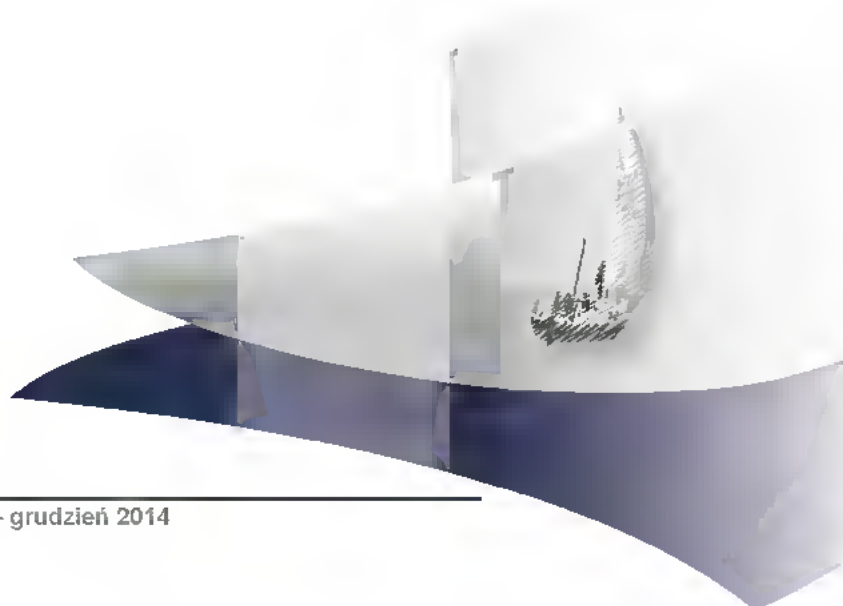
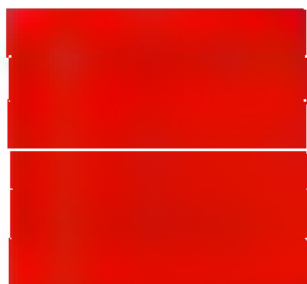


ANALIZA KLINICZNA

ANORO ELLIPTA W LECZENIU PRZEWLEKŁEJ OBTURACYJNEJ CHOROBY PŁUC

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono:

Analiza Problemu Decyzyjnego: 11 sierpień 2014 r. Dokument podlegał aktualizacji w zakresie: statusu rejestracyjnego i refundacyjnego, rekomendacji finansowych oraz aktualnej praktyki 16 października 2014 r., a następnie w zakresie statusu rejestracyjnego i refundacyjnego 3 listopada 2014 r.

Analiza Kliniczna: 15 październik 2014 r. Dokument podlegał aktualizacji w zakresie dostępności dowodów naukowych 4–5 grudnia 2014 r.

Kierownik projektu:

[REDAKTOWANE]

Autorzy:

[REDAKTOWANE]

opis problemu zdrowotnego, analiza wytycznych praktyki klinicznej, analiza sposobów finansowania, uzasadnienie wyboru komparatorów, definiowanie problemu decyzyjnego, weryfikacja strategii wyszukiwania, kwalifikowanie badań do analizy klinicznej, obliczenia metodą MTC, opis wyników, wnioski końcowe, ograniczenia, dyskusja

[REDAKTOWANE]

analiza statusu rejestracyjnego i refundacyjnego, charakterystyka interwencji, wyszukiwanie rekomendacji finansowych, opracowanie strategii wyszukiwania, przeszukanie baz informacji medycznych, przeszukanie stron producentów leków, kwalifikowanie badań do analizy klinicznej

[REDAKTOWANE]

opis problemu zdrowotnego, analiza rzeczywistej praktyki klinicznej, poszerzona analiza bezpieczeństwa, analiza efektywności rzeczywistej, opis opracowań wtórnych, obliczenia

[REDAKTOWANE]

analiza statusu rejestracyjnego i refundacyjnego, charakterystyka interwencji, analiza sposobów finansowania

[REDAKTOWANE]

ekstrakcja danych z badań klinicznych, obliczenia

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń:

[REDAKTOWANE]

Kontrola obliczeń MTC:

[REDAKTOWANE]

Korekta językowa:

[REDAKTOWANE]

Kontrola merytoryczna:

[REDAKTOWANE]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

GSK Services Sp.z o.o
Rzymowskiego 53
02-697 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDAKTOWANE]

SPIS TREŚCI

KLUCZOWE INFORMACJE	12
STRESZCZENIE	14
1. WSTĘP	18
1.1. Cel analizy klinicznej.....	18
1.2. Uzasadnienie celu analizy	18
1.3. Definiowanie problemu decyzyjnego	19
2. PROBLEM ZDROWOTNY	20
2.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc	20
2.1.1. Definicja	20
2.1.2. Epidemiologia	20
2.1.3. Etiopatogeneza	26
2.1.4. Obraz kliniczny.....	27
2.1.5. Rozpoznanie i ocena zaawansowania choroby	27
2.1.6. Leczenie.....	29
2.2. <i>Compliance</i> w terapii POChP	31
2.3. Mierniki skuteczności terapii w POChP	32
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	34
3.1. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu POChP	34
3.2. Status rejestracyjny opcji terapeutycznych stosowanych w POChP.....	38
3.3. Finansowanie terapii i status refundacyjny	39
3.4. Rekomendacje finansowe agencji HTA	40
3.5. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	46
3.6. Uzasadnienie wyboru komparatorów	48
3.7. Definiowanie problemu decyzyjnego	51
4. CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH INTERWENCJI	53
4.1. LAMA/LABA	53
4.1.1. Bromek umeklidynium / wilanterol (Anoro Elipta, Laventair Elipta).....	53
4.1.2. Indakaterol / bromek glikopironium (Ultibro Breezhaler, Xoterna Breezhaler, Ulunar Breezhaler)	54
4.2. LAMA.....	55

4.2.1.	Bromek tiotropium (Spiriva HandiHaler).....	55
4.3.	LABA.....	55
4.3.1.	Formoterol (Atimos, Diffumax Easyhaler, Foradil, Foramed, Forastmin, Formoterol Easyhaler, Oxis Turbuhaler, Oxodil, Oxodil PPH, Zafiron, Zomexil).....	55
4.3.2.	Indakaterol (Hirobriz Breezhaler, Onbrez Breezhaler, Oslif Breezhaler).....	56
4.3.3.	Salmeterol (Pulmoterol, Pulveril, Serevent (Salmetik), Serevent Dysk, Solovent).....	57
4.4.	ICS/LABA.....	58
4.4.1.	Flutykazonu propionian / salmeterol (Asaris, Salmex, Seretide, Seretide Dysk).....	58
5.	METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ.....	60
5.1.	Kryteria włączenia i wykluczenia.....	60
5.1.1.	Kryteria włączenia.....	60
5.1.2.	Kryteria wykluczenia.....	61
5.2.	Wyszukiwanie badań klinicznych.....	62
5.2.1.	Strategia wyszukiwania.....	62
5.2.2.	Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej.....	63
5.2.3.	Selekcja odnalezionych publikacji.....	64
5.2.4.	Charakterystyka i ocena wiarygodności odnalezionych publikacji.....	64
5.3.	Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	65
5.4.	Analiza statystyczna wyników.....	65
5.4.1.	Porównanie bezpośrednie.....	65
5.4.2.	Porównanie pośrednie.....	66
5.5.	Analiza homogeniczności badań klinicznych.....	67
5.6.	Ocena siły dowodów naukowych.....	67
6.	WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH.....	68
6.1.	Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej.....	68
6.2.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej.....	69
6.2.1.	Metodyka.....	70
6.2.2.	Populacja.....	73
6.2.3.	Komparatory.....	75
6.2.4.	Dawkowanie.....	76
6.2.5.	Punkty końcowe.....	79
6.2.6.	Podsumowanie.....	82
7.	WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ.....	84
7.1.	Porównanie bezpośrednie.....	84
7.1.1.	UMEC/VI (55/22) z TIO (10).....	84
7.1.2.	UMEC/VI (55/22) z FP/SAL (1000/100).....	99

7.2. Porównanie pośrednie	103
7.2.1. UMEC/VI (55/22) vs LABA + LAMA	103
7.3. Podsumowanie.....	107
8. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI RZECZYWISTEJ	108
8.1. Przestrzeganie zaleceń lekarskich w świetle konsekwencji klinicznych u pacjentów z POChP	108
Wyniki badania Toy 2011	108
8.2. Inhalator Elipta w ocenie pacjentów.....	110
9. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	116
9.1. Alerty bezpieczeństwa	116
9.1.1. TIO.....	116
9.1.2. FP/SAL.....	117
9.2. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych.....	117
9.3. Bezpieczeństwo terapii UMEC/VI na podstawie badań długookresowych.....	122
10. ANALIZA PRZEŻYCIA CAŁKOWITEGO U PACJENTÓW Z POChP	127
10.1. Śmiertelność w POChP.....	127
10.2. Wpływ farmakoterapii na przeżycie całkowite u pacjentów z POChP.....	129
10.3. Podsumowanie.....	131
11. DODATKOWE DANE NT. WYTRZYMAŁOŚCI SPRAWNOŚCIOWEJ	132
12. OPRACOWANIA WTÓRNE.....	136
13. WNIOSKI	139
14. OGRANICZENIA.....	140
15. DYSKUSJA	141
16. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ZE WZGLĘDU NA WYMOGI ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU	147
17. BIBLIOGRAFIA	148
18. SPIS TABEL	161
19. SPIS WYKRESÓW	164
20. SPIS RYSUNKÓW	165

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse event</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ARFORM	Arformoterol
ARISE	Akronim badania klinicznego (<i>Long Term Safety and Tolerability of QVA149 Versus Tiotropium in Japanese Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)</i>)
AUC	Pole pod krzywą (<i>Area under curve</i>)
BAKL	Bromek aklidyny (<i>Aclidinium bromide</i>)
bd	Brak danych
BD	Bronchodilatator
BDP	Dipropionian beklometazonu (<i>Beclometasone dipropionate</i>)
BGLY	Bromek glikopironium (<i>Glycopyrronium bromide</i>)
BID	Dwa razy na dobę (<i>łac. Bis in die</i>)
BUD	Budezonid (<i>Budesonide</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CAT	Test oceny POChP (<i>COPD Assessment Test</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
d	Dzień

DPI	Inhalator proszkowy (<i>Dry powder inhaler</i>)
EKG	Elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i>)
ENLIGHTEN	Akronim badania klinicznego (<i>Safety and efficacy of dual bronchodilation with QVA149 in COPD patients</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FEV1	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (<i>Forced expiratory volume in 1 second</i>)
FF	Furoinian flutykazonu (<i>Fluticasone furoate</i>)
FORM	Formoterol
FP	Proponian flutykazonu (<i>Fluticasone propionate</i>)
FU	Okres follow-up (<i>Follow-up</i>)
FVC	Natężona pojemność życiowa (<i>Forced vital capacity</i>)
G / GRADE	Skala do oceny siły dowodów naukowych (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
GLY	Glikopironium (<i>Glycopyrronium</i>)
GOLD	Światowa Inicjatywa Zwalczania POChP (<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
H2H	Porównanie bezpośrednie (<i>Head to head</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>High Authority on Health</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)

IC	Pojemność wdechowa (<i>Inspiratory capacity</i>)
ICS	Glikokortykosteroidy wziewne (<i>Inhaled corticosteroids</i>)
INDA	Indakaterol (<i>Indacaterol</i>)
INTRUST-1/ INTRUST-2	Akronim badania klinicznego (<i>Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone</i>)
iPDE-4	Inhibitor fosfodiesterazy 4 (<i>Phosphodiesterase-4 inhibitor</i>)
IPRA	Ipratropium
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat Analysis</i>)
LABA	Długo działający β_2 -agoniści (<i>Long-acting β_2-agonists</i>)
LAMA	Długo działający antagoniści receptorów muskarynowych (<i>Long-acting muscarinic antagonists</i>)
LSM	Średnia najmniejszych kwadratów (<i>Least square mean</i>)
MHRA	Brytyjska Agencja ds. Leków i Produktów Medycznych (<i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention to Treat Analysis</i>)
mMRC	Skala nasilenia duszności MRC (<i>modified Medical Research Council Dyspnea Scale</i>)
MOM	Mometazon (<i>Mometasone</i>)
MTC	Metoda porównania pośredniego MTC (<i>Mixed Treatment Comparison</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
ND	Nie dotyczy

NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (<i>Number Needed To Treat</i>)
NS	Wynik/różnica nieistotna statystycznie
OCS	Doustne glikokortykosteroidy (<i>Oral corticosteroids</i>)
OI	Okres interwencji
OR	Iloraz szans (<i>Odds ratio</i>)
p	Prawdopodobieństwo popełnienia błędu I rodzaju (<i>Probability</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PEF	Szczytowy przepływ wydechowy (<i>Peak expiratory flow</i>)
PICO	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PLC	Placebo
pMDI	Inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (<i>Pressurized metered dose inhaler</i>)
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
PP	Analiza zgodna z protokołem (<i>Per Protocol</i>)
PTChP	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
QD	Raz na dobę (<i>fac. quaque die</i>)
QUANTIFY	Akronim badania klinicznego (<i>The effect of QVA149 on health related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease</i>)

RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk difference</i>)
RI	Okres wstępny (<i>Run-in</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>relative Risk</i>)
SABA	Krótko działający β_2 -agoniści (<i>Short-acting β_2-agonists</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious adverse event</i>)
SAL	Salmeterol
SAMA	Krótko działający antagoniści receptorów muskarynowych (<i>Short-acting muscarinic antagonists</i>)
SCS	Systemowe glikokortykosteroidy (<i>Systemic corticosteroids</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (<i>Standard error</i>)
s-FEV1	Seria pomiarów FEV1 (<i>serial FEV1</i>)
SGRQ	Kwestionariusz oceny jakości życia u pacjentów z obturacją dróg oddechowych (<i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>)
SHINE	Akronim badania klinicznego (<i>Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy</i>)
SMC	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicines Consortium</i>)
SOBDA	Skala oceny duszności podczas wykonywania codziennych czynności (<i>Shortness of Breath with Daily Activities questionnaire</i>)
SPARK	Akronim badania klinicznego (<i>Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium</i>)
TDI	Skala nasilenia duszności (<i>Transition Dyspnea Index</i>)

t-FEV1	Wartość FEV1 mierzona przed podaniem leku (<i>through FEV1</i>)
TH	Test heterogeniczności
TIO	Tiotropium
UMEC	Bromek umeklidyny (<i>Umeclidinium bromide</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VI	Wilanterol (<i>Vilanterol</i>)
W	Okres wymywania (<i>Wash-out</i>)
w.n.	Wartość należna
WMD	Średnia ważona różnica (<i>Weighted Mean Difference</i>)

KLUCZOWE INFORMACJE

Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Anoro Ellipta (preparatu złożonego z bromku umeklidyniowego oraz wilanterolu – UMEC/VI), stosowanego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Anoro Ellipta porównywano względem aktualnie zalecanych i stosowanych opcji terapeutycznych, tj. tiotropium - TIO (grupa LAMA), propionianu flutykazonu i salmeterolu w postaci preparatu złożonego FP/SAL (grupa ICS/LABA), indakaterolu/glikopironium - INDA/GLY (grupa LABA/LAMA) oraz terapii złożonej, w której poszczególne substancje podawane są z oddzielnego inhalatora: tiotropium i formoterolu, tiotropium i salmeterolu oraz tiotropium i indakaterolu - odpowiednio TIO + FORM, TIO + SAL, TIO + INDA (grupa LABA + LAMA).

Wyniki analizy skuteczności klinicznej

- W porównaniu bezpośrednim **wykazano istotną statystycznie przewagę UMEC/VI (55/22) nad TIO (10) w zakresie poprawy czynności płuc** mierzonej parametrami: t-FEV1, wm FEV1 (AUC 0-6 godz.), p-FEV1, t-FVC, AM PEF, a także odsetkiem pacjentów doświadczających efektu bronchodylatoryjnego (wzrost wartości t-FEV1 o ≥ 100 ml względem wartości wyjściowych), **poprawę jakości życia**, wyrażonej jako zmiana wyniku ogólnego w skali SGRQ, a także jako zmiana wyniku poszczególnych komponent skali SGRQ, takich jak: objawy, aktywność oraz wpływ. Ponadto, **istotną statystycznie przewagę UMEC/VI (55/22) obserwowano w zakresie poprawy kontroli objawów choroby**, tj.: zmniejszenia odsetka pacjentów doświadczających zaostrzenia choroby, zmniejszenia zużycia terapii ratunkowej oraz zwiększenia odsetka 24-godzinnych okresów bez terapii ratunkowej. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do pozostałych ocenianych punktów końcowych.
- W porównaniu bezpośrednim **wykazano istotną statystycznie przewagę UMEC/VI (55/22) nad FP/SAL (1000/100) w zakresie poprawy czynności płuc** mierzonej parametrami: t-FEV1, wm FEV1 (0–24 godz.), p-FEV1 (0–6 godz.), a także odsetkiem pacjentów doświadczających efektu bronchodylatoryjnego (wzrost wartości t-FEV1 o ≥ 100 ml względem wartości wyjściowych). Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do pozostałych ocenianych punktów końcowych.
- W porównaniu pośrednim **UMEC/VI (55/22) względem opcji terapeutycznych z grupy LABA + LAMA nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi opcjami terapeutycznymi w odniesieniu do większości analizowanych punktów końcowych**. Wyjątek pod tym względem stanowił parametr t-FVC, w przypadku którego wykazano istotną statystycznie przewagę UMEC/VI (55/22) nad INDA/GLY (85/43).

Wyniki analizy bezpieczeństwa

- **Terapia złożona UMEC/VI (55/22) cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa.** Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi (AE) raportowanymi podczas terapii UMEC/VI były zdarzenia typowe dla leków z grupy LABA/LAMA, np. zapalenie nosogardzieli i ból głowy.
- **Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych w większości przypadków nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy UMEC/VI (55/22) a TIO (10).** Wyjątek stanowiły infekcje dróg moczowych, które istotnie statystycznie rzadziej raportowano w grupie UMEC/VI niż TIO. Z kolei w grupie UMEC/VI (55/22) odnotowano zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia bólu głowy i infekcji dolnych dróg oddechowych.
- **Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz szczegółowych zdarzeń niepożądanych nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy UMEC/VI (55/22) a FP/SAL (1000/100).**
- **Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych w większości przypadków nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy UMEC/VI a opcjami terapeutycznymi z grupy LABA + LAMA.** Wyjątek stanowiły AE prowadzące do utraty z badania, które częściej raportowano w grupie UMEC/VI (55/22) niż w grupie INDA/GLY (85/43) i TIO + FORM (10/12-48), oraz infekcje dróg moczowych, które znamienne rzadziej raportowano w grupie UMEC/VI (55/22) niż INDA/GLY (85/43).

Wnioski

Anoro Ellipta – preparat złożony z grupy LABA/LAMA przeznaczony do stosowania raz na dobę - stanowi opcję terapeutyczną o udowodnionej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa. W populacji z POChP przyczynia się do poprawy czynności płuc, zwiększenia stopnia kontroli objawów choroby (np. redukcji zaostrzeń, zmniejszenia zapotrzebowania na terapię ratunkową) oraz poprawy jakości życia przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Anoro Eliipta (preparatu złożonego z bromku umeklidyniowego oraz wilanterolu – UMEC/VI), stosowanego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Anoro Eliipta porównywano względem aktualnie zalecanych i stosowanych opcji terapeutycznych, tj. tiotropium - TIO (grupa LAMA), propionianu flutykazonu i salmeterolu w postaci preparatu złożonego FP/SAL (grupa ICS/LABA), indakaterolu/glikopironium - INDA/GLY (grupa LABA/LAMA) oraz terapii złożonej, w której poszczególne substancje podawane są z oddzielnego inhalatora: tiotropium i formoterolu, tiotropium i salmeterolu oraz tiotropium i indakaterolu - odpowiednio TIO + FORM, TIO + SAL, TIO + INDA (grupa LABA + LAMA).

■ Metodyka

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne) w celu identyfikacji badań klinicznych bezpośrednio porównujących UMEC/VI z wybranymi komparatorami, a także prac oceniających poszczególne opcje ze wspólną grupą referencyjną. Poszukiwano randomizowanych (RCT) prób klinicznych.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej zidentyfikowano ogółem 2838 publikacji (w tym powtarzające się tytuły), z których do dalszej analizy zakwalifikowano 169 pozycji. Kryteria włączenia do analizy spełniło 18 badań RCT (81 publikacji).

Wśród 18 badań RCT 8 prac zawierało porównanie bezpośrednie: UMEC/VI (55/22) z PLC (4 RCT), UMEC/VI (55/22) z TIO (10) (3 RCT) oraz UMEC/VI (55/22) z FP/SAL (1000/100) (1 RCT) w populacji docelowej. Pozostałe badania dotyczyły komparatorów. Większość odnalezionych badań RCT została przeprowadzona w schemacie grup równoległych, w większości przypadków z zachowaniem podwójnego zaślepienia. Wiarygodność metodologiczna prac oceniana w skali Jadad znalazła się w przedziale od niskiej do bardzo dobrej (2–5 pkt na 5 możliwych). Najczęstszą przyczyną obniżenia punktacji były brak opisu metody randomizacji i/lub zaślepienia.

■ Wyniki analizy klinicznej

Wyniki porównania bezpośredniego (UMEC/VI (55/22) vs TIO (10))

W porównaniu bezpośrednim wykazano istotną statystycznie przewagę UMEC/VI (55/22) nad TIO (10) w zakresie:

- **czynności płuc mierzonej parametrami:**
 - **t-FEV1 (12 tyg.:** WMD = 0,10 [0,08; 0,13]; **24 tyg.:** WMD = 0,10 [0,07; 0,12]);

- **wm FEV1 (AUC 0-6h)** (12 tyg.: WMD = 0,10 [0,07; 0,13]; 24 tyg.: WMD = 0,10 [0,07; 0,12]),
- **p-FEV1** (12 tyg.: MD = 0,09 [0,06; 0,13]; 24 tyg.: WMD = 0,09 [0,06; 0,12]),
- **t-FVC**, (12 tyg.: MD = 0,14 [0,09; 0,18]; 24 tyg.: WMD = 0,11 [0,07; 0,15]),
- **AM PEF** (24 tyg.: WMD = 15,36 [11,14; 19,59]),

Ponadto w grupie UMEC/VI (55/22) w porównaniu z TIO (10) obserwowano **wzrost odsetka pacjentów doświadczających wystąpienia efektu bronchodylatoryjnego**, zdefiniowanego jako wzrost wartości t-FEV1 o ≥ 100 ml względem wartości wyjściowych (12 tyg.: OR = 2,12 [1,62; 2,76], 24 tyg.: OR = 1,87 [1,54; 2,26]).

- **jakości życia, wyrażonej jako:**

- zmiana **wyniku ogólnego w skali SGRQ** (12 tyg.: MD = -2,09 [-3,45; -0,73]; 24 tyg.: WMD = -1,22 [-2,42; -0,03])
- zmiana wyniku dla poszczególnych **komponent skali SGRQ**:
 - **objawy** (12 tyg.: -3,14 [-5,66; -0,62]; 24 tyg.: -3,70 [-6,36; -1,04]),
 - **aktywność** (12 tyg.: -2,36 [-4,18; -0,54]; 24 tyg.: -2,12 [-4,12; -0,12]),
 - **wpływ** (12 tyg.: -1,83 [-3,51; -0,15]),
- **wzrost odsetka pacjentów doświadczających istotnej klinicznie poprawy w skali SGRQ** (12 tyg.: OR = 1,40 [1,07; 1,83]).

Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do odsetka pacjentów doświadczających istotnej klinicznie poprawy w skali SGRQ oraz zmiany wyniku ogólnego w skali EQ-5D po 24 tyg. terapii.

- **kontroli objawów choroby, wyrażonej jako:**

- **zmniejszenie odsetka pacjentów doświadczających zaostrzenia choroby** (24 tyg.: OR = 0,53 [0,28; 0,99] Maleki-Yazdi 2014 - ZEP117115),
- **zmniejszenie zużycia terapii ratunkowej** (24 tyg.: WMD = -0,53 [-0,74; -0,32]),
- **zwiększenie odsetka 24-godzinnych okresów bez terapii ratunkowej** (24 tyg.: WMD = 6,95 [3,55; 10,34]).

Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w odniesieniu do kontroli objawów choroby mierzonych skalą: SOBDA, CAT, a także duszności mierzonej skalą TDI.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wykazały, że częstość raportowanych zdarzeń niepożądanych (AE) nie różniła się istotnie statystycznie w porównaniu bezpośrednim UMEC/VI (55/22) względem TIO (10). Wyjątek pod tym względem stanowiły **infekcje dróg moczowych**, które istotnie statystycznie rzadziej raportowano w grupie UMEC/VI (55/22) (NNT_{24 tyg.} = 53 [29; 401]) oraz **ból głowy, jak również infekcje dolnych dróg oddechowych**, których zwiększone ryzyko obserwowano w grupie UMEC/VI (55/22) (odpowiednio NNH_{24 tyg.} = 33 [18; 211], NNH_{24 tyg.} = 84 [44; 915]).

Wyniki porównania bezpośredniego (UMEC/VI (55/22 vs FP/SAL (1000/100))

W porównaniu bezpośrednim wykazano istotną statystycznie przewagę UMEC/VI (55/22) nad FP/SAL (1000/100) w zakresie:

- **czynności płuc mierzonej parametrami:**

- **t-FEV1** (12 tyg.: MD = 0,09 [0,05; 0,12]),

- **wm FEV1 (0-24h) (12 tyg.:** MD = 0,08 [0,05; 0,11]),
- **p-FEV1 (0-6h) (12 tyg.:** MD = 0,10 [0,06; 0,13]).

Ponadto w grupie UMEC/VI (55/22) w porównaniu z FP/SAL (1000/100) obserwowano **wzrost odsetka pacjentów doświadczających wystąpienia efektu bronchodylatacyjnego**, zdefiniowanego jako wzrost wartości t-FEV1 o ≥ 100 ml względem wartości wyjściowych (12 tyg.: OR = 1,95 [1,43; 2,65]). W przypadku pozostałych punktów końcowych dotyczących skuteczności, w tym jakości życia oraz kontroli objawów choroby, stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

W analizie bezpieczeństwa nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami odnośnie do AE ogółem, AE związanych z leczeniem, AE prowadzących do utraty z badania, SAE ogółem i związanych z leczeniem. Ryzyko poszczególnych AE, z podziałem na rodzaj zdarzenia, również było porównywalne między grupami.

Wyniki porównania pośredniego (UMEC/VI (55/22) vs preparaty z grupy LABA + LAMA)

Wyniki analizy klinicznej dla porównania pośredniego UMEC/VI (55/22) względem opcji terapeutycznych z grupy LABA + LAMA (INDA/GLY, TIO + FORM, TIO + INDA) w populacji docelowej wykazały brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w odniesieniu do większości ocenianych punktów końcowych, w tym czynności płuc, jakości życia i kontroli objawów choroby. Wyjątek pod tym względem stanowił parametr t-FVC w przypadku, którego wykazano istotną statystycznie przewagę UMEC/VI (55/22) nad INDA/GLY (85/43).

W analizie bezpieczeństwa również nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między interwencjami, z wyjątkiem **AE prowadzących do utraty z badania**, które istotnie statystycznie częściej raportowano w grupie UMEC/VI (55/22) niż w grupie INDA/GLY (85/43) i TIO + FORM (10/12–48) (odpowiednio OR = 2,21 [1,02; 4,78], OR = 2,55 [1,16; 5,6]) oraz **infekcji dróg moczowych** (OR = 0,14 [0,02; 0,76]), których mniejsze ryzyko obserwowano wśród pacjentów stosujących UMEC/VI (55/22) niż INDA/GLY (85/43).

Analiza efektywności rzeczywistej

Preparat UMEC/VI, w przeciwieństwie do większości (pozostałych) złożonych opcji terapeutycznych, może być stosowany raz na dobę, co oznacza znaczne uproszczenie schematu dawkowania. Dostępne badania kliniczne dotyczące POChP wskazują, że im prostszy schemat dawkowania, tym większa skłonność pacjentów do stosowania się do zaleceń lekarskich, a tym samym lepsze efekty terapeutyczne. W retrospektywnym badaniu dotyczącym oceny stopnia przestrzegania zaleceń w POChP stwierdzono, że zgodność prowadzonej przez pacjenta terapii z zaleceniami uzależniona jest od stopnia skomplikowania schematu terapeutycznego. W przypadku terapii podawanej raz na dobę około 43% chorych stosuje się do zaleceń, przy czym odsetek ten maleje w miarę wzrostu liczby dawek dobowych ($p < 0,001$). Jednocześnie wzrost odsetka dni, w których pacjenci stosują się do zaleceń lekarskich o 5 punktów procentowych, przyczynia się do redukcji ryzyka hospitalizacji o 2,5% oraz ryzyka wizyt w oddziałach ratunkowych o 1,8%.

Korzyści ze stosowania UMEC/VI, w porównaniu z innymi opcjami terapeutycznymi, dotyczą nie tylko uproszczenia schematu dawkowania, ale również związane są z rodzajem inhalatora, za pomocą którego podawany jest UMEC/VI. Wykazano, że inhalator Ellipta jest wysoko ceniony przez pacjentów, którzy zwracali uwagę na łatwość obsługi (m.in. brak konieczności umieszczania kapsułki w inhalatorze przed wykonaniem inhalacji, brak potrzeby synchronizacji uwolnienia dawki leku z wykonaniem wdechu i in.), niewielki rozmiar urządzenia, dostępny licznik dawek oraz uproszczenie schematu dawkowania. Łatwość obsługi inhalatora Ellipta

przekłada się także na wysoki odsetek pacjentów, którzy poprawnie stosują inhalator już po jednorazowej prezentacji: 98% pacjentów z POChP oraz 99% po kilku tygodniach stosowania inhalatora. Ponadto, większość pacjentów preferowała inhalator Elipta nad inne urządzenia do inhalacji (np. inhalator Diskus, HandiHaler).

■ Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Podczas przeszukania stron internetowych wybranych agencji zajmujących się monitorowaniem bezpieczeństwa leków nie odnaleziono alertów bezpieczeństwa dotyczących preparatu UMEC/VI. Wyniki analizy badań długoterminowych wykazały, że stosowanie UMEC/VI nie zwiększa ryzyka AE ogółem, AE związanych z leczeniem oraz AE prowadzących do utraty z badania. SAE występowały sporadycznie i w żadnym przypadku nie zostały uznane przez badaczy za związane z terapią UMEC/VI.

■ Wnioski końcowe

W świetle dostępnych dowodów naukowych stosowanie UMEC/VI – preparatu złożonego, podawanego raz na dobę, z grupy LABA + LAMA stanowi opcję terapeutyczną o udowodnionej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. W populacji z POChP zastosowanie UMEC/VI zamiast TIO skutkowało istotną poprawą uzyskiwanych efektów terapeutycznych, w tym poprawą czynności płuc, zwiększeniem stopnia kontroli objawów choroby (np. redukcją zaostrzeń, zmniejszeniem zapotrzebowania na terapię ratunkową) oraz poprawą jakości życia. W przypadku porównania UMEC/VI z pozostałymi komparatorami (FP/SAL, INDA/GLY, TIO + FORM, TIO + INDA) obserwowano zbliżone efekty terapeutyczne zarówno w zakresie czynności płuc (z wyjątkiem porównania z FP/SAL, w którym wykazano przewagę UMEC/VI), jak i kontroli objawów choroby oraz poprawy jakości życia, przy zbliżonym profilu bezpieczeństwa.

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była **ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Anoro Elipta** (preparatu złożonego z bromku umeklidyniowego oraz wilanterolu), stosowanego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTM oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań. [1, 2]

1.2. Uzasadnienie celu analizy

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) stanowi obecnie poważny problem cywilizacyjny. Należy do najczęstszych chorób układu oddechowego, a liczba chorych wzrasta w niepokojąco szybkim tempie. Wg najnowszych danych epidemiologicznych w 2020 roku będzie ona trzecią co do częstości przyczyną zgonów. [3] Obecnie standardem terapeutycznym w leczeniu POChP jest terapia z wykorzystaniem długodziałających bronchodylatorów, tj. preparatów LAMA lub LABA. W ramach leczenia alternatywnego wytyczne praktyki klinicznej zalecają intensyfikację leczenia, w tym m.in. stosowanie kombinacji leków z grupy LAMA i LABA. Aktualnie w Polsce terapia złożona LAMA + LABA polega na jednoczesnym podawaniu leków z obu grup za pomocą odrębnych inhalatorów. Jednocześnie organizacje oraz towarzystwa naukowe zajmujące się tematyką chorób płuc zgodnie podkreślają fakt, iż uproszczenie schematów dawkowania poprawia nie tylko komfort pacjenta, ale przede wszystkim znacząco przyczynia się do poprawy *adherence* (stosowanie zalecanej terapii) oraz *compliance* (stosowanie terapii zgodnie z zalecanym schematem dawkowania), przez co możliwa jest poprawa efektów terapeutycznych, w tym również poprawa kontroli objawów choroby. W retrospektywnym badaniu (Toy 2011) dotyczącym oceny stopnia przestrzegania zaleceń w POChP stwierdzono, że zgodność prowadzonej przez pacjenta terapii z zaleceniami uzależniona jest od stopnia skomplikowania schematu terapeutycznego. W przypadku terapii podawanej raz na dobę proporcja dni w analizowanym horyzoncie czasowym, dla których pacjenci wykupili zalecaną liczbę dziennych dawek, wynosiła 43% i malała w miarę wzrostu liczby dawek dobowych ($p < 0,001$). [4] Jednocześnie wzrost odsetka dni, w których pacjenci stosują się do zaleceń lekarskich o 5 punktów procentowych, przyczynia się do redukcji ryzyka hospitalizacji o 2,5% oraz ryzyka wizyt w oddziałach ratunkowych o 1,8%. [4] Wydaje się zatem, iż wprowadzenie do praktyki klinicznej preparatów złożonych LAMA/LABA, stosowanych raz na dobę, znacząco przyczyni się do poprawy efektów terapeutycznych i komfortu pacjenta.

Anoro Eliipta to nowy preparat złożony LAMA/LABA, który jest stosowany przez pacjentów raz na dobę. Wyniki przeprowadzonych badań klinicznych wskazują, że lek ten cechuje się potwierdzoną skutecznością kliniczną wśród pacjentów z POChP. Ponadto, preparat Anoro podawany jest za pomocą nowego inhalatora DPI (Eliipta), którego łatwość użycia zwiększa zdolność pacjentów do prawidłowego zainhalowania leku i tym samym zwiększa skuteczność praktyczną terapii.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, można stwierdzić, że finansowanie preparatu Anoro Eliipta pozwoli na skuteczniejsze leczenie pacjentów z POChP, a tym samym poprawi ich rokowanie.

1.3. Definiowanie problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawia tabela poniżej (Tabela 1).

Tabela 1.
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Obszar	Kryteria włączenia
Populacja	Dorośli pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, wymagający leczenia podtrzymującego
Interwencja	UMEC/VI w dawce 55/22 µg/dobę (Anoro Eliipta)
Komparator	1 INDA/GLY w dawce 85/43 µg/dobę
	2 TIO w dawce 10 µg/dobę
	3 TIO + FORM w dawce 10/12-48 µg/dobę
	4 TIO + SAL w dawce 10/100 µg/dobę
	5 TIO + INDA w dawce 10/120 µg/dobę lub 10/240 µg/dobę
	6 FP/SAL w dawce 1000/100 µg/dobę
Punkty końcowe	<ol style="list-style-type: none"> 1. Czynności płuc (np. FEV1, PEF), 2. Kontrola objawów choroby (np. nasilenie objawów choroby, użycie terapii ratunkowej, występowanie zaostrzeń), 3. Jakość życia, 4. Bezpieczeństwo (np. AE, SAE, AE związane z leczeniem).
Metodyka	RCT

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc

2.1.1. Definicja

Według definicji GOLD (2013) (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) to schorzenie, w przebiegu którego stwierdza się trwałe ograniczenie przepływu powietrza w drogach oddechowych, mające zwykle charakter progresywny oraz związany ze wzmożoną odpowiedzią zapalną dróg oddechowych na działanie szkodliwych cząstek lub gazów. Zaostrzenia i choroby współistniejące pacjenta mogą przyczyniać się do ogólnego nasilenia choroby. Niemniej POChP jest stanem chorobowym, który można skutecznie leczyć i któremu można zapobiegać. [5]

2.1.2. Epidemiologia

2.1.2.1. Zachorowalność

W poszukiwaniu wskaźników epidemiologicznych, w tym wskaźnika zapadalności dla populacji polskiej przeprowadzono przegląd baz informacji medycznej (Pubmed) oraz zasobów Internetu (przez Google). W wyniku tak przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono opracowań umożliwiających precyzyjne oszacowanie aktualnego wskaźnika zapadalności na POChP w Polsce. Dostępne dane wskazują, że w ciągu nadchodzących dziesięcioleci problem POChP będzie narastał z powodu ciągłego narażenia na czynniki ryzyka oraz ze względu na starzenie się populacji. [6]

2.1.2.2. Chorobowość na świecie

POChP to jedna z najczęściej występujących (obok astmy) chorób układu oddechowego, której częstość stale się zwiększa. [3, 7] Według danych organizacji WHO (*World Health Organization*) w 2004 roku z powodu POChP cierpiało 64 mln ludności. [8] Wyniki przeglądu systematycznego Rycroft 2012, opracowanego na podstawie badań epidemiologicznych obejmujących 11 krajów wykazały, że częstość występowania POChP mieści się w przedziale od 0,2% do 37% i różni się w zależności od kraju, cech populacji oraz stosowanych kryteriów diagnozy POChP czy też wykorzystanych metod badawczych. [9] Według danych WHO w 2011 POChP stanowiła czwartą, co do częstości, przyczynę raportowanych na świecie zgonów. [10] W 1990 roku była dwunastą, co do częstości, przyczyną utraty DALY (suma lat utraconych z powodu przedwczesnego zgonu oraz lat życia z niepełnosprawnością skorygowaną o stopień niepełnosprawności), która według prognoz na 2030 rok ma przesunąć się na miejsce siódme. [7]

2.1.2.3. Chorobowość w Polsce

W niniejszym opracowaniu wykorzystano opis pochodzący z Analizy wpływu na budżet. [11] Chorobowość w Polsce obliczono na podstawie dwóch publikacji: Maciejewski 2008 oraz Siatkowska 2010. W badaniu Siatkowska 2010 do zdiagnozowania POChP wykorzystywano kryteria GOLD, natomiast w publikacji Maciejewski 2008 wykorzystano kryteria PTChP – równoważne kryteriom GOLD.

Chorobowość na podstawie badania Maciejewski 2008

Do badania Maciejewski 2008 [12] kwalifikowano osoby powyżej 40. roku życia, zarejestrowane w NZOZ Medica w Sierpcu, przy okazji wizyt w przychodni, przez ogłoszenia w lokalnej prasie, telewizji kablowej, listownie oraz telefonicznie. Spośród 2250 zakwalifikowanych osób, zbadano 1960 pacjentów: 1196 kobiet oraz 764 mężczyzn. Łącznie 290 pacjentów spośród zakwalifikowanych nie wzięło udziału w badaniu z powodu: braku odpowiedzi na zaproszenie (132 osoby), braku zgody na udział w badaniu (42 osoby) oraz braku możliwości poddania się badaniu spirometrycznemu (116 osób). Po wyrażeniu zgody na badanie pacjenci wypełniali kwestionariusz dotyczący m.in. palenia tytoniu, objawów ze strony układu oddechowego, przebytych chorób płuc. Rozpoznanie POChP dokonywano na podstawie wywiadów, badania fizykalnego oraz wyniku spirometrii. Stopień nasilenia choroby stwierdzano na podstawie wytycznych PTChP. [3] Stan zdrowia badanych pod kątem POChP zestawiono w tabeli (Tabela 2).

Tabela 2.
Częstość POChP wraz ze stopniem zaawansowania choroby w próbie w badaniu Maciejewski 2008 [12]

Płeć	Kobiety	Mężczyźni
Liczba osób w próbie	1196	764
Liczba osób z POChP z podziałem na stadium		
Stadium I	31 (2,6%)	24 (3,1%)
Stadium II	44 (3,7%)	50 (6,5%)
Stadium III	8 (0,7%)	21 (2,7%)
Stadium IV	2 (0,2%)	3 (0,4%)

W celu obliczenia populacji docelowej, w pierwszej kolejności skorzystano z danych demograficznych GUS i obliczono liczbę kobiet i mężczyzn w Polsce powyżej 40. roku życia (Tabela 3). Choć populację docelową dla produktu Anoro Elipta we wskazaniu POChP stanowią osoby od 18. roku życia, w obliczeniach uwzględniono tylko te, które ukończyły 40 lat. Chorobowość wśród osób poniżej 40. roku życia jest bardzo niska [13], a badania spirometryczne wykonuje się zwyczajowo dopiero po ukończeniu 40 lat, zatem błąd szacunku powinien być niewielki. Następnie, mnożąc otrzymane dane przez częstość występowania POChP, obliczono liczbę osób w populacji docelowej. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 4).

Tabela 3.
Liczba osób w Polsce powyżej 40 roku życia wg GUS (stan w dniu 30 XII 2013 [14])

Płeć	Liczba osób
Kobiety	10 164 892
Mężczyźni	8 543 801

Tabela 4.
Szacowana wielkość populacji docelowej POChP na podstawie badania Maciejewski 2008 [12]

Kobiety	Mężczyźni	Razem
722 421	1 095 933	1 818 354

Chorobowość na podstawie badania Siatkowska 2010

W publikacji Siatkowska 2010 [13] przedstawiono wyniki badania przeprowadzonego w Bytomiu, obejmującego 1026 osób, w tym 491 mężczyzn i 535 kobiet. Badanie trwało od stycznia do grudnia 2006 roku i polegało na wykonaniu badania spirometrycznego oraz wypełnieniu przez pacjentów ankiety. POChP zostało zdiagnozowane u 62 osób ze średnią wieku 58,5 roku. Ponad połowa chorych miała łagodną postać POChP (61,3%), 35,5% miało umiarkowaną chorobę, 3,2% ciężką, nikt z badanych nie cierpiał na bardzo ciężką postać POChP. Poniżej przedstawiono wyniki badania (Tabela 5). Wykorzystując otrzymane dane oraz dane demograficzne populacji Polski dotyczące liczby kobiet i mężczyzn w odpowiednich grupach wiekowych w Polsce (Aneks), oszacowano liczbę osób z POChP (Tabela 6).

Tabela 5.
Wyniki badania Siatkowska 2010 [13]

Populacja	≥40 lat	<40 lat
Kobiety	372	163
Mężczyźni	331	160
Kobiety z POChP	26	1
Mężczyźni z POChP	31	4

Tabela 6.
Oszacowana wielkość populacji POChP w Polsce na podstawie publikacji Siatkowska 2010 i danych GUS [13, 14]

Kategoria	Kobiety	Mężczyźni	Razem
Liczba osób w Polsce w wieku ≥40 lat	10 164 892	8 543 801	18 708 693
Szacowana liczba osób w wieku ≥40 z POChP	710 449	800 175	1 510 624
Liczba dorosłych w Polsce w wieku <40 lat	6 294 813	6 496 791	12 791 604
Szacowana liczba osób w wieku <40 z POChP	38 618	162 420	201 038
Szacowana liczba osób z POChP	749 068	962 594	1 711 662

Podsumowanie populacji POChP w Polsce

W wyniku obliczeń wielkości populacji przy pomocy badań przeprowadzonych na terenie Polski otrzymano dwie wartości liczebności populacji z POChP w Polsce (Tabela 7).

Tabela 7.
Wielkość populacji POChP w Polsce

Badanie	Liczba osób z POChP
Maciejewski 2008	1 818 354
Siatkowska 2010	1 711 662

Udziały kategorii stopnia zaawansowania

W 2011 roku GOLD wprowadziła nowy podział zaawansowania POChP, który oprócz zaburzeń wentylacyjnych mierzonych parametrem FEV₁, uwzględnia także nasilenie duszności wg skali mMRC, innych objawów klinicznych choroby wg skali CAT, oraz liczbę zaostrzeń w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Na podstawie zestawienia wyników z poszczególnych skal chory zostaje przyporządkowywany do jednej z 4 kategorii (A, B, C, D), które definiują stopień nasilenia choroby (Tabela 15). Według zasad GOLD obowiązujących jeszcze w 2010 roku, pacjenci przyporządkowywani byli do grup zaawansowania choroby wg wyników pomiaru FEV₁.

Przeszukano dostępną literaturę pod kątem podziału chorych na POChP na kategorie zaawansowania, zgodnie z najnowszą klasyfikacją. Odnaleziono tylko jedno badanie zawierające szukane informacje – Rubinsztajn 2013 [15], którego celem było porównanie klasyfikacji GOLD 2010 i GOLD 2011.

W badaniu opisanym w publikacji Rubinsztajn 2013 [15] wzięło udział 143 chorych na POChP (60 kobiet i 83 mężczyzn, w tym 14 chorych w programie domowej tlenoterapii) pozostających pod opieką Kliniki i Katedry chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Rozpoznanie POChP dokonano na podstawie typowych objawów klinicznych i wyników badania spirometrycznego, zgodnie z zaleceniami GOLD. Do badania zakwalifikowano chorych w stabilnym okresie choroby. Aby przyporządkować chorych zgodnie z wytycznymi GOLD 2011 do grup A–D w pierwszym etapie analizowano skalę mMRC. W następnym etapie podzielono chorych na grupy z uwzględnieniem liczby zaostrzeń. W ocenie stopnia ryzyka uwzględniono również stopień ciężkości obturacji, zgodnie z wytycznymi opublikowanymi przez GOLD (Tabela 15).

Ze względu na fakt, iż pacjenci z badania Rubinsztajn 2013 pozostawali pod opieką kliniki specjalistycznej, a samo badanie nie miało charakteru epidemiologicznego, można przypuszczać, iż stopień zaawansowania ich choroby jest średnio wyższy niż w całej populacji chorych z POChP, gdzie nie wszyscy pacjenci korzystają z leczenia oraz opieki specjalistów. Aby zniwelować błąd rozkładu, wyniki badania opublikowane w Rubinsztajn 2013 skompirowano z wynikami badania

epidemiologicznego, przedstawionymi w publikacji Maciejewski 2008, w którym klasyfikowano pacjentów wg wytycznych GOLD 2010 (na podstawie wartości FEV1 – Tabela 8).

