podania ocenianego leku.
	<b>TONADO2</b>	Obliczana jako średnia z dwóch pomiarów FVC przeprowadzonych po 23 godzinach i 23 h 50 min od podania ocenianego leku.
	<b>OTEMTO1</b>	Obliczana jako średnia z dwóch pomiarów FVC przeprowadzonych po 23 godzinach i 23 h 50 min od podania ocenianego leku.
	<b>OTEMTO2</b>	Obliczana jako średnia z dwóch pomiarów FVC przeprowadzonych po 23 godzinach i 23 h 50 min od podania ocenianego leku.
	<b>SHINE</b>	Wartość mierzona przy niskim stężeniu leku.
	<b>SPARK</b>	Wartość mierzona przy niskim stężeniu leku (przed dawką), uśredniona wartość FEV <sub>1</sub> zmierzona 23 godz. i 15 min. oraz 23 godz. i 45 min. po ostatniej dawce leku.
	<b>ARISE</b>	Wartość mierzona przy niskim stężeniu leku (przed dawką), uśredniono wartość FEV <sub>1</sub> zmierzona 45 min. i 15 min. przed dawką leku.
	<b>Decramer 2014a</b>	Natężoną pojemność życiową analizowano podczas najniższego stężenia leku. Wyniki przedstawiono, jako różnicę średnich zmian w wartości parametru FVC ocenianego w 169 dniu terapii względem wartości wyjściowej po 169 dniach.
<b>Wartość FVC trough</b>	<b>Decramer 2014a</b>	Natężoną pojemność życiową analizowano podczas najniższego stężenia leku. Wyniki przedstawiono, jako różnicę średnich zmian w wartości parametru FVC ocenianego w 169 dniu terapii względem wartości wyjściowej po 169 dniach.
	<b>Maleki-Yazdi 2014</b>	Natężoną pojemność życiową analizowano podczas najniższego stężenia leku. Wyniki przedstawiono, jako różnicę średnich zmian w wartości parametru FVC ocenianego w 169 dniu terapii względem wartości wyjściowej po 169 dniach.
	<b>ILLUMINATE</b>	Uśredniona wartość FVC zmierzona 45 min. i 15 min. przed dawką leku.
	<b>LANTERN</b>	Średnia wartości FVC uzyskanych 23 i 24 godziny po przyjęciu dawki leku.
	<b>Singh 2015</b>	Wartość mierzona przy niskim stężeniu leku.
	<b>Donohue 2015a</b>	Wartość mierzona przy niskim stężeniu leku.
	<b>Donohue 2015b</b>	Wartość mierzona przy niskim stężeniu leku.
	<b>OJANTIFY</b>	Oceny dokonywano w dniu randomizacji (dzień 1) oraz 12 i 26 tygodniu, w następujących punktach czasowych względem porannej dawki leku: 45 i 15 min. przed dawką (23 godziny 15 minut oraz 23 godziny 45 minut po przyjęciu dawki leku.
<b>Nasilenie duszności wg wskaźnika TDI</b>	<b>TONADO1, OTEMTO1,</b>	Duszność oceniano za pomocą przeprowadzanego przez badacza kwestionariuszowego z zastosowaniem skali <i>Transition</i>
	<b>TONADO2, OTEMTO2,</b>	<i>Dyspnoea Index</i> (TDI). Skala TDI pozwala na ocenę różnic względem wartości wyjściowej (zmiana nasilenia duszności). Obejmuje 3

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
	Tashkin 2009, SCO40034, SHINE, Decramer 2014a, Decramer 2014b, ILLUMINATE, QUANTIFY, LANTERN, Singh 2015, Donohue 2015a, Donohue 2015b, Aaron 2007	domeny, każda punktowana od -3 (znaczne pogorszenie) do +3 (znaczna poprawa), dając wynik ogólny w zakresie od -9 do +9, gdzie wynik ujemny oznacza pogorszenie względem wartości wyjściowej. W badaniu SCO40034 oceniano średnią zmianę liczby punktów w skali TDI. W pozostałych badaniach analizowano średnią końcową liczbę punktów w skali TDI.
Klinicznie istotna poprawa wskaźnika TDI	TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2, Decramer 2014a, Decramer 2014b, ILLUMINATE, QUANTIFY	Istotną klinicznie redukcję nasilenia duszności zdefiniowano, jako wzrost wskaźnika TDI o przynajmniej 1 punkt.
Zużycie leków ratunkowych w ciągu dnia	TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2, Tashkin 2009, SHINE, ILLUMINATE	Liczba wzięwów leków ratunkowych, stosowanych do leczenia objawów POChP. Oceniono: średnią liczbę rozpyleń leków ratunkowych zużytych w ciągu dnia w poszczególnych okresach leczenia.
Zużycie leków ratunkowych w ciągu nocy	TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2, Tashkin 2009, SHINE	Liczba wzięwów leków ratunkowych, stosowanych do leczenia objawów POChP. Oceniono: średnią liczbę rozpyleń leków ratunkowych zużytych w ciągu nocy w poszczególnych okresach leczenia.
Zużycie leków ratunkowych w ciągu doby	TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2, Tashkin 2009, Vogelmeier 2008, INTRUST-1, INTRUST-2, Cazzola 2007, SCO40034, SHINE, ILLUMINATE, Singh 2015, Donohue 2015a, Donohue 2015b, Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014, LANTERN	Liczba wzięwów leków ratunkowych, stosowanych do leczenia objawów POChP. Oceniono: średnią liczbę rozpyleń leków ratunkowych zużytych w ciągu doby w poszczególnych okresach leczenia.
Jakość życia w skali SGRQ	TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2, Tashkin 2009, Vogelmeier	Jakość życia oceniano za pomocą samodzielnie wypełnianego przez pacjenta kwestionariusza St George's Respiratory Questionnaire dla pacjentów z POChP (SGRQ). Kwestionariusz SGRQ jest narzędziem oceny jakości życia, zawierającym 50 pytań w 3 komponentach: objawy, aktywność i wpływ. Możliwy wynik zawiera się w zakresie 0-100; im wyższy wynik tym większe ograniczenie

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
	<p>2008, Aaron 2007, INSPIRE, Hoshino 2013, Hoshino 2014, SHINE, SPARK, CQVA149A2339, Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014, ILLUMINATE, LANTERN, Singh 2015, Donohue 2015a, Donohue 2015b, QUANTIFY, Hoshino 2015</p>	<p>jakości życia.</p>
<p>Poprawa jakości życia wg SGRQ</p>	<p>TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2, SPARK, Maleki-Yazdi 2014, ILLUMINATE, SHINE, SPARK, Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014, ILLUMINATE, QUANTIFY</p>	<p>Liczy oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano istotną klinicznie redukcję liczby punktów wg kwestionariusza SGRQ. Istotną klinicznie poprawę jakości życia pacjentów zdefiniowano jako <math>\geq 4</math> punktową redukcję liczby punktów w niniejszej skali, w porównaniu do wartości wyjściowej.</p>
<p>Zaostrzenia POChP</p>	<p>TONADO1, TONADO2, Aaron 2007, SPARK</p>	<p>Zaostrzenie POChP definiowano, jako ostre pogorszenie objawów POChP wymagające zastosowania interwencji terapeutycznej innej niż lek stosowany w ramach badania czy terapii ratunkowej. Jeśli istnieje konieczność zastosowania antybiotykoterapii, systemowo kortykosteroidów i/lub hospitalizacji.</p>

## 12.9. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 115. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM)



## 12.10. Ocena w skali Jadad

Tabela 198. Opis 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
<b>MAX</b>	<b>5</b>

Tabela 199. Ocena w skali *Jadad (TONADO1)*

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

Tabela 200. Ocena w skali *Jadad (TONADO2)*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1

Pytanie	Liczba punktów
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
<b>MAX</b>	<b>5/5</b>

**Tabela 201. Ocena w skali Jadad (OTEMTO1)**

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

**Tabela 202. Ocena w skali Jadad (OTEMTO2)**

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

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Pytanie	Liczba punktów
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
MAX	5/5

Tabela 203. Ocena w skali Jadad (Vogelmeier 2008)

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
MAX	2/5

Tabela 204. Ocena w skali Jadad (Tashkin 2009)

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



Tabela 205. Ocena w skali Jadad (Aaron 2007)

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

Tabela 206. Ocena w skali Jadad (INTRUST-1)

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

Tabela 207. Ocena w skali Jadad (INTRUST-2)

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
<b>MAX</b>	<b>5/5</b>

Tabela 208. Ocena w skali *Jadad (Hoshino 2014)*

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

Tabela 209. Ocena w skali *Jadad (Cazzola 2007)*

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

Pytanie	Liczba punktów
MAX	5/5

Tabela 210. Ocena w skali Jadad (INSPIRE)

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

Tabela 211. Ocena w skali Jadad (SCO40034)

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

Tabela 212. Ocena w skali Jadad (Hoshino 2013)

Pytanie	Liczba punktów
---------	----------------

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
<b>MAX</b>	<b>2/5</b>

Tabela 213. Ocena w skali *Jadad (ARISE)*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
<b>WYNIK</b>	<b>2/5</b>

Tabela 214. Ocena w skali *Jadad (SHINE)*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Pytanie	Liczba punktów
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	0
<b>WYNIK</b>	<b>3/5</b>

Tabela 215. Ocena w skali Jadad (SPARK)

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
<b>WYNIK</b>	<b>3/5</b>

Tabela 216. Ocena w skali Jadad (CQVA149A2339)

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

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Tabela 217. Ocena w skali Jadad (Decramer 2014a)

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
<b>WYNIK</b>	<b>3/5</b>

Tabela 218. Ocena w skali Jadad (Decramer 2014b)

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
<b>WYNIK</b>	<b>3/5</b>

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Tabela 219. Ocena w skali Jadad (Maleki-Yazdi 2014)

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
<b>WYNIK</b>	<b>3/5</b>

Tabela 220. Ocena w skali Jadad (ILLUMINATE)

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

Tabela 221. Ocena w skali Jadad (Hoshino 2015)

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0



Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
<b>WYNIK</b>	<b>2/5</b>

Tabela 222. Ocena w skali Jadad (QUANTIFY)

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

Tabela 223. Ocena w skali Jadad (LANTERN)

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

Pytanie	Liczba punktów
<b>WYNIK</b>	<b>5/5</b>

Tabela 224. Ocena w skali Jadad (Singh 2015)

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

Tabela 225. Ocena w skali Jadad (Donohue 2015a)

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

Tabela 226. Ocena w skali Jadad (Donohue 2015b)

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1

Pytanie	Liczba punktów
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
<b>WYNIK</b>	<b>5/5</b>

Tabela 227. Ocena w skali Jadad (DB2116961)

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

Tabela 228. Ocena w skali Jadad (ENERGITO)

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1

Pytanie	Liczba punktów
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
<b>WYNIK</b>	<b>4/5</b>

## 12.11. Formularze ekstrakcji danych

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

Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp AOTM:.....		
Populacja	Interwencja	Punkty końcowe

Parametry (wyjściowo)	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna
-----------------------	---------------------	-----------------	---------------------	-----------------

### 12.11.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

Publikacje:

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

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

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)
---------	---

---



---



---



---



---



---



---

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

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

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

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

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)
---------	---

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

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

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


*Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*



## 13. PIŚMIENNICTWO

### 13.1. Metodyka

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. 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 (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).
4. 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](http://www.cochrane-handbook.org), 2011.

 Analiza problemu decyzyjnego dla leku Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) stosowanego w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP). Instytut Arcana. Kraków 2016. Praca nieopublikowana.

6. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet*. 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896–900.
7. 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.
8. 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.
9. Charakterystyka produktu leczniczego Spiolto® Respimat®.
10. 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.
11. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials* 1986;7:177-188.
12. K Thorlund, L Thabane and EJ Mills. Modelling heterogeneity variances in multiple treatment comparison meta-analysis – Are informative priors the better solution? *BMC Medical Research Methodology* 2013, 13:2
13. Jeroen P. Jansen, et al. Indirect Treatment Comparison/Network Meta-Analysis Study Questionnaire to Assess Relevance and Credibility to Inform Health Care Decision Making: An ISPOR-AMCP-NPC GoodPractice Task Force Report, *Value in health* 17 (2014) 157–173
14. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD, The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *JClinEpidemiol*. 1997 Jun;50(6):683-91.
15. Dias S, Welton NJ, Caldwell DM, Ades AE. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Stat Med*. 2010 Mar 30;29(7-8):932-44. doi: 10.1002/sim.3767.
16. Findings of Bayesian Mixed Treatment Comparison Meta-Analyses: Comparison and Exploration Using Real-World Trial Data and Simulation, AHRQ Publication No. 13-EHC039-EF February 2013.
17. A E Ades, Nicky Welton, Guobing Lu Introduction to Mixed Treatment Comparisons, available at <http://www.bristol.ac.uk/social-community-medicine/media/mpes/intro-to-mtc.pdf>
18. G. Woodworth, *Biostatistics: A Bayesian Introduction*, Wiley 2004.

19. J Deeks and J Higgins on behalf of the Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration Statistical algorithms in Review Manager 5, 2010.
20. EUnetHTA – European network for Health Technology Assessment:GUIDELINECOMPARATORS& COMPARISONS: Direct And Indirect Comparisons, February 2013.

## 13.2. Piśmiennictwo do analizy głównej

### TIO/OLO vs TIO

1. 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.
2. Raport *ClinicalTrials.gov* do badania 1237.5 (NCT01431274) <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01431274> [stan na luty 2016 r.].
3. Raport *ClinicalTrials.gov* do badania 1237.6 (NCT01431287) <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01431287> [stan na luty 2016 r.].
4. Singh D, Ferguson GT, Bolitschek J, Grönke L, Hallmann C, Bennett N, Abrahams R, Schmidt O, Bjermer L. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir Med*. 2015 Aug 12. pii: S0954-6111(15)30034-2. doi: 10.1016/j.rmed.2015.08.002. [Epub ahead of print]
5. Raport *ClinicalTrials.gov* do badania 1237.25 (NCT01964352) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01964352> (protokół badania; brak wyników) [stan na luty 2016 r.].
6. Raport *ClinicalTrials.gov* do badania 1237.26 (NCT02006732) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02006732> (protokół badania; brak wyników) [stan na luty 2016 r.].
7. ██████████ Tiotropium/olodaterol w leczeniu podtrzymującym pacjentów z POChP - opracowanie danych na podstawie raportów CTR (1237.5, 1237.6, 1237.25, 1237.26) do badań *TONADO1*, *TONADO2*, *OTEMTO1* oraz *OTEMTO2*. Kraków 2016, materiały nieopublikowane.

### TIO+FOR vs TIO

1. Vogelmeier C, Kardos P, Harari S, Gans SJM, Stenglein S, Thirlwell J: Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: A 6-month study. *Respir Med* 2008;102:1511-1520.
2. Rekord z rejestru *ClinicalTrials.gov* – wyniki badania NCT00134979 [stan na luty 2016 r.] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00134979>
3. Rekord z bazy *Novartis Clinical Trial Results Database* – badanie CFOR258F2402 [stan na luty 2016 r.].
4. Tashkin DP, Pearle J, Iezzoni D, Varghese ST: Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *COPD* 2009;6:17-25.

### TIO+SAL vs TIO

1. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, Balter M, O'Donnell D, McIvor A, Sharma S, Bishop G, Anthony J, Cowie R, Field S, Hirsch A, Hernandez P, Rivington R, Road J, Hoffstein V, Hodder R, Marciniuk D, McCormack D, Fox G, Cox G, Prins HB, Ford G, Bleskie D, Doucette S, Mayers I, Chapman K, Zamel N, FitzGerald M: Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:545-555.
2. Aaron SD, Vandemheen K, Fergusson D, FitzGerald M, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, McIvor A, Balter M, O'Donnell D: The Canadian Optimal Therapy of COPD Trial: design, organization and patient recruitment. *Can Respir J* 2004;11:581-585.

### TIO+IND vs TIO

1. Mahler DA, D'Urzo A, Bateman ED, Ozkan SA, White T, Peckitt C, Lassen C, Kramer B: Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomised, double-blind comparison. *Thorax* 2012;67:781-788.

2. Rekord z rejestru *ClinicalTrials.gov* – wyniki badania NCT00846586 [INTRUST-1] [stan na luty 2016 r.] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00846586?sect=X0654312>
3. Rekord z bazy Novartis *Clinical Trial Results Database* – badanie CQAB149B2341 [INTRUST-1] [stan na luty 2016 r.]
4. Rekord z rejestru *ClinicalTrials.gov* – wyniki badania NCT00877383 [INTRUST-2] [stan na luty 2016 r.] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00877383>
5. Rekord z bazy Novartis *Clinical Trial Results Database* – badanie CQAB149B2351 [INTRUST-2] [stan na luty 2016 r.]
6. Hoshino M, Ohtawa J: Computed tomography assessment of airway dimensions with combined tiotropium and indacaterol therapy in COPD patients. *Respirology* 2014;19:403-410.