Tabela 8.
Charakterystyka ciężkości POChP – Maciejewski 2008 [12]

Stadium choroby	Udział w rozpoznaniach
Stadium I	30%
Stadium II	51%
Stadium III	16%
Stadium IV	3%

W celu przełożenia powyższego rozkładu na rozkład wg GOLD 2011 (stadia A–D) skorzystano z podziału pacjentów na stopień nasilenia duszności w skali mMRC i liczby zaostrzeń w zależności od stopnia zaawansowania choroby wg GOLD 2010 przedstawionych w publikacji Rubinsztajn (Tabela 9).

Tabela 9.
Liczba pacjentów dla klasyfikacji w skali mMRC i liczby zaostrzeń w zależności od stopnia zaawansowania choroby wg GOLD 2010 – Rubinsztajn 2013 [15]

Kategoria GOLD 2010	0-1	≥2
mMRC		
Gold I	12	12
Gold II	23	34
Gold III	10	33
Gold IV	0	19
Liczba zaostrzeń		
Gold I	20	4
Gold II	39	18
Gold III	20	23
Gold IV	9	10

Ze względu na fakt, że zgodnie z definicją przyjętą wg GOLD 2011 (Tabela 15), nie zawsze można w sposób jednoznaczny przyporządkować pacjenta do odpowiedniej kategorii, rozważono 2 warianty:

- Przypisanie kategorii, biorąc pod uwagę FEV1 i mMRC. Założono przy tym, że wśród osób z kategorią I–II występują jedynie osoby z kategorią A–B a wśród osób z kategorią III–IV występują jedynie osoby z kategorią C–D, oraz że założenia dotyczące mMRC przyjęte przez GOLD 2011 są spełnione.
- Przypisanie kategorii, biorąc pod uwagę FEV1 i liczbę zaostrzeń. Założono przy tym, że wśród osób z kategorią I–II występują jedynie osoby z kategorią A–B a wśród osób z kategorią III–IV

występują jedynie osoby z kategorią C–D, oraz że założenia dotyczące liczby zaostrzeń przyjętych przez GOLD 2011 są spełnione, przy czym jeśli liczba zaostrzeń w kategorii FEV1 I–II jest większa niż 1, to pacjent zostaje przypisany do kategorii B, a jeśli dla FEV1 w kategorii III–IV jest mniejsza niż 2, to pacjent zostaje przypisany do kategorii C (Tabela 10).

Tabela 10.
Udział pacjentów w każdej z kategorii zgodnie z klasyfikacją GOLD

Kategoria	A	B	C	D
FEV1 + mMRC				
Gold I	50%	50%	0%	0%
Gold II	40%	60%	0%	0%
Gold III	0%	0%	23%	77%
Gold IV	0%	0%	0%	100%
RAZEM	36%	46%	4%	15%
FEV1 + liczba zaostrzeń				
Gold I	63%	38%	0%	0%
Gold II	53%	47%	0%	0%
Gold III	0%	0%	47%	53%
Gold IV	0%	0%	47%	53%
RAZEM	60%	21%	9%	10%

Wartość FEV1 uważana jest za czynnik, który ocenia tolerancję wysiłku u chorych na POChP. Duszności (mMRC) pacjenta wpływają na jego jakość życia i samopoczucie, częstość ich występowania rośnie wraz ze stopniem upośledzenia czynności płuc, ale nasilenie nie zawsze koreluje z wynikami spirometrii. Ważnym kryterium jest również liczba zaostrzeń, które mogą się wiązać z pobytem pacjenta w szpitalu czy nieobecnością w pracy. Ze względu na fakt, iż niemożliwe jest, by w jednoznaczny sposób przyporządkować pacjentów do grup ryzyka, zdecydowano się na wykorzystanie wartości FEV1 i liczby zaostrzeń, jako istotnych czynników wpływających na rokowanie chorego na POChP. [15] W tabeli poniżej przedstawiono podział wykorzystany w analizie (Tabela 11).

Tabela 11.
Przyjęty w analizie podział POChP ze względu na kategorię

Kategoria	Odsetek
A	60%
B	21%
C	9%
D	10%

Podsumowanie populacji docelowej dla POChP

Populację docelową zgodnie z zapisami ChPL stanowią dorośli pacjenci z POChP, wymagający leczenia podtrzymującego, tj. pacjenci kategorii B, C, D. W związku z tym, populację docelową obliczono, korzystając z podziału POChP ze względu na kategorie przyjęte w analizie (Tabela 11). Obliczono także wskaźnik rozpowszechnienia populacji docelowej na 100 tys. ludności powyżej 40. r.ż. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 12).

Tabela 12.
Wielkość oraz wskaźnik rozpowszechnienia populacji docelowej analizy na podstawie dwóch analizowanych źródeł

Badanie	POChP ogółem		POChP kat. B–D GOLD	
	Liczba chorych	Wskaźnik [l. chorych / 100 tys. ludności]	Liczba chorych	Wskaźnik [l. chorych / 100 tys. ludności]
Maciejewski 2008	1 818 354	9719	727 342	3888
Siatkowska 2010	1 711 662	9149	684 665	3660

2.1.3. Etiopatogeneza

Zachorowanie na POChP może być uzależnione od wielu czynników, wśród których najważniejszym i najlepiej udokumentowanym jest palenie tytoniu. Według danych opublikowanych przez Polskie Towarzystwo Chorób Płuc (PTChP) **palenie tytoniu stanowi główny czynnik etiologiczny** około 80% przypadków POChP. [5] Za rozwój tej choroby odpowiedzialne są także zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego w miejscu pracy lub zamieszkania, które wskazuje się jako czynnik etiologiczny w ok. 19% wszystkich przypadków choroby i w 33% przypadków choroby wśród osób niepalących. [16] Pozostałe czynniki zwiększające ryzyko choroby to:

- infekcje układu oddechowego we wczesnym dzieciństwie,
- nawracające infekcje oskrzelowo-płucne,
- bierne palenie,
- nadreaktywność oskrzeli/astma,
- uwarunkowania genetyczne. [5, 17]

W patogenezie POChP najważniejsze znaczenie mają trzy mechanizmy uszkodzające płuca:

- przewlekły proces zapalny dróg oddechowych,
- proteoliza komórek pęcherzyków płucnych,
- stres oksydacyjny. [5, 17]

Działanie powyższych czynników wywołuje uszkodzenia miąższu płuc oraz zmiany strukturalne w obrębie drobnych dróg oddechowych. Dodatkowo, może wystąpić okresowy: obrzęk, hipersekrecja śluzu i skurcz mięśni gładkich. Prowadzi to do zwiększenia oporu oskrzelowego i utrudnienia przepływu powietrza przez drogi oddechowe. [5, 17]

2.1.4. Obraz kliniczny

Do charakterystycznych objawów występujących w przebiegu klinicznym choroby zalicza się: przewlekły kaszel, obecność płwociny ≥ 3 mies. oraz postępującą duszność, najczęściej związaną z wysiłkiem fizycznym. Dodatkowe objawy kliniczne to:

- świszczący oddech lub furczenia,
- ucisk w klatce piersiowej,
- zmęczenie,
- nietypowy wygląd i ruchy klatki piersiowej podczas wdechu,
- spadek masy ciała,
- zaburzenia neurologiczne i psychiczne,
- sinica centralna. [5, 17]

Do istotnych pod względem klinicznym dolegliwości zalicza się także **zaostrzenia choroby**. Definiowane są one jako nagłe pogorszenia stanu zdrowia chorego, objawiające się najczęściej nasileniem duszności i kaszlu oraz zmianą charakteru i objętości odkrztuszanej płwociny. Zaostrzenia trwają co najmniej 24 godz. i zmuszają chorego do skorzystania z pomocy lekarskiej i/lub zmiany dotychczasowego sposobu leczenia. Do zaostrzeń choroby dochodzi zwykle jesienią i zimą. Najczęściej wywoływane są przez wirusowe i bakteryjne zakażenia dróg oddechowych. [17–19]

2.1.5. Rozpoznanie i ocena zaawansowania choroby

2.1.5.1. Rozpoznanie

Rozpoznanie POChP następuje na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego, spirometrycznego i badań pomocniczych. Diagnostyka w kierunku POChP powinna zostać przeprowadzona u każdego pacjenta >40 . r.ż., u którego występują charakterystyczne objawy choroby i/lub narażenie na znane czynniki ryzyka (Rozdz. 2.1.3). **Złotym standardem** w diagnozowaniu POChP i określeniu stopnia zaawansowania choroby **jest spirometria** z oceną odwracalności obturacji. Badanie spirometryczne wykonuje się po 20–30 min od podania wziewnego krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela (zazwyczaj salbutamol). Wynik badania spirometrycznego mierzony współczynnikiem $FEV_1/FVC < 0,70$ wskazuje na trwałe ograniczenie przepływu powietrza i daje podstawę do zdiagnozowania POChP. Natomiast wynik współczynnika FEV_1/FVC , analizowany łącznie z parametrem FEV_1 , pozwala na określenie stopnia ograniczenia przepływu powietrza, które zgodnie z GOLD (2013) może być zaklasyfikowane jako lekkie, umiarkowane, poważne lub bardzo poważne. Szczegóły przedstawia tabela poniżej (Tabela 13). Dodatkowo, u wybranych pacjentów, w rozpoznaniu POChP właściwe jest wykonanie dodatkowych badań pomocniczych, np.: RTG klatki piersiowej, tomografii komputerowej klatki piersiowej, gazometrii krwi tętniczej, oznaczenia poziomu $\alpha 1$ -antytrypsyny. [5, 17]

Ważnym elementem w rozpoznaniu POChP jest także diagnostyka różnicowa. Najczęściej POChP wymaga różnicowania z astmą. Jest to szczególnie trudne w ciężkich postaciach astmy, gdy na astmę nakładają się objawy kliniczne POChP. Porównanie chorób pod względem cech różnicujących obie jednostki chorobowe przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 14). Innymi chorobami wymagającymi różnicowania z POChP są: niewydolność serca, gruźlica, zarostowe zapalenie oskrzelików, zatorowość płucna, mukowiscydoza, a także choroby śródmiąższowe płuc. [5, 17]

Tabela 13.
Klasyfikacja stopnia ograniczenia przepływu powietrza w POChP według GOLD 2013 [17]

Ograniczenie przepływu powietrza	Kryteria spirometryczne
I. Lekkie	FEV1/FVC < 0,70 FEV1 ≥ 80% w.n.
II. Umiarkowane	FEV1/FVC < 0,70 50% ≤ FEV1 < 80% w.n.
III. Poważne	FEV1/FVC < 0,70 30% ≤ FEV1 < 50% w.n.
IV. Bardzo poważne	FEV1/FVC < 0,70 FEV1 < 30% w.n.

Tabela 14.
Różnicowanie POChP i astmy [5, 17]

Cecha	POChP	Astma
Palenie tytoniu w wywiadzie	Często	Rzadko
Wywiad rodzinny	Czasem POChP w rodzinie, rzadko atopia	Często w rodzinie astma lub atopia
Pierwsze objawy choroby	Zazwyczaj po 40. r.ż.	Zazwyczaj przed 40. r.ż., często już w dzieciństwie
Najczęstsze objawy	Zazwyczaj codziennie: kaszel, skąpe wykrztuszanie, stopniowo nasilająca się duszność wysiłkowa	Zazwyczaj brak objawów lub napadowo, lub codziennie w astmie ciężkiej: duszność, suchy kaszel, świst
Duszność w nocy	Rzadko	Często
Spirometria	Stale obniżony FEV1/FVC; wartość ta może się poprawiać w wyniku leczenia, ale nigdy nie wraca do normy	W czasie objawów obniżone wartości FEV1 i FEV1/FVC; możliwa norma w okresie remisji lub w wyniku leczenia
Dobowa zmienność PEF	Zazwyczaj brak	Często
Pojemność dyfuzyjna płuc	Prawidłowa lub obniżona w rozedmie	Prawidłowa lub podwyższona
Morfologia	Możliwa poliglobulia lub anemia	Możliwa eozynofilia
Gazometria krwi tętniczej	Początkowo prawidłowa, w miarę postępu choroby obniżenie PaO ₂ i zwiększenie PaCO ₂	Zazwyczaj prawidłowe wartości; obniżenie PaO ₂ w ciężkim napadzie astmy
RTG klatki piersiowej	Możliwe cechy rozedmy, przewlekłego zapalenia oskrzeli, nadciśnienia płucnego	Najczęściej prawidłowe
Stężenie całkowitego IgE w surowicy krwi	Zazwyczaj prawidłowe	Często podwyższone

2.1.5.2. Ocena zaawansowania choroby

W 2011 roku GOLD wprowadziła nowy podział zaawansowania POChP, który oprócz zaburzeń wentylacyjnych mierzonych parametrem FEV₁, uwzględnia także nasilenie duszności wg skali mMRC (*modified Medical Research Council*), innych objawów klinicznych choroby wg skali CAT (*COPD Assessment Test*) oraz liczbę zaostrzeń w ciągu ostatnich 12 mies. [5, 17] Na podstawie sumarycznego zestawienia wyników z poszczególnych skal chory zostaje przyporządkowywany do jednej z 4 kategorii (A, B, C, D), które definiują stopień nasilenia choroby. Kategoria A dotyczy pacjentów z łagodnymi objawami choroby i niskim ryzykiem zaostrzeń, z kolei kategoria D określa pacjentów o największym stopniu nasilenia choroby z wysokim ryzykiem zaostrzeń. [5, 17] Charakterystykę poszczególnych kategorii zawarto w tabeli poniżej (Tabela 15), natomiast szczegółowy opis skal mMRC i CAT zamieszczono w Aneksie (załącznik do dokumentu głównego).

Tabela 15.
Charakterystyka stopnia nasilenia POChP według wartości poszczególnych parametrów spirometrycznych [5, 17]

Kategoria	Obturacja oskrzeli	Duszność / objawy choroby	Liczba zaostrzeń w ostatnich 12 miesiącach	Ryzyko wystąpienia zaostrzeń
A	FEV ₁ ≥ 50% w.n.	MRC ≤ 1 / CAT < 10	≤1	niskie
B	FEV ₁ ≥ 50% w.n.	MRC ≥ 2 / CAT ≥ 10	≤1	niskie
C	FEV ₁ < 50% w.n.	MRC ≤ 1 / CAT < 10	≥2	wysokie
D	FEV ₁ < 50% w.n.	MRC ≥ 2 / CAT ≥ 10	≥2	wysokie

2.1.6. Leczenie

POChP ma charakter nieodwracalny i postępujący, zwłaszcza przy ciągłym narażeniu na czynniki szkodliwe. Rozpoznanej choroby nie da się wyleczyć, niemniej poprzez zastosowanie odpowiedniego leczenia można spowolnić jej postęp, a także poprawić komfort życia pacjenta. Na postępowanie terapeutyczne w POChP składa się: **leczenie nefarmakologiczne, leczenie farmakologiczne oraz inne środki terapeutyczne wspomagające leczenie**. Wprowadzenie leczenia farmakologicznego ma na celu łagodzenie symptomów choroby, poprawę wskaźników wentylacyjnych, redukcję ilości i natężenia zaostrzeń oraz poprawę ogólnej wydolności organizmu. Niemniej w zahamowaniu progresji choroby obok leczenia farmakologicznego ważną rolę odgrywają: profilaktyka, właściwa edukacja i rehabilitacja oddechowa. [5, 17]

2.1.6.1. Leczenie nefarmakologiczne

Zgodnie z aktualnymi standardami postępowania terapeutycznego w POChP wiele uwagi poświęca się właściwej edukacji pacjentów oraz profilaktyce. Zasadnicze znaczenie dla chorych na POChP ma poznanie natury choroby oraz zrozumienie wpływu czynników ryzyka odpowiedzialnych za jej postęp. Działanie edukacyjne powinno skupiać się na **nakłonieniu chorego do zaprzestania lub ograniczenia palenia tytoniu**. Wykazano bowiem, że zaprzestanie palenia tytoniu sprzyja

spowolnieniu rocznego ubytku FEV₁, a tym samym wpływa na przedłużenie życia pacjenta. [5, 20, 21] Równie istotnym elementem, mającym wpływ na spowolnienie postępu choroby, ma ograniczenie ekspozycji na szkodliwe działanie pyłów, gazów i innych cząstek chemicznych w miejscu pracy bądź zamieszkania. [5, 17] Ponadto, w ramach profilaktyki, zaleca **się szczepienia przeciw grypie oraz pneumokokom**.

Zdaniem ekspertów klinicznych wszyscy pacjenci z umiarkowanym, ciężkim i bardzo ciężkim POChP powinni rozpocząć **rehabilitację oddechową**, której celem jest łagodzenie objawów choroby, poprawa jakości życia oraz zwiększenie fizycznego i emocjonalnego uczestnictwa w codziennej aktywności życiowej. Rehabilitacja oddechowa powinna obejmować takie elementy, jak: trening ruchowy i fizyczny (wytrzymałościowy i siłowy), trening mięśni oddechowych, ćwiczenia oddechowe, odżywianie, psychoterapię oraz edukację pacjenta i jego rodziny. Wykazano, że dołączenie rehabilitacji do rutynowo stosowanego leczenia poprawia ogólne efekty terapii oraz zmniejsza częstość zaostrzeń. [5, 17]

2.1.6.2. Leczenie farmakologiczne

Wybór środka farmakologicznego zależy od stopnia nasilenia choroby, dostępności leku, kosztów terapii oraz jego indywidualnych preferencji. Leczenie ma zwykle charakter stopniowany, tzn. w miarę postępu choroby stosuje się leczenie o większym nasileniu, często w postaci wielolekowych terapii złożonych. Obecnie najważniejszą rolę w leczeniu stabilnej postaci POChP odgrywają β_2 -mimetyki i leki cholinolityczne. Stosowanie ICS w leczeniu POChP ma mniejsze znaczenie niż w przypadku leczenia astmy, niemniej leki te, stosowane u pacjentów z ciężkim POChP, w sposób istotny zmniejszają ryzyko zaostrzeń. [5, 17]

W łagodnej POChP zwykle stosuje się monoterapię SABA lub SAMA, u pacjentów z umiarkowaną POChP zwykle wystarczające jest leczenie za pomocą LABA lub LAMA, a u pacjentów z ciężką i bardzo ciężką postacią choroby zalecana jest terapia złożona ICS/LABA lub monoterapia LAMA. Alternatywnie w leczeniu POChP mogą być stosowane złożone schematy terapeutyczne z wykorzystaniem długo działających β_2 -mimetyków, cholinolityków oraz ICS i/lub inhibitorów fosfodiesterazy. Jednoczesne zastosowanie leków z różnych grup pozwala uzyskać większą poprawę stanu zdrowia pacjenta, przy zastosowaniu mniejszych dawek. Można przy tym dodatkowo uniknąć działań niepożądanych, które pojawiają się podczas stosowania maksymalnych dawek w monoterapii. [5, 17] Najczęściej stosowane grupy leków w POChP przedstawiono poniżej (Tabela 16).

Tabela 16.
Najczęściej stosowane grupy leków w leczeniu stabilnej postaci POChP [5, 17]

Grupa leków	Droga podania	Przykłady substancji czynnych	Uwagi
β_2 -mimetyki	SABA	Wziewna	Powszechnie stosowane w leczeniu POChP
	LABA	Wziewna	

Grupa leków	Droga podania	Przykłady substancji czynnych	Uwagi
Cholinolityki	SAMA	Wziewna bromek ipratropium, bromek oksytropium	Powszechnie stosowane w leczeniu POChP
	LAMA	Wziewna bromek aklidyny, bromek tiotropium	
Metyloksantyny	Doustna	teofilina	Stosowane jako leki alternatywne w każdej postaci choroby
ICS/LABA	Wziewna	flutykazonu furoinian / wilanterol, flutykazonu propionian /salmeterol; budezonid / formoterol	Zmniejszają ryzyko zaostrzeń u pacjentów z ciężką postacią POChP
Inhibitory PDE-4	Doustna	roflumilast	Stosowane jako terapia wspomagająca w połączeniu z długo działającymi lekami rozkurczającymi oskrzela
Mukolityki	Wziewna	N-acetylocysteina, bromheksyna	Stosowane jako terapia wspomagająca POChP. Uplynnają i zmniejszają lepkość śluzu w drogach oddechowych i ułatwiają odkażanie

2.1.6.3. Inne metody terapeutyczne

W leczeniu POChP stosowana jest także tzw. terapia wspomagająca w przypadku niewydolności oddechowej, będącej następstwem zaostrzenia lub zaawansowanego stadium choroby. Wśród nich znajduje się tlenoterapia, mechaniczna wentylacja, leczenie chirurgiczne (np. wycięcie pęcherzy rozemnowych, operacyjne zmniejszenie objętości płuc, przeszczepienie płuc). [5, 17]

2.1.6.4. Leczenie zaostrzeń POChP

Leczenie zaostrzeń jest zróżnicowane, w zależności od stopnia nasilenia symptomów choroby:

- łagodne zaostrzenie POChP – wymaga zmiany dotychczasowego leczenia, głównie poprzez zwiększenie dawek SABA i SAMA.
- umiarkowane zaostrzenie POChP – może być leczone w warunkach ambulatoryjnych, do terapii podstawowej włączane są glikokortykosteroidy działające ogólnoustrojowo i/lub antybiotyki.
- ciężkie zaostrzenie POChP – wymaga hospitalizacji pacjenta i ciągłego monitorowania podstawowych parametrów życiowych; intensyfikacja terapii polega na podawaniu: tlenu, SABA i/lub SAMA w nebulizacji, dożylnych glikokortykosteroidów, teofiliny lub antybiotyków. [5, 17]

2.2. Compliance w terapii POChP

Compliance to zakres, w jakim pacjent przestrzega dawki i czasu przyjęcia leku zgodnie ze schematem terapii zaleconym przez lekarza. O stopniu przestrzegania zaleceń terapeutycznych decyduje wiele czynników zależnych od indywidualnych cech danego pacjenta, ale także od otaczającego go środowiska, rodzaju terapii oraz stopnia współpracy między lekarzem a pacjentem. Najczęściej występującymi i zarazem najważniejszymi formami nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych są: pomijanie pojedynczych dawek leków oraz przedwczesne zakończenie terapii. Stosowanie leków zgodnie z zaleceniami lekarza jest warunkiem powodzenia terapii chorób

przewlekłych. Bez stałej obecności cząsteczek leku w organizmie nie można liczyć na jego pełne działanie. [22, 23] Poziom *compliance* znacznie różni się pomiędzy badaniami randomizowanymi oraz obserwacyjnymi. Niejednokrotnie zdarza się, że w badaniach RCT dotyczących POChP już na etapie ustalonych kryteriów włączenia wymaga się od pacjentów utrzymywania *compliance* $\geq 80\%$ z zastrzeżeniem możliwości wykluczenia pacjenta z badania w razie niespełnienia tego warunku. [24] Dane pochodzące z badań obserwacyjnych odzwierciedlających warunki rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują, że *compliance* kształtuje się najczęściej na poziomie 10-40%. [25] Zagadnienie *compliance* jest szczególnie istotne w aspekcie efektywności terapii POChP, w związku z czym zostało szczegółowo omówione w Rozdz. 8.1.

2.3. Mierniki skuteczności terapii w POChP

POChP to choroba charakteryzująca się obturacją dróg oddechowych (zmniejszeniem przepływu powietrza przez płuca), która najczęściej ma charakter progresywny i związana jest z nieprawidłową odpowiedzią zapalną w płucach na szkodliwe cząstki lub gazy, w tym przede wszystkim na dym tytoniowy. Szacuje się, że ok. 8% populacji ogólnej cierpi z powodu POChP, jednocześnie choroba ta stanowi jedną z najczęstszych przyczyn zgonów na świecie. [26] Z tego względu jako główny cel terapii POChP wskazuje się poprawę przeżycia całkowitego, niemniej wpływ żadnej z aktualnie dostępnych interwencji (poza zaprzestaniem palenia tytoniu) na przeżycie całkowite nie został udowodniony [26]. (Rozdz. 10). Wobec powyższego istnieje pilna potrzeba poszukiwania i wprowadzania do obrotu nowych leków, które zwiększyłyby możliwości skutecznego leczenia POChP.

Pogorszenie funkcji płuc prowadzi z jednej strony do subiektywnego odczuwania duszności przez pacjentów, a z drugiej strony do zaostrzeń wymagających antybiotykoterapii i hospitalizacji, dlatego w praktyce klinicznej leczenie POChP ukierunkowane jest na zmniejszenie objawów klinicznych oraz redukcję liczby zaostrzeń, co przekłada się na poprawę komfortu pacjenta, która wobec wysoce ograniczonych możliwości wpływania na przeżycie całkowite, staje się głównym celem terapii. [27]

Obecnie powszechnie stosowanymi miernikami skuteczności terapii, wykorzystywanymi zarówno w praktyce klinicznej, jak i w ramach badań klinicznych, są parametry spirometryczne, w tym przede wszystkim FEV₁. Parametry te wprawdzie zaliczane są do tzw. zastępczych punktów końcowych (suratów), niemniej w sposób obiektywny¹ odzwierciedlają stopień obturacji płuc. [26, 27] Nasilenie obturacji ma znaczący wpływ na pogorszenie jakości życia pacjenta wynikające z trudności w oddychaniu, duszności oraz innych dolegliwości będących następstwem choroby, które najczęściej nasilają się podczas wysiłku (w zaawansowanych stadiach choroby pacjent ma trudności nawet z prostymi czynnościami). W badaniu NHANES III wykazano, że osłabienie czynności płuc wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu, które wzrasta wraz ze stopniem zaawansowania choroby (szczegóły przedstawiono w Rozdz. 10). [28] Jednocześnie znaczenie parametrów spirometrycznych podkreślono

¹ Metoda wystandaryzowana i łatwa do wykonania, dająca powtarzalne wyniki niezależnie od ośrodka, w którym jest wykonywana.

w stanowisku EMA, w którym agencja wskazuje je jako istotny element oceny skuteczności terapii w ramach badań klinicznych. [26]

Ocena skuteczności terapii oparta na parametrach spirometrycznych powinna być uzupełniona oceną jakości życia oraz oceną objawów choroby, które uznawane są za istotne klinicznie punkty końcowe. Najczęstszym narzędziem wykorzystywanym do oceny jakości życia jest skala SGRQ, z kolei ocena objawów choroby analizowana jest poprzez określenie częstości stosowania terapii ratunkowej, nasilenia duszności (skala TDI), częstości zaostrzeń i innych. W przypadku gdy w badaniu oceniana jest np. liczba zaostrzeń jako I-rzędowy punkt końcowy, to inne parametry, takie jak np. czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia, również powinny być oceniane dla potwierdzenia, że poprawa w zakresie jednego parametru nie odbywa się kosztem pogorszenia w zakresie innego. [26, 27]

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Celem niniejszego rozdziału dotyczącego analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie produktu leczniczego Anoro Elipta (preparatu złożonego z bromku umeklidyniowego oraz wilanterolu), stosowanego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), tj. pacjentów kategorii B, C, D.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono:

1. Przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
2. Prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce (status rejestracyjny),
3. Przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego Anoro Elipta oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
4. Wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać Anoro Elipta w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
5. Proponowany zakres oraz metodykę oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie Anoro Elipta ze środków publicznych.

3.1. Wytoczne praktyki klinicznej w leczeniu POChP

W celu określenia aktualnie obowiązujących zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu pacjentów z POChP przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, a także strony towarzystw naukowych oraz agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 3 dokumenty zawierające rekomendacje terapeutyczne w omawianym problemie zdrowotnym (Tabela 17). Odnalezione dokumenty prezentują zasadniczo spójny algorytm postępowania terapeutycznego, stąd też – analizę odnalezionych rekomendacji – przeprowadzono w sposób zbiorczy. [3, 7, 19, 29, 30]

Tabela 17.

Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w POChP

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji/ (aktualizacji)	Ref.
Polskie wytyczne			
PTChP (Polskie Towarzystwo Chorób Płuc)	Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia POChP	2014	[3]

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji/ (aktualizacji)	Ref.
Zagraniczne wytyczne			
GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)	Wytyczne dotyczące diagnostyki, leczenia i zapobiegania POChP	2014	[7]
NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)	Wytyczne dotyczące leczenia POChP u pacjentów dorosłych	2010 (2014)	[19, 29, 30]

a) W toku prac nad dokumentem opublikowano aktualizację wytycznych GOLD. Analizę wytycznych dostosowano do aktualnego dokumentu wytycznych GOLD 2014.

Wszystkie odnalezione dokumenty wskazują na fakt, że obok właściwie dobranej terapii istotną rolę w leczeniu POChP odgrywa zaprzestanie palenia oraz edukacja obejmująca poprawne używanie inhalatora, rozpoznawanie objawów choroby, unikanie czynników wywołujących zaostrzenia itd., a także stosowanie się pacjenta do zaleceń lekarskich (*adherence, compliance*). Ponadto, wytyczne PTChP oraz GOLD prezentują szereg zaleceń dotyczących wtórnej profilaktyki POChP, która obejmuje aktywność fizyczną, rehabilitację oddechową oraz szczepienia przeciwko grypie i pneumokokom. Wytyczne jako główny cel leczenia POChP wskazują spowolnienie postępu choroby oraz uzyskanie i utrzymanie stanu, w którym objawy kliniczne choroby i liczba zaostrzeń są zredukowane. Zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej wybór właściwej terapii uzależniają od aktualnego stopnia zaawansowania choroby oraz ryzyka wystąpienia zaostrzeń. Wytyczne PTChP i GOLD opierają się na klasyfikacji zaawansowania POChP opracowanej przez GOLD, która została przedstawiona w Rozdz. 2.1.5.2 (Tabela 15). Wytyczne NICE opierają swoją klasyfikację zaawansowania POChP jedynie na wartościach wskaźnika FEV₁, niemniej poszczególne stopnie zaawansowania POChP odpowiadają tym z klasyfikacji GOLD. Według wytycznych PTChP nie zaleca się przerywania ani zmniejszania intensywności leczenia po uzyskaniu poprawy stanu chorego. Zmiana leczenia POChP może wynikać jedynie z nasilenia objawów i/lub zwiększenia ryzyka zaostrzeń. We wszystkich dokumentach w ramach algorytmu postępowania terapeutycznego wyodrębniono preferowane, alternatywne oraz inne opcje terapeutyczne. W poniższym opisie dokonano podsumowania zaleceń dotyczących leczenia preferowanego i alternatywnego, natomiast informacje nt. innych opcji terapeutycznych uwzględniono jedynie w zestawieniach tabelarycznych. (Tabela 18). [3, 7, 19, 29, 30]

Leczenie preferowane

Wszystkie wytyczne praktyki klinicznej u pacjentów z łagodnymi objawami choroby i niskim ryzykiem zaostrzeń (**kategoria A**) zalecają doraźne stosowanie krótko działających leków rozszerzających oskrzela (SABA lub SAMA). U pacjentów z bardziej nasilonymi objawami choroby wytyczne zalecają wprowadzenie leczenia przewlekłego. Wśród pacjentów o umiarkowanym stopniu zaawansowania POChP (**kategoria B**) rekomendowane jest stosowanie długo działających leków rozszerzających oskrzela (LABA lub LAMA). W przypadku pacjentów z ciężką postacią POChP (**kategoria C**) wytyczne zalecają zastosowanie terapii złożonej z ICS oraz długo działającego β_2 -mimetyku (LABA) lub monoterapii preparatem z grupy długo działających cholinolityków wziewnych (LAMA). Zalecenia

terapeutyczne dla pacjentów z najcięższą postacią choroby, tj. z nasilonymi objawami i wysokim ryzykiem zaostrzeń (**kategoria D**), nieznacznie się różnią w zależności od organizacji. PTChP i GOLD zalecają terapię złożoną z ICS oraz LABA i/lub LAMA, natomiast NICE wyłącznie terapię trójskładnikową: ICS, LABA i LAMA. Ponadto, wszystkie wytyczne na każdym etapie leczenia dopuszczają zgodnie stosowanie leków doraźnych w celu szybkiego łagodzenia objawów podmiotowych. [3, 7, 19, 29, 30]

Leczenie alternatywne

Według wytycznych praktyki klinicznej (PTChP, GOLD) w przypadku niewystarczającej kontroli objawów choroby u pacjentów **kategorii A** zalecane jest stosowanie długo działających leków rozszerzających oskrzela w monoterapii (LABA lub LAMA) lub terapii złożonej z krótko działających leków rozszerzających oskrzela (SABA + SAMA). W przypadku pacjentów **kategorii B** w ramach leczenia alternatywnego stosuje się terapię złożoną LAMA + LABA, natomiast u pacjentów **kategorii C** również można stosować terapię złożoną LAMA + LABA lub terapię złożoną iPDE-4 + LAMA lub iPDE-4 + LABA. Z kolei leczenie alternatywne pacjentów **kategorii D** polega na stosowaniu terapii złożonej – dwuskładnikowej (LAMA + LABA lub iPDE-4 + LAMA) lub trójskładnikowej (ICS + LABA + LAMA lub ICS + LABA + iPDE4). Wytyczne NICE rodzaj terapii alternatywnej zdefiniowały jedynie dla pacjentów kategorii C i, podobnie jak pozostałe organizacje, tj. PTChP i GOLD, w tej grupie pacjentów zalecają stosowanie terapii złożonej LAMA + LABA. [19, 29, 30] Wymienione w wytycznych preparaty, należące do poszczególnych grup leków, zebrano poniżej (Tabela 19).

Tabela 18.
Zestawienie zaleceń terapeutycznych wytycznych praktyki klinicznej w zależności od kategorii POChP [3, 7, 19, 29, 30]

Wytyczne	A	B	C	D
PTChP				
Preferowane	SABA lub SAMA	LABA lub LAMA	ICS + LABA lub LAMA	ICS + LABA i/lub LAMA
Alternatywne	LABA lub LAMA lub SABA + SAMA	LABA + LAMA	LABA + LAMA lub LAMA + iPDE-4 lub LABA + iPDE-4	ICS + LABA + LAMA lub ICS + LABA + iPDE-4 lub LABA + LAMA lub LAMA + iPDE-4
Pozostałe opcje^a	Teofilina	SABA i/lub SAMA lub teofilina	SABA i/lub SAMA lub teofilina	Karbocysteina lub SABA i/lub SAMA lub teofilina
GOLD				
Preferowane	SABA lub SAMA	LABA lub LAMA	ICS + LABA lub LAMA	ICS + LABA i/lub LAMA
Alternatywne	LABA lub LAMA lub SABA + SAMA	LABA + LAMA	LABA + LAMA lub LAMA + iPDE-4 lub LABA + iPDE-4	ICS + LABA + LAMA lub ICS + LABA + iPDE-4 lub LABA + LAMA lub LAMA + iPDE-4
Pozostałe opcje^a	Teofilina	SABA i/lub SAMA lub Teofilina	SABA i/lub SAMA lub Teofilina	Karbocysteina lub SABA i/lub SAMA lub Teofilina
NICE				
Preferowane	SABA lub SAMA	LABA lub LAMA	ICS + LABA lub LAMA	ICS + LABA + LAMA
Alternatywne	x	x	LABA + LAMA	x
Pozostałe opcje^a	x		Teofilina, iPDE-4, mukolityki ^b	

- a) Produkty z tej kategorii mogą być stosowane w monoterapii lub w połączeniu z innymi opcjami z kategorii Preferowane lub Alternatywne.
b) W zależności od potrzeb pacjenta.

Tabela 19.

Preparaty wchodzące w skład poszczególnych grup leków zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej dotyczące POChP [3, 7, 19, 29, 30]

Grupa leków	Preparaty
SAMA	bromek ipratropium, bromek oksytropium
SABA	fenoterol, lewalbuterol, salbutamol (albuterol), terbutalina
LABA	formoterol, salmeterol, aformoterol, indakaterol, tulobuterol
LAMA	bromek akliidynium, bromek glikopironium, bromek tiotropium
ICS/LABA	budezonid/formoterol, flutykazon/wilaterol, flutykazon/salmeterol, mometazon/formoterol, beklometazon/formoterol
LAMA/LABA (preparaty złożone)	umeklidynium/wilanterol, glikopironium/indakaterol
LAMA/LABA (oddzielne inhalatory)	kombinacja ww. leków należących do grupy LAMA i LABA
iPDE-4	roflumilast

Podsumowanie

Celem leczenia POChP jest spowolnienie postępu choroby oraz uzyskanie i utrzymanie stanu, w którym objawy kliniczne choroby i liczba zaostrzeń są zredukowane. W terapii POChP, obok właściwie dobranej farmakoterapii, kluczową rolę odgrywa zaprzestanie palenia tytoniu, edukacja pacjenta oraz rehabilitacja oddechowa. Wybór leczenia farmakologicznego uzależniony jest od stopnia zaawansowania choroby oraz ryzyka wystąpienia zaostrzeń. Wszystkie wytyczne praktyki klinicznej w algorytmie postępowania terapeutycznego POChP wyodrębniają leczenie preferowane oraz leczenie alternatywne.

Na podstawie analizy wytycznych klinicznych dokonano identyfikacji interwencji, dla których alternatywę terapeutyczną może stanowić preparat Anoro Elipta. Anoro Elipta to preparat złożony należący do grupy LAMA/LABA. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej terapia złożona LAMA + LABA stosowana jest w ramach leczenia alternatywnego u pacjentów kategorii B, C i D. Z tego względu, jako zalecane w tej grupie pacjentów opcje terapeutyczne w ramach analizy problemu decyzyjnego, rozważone zostaną inne leki należące do grupy LAMA + LABA stosowane zarówno w postaci preparatu złożonego, jak również w postaci oddzielnych inhalatorów.

Pozostałe opcje terapeutyczne wymieniane przez wytyczne w ramach leczenia alternatywnego (LAMA + iPDE-4, LABA + iPDE-4, ICS + LABA + LAMA, ICS + LABA + iPDE-4) nie będą rozważane jako potencjalne komparatory, ze względu na fakt, iż w praktyce klinicznej leczenie chorych będzie raczej ulegało intensyfikacji (terapię złożone trójskładnikowe) lub będzie modyfikowane ze względu na dodatkowe objawy występujące u pacjentów, np. przewlekłe zapalenie oskrzeli – schematy z iPDE-4.

Ponadto, w ramach analizy problemu decyzyjnego rozważone zostaną leki zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej w ramach leczenia preferowanego. W przypadku pacjentów kategorii B będą to leki

należące do grupy LABA lub LAMA, w przypadku kategorii C leki należące do grupy ICS + LABA lub LAMA oraz w przypadku pacjentów kategorii D leki należące do grupy ICS + LABA i/lub LAMA.

3.2. Status rejestracyjny opcji terapeutycznych stosowanych w POChP

Danych na temat dostępności na rynku polskim produktów leczniczych zawierających poszczególne substancje czynne poszukiwano na stronach MZ, URPL oraz EMA. [31–34] Spośród preparatów wymienionych przez wytyczne praktyki klinicznej (Tabela 19) żaden z produktów leczniczych zawierających MOM/FORM, TUL, ARFORM, nie jest obecnie dostępny na terenie Polski (produkty MOM/FORM wycofane z rynku decyzją EMA, TUL i AFORM brak rejestracji). Szczegółowe informacje dotyczące wskazań rejestracyjnych pozostałych preparatów zestawiono poniżej (Tabela 20).

Tabela 20.
Zestawienie produktów leczniczych zarejestrowanych do leczenia POChP w Polsce (stan na 31 listopada 2014 r.) [31, 35, 32–34, 36–74]

Preparat	Produkt leczniczy	Dawka leku [µg]
LAMA		
TIO	Spiriva	10
	Spiriva Respimat	2,5
BGLY	Enurev Breezhaler, Seebri Breezhaler, Tovonor Breezhaler	44
BAKL	Bretaris Genuair, Eklira Genuair	322
LABA		
FORM	Atimos, Diffumax Easyhaler, Foradil, Foramed, Forastmin, Formoterol Easyhaler, Oxodil, Oxodil PPH, Zafiron, Zomexil,	12
	Oxis Turbuhaler	4,5 lub 9
INDA	Hirobriz Breezhaler, Onbrez Breezhaler, Oslif Breezhaler	150 lub 300
SAL	Pulmoterol, Serevent Disk	50
	Pulveril, Serevent (Salmetik), Solovent	25
TUL	<i>Żaden z preparatów zawierający TUL nie jest zarejestrowany w Polsce.</i>	
ARFORM	<i>Żaden z preparatów zawierający ARFORM nie jest zarejestrowany w Polsce.</i>	
LAMA/LABA – preparaty złożone		
UMEC/VI	Anoro Eliпта, Laventair Eliпта	55/22
INDA/GLY	Ultibro Breezhaler, Xoterna Breezhaler, Ulunar Breezhaler	85/43
LAMA/LABA – oddzielne inhalatory		
<i>Kombinacja ww. leków należących do grupy LAMA i LABA</i>		
ICS/LABA		
FF/VI	Relvar Eliпта, Revinity Eliпта	92/22
FP/SAL	Asaris, Salmeson, Salmex, Seretide Dysk	500/50
BUD/FORM	Symbicort Turbuhaler, BiResp Spiromax, DuoResp Spromax	160/4,5; 320/9
BDP/FORM	Fostex, Formodual	84,6/5

Preparat	Produkt leczniczy	Dawka leku [µg]
MOM/FORM	Żaden z preparatów zawierających MOM/FORM nie jest dostępny w Polsce ^a .	

a) produkt leczniczy Zenhale został wycofany przez EMA.

3.3. Finansowanie terapii i status refundacyjny

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dn. 22 października 2014 roku preparaty z grupy LAMA, LABA, LAMA + LABA oraz ICS/LABA we wskazaniu obejmującym leczenie POChP są finansowane ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych. Obecnie żaden preparat złożony należący do grupy LAMA/LABA nie jest finansowany ze środków publicznych. [31] Szczegóły dotyczące statusu refundacyjnego poszczególnych produktów przedstawiono poniżej (Tabela 21).

Tabela 21.
Status refundacyjny preparatów LAMA, LABA, LAMA/LABA, ICS/LABA zarejestrowanych w Polsce w leczeniu POChP (Stan na 3 listopada 2014 r.) [32–79]

Preparat	Produkt leczniczy	Refundacja	Dawka leku [µg]	KD	Rodzaj odpłatności
LAMA					
TIO	Spiriva ^a	✓	10	Rp	Ryczałt, 30%
	Spiriva Respimat	x	2,5	Rp	100%
BGLY	Seebri Breezhaler	✓	44	Rp	30%
	Enurev Breezhaler, Tovanor Breezhaler	x	44	Rp	100%
BAKL	Bretaris Genuair, Eklira Genuair	x	322	Rp	100%
LABA					
FORM	Atimos, Foradil, Foramed, Forastmin, Formoterol Easyhaler, Oxodil PPH, Zafiron	✓	12	Rp	Ryczałt
	Oxis Turbuhaler	✓	4,5 lub 9	Rp	Ryczałt
	Diffumax Easyhaler, Oxodil, Zomexil	x	12	Rp	100%
INDA	Onbrez Breezhaler	✓	150 lub 300	Rp	30%
	Hirobriz Breezhaler, Oslif Breezhaler	x	150 lub 300	Rp	100%
SAL	Pulmoterol, Serevent Disk	✓	50	Rp	Ryczałt
	Pulveril, Serevent	✓	25	Rp	Ryczałt
	Solvent	x	25	Rp	100%
LABA/LAMA – preparaty złożone					
UMEC/VI	Anoro Elipta, Laventair Elipta	x	55/22	Rp	100%
INDA/GLY	Ultibro Breezhaler, Xoterna Breezhaler, Ulunar Breezhaler	x	85/43	Rp	100%
LAMA/LABA – oddzielne inhalatory					
Kombinacje ww. refundowanych preparatów: LAMA i LABA		✓	Podano powyżej		
Kombinacje ww. nierefundowanych preparatów: LAMA i LABA		x	Podano powyżej		

Preparat	Produkt leczniczy	Refundacja	Dawka leku [µg]	KD	Rodzaj odpłatności
ICS/LABA					
FF/VI	Relvar Eliпта, Revinity Eliпта	x	92/22	Rp	100%
	Asaris, Salmex, Seretide Dysk	✓	500/50 ^b	Rp	Ryczałt
FP/SAL	Seretide ^c	✓	ND	ND	Ryczałt
	Salmeson	x	500/50	Rp	100%
BUD/FORM	Symbicort Turbuhaler	✓	160/4,5; 320/9 ^d	Rp	Ryczałt
	BiResp Spiromax, DuoResp Spiromax	x	160/4,5	BD	100%
BDP/FORM	Fostex	✓	100/6	Rp	Ryczałt
	Formodual	x	100/6	Rp	100%

✓ – oznacza refundację w danym wskazaniu; x – oznacza brak refundacji; Rp – lek wydawany z przepisu lekarza (lek na receptę); KD - kategoria dostępności.

a) Ryczałtowa forma odpłatności dotyczy pacjentów z ciężką postacią POChP oraz z udokumentowaną wartością FEV1 ≤ 50% (w badaniu spirometrycznym) oraz ujemną próbą rozkurczową, z kolei odpłatność 30% dotyczy wszystkich zarejestrowanych wskazań na dzień wydania decyzji.

b) Zgodnie z Rozporządzeniem MZ z dn. 22 października 2014 preparaty Asaris, Salmex, Seretide Dysk w dawkach 100/50 i 250/50 µg/dobę są finansowane ze środków publicznych w leczeniu POChP, niemniej zaden z ww. produktów w dawce 100/50 i 250/50 µg/dobę nie jest zarejestrowany do leczenia POChP (*off-label*).

c) Lek nie posiada wskazania w leczeniu POChP.

d) Zgodnie z Rozporządzeniem MZ z dn. 22 października 2014 preparat w Symbicort Turbuhaler w dawce 80/4,5 µg/dobę jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu POChP, pomimo braku rejestracji w POChP (*off-label*).

3.4. Rekomendacje finansowe agencji HTA

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje wybranych agencji ds. oceny technologii medycznych działających w Polsce i za granicą, dotyczące finansowania preparatów LAMA, LABA oraz produktów złożonych z grupy LAMA/LABA oraz ICS/LABA stosowanych w leczeniu POChP. W tym celu przeszukane zostały strony internetowe: AOTM, NICE, SMC, PBAC, CADTH oraz HAS. W tabeli poniżej (Tabela 22) zestawiono podsumowanie rekomendacji finansowych wydanych przez poszczególne agencje HTA, natomiast w tabeli poniżej (Tabela 23) opisano szczegóły wydanych rekomendacji.