#### FLU/SAL vs TIO

1. Cazzola M, Ando F, Santus P, Ruggeri P, Di M, Sanduzzi A, D'Amato M: A pilot study to assess the effects of combining fluticasone propionate/salmeterol and tiotropium on the airflow obstruction of patients with severe-to-very severe COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2007;20:556-561.
2. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA: The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:19-26.
3. Calverley PM, Stockley RA, Seemungal TA, Hagan G, Willits LR, Riley JH, Wedzicha JA: Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study. *Chest* 2011;139:505-512.
4. Seemungal T, Stockley R, Calverley P, Hagan G, Wedzicha JA: Investigating new standards for prophylaxis in reduction of exacerbations--the INSPIRE study methodology. *COPD* 2007;4:177-183.
5. Rekord z bazy *GlaxoSmithKline* do badania *INSPIRE (SCO40036)* [stan na luty 2016 r.] [http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/SCO40036?study\\_ids=SCO40036#ps](http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/SCO40036?study_ids=SCO40036#ps)
6. Rekord z rejestru *ClinicalTrials.gov* – wyniki badania NCT00361959 [INSPIRE] [stan na luty 2016 r.]
7. Rekord z bazy *GlaxoSmithKline* do badania SCO40034 [stan na luty 2016 r.] [http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/SCO40034?study\\_ids=SCO40034#rs](http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/SCO40034?study_ids=SCO40034#rs)
8. Hoshino M, Ohtawa J: Effects of tiotropium and salmeterol/fluticasone propionate on airway wall thickness in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2013;86:280-287.

#### IND/GLY vs TIO

1. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandstrom T, Taylor AF, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): A randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1(3):199-209.
2. Rekord z rejestru *ClinicalTrials.gov* – wyniki badania NCT01120691 [stan na luty 2016 r.] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01120691>
3. Rekord z bazy *Novartis Clinical Trial Results Database* – badanie CQVA149A2304 [stan na luty 2016 r.] <http://www.novctrd.com/CtrdWeb/displaypdf.nov?trialresultid=4863>
4. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M, Banerji D: Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J* 2013;42:1484-1494.
5. Rekord z bazy Novartis *Clinical Trial Results Database* – badanie CQVA149A2303 [stan na luty 2016 r.] <http://www.novctrd.com/CtrdWeb/displaypdf.nov?trialresultid=6884>
6. Rekord z rejestru *ClinicalTrials.gov* – wyniki badania NCT01202188 [stan na luty 2016 r.] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01202188>
7. Rekord z bazy *Novartis Clinical Trial Results Database* – badanie CQVA149A1301 [stan na luty 2016 r.] <http://www.novctrd.com/CtrdWeb/displaypdf.nov?trialresultid=9763>

8. Rekord z rejestru *ClinicalTrials.gov* – wyniki badania NCT01285492 [stan na luty 2016 r.] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01285492>
9. Rekord z bazy *Novartis Clinical Trial Results Database* – badanie CQVA149A2339 [stan na luty 2016 r.] <https://www.novctrd.com/CtrdWeb/displaypdf.nov?trialresultid=14547>
10. Rekord z rejestru *ClinicalTrials.gov* – wyniki badania NCT01610037 [stan na luty 2016 r.] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01610037>

#### UMEC/VIL vs TIO

1. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E.: Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2014;2:472-486.
2. Rekord z bazy *GlaxoSmithKline* do badania *Decramer 2014a* (DB2113360) [stan na luty 2016 r.] [http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113360?study\\_ids=2113360#ps](http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113360?study_ids=2113360#ps)
3. Rekord z rejestru *ClinicalTrials.gov* – wyniki badania NCT01316900 [stan na luty 2016 r.] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01316900>
4. Rekord z bazy *GlaxoSmithKline* do badania *Decramer 2014b* (DB2113374) [stan na luty 2016 r.] [http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113374?study\\_ids=2113374#ps](http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113374?study_ids=2113374#ps)
5. Rekord z rejestru *ClinicalTrials.gov* – wyniki badania NCT01316913 [stan na luty 2016 r.] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01316913>
6. Maleki-Yazdi MR, Kaelin T, Richard N, Zvarich M, Church A: Efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg and tiotropium 18 mcg in chronic obstructive pulmonary disease: Results of a 24-week, randomized, controlled trial. *Respir Med* 2014;108:1752-1760.
7. Rekord z bazy *GlaxoSmithKline* do badania *Maleki-Yazdi 2014* (ZEP117115) [stan na luty 2016 r.] [http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/117115?study\\_ids=117115#ps](http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/117115?study_ids=117115#ps)
8. Rekord z rejestru *ClinicalTrials.gov* – wyniki badania NCT01777334 [stan na luty 2016 r.] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01777334>

#### IND/GLY vs FLU/SAL

1. Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, Alagappan VKT, D'Andrea P and Chen H. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): A randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir Med* 1: 51-60, 2013
2. Rekord z bazy *Novartis Clinical Trial Results Database* - badanie CQVA149A2313 [stan na luty 2016 r.] <http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/displayFile.do?trialResult=8143>
3. Rekord z rejestru *ClinicalTrials.gov* – wyniki badania NCT01315249 [stan na luty 2016 r.] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01315249>
4. Zhong N, Wang C, Zhou X, Zhang N, Humphries M, Wang L, Thach C, Patalano F, Banerji D; LANTERN Investigators. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015 Jun 5;10:1015-26. doi: 10.2147/COPD.S84436. eCollection 2015.
5. Rekord z bazy *Novartis Clinical Trial Results Database* do badania *Zhong 2015* - badanie CQVA149A2331 [stan na luty 2016 r.] <http://www.novctrd.com/CtrdWeb/displaypdf.nov?trialresultid=13572>
6. Rekord z rejestru *ClinicalTrials.gov* – wyniki badania NCT01709903 [stan na luty 2016 r.] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01709903?term=QVA149&rank=3&sect=X01256>

#### UMEC/VI vs FLU/SAL

1. Singh D, Worsley S, Zhu CQ, Hardaker L, Church A, Umeclidinium/vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol in COPD: a randomised trial. *BMC Pulm Med*. 2015 Aug 19;15:91. doi: 10.1186/s12890-015-0092-1.

2. Rekord z bazy *GlaxoSmithKline* do badania *Singh 2015* (DB2116134) [stan na luty 2016 r.] <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116134#rs>
3. Rekord z rejestru *ClinicalTrials.gov* – wyniki badania NCT01822899 [stan na luty 2016 r.] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01822899?term=NCT01822899&rank=1&sect=X4301256>
4. Donohue JF, Worsley S, Zhu CQ, Hardaker L, Church A. Improvements in lung function with umeclidinium/vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol in patients with moderate-to-severe COPD and infrequent exacerbations. *Respir Med*. 2015 Jul;109(7):870-81. doi: 10.1016/j.rmed.2015.04.018. Epub 2015 May 8.
5. Rekord z bazy *GlaxoSmithKline* do badania *Donohue 2015a* (DB2114930) [stan na luty 2016 r.] [http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114930?study\\_ids=DB2114930#ps](http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114930?study_ids=DB2114930#ps)
6. Rekord z rejestru *ClinicalTrials.gov* – wyniki badania NCT01817764 [stan na luty 2016 r.] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01817764>
7. Rekord z bazy *GlaxoSmithKline* do badania *Donohue 2015b* (DB2114951) [stan na luty 2016 r.] [http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114951?study\\_ids=114951#rs](http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114951?study_ids=114951#rs)
8. Rekord z rejestru *ClinicalTrials.gov* – wyniki badania NCT01879410 [stan na luty 2016 r.] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01879410?term=NCT01879410&rank=1>

#### IND/GLY vs TIO+FOR

1. Buhl R, Gessner C, Schuermann W, Foerster K, Sieder C, Hiltl S, Korn S. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with the free combination of once-daily tiotropium plus twice-daily formoterol in patients with moderate-to-severe COPD (QUANTIFY): a randomised, non-inferiority study. *Thorax*. 2015 Apr;70(4):311-9. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206345. Epub 2015 Feb 12.
2. Rekord z bazy *Novartis Clinical Trial Results Database* do badania *Buhl 2015* - badanie CQVA149ADE01 [stan na luty 2016 r.] <http://www.novctrd.com/CtrdWeb/displaypdf.nov?trialresultid=11423>
3. Rekord z rejestru *ClinicalTrials.gov* – wyniki badania NCT01574651 [stan na luty 2016 r.] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01574651?term=QVA149&rank=5&sect=X4301256>

#### TIO+IND vs FLU/SAL

1. Hoshino M, Ohtawa J, Akitsu K. Comparison of airway dimensions with once daily tiotropium plus indacaterol versus twice daily Advair® in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015 Feb;30:128-33. doi: 10.1016/j.pupt.2014.08.002. Epub 2014 Aug 23.

#### UMEC/VIL vs TIO+IND

1. Rekord z bazy *GlaxoSmithKline* – badanie DB2116961 [stan na luty 2016 r.] <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files2/gsk-116961-Clinical-Study-Result-Summary.pdf>
2. Rekord z rejestru *ClinicalTrials.gov* – wyniki badania NCT02257385 [stan na luty 2016 r.] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02257385>

### 13.3. Piśmiennictwo do dodatkowej analizy skuteczności klinicznej

1. Ferguson GT, Flezar M, Korn S, Korducki L, Gronke L, Abrahams R, Buhl R: Efficacy of Tiotropium + Olodaterol in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease by Initial Disease Severity and Treatment Intensity: A Post Hoc Analysis. *Adv Ther* 2015;32:523-536.
2. Beeh K-M, Derom E, Echave-Sustaeta J, Gronke L, Hamilton A, Zhai D, Bjermer L. ENERGITO: efficacy and safety of once-daily combined tiotropium+olodaterol versus twice-daily combined salmeterol+fluticasone propionate. Paper PA4366 presented at: European Respiratory Society International Congress, 2015; Amsterdam, The Netherlands.
3. Rekord z rejestru *ClinicalTrials.gov* – wyniki badania NCT01969721 [stan na luty 2016 r.] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01969721>



4. Panaszek B.: Aktualne podejście do leczenia POChP – rola i miejsce wziewnych długodziałających  $\beta$ -2-mimetyków i glikokortykosteroidów w jednym inhalatorze. *Alergia*, 2013, 4: 17-21
5. Ministerstwo Zdrowia zauważyło chorych na POChP, rozmowa z dr Piotrem Dąbrowieckim [stan na luty 2016 r.] <http://www.termedia.pl/mz/Ministerstwo-Zdrowia-zauwazylo-chorych-na-POChP,14630.html>

#### **13.4. Piśmiennictwo do poszerzonej analizy bezpieczeństwa**

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) wersja 2.0. Warszawa: kwiecień 2009.
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
3. Charakterystyka produktu leczniczego Spiolto Respimat®.
4. <http://www.ema.europa.eu> [stan na luty 2016 r.].
5. <http://www.fda.gov> [stan na luty 2016 r.].
6. <http://www.urpl.gov.pl/> [stan na luty 2016 r.].
7. FDA. Drug Trials Snapshots. [stan na luty 2016 r.] <http://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/ucm450134.htm>
8. 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.

#### **13.5. Piśmiennictwo do przeglądów systematycznych**

1. Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 10. Art. No.: CD008989.
2. Ramadan WH, Kabbara WK, El Khoury GM, Al Assir SA. Combined bronchodilators (tiotropium plus olodaterol) for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015 Oct 30;10:2347-56.
3. Schlueter M, Gonzalez-Rojas N, Baldwin M, Groenke L, Voss F, Reason T. Comparative efficacy of fixed-dose combinations of long-acting muscarinic antagonists and long-acting beta2-agonists: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis* 2016; 1-16 [e-pub].

#### **13.6. Piśmiennictwo do wniosków**

1. Emeryk A., Bartkowiak-Emeryk M., Respimat – w stronę idealnego inhalatora. *Alergia*, 2011, 1: 35-37.

#### **13.7. Piśmiennictwo do ograniczeń i dyskusji**

1. Findings of Bayesian Mixed Treatment Comparison Meta-Analyses: Comparison and Exploration Using Real-World Trial Data and Simulation, AHRQ Publication No. 13-EHC039-EF February 2013.
2. A E Ades, Nicky Welton, Guobing Lu Introduction to Mixed Treatment Comparisons, available at <http://www.bristol.ac.uk/social-community-medicine/media/mpes/intro-to-mtc.pdf>
3. EUnetHTA – European network for Health Technology Assessment: GUIDELINE COMPARATORS & COMPARISONS: Direct And Indirect Comparisons, February 2013.
4. Dias S, Welton NJ, Caldwell DM, Ades AE. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Stat Med*. 2010 Mar 30;29(7-8):932-44. doi: 10.1002/sim.3767.

5. 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.).
6. 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.
7. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
8. Śliwiński P, Górecka D, Jassem E, Pierzchała W. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). *Pneumonol. Alergorl. Pol.* 2014; 82 (3): 227-263.
9. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2016). Dostępne online pod adresem:  
[http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/WatermarkedGlobal%20Strategy%202016\(1\).pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/WatermarkedGlobal%20Strategy%202016(1).pdf) (stan na: luty 2016).
10. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 21 June 2012 EMA/CHMP/483572/2012 -corr. Respiratory Drafting Group. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document\\_detail.jsp?webContentId=WC500130880&mid=WC0b01ac058009a3dc](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500130880&mid=WC0b01ac058009a3dc) (stan na: luty 2016 rok).
11. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego dla leku Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) stosowanego w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Instytut Arcana. Kraków 2016.

### 13.8. Badania wyłączone z analizy głównej

1. Aalbers R, Maleki-Yazdi MR, Hamilton A, Waitere-Wijker S, Pivovarova A, Schmidt O, Bjermer L: Dose-finding study for tiotropium and olodaterol when administered in combination via the Respimat(registered trademark) inhaler in patients with COPD. *Eur Respir J* 2012;40. **(poster)**.
2. Abrahams R, Moroni-Zentgraf P, Ramsdell J, Schmidt H, Joseph E, Karpel J: Safety and efficacy of the once-daily anticholinergic BEA2180 compared with tiotropium in patients with COPD. *Respir Med* 2013;107:854-862. **(nieadekwatna interwencja)**.
3. Abrahams R, Allen L, Hernandez G, Ting N, Wallack RZ: Safety of the combination of olodaterol respimat and tiotropium handihaler compared with tiotropium: Results from two replicate 12-week studies. *Chest* 2014;146. **(nieadekwatna interwencja)**.
4. Altraja A: A new chapter in management of chronic obstructive pulmonary disease: LABA/LAMA combination. *Eesti Arst* 2015;94:83-88. **(język publikacji)**.
5. Baker WL, Baker EL, Coleman CI: Pharmacologic treatments for chronic obstructive pulmonary disease: A mixed-treatment comparison meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2009;29:891-905. **(przegląd systematyczny)**.
6. Balkissoon R: Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: A randomised, double-blind comparison. *COPD J Chronic Obstructive Pulm Dis* 2012;9:441. **(abstrakt)**.
7. Banerji D, Fedele MJ, Chen H, Kim H-J: Dual bronchodilation with QVA149 reduces COPD exacerbations: Results from the ignite program. *Respirology* 2013;18:70 **(abstrakt)**.
8. Banerji D, Taylor AF, Kho P, Chen H, Alagappan V: Once-daily QVA149 provides superior improvements in lung function compared with glycopyrronium and tiotropium in severe COPD patients: A 52 week pooled analysis. *Eur Respir J* 2013;42. **(abstrakt)**.
9. Banerji D, Alagappan V, Green Y, Gallagher N, Taylor AF, D'Andrea P, Chen H: Dual bronchodilation with once-daily QVA149 improves lung function and reduces exacerbations in patients with COPD: The IGNITE trials. *Eur Respir J* 2013;42. **(abstrakt)**.
10. Banerji D, Fedele M, Chen H: Once-daily dual bronchodilation with QVA149 reduces COPD exacerbations: Results from the ignite program. *Chest* 2014;145. **(abstrakt)**.