Tabela 22.

Podsumowanie rekomendacji finansowych wydanych przez AOTM oraz zagraniczne agencje HTA

Preparat	Nazwa handlowa*	AOTM	NICE	SMC	CADTH	PBAC	HAS
LAMA							
TIO	Spiriva	R	BR	R	BR	R	R
BGLY	Seebri Breezhaler	NR	BR	R	R	R	R
BAKL	Eklira Genuair / Bretaris Genuair	R	BR	R	R	R	NR
LABA							
FORM	Formoair, Oxis Turbuhaler, Foradil	BR	BR	BR	BR	BR	R
	Atimos	BR	BR	R	BR	BR	R
	Formoterol Easyhaler	BR	BR	R	BR	BR	BR
INDA	Hirobriz Breezhaler	NR	BR	BR	BR	BR	R

Preparat	Nazwa handlowa*	AOTM	NICE	SMC	CADTH	PBAC	HAS
	Onbrez Breezhaler	R/NR	BR	R	R	R	R
	Oslif Breezhaler	BR	BR	BR	BR	BR	R
SAL	Serevent, Serevent Diskus	BR	BR	BR	BR	BR	R
	Serevent Evohaler	BR	BR	R	BR	BR	BR
LAMA/LABA							
UMEC/VI	Anoro Elipta	BR	BR	NR	BR	R	BR
INDA/GLY	Ultibro Breezhaler	NR	BR	BR	BR	R	R
ICS/LABA							
FF/M	Relvar Elipta	BR	BR	R	R	R	BR
FP/SAL	Seretide	BR	BR	BR	BR	R	BR
	Seretide Diskus	BR	BR	NR	BR	BR	R
BUD/FORM	Symbicort Turbohaler	BR	BR	R	BR	R	BR
	Fostair	BR	BR	R	BR	BR	BR

* - strony internetowe agencji HTA przeszukiwano, używając słów kluczowych uwzględniających nazwę międzynarodową substancji oraz nazwy produktów handlowych dostępnych w danym kraju. Poszukiwano rekomendacji dla leków należących do grupy: LAMA, LABA, LAMA/LABA oraz ICS/LABA. W tabeli zamieszczono wyniki wyszukiwania dla produktów, dla których odnaleziono co najmniej jedną rekomendację finansową. R – rekomenduje, NR – nie rekomenduje, BR – brak rekomendacji.

Tabela 23.
Szczegółowy opis rekomendacji finansowych wydanych przez agencje HTA

Agencja	Rok	Rekomendacja	Szczegóły	Ref.
LAMA				
TIO				
AOTM	2010	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Spiriva we wskazaniu obejmującym leczenie POChP u pacjentów z ciężką postacią choroby z FEV1 < 50% oraz ujemną próbą rozkurczową oraz w pozostałych wskazaniach rejestracyjnych. Stanowisko uzasadniono większą lub porównywalną skutecznością, a także porównywalnym z terapiami alternatywnymi profilem bezpieczeństwa.	[80, 81]
SMC	2002	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Spiriva w leczeniu podtrzymującym POChP. Stanowisko uzasadniono lepszą skutecznością kliniczną produktu w porównaniu z ipratropium oraz porównywalną skutecznością kliniczną z SAL.	[82]
HAS	2011	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Spiriva w leczeniu podtrzymującym POChP.	[83]
PBAC	2002	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Spiriva w leczeniu podtrzymującym POChP. Stanowisko uzasadniono efektywnością kosztową produktu.	[84]
BGLY				
AOTM	2013	Negatywna	Nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu Seebri Breezhaler w leczeniu podtrzymującym POChP. Stanowisko uzasadniono brakiem znamienych korzyści klinicznych i wzrostem kosztu dla pacjenta w porównaniu z TIO.	[85, 86]
SMC	2012	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Seebri Breezhaler w leczeniu podtrzymującym POChP. Stanowisko uzasadniono potwierdzoną skutecznością kliniczną leku względem PLC.	[87]
PBAC	2013	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Seebri Breezhaler w leczeniu podtrzymującym POChP. Stanowisko uzasadniono potwierdzoną skutecznością kliniczną leku.	[88]
CADTH	2013	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Seebri Breezhaler w leczeniu podtrzymującym POChP. Stanowisko uzasadniono zbliżoną skutecznością kliniczną leku w porównaniu z TIO oraz niższym kosztem leku niż TIO.	[89]
HAS	2013	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Seebri Breezhaler w leczeniu podtrzymującym POChP. Stanowisko uzasadniono istotnymi korzyściami klinicznymi wynikającymi ze stosowania leku.	[90]
BAKL				
AOTM	2014	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Bretaris Genuair w leczeniu podtrzymującym POChP (poziom odpłatności – 30%) oraz w leczeniu ciężkiej postaci POChP (poziom odpłatności – 30%). Stanowisko uzasadniono potwierdzoną skutecznością kliniczną leku względem PLC oraz porównywalną skutecznością kliniczną z TIO. Jednocześnie Prezes Agencji, w przeciwieństwie do Rady Przejrzystości, rekomenduje finansowanie produktu Bretaris Genuair w leczeniu ciężkiej postaci POChP, z poziomem odpłatności: ryczałt.	[91–93]
SMC	2012	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Eklira Genuair w leczeniu podtrzymującym POChP. Stanowisko uzasadniono potwierdzoną skutecznością kliniczną leku względem PLC.	[94]

Agencja	Rok	Rekomendacja	Szczegóły	Ref.
PBAC	2014	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Bretaris Genuair w leczeniu pacjentów z POChP. Stanowisko uzasadniono porównywalną skutecznością kliniczną leku względem TIO.	[95]
CADTH	2014	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Tudorza Genuair . Stanowisko uzasadniono większą skutecznością kliniczną w porównaniu z PLC oraz porównywalną względem TIO i FORM, a także niższym kosztem niż TIO.	[96]
HAS	2013	Negatywna	Nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktów Eklira Genuair i Bretaris Genuair w leczeniu podtrzymującym POChP ze względu na brak wystarczających dowodów naukowych potwierdzających skuteczność leku względem aktywnych komparatorów, w szczególności TIO.	[97, 98]
LABA				
FORM				
SMC	2007	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Atimos Modulite w leczeniu podtrzymującym POChP u pacjentów, u których FORM podawany za pomocą inhalatora MDI stanowi odpowiednią opcję terapeutyczną.	[99]
	2007	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Formoterol Easyhaler w leczeniu podtrzymującym POChP u pacjentów, u których FORM stanowi odpowiednią opcję terapeutyczną.	[100]
HAS	2008/2012	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktów Atimos, Formoair, Foradil w leczeniu podtrzymującym POChP.	[101–103]
	2004	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Oxis Turbuhaler w leczeniu podtrzymującym POChP.	[104]
INDA				
AOTM	2014	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Onbrez Breezhaler w leczeniu podtrzymującym POChP. Stanowisko uzasadniono większą skutecznością kliniczną leku w porównaniu z FORM i SAL oraz porównywalną skuteczności z TIO, a także zbliżonym profilem bezpieczeństwa do PLC.	[105–107]
	2012	Negatywna	Nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu Hirobriz Breezhaler i Onbrez Breezhaler w leczeniu ciężkiej postaci POChP z FEV1 < 50% oraz ujemną próbą rozkurczową. Stanowisko uzasadniono brakiem wyraźnej przewagi leku w zakresie skuteczności klinicznej nad terapiami alternatywnymi oraz brakiem długofalowych badań jednoznacznie potwierdzających akceptowalny profil bezpieczeństwa.	[108]
SMC	2010	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Onbrez Breezhaler w leczeniu podtrzymującym POChP. Stanowisko uzasadniono potwierdzoną skutecznością kliniczną leku w porównaniu z PLC oraz z innymi długo działającymi bronchodylatorami.	[109]
CADTH	2012	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Onbrez Breezhaler w leczeniu podtrzymującym POChP w dawce ≤75 µg/dobę. Stanowisko uzasadniono potwierdzoną skutecznością kliniczną względem PLC oraz niższym kosztem w porównaniu z SAL.	[110]
PBAC	2011	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Onbrez Breezhaler w leczeniu podtrzymującym POChP. Stanowisko uzasadniono potwierdzoną skutecznością kliniczną względem aktywnych komparatorów.	[111]
HAS	2010	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktów Hirobriz Breezhaler , Onbrez Breezhaler i Oslif Breezhaler w leczeniu podtrzymującym POChP.	[112–114]
SAL				

Agencja	Rok	Rekomendacja	Szczegóły	Ref.
SMC	2006	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Serevent Evohaler w leczeniu objawów odwracalnej obturacji dróg oddechowych u pacjentów z POChP.	[115]
HAS	2011	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktów Serevent i Serevent Diskus we wskazaniach oraz w dawkach dopuszczonych do obrotu.	[116]
LAMA/LABA				
UMEC/M				
SMC	2014	Negatywna	Nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu Anoro Elipta w leczeniu podtrzymującym POChP. Trzy randomizowane badania kliniczne wykazały, iż po 24 tygodniach terapii technologia istotnie poprawia czynność płuc w porównaniu z LAMA u pacjentów z umiarkowanym do bardzo ciężkiego POChP. Jednakże nie wykazano istotnych różnic pomiędzy lekiem a LAMA w odniesieniu do ogólnego stanu zdrowia oraz duszności.	[117]
PBAC	2014	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Anoro Elipta w leczeniu podtrzymującym POChP u pacjentów z uporczywymi objawami pomimo leczenia LAMA i/lub LABA lub u pacjentów z kontrolą objawów choroby, którzy stosują LAMA i LABA z oddzielnych inhalatorów. Stanowisko uzasadniono akceptowalną efektywnością kosztową leku.	[118]
INDA/GLY				
AOTM	2014	Negatywna	Nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu Ultibro Breezhaler w leczeniu podtrzymującym POChP. Stanowisko uzasadniono brakiem wystarczających dowodów naukowych potwierdzających wpływ leku na przeżycie całkowite chorych, nie stwierdzono także istotnych statystycznie różnic pomiędzy INDA/GLY a terapiami alternatywnymi w odniesieniu do częstości zaostrzeń choroby. Ponadto brak jest długofalowych badań jednoznacznie potwierdzających akceptowalny profil bezpieczeństwa produktu.	[119, 120]
PBAC	2014	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Ultibro Breezhaler w leczeniu podtrzymującym POChP u pacjentów stosujących monoterapię LABA lub LAMA i wymagających dodatkowego łagodzenia objawów choroby, lub u pacjentów z kontrolą objawów choroby, którzy stosują LAMA i LABA z oddzielnych inhalatorów. Stanowisko uzasadniono akceptowalną efektywnością kosztową leku.	[121]
HAS	2014	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Ultibro Breezhaler w leczeniu podtrzymującym POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego u pacjentów, u których objawy choroby są kontrolowane przez terapię złożoną z INDA i GLY stosowaną z oddzielnych inhalatorów.	[122, 122]
ICS/LABA				
FF/M				
PBAC	2014	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Breo Elipta w leczeniu objawowym POChP z FEV1 <50% i zaostrzeniami w wywiadzie oraz objawami choroby, pomimo stosowania długo działających bronchodylatorów.	[123]
SMC	2014	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Relvar Elipta w leczeniu ciężkiej POChP z FEV1 < 50% z zaostrzeniami pomimo leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela. Stanowisko uzasadniono brakiem istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekiem a innym ICS/LABA w zakresie czynności płuc mierzonej jako zmiana w FEV1 po 24 godz.	[124]
CADTH	2014	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Breo Elipta w leczeniu POChP w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego i zaostrzeniami w wywiadzie oraz objawami choroby, pomimo stosowania długo działających bronchodylatorów.	[125]

Agencja	Rok	Rekomendacja	Szczegóły	Ref.
FP/SAL				
SMC	2008	Negatywna	Nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu Seretide 500 Accuhaler (Diskus) w leczeniu POChP z FEV1 50%-60%, z zaostrzeniami w wywiadzie i obecnością objawów, pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela. Stanowisko uzasadniono brakiem istotnych klinicznie dowodów wykazujących korzyści ze stosowania leku oraz brakiem wystarczającego uzasadnienia ekonomicznego.	[126]
PBAC	2007	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych Seretide MDI oraz Seretide Accuhaler (Diskus) w leczeniu podtrzymującym POChP z FEV1 < 50%, z zaostrzeniami w wywiadzie oraz objawami choroby, pomimo stosowania długo działających bronchodilatatorów.	[127]
HAS	2009	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Seretide Diskus w leczeniu podtrzymującym POChP z FEV1 <60% i zaostrzeniami w wywiadzie oraz objawami choroby, pomimo leczenia rozszerzającego oskrzela.	[128]
BUD/FORM				
SMC	2004	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Symbicort Turbuhaler w leczeniu ciężkiej postaci POChP z FEV1 < 50%, u których występują częste zaostrzenia oraz brak poprawy, mimo stosowania długo działających leków rozszerzających oskrzela.	[129]
	2014	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Fostair w leczeniu ciężkiej postaci POChP z FEV1 < 50%, u których występują częste zaostrzenia oraz brak poprawy, mimo stosowania długo działających leków rozszerzających oskrzela	[130]
PBAC	2010	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Symbicort Turbuhaler w leczeniu podtrzymującym POChP, z FEV1 < 50%, z zaostrzeniami w wywiadzie oraz objawami choroby, pomimo stosowania długo działających bronchodilatatorów.	[131]

3.5. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Uzyskanie informacji na temat aktualnej praktyki w leczeniu chorych z POChP w Polsce jest utrudnione ze względu na brak opublikowanych doniesień naukowych opisujących to zagadnienie. Z tego względu analizę rozpowszechnienia preparatów stosowanych w leczeniu POChP przeprowadzono w oparciu o dane pochodzące z aplikacji IKAR pro² - bazującej na danych refundacyjnych z obwieszczeń Ministra Zdrowia od 1 stycznia 2012 roku oraz danych publikowanych przez departamenty NFZ dotyczących wartości i ilości zrefundowanych opakowań - która umożliwia oszacowanie udziału rynkowego poszczególnych produktów leczniczych podlegających refundacji we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (np. w przypadku produktów zawierających LABA, LAMA oraz ICS/LABA w większości przypadków jest to łącznie astma oskrzelowa i POChP (szczegóły w tabeli poniżej (Tabela 24)). Do oszacowania średniego udziału w sprzedaży wykorzystano dane sprzedażowe z okresu od lipca 2013 r. do czerwca 2014 r.

Tabela 24.
Zestawienie preparatów objętych refundacją ze środków publicznych w zależności od wskazania

Grupa	Lek	Wskazanie	
		POChP	Astma
LABA	FORM	✓	✓
	SAL	✓	✓
	INDA	✓	x
LAMA	TIO	✓	x
	BGLY	✓	x
ICS/LABA	FP/SAL	✓	✓
	BUD/FORM	✓	✓
	BDP/FORM	✓	✓

✓ – oznacza rejestrację w danym wskazaniu; x – oznacza brak rejestracji w danym wskazaniu.

Obecnie w Polsce refundacji podlegają dwa produkty z grupy LAMA, tj. TIO (Spiriva HandiHaler) i BGLY (Seebri Breezhaler). W przypadku TIO sprzedaż w okresie od lipca 2013 do czerwca 2014 wyniosła średnio 1,91 mln DDD/mies., natomiast w przypadku BGLY brak danych na temat sprzedaży ze względu na fakt, że produkt ten podlega refundacji od września 2014. [132] Z kolei w przypadku preparatów złożonych LAMA/LABA oszacowanie wartości sprzedaży jest niemożliwe, z uwagi na fakt, iż żaden z preparatów należących do tej grupy leków nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych.

Rozpowszechnienie refundowanych preparatów z grupy LABA oszacowano poprzez wyznaczenie średniego udziału sprzedaży w grupie limitowej zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia:

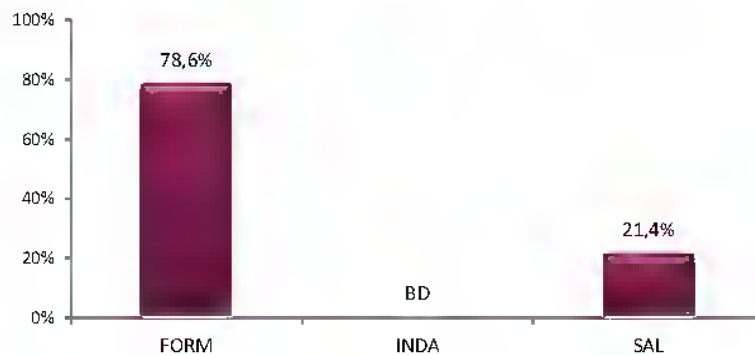
²IKAR pro – Internetowe Kompendium Analiz Refundacyjnych z Prognozowaniem [132]

- 198.0 – Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu – produkty jednoskładnikowe.

Wyniki przeprowadzonej analizy wykazały, że FORM osiągał największe rozpowszechnienie spośród leków należących do grupy LABA, uzyskując średni udział na poziomie 78,6%. Z kolei wartość średniego udziału SAL oszacowano na 21,4%. W przypadku INDA niemożliwe było wyznaczenie średniego udziału w sprzedaży ze względu na fakt, iż lek ten po raz pierwszy znalazł się w wykazie leków refundowanych w maju 2014 roku na mocy obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. [132] Dodatkowa analiza danych sprzedażowych dla maja i czerwca 2014 wykazała, że INDA uzyskał w tych miesiącach średni udział w grupie na poziomie ok. 1%.

Wykres 1.

Średnie rozpowszechnienie preparatów z grupy LABA w Polsce, niezależnie od wskazania, w okresie od lipca 2013 do czerwca 2014 r., na podstawie aplikacji IkarPro



W przypadku preparatów z grupy ICS/LABA rozpowszechnienie refundowanych produktów leczniczych zawierających FP/SAL, BUD/FORM, BDP/FORM oszacowano, wyznaczając średni udział sprzedaży w poszczególnych grupach limitowych zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia:

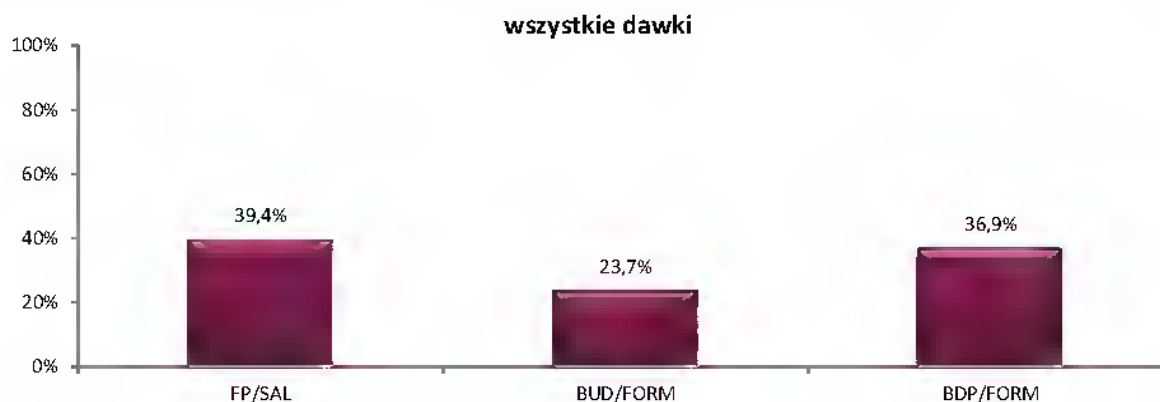
- 199.2 – wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach (ŚREDNIA),
- 199.3 – wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach (WYSOKA).

Wyniki przeprowadzonej analizy wykazały, że FP/SAL cechuje się największym rozpowszechnieniem spośród wszystkich refundowanych preparatów złożonych ICS/LABA, osiągając największy średni udział rynkowy, z wynikiem 39,4%. Udziały BDP/FORM i BUD/FORM wynosiły odpowiednio 23,7% i 36,9%. (Wykres 2). W przypadku BDP/FORM oszacowanie średniego udziału w sprzedaży miało wyłącznie charakter orientacyjny ze względu na fakt, iż produkt ten został zarejestrowany do leczenia POChP w marcu 2014 roku. [132]

Dostępne dane NFZ nie pozwalają na określenie odsetka pacjentów stosujących kombinację preparatów LABA i LAMA w oddzielnych inhalatorach.

Wykres 2.

Średnie rozpowszechnienie preparatów z grupy ICS/LABA w Polsce, niezależnie od wskazania, w okresie od lipca 2013 do czerwca 2014 r., na podstawie aplikacji IkarPro (ŚREDNIA i WYSOKA dawka łącznie)



a) W analizie uwzględniono jedynie zarejestrowane do leczenia POChP dawki produktów leczniczych, tj. w przypadku FP/SAL: 500/50 µg/dobę; BUD/FORM: 160/4,5 i 320/9 µg/dobę oraz BDP/FORM: 100/6 µg/dobę.

3.6. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z wytycznymi Oceny Technologii Medycznych selekcja komparatorów, z jakimi należy porównać ocenianą interwencję, powinna odbywać się w oparciu o standardy i wytyczne postępowania klinicznego, ze szczególnym uwzględnieniem technologii najczęściej stosowanych, najskuteczniejszych oraz najtańszych. Ponadto, wybrane komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. [1]

Anoro Eliпта (UMEC/VI) to nowy preparat złożony należący do grupy LAMA/LABA, zalecany w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). POChP stanowi poważny problem zarówno z medycznego, jak i społeczno-ekonomicznego punktu widzenia. Według wytycznych praktyki klinicznej głównym celem leczenia POChP jest spowolnienie postępu choroby oraz uzyskanie i utrzymanie stanu, w którym objawy kliniczne choroby i liczba zaostrzeń są zredukowane. Wybór właściwej farmakoterapii jest uzależniony od aktualnego stopnia zaawansowania choroby oraz od ryzyka wystąpienia zaostrzeń. Analiza wytycznych praktyki klinicznej wykazała, że terapia złożona LAMA + LABA zalecana jest u pacjentów z POChP kategorii B, C i D w ramach leczenia alternatywnego. Ze względu na fakt, iż preparat złożony UMEC/VI będzie stanowił w praktyce klinicznej alternatywę dla aktualnie stosowanej terapii złożonej LAMA/LABA, jako komparatory w ramach analiz HTA w pierwszej kolejności będą rozważane produkty należące do tych grup leków, niezależnie od tego, czy będą stosowane w oddzielnych inhalatorach, czy też w formie złożonych preparatów. Ponadto, wytyczne praktyki klinicznej w ww. grupach pacjentów jako leczenie preferowane wskazują odpowiednio preparaty: LABA lub LAMA (kategoria B), ICS/LABA lub LAMA (kategoria C) oraz ICS/LABA i/lub LAMA (kategoria D). Dlatego wymienione powyżej grupy leków będą również rozpatrywane jako komparatory dla UMEC/VI w ramach analiz HTA.