11. Banerji D, Fogel R, Beeh K-M: Dual bronchodilation for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: A review of the latest clinical data. Clin Invest 2014;4:511-533. **(przegląd systematyczny).**
12. Banerji D, Patalano F. Respir Med. 2016 Jan;110:79-80. doi: 10.1016/j.rmed.2015.07.009. Epub 2015 Jul 17. Improvements in lung function with umeclidinium/vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol in patients with moderate-to-severe COPD and infrequent exacerbations. **(nieadekwatny rodzaj publikacji, komentarz).**
13. Barnes N, Bateman E, Gallagher N, Green Y, Horton R, Henley M, Banerji D: QVA149 once daily provides superior bronchodilation versus indacaterol, glycopyrronium, tiotropium and placebo: The shine study. Thorax 2012;67:A147-A148. **(abstrakt).**
14. Barnes N, Hashimoto S, Nagase T, Chen H, Gallagher N, D'Andrea P, Alagappan V, Banerji D: QVA149 provides superior peak lung function in patients with COPD. Eur Respir J 2013;42. **(abstrakt).**
15. Barnes NC, Qiu Y-S, Pavord ID, Parker D, Davis PA, Zhu J, Johnson M, Thomson NC, Jeffery PK: Antiinflammatory effects of salmeterol/fluticasone propionate in chronic obstructive lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2006;173:736-743. **(nieadekwatny komparator).**
16. Bateman E, Hashimoto S, Gallagher N, Green Y, Horton R, Henley M, Banerji D: Glycopyrronium once daily provides rapid and sustained bronchodilation and is well tolerated in patients with COPD: The shine study. Thorax 2012;67:A148-A149. **(abstrakt).**
17. Bateman E, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Horton R, Henley M, Banerji D: Benefits of dual bronchodilation with QVA149 once daily versus placebo, indacaterol, NVA237 and tiotropium in patients with COPD: The SHINE study. Eur Respir J 2012;40. **(abstrakt).**
18. Bateman ED, van D, Sagriotis A: Comparable spirometric efficacy of tiotropium compared with salmeterol plus fluticasone in patients with COPD: a pilot study. Pulm Pharmacol Ther 2008;21:20-25. **(nieadekwatny okres obserwacji).**
19. Bateman ED, Tashkin D, Siafakas N, Dahl R, Towse L, Massey D, Pavia D, Zhong NS: A one-year trial of tiotropium Respimat plus usual therapy in COPD patients. Respir Med 2010;104:1460-1472. **(nieadekwatna interwencja).**
20. Bateman ED, Welte T, Hashimoto S, Gallagher N, Green Y, Horton R. Dual bronchodilation with once-daily QVA149 provides superior bronchodilation compared to its mono-components and tiotropium in all subgroups of patients with COPD: the SHINE study. American journal of respiratory and critical care medicine. 2013 Meeting Abstracts PG: A4263 **(abstrakt).**
21. Beeh K-M, Hederer B, Glaab T, Muller A, Rutten-van MM, Kesten S, Vogelmeier C: Study design considerations in a large COPD trial comparing effects of tiotropium with salmeterol on exacerbations. Int J COPD 2009;4:119-125. **(nieadekwatna interwencja).**
22. Beeh KM, Westerman J, Kirsten AM, Hebert J, Gronke L, Hamilton A, Tetzlaff K, Derom E: The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. Pulm Pharmacol Ther 2015;32:53-59. **(nieadekwatny okres obserwacji).**
23. Beeh KM, Derom E, Echave-Sustaeta J, Gronke L, Hamilton A, Zhai D, Bjermer L. ENERGITO: efficacy and safety of once-daily combined tiotropium+olodaterol versus twice-daily combined salmeterol+fluticasone propionate. Paper PA4366 presented at: European Respiratory Society International Congress, 2015; Amsterdam, The Netherlands **(poster, nieadekwatny okres obserwacji).**
24. Bourbeau J, Christodoulopoulos P, Maltais F, Yamauchi Y, Olivenstein R, Hamid Q: Effect of salmeterol/fluticasone propionate on airway inflammation in COPD: A randomised controlled trial. Thorax 2007;62:938-943. **(nieadekwatny komparator).**
25. Braido F, Baiardini I, Cazzola M, Brusselle G, Marugo F, Canonica GW: Long-acting bronchodilators improve Health Related Quality of Life in patients with COPD. Respir Med 2013;107:1465-1480. **(badanie wtórne).**
26. Brown SM: Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone salmeterol for chronic obstructive pulmonary disease: possible confounding effect of treatment withdrawal? Ann Intern Med 1918;147:882author-3. **(komentarz).**
27. Buckley F, Baldwin M, Keininger D, Jansen J, Cope S: Evaluating whether inconsistencies are present in a mixed treatment comparison of trough forced expiratory volume in 1 second at 12 weeks. Value Health 2013;16:A575. **(abstrakt).**
28. Buhl R, Derom E, Ferguson G, Pizzichini E, Reid J, Watz H, Gronke L, Hamilton A, Tetzlaff K, Korducki L, Huisman H, Waitere-Wijker S, Maltais F: Once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination via the Respimat(registered

- trademark) improves outcomes versus mono-components in copd in two 1-year studies. Thorax 2014;69:A188-A189. **(abstrakt).**
29. Buhl R, Abrahams R, Bjermer L, Derom E, Flezar M, Hebert J, Veale A, Gronke L, Hamilton A, Tetzlaff K, Korducki L, Huisman H, Waitere-Wijker S, McGarvey L: 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-A190. **(abstrakt).**
  30. Buhl R, Abrahams R, Bjermer L, Derom E, Flezar M, Hebert J, Veale A, Groenke L, Tetzlaff K, Korducki L, Huisman H, Waitere-Wijker S, McGarvey L: Pooled safety analysis of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination via the respimat in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Two 1-year studies. Chest 2014;146. **(abstrakt).**
  31. Buhl R, Derom E, Ferguson G, Maltais F, Pizzichini E, Reid J, Watz H, Groenke L, Hamilton A, Tetzlaff K, Korducki L, Huisman H, Waitere-Wijker S, Bateman E: Once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination via the respimat improves outcomes vs mono-components in COPD in two 1-year studies. Eur Respir J 2014;44. **(abstrakt).**
  32. Buhl R, Abrahams R, Bjermer L, Derom E, Flezar M, Hebert J, Veale A, Groenke L, Hamilton A, Tetzlaff K, Korducki L, Huisman H, Waitere-Wijker S, McGarvey L: Safety of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination via the respimat in chronic obstructive pulmonary disease in two 1-year studies. Eur Respir J 2014;44. **(abstrakt).**
  33. CADTH, Long-acting beta-agonists and inhaled corticosteroids for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a review of the clinical efficacy and cost-effectiveness, Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) PUB: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2013, Report **(wytyczne).**
  34. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, Anderson J, Maden C: Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. Lancet 2003;361:449-456. **(nieadekwatny komparator).**
  35. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Yates JC, Vestbo J: Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 1992;356:775-789. **(nieadekwatny komparator).**
  36. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Crim C, Willits LR, Yates JC, Vestbo J: Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. Thorax 2010;65:719-725. **(nieadekwatny komparator).**
  37. Canto ND, Ribeiro JP, Neder JA, Chiappa GR: Addition of tiotropium to formoterol improves inspiratory muscle strength after exercise in COPD. Respir Med 2012;106:1404-1412. **(nieadekwatny komparator).**
  38. Cazzola M, Centanni S, Santus P, Verga M, Mondoni M, Di M, Matera MG: The functional impact of adding salmeterol and tiotropium in patients with stable COPD. Respir Med 2004;98:1214-1221. **(nieadekwatny okres badania).**
  39. Cazzola M, Matera MG: Long-Acting Bronchodilators Are the First-Choice Option for the Treatment of Stable COPD. Chest 2004;125:9-11. **(artykuł poglądowy).**
  40. Cazzola M, Hanania NA: The role of combination therapy with corticosteroids and long-acting beta2-agonists in the prevention of exacerbations in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2006;1:345-354. **(artykuł poglądowy).**
  41. Cazzola M, Tashkin DP: Combination of formoterol and tiotropium in the treatment of COPD: effects on lung function. COPD 2009;6:404-415. **(badanie wtórne).**
  42. Cazzola M, Molimard M: The scientific rationale for combining long-acting (beta)2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. Pulm Pharmacol Ther 2010;23:257-267. **(artykuł poglądowy).**
  43. Cazzola M, Rogliani P, Ora J, Matera MG. Expert Rev Clin Pharmacol. 2015;8(5):529-39. Olodaterol + tiotropium bromide for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. **(artykuł poglądowy).**
  44. Celli B, Crater G, Kilbride S, Mehta R, Tabberer M, Kalberg CJ, Church A: Once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg in COPD: a randomized, controlled study. LID - 10.1378/chest.13-1579 [doi]. Chest 2012. **(nieadekwatny komparator).**
  45. Celli B, Vestbo J, Jenkins CR, Jones PW, Ferguson GT, Calverley PMA, Yates JC, Anderson JA, Willits LR, Wise RA: Sex differences in mortality and clinical expressions of patients with chronic obstructive pulmonary disease: The TORCH experience. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:317-322. **(nieadekwatny komparator).**
  46. Celli B, Crater G, Kilbride S, Mehta R, Tabberer M, Kalberg CJ, Church A: Once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 (mu)g therapy in COPD. Chest 2014;145:981-991. **(nieadekwatny komparator).**

47. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW, Vestbo J, Knobil K, Yates JC, Calverley PMA: Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: Results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:332-338. **(nieadekwatny komparator).**
48. Chapman K, Bateman E, Gallagher N, Hu H, Banerji D: Once-daily QVA149 improves lung function, dyspnea, and health status independent of disease severity and prior medications: The shine study. *Chest* 2014;145. **(abstrakt).**
49. Chapman KR, Bateman ED, Gallagher N, Hu H, Banerji D: QVA149 once daily improves lung function, dyspnoea and health status independent of prior medications and disease severity: The SHINE study. *Thorax* 2013;68:A182-A183. **(abstrakt).**
50. Chapman KR, Bateman ED, Gallagher N, Hu H, Kim H-J, Banerji D: Once-daily QVA149 improves lung function, dyspnea and health status regardless of disease severity and prior medications: The shine study. *Respirology* 2013;18:31. **(abstrakt).**
51. Chapman KR, Bateman ED, Olsson P, Chen H, Banerji D, Fogel R: Effect of QVA149 on lung function in the subgroup of patients with a history of exacerbations in the previous year and baseline ICS use from the SHINE study. *Eur Respir J* 2014;44. **(abstrakt).**
52. Charles MS, Blanchette CM, Silver H, Lavalley D, Dalal AA, Mapel D: Adherence to controller therapy for chronic obstructive pulmonary disease: A review. *Curr Med Res Opin* 2010;26:2421-2429. **(nieadekwatna interwencja).**
53. Chen H, D'Andrea P, Banerji D: QVA149 does not increase the risk of cardio-and cerebro-vascular events, pneumonia and exacerbation events compared with placebo: A network meta-analysis across multiple safety databases. *Eur Respir J* 2013;42. **(abstrakt).**
54. Cheng SL, Su KC, Wang HC, Perng DW, Yang PC: Chronic obstructive pulmonary disease treated with inhaled medium- or high-dose corticosteroids: a prospective and randomized study focusing on clinical efficacy and the risk of pneumonia. *Drug Des Devel Ther* 1928;8:601-607. **(nieadekwatny komparator).**
55. Chia M, Reid J, Buhl R, Derom E, Ferguson G, Maltais F, Pizzichini E, Watz H, Groenke L, Hamilton A, Tetzlaff K, Korducki L, Huisman H, Waitere-Wijker S, Bateman E: Once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination via the respimat improves outcomes vs mono-components in COPD in two 1-year studies. *Respirology* 2015;20:77. **(abstrakt).**
56. Chia M, Reid J, Buhl R, Abrahams R, Bjermer L, Derom E, Flezar M, Hebert J, Veale A, Groenke L, Hamilton A, Tetzlaff K, Korducki L, Huisman H, Waitere-Wijker S, McGarvey L: Safety of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination via the respimat in chronic obstructive pulmonary disease in two 1-year studies. *Respirology* 2015;20:77. **(abstrakt).**
57. Chung KF: Salmeterol/fluticasone combination in the treatment of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2006;1:235-242. **(nieadekwatny komparator).**
58. Chung VCH, Ma PHX, Hui DSC, Tam WWS, Tang JL: Indacaterol for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2013;8. **(nieadekwatna interwencja, przegląd).**
59. Cope S, Zhang J, Williams J, Jansen JP: Efficacy of once-daily indacaterol 75 mug relative to alternative bronchodilators in COPD: a study level and a patient level network meta-analysis. *BMC Pulm Med* 1925;12:29-12. **(nieadekwatna interwencja, przegląd).**
60. Cope S, Capkun-Niggli G, Gale R, Jardim JR, Jansen JP: Comparative efficacy of indacaterol 150 mug and 300 mug versus fixed-dose combinations of formoterol + budesonide or salmeterol + fluticasone for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease--a network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011;6:329-344. **(nieadekwatna interwencja, przegląd).**
61. Cope S, Zhang J, Raparla S, Williams J, Jansen J: Comparative efficacy of once-daily indacaterol 75 (mu)g in COPD in terms of forced expiratory volume: A patient level network meta-analysis. *Chest* 2011;140. **(abstrakt).**
62. Cope S, Kraemer M, Zhang J, Capkun-Niggli G, Jansen JP: Efficacy of indacaterol 75 mug versus fixed-dose combinations of formoterol-budesonide or salmeterol-fluticasone for COPD: a network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:415-420. **(badanie wtórne).**
63. Cope S, Capkun-Niggli G, Gale R, Lassen C, Owen R, Ouwens MJ, Bergman G, Jansen JP: Efficacy of once-daily indacaterol relative to alternative bronchodilators in COPD: a patient-level mixed treatment comparison. *Value Health* 2012;15:524-533. **(nieadekwatna interwencja, przegląd systematyczny).**
64. Cope S, Buckley F, Baldwin M, Kraemer M, Jansen J: Addressing heterogeneity in baseline risk of COPD exacerbations using meta-regression. *Value Health* 2013;16:A327. **(abstrakt).**

65. Cope S, Donohue JF, Jansen JP, Kraemer M, Capkun-Niggli G, Baldwin M, Buckley F, Ellis A, Jones P: Comparative efficacy of long-acting bronchodilators for COPD - a network meta-analysis. *Respir Res* 2013;14. **(nieadekwatna interwencja, przegląd).**
66. Corhay JL, Louis R: Study of the month: The TORCH study (Towards a Revolution in COPD Health). *Rev Med Liege* 2007;62:230-234. **(nieadekwatny komparator).**
67. Corlateanu A, Montanari G, Mathioudakis AG, Botnaru V, Siafakas N: Management of stable COPD: An update. *Curr Respir Med Rev* 2013;9:352-359. **(artykuł poglądowy).**
68. Crim C, Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Willits LR, Yates JC, Vestbo J: Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J* 2009;34:641-647. **(nieadekwatny komparator).**
69. Dahl R, Chapman K, Rudolf M, Mehta R, Kho P, Alagappan V, Berhane I, Chen H, Banerji D: QVA149 once daily provides significant improvements in lung function over 1 year in patients with COPD: The enlighten study. *Thorax* 2012;67:A146-A147. **(abstrakt).**
70. Dahl R, Chapman K, Rudolf M, Mehta R, Kho P, Alagappan V, Berhane I, Chen H, Banerji D: QVA149 administered once daily provides significant improvements in lung function over 1 year in patients with COPD: The ENLIGHTEN study. *Eur Respir J* 2012;40. **(abstrakt).**
71. Dahl R, Jadayel D, Alagappan VK, Chen H, Banerji D: Efficacy and safety of QVA149 compared to the concurrent administration of its monocomponents indacaterol and glycopyrronium: the BEACON study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013;8:501-508. **(nieadekwatny komparator).**
72. Dahl R, Chapman KR, Rudolf M, Mehta R, Kho P, Alagappan VK, Chen H, Banerji D: Safety and efficacy of dual bronchodilation with QVA149 in COPD patients: the ENLIGHTEN study. *Respir Med* 2013;107:1558-1567. **(nieadekwatny komparator).**
73. Dahl R, Jadayel D, Alagappan VKT, Banerji D: Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with the free combination of its mono-components: The beacon study. *Respirology* 2013;18:130 **(abstrakt).**
74. Dahl R, Gallagher N, Green Y, Bryant H, Chen H, D'Andrea P, Alagappan V, Banerji D: QVA149 provides a rapid onset of action which is sustained throughout treatment in patients with COPD. *Eur Respir J* 2013;42. **(abstrakt).**
75. Dahl R, Jadayel D, Alagappan V, Chen H, Banerji D: Once-daily QVA149 provides the same efficacy as the free combination of its monocomponents indacaterol and glycopyrronium: The BEACON study. *Eur Respir J* 2013;42. **(abstrakt).**
76. Dahl R, Jadayel D, Alagappan V, Chen H, Banerji D: Dual bronchodilation with QVA149 and the free combination of indacaterol and glycopyrronium are equally safe and well tolerated in patients with COPD: The BEACON study. *Eur Respir J* 2013;42. **(abstrakt).**
77. Dahl R, Buhl R, Mezzi K, Schubert-Tennigkeit A, Chen H, Banerji D, Fogel R: Cardio- and cerebrovascular safety of QVA149 in patients with moderate-to-very severe COPD: A pooled analysis. *Eur Respir J* 2014;44. **(abstrakt).**
78. Dahl R, Jadayel D, Alagappan V, Chen H, Banerji D: Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with the free combination of its monocomponents: The beacon study. *Chest* 2014;145. **(abstrakt).**
79. Dal N, Pomari C, Tognella S, Micheletto C: Salmeterol & fluticasone 50 microg/250 microg bid in combination provides a better long-term control than salmeterol 50 microg bid alone and placebo in COPD patients already treated with theophylline. *Pulm Pharmacol Ther* 2003;16:241-246. **(nieadekwatny komparator).**
80. De Miguel-Diez J, Jimenez-Garcia R: Considerations for new dual-acting bronchodilator treatments for chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Invest Drugs* 2014;23:453-456. **(opinie eksperta).**
81. De SA, Calverley PMA: Large trials, new knowledge: The changing face of COPD management. *Eur Respir J* 2015;45:1692-1703. **(artykuł poglądowy).**
82. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, Richard N, Crater G, Tabberer M, Harris S, Church A: Efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol compared with umeclidinium or tiotropium in COPD. *Eur Respir J* 2013;42. **(abstrakt).**
83. Decramer M, Wedzicha JA, Ficker JH, Taylor AF, D'Andrea P, Arrasate C, Chen H, Banerji D: Once-daily QVA149 reduces exacerbations and improves health status in comparison with glycopyrronium and tiotropium in patients with severe-to-very severe COPD: The SPARK study. *Eur Respir J* 2013;42. **(abstrakt).**
84. Decramer M, Wedzicha JA, Ficker JH, Taylor AF, D'Andrea P, Arrasate C, Chen H, Banerji D: Safety of once-daily glycopyrronium in patients with severe-to-very severe COPD: The SPARK study. *Eur Respir J* 2013;42. **(abstrakt).**