Preparaty z grupy LAMA wskazywane są obecnie przez wytyczne praktyki klinicznej jako leczenie preferowane we wszystkich grupach pacjentów z POChP wymagających leczenia podtrzymującego (kategorie B–D). Wszystkie preparaty należące do grupy leków LAMA wymieniane przez wytyczne praktyki klinicznej (BAKL, BGLY, TIO) są wprawdzie dostępne w Polsce, niemniej jedynie dwa z nich (TIO, BGLY) są finansowane ze środków publicznych w ramach listy leków refundowanych w leczeniu POChP. Wyniki aktualnej praktyki klinicznej wskazują, że najpowszechniej stosowanym preparatem z tej grupy leków jest TIO podawany za pomocą inhalatora HandiHaler. Dodatkowo, na etapie wstępnego przeglądu literatury, zidentyfikowano badania porównujące w sposób bezpośredni UMEC/VI z TIO w docelowej populacji pacjentów. Ze względu na powyższe argumenty uznano, iż **w ramach analiz HTA, spośród preparatów należących do grupy LAMA, komparatorem dla preparatu Anoro Ellipta będzie TIO podawany za pomocą inhalatora HandiHaler.**

Wytyczne praktyki klinicznej, jako terapię równorzędną dla preparatów należących do grupy LAMA, wskazują leki z grupy LABA (kategoria B) oraz leki z grupy ICS/LABA (kategoria C i D). Niemniej w przeglądzie systematycznym opracowanym przez Cochrane Collaboration (Karner 2012) wskazano, że stosowanie TIO w porównaniu z lekami z grupy LABA przyczynia się do istotnej statystycznie redukcji ryzyka zaostrzeń, w tym zaostrzeń prowadzących do hospitalizacji oraz redukcji ryzyka SAE. [133] Z powodu wykazanej wyższej skuteczności TIO nad LABA i zgodnie z wskazaniami wytycznych oceny technologii wytycznych uznano, że **głównym komparatorem jest TIO**. Dodatkowo analiza dostępności dowodów naukowych wskazała na brak badań bezpośrednio porównujących UMEC/VI z lekami z grupy LABA. **Uwzględniając powyższe argumenty, uznano, że leki należące do grupy LABA nie będą stanowiły komparatora dla UMEC/VI w ramach analiz HTA.**

Wszystkie leki z grupy preparatów złożonych ICS/LABA traktowane są równorzędnie przez wytyczne praktyki klinicznej, przy czym preferowane jest podawanie ICS/LABA w postaci jednego inhalatora. Spośród preparatów złożonych wskazywanych przez wytyczne praktyki klinicznej na rynku polskim dostępne są cztery preparaty, w tym trzy (FP/SAL, BUD/FORM, BDP/FORM) podlegają już finansowaniu ze środków publicznych w ramach listy leków refundowanych w leczeniu POChP, natomiast wniosek o finansowanie czwartego (FF/VI) rozpatrywany jest przez Ministra Zdrowia. Analiza rozpowszechnienia poszczególnych produktów wykazała, że najczęściej stosowany w leczeniu chorób układu oddechowego (w tym także POChP) jest **FP/SAL**, który – jako pierwszy spośród preparatów złożonych zawierających ICS/LABA – został zarejestrowany na rynku polskim. Ponadto, wstępna ocena dostępności dowodów naukowych wykazała, że dostępne są badania typu H2H dla porównania UMEC/VI z FP/SAL. **Uwzględniając powyższe argumenty, uznano, iż w ramach analiz HTA głównym komparatorem dla UMEC/VI z grupy preparatów złożonych ICS/LABA będzie FP/SAL.**

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej terapia złożona LAMA + LABA może być podawana za pomocą dwóch oddzielnych inhalatorów (jeden zawierający LAMA, drugi LABA) lub w postaci jednego inhalatora zawierającego dwie cząsteczki (LABA i LAMA). Zgodnie ze stanowiskiem towarzystw pulmonologicznych w leczeniu POChP należy dążyć do uproszczenia schematów dawkowania, np.

poprzez stosowanie terapii skojarzonych z jednego inhalatora. W Polsce spośród preparatów złożonych należących do grupy LAMA/LABA podawanych z jednego inhalatora – obok UMEC/VI – dostępny jest jedynie INDA/GLY (Ultibro Breezhaler). Preparat ten nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych w leczeniu POChP, tym niemniej jest to preparat stanowiący alternatywę terapeutyczną oraz bezpośrednią konkurencję do UMEC/VI, dlatego **będzie on stanowił dodatkowy komparator dla UMEC/VI w ramach analiz HTA**. Wstępna analiza dostępności dowodów naukowych wykazała wprawdzie na brak badań typu H2H dla porównania UMEC/VI i INDA/GLY, jednakże istnieją dowody wskazujące na możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy obiema interwencjami.

Jak już wspomniano powyżej żaden z preparatów złożonych LAMA/LABA nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce, co oznacza, że terapia złożona LAMA + LABA będzie realizowana za pomocą odrębnych inhalatorów. Najczęściej stosowanym w Polsce przedstawicielem grupy LAMA jest TIO, natomiast w przypadku leków należących do grupy LABA refundowane są: FORM, INDA, SAL. Należy, zatem uznać, iż w warunkach praktyki klinicznej, do najczęściej stosowanych terapii złożonych LAMA + LABA będą należały: TIO + FORM, TIO + INDA, TIO + SAL. Jednocześnie dane NFZ nie pozwalają na ustalenie, który z powyższych schematów jest najczęściej stosowany w praktyce klinicznej. **Uwzględniając powyższe argumenty, uznano, że terapia złożona z TIO oraz jednego z preparatów należących do grupy LABA (FORM, INDA lub SAL) będzie stanowiła komparator dla UMEC/VI w ramach analiz HTA**. Analiza dostępności dowodów naukowych wskazuje na brak badań bezpośrednio porównujących UMEC/VI z ww. kombinacjami LAMA + LABA, niemniej istnieje możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego.

Podsumowując, komparatorami dla preparatu Anoro Ellipta w ramach analiz HTA będą preparaty stanowiące standard postępowania w leczeniu POChP. W ramach leczenia preferowanego będą to najczęściej stosowany preparat należący do grupy LAMA (TIO HandiHaler) oraz najczęściej stosowany preparat złożony z grupy ICS/LABA (FP/SAL). Z kolei w ramach leczenia alternatywnego będą to: jedyny dostępny na rynku polskim preparat złożony LAMA/LABA, czyli INDA/GLY, oraz terapia złożona z najczęściej stosowanego preparatu LAMA (TIO) dodana do preparatu LABA (FORM, INDA, SAL).

Dawki poszczególnych komparatorów, z jakimi zostanie porównany Anoro Ellipta, szczegółowo przedstawia tabela poniżej (Tabela 26).

Tabela 25.
Podsumowanie wyboru komparatorów

Lek	Zalecany przez wytyczne	Rejestracja w COPD	Stosowany w praktyce (udział rynkowy w grupie)	Dostępność danych	Komparator w analizach HTA
LABA	FORM	TAK (LP, kat.B)	TAK (79%)	TAK (brak H2H)	NIE
	SAL		TAK (21%)		
	INDA		TAK (1% ^a)		

Lek	Zalecany przez wytyczne	Rejestracja w COPD	Stosowany w praktyce (udział rynkowy w grupie)	Dostępność danych	Komparator w analizach HTA	
LAMA	TIO	TAK (LP; kat. B–D)	TAK	TAK (100%)	TAK (H2H)	TAK
	BGLY	TAK (LP; kat. B–D)	TAK	BD ^b	TAK (brak H2H)	NIE
	BAKL	TAK (LP; kat. B–D)	TAK	NIE (0%)	TAK (brak H2H)	NIE
ICS/LABA	FP/SAL	TAK (LP; kat. C–D)	TAK	TAK (39%)	TAK (H2H)	TAK
	BUD/FORM	TAK (LP; kat. C–D)	TAK	TAK (24%)	TAK (brak H2H)	NIE
	BDP/FORM	TAK (LP; kat. C–D)	TAK	TAK (37%)	TAK (brak H2H)	NIE
LABA + LAMA	INDA/GLY	TAK (LA; kat. B–D)	TAK	BD	TAK (brak H2H)	TAK
	TIO + FORM	TAK (LA; kat. B–D)	TAK	BD		
	TIO + SAL	TAK (LA; kat. B–D)	TAK	BD		
	TIO + INDA	TAK (LA; kat. B–D)	TAK	BD		

LP – leczenie preferowane; LA – Leczenie alternatywne.

a) W maju i czerwcu 2014 roku.

b) Refundowany od 1 września 2014 roku, obecnie brak danych sprzedażowych.

Tabela 26.
Dawkowanie interwencji i wybranych komparatorów w POChP

Obszar	Dawka [$\mu\text{g}/\text{dobę}$]	
Interwencja	UMEC/VI (55/22)	
Komparator	1	INDA/GLY (85/43)
	2	TIO (10)
	3	TIO + FORM (10/12–48)
	4	TIO + SAL (10/100)
	5	TIO + INDA (10/120) lub (10/240)
	6	FP/SAL (1000/100)

3.7. Definiowanie problemu decyzyjnego

Populacja docelowa

Populację docelową zgodnie z zapisami ChPL stanowią dorośli pacjenci z POChP, wymagający leczenia podtrzymującego.

Interwencja

Preparat złożony UMEC/VI (Anoro Ellipta), stosowany wziewnie raz na dobę, w dawce 55/22 $\mu\text{g}/\text{dobę}$.

Komparatory

Komparatorami w ramach analiz HTA dla preparatu UMEC/VI w dawce 55/22 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ będą:

- TIO w dawce 10 µg/dobę podawany za pomocą inhalatora HandiHaler,
- preparat złożony FP/SAL w dawce 1000/100 µg/dobę,
- preparat złożony INDA/GLY w dawce 85/43 µg/dobę,
- terapia złożona podawana z oddzielnych inhalatorów:
 - TIO + FORM w dawce 10/12–48 µg/dobę,
 - TIO + INDA w dawce 10/120 µg/dobę lub 10/240 µg/dobę,
 - TIO + SAL w dawce 10/100 µg/dobę.

Uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w Rozdz. 3.6.

Punkty końcowe

Głównymi celami terapeutycznymi leczenia POChP jest spowolnienie postępu choroby (obturacyjnych zmian w płucach) oraz uzyskanie i utrzymanie kontroli objawów, w tym także redukcji objawów zaostrzeń. Parametry te mają istotny wpływ na jakość życia oraz dalszą opiekę nad pacjentem (Rozdz. 2.3). W związku z powyższym, jako główne punkty końcowe dla skuteczności w ramach analizy klinicznej, oceniane będą:

- wyniki badań czynnościowych płuc (np. FEV₁, PEF),
- kontrola objawów choroby (nasilenie i/lub występowanie objawów choroby, użycie terapii ratunkowej, zaostrzenia),
- jakość życia (mierzona za pomocą skal ogólnych oraz specyficznych dla POChP).

Potwierdzenie skuteczności odnośnie do ww. punktów końcowych pozwala na wysnucie wniosków, że zastosowanie UMEC/VI u pacjentów z POChP przyczynia się do uzyskania korzyści klinicznych z punktu widzenia pacjenta i płatnika. Dodatkowo w analizie klinicznej zostanie oceniony profil bezpieczeństwa, w ramach którego przeanalizowana zostanie częstość zdarzeń niepożądanych ogółem, jak również częstość zdarzeń o charakterze ciężkim i związanym z leczeniem.

4. CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH INTERWENCJI

4.1. LAMA/LABA

4.1.1. Bromek umeklidynium / wilanterol (Anoro Ellipta, Laventair Ellipta)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: R03AL03. Leki adrenergiczne w połączeniu z lekami antycholinergicznymi stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych. [60, 61]

Mechanizm działania: zarówno umeklidynium jak i wilanterol posiadają odrębne mechanizmy działania. Umeklidynium, będący pochodną chinuklidyny, pełni rolę antagonisty receptora muskarynowego (LAMA). Mechanizm działania umeklidynium polega na kompetycyjnym hamowaniu wiązania acetylocholiny z receptorami muskarynowymi znajdującymi się w mięśniach gładkich dróg oddechowych. Wilanterol jest długo działającym, selektywnym agonistą receptora β_2 -adrenergicznego (LABA). Działanie wilanterolu przynajmniej w części polega na stymulacji wewnątrzkomórkowej cykazy adenylowej, która przyczynia się do zmniejszenia napięcia mięśni gładkich oskrzeli oraz do hamowania uwalniania mediatorów reakcji alergicznej. [60, 61]

Wskazania do stosowania: produkt wskazany jest do podtrzymującego leczenia rozszerzającego oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z POChP. [60, 61]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na którąkolwiek substancję czynną lub pomocniczą. [60, 61]

Dawkowanie i droga podania: lek podawany wziewnie przy użyciu inhalatora ELLIPTA. Zalecana dawka wynosi 55/22 μ g/dobę. [60, 61]

Zdarzenia niepożądane: Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$). Zdarzenia występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) to: zakażenie dróg moczowych, zapalenie zatok, zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła, zapalenie górnych dróg oddechowych, kaszel, ból jamy ustnej i gardła, zaparcia i suchość w ustach. [60, 61]

Rejestracja: Produkt leczniczy bromek umeklidynium / wilanterol został dopuszczony do obrotu na terenie EU w dniu 08.05.2014 r. pod nazwą handlową Anoro Ellipta oraz Laventair Ellipta. Podmiot odpowiedzialny: Glaxo Group Limited. [134, 135]

Status refundacyjny: obecnie produkty Anoro Ellipta i Laventair Ellipta nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu POChP. [136]

4.1.2. Indakaterol / bromek glikopironium (Ultibro Breezhaler, Xoterna Breezhaler, Ulunar Breezhaler)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: R03AL04. Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, leki adrenergiczne w skojarzeniu z lekami przeciwcholinergicznymi. [62–64]

Mechanizm działania: Indakaterol oraz glikopironium posiadają odrębne mechanizmy działania. Indakaterol, będąc długo działającym agonistą receptorów β_2 -adrenergicznych (LABA), pobudza wewnątrzkomórkową cyklazę adenylową, co skutkuje zwiększonym stężeniem cyklicznego 3',5'-adenozynomonofosforanu (cAMP). Z kolei podwyższone stężenie cAMP powoduje zwiotczenie mięśni gładkich w ścianie oskrzeli. Glikopironium jest długo działającym antagonistą receptorów muskarynowych (LAMA), który blokuje zwiężające oskrzela działania acetylocholino na komórki mięśni gładkich dróg oddechowych i powoduje rozszerzenie dróg oddechowych. [62–64]

Wskazania do stosowania: produkt wskazany jest do podtrzymującego leczenia rozszerzającego oskrzela, w celu łagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z POChP. [62–64]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą. [62–64]

Dawkowanie i droga podania: lek podawany wziewnie przy pomocy inhalatora Breezhaler. Zalecana dawka to inhalacja zawartości jednej kapsułki raz na dobę (85/43 $\mu\text{g}/\text{dobę}$). [62–64]

Zdarzenia niepożądane: występujące bardzo często ($\geq 1/10$) to: zakażenie górnych dróg oddechowych, natomiast występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) to: zapalenie części nosowej gardła, zakażenie układu moczowego, zapalenie zatok, zapalenie błony śluzowej nosa, zawroty głowy, ból głowy, kaszel, ból w obrębie jamy ustnej i gardła, w tym podrażnienie gardła, niestrawność, próchnica zębów, zapalenie żołądka i jelit, bóle mięśniowo-szkieletowe, gorączka, ból w klatce piersiowej. [62–64]

Rejestracja: Indakaterol / bromek glikopironium został dopuszczony do obrotu na terenie EU w dniu 19.09.2013 r. pod nazwą handlową Ultibro Breezhaler oraz Xoterna Breezhaler, natomiast w dniu 16.05.2014 r. został dopuszczony do obrotu na terenie EU produkt pod nazwą Ulunar Breezhaler. Podmiot odpowiedzialny: Novartis Europharm Limited. [137–139]

Status refundacyjny: obecnie produkt Xoterna Breezhaler, Ultibro Breezhaler oraz Ulunar Breezhaler nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu POChP. [136]

4.2. LAMA

4.2.1. Bromek tiotropium (Spiriva HandiHaler)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC R03BB4, leki przeciwcholinergiczne. [32]

Mechanizm działania: lek wykazuje wybiórcze i długotrwałe (ponad 24-godzinne) działanie rozszerzające oskrzela poprzez hamowanie cholinergicznego działania acetylocholino na receptory muskarynowe (LAMA) typów M1–M5. Długotrwałe działanie prawdopodobnie spowodowane jest bardzo powolną dysocjacją cząsteczki leku od receptora muskarynowego typu M3. [32]

Wskazania do stosowania: TIO jest wskazany jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym, w celu złagodzenia objawów u pacjentów z POChP. [32]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na bromek tiotropium, atropinę lub jej pochodne, takie jak ipratropium czy oksytropium lub jakąkolwiek substancję pomocniczą. [32]

Dawkowanie i droga podania: lek podawany wziewnie. Zalecane jest stosowanie 1 dawki inhalacyjnej na dobę, tj. 10 µg/dobę. [32]

Zdarzenia niepożądane: Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$). Zdarzenia niepożądane występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): suchość błony śluzowej jamy ustnej. [32]

Rejestracja: Produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu na terenie Polski w dniu 30 marca 2003 roku. Podmiot odpowiedzialny: Boehringer Ingelheim [32]

Status refundacyjny: Produkt Spiriva HandiHaler jest finansowany ze środków publicznych w ramach listy leków refundowanych w leczeniu POChP. [136]

4.3. LABA

4.3.1. Formoterol (Atimos, Diffumax Easyhaler, Foradil, Foramed, Forastmin, Formoterol Easyhaler, Oxis Turbuhaler, Oxodil, Oxodil PPH, Zafiron, Zomexil)

Grupa farmaceutyczna: ACT: R03AC13. Leki adrenergiczne, leki wziewne, selektywni agoniści receptorów beta2-adrenergicznych. [40–51]

Mechanizm działania: Formoterol będąc selektywnym β_2 -mimetykiem (LABA), działa rozkurczająco na mięśnie gładkie ścian oskrzeli, przyczyniając się do rozszerzenia dróg oddechowych. Działanie rozszerzające oskrzela występuje szybko, w ciągu 1–3 minut po inhalacji, i utrzymuje się średnio około 12 godzin po podaniu pojedynczej dawki. [40–51]

Wskazania do stosowania: Produkt jest wskazany w leczeniu objawów obturacji dróg oddechowych u pacjentów z POChP. Ponadto formoterol wskazany jest w leczeniu astmy oskrzelowej w skojarzeniu z ICS i/lub OCS. [40–51]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na formoterol lub laktozę podawaną wziewnie. [40–49, 51]

Dawkowanie i droga podania: Lek podawany wziewnie. W leczeniu POChP, w zależności od produktu / typu inhalatora, zalecana dobową dawkę wynosi od 12 do 48 µg. [40–51]

Zdarzenia niepożądane: Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$), zdarzenia niepożądane występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) to uczucie kołatania serca, bóle głowy, drżenia mięśniowe. [40–51] Dodatkowo, często może wystąpić kaszel (Atimos) oraz tachykardia (Oxodil PPH) [40, 45].

Rejestracja: Pierwszym produktem dopuszczonym do obrotu na terenie Polski był Oxis Turbuhaler (7.10.1999 r.). Następnie dopuszczenie do obrotu w Polsce otrzymały: Zafiron (25.02.2003 r.), Foramed (30.04.2004 r.), Oxodil (17.08.2004 r.), Diffumax Easyhaler (26.08.2005 r.), Formoterol Easyhaler (26.08.2005 r.), Forastmin (20.07.2006 r.), Atimos (20.09.2006 r.), Foradil (09.07.2008 r.), Oxodil PPH (02.03.2011 r.), Zomexil (10.08.2010 r.). [40–51] Podmiot odpowiedzialny: AstraZeneca (Oxis Turbuhaler), Adamed (Zafiron), Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp z o.o (Foramed), Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA (Oxodil, Oxodil PPH), Menarini International Operations Luxembourg S.A (Diffumax Easyhaler), Orion Corporation (Formoterol Easyhaler), ICN Polfa Rzeszów (Forastmin), Chiesi Pharmaceuticals GmbH (Atimos), Novartis Pharma GmbH (Foradil, Zomexil).

Status refundacyjny: Produktami refundowanymi ze środków publicznych w Polsce w leczeniu POChP, w ramach listy leków refundowanych, są: Atimos, Foradil, Foramed, Forastmin, Formoterol Easyhaler, Oxis Tuburhaler, Oxodil PPH, Zafiron. Produktami nierefundowanymi są: Diffumax Easyhaler oraz Zomexil. [136]

4.3.2. Indakaterol (Hirobriz Breezhaler, Onbrez Breezhaler, Oslif Breezhaler)

Grupa farmaceutyczna: ACT: R03AC18. Długo działający agoniści receptora beta₂-adrenergicznego. [52–54]

Mechanizm działania: Indakaterol (LABA) pobudza wewnątrzkomórkową cyklazę adenylową, co skutkuje zwiększonym stężeniem cyklicznego 3',5'-adenozynomonofosforanu (cAMP). Podwyższone stężenie cAMP powoduje zwiotczenie mięśni gładkich w ścianie oskrzeli. [52–54]

Wskazania do stosowania: Produkty wskazane są w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z POChP. [52–54]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną, laktozę lub którąkolwiek substancję pomocniczą. [52–54]

Dawkowanie i droga podania: Lek podawany wziewnie. Zalecana dzienna dawka wynosi 120 µg na dobę (dawka maksymalna to 240 µg na dobę). [52–54]

Zdarzenia niepożądane: Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$), zdarzenia niepożądane występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) to: zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie zatok, ból głowy, zawroty głowy, kaszel, ból w obrębie jamy ustnej i gardła, w tym podrażnienie gardła, wodnista wydzielina z nosa, skurcze mięśni, ból w klatce mięśniowej i obrzęk obwodowy. [52–54]

Rejestracja: Produkty Hirobriz Breezhaler, Onbrez Breezhaler oraz Oslif Breezhaler zostały dopuszczone do obrotu na terenie Polski w dniu 30.11.2009 r. [52–54] Podmiot odpowiedzialny: Novartis Europharm Limited

Status refundacyjny: Obecnie jedynie produkt Onbrez Breezhaler jest refundowany w ramach listy leków refundowanych w leczeniu POChP, natomiast Hirobriz Breezhaler oraz Oslif Breezhaler nie są finansowane ze środków publicznych. [136]

4.3.3. Salmeterol (Pulmoterol, Pulveril, Serevent (Salmetik), Serevent Dysk, Solovent)

Grupa farmaceutyczna: ATC: R03AC12. Selektywni agoniści receptora beta₂-adrenergicznego. [55–59, 79]

Mechanizm działania: Salmeterol, będąc wybiórczym, długo działającym agonistą receptorów β₂-adrenergicznych (LABA), zapobiega skurczom oskrzeli wywoływanym przez histaminę i tym samym powoduje rozszerzenie oskrzeli trwające przynajmniej 12 godzin. [55–59, 79]

Wskazania do stosowania: Wszystkie dostępne produkty handlowe zawierające salmeterol wskazane są do stosowania w leczeniu POChP. Wskazanie do stosowania salmeterolu obejmuje leczenie odwracalnej obturacji dróg oddechowych u pacjentów z astmą oskrzelową. Dodatkowo produkt wskazany jest u pacjentów z dusznościami nocnymi i (lub) objawami występującymi w ciągu dnia związanymi z odwracalną obturacją oskrzeli. [55–59, 79]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub substancję pomocniczą. [55–59, 79]

Dawkowanie i droga podania: Lek podawany wziewnie. W leczeniu POChP zaleca się stosowanie dawki 50 µg dwa razy na dobę. [55–59, 79]

Zdarzenia niepożądane: Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$), zdarzenia niepożądane występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) to: bóle głowy, drżenia, kołatanie serca, kurcze mięśni. [55–59, 79]

Rejestracja: Pierwszym produktem dopuszczonym do obrotu na terenie Polski był Serevent Dysk (02.09.1999 r.). Następnie pozwolenie na dopuszczenie do obrotu otrzymały: Pulmoterol

(30.04.2004 r.), Salmetik (12.10.2006 r.), Serevent (13.10.2006 r.), Pulveril (03.06.2011 r.), Solovent (12.2011 r.). [55–58, 79, 140] Podmiot odpowiedzialny: GlaxoSmithKline Export Ltd. (Serevent, Serevent Dysk, Salmetik), Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o. (Pulmoterol), Sandoz GmbH (Pulveril), Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA (Solovent).