85. Decramer M, Anzueto A, Richard N, Harris S, Kalberg C, Church A: Effect of the once-daily long-acting bronchodilator combination umeclidinium/vilanterol (UMEC/VI) and bronchodilator monotherapy on dyspnoea as measured by the transitional dyspnoea index (TDI) in COPD. *Eur Respir J* 2014;44. **(abstrakt)**.
86. Derom E, Westerman J, Gronke L, Hamilton A, Li C, Beeh KM: 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. *Thorax* 2014;69:A190-A191. **(abstrakt)**.
87. Disantostefano RL, Li H, Rubin DB, Stempel DA: Which patients with chronic obstructive pulmonary disease benefit from the addition of an inhaled corticosteroid to their bronchodilator? A cluster analysis. *BMJ Open* 2013;3. **(nieadekwatny komparator)**.
88. Dhillon S. *Drugs*. 2016 Jan;76(1):135-46. doi: 10.1007/s40265-015-0527-2. Tiotropium/Olodaterol: A Review in COPD. **(artykuł poglądowy)**.
89. Donohue J, Niewoehner D, Brooks J, O'Dell D, Church A: Long-term safety and tolerability of umeclidinium/vilanterol and umeclidinium in COPD. *Eur Respir J* 2013;42. **(abstrakt)**.
90. Donohue J, Worsley S, Zhu C-Q, Hardaker L, Church A: Efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol (UMEC/VI) once daily (OD) vs fluticasone/salmeterol combination (FSC) twice daily (BD) in patients with moderate-to-severe COPD and infrequent COPD exacerbations. *Chest* 2014;146. **(abstrakt)**.
91. Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S, Mehta R, Kalberg C, Church A: Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respir Med* 2013;107:1538-1546. **(nieadekwatny komparator)**.
92. Donohue JF, Singh D, Munzu C, Kilbride S, Church A: Evaluating lung function response to umeclidinium/vilanterol (UMEC/VI) 62.5/25mcg, UMEC 62.5mcg and VI 25mcg in COPD patients. *Eur Respir J* 2014;44. **(abstrakt)**.
93. Donohue JF, Niewoehner D, Brooks J, O'Dell D, Church A: Safety and tolerability of once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg and umeclidinium 125 mcg in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Results from a 52-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Respir Res* 2014;15. **(nieadekwatny komparator)**.
94. Dransfield MT, Cockcroft JR, Townsend RR, Coxson HO, Sharma SS, Rubin DB, Emmett AH, Cicale MJ, Crater GD, Martinez FJ: Effect of fluticasone propionate/salmeterol on arterial stiffness in patients with COPD. *Respir Med* 2011;105:1322-1330. **(nieadekwatny komparator)**.
95. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E: Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *J Am Med Assoc* 2008;300:2407-2416. **(nieadekwatna interwencja)**.
96. Dunn LJ, Buhl R, Lassen C, Henley M, Kramer B, Blinded 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD [Abstract], *Chest* 2010, VL: 138, NO: 4, PG: 719A **(abstrakt)**.
97. Evdokimov V, Evdokimova A, Tebloev K, Kovalenko E, Kozhina N, Zolotova O: Efficacy and safety of different types of bronchodilator therapy in patients with chronic heart failure due to coronary artery disease combined with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J* 2014;35:385-386. **(abstrakt)**.
98. Evdokimov VV, Evdokimova A, Sheyanov M, Kozhina N: Clinical efficacy and safety of formoterol and tiotropium administration in patient with chronic heart failure due to coronary artery disease combined with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Heart Fail* 2015;17:68. **(abstrakt)**.
99. Fang LZ, Liang X, Zhang JQ, Liu L, Fu WP, Zhao ZH, Dai LM: [Combination of inhaled salmeterol/fluticasone and tiotropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2008;31:811-814. **(język publikacji)**.
100. Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 10. Art. No.: CD008989. DOI: 10.1002/14651858.CD008989.pub3 **(przegląd systematyczny)**.
101. Fenton C, Keating GM: Inhaled salmeterol/fluticasone propionate: A review of its use in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 2004;64:1975-1996. **(badanie wtórne)**.
102. Ferguson GT, Calverley PMA, Anderson JA, Jenkins CR, Jones PW, Willits LR, Yates JC, Vestbo J, Celli B: Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: Results from the towards a revolution in COPD health study. *Chest* 2009;136:1456-1465. **(nieadekwatny komparator)**.
103. Ferguson GT, Barnes N, Mehta R, D'Andrea P, Chen H, Banerji D: Cardio-and cerebro-vascular safety of QVA149: Results from a pooled analysis. *Eur Respir J* 2013;42. **(abstrakt)**.

104. Ferguson GT, Flezar M, Korn S, Korducki L, Gronke L, Abrahams R, Buhl R: Efficacy of Tiotropium + Olodaterol in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease by Initial Disease Severity and Treatment Intensity: A Post Hoc Analysis. *Adv Ther* 2015;32:523-536. **(nieadekwatna metodyka, dodatkowa ocena skuteczności).**
105. Ferguson GT, Feldman GJ, Hofbauer P, Hamilton A, Allen L, Korducki L, Sachs P: Efficacy and safety of olodaterol once daily delivered via Respimat(R) in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:629-645. **(nieadekwatna interwencja).**
106. Ficker J, Wedzicha J, Taylor AF, D'Andrea P, Arrasate C, Chen H, Banerji D: QVA149 improves lung function and reduces exacerbations compared with tiotropium in patients with severe-to-very severe COPD: The spark study. *Chest* 2014;145. **(abstrakt).**
107. Ficker JH, Wedzicha JA, Decramer M, Taylor AF, D'Andrea P, Arrasate C, Chen H, Banerji D: QVA149 reduces COPD exacerbation rate in various subgroups of patients: The SPARK study. *Eur Respir J* 2013;42. **(abstrakt).**
108. Ficker JH, Wedzicha JA, Decramer M, Taylor AF, D'Andrea P, Arrasate C, Chen H, Banerji D: QVA149 improves lung function and reduces exacerbations compared to tiotropium in patients with severe-to-very severe COPD: The SPARK study. *Eur Respir J* 2013;42. **(abstrakt).**
109. Frenzel C, Banerji D, FowlerTaylor A, Kho P, Chen H, Alagappan V: Once daily QVA149 provides superior improvements in lung function compared with glycopyrronium and tiotropium in severe COPD patients: A 52 week pooled analysis. *Respirology* 2014;19:118. **(abstrakt).**
110. Frith P, Thompson P, Wark P, Lindstrom S, Bateman E: Benefits of dual bronchodilation with QVA149 once daily versus placebo, indacaterol, NVA237 and tiotropium in patients with COPD: The shine study. *Respirology* 2013;18:20. **(abstrakt).**
111. Frith P, Wark P, Lindstrom S, Thompson P: Examination of variations in responder rates in copd clinical trial outcomes. *Respirology* 2014;19:26. **(abstrakt).**
112. Frith P, Wark P, Lindstrom S, Thompson P: Dual bronchodilatation with once-daily QVA149 has a good safety profile in patients with COPD: A network meta-analysis across multiple safety databases. *Respirology* 2014;19:116. **(abstrakt).**
113. Frith P, Dahl R, Buhl R, Mezzi K, Schubert-Tennigkeit A, Chen H, Banerji D, Fogel R: Cardio-and cerebrovascular safety of QVA149 in patients with moderate to severe COPD: A pooled analysis. *Respirology* 2015;20:81. **(abstrakt).**
114. Frith PA, Thompson PJ, Ratnavadivel R, Chang CL, Bremner P, Day P, Frenzel C, Kurstjens N: Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with COPD: the GLISTEN study-a randomised controlled trial. *Thorax* 2015;70:519-527. **(nieadekwatna interwencja).**
115. Fujimoto K, Yamazaki H, Ura M, Kitaguchi Y, Efficacy of tiotropium and indacaterol alone or the combination on dynamic lung hyperinflation and exercise tolerance in COPD [Abstract], *European Respiratory Journal* 2014, VL: 44, NO: Suppl 58, PG: P897 **(abstrakt).**
116. Gessner C, Korn S, Schurmann W, Forster K, Sieder C, Hiltl S, Buhl R: Once-daily QVA149 improves lung function and dyspnoea compared with tiotropium plus formoterol: The QUANTIFY study. *Eur Respir J* 2014;44. **(abstrakt).**
117. Golabi P, Topaloglu N, Karakurt S, Celikel T. Effects of tiotropium and salmeterol/fluticasone combination on lung hyperinflation dyspnea and exercise tolerance in COPD [Abstract]. *European Respiratory Journal*. 2006; 28(Suppl 50):33s. E304. **(abstrakt).**
118. Hagedorn C, Kassner F, Banik N, Ntampakas P, Fielder K: Influence of salmeterol/fluticasone via single versus separate inhalers on exacerbations in severe/very severe COPD. *Respir Med* 2013;107:542-549. **(nieadekwatny komparator).**
119. Halpin DM, Dahl R, Hallmann C, Mueller A, Tashkin D: Tiotropium HandiHaler((R)) and Respimat((R)) in COPD: a pooled safety analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2005;10:239-259. **(nieadekwatna interwencja).**
120. Hanania NA, Boota A, Kerwin E, Tomlinson L, Denis-Mize K: Efficacy and safety of nebulized formoterol as add-on therapy in COPD patients receiving maintenance tiotropium bromide: Results from a 6-week, randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Drugs* 1918;69:1205-1216. **(nieadekwatny okres obserwacji).**
121. Hanania NA: Inhaled salmeterol/fluticasone propionate combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Resp Med* 2002;1:284. **(abstrakt).**
122. Hanania NA, Darken P, Horstman D, Reisner C, Lee B, Davis S, Shah T: The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 (mu)g)/salmeterol (50 (mu)g) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest* 2003;124:834-843. **(nieadekwatny komparator).**

123. Hanania NA, Kalberg C, Yates J, Emmett A, Horstman D, Knobil K: The bronchodilator response to salmeterol is maintained with regular, long-term use in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2005;18:19-22. **(nieadekwatna interwencja).**
124. Hanania NA, Niewoehner DE, Crater GD, Emmett A, Dell DO, Cicale MJ: Triple therapy of Fluticasone Propionate/Salmeterol Combination 250/50 mcg and Tiotropium improves lung function compared to Tiotropium monotherapy. *Chest* 2010;138. **(abstrakt).**
125. Hanania NA, Crater GD, Morris AN, Emmett AH, O'Dell DM, Niewoehner DE: Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in moderate to severe COPD. *Respir Med* 2012;106:91-101. **(nieadekwatny komparator).**
126. Hara K, Kurashima K, Tokunaga D, Ueno M, Aoyagi K, Isobe Z et al. Single blind comparison of tiotropium and salmeterol plus fluticasone propionate of treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [Abstract]; American Thoracic Society International Conference; San Francisco, California, USA. 2007; May 18-23. 2007:Poster #A **(abstrakt).**
127. Hodder R: Tiotropium is superior to salmeterol in reducing frequency of exacerbations: But the effect of adding tiotropium to the combination of inhaled corticosteroid and long-acting (beta)(2)-agonist remains unclear. *Evid - Based Med* 2012;17:93-95. **(komentarz).**
128. Hohlfeld JM, Sharma A, van N, Cornelissen PJ, Derom E, Towse L, Peterkin V, Disse B: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tiotropium solution and tiotropium powder in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Pharmacol* 2014;54:405-414. **(nieadekwatny okres obserwacji).**
129. Horita N, Kaneko T: Role of combined indacaterol and glycopyrronium bromide (QVA149) for the treatment of COPD in Japan. *Int J COPD* 2015;10:813-822. **(nieadekwatna interwencja).**
130. Hoshino M, Ohtawa J: Effects of adding salmeterol/fluticasone propionate to tiotropium on airway dimensions in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2011;16:95-101. **(nieadekwatna interwencja).**
131. Hoshino M: Concurrent use of tiotropium and salmeterol/fluticasone propionate combination in COPD: Effects on airway dimensions and airflow limitation. *Respirology* 2013;18:23. **(abstrakt).**
132. Hoshino M: Effects of combining tiotropium and salmeterol/fluticasone propionate on airway dimensions in patients with COPD. *Eur Respir J* 2013;42. **(abstrakt).**
133. Hoshino M: Quantitative computed tomography assessment of airway dimensions by combining tiotropium and indacaterol in patients with COPD. *Eur Respir J* 2014;44. **(abstrakt).**
134. Hoshino M, Ohtawa J, Akitsu K: Comparison of airway dimensions with once daily tiotropium plus indacaterol versus twice daily Advair((R)) in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2015;30:128-133. **(nieadekwatny komparator).**
135. Huisman EL, Cockle SM, Ismaila AS, Karabis A, Punekar YS. Comparative efficacy of combination bronchodilator therapies in COPD: a network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015 Sep 9;10:1863-81. doi: 10.2147/COPD.S87082. eCollection 2015. **(przegląd systematyczny, brak ocenianej interwencji).**
136. Huisman E, Cockle S, Punekar Y: Comparative assessment of umeclidinium/vilanterol (UMEC/VI) combination therapy among symptomatic COPD patients. *Eur Respir J* 2014;44. **(abstrakt).**
137. Imran M, Chhabra SK, Kotwani A: Combinations of long acting (beta)<sup>2</sup>-agonists to tiotropium: A randomized, double-blind, placebo-controlled, active-drug controlled, parallel design academic clinical trial in moderate COPD male patients. *Arch Pharm Pract* 2015;6:19-23. **(nieadekwatny okres obserwacji).**
138. Jara M, Wentworth C, Lanes S: A new user cohort study comparing the safety of long-acting inhaled bronchodilators in COPD. LID - 10.1136/bmjopen-2012-000841 [doi] LID - e000841 [pii]. *BMJ Open* 1922;2:ii-000841. **(nieadekwatna interwencja).**
139. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PMA, Celli B, Anderson JA, Ferguson GT, Yates JC, Willits LR, Vestbo J: Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: Analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 2009;10. **(nieadekwatny komparator).**
140. Johnson M, Agusti AG, Barnes NC: Reflections on TORCH: potential mechanisms for the survival benefit of salmeterol/fluticasone propionate in COPD patients. *COPD* 2008;5:369-375. **(artykuł poglądowy).**
141. Jones CDS, The combined effect of tiotropium and formoterol on the functional status of patients with moderate-to-severe COPD [Dissertation], University of Texas at Arlington, YR: 2010 PG: 144 p **(metodyka badania).**



142. Jones P, Decramer M, Wedzicha JA, Banerji D: Examination of variations in responder rates in COPD clinical trial outcomes. *Eur Respir J* 2013;42. **(abstrakt)**.
143. Jones PW, Anderson JA, Calverley PMA, Celli BR, Ferguson GT, Jenkins C, Yates JC, Vestbo J, Spencer MD: Health status in the TORCH study of COPD: Treatment efficacy and other determinants of change. *Respir Res* 2011;12. **(nieadekwatny komparator)**.
144. Jung KS, Park HY, Park SY, Kim SK, Kim YK, Shim JJ, Moon HS, Lee KH, Yoo JH, Lee SD: Comparison of tiotropium plus fluticasone propionate/salmeterol with tiotropium in COPD: a randomized controlled study. *Respir Med* 2012;106:382-389. **(nieadekwatna interwencja)**.
145. Kaplan A: Prevention of COPD exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium - The INSPIRE study. *Prim Care Respir J* 2008;17:255-256. **(abstrakt)**.
146. Kaplan A: Effect of tiotropium on quality of life in COPD: A systematic review. *Prim Care Respir J* 2010;19:315-325. **(nieadekwatna interwencja, przegląd systematyczny)**.
147. Karner C, Cates CJ: Long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta(2)-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 1918;4:CD008989. **(nieadekwatna interwencja, przegląd systematyczny)**.
148. Karner C, Cates CJ. The effect of adding inhaled corticosteroids to tiotropium and long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease, *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, NO: 9 **(nieadekwatna interwencja, przegląd systematyczny)**.
149. Karner C, Cates CJ. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease, *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, NO: 3 **(nieadekwatna interwencja, przegląd systematyczny)**.
150. Katoh T: The efficacy of combination with indacaterol and tiotropium compared with tiotropium alone in the patients with very severe COPD. *Respirology* 2013;18:180. **(abstrakt)**.
151. Keating GM, McCormack PL: Salmeterol/fluticasone propionate: A review of its use in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 2007;67:2383-2405. **(badanie wtórne)**.
152. Kew KM, Dias S, Cates CJ: Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 1926;3:CD010844. **(nieadekwatna interwencja, przegląd systematyczny)**.
153. Kew KM, Seniukovich A: Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;3:CD010115. **(nieadekwatna interwencja, przegląd systematyczny)**.
154. Kirsten A, Watz H: LABA, LAMA and combinations. Critical evaluation of pharmacotherapy. *Pneumologie* 2014;11:127-134. **(artykuł poglądowy)**.
155. Kliber A, Lynd LD, Sin DD: The effects of long-acting bronchodilators on total mortality in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2010;11. **(nieadekwatna interwencja, przegląd systematyczny)**.
156. Kraemer M, Ellis A, Baldwin M, Jansen JP, Capkun-Niggli G, Cope S: Dual bronchodilation with indacaterol and tiotropium in combination versus triple therapy, fixed-dose combinations, and monotherapy in copd - A network meta-analysis of FEV1. *Value Health* 2012;15:A560. **(abstrakt)**.
157. Kulich K, Keininger DL, Tiplady B, Banerji D: Symptoms and impact of COPD assessed by an electronic diary in patients with moderate-to-severe COPD: Psychometric results from the SHINE study. *Int J COPD* 2015;10:79-94. **(metodyka badania)**.
158. Kurashima K, Hara K, Yoneda K, Kanauchi T, Kagiya N, Tokunaga D, Takayanagi N, Ubukata M, Sugita Y: Changes in lung function and health status in patients with COPD treated with tiotropium or salmeterol plus fluticasone. *Respirology* 2009;14:239-244. **(metodyka badania)**.
159. Lapperre TS, Snoeck-Stroband JB, Gosman MME, Jansen DF, Van SA, Thiadens HA, Vonk JM, Boezen HM, Ten Hacken NHT, Sont JK, Rabe KF, Kerstjens HAM, Hiemstra PS, Timens W, Postma DS, Sterk PJ, Kauffman HF, De RD, Barentsen MDW, Zeinstra-Smit M, Luteijn AJ, Van Der Molen T, Ter VG, Van Maaren MS, Veltman CA, Verboekem A, Verhage I, Vink-Klooster HK, Gast-Strookman J, Janssen K, Schrupf JA, Smit-Bakker J, Stolk J, Tire ACJA, Van D, V, Wijffels MME, Willems LNA, Mauad T: Effect of fluticasone with and without salmeterol on pulmonary outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;151:517-527. **(nieadekwatny komparator)**.
160. Lee JS, Huh JW, Chae EJ, Seo JB, Ra SW, Lee JH, Kim EK, Lee YK, Kim TH, Kim WJ, Lee JH, Lee SM, Lee S, Lim SY, Shin TR, Yoon HI, Sheen SS, Oh YM, Lee SD: Predictors of pulmonary function response to treatment with

- salmeterol/fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Korean Med Sci 2011;26:379-385. **(brak adekwatnych punktów końcowych).**
161. Littner MR, Ilowite JS, Tashkin DP, et al. Long-active bronchodilation with once-daily dosing of tiotropium (Spiriva) in stable chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1136-42. **(nieadekwatna interwencja).**
  162. Liu Y, Shi H, Sun X, Zhang D, Zhang Y, Yang K, Mi L, Li M: Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in COPD: A meta-analysis. Eur J Intern Med 2014;25:491-495. **(badanie wtórne).**
  163. Lyseng-Williamson KA, Keating GM: Inhaled salmeterol/fluticasone propionate combination in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Resp Med 2002;1:273-282. **(nieadekwatna interwencja).**
  164. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, Kirsten A, Watz H, Tetzlaff K, Towse L, Flinnlgan H, Dahl R, Decramer M, Chanez P, Wouters EFM, Calverley PMA: Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. New Engl J Med 2014;371:1285-1294. **(nieadekwatna interwencja).**
  165. Mahler DA, D'Urzo A, Peckitt C, Lassen C, Kramer B, Filcek S: Combining once-daily bronchodilators in COPD: Indacaterol plus tiotropium versus tiotropium alone. Am J Respir Crit Care Med 2011;183. **(abstrakt).**
  166. Mahler A, D'Urzo A, Peckitt C, Lassen C, Kramer B, Filcek S, Combining Once-Daily Bronchodilators In COPD: Indacaterol Plus Tiotropium Versus Tiotropium Alone [Abstract], American journal of respiratory and critical care medicine YR: 2011, VL: 183, NO: Meeting Abstracts, PG: A1591 **(abstrakt).**
  167. Mahler DA, Buhl R, Lawrence D, McBryan D: Efficacy and safety of indacaterol and tiotropium in COPD patients according to dyspnoea severity. Pulm Pharmacol Ther 2013;26:348-355. **(nieadekwatna interwencja).**
  168. Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A, Worth H, White T, Alagappan V, Chen H, Kulich K, Gallagher N, Banerji D: Patients with severe COPD show significant improvements in dyspnea and lung function with once-daily QVA149: The BLAZE study. Eur Respir J 2013;42. **(abstrakt).**
  169. Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A, Worth H, White T, Alagappan V, Chen H, Kulich K, Gallagher N, Banerji D: Once-daily QVA149 demonstrates superior improvements in patient-reported dyspnea compared to tiotropium in patients with moderate-to-severe COPD: The BLAZE study. Eur Respir J 2013;42. **(abstrakt).**
  170. Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A, Worth H, White T, Alagappan VKT, Chen H, Gallagher N, Kulich K, Banerji D: Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: The BLAZE study. Eur Respir J 2014;43:1599-1609. **(nieadekwatny okres obserwacji).**
  171. Mahler DA, Kerwin E, Ayers T, FowlerTaylor A, Maitra S, Thach C, Lloyd M, Patalano F, Banerji D: FLIGHT: Efficacy and Safety of QVA149 (Indacaterol/Glycopyrrolate) Versus its Monocomponents and Placebo in Patients with COPD. Am J Respir Crit Care Med 2015. **(nieadekwatny komparator).**
  172. Mahler DA, Wire P, Horstman D, Chang CN, Yates J, Fischer T, Shah T: Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2015;166:1084-1091. **(nieadekwatny komparator).**
  173. Maltais F, Mahler DA, Pepin V, Nadreau E, Crater GD, Morris AN, Emmett AH, Ferro TJ: Effect of fluticasone propionate/salmeterol plus tiotropium versus tiotropium on walking endurance in COPD. Eur Respir J 2013;42:539-541. **(nieadekwatny rodzaj badania, list).**
  174. Maltais F, Singh S, Donald A, Church A, Crater G, Goh A, Riley J: Effects of a combination of vilanterol and umeclidinium on exercise endurance in subjects with COPD: Two randomised clinical trials. Eur Respir J 2013;42. **(abstrakt).**
  175. Maltais F, Singh S, Donald AC, Crater G, Church A, Goh AH, Riley JH: Effects of a combination of umeclidinium/vilanterol on exercise endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease: two randomized, double-blind clinical trials. Ther Adv Respir Dis 2014;8:169-181. **(nieadekwatny komparator).**
  176. Maltais F, Galdiz Iturri JB, Kirsten A, Singh D, Hamilton A, Tetzlaff K, Zhao Y, Casaburi R: Effects of 12 weeks of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination on exercise endurance in patients with COPD. Thorax 2014;69:A186-A187. **(abstrakt).**
  177. Maltais F, Iturri JBG, Kirsten A, Singh D, Hamilton A, Tetzlaff K, Zhao Y, Casaburi R: Effects of 12 weeks of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination on exercise endurance in patients with COPD. Eur Respir J 2014;44. **(abstrakt).**
  178. Maltais F, Beck E, Webster D, Maleki-Yazdi MR, Seibt J, V, Arnoux A: Four weeks once daily treatment with tiotropium+olodaterol (BI 1744) fixed dose combination compared with tiotropium in COPD patients [Abstract]. European Respiratory Society Annual Congress, Barcelona, Spain, September 18-22 2010;5557. **(abstrakt).**

179. Mapel DW, Nelson LS, Lydick E, Soriano J, Yood MU, Davis KJ: Survival among COPD patients using fluticasone/salmeterol in combination versus other inhaled steroids and bronchodilators alone. *COPD* 2007;4:127-134. **(badanie wtórne).**
180. Matera MG, Sanduzzi A, Ponticello A, Vatrella A, Salzillo A, Cazzola M: An acute bronchodilator test with tiotropium or salmeterol does not allow a subdivision of patients according to responses. *Respiration* 2005;72:466-470. **(nieadekwatna interwencja).**
181. Matsushima S, Inui N, Yasui H, Kono M, Nakamura Y, Toyoshima M, Shirai T, Suda T: Indacaterol and tiotropium combination therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2015;30:11-15. **(nieadekwatna interwencja).**
182. Meyer CN: Use of tiotropium Respimat versus HandiHaler and mortality in patients with COPD. *Eur Respir J* 2014;43:1816-1818. **(nieadekwatny rodzaj badania, list).**
183. Mezzi K, Fedele M, Chen H, Banerji D: Laba/lama dual bronchodilation as a paradigm shift in COPD therapy: Overview of the QVA149 ignite program. *Chest* 2014;145. **(abstrakt).**
184. Mills EJ, Druyts E, Ghement I, Puhan MA: Pharmacotherapies for chronic obstructive pulmonary disease: A multiple treatment comparison meta-analysis. *Clin Epidemiol* 2011;3:107-129. **(nieadekwatna interwencja, przegląd systematyczny).**
185. Moitheennazima B, Normandin E, Chinna M, Bussinger M, Tetenta S, Chawla H: The short-term effects of arformoterol added to maintenance tiotropium therapy on airflow obstruction and hyperinflation and exercise capacity in copd patients [Abstract]. *Chest* 2009, VL: 136, NO: 4, PG: 25S-f **(abstrakt).**
186. Nannini LJ, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P: Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus long-acting beta-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 1917;CD006829. **(nieadekwatna interwencja, przegląd systematyczny).**
187. Nannini LJ, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P: Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus inhaled steroids for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 1917;CD006826. **(nieadekwatna interwencja, przegląd systematyczny).**
188. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Kesterton A: Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 1930;8:CD006826. **(nieadekwatna interwencja, przegląd systematyczny).**
189. Nannini LJ, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P: Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007. **(nieadekwatna interwencja, przegląd systematyczny).**
190. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Holmes R, Normansell R: Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;11:CD003794. **(nieadekwatna interwencja, przegląd systematyczny).**
191. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P: Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD006829. **(nieadekwatna interwencja, przegląd systematyczny).**
192. Nichols J: Combination inhaled bronchodilator therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacotherapy* 2007;27:447-454. **(artykuł poglądowy).**
193. Novartis, A randomized, double blind, placebo controlled, cross-over study comparing a single day's treatment of formoterol monotherapy (12µg bid), tiotropium monotherapy (18µg od) and free combination therapy with formoterol (12µg bid) and tiotropium (18µg od), in terms of spirometric efficacy in stable COPD patients SO: <http://pharma.us.novartis.com/> **(metodyka badania).**
194. O'Donnell DE, Sciruba F, Celli B, Mahler DA, Webb KA, Kalberg CJ, Knobil K: Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest* 2006;130:647-656. **(nieadekwatny komparator).**
195. Ohar JA, Crater GD, Emmett A, Ferro TJ, Morris AN, Raphiou I, Sriram PS, Dransfield MT: Fluticasone propionate/salmeterol 250/50 mug versus salmeterol 50 mug after chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Respir Res* 1924;15:105-0105. **(nieadekwatny komparator).**
196. Ohbayashi H: Comparison of the effects of single inhalations of formoterol and tiotropium bromide on early-phase pulmonary function and symptoms in a randomized crossover study. *Respirology* 2014;19:120. **(abstrakt).**
197. Ohnishi T, Ishida K, Mizuma K, Ohki Y, Murata Y, Yamamoto M, Shirai T, Tanaka A, Yokoe T, Sagara H: Effects of indacaterol in addition to tiotropium in patients with COPD. *Respirology* 2013;18:24. **(abstrakt).**

198. Pelaia G, Vatrella A, Busceti MT, Gallelli L, Calabrese C, Terracciano R, Lombardo N, Maselli R. Ther Clin Risk Manag. 2015 Oct 8;11:1563-72. doi: 10.2147/TCRM.S84151.eCollection 2015. Pharmacologic rationale underlying the therapeutic effects of tiotropium/olodaterol in COPD. **(artykuł poglądowy)**.
199. Perng DW, Wu CC, Su KC, Lee YC, Perng RP, Tao CW. Additive benefits of tiotropium in COPD patients treated with long-acting beta2 agonists and corticosteroids. Respirology. 2006; 11(5):598–602. [PubMed: 16916333] **(nieadekwatny okres obserwacji)**.
200. Petroianni A, Ceccarelli D, Conti V, Graziani E, Terzano C. Evening administration of tiotropium during combination therapy reduces night symptoms in COPD patients [Abstract]; European Respiratory Society Annual Congress; Berlin, Germany. 2008; Oct 4-8. E4282 **(abstrakt)**.
201. Price D, Mezzi K, Fedele MJ, Chen H, Banerji D: Dual-bronchodilation with once-daily QVA149 in patients with moderate-to-severe COPD: Overview of the IGNITE program. Thorax 2013;68:A183-A184. **(abstrakt)**.
202. Puhan MA, Bachmann LM, Kleijnen J, ter RG, Kessels AG: Inhaled drugs to reduce exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A network meta-analysis. BMC Med 2009;7. **(nieadekwatna interwencja, przegląd systematyczny)**.
203. Ramadan WH, Kabbara WK, El Khoury GM, Al Assir SA. Combined bronchodilators (tiotropium plus olodaterol) for patients with chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015 Oct 30;10:2347-56 **(przegląd systematyczny)**.
204. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA, Nannini LJ, Plaza M, Schiavi EA: Tiotropium and risk for fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review with meta-analysis. Respir Med 2009;103:1421-1429. **(nieadekwatna interwencja, przegląd systematyczny)**.
205. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA, Plaza V: Safety and efficacy of combined long-acting (beta)-agonists and inhaled corticosteroids vs long-acting (beta)-agonists monotherapy for stable COPD: A systematic review. Chest 2009;136:1029-1038. **(nieadekwatna interwencja)**.
206. Rodrigo GJ, Neffen H: A SYSTEMATIC REVIEW ON THE EFFICACY AND SAFETY OF A FIXED-DOSE COMBINATION OF UMECLIDINIUM AND VILANTEROL FOR THE TREATMENT OF COPD. LID - 10.1378/chest.15-0084 [doi]. Chest 2012. **(nieadekwatna interwencja)**.
207. Rodrigo GJ, Neffen H: Comparison of indacaterol with tiotropium or twice-daily long-acting beta -agonists for stable COPD: a systematic review. Chest 2012;142:1104-1110. **(nieadekwatna interwencja)**.
208. Rodrigo GJ, Plaza V, Castro-Rodriguez JA: Comparison of three combined pharmacological approaches with tiotropium monotherapy in stable moderate to severe COPD: A systematic review. Pulm Pharmacol Ther 2012;25:40-47. **(nieadekwatna interwencja)**.
209. Rodrigo GJ, Plaza V: Efficacy and safety of a fixed-dose combination of indacaterol and glycopyrronium for the treatment of COPD: A systematic review. Chest 2014;146:309-317. **(nieadekwatna interwencja)**.
210. 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 COPD 2014;9:813-824. **(nieadekwatna interwencja)**.
211. Rossi A, van der Molen, Del Olmo, Papi A, Wehbe L, Quinn M, Lu C, Young D, Cameron R, Bucchioni E, Altman P: INSTEAD: a randomised switch trial of indacaterol versus salmeterol/fluticasone in moderate COPD. Eur Respir J 2014;44:1548-1556. **(nieadekwatny komparator)**.
212. Salpeter S R, Buckley N S, Salpeter E E, Meta-analysis: anticholinergics, but not beta-agonists, reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD, Journal of General Internal Medicine 2006, 21(10), 1011-1019 **(nieadekwatna interwencja, przegląd systematyczny)**.
213. Salvi S, Brashier B, Gothi D, Karkhanis V, Madas S, Gogtay J, Joshi J: Bronchodilator efficacy of tiotropium-formoterol via single pressurized meter dose inhaler (pMDI) versus tiotropium alone in COPD. Pulm Pharmacol Ther 2014;27:90-95. **(metodyka badania)**.
214. Sarac P, Sayiner A: Comparison of the efficacy and safety of long-acting anticholinergic and a combination of inhaled steroids and long-acting beta-2 agonist in moderate chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2013;42. **(abstrakt)**.
215. Schmier J K, Halpern M T, Jones M L. Effects of inhaled corticosteroids on mortality and hospitalisation in elderly asthma and chronic obstructive pulmonary disease patients: appraising the evidence. Drugs and Aging, 2005, 22(9), 717-729, Journal article **(nieadekwatna interwencja, przegląd systematyczny)**.



216. Schlueter M, Gonzalez-Rojas N, Baldwin M, Groenke L, Voss F, Reason T. Comparative efficacy of fixed-dose combinations of long-acting muscarinic antagonists and long-acting beta2-agonists: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis* 2016; 1-16 [e-pub] **(przegląd systematyczny)**.
217. Schunemann HJ: Formoterol in addition to tiotropium improved airflow obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *ACP J Club* 2006;145:39. **(abstrakt)**.
218. Scott DA, Woods B, Thompson JC, Clark JF, Hawkins N, Chambers M, Celli BR, Calverley P. *BMC Pulm Med*. 2015 Nov 11;15:145. doi: 10.1186/s12890-015-0138-4. Mortality and drug therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. **(przegląd systematyczny, brak ocenianej interwencji)**.
219. Segreti A, Calzetta L, Rogliani P, Cazzola M: Umeclidinium for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med* 2014;8:665-671. **(nieadekwatna interwencja)**.
220. Setoguchi Y, The combination therapy with inhaled tiotropium bromide and indacaterol in COPD improves the peripheral airway function in static and dynamic status [Abstract], *European Respiratory Journal* 2014, VL: 44, NO: Suppl 58 PG: P896 **(abstrakt)**.
221. Singh S, Amin AV, Loke YK: Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2009;169:219-229. **(nieadekwatna interwencja)**.
222. Sobieraj DM, White CM, Coleman CI: Benefits and risks of adjunctive inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Clin Ther* 2008;30:1416-1425. **(nieadekwatna interwencja)**.
223. Tan D, White C, Walters J, Walters E. H. Inhaled corticosteroids with combination inhaled long-acting beta2-agonists and long-acting muscarinic antagonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015 NO: 4 **(protokół przeglądu)**.
224. Tashkin DP, Ferguson GT: Combination bronchodilator therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2008;14:49-14. **(badanie wtórne)**.
225. Tashkin DP, Littner M, Andrews CP, Tomlinson L, Rinehart M, Denis-Mize K: Concomitant treatment with nebulized formoterol and tiotropium in subjects with COPD: a placebo-controlled trial. *Respir Med* 2008;102:479-487. **(nieadekwatna interwencja)**.
226. Tashkin DP, Donohue JF, Mahler DA, Huang H, Goodwin E, Schaefer K, Hanrahan JP, Andrews WT: Effects of arformoterol twice daily, tiotropium once daily, and their combination in patients with COPD. *Respir Med* 2009;103:516-524. **(nieadekwatny okres obserwacji)**.
227. Terzano C, Petroianni A, Conti V, Ceccarelli D, Graziani E, Sanduzzi A, D'Avelli S: Rational timing of combination therapy with tiotropium and formoterol in moderate and severe COPD. *Respir Med* 2008;102:1701-1707. **(nieadekwatny okres obserwacji)**.
228. Tashkin DP, Formoterol and tiotropium reduces rescue medication use more than tiotropium alone in patients with moderate COPD: findings from a 12 week randomized placebo controlled trial [Abstract], *American Thoracic Society International Conference*, May 16-21, 2008, Toronto, YR: 2008 PG: A647[#F5] **(abstrakt)**.
229. Tashkin D, Varghese S, Formoterol treatment plus tiotropium results in greater improvements in lung function compared with tiotropium administered alone in patients with COPD [Abstract], *Journal of allergy and clinical immunology* 2007, VL: 119, NO: 1 Suppl, PG: S4 [13] **(abstrakt)**.
230. Tashkin D, Varghese S, The therapeutic effect of treatment with formoterol plus tiotropium was greater than the effect of treatment with tiotropium alone in COPD: findings from a 12-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled, trial, *Chest* 2007, VL: 132, NO: 4, PG: 529a **(abstrakt)**.
231. Thompson P, Wark P, Lindstrom S, Frith P: Dual bronchodilation with once-daily qva149 improves lung function, dyspnoea and health status and reduces symptoms, rescue medication use and exacerbations in patients with copd: the ignite trials. *Respirology* 2014;19:35. **(abstrakt)**.
232. Tran K, Nkansah E: Tiotropium for moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: a review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2009. **(nieadekwatna interwencja, przegląd systematyczny)**.
233. Tricco AC, Striffler L, Veroniki AA, Yazdi F, Khan PA, Scott A, Ng C, Antony J, Mrklas K, D'Souza J, Cardoso R, Straus SE *BMJ Open*. 2015 Oct 26;5(10):e009183. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009183. Comparative safety and effectiveness of long-acting inhaled agents for treating chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and network meta-analysis. **(przegląd systematyczny, brak ocenianej interwencji)**.