Status refundacyjny: Produktami refundowanymi w ramach listy leków refundowanych w leczeniu POChP są: Pulmoterol, Pulveril, Serevent oraz Serevent Dysk, natomiast produkty Salmetik i Solovent nie są finansowane ze środków publicznych. [136]

4.4. ICS/LABA

4.4.1. Flutykazonu propionian / salmeterol (Asaris, Salmex, Seretide, Seretide Dysk)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC R03AK06. Leki działające na receptory adrenergiczne i inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych. [66–71]

Mechanizm działania: flutykazonu propionian i salmeterol są substancjami o różnych mechanizmach działania. Flutykazonu propionian jest glikokortykosteroidem podawanym wziewnie. Wykazuje silne działanie przeciwzapalne w obrębie płuc, co prowadzi do zmniejszenia nasilenia objawów i częstości zaostrzeń astmy. Salmeterol jest selektywnym LABA, który działa miejscowo w płucach poprzez wiązanie się z miejscem pozareceptorowym. Lek wywołuje rozszerzenie oskrzeli trwające przynajmniej przez 12 godz. Jednoczesne podanie obu substancji prowadzi do wzmocnienia ich wzajemnego efektu i uzyskania lepszych rezultatów terapii. [66–71]

Wskazania do stosowania: Produkty handlowe Asaris, Salmex oraz Seretide Dysk, zawierające flutykazonu propionian i salmeterol, są wskazane w leczeniu objawowym dorosłych pacjentów z POChP z FEV1 < 60% w.n. (przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela), z zaostrzeniami w wywiadzie, pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela. Ponadto, wymienione produkty wskazane są do systematycznego leczenia astmy u pacjentów, u których zalecane jest stosowanie ICS/LABA. [66–71]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na którąkolwiek substancję czynną lub pomocniczą. [66–71]

Dawkowanie i droga podania: leki podawane wziewnie. Zalecana dawka leku w przypadku Asaris, Salmex i Seretide Dysk wynosi 500/250 µg dwa razy na dobę. [66–68]

Zdarzenia niepożądane: występujące bardzo często ($\geq 1/10$) to: bóle głowy, zapalenie części nosowej gardła, natomiast występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) to: kandydoza jamy ustnej, zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, hipokaliemia, podrażnienie gardła, chrypka, bezgłos, zapalenie zatok, urazy, łatwiejsze siniaczenie, złamania pourazowe. Dodatkowo, u pacjentów leczonych Asaris i Salmex,

często występowały bóle mięśni oraz bóle stawów, a u pacjentów stosujących preparaty Seretide i Seretide Dysk zgłaszano drżenia, kołatanie serca i kurcze mięśni. [66–71]

Rejestracja: pierwszym preparatem złożonym zawierającym flutykazonu propionian / salmeterol, który został dopuszczony do obrotu na terenie Polski dnia 6 października 2000 roku, był Seretide Dysk. Następnie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu otrzymały: Seretide (6 grudnia 2001 roku), Asaris i Salmex (20 grudnia 2012 roku). Podmioty odpowiedzialne to: GlaxoSmithKline (Seretide, Seretide Dysk), Polfarmex (Asaris), Celon Pharma (Salmex). [66–71]

Refundacja: produkty Asaris, Salmex i Seretide Dysk są finansowane ze środków publicznych w leczeniu POChP. Ponadto produkt Seretide, który nie jest zarejestrowany w leczeniu POChP, jest refundowany w leczeniu ww. choroby. [136]

5. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- przeprowadzenie metaanalizy wyników badań klinicznych,
- przeprowadzenie porównania pośredniego,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji,
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych zgodnie z GRADE.

5.1. Kryteria włączenia i wykluczenia

5.1.1. Kryteria włączenia

Do analizy włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji i komparatora oraz metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

Populacja docelowa

- dorośli pacjenci z POChP, wymagający leczenia podtrzymującego, tj. pacjenci kategorii B, C i D.

Oceniana interwencja

- preparat złożony UMEC/VI (Anoro Ellipta) stosowany wziewnie w dawce dobowej 55/22 µg i podawany zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi raz na dobę.

Komparatory

- **TIO** stosowany wziewnie w dawce 10 µg/dobę, podawany za pomocą inhalatora HandiHaler, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi raz na dobę,

- preparat złożony **FP/SAL** stosowany wziewnie w dawce 1000/100 µg/dobę i podawany zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi dwa razy na dobę,
- preparat złożony **INDA/GLY** stosowany wziewnie w dawce 85/43 µg/dobę i podawany zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi raz na dobę,
- terapia złożona stosowana wziewnie i podawana z oddzielnych inhalatorów, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi w następujących schematach:
 - **TIO + FORM** w dawce 10/12–48 µg/dobę,
 - **TIO + INDA** w dawce 10/120 µg/dobę lub 10/240 µg/dobę,
 - **TIO + SAL** w dawce 10/100 µg/dobę.

W pierwszej kolejności poszukiwano badań bezpośrednio porównujących UMEC/VI ze wskazanymi komparatorami. W przypadku ich braku do analizy kwalifikowano próby kliniczne umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego, tj. takie, w których interwencję i komparator oceniano względem jednakowej terapii referencyjnej w takim samym lub zbliżonym horyzoncie czasowym. Za porównywalny uznawano okres interwencji różniący się pomiędzy badaniami o nie więcej niż 4 tyg. Komparatorami pośrednimi były PLC oraz TIO, uwzględniano również prace, w których porównywano wskazane powyżej komparatory pomiędzy sobą, o ile nie zidentyfikowano badań typu H2H.

Punkty końcowe

- Skuteczność:
 - wyniki badań czynnościowych płuc (FEV1, FVC, PEF),
 - kontrola objawów choroby (objawy choroby, użycie terapii ratunkowej, zaostrzenia),
 - jakość życia (SGRQ i EQ-5D).
- Bezpieczeństwo:
 - zdarzenia niepożądane ogółem, w tym także ciężkie oraz związane z leczeniem.

Metodyka badań klinicznych

- Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia.

Pozostałe kryteria włączenia

- Badania, w których okres interwencji wynosił ≥ 12 tyg.,
- Badania opublikowane w formie pełnotekstowej,
- Badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,
- Badania przeprowadzone u ludzi.

5.1.2. Kryteria wykluczenia

- Badania, w których TIO podawano za pomocą innego inhalatora niż HandiHaler lub nie podano danych na ten temat.

- Badania przeprowadzone na populacji o łącznej liczbie nieprzekraczającej 100 pacjentów,
- Badania opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu.

5.2. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

5.2.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących populacji, interwencji i komparatorów oraz metodyki badań (Tabela 27). Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano żadnych automatycznych filtrów. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak też do bezpieczeństwa.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (MV). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd. została potwierdzona przez drugiego analityka (AST). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie.

Tabela 27.
Słowa kluczowe użyte do przeszukania baz informacji medycznej

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Populacja	"Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[MeSH Terms], COPD, "Chronic Obstructive Pulmonary Disease", COAD, "Chronic Obstructive Airway Disease", "Chronic Obstructive Lung Disease", "Airflow Obstruction", "Airflow Obstructions", Chronic, "Chronic Airflow Obstructions", "Chronic Airflow Obstruction"
Interwencja	umeclidinium, GSK573719, vilanterol, DW642444, Anoro
Komparatory	Indacaterol, "QAB-149", QAB149, indacaterol [Supplementary Concept], glycopyrrolate, glycopyrronium, NVA237, "NVA-237", Ultibro, Xoterna, QVA149 [Supplementary Concept], "QVA-149", QVA149, "tiotropium"[Supplementary Concept], tiotropium, Spiriva, "BA-679 BR", "BA 679 BR", Onbrez, Hirobriz, Oslif, formoterol, "formoterol"[Supplementary Concept], Atimos, Diffumax, Foradil, Foramed, Forastmin, Oxis, Oxodil, Zafiron, Zomexil, salmeterol, "salmeterol"[Supplementary Concept], Pulmoterol, Pulveril, Serevent, Salmetik, Solovent

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Punkty końcowe	Nie ograniczono czułości wyszukiwania w tym obszarze znaczeniowym
Metodyka	"randomized controlled trial"; random*; rct; singl*; doubl*; trebl*; tripl*; blind*; mask*; single blind; double blind; triple blind; placebo; placebo-controlled; blinding; cross*over; crossover; trial study controlled clinical trial random* controlled study* random* controlled trial*; random; randomly, allocation; allocate

5.2.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych. [1] Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE (przez Ovid),
- CENTRAL (The Cochrane Library)
- rejestry badań klinicznych (ISRCTN, ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- stronę internetową CRD,
- strony internetowe wybranych agencji zrzeszonych w INAHTA,
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (FDA, EMA, URPL, MHRA),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką chorób płuc (ATS, ERS, PTChP, GOLD, EFA, TSANZ),
- strony internetowe producentów leków³ (GlaxoSmithKline, Novartis, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim).

Wyszukiwanie w bazach informacji medycznej przeprowadzono w lipcu 2014 r. Następnie 4-5 grudnia 2014 r. przeprowadzono powtórne przeszukanie głównych baz informacji medycznej, celem weryfikacji aktualności uzyskanych rezultatów. Przeszukane bazy danych, strony internetowe oraz słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w Aneksie stanowiącym załącznik do dokumentu głównego.

³ Pozostałe podmioty odpowiedzialne nie porowadzą dostępnych on-line odrębnych rejestrów badań klinicznych.

5.2.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (AST, MV, PK). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego eksperta (PR). W analizie klinicznej wykorzystano publikacje z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych.

5.2.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności odnalezionych publikacji

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad (formularz przedstawiono w Aneksie), według której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 punktów, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,
- utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji.

Przyjęta skala oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, co zapewnia obiektywność i precyzję uzyskanych wyników. Randomizacja i zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie roli potencjalnych czynników zakłócających (wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego itp.). Podanie pełnych informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji umożliwia zastosowanie analizy ITT (*intention-to-treat*). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom wyników poprzez nieuzasadnione wykluczanie pacjentów z badania na skutek świadomego bądź nieświadomego działania osób przeprowadzających badanie. Do analizy zakwalifikowane zostały wszystkie badania spełniające kryteria włączenia bez względu na ocenę uzyskaną w skali Jadad.

Każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- cech populacji (liczebność, wiek, płeć, czas trwania choroby, wartość parametrów określających funkcję płuc i in.),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (dawka i częstość stosowania, typ inhalatora, leczenie ratunkowe, stosowanie dodatkowych terapii i in.),
- okresu interwencji i obserwacji,
- metodyki badania:
 - rodzaju badania (randomizacja, ukrycie kodu alokacji, zaślepienie i in.),
 - analizy wyników (ITT, PP),
 - typu i podtypu badania (zgodnie z wytycznymi AOTM).

5.3. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcję danych z badań włączonych do analizy przeprowadziło dwóch analityków (DK, MV) według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie. W razie niezgodności wyników uzyskanych przez poszczególnych analityków rozbieżności wyjaśniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (SS). Wyekstrahowane dane zostały sprawdzone pod kątem zgodności z danymi źródłowymi przez analityka niezwiązanego bezpośrednio z pracami nad analizą (SS).

W pierwszej kolejności ekstrahowano dane pochodzące z publikacji pełnotekstowych, następnie z raportów badań klinicznych oraz innych doniesień naukowych.

5.4. Analiza statystyczna wyników

5.4.1. Porównanie bezpośrednie

Wyniki porównania UMEC/VI z komparatorami w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (OR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). W przypadku, gdy różnica była istotna statystycznie, podawano wartość NNT (*Number Needed to Treat*) lub NNH (*Number Needed to Harm*), a gdy różnica była nieistotna statystycznie wartość parametru RD (bezwzględna różnica ryzyka). Dane ciągłe z grup badanych i kontrolnych prezentowano w postaci zmian wyrażonych za pomocą wartości średniej wraz z odchyleniem standardowym (SD), a w przypadku ich braku wykorzystywano dane dla wartości końcowych. Z kolei w przypadku raportowania samych średnich bez miar rozrzutu wartość parametrów WMD obliczano na podstawie raportowanej przez autorów wartości p , o ile do jej oszacowania wykorzystano test parametryczny oparty na teście t-Studenta (np. ANOVA). Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci średniej różnicy (MD), a pochodzące z metaanaliz – w postaci średniej ważonej różnicy (WMD). Wartości median prezentowano wyłącznie wtedy, gdy w publikacji nie przedstawiono danych średnich. W pierwszej kolejności korzystano z najlepszych dostępnych danych, uwzględniających populację ITT, a w sytuacji ich braku korzystano z innych dostępnych wyników, o mniejszej wiarygodności (np. mITT, PP). We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$). Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania. Przy wnioskowaniu w pierwszej kolejności uznawano wyniki pochodzące z metaanalizy. W przypadku punktów końcowych analizowanych zarówno w ramach skuteczności, jak i bezpieczeństwa (np. zaostżenia POChP), zachowano zgodność z obszarem analizy prezentowanej przez autorów poszczególnych prac.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,

- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0),
- xyExtract w wersji 4.1 (2008).

5.4.2. Porównanie pośrednie

Metoda MTC (ang. *Mixed Treatment Comparison*), pozwala na porównanie dwóch interwencji (A i C) poprzez wspólny komparator (B), jak również uwzględnia informacje pochodzące z badań porównujących interwencje A i C z innymi komparatorami niż B.

Podstawą MTC jest model zależności statystycznych pomiędzy zmiennymi losowymi, obejmujący: ryzyko zdarzeń w grupie referencyjnej, efekt leczenia powodujący wzrost lub spadek ryzyka zdarzeń oraz wpływ zdarzeń losowych na uzyskiwane wyniki. Dla zmiennych losowych przyjmuje się rozkłady *a priori* odpowiadające aktualnej wiedzy na temat zdarzeń uwzględnionych w analizie. Jeśli brak odpowiednich danych lub ich jakość jest niska, przyjmuje się zazwyczaj równomierny rozkład zmiennych losowych lub rozkład o wysokiej wariancji (tzw. rozkład nieinformacyjny), tzn. zakładający znaczną niepewność oszacowań dokonanych *a priori*. W trakcie symulacji dane z badań włączonych do MTC wpływają na rozkład zmiennych, kształtując rozkład *a posteriori*.

W metodzie Bayesa nie przyjmuje się założenia, iż rozkład OR/RR jest rozkładem lognormalnym, na skutek czego otrzymywane rozkłady *a posteriori* często są skośne. Średnia arytmetyczna dla takiego rozkładu może znacznie różnić się od mediany, dlatego też w przypadku rozkładów silnie asymetrycznych operuje się medianą z uwagi na jej mniejszą wrażliwość na pojawianie się wyjątkowo wysokich lub niskich wartości parametru. Jeżeli przedmiotem zainteresowania jest tylko ocena punktowa parametru, podejście takie jest bardziej miarodajne niż zastosowanie średniej. Jeżeli natomiast zakłada się, że dane mają pewien teoretyczny symetryczny rozkład (np. normalny), przyjęcie zarówno średniej, jak i mediany silnie skośnego rozkładu *a posteriori* powoduje przeszacowanie lub niedoszacowanie badanego zjawiska w późniejszej analizie wykorzystującej rozkład teoretyczny.

Na potrzeby niniejszej analizy do punktowej oceny parametrów zastosowano mediany ilorazów szans z uwagi na znaczną skośność otrzymanych rozkładów *a posteriori*.

W analizie zastosowano zarówno modele efektów stałych, jak i losowych. Wyboru modelu dokonywano w zależności od heterogenności badań oraz wartości parametru DIC, (ang. *Deviance Information Criterion*) uwzględniającego złożoność modelu i adekwatność dopasowania (wskazane jest wybieranie modeli o niższym DIC). DIC to miara dopasowania estymowanego modelu statystycznego do rzeczywistości. Model DIC opiera się na pojęciu entropii, co w efekcie oferuje miarę straty informacji podczas opisu rzeczywistości za pomocą modelu statystycznego. Można powiedzieć, że DIC opisuje kompromis pomiędzy precyzją, a złożonością modelu. Jest to metoda pozwalająca wybrać najlepszy spośród możliwych modeli opisujących dane zagadnienie. Mając zestaw danych,

możliwa jest estymacja kilku modeli. Ten, dla którego DIC ma najmniejszą wartość, jest uważany za najlepszy spośród wszystkich. Niemniej, w sytuacji kiedy mniejsza wartość DIC wskazywała na model, którego wyniki były sprzeczne z wynikami porównania bezpośredniego (oraz wartość DIC dla modelu stałego i losowego nie różniła się o więcej niż 5), wybierano model przeciwny. Nie wskazano jednoznacznie na wartość różnicy, która byłaby ważna przy wyborze modelu. Przyjmuje się jednak, że różnica pomiędzy wartością DIC dla modelu stałego i losowego >10 wyklucza model o wyższej wartości DIC, natomiast różnica w zakresie 5–10 jest uznawana za istotną. [141]

W analizie zastosowano algorytmy MTC zaproponowane przez Adesa, Weltona i Lu [142] i zaimplementowano je do programu WinBUGS (narzędzia służącego do przeprowadzania analiz bayesowskich). [141] Wartości OR dla ocenianych interwencji uzyskano na podstawie średnich OR i ich 95-procentowych przedziałów wiarygodności, oszacowanych na podstawie 100 000-elementowej próbki wylosowanej z rozkładu *a posteriori*. Kod programu użyty w niniejszej analizie zamieszczono w Aneksie (załącznik do dokumentu głównego).

5.5. Analiza homogeniczności badań klinicznych

Przed dokonaniem kumulacji wyników oceniono homogeniczność kliniczną i metodyczną poszczególnych badań spełniających kryteria włączenia do analizy. W pierwszej kolejności poszczególne prace analizowano pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki.

W dalszej kolejności oceniono homogeniczność statystyczną na podstawie zbieżności wyników pochodzących z poszczególnych badań klinicznych. Przyjęto, że różnorodności pomiędzy badaniami włączonymi do analizy nie można wyjaśnić przyczynami losowymi, jeżeli w teście statystycznym Cochran Q dla heterogeniczności wartość p była mniejsza od 0,1 ($p < 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników ($p < 0,1$) przeprowadzono kumulację metodą efektów losowych (*random effect model*) oraz poszukiwano przyczyn różnorodności. W innych przypadkach stosowano metodę efektów stałych (*fixed effect model*).

5.6. Ocena siły dowodów naukowych

Siłę dowodów naukowych oceniono dla każdego punktu końcowego przy pomocy skali GRADE, korzystając z programu GradePro. [143]

6. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

6.1. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej, stron internetowych towarzystw naukowych oraz wybranych agencji lekowych zidentyfikowano łącznie **2838** pozycje, w tym powtarzające się tytuły i abstrakty (**2663** pozycji po wykluczeniu duplikatów). Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano **169** publikacji. Kryteria włączenia do analizy spełniło łącznie **18** badań opisanych w **81** publikacjach. Nie odnotowano istotnych niezgodności pomiędzy analitykami podczas procesu selekcji badań w oparciu o pełne teksty. Badania włączone do analizy klinicznej zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 28).

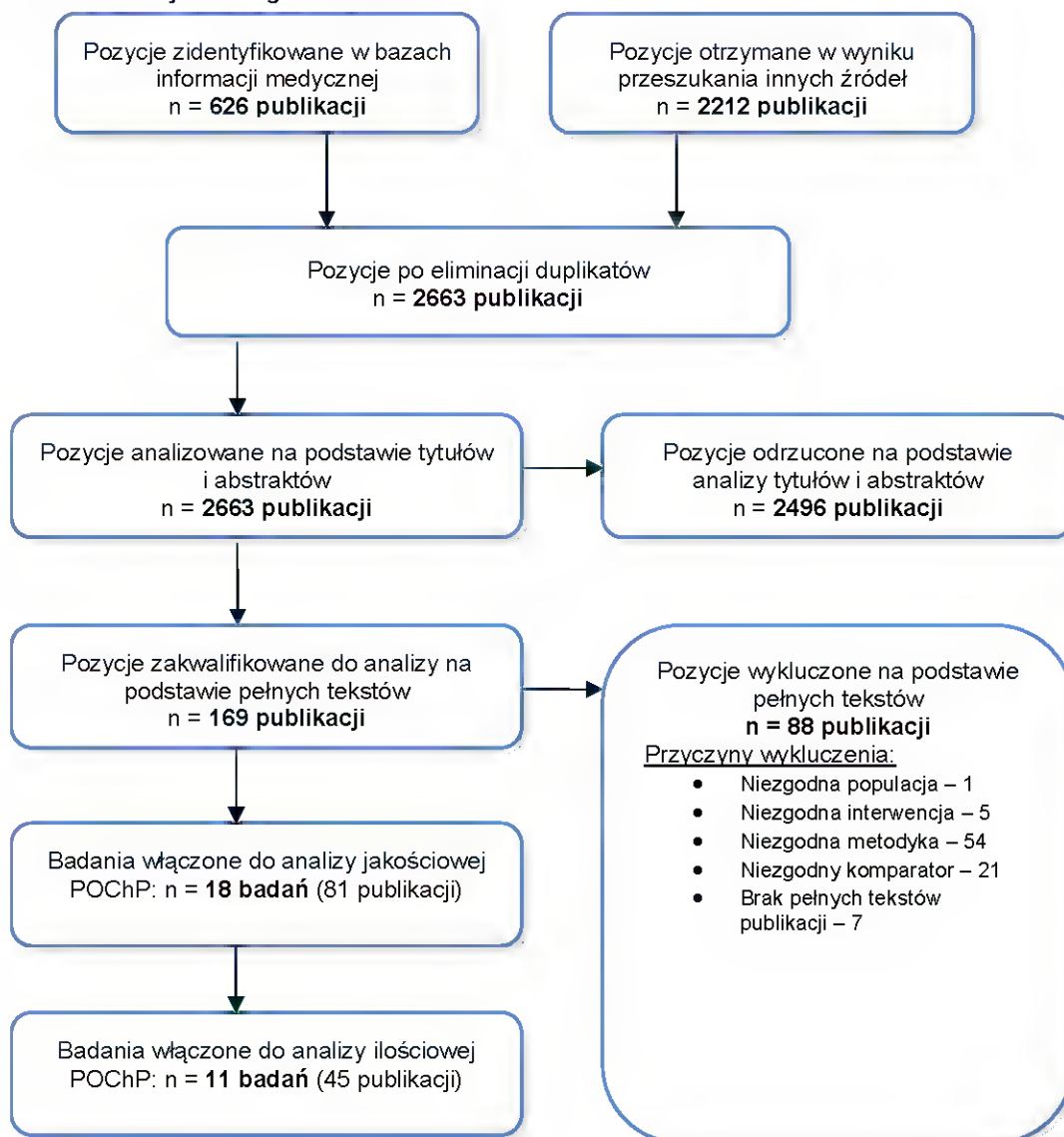
Tabela 28.
Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Porównanie	Ref.
Donohue 2013	UMEC/VI (55/22) vs PLC	[144–147]
DB2114634	UMEC/VI (55/22) vs PLC	[148, 149]
Maltais 2014a ^a (DB2114417)	UMEC/VI (55/22) vs PLC	[150–153]
Maltais 2014b ^a (DB2114418)	UMEC/VI (55/22) vs PLC	[152–155]
Decramer 2014a	UMEC/M (55/22) vs TIO (10)	[156–160]
Decramer 2014b	UMEC/M (55/22) vs TIO (10)	[156, 159, 161–163]
Maleki-Yazdi 2014 ^b (ZEP117115)	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	[164–167]
DB2116134	UMEC/VI (55/22) vs FP/SAL (1000/100)	[168–170]
Aaron 2007	TIO + SAL (10 + 100) vs TIO (10)	[171–173]
ARISE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	[174–176]
ENLIGHTEN	INDA/GLY (85/43) vs PLC	[177–181]
INTRUST-1	INDA + TIO (120 + 10) vs TIO (10)	[182–188]
INTRUST-2	INDA + TIO (120 + 10) vs TIO (10)	[182–188]
QUANTIFY	INDA/GLY (85/43) vs TIO + FORM (10 + 24)	[189–191]
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10) vs PLC	[192–198]
SPARK	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	[199–214]
Tashkin 2009	TIO + FORM (10 + 24) vs TIO (10)	[215–220]
Vogelmeier 2008	TIO + FORM (10 + 20) vs TIO (10) vs PLC	[221–224]

a) Po zakończeniu prac nad analizą kliniczną wyniki badania DB2114417 i DB2114418 zostały opublikowane w pracy Maltais 2014 (brak dostępnego on-line suplementu: stan na 4 grudnia 2014 r.). Przy opracowaniu wyników wspomnianych badań korzystano z raportów producenta oraz wyników opublikowanych na stronach Clinical Trial. Dane opublikowane w pracy Maltais 2014a i Maltais 2014b są analogiczne.

b) Po zakończeniu prac nad analizą kliniczną wyniki badania ZEP117115 zostały opublikowane w pracy Maleki-Yazdi 2014. Przy opracowaniu wyników niniejszej analizy klinicznej korzystano z raportu do badania ZEP117115, niemniej dane opublikowane w pracy Maleki-Yazdi 2014 są analogiczne jak we wspomnianym raporcie.