234. Ulrik CS: Clinical benefit of fixed-dose dual bronchodilation with glycopyrronium and indacaterol once daily in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2001;9:331-338. **(nieadekwatna interwencja, przegląd systematyczny).**
235. Ulrik CS: Once-daily glycopyrronium bromide, a long-acting muscarinic antagonist, for chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review of clinical benefit. *Int J COPD* 2012;7:673-678. **(nieadekwatna interwencja).**
236. Ulrik CS: Clinical benefit of fixed-dose dual bronchodilation with glycopyrronium and indacaterol once daily in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *Int J COPD* 2014;9:331-338. **(nieadekwatna interwencja).**
237. Van De Maele B, Fabbri LM, Martin C, Horton R, Dolker M, Overend T: Cardiovascular safety of QVA149, a combination of indacaterol and NVA237, in COPD patients. *COPD J Chronic Obstructive Pulm Dis* 2010;7:418-427. **(nieadekwatny komparator).**
238. van Noord JA, Aumann J-L, Janssens E, Smeets JJ, Verhaert J, Disse B, Mueller A, Cornelissen PJG: Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur Respir J* 2005;26:214-222. **(nieadekwatny okres obserwacji).**
239. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Verhaert J, Smeets JJ, Mueller A, Cornelissen PJG: Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest* 2006;129:509-517. **(nieadekwatny okres obserwacji).**
240. van Noord JA, Buhl R, LaForce C, Martin C, Jones F, Dolker M, Overend T: QVA149 demonstrates superior bronchodilation compared with indacaterol or placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2010;65:1086-1091. **(nieadekwatny komparator).**
241. van Noord JA, Aumann J-L, Janssens E, Smeets JJ, Zaagsma J, Mueller A, Cornelissen PJG: Combining tiotropium and salmeterol in COPD: Effects on airflow obstruction and symptoms. *Respir Med* 2010;104:995-1004. **(nieadekwatny okres obserwacji).**
242. Van MA, Vanhaeverbeek M: QVA149 versus glycopyrronium for COPD. *Lancet Respir Med* 2013;1:e22-e23. **(nieadekwatny rodzaj publikacji – odpowiedź autora).**
243. Vestbo J, Calverley P, Celli B, Ferguson G, Jenkins C, Jones P, Pauwels R, Pride N, Anderson J, Devoy M, Cherniack R, Similowski T, Cleland J, Whitehead A, Wise R, McGarvey L, John M: The TORCH (TOWards a Revolution in COPD Health) survival study protocol. *Eur Respir J* 2004;24:206-210. **(nieadekwatna interwencja).**
244. Vestbo J, Pauwels R, Anderson JA, Jones P, Calverley P: Early onset of effect of salmeterol and fluticasone propionate in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:301-304. **(nieadekwatna interwencja).**
245. Vestbo J, Anderson JA, Calverley PMA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Knobil K, Willits LR, Yates JC, Jones PW: Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax* 2009;64:939-943. **(nieadekwatna interwencja).**
246. Vogelmeier C, Dahl R, D'Urzo A, Chen H, Green Y, Banerji D: Once-daily QVA149 provides clinically meaningful improvements in lung function and clinical outcomes. *Eur Respir J* 2013;42. **(abstrakt).**
247. Vogelmeier CF, Harari SA, Fonay K, Beier J, Overend T, Till D, Stenglein S, Oldani V, Formoterol and tiotropium both improve lung function in stable COPD patients with some additional benefit when given together [Abstract], *European respiratory journal* 2006, VL: 28, NO: Suppl 50, PG: 429s [P2506] **(abstrakt).**
248. Vogelmeier C, Ramos-Barbon D, Jack D, Piggott S, Owen R, Higgins M, Once-daily indacaterol provides effective 24-hour bronchodilation in copd: a double-blind comparison with tiotropium [Abstract], *Chest* 2009, VL: 136, NO: 4, PG: 4S-g, 5 **(abstrakt).**
249. Wallack RZ, Allen L, Hernandez G, Ting N, Abrahams R: Combined use of olodaterol respimat and tiotropium handihaler shows additional lung function improvement in COPD compared with tiotropium: Results from two randomized, double-blind studies. *Chest* 2014;146. **(abstrakt).**
250. Wallack RZ, Allen L, Hernandez G, Ting N, Abrahams R: Health status of patients with COPD receiving the combination of olodaterol respimat and tiotropium handihaler compared with tiotropium: Results from two replicate, randomized, double-blind studies. *Chest* 2014;146. **(abstrakt).**
251. Wang J, Jin D, Zuo P, Wang T, Xu Y, Xiong W: Comparison of tiotropium plus formoterol to tiotropium alone in stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Respirology* 2011;16:350-358. **(nieadekwatna interwencja).**
252. Wark P, Chapman K, Bateman E, Olsson P, Chen H, Banerji D, Fogel R: Effect of QVA149 on lung function in the subgroup of patients with a history of exacerbations in the previous year and baseline ICS use from the shine study. *Respirology* 2015;20:81. **(abstrakt).**

253. Wedzicha J, Ficker J, Niewohner D, Sandstrom T, FowlerTaylor A, Banerji D: Dual bronchodilation with once-daily QVA149 reduces exacerbations, improves lung function and health status versus glycopyrronium and tiotropium in severe-to-very severe COPD patients: The spark study. *Chest* 2014;145. **(abstrakt)**.
254. Wedzicha J, Ficker J, FowlerTaylor A, D'Andrea P, Arrasate C, Chen H, Banerji D: Once-daily QVA149 reduces exacerbations and improves health status in comparison with glycopyrronium and tiotropium in patients with severe-to-very severe COPD: The spark study. *Chest* 2014;145. **(abstrakt)**.
255. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, FowlerTaylor A, D'Andrea P, Arrasate C, Chen H, Banerji D: Glycopyrronium and tiotropium demonstrate similar improvements in lung function and reductions in exacerbations in severe-to-very severe COPD: The spark study. *Respirology* 2013;18:69. **(abstrakt)**.
256. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewohner D, Sandstrom T, Taylor AF, Banerji D: Dual bronchodilation with once-daily QVA149 reduces exacerbations, improves lung function and health status versus glycopyrronium and tiotropium in severe-to-very severe COPD patients: The SPARK study. *Eur Respir J* 2013;42. **(abstrakt)**.
257. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Taylor AF, D'Andrea P, Arrasate C, Chen H, Banerji D: Once-daily glycopyrronium improves lung function and reduces exacerbations in severe-to-very severe COPD patients: The SPARK study. *Eur Respir J* 2013;42. **(abstrakt)**.
258. Wedzicha JA, Dahl R, Buhl R, Schubert-Tennigkeit A, Chen H, D'Andrea P, Fogel R, Banerji D: Pooled safety analysis of the fixed-dose combination of indacaterol and glycopyrronium (QVA149), its monocomponents, and tiotropium versus placebo in COPD patients. *Respir Med* 2014;108:1498-1507. **(badanie wtórne)**.
259. Wedzicha JA, D'Urzo A, Mezzi K, Chen H, Banerji D, Fogel R: QVA149 showed significant improvements in lung function and health status and was well tolerated versus glycopyrronium and tiotropium in patients with severe COPD: The SPARK study. *Eur Respir J* 2014;44. **(abstrakt)**.
260. Wedzicha JA, Decramer M, Olsson P, Chen H, Fogel R, Banerji D: QVA149 reduces the risk of moderate-to-severe exacerbations compared with open-label tiotropium in patients with severe COPD: The SPARK study. *Eur Respir J* 2014;44. **(abstrakt)**.
261. Welsh EJ, Cates CJ, Poole P: Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist versus tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;CD007891. **(nieadekwatna interwencja, przegląd systematyczny)**.
262. Welte T, Dahl R, Chen H, Gallagher N, D'Andrea P, Alagappan V, Banerji D: Once-daily QVA149 improves symptom scores in patients with COPD. *Eur Respir J* 2013;42. **(abstrakt)**.
263. Welte T, Vogelmeier C, Dahl R, Chapman KR, Rudolf M, Mehta R, D'Andrea P, Chen H, Banerji D: Once-daily QVA149 has a good safety profile in patients with COPD. *Eur Respir J* 2013;42. **(abstrakt)**.
264. Westwood M, Bourbeau J, Jones PW, Cerulli A, Capkun-Niggli G, Worthy G, Relationship between FEV1 change and patient-reported outcomes in randomised trials of inhaled bronchodilators for stable COPD: a systematic review, *Respiratory Research* 2011, 12:40 **(nieadekwatna interwencja, przegląd systematyczny)**.
265. Wilt TJ, Niewohner D, MacDonald R, Kane RL: Management of stable chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2007;147:639-653. **(nieadekwatna interwencja, przegląd systematyczny)**.
266. Wouters EF, Postma DS, Fokkens B, Hop WC, Prins J, Kuipers AF, Pasma HR, Hensing CA, Creutzberg EC: Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax* 2005;60:480-487. **(nieadekwatny komparator)**.
267. Wu YK, Huang CY, Yang MC, Huang GL, Chen SY, Lan CC: Effect of tiotropium on heart rate variability in stable chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2015;28:100-105. **(nieadekwatna interwencja)**.
268. Yang IA, Fong KM, Sim EHA, Black PN, Lasserson TJ: Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007. **(nieadekwatna interwencja, przegląd systematyczny)**.
269. Yawn BP, Raphiou I, Hurley JS, Dalal AA: The role of fluticasone propionate/salmeterol combination therapy in preventing exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2003;5:165-178. **(badanie wtórne)**.
270. Zheng J-P, Yang L, Wu YM, Chen P, Wen ZG, Huang W-J, Shi Y, Wang C-Z, Huang S-G, Sun T-Y, Wang G-F, Xiong S-D, Zhong N-S: The efficacy and safety of combination salmeterol (50 (mu)g)/fluticasone propionate (500 (mu)g) inhalation twice daily via accuhaler in Chinese patients with COPD. *Chest* 2007;132:1756-1763. **(nieadekwatny komparator)**.



271. Zheng JP, Newlands AH, Church A, Goh AH: The efficacy and safety of inhaled umeclidinium bromide/vilanterol in asian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2014;19:22. **(abstrakt)**.
272. Zhong N, Wang C, Zhou X, Zhang N, Humphries M, Wang L, Thach C, Patalano F, Banerji D: LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2005;10:1015-1026. **(nieadekwatny komparator)**.
273. Zhong N, Wang C, Zhou X, Zhang N, Patalano F, Humphries M, Wang L, Banerji D: Late-breaking abstract: Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol/fluticasone combination (SFC) in patients with COPD: The LANTERN study. *Eur Respir J* 2014;44. **(abstrakt)**.
274. ZuWallack R, Allen L, Hernandez G, Ting N, Abrahams R: Efficacy and safety of combining olodaterol Respimat((R)) and tiotropium HandiHaler((R)) in patients with COPD: results of two randomized, double-blind, active-controlled studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:1133-1144. **(nieadekwatna interwencja)**.

## 14. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu (PICOS) .....	20
Tabela 2. Zmodyfikowane kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego (dla celów przeprowadzenia porównania pośredniego) .....	22
Tabela 3. Tabelaryczne zestawienie wyników przeglądów systematycznych ( <i>Farne 2015, Ramadan 2015, Schlueter 2016</i> ) .....	36
Tabela 4. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej, TIO/OLO vs TIO ( <i>TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2</i> ) .....	41
Tabela 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań <i>TONADO1, TONADO2, OTEMTO1</i> oraz <i>OTEMTO2</i> .....	45
Tabela 6. Wyjściowa charakterystyka prób w badaniach włączonych; TIO/OLO vs TIO ( <i>TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2</i> ) .....	47
Tabela 7. Charakterystyka interwencji ( <i>TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2</i> ) .....	49
Tabela 8. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; TIO/OLO vs TIO ( <i>TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2</i> ) .....	51
Tabela 9. Wartość FEV <sub>1trough</sub> po 12, 24 oraz 52 tyg. leczenia, TIO/OLO vs TIO ( <i>TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2</i> ) .....	55
Tabela 10. FEV <sub>1AUC0-3h</sub> po 12, 24 oraz 52 tyg. leczenia, TIO/OLO vs TIO ( <i>TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2</i> ) ..	56
Tabela 11. Wartość FEV <sub>1peak 0-3h</sub> po 12, 24 oraz 52 tyg. leczenia, TIO/OLO vs TIO ( <i>TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2</i> ) .....	58
Tabela 12. FVC <sub>trough</sub> po 12, 24 oraz 52 tyg. leczenia, TIO/OLO vs TIO ( <i>TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2</i> ) .....	59
Tabela 13. FVC <sub>AUC0-3h</sub> po 12, 24 oraz 52 tyg. leczenia, TIO/OLO vs TIO ( <i>TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2</i> ) ....	61
Tabela 14. Wartość FVC <sub>peak 0-3h</sub> po 12, 24 oraz 52 tyg. leczenia, TIO/OLO vs TIO ( <i>TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2</i> ) .....	63
Tabela 15. Ocena nasilenie duszności wg wskaźnika TDI po 12, 24 oraz 52 tyg. leczenia, TIO/OLO vs TIO ( <i>TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2</i> ) .....	64
Tabela 16. Poprawa oceny stopnia duszności według wskaźnika TDI po 12 oraz 24 tyg. leczenia; TIO/OLO vs TIO ( <i>TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2</i> ) .....	65
Tabela 17. Średnia ważona zużycia leków ratunkowych w ciągu dnia po 12, 24 i 52 tyg. leczenia; TIO/OLO vs TIO ( <i>TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2</i> ) .....	66
Tabela 18. Średnia ważona zużycia leków ratunkowych w ciągu nocy po 12, 24 i 52 tyg. leczenia; TIO/OLO vs TIO ( <i>TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2</i> ) .....	67
Tabela 19. Średnia ważona zużycia leków ratunkowych w ciągu doby po 12, 24 i 52 tyg. leczenia; TIO/OLO vs TIO ( <i>TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2</i> ) .....	68
Tabela 20. Jakość życia wg SGRQ (ogółem) po 12, 24 oraz 52 tyg. leczenia TIO/OLO vs TIO ( <i>OTEMTO1, OTEMTO2, TONADO1, TONADO2</i> ) .....	69
Tabela 21. Jakość życia wg SGRQ (ocena objawów) po 12, 24 oraz 52 tyg. leczenia TIO/OLO vs TIO ( <i>OTEMTO1, OTEMTO2, TONADO1, TONADO2</i> ) .....	70
Tabela 22. Jakość życia wg SGRQ (ocena aktywności) po 12, 24 oraz 52 tyg. leczenia TIO/OLO vs TIO ( <i>OTEMTO1, OTEMTO2, TONADO1, TONADO2</i> ) .....	71
Tabela 23. Jakość życia wg SGRQ (ocena wpływu na życie) po 12, 24 oraz 52 tyg. leczenia TIO/OLO vs TIO ( <i>OTEMTO1, OTEMTO2, TONADO1, TONADO2</i> ) .....	72
Tabela 24. Częstość uzyskiwania istotnie klinicznie poprawy jakości życia (SGRQ) po 12, 24 oraz 52 tyg. leczenia; TIO/OLO vs TIO ( <i>OTEMTO1, OTEMTO2, TONADO1, TONADO2</i> ) .....	74
Tabela 25. Umiarkowane/poważne zaostrzenia podczas 52 tyg. leczenia; TIO/OLO vs TIO ( <i>TONADO1, TONADO2</i> ) .....	75

Tabela 26. Średnia liczba zaostrzeń POChP (ogółem, poważne/umiarkowane, poważne) w przeliczeniu na pacjenta w ciągu roku; TIO/OLO vs TIO (TONADO1, TONADO2) .....	75
Tabela 27. Iloraz szans wystąpienia zaostrzeń POChP (ogółem, umiarkowane/poważne, poważne) w ciągu roku; TIO/OLO vs TIO (TONADO1, TONADO2) .....	76
Tabela 28. Przyjęcie <80% dawek leku po 12 oraz 52 tyg. leczenia; TIO/OLO vs TIO (OTEMTO1, OTEMTO2, TONADO1, TONADO2) .....	77
Tabela 29. Przyjęcie 80-100% dawek leku po 12 oraz 52 tyg. leczenia; TIO/OLO vs TIO (OTEMTO1, OTEMTO2, TONADO1, TONADO2) .....	78
Tabela 30. Stopień dyscypliny terapeutycznej (średnia % wartość compliance); TIO/OLO vs TIO (OTEMTO1, OTEMTO2, TONADO1, TONADO2) .....	79
Tabela 31. Zgony podczas 12 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs TIO (OTEMTO1, OTEMTO2) .....	80
Tabela 32. Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych podczas 12 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs TIO (OTEMTO1, OTEMTO2) .....	81
Tabela 33. Zdarzenia niepożądane ogółem podczas 12 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs TIO (OTEMTO1, OTEMTO2) .....	82
Tabela 34. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem podczas 12 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs TIO (OTEMTO1, OTEMTO2) .....	82
Tabela 35. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia podczas 12 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs TIO (OTEMTO1, OTEMTO2) .....	83
Tabela 36. Ciężkie zdarzenia niepożądane podczas 12 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs TIO (OTEMTO1, OTEMTO2) .....	84
Tabela 37. Poważne zdarzenia niepożądane podczas 12 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs TIO (OTEMTO1, OTEMTO2); .....	84
Tabela 38. Infekcje i zakażenia (ogółem, zapalenie nosa i gardła, infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli) podczas 12 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs TIO (OTEMTO1, OTEMTO2) .....	85
Tabela 39. Zaburzenia układu nerwowego (ogółem, ból głowy) podczas 12 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs TIO (OTEMTO1, OTEMTO2) .....	86
Tabela 40. Zaburzenia naczyniowe (ogółem, nadciśnienie tętnicze) podczas 12 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs TIO (OTEMTO1, OTEMTO2) .....	87
Tabela 41. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (ogółem, POChP, duszności, kaszel) podczas 12 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs TIO (OTEMTO1, OTEMTO2) .....	88
Tabela 42. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (ogółem, bóle pleców) podczas 12 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs TIO (OTEMTO1, OTEMTO2) .....	90
Tabela 43. Zgony podczas 52 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs TIO (TONADO1, TONADO2) .....	91
Tabela 44. Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych podczas 52 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs TIO (TONADO1, TONADO2) .....	91
Tabela 45. Zdarzenia niepożądane ogółem podczas 52 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs TIO (TONADO1, TONADO2) .....	92
Tabela 46. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem podczas 52 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs TIO (TONADO1, TONADO2) .....	93
Tabela 47. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia podczas 52 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs TIO (TONADO1, TONADO2) .....	94
Tabela 48. Ciężkie zdarzenia niepożądane podczas 52 tyg. okresu leczenia (ogółem, zagrażające życiu, prowadzące do upośledzenia, wymagające hospitalizacji, przedłużające hospitalizację, inne); TIO/OLO vs TIO (TONADO1, TONADO2) .....	95
Tabela 49. Poważne zdarzenia niepożądane, poważne zaostrzenia POChP, poważne zapalenia płuc podczas 52 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs TIO (TONADO1, TONADO2) .....	97
Tabela 50. Infekcje i zakażenia (ogółem, zapalenie nosa i gardła, infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, grypa, infekcje dróg moczowych) podczas 52 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs TIO (TONADO1, TONADO2) .....	98
Tabela 51. Zaburzenia układu nerwowego (ogółem, ból głowy) podczas 52 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs TIO (TONADO1, TONADO2) .....	100

Tabela 52. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (ogółem, POChP, duszności, kaszel) podczas 52 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs TIO (TONADO1, TONADO2) .....	101
Tabela 53. Zaburzenia żołądka i jelit (ogółem, biegunka) podczas 52 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs TIO (TONADO1, TONADO2) .....	103
Tabela 54. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (ogółem, bóle pleców) podczas 52 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs TIO (TONADO1, TONADO2) .....	104
Tabela 55. Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania (ogółem, ból w klatce piersiowej) podczas 52 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs TIO (TONADO1, TONADO2) .....	105
Tabela 56. Zaburzenia naczyniowe (ogółem, nadciśnienie tętnicze) .....	106
Tabela 57. Zdarzenia sercowe ogółem oraz MACE podczas 52 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs TIO (TONADO1, TONADO2) .....	106
Tabela 58. Metodologia badań włączonych do analizy pośredniej (ocena heterogeniczności metodologicznej).....	109
Tabela 59. Charakterystyka wyjściowa populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego .....	113
Tabela 60. Charakterystyka interwencji w badaniach włączonych do porównania pośredniego .....	118
Tabela 61. Zestawienie punktów końcowych w badaniach włączonych do analizy (skuteczność kliniczna) .....	125
Tabela 62. Zestawienie punktów końcowych w badaniach włączonych do analizy (bezpieczeństwo) .....	128
Tabela 63. FEV <sub>1</sub> trough - wyniki porównania pośredniego.....	133
Tabela 64. FVC trough - wyniki porównania pośredniego .....	134
Tabela 65. Nasilenie duszności wg TDI – wyniki porównania pośredniego.....	134
Tabela 66. Klinicznie istotna poprawa wskaźnika TDI – wyniki porównania pośredniego .....	135
Tabela 67. Zużycie leków ratunkowych w ciągu dnia – wyniki porównania pośredniego .....	135
Tabela 68. Zużycie leków ratunkowych w ciągu nocy – wyniki porównania pośredniego.....	136
Tabela 69. Zużycie leków ratunkowych w ciągu doby – wyniki porównania pośredniego .....	136
Tabela 70. Jakość życia wg SGRQ – wyniki porównania pośredniego.....	137
Tabela 71. Poprawa jakości życia w skali SGRQ istotna klinicznie - wyniki porównania pośredniego .....	137
Tabela 72. Częstość występowania zaostrzeń ogółem - wyniki porównania pośredniego .....	138
Tabela 73. Zaostrzenia ogółem, umiarkowane/poważne, poważne - wyniki porównania pośredniego.....	138
Tabela 74. Utrata pacjentów z badania ogółem - wyniki porównania pośredniego.....	139
Tabela 75. Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych - wyniki porównania pośredniego .....	140
Tabela 76. Zdarzenie niepożądane ogółem - wyniki porównania pośredniego.....	140
Tabela 77. Zgony - wyniki porównania pośredniego .....	141
Tabela 78. Ciężkie zdarzenia niepożądane - wyniki porównania pośredniego.....	141
Tabela 79. Poważne zdarzenia niepożądane - wyniki porównania pośredniego.....	142
Tabela 80. Poszczególne zdarzenia niepożądane (zapalenie nosa i gardła, infekcje górnych dróg oddechowych oraz bóle głowy) - wyniki porównania pośredniego.....	143
Tabela 81. Poszczególne zdarzenia niepożądane (POChP, duszności, kaszel oraz bóle pleców) - wyniki porównania pośredniego.....	145
Tabela 82. Poszczególne zdarzenia niepożądane (grypa, nadciśnienie tętnicze) - wyniki porównania pośredniego.....	146
Tabela 83. FEV <sub>1</sub> trough - wyniki porównania pośredniego (po uwzględnieniu badań ARISE, LANTERN) .....	147
Tabela 84. FVC trough - wyniki porównania pośredniego (po uwzględnieniu badań ARISE, LANTERN) .....	147
Tabela 85. Nasilenie duszności wg TDI – wyniki porównania pośredniego (po uwzględnieniu badania LANTERN) .....	148
Tabela 86. Zużycie leków ratunkowych w ciągu doby – wyniki porównania pośredniego (po uwzględnieniu badania LANTERN) .....	148

Tabela 87. Utrata pacjentów z badania ogółem – wyniki porównania pośredniego (po uwzględnieniu badań <i>Hoshino 2015, ARISE</i> ) .....	149
Tabela 88. Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych - wyniki porównania pośredniego (po uwzględnieniu badania <i>ARISE</i> ) .....	149
Tabela 89. Zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zgony - wyniki porównania pośredniego (po uwzględnieniu badania <i>ARISE</i> ) .....	150
Tabela 90. Poszczególne zdarzenia niepożądane (infekcje i zakażenia ogółem, zaburzenia układu nerwowego ogółem, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem) - wyniki porównania pośredniego (po uwzględnieniu badania <i>ARISE</i> ) .....	150
Tabela 91. Poszczególne zdarzenia niepożądane (zapalenie nosa i gardła, infekcje górnych dróg oddechowych, POChP, bóle głowy) - wyniki porównania pośredniego (po uwzględnieniu badania <i>ARISE</i> ) .....	151
Tabela 92. Charakterystyka badania włączonego do dodatkowej oceny skuteczności ( <i>Ferguson 2015</i> ) .....	152
Tabela 93. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania ( <i>Ferguson 2015</i> ) .....	152
Tabela 94. Charakterystyka wyjściowa pacjentów leczonych wcześniej LAMA* lub LABA** ( <i>Ferguson 2015</i> ) .....	153
Tabela 95. Charakterystyka wyjściowa pacjentów nieleczonych wcześniej LAMA* lub LABA** ( <i>Ferguson 2015</i> ) .....	154
Tabela 96. Charakterystyka interwencji ( <i>Ferguson 2015</i> ) .....	154
Tabela 97. Wartość FEV <sub>1AUC0-3</sub> oraz FEV <sub>1 trough</sub> – wyniki dla porównania TIO+OLO vs TIO u pacjentów z POChP o nasileniu umiarkowanym, II stopień POChP ( <i>Ferguson 2015</i> ) .....	155
Tabela 98. Wartość FEV <sub>1AUC0-3</sub> oraz FEV <sub>1 trough</sub> – wyniki dla porównania TIO+OLO vs TIO u pacjentów z POChP o nasileniu od ciężkiego do bardzo ciężkiego, III-IV stopień POChP ( <i>Ferguson 2015</i> ) .....	156
Tabela 99. Wartość FEV <sub>1AUC0-3</sub> oraz FEV <sub>1 trough</sub> – wyniki dla porównania TIO+OLO vs TIO u pacjentów z POChP o nasileniu umiarkowanym, II stopień POChP ( <i>Ferguson 2015</i> ) .....	156
Tabela 100. Wartość FEV <sub>1AUC0-3</sub> oraz FEV <sub>1 trough</sub> – wyniki dla porównania TIO+OLO vs TIO u pacjentów z POChP o nasileniu od ciężkiego do bardzo ciężkiego, III-IV stopień POChP ( <i>Ferguson 2015</i> ) .....	157
Tabela 101. Charakterystyka badania włączonego do analizy klinicznej, TIO/OLO vs FLU/SAL ( <i>ENERGITO</i> ) .....	158
Tabela 102. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania <i>ENERGITO</i> .....	159
Tabela 103. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania <i>ENERGITO</i> .....	160
Tabela 104. Charakterystyka interwencji ( <i>ENERGITO</i> ) .....	161
Tabela 105. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; TIO/OLO vs TIO ( <i>ENERGITO</i> ) .....	163
Tabela 106. FEV <sub>1 AUC</sub> <sub>0-12h</sub> , FEV <sub>1 AUC</sub> <sub>0-24h</sub> i FEV <sub>1 AUC</sub> <sub>12-24h</sub> po 6 tyg. leczenia, TIO/OLO vs FLU/SAL 250/50 i TIO/OLO vs FLU/SAL 500/50 ( <i>ENERGITO</i> ) .....	163
Tabela 107. Wartość FEV <sub>1 trough</sub> po 6 tyg. leczenia, TIO/OLO vs FLU/SAL 250/50 i TIO/OLO vs FLU/SAL 500/50 ( <i>ENERGITO</i> ) .....	164
Tabela 108. Wartość FEV <sub>1 peak 0-3h</sub> na wyjściu (dzień 1) i po 6 tyg. leczenia, TIO/OLO vs FLU/SAL 250/50 i TIO/OLO vs FLU/SAL 500/50 ( <i>ENERGITO</i> ) .....	165
Tabela 109. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem preparatu Spiolto Respimat® w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [3] .....	168
Tabela 110. AEs ogółem ( <i>Buhl 2015</i> ) .....	175
Tabela 111. AEs specyficzne – występujące z częstotliwością >3% ( <i>Buhl 2015</i> ) .....	175
Tabela 112. Utrata pacjentów z badania (ogółem, z powodu AEs, z powodu braku skuteczności) podczas 6 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs FLU/SAL 250/50 i TIO/OLO vs FLU/SAL 500/50 ( <i>ENERGITO</i> ) .....	177
Tabela 113. Zdarzenia niepożądane ogółem podczas 6 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs FLU/SAL 250/50 i TIO/OLO vs FLU/SAL 500/50 ( <i>ENERGITO</i> ) .....	178
Tabela 114. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem podczas 6 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs FLU/SAL 250/50 i TIO/OLO vs FLU/SAL 500/50 ( <i>ENERGITO</i> ) .....	178



Tabela 115. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia podczas 6 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs FLU/SAL 250/50 i TIO/OLO vs FLU/SAL 500/50 (ENERGITO).....	179
Tabela 116. SAEs podczas 6 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs FLU/SAL 250/50 i TIO/OLO vs FLU/SAL 500/50 (ENERGITO) .....	179
Tabela 117. Poważne zdarzenia niepożądane podczas 6 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs FLU/SAL 250/50 i TIO/OLO vs FLU/SAL 500/50 (ENERGITO) .....	179
Tabela 118. Zdarzenia niepożądane zakończone zgonem podczas 6 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs FLU/SAL 250/50 i TIO/OLO vs FLU/SAL 500/50 (ENERGITO) .....	180
Tabela 119. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u >3% pacjentów ogółem podczas 6 tyg. okresu leczenia; TIO/OLO vs FLU/SAL 250/50 i TIO/OLO vs FLU/SAL 500/50 (ENERGITO) .....	180
Tabela 120. Strategia wyszukiwania w bazie CRD (badania wtórne).....	198
Tabela 121. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed .....	199
Tabela 122. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane.....	206
Tabela 123. Strategia wyszukiwania w bazie Embase .....	209
Tabela 124. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Vogelmeier 2008) .....	285
Tabela 125. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Tashkin 2009) .....	287
Tabela 126. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Aaron 2007).....	289
Tabela 127. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (INTRUST 1) .....	291
Tabela 128. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (INTRUST 2) .....	294
Tabela 129. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Hoshino 2014) .....	296
Tabela 130. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Cazzola 2007) .....	298
Tabela 131. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (INSPIRE) .....	299
Tabela 132. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (SCO40034).....	302
Tabela 133. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Hoshino 2013) .....	304
Tabela 134. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji.....	305
Tabela 135. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (SHINE) .....	307
Tabela 136. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (SPARK) .....	311
Tabela 137. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (CQVA149A2339) .....	315
Tabela 138. Charakterystyka badania kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Decramer 2014a) .....	317
Tabela 139. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Decramer 2014b) .....	320
Tabela 140. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Maleki-Yazdi 2014) .....	323

Tabela 141. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>ILLUMINATE</i> ) .....	325
Tabela 142. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>LANTERN</i> ) .....	329
Tabela 143. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>Hoshino 2015</i> ) .....	332
Tabela 144. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>QUANTIFY</i> ) .....	334
Tabela 145. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>Singh 2015</i> ) .....	338
Tabela 146. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>Donohue 2015a</i> ) .....	340
Tabela 147. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>Donohue 2015b</i> ) .....	343
Tabela 148. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>DB2116961</i> ) .....	345
Tabela 149. FEV <sub>1</sub> trough .....	348
Tabela 150. FVCtrough .....	350
Tabela 151. Nasilenie duszności wg wskaźnika TDI .....	351
Tabela 152. Poprawa oceny stopnia duszności w skali TDI .....	353
Tabela 153. Zużycie leków ratunkowych w ciągu dnia .....	353
Tabela 154. Zużycie leków ratunkowych w ciągu nocy .....	354
Tabela 155. Zużycie leków ratunkowych w ciągu doby .....	354
Tabela 156. Jakości życia w skali SGRQ (ogółem) .....	356
Tabela 157. Poprawa jakości życia w skali SGRQ istotna klinicznie .....	358
Tabela 158. Zaostrzeń POChP w przeliczeniu na pacjenta w ciągu roku .....	359
Tabela 159. Liczba pacjentów z zaostrzeniem POChP w ciągu roku .....	359
Tabela 160. Utrata pacjentów z badania ogółem oraz powodu zdarzeń niepożądanych (12 tygodni) .....	359
Tabela 161. Utrata pacjentów z badania ogółem oraz powodu zdarzeń niepożądanych (52 tygodnie) .....	360
Tabela 162. Zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane, poważne zdarzenia niepożądane (12 tygodni) .....	361
Tabela 163. Zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane (52 tygodnie) .....	362
Tabela 164. Poszczególne zdarzenia niepożądane – zapalenie nosa i gardła, infekcje górnych dróg oddechowych, bóle głowy, POChP, duszności, kaszel, bóle pleców (12 tygodni) .....	363
Tabela 165. Poszczególne zdarzenia niepożądane – infekcje i zakażenia ogółem, zaburzenia układu nerwowego ogółem, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem, zapalenie nosa i gardła, infekcje górnych dróg oddechowych, bóle głowy, POChP, duszności, kaszel, bóle pleców, grypa, nadciśnienie tętnicze (52 tygodnie) .....	366
Tabela 166. FEV <sub>1</sub> trough .....	368
Tabela 167. FVC trough .....	368
Tabela 168. Nasilenie duszności wg TDI .....	369
Tabela 169. Klinicznie istotna poprawa wskaźnika TDI .....	369
Tabela 170. Zużycie leków ratunkowych w ciągu dnia .....	369
Tabela 171. Zużycie leków ratunkowych w ciągu nocy .....	370
Tabela 172. Zużycie leków ratunkowych w ciągu doby .....	370



Tabela 173. Jakość życia wg SGRQ.....	371
Tabela 174. Poprawa jakości życia w skali SGRQ istotna klinicznie .....	371
Tabela 175. Zaostrzenia POChP ogółem .....	372
Tabela 176. Zaostrzenia ogółem, umiarkowane/poważne, poważne.....	372
Tabela 177. Utrata pacjentów z badania ogółem.....	373
Tabela 178. Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych .....	373
Tabela 179. Zdarzenia niepożądane ogółem.....	374
Tabela 180. Zgony .....	374
Tabela 181. Ciężkie zdarzenia niepożądane .....	375
Tabela 182. Poważne zdarzenia niepożądane .....	375
Tabela 183. Poszczególne zdarzenia niepożądane - zapalenie nosa i gardła, infekcje górnych dróg oddechowych oraz bóle głowy (12 tyg.) .....	376
Tabela 184. Poszczególne zdarzenia niepożądane - POChP, duszności, kaszel oraz bóle pleców (12 tyg.).....	376
Tabela 185. Poszczególne zdarzenia niepożądane - zapalenie nosa i gardła, infekcje górnych dróg oddechowych oraz bóle głowy (52 tyg.) .....	377
Tabela 186. Poszczególne zdarzenia niepożądane - POChP, duszności, kaszel oraz bóle pleców (52 tyg.).....	377
Tabela 187. Poszczególne zdarzenia niepożądane .....	378
Tabela 188. FEV <sub>1</sub> trough - wyniki porównania pośredniego (po uwzględnieniu badań <i>ARISE, LANTERN</i> ) .....	378
Tabela 189. FVC trough - wyniki porównania pośredniego (po uwzględnieniu badań <i>ARISE, LANTERN</i> ) .....	379
Tabela 190. Nasilenie duszności wg TDI – wyniki porównania pośredniego (po uwzględnieniu badania <i>LANTERN</i> ) .....	379
Tabela 191. Zużycie leków ratunkowych w ciągu doby – wyniki porównania pośredniego (po uwzględnieniu badania <i>LANTERN</i> ) .....	380
Tabela 192. Utrata pacjentów z badania ogółem – wyniki porównania pośredniego (po uwzględnieniu badań <i>Hoshino 2015, ARISE</i> ) .....	380
Tabela 193. Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych - wyniki porównania pośredniego (po uwzględnieniu badania <i>ARISE</i> ) .....	380
Tabela 194. Zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zgony - wyniki porównania pośredniego (po uwzględnieniu badania <i>ARISE</i> ).....	381
Tabela 195. Poszczególne zdarzenia niepożądane (infekcje i zakażenia ogółem, zaburzenia układu nerwowego ogółem, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem) - wyniki porównania pośredniego (po uwzględnieniu badania <i>ARISE</i> ) .....	381
Tabela 196. Poszczególne zdarzenia niepożądane (zapalenie nosa i gardła, infekcje górnych dróg oddechowych, POChP, bóle głowy) - wyniki porównania pośredniego (po uwzględnieniu badania <i>ARISE</i> ) .....	382
Tabela 197. Charakterystyka punktów końcowych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim .....	384
Tabela 198. Opis skali <i>Jadad</i> .....	389
Tabela 199. Ocena w skali <i>Jadad (TONADO1)</i> .....	389
Tabela 200. Ocena w skali <i>Jadad (TONADO2)</i> .....	389
Tabela 201. Ocena w skali <i>Jadad (OTEMTO1)</i> .....	390
Tabela 202. Ocena w skali <i>Jadad (OTEMTO2)</i> .....	390
Tabela 203. Ocena w skali <i>Jadad (Vogelmeier 2008)</i> .....	391
Tabela 204. Ocena w skali <i>Jadad (Tashkin 2009)</i> .....	391
Tabela 205. Ocena w skali <i>Jadad (Aaron 2007)</i> .....	392
Tabela 206. Ocena w skali <i>Jadad (INTRUST-1)</i> .....	392

Tabela 207. Ocena w skali <i>Jadad</i> ( <i>INTRUST-2</i> ) .....	392
Tabela 208. Ocena w skali <i>Jadad</i> ( <i>Hoshino 2014</i> ).....	393
Tabela 209. Ocena w skali <i>Jadad</i> ( <i>Cazzola 2007</i> ).....	393
Tabela 210. Ocena w skali <i>Jadad</i> ( <i>INSPIRE</i> ).....	394
Tabela 211. Ocena w skali <i>Jadad</i> ( <i>SCO40034</i> ) .....	394
Tabela 212. Ocena w skali <i>Jadad</i> ( <i>Hoshino 2013</i> ).....	394
Tabela 213. Ocena w skali <i>Jadad</i> ( <i>ARISE</i> ).....	395
Tabela 214. Ocena w skali <i>Jadad</i> ( <i>SHINE</i> ) .....	395
Tabela 215. Ocena w skali <i>Jadad</i> ( <i>SPARK</i> ).....	396
Tabela 216. Ocena w skali <i>Jadad</i> ( <i>CQVA149A2339</i> ) .....	396
Tabela 217. Ocena w skali <i>Jadad</i> ( <i>Decramer 2014a</i> ) .....	397
Tabela 218. Ocena w skali <i>Jadad</i> ( <i>Decramer 2014b</i> ) .....	397
Tabela 219. Ocena w skali <i>Jadad</i> ( <i>Maleki-Yazdi 2014</i> ) .....	398
Tabela 220. Ocena w skali <i>Jadad</i> ( <i>ILLUMINATE</i> ) .....	398
Tabela 221. Ocena w skali <i>Jadad</i> ( <i>Hoshino 2015</i> ).....	398
Tabela 222. Ocena w skali <i>Jadad</i> ( <i>QUANTIFY</i> ) .....	399
Tabela 223. Ocena w skali <i>Jadad</i> ( <i>LANTERN</i> ) .....	399
Tabela 224. Ocena w skali <i>Jadad</i> ( <i>Singh 2015</i> ).....	400
Tabela 225. Ocena w skali <i>Jadad</i> ( <i>Donohue 2015a</i> ) .....	400
Tabela 226. Ocena w skali <i>Jadad</i> ( <i>Donohue 2015b</i> ) .....	400
Tabela 227. Ocena w skali <i>Jadad</i> ( <i>DB2116961</i> ) .....	401
Tabela 228. Ocena w skali <i>Jadad</i> ( <i>ENERGITO</i> ).....	401

## 15. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FEV <sub>1</sub> <i>trough</i> po 12 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2) .....	213
Wykres 2. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FEV <sub>1</sub> <i>trough</i> po 24 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2) .....	213
Wykres 3. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FEV <sub>1</sub> <i>trough</i> po 52 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2) .....	214
Wykres 4. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FEV <sub>1</sub> <i>peak</i> 0-3 po 12 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2) .....	214
Wykres 5. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FEV <sub>1</sub> <i>peak</i> 0-3 po 24 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2) .....	215
Wykres 6. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FEV <sub>1</sub> <i>peak</i> 0-3 po 52 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2) .....	215
Wykres 7. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FEV <sub>1</sub> AUC0-3 po 12 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2) .....	216
Wykres 8. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FEV <sub>1</sub> AUC0-3 po 24 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2) .....	216
Wykres 9. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FEV <sub>1</sub> AUC0-3 po 52 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2) .....	217
Wykres 10. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FVC <i>trough</i> po 12 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2) .....	217
Wykres 11. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FVC <i>trough</i> po 24 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2) .....	218
Wykres 12. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FVC <i>trough</i> po 52 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2) .....	218
Wykres 13. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FVC <i>peak</i> 0-3 po 12 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2) .....	219
Wykres 14. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FVC <i>peak</i> 0-3 po 24 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2) .....	219
Wykres 15. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FVC <i>peak</i> 0-3 po 52 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2) .....	220
Wykres 16. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FVC AUC0-3 po 12 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2) .....	220
Wykres 17. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FVC AUC0-3 po 24 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2) .....	221
Wykres 18. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FVC AUC0-3 po 52 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2) .....	221
Wykres 19. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego nasilenie duszności według wskaźnikach TDI po 12 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2) .....	222
Wykres 20. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego TDI po 24 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2) .....	222
Wykres 21. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego TDI po 52 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2) .....	223
Wykres 22. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia poprawy parametru TDI po 12 tygodniach leczenia (OTEMTO1, OTEMTO2) .....	223
Wykres 23. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia poprawy parametru TDI po 24 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2) .....	224

Wykres 24. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego: stosowanie leków ratunkowych w ciągu dnia po 12 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2) .....	224
Wykres 25. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego: stosowanie leków ratunkowych w ciągu dnia po 24 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2) .....	225
Wykres 26. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego: stosowanie leków ratunkowych w ciągu dnia po 52 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2) .....	225
Wykres 27. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego: stosowanie leków ratunkowych w ciągu nocy po 12 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2) .....	226
Wykres 28. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego: stosowanie leków ratunkowych w ciągu nocy po 24 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2) .....	226
Wykres 29. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego: stosowanie leków ratunkowych w ciągu nocy po 52 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2) .....	227
Wykres 30. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego: stosowanie leków ratunkowych w ciągu doby po 12 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2) .....	227
Wykres 31. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego: stosowanie leków ratunkowych w ciągu doby po 24 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2) .....	228
Wykres 32. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego: stosowanie leków ratunkowych w ciągu doby po 52 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2) .....	228
Wykres 33. Metaanaliza różnicy średnich końcowych dla punktu końcowego SGRQ po 12 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2) .....	229
Wykres 34. Metaanaliza różnicy średnich końcowych dla punktu końcowego SGRQ po 24 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2) .....	229
Wykres 35. Metaanaliza różnicy średnich końcowych dla punktu końcowego SGRQ po 52 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2) .....	230
Wykres 36. Metaanaliza różnicy średnich końcowych dla punktu końcowego SGRQ (ocena objawów) po 12 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2).....	230
Wykres 37. Metaanaliza różnicy średnich końcowych dla punktu końcowego SGRQ (ocena objawów) po 24 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2).....	231
Wykres 38. Metaanaliza różnicy średnich końcowych dla punktu końcowego SGRQ (ocena objawów) po 52 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2).....	231
Wykres 39. Metaanaliza różnicy średnich końcowych dla punktu końcowego SGRQ (ocena aktywności) po 12 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2).....	232
Wykres 40. Metaanaliza różnicy średnich końcowych dla punktu końcowego SGRQ (ocena aktywności) po 24 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2).....	232
Wykres 41. Metaanaliza różnicy średnich końcowych dla punktu końcowego SGRQ (ocena aktywności) po 52 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2).....	233
Wykres 42. Metaanaliza różnicy średnich końcowych dla punktu końcowego SGRQ (ocena wpływu na życie) po 12 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2).....	233
Wykres 43. Metaanaliza różnicy średnich końcowych dla punktu końcowego SGRQ (ocena wpływu na życie) po 24 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2).....	234
Wykres 44. Metaanaliza różnicy średnich końcowych dla punktu końcowego SGRQ (ocena wpływu na życie) po 52 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2).....	234
Wykres 45. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia poprawy jakości życia po 12 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2) .....	235
Wykres 46. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia poprawy jakości życia po 24 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2) .....	235
Wykres 47. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego zaostrzenia ogółem (TONADO1, TONADO2) .	236
Wykres 48. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego umiarkowane/poważne zaostrzenia (TONADO1, TONADO2) .....	236

Wykres 49. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego poważne zaostrzenia (TONADO1, TONADO2)	237
Wykres 50. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: pacjenci z zaostrzeniami ogółem (TONADO1, TONADO2)	237
Wykres 51. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: pacjenci z zaostrzeniami umiarkowanymi/poważnymi (TONADO1, TONADO2)	238
Wykres 52. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: pacjenci z zaostrzeniami poważnymi (TONADO1, TONADO2)	238
Wykres 53. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: przyjęcie <80% dawek po 12 tygodniach (OTEMTO1, OTEMTO2)	239
Wykres 54. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: przyjęcie <80% dawek po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2)	239
Wykres 55. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: przyjęcie 80-100% dawek po 12 tygodniach (OTEMTO1, OTEMTO2)	240
Wykres 56. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: przyjęcie 80-100% dawek po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2)	240
Wykres 57. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego compliance po 12 tygodniach (OTEMTO1, OTEMTO2)	241
Wykres 58. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego compliance po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2)	241
Wykres 59. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem po 12 tygodniach (OTEMTO1, OTEMTO2)	242
Wykres 60. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych po 12 tygodniach (OTEMTO1, OTEMTO2)	242
Wykres 61. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: zdarzenia niepożądane ogółem po 12 tygodniach (OTEMTO1, OTEMTO2)	243
Wykres 62. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - po 12 tygodniach (OTEMTO1, OTEMTO2)	243
Wykres 63. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia po 12 tygodniach (OTEMTO1, OTEMTO2)	244
Wykres 64. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: zgony (OTEMTO1, OTEMTO2)	244
Wykres 65. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: ciężkie zdarzenia niepożądane (OTEMTO1, OTEMTO2)	245
Wykres 66. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: poważne zdarzenia niepożądane (OTEMTO1, OTEMTO2)	245
Wykres 67. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: infekcje i zakażenia ogółem po 12 tygodniach (OTEMTO1, OTEMTO2)	246
Wykres 68. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: zapalenie nosa i gardła po 12 tygodniach (OTEMTO1, OTEMTO2)	246
Wykres 69. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: infekcje dróg oddechowych po 12 tygodniach (OTEMTO1, OTEMTO2)	247
Wykres 70. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: zapalenie oskrzeli po 12 tygodniach (OTEMTO1, OTEMTO2)	247
Wykres 71. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: zaburzenia układu nerwowego ogółem po 12 tygodniach (OTEMTO1, OTEMTO2)	248
Wykres 72. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: bóle głowy po 12 tygodniach (OTEMTO1, OTEMTO2)	248
Wykres 73. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: zaburzenia naczyniowe po 12 tygodniach (OTEMTO1, OTEMTO2)	249



Wykres 74. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: nadciśnienie tętnicze po 12 tygodniach (OTEMTO1, OTEMTO2) .....	249
Wykres 75. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem po 12 tygodniach (OTEMTO1, OTEMTO2) .....	250
Wykres 76. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: POChP po 12 tygodniach (OTEMTO1, OTEMTO2) .....	250
Wykres 77. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia duszności po 12 tygodniach (OTEMTO1, OTEMTO2).....	251
Wykres 78. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia kaszlu po 12 tygodniach (OTEMTO1, OTEMTO2) .....	251
Wykres 79. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej ogółem po 12 tygodniach (OTEMTO1, OTEMTO2) .....	252
Wykres 80. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia bólu pleców po 12 tygodniach (OTEMTO1, OTEMTO2).....	252
Wykres 81. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: utrata pacjentów z badania ogółem po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2) .....	253
Wykres 82. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2) .....	253
Wykres 83. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia punktu końcowego: zdarzenia niepożądane ogółem po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2) .....	254
Wykres 84. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem po 52 .....	254
Wykres 85. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2) .....	255
Wykres 86. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia zgonów po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2) .....	255
Wykres 87. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2) .....	256
Wykres 88. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2) .....	256
Wykres 89. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do upośledzenia .....	257
Wykres 90. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych wymagających hospitalizacji (TONADO1, TONADO2) .....	257
Wykres 91. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych przedłużających hospitalizację po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2) .....	258
Wykres 92. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia innych zdarzeń niepożądanych po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2) .....	258
Wykres 93. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2) .....	259
Wykres 94. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia poważnych zaostrzeń POChP po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2) .....	259
Wykres 95. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia poważnego zapalenia płuc po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2) .....	260
Wykres 96. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia infekcji i zakażeń ogółem po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2) .....	260
Wykres 97. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia zapalenia nosa i gardła po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2) .....	261
Wykres 98. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2) .....	261
Wykres 99. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia zapalenia płuc po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2) .....	262
Wykres 100. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia zapalenia oskrzeli po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2) ....	262
Wykres 101. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia grypy po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2).....	263



<b>Wykres 102. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia infekcji dróg moczowych po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2) .....</b>	<b>263</b>
<b>Wykres 103. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia zaburzeń układu nerwowego ogółem po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2) .....</b>	<b>264</b>
<b>Wykres 104. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia bólu głowy po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2) .....</b>	<b>264</b>
<b>Wykres 105. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2) .....</b>	<b>265</b>
<b>Wykres 106. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia zaostrzeń POChP po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2) .....</b>	<b>265</b>
<b>Wykres 107. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia duszności po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2) .....</b>	<b>266</b>
<b>Wykres 108. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia kaszlu po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2) .....</b>	<b>266</b>
<b>Wykres 109. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia zaburzeń żołądka i jelit ogółem po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2) .....</b>	<b>267</b>
<b>Wykres 110. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia biegunki po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2) .....</b>	<b>267</b>
<b>Wykres 111. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej ogółem po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2) .....</b>	<b>268</b>
<b>Wykres 112. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia bólu pleców po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2) .....</b>	<b>268</b>
<b>Wykres 113. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania ogółem po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2) .....</b>	<b>269</b>
<b>Wykres 114. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia bólu w klatce piersiowej po 52 tygodniach (TONADO1, TONADO2) .....</b>	<b>269</b>
<b>Wykres 115. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) .....</b>	<b>388</b>