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA



6.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

Do analizy klinicznej zakwalifikowano łącznie 18 badań RCT, spośród których **cztery prace** dotyczyły bezpośredniego porównania analizowanej interwencji z jednym ze wskazanych komparatorów, tj.:

- 3 – UMEC/VI (55/22) vs TIO (10) (Decramer 2014a i Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014 - ZEP117115) oraz
- 1 – UMEC/VI (55/22) vs FP/SAL (1000/100) (DB2116134).

Pozostałe prace obejmowały porównania UMEC/VI (55/22) względem PLC (DB2114634, Donohue 2013, Maltais 2014a - DB2114417, Maltais 2014b - DB2114418) oraz porównania wskazanych komparatorów względem wspólnej grupy referencyjnej, tj. PLC lub TIO lub między sobą. Spośród

badania dla UMEC/VI dwie prace (Maltais 2014a – DB2114417, Maltais 2014b – DB2114418) ze względu na odmienny cel badania oraz sposób zaprojektowania podlegały oddzielnej analizie (Rozdz. 11) i nie zostały uwzględnione w poniższym opisie. [150–152, 154, 155] Wszystkie prace dla UMEC/VI (55/22) (z wyjątkiem Maltais 2014a - DB2114417, Maltais 2014b - DB2114418) oraz komparatorów omówiono poniżej oraz przeprowadzono analizę ich homogeniczności pod kątem oceny możliwości porównania pośredniego. Szczegółowa charakterystyka wszystkich badań wraz z oceną ich wiarygodności znajduje się w Aneksie (stanowiącym załącznik do dokumentu głównego).

6.2.1. Metodyka

Wszystkie badania włączone do analizy klinicznej zaprojektowano jako wieloośrodkowe, randomizowane próby kliniczne w układzie grup równoległych. W większości zastosowano podwójne zaślepienie podawanych interwencji. Wyjątek stanowiło siedem badań, spośród nich w sześciu (Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014 – ZEP117115, SHINE, SPARK, Vogelmeier 2008) nie zastosowano zaślepienia w ramieniu TIO (badania te dedykowane były ocenie innych terapii, w których TIO uwzględniono wyłącznie jako interwencję dodatkową), natomiast jedno badanie przeprowadzono metodą otwartej próby z ang. *open-label* (ARISE). Jakość metodologiczna większości badań wahała się od średniej (3/5 pkt) do wysokiej (5/5 pkt). Tylko jedno badanie uzyskało 2 pkt w skali Jadad (Vogelmeier 2008). Przyczyną obniżenia punktacji były najczęściej brak zaślepienia i/lub brak opisu metody randomizacji.

Niemal wszystkie prace przeprowadzono na próbach o znacznej liczebności (>150 pacjentów). Cztery prace obejmowały ponad 1000 pacjentów (INTRUST-1, INSTRUST-2, SHINE, SPARK). Okres interwencji był zbliżony w większości prac i wynosił od 24 do 26 tyg. W czterech badaniach (Aaron 2007, ARISE, SPARK, ENLIGHTEN) okres interwencji był dłuższy (52–64 tyg.), a w czterech innych (DB2116134, INTRUST-1, INTRUST-2, Tashkin 2009) był krótszy i wynosił 12 tyg. Pomimo różnicowanej długości okresu interwencji zakwalifikowanych do analizy klinicznej badań dostępne były w nich wyniki analizy danych o wspólnych okresach interwencji, m.in. po 12 (+4) i 24 (±4) tyg. terapii. W czterech badaniach (ENLIGHTEN, SHINE, Tashkin 2009, Vogelmeier 2008) zastosowano okres *wash-out*, a w trzynastu okres interwencji poprzedzony był – trwającą od 1 tyg. do 2 tyg. – fazą wstępną (*run-in*).

W większości badań testowano hipotezę *superiority*. Wyjątek stanowiły cztery prace, spośród których w jednej (ARISE) opis testowanej hipotezy był niejasny, w dwóch badaniach (SHINE i QUANTIFY) poza hipotezą *superiority* testowano hipotezę *non-inferiority*, a w jednym (ENLIGHTEN) *equivalence*. Dodatkowo, w trzech badaniach (Decramer 2014a i Decramer 2014b, Donohue 2013) zastosowano predefiniowaną hierarchię testów statystycznych, w której wnioskowanie dotyczące istotności statystycznej danego wyniku zależy od istotności statystycznej, jaka została uzyskana w testach poprzedzających go w hierarchii. Estymacja wielkości efektu klinicznego w większości badań odbywała się zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), z uwzględnieniem chorych, którym podano ≥ 1 dawkę przypisanej terapii. W jednym badaniu (Aaron 2007) analizę wyników

przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia (ITT). Dwa badania (ARISE, ENLIGHTEN) ukierunkowano na ocenę profilu bezpieczeństwa.

Tabela 29.
Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Porównanie (dawka [µg/dobę])	Metodyka			Liczebność	Okres badania [tyg.]	Okres raportowania danych [tyg.]	Testowana hipoteza	Analiza wyników	J
		RCT	Z	Układ						
DB2114634	UMEC/VI (55/22) vs PLC	TAK	TAK	Równoległy	194 / 193	RI: 1–2; OI: 24; FU: 1	24	Superiority	miTT ^a	4/5
Donohue 2013	UMEC/VI (55/22) vs PLC	TAK	TAK	Równoległy	414 / 280	RI: 1; OI: 24	12, 24	Superiority	miTT ^a	5/5
Decramer 2014a	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	TAK	NIE	Równoległy	212 / 209	RI: 1; OI: 24; FU: 1	12, 24	Superiority	miTT ^d	3/5
Decramer 2014b	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	TAK	NIE	Równoległy	218 / 215	RI: 1; OI: 24; FU: 1	12, 24	Superiority	miTT ^a	3/5
Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	TAK	NIE	Równoległy	454 / 451	RI: 1; OI: 24; FU: 1	4, 12, 24	Superiority	miTT ^a	3/5
DB2116134	UMEC/VI (55/22) vs FP/SAL (1000/100)	TAK	TAK	Równoległy	358 / 359	RI: 1–2; OI: 12; FU: 1	12	Superiority	miTT ^a	4/5
ARISE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	TAK	NIE	Równoległy	121 / 39	RI: 1; OI: 52	3, 6, 12, 24, 36, 52	Niejasne	miTT ^a	2/5
SPARK	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	TAK	NIE	Równoległy	741 / 742	RI: 2; OI: 64; FU: 4	4, 12, 26, 38, 52, 64	Superiority	miTT ^b	3/5
ENLIGHTEN	INDA/GLY (85/43) vs PLC	TAK	TAK	Równoległy	226 / 113	W: 1; RI: 2; OI: 52; FU: 4	3, 6, 12, 26, 39, 52	Equivalence Superiority ^c	miTT ^a	4/5
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10) vs PLC	TAK	NIE	Równoległy	475 / 483 / 234	W: 1; RI: 2; OI: 26; FU: 4	2, 4, 8, 12, 16, 20, 26	Superiority Non-inferiority ^d	miTT ^a	3/5
QUANTIFY	INDA/GLY (85/43) vs TIO + FORM (10 + 24)	TAK	TAK	Równoległy	476 / 458	OI: 26	26	Non-inferiority Superiority ^e	miTT ^a	4/5
INTRUST-1	TIO + INDA (10 + 120) vs TIO (10)	TAK	TAK	Równoległy	570 / 564	OI: 12	12	Superiority	miTT ^a	5/5
INTRUST-2	TIO + INDA (10 + 120) vs TIO (10)	TAK	TAK	Równoległy	572 / 570	OI: 12	12	Superiority	miTT ^a	5/5
Aaron 2007	TIO + SAL (10 + 100) vs TIO (10)	TAK	TAK	Równoległy	148 / 156	OI: 52	4, 20, 36, 52	Superiority	ITT	5/5
Tashkin 2009	TIO + FORM (10 + 24) vs TIO (10)	TAK	TAK	Równoległy	124 / 131	W: 2; RI: 2; OI: 12	4, 8, 12	Superiority	miTT ^a	4/5
Vogelmeier 2008	TIO + FORM (10 + 20) vs TIO (10) vs PLC	TAK	NIE	Równoległy	207 / 221 / 209	W: 2; RI: 2; OI: 24	24	Superiority ^f	miTT ^a	2/5

Z – zaślepienie; RI – *run in*; OI – okres interwencji; FU – *follow-up*; W – *washout*; J – skala Jadad.

a) Analiza z uwzględnieniem pacjentów, którzy dostali ≥ 1 dawkę leku.

b) Analiza z uwzględnieniem pacjentów, którzy dostali ≥ 1 dawkę leku oraz z wyłączeniem pacjentów z ośrodków, w których nie zachowano standardów dobrej praktyki klinicznej.

c) *Equivalence* dla bezpieczeństwa, *superiority* dla skuteczności.

d) *Superiority* dla porównania INDA/GLY vs PLC, *non-inferiority* dla porównania INDA/GLY vs TIO.

e) *Non-inferiority* dla 1-rzędowego punktu końcowego, *superiority* dla pozostałych punktów końcowych.

f) *Superiority* dla porównania FORM vs PLC.

6.2.2. Populacja

We wszystkich badaniach uczestniczyli pacjenci ze zdiagnozowaną POChP w wieku ≥ 40 lat (z wyjątkiem badania Aaron 2007, do którego włączano pacjentów w wieku ≥ 35 lat), których narażenie na dym tytoniowy wynosiło w większości badań ≥ 10 paczko-lat, a tylko w jednym przypadku nie zawarto historii nikotynizmu w kryteriach włączenia (Tashkin 2009). Średnia wieku pacjentów w większości badań wahała się w zakresie 61–69 lat. Średni czas od zdiagnozowania choroby raportowano w siedmiu badaniach i mieścił się on w zakresie od 5 do 8 lat. Stopień nasilenia POChP w większości prac określono jako umiarkowany do ciężkiego lub bardzo ciężkiego. Tylko jedno badanie (SPARK) uwzględniało wyłącznie pacjentów z chorobą ciężką do bardzo ciężkiej. W jednej pracy (DB2114634) nie podano informacji o stopniu nasilenia POChP. Wartości wyjściowe FEV1⁴ przed podaniem BD (najczęściej salbutamol) w poszczególnych badaniach mieściły się w przedziale od 0,9 do 1,5 l, przy czym w większości prac było to od 1,2 l do 1,4 l (Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014 – ZEP117115). Wyjściowe FEV1 wyrażone jako % w.n. wynosiło, w zależności od badania, 37–61%. We wszystkich pracach przewagę stanowili mężczyźni (od 54 do 96%). Odsetek aktualnie palących raportowano w 13 badaniach i wynosił on od 24% do 61%. Był on wyższy w badaniach oceniających UMEC/VI (42–61%) niż w badaniach dla INDA/GLY (37–48%) czy TIO + LABA (24–49%). Jedynie w sześciu pracach podano informacje nt. odsetka pacjentów z ≥ 1 zaostrzeniem w wywiadzie. Obecność zaostrzeń odnotowano u 21–52% pacjentów, wyjątek pod tym względem stanowiła jedna praca: SPARK, w której wszyscy pacjenci doświadczyli zaostrzeń w okresie poprzedzającym badanie. Informacje na temat odwracalności obturacji po podaniu bronchodylatora raportowano w dziesięciu pracach i wahała się ona od 10,8% do 21,1%. Z części badań wykluczano pacjentów, u których doszło do ciężkiego zaostrzenia w okresie poprzedzającym przystąpienie do badania. Dwa badania (DB2114634, ARISE) przeprowadzone zostały wyłącznie na populacji azjatyckiej.

⁴ Mierzona przed podaniem BD; w przypadku badań, w których nie określono, czy pomiar dokonywany był przed, czy po podaniu BD przyjmowano, że był on dokonywany przed podaniem BD

Tabela 30.
Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Porównanie (dawka [µg/dobę])	Średni wiek [lata]	Odsetek [%]				POChP			
			Mężczyzn	Aktualnie palących	Pacjentów z ≥1 zaostrzeniem [%]	Stopień nasilenia	Średni FEV1 [l]	Średni FEV1 [% w.n.]	Czas trwania choroby [lata]	Średnia odwracalność obturacji ^a
DB2114634	UMEC/VI (55/22) vs PLC	64 / 64	94 / 92	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Donohue 2013	UMEC/VI (55/22) vs PLC	63 / 62	74 / 70	49 / 54	bd	M-S	bd	48 / 47 ^a	bd	14,6%
Decramer 2014a	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	63 / 63	70 / 67	46 / 48	45 / 52 ^c	M-VS	1,3 / 1,3 ^a	48 / 48 ^b	bd	11,6%
Decramer 2014b	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	65 / 65	65 / 71	42 / 47	32 / 37 ^c	M-VS	1,2 / 1,2 ^a	48 / 47 ^b	bd	15,2%
Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	62 / 63	68 / 67	59 / 54	bd	M-VS	1,3 / 1,3 ^a 1,4 / 1,4 ^b	46 / 47 ^b	bd	0,15 l
DB2116134	UMEC/VI (55/22) vs FP/SAL (1000/100)	62 / 61	73 / 71	57 / 61	bd ^c	M-S	1,4 / 1,5 ^a	bd	bd	bd
ARISE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	69 / 69	96 / 95	bd	bd	M-S	bd	bd	bd	bd
SPARK	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	63 / 64	76 / 75	38 / 37	99 / 99	S-VS	0,9 / 0,9 ^a 1,0 / 1,0 ^b	37 / 37	7 / 7	18,1%
ENLIGHTEN	INDA/GLY (85/43) vs PLC	63 / 63	77 / 76	45 / 45	32 / 36	M-S	1,4 / 1,5 ^a 1,6 / 1,7 ^b	56 / 59 ^b	6 / 5	15,6% ^f
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10) vs PLC	64 / 64 / 64	76 / 75 / 73	41 / 39 / 40	26 / 24 / 21	M-S	1,3 / 1,3 / 1,3 ^a 1,5 / 1,5 / 1,5 ^b	56 / 55 / 55	6 / 6 / 6	20,1% ^f
QUANTIFY	INDA/GLY (85/43) vs TIO + FORM (10 + 24)	63 / 63	67 / 65	bd	bd	M-S	bd	bd	bd	bd
INTRUST-1	TIO + INDA (10 + 120) vs TIO (10)	64 / 63	70 / 67	40 / 36	bd	M-S	1,2 / 1,2 ^a 1,3 / 1,3 ^b	48 / 49 ^b	7 / 7	16,9%
INTRUST-2	TIO + INDA (10 + 120) vs TIO (10)	63 / 63	63 / 68	38 / 43	bd	M-S	1,1 / 1,2 ^a 1,3 / 1,3 ^b	49 / 49 ^b	7 / 7	16,4%
Aaron 2007	TIO + SAL (10 + 100) vs TIO (10)	68 / 68	57 / 54	24 / 27	bd	M-S	1,0 / 1,0 ^a 1,1 / 1,1 ^b	38 / 39 ^a 41 / 42 ^b	bd	bd
Tashkin 2009	TIO + FORM (10 + 24) vs TIO (10)	64 / 64	65 / 68	49 / 46	bd	M-VS	bd	bd	bd	bd
Vogelmeier 2008	TIO + FORM (10 + 20) vs TIO (10) vs PLC	63 / 63 / 63	79 / 79 / 78	bd	bd	M	1,5 / 1,5 / 1,5	50 / 52 / 51	7 / 7 / 7	10,8%

M – umiarkowana (moderate); S – ciężka (severe); VS – bardzo ciężka (very severe); * - lekami rozszerzającymi oskrzela

a) Przed podaniem BD.

b) Po podaniu BD.

c) W ciągu ostatniego roku przed rozpoczęciem badania.

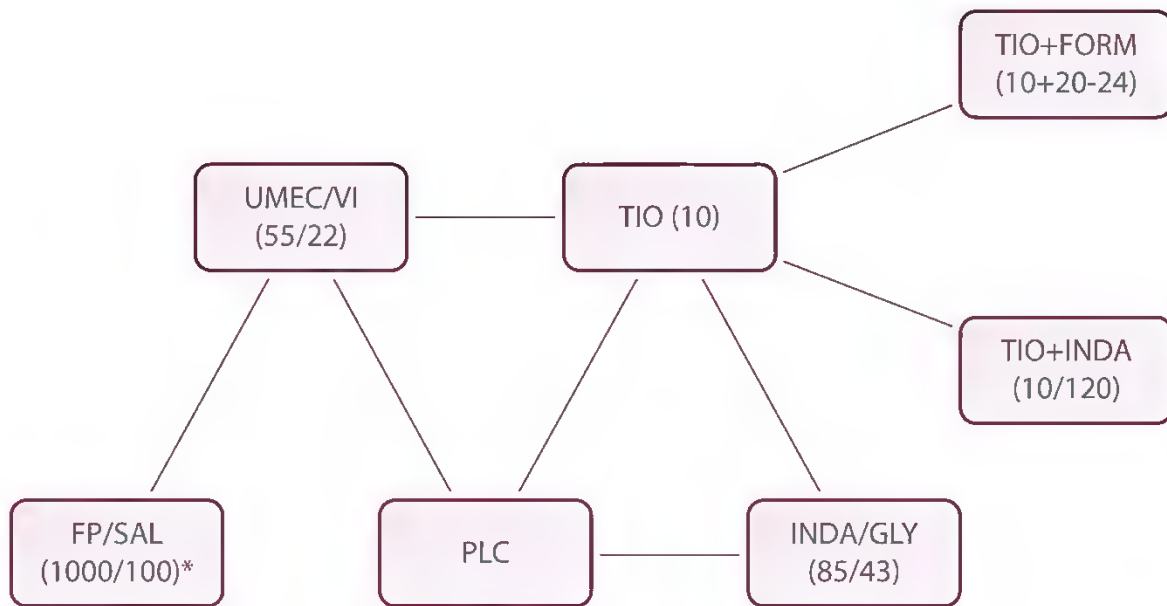
d) Pacjenci z nieczęstymi zaostrzeniami (brak danych liczbowych).

Średnia odwracalność obturacji pod wpływem: e) salbutamolu; f) salbutamolu i ipratropium.

6.2.3. Komparatory

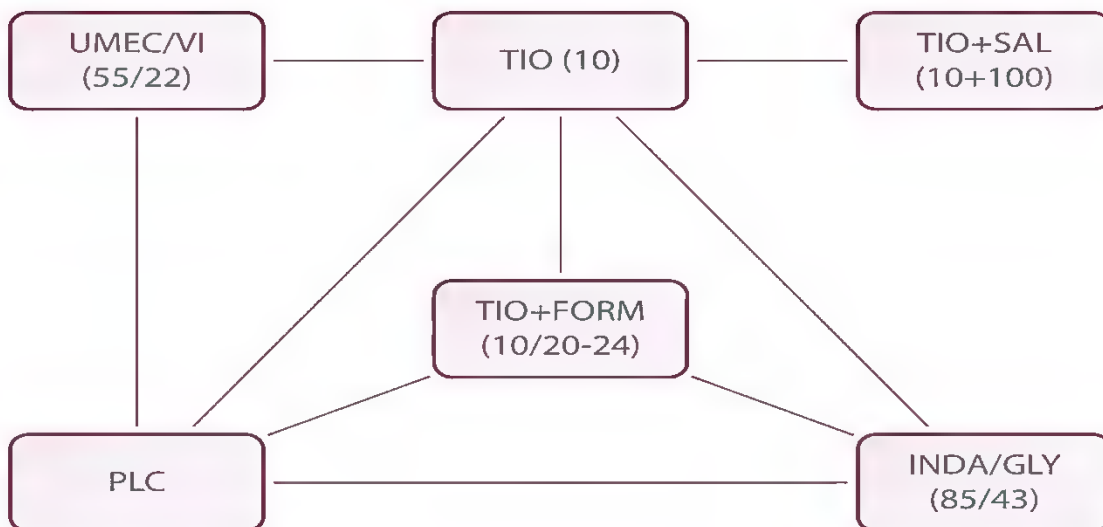
Wspólną grupą referencyjną pomiędzy badaniami dla UMEC/VI a wskazanymi komparatorami były: PLC oraz TIO (10). Poniżej przedstawiono potencjalne sieci przejść dla badań zakwalifikowanych do analizy klinicznej w okresie interwencji wynoszącym 12 (+4) tyg. i 24 (±4) tyg. (Rysunek 2, Rysunek 3).

Rysunek 2.
Diagram potencjalnych przejść pomiędzy interwencjami dla OI wynoszącego 12 (+4) tyg.



* FP/SAL nie było uwzględniane jako wspólna grupa referencyjna

Rysunek 3.
Diagram potencjalnych przejść pomiędzy interwencjami dla OI wynoszącego 24 (±4) tyg.



6.2.4. Dawkowanie

W sześciu badaniach (DB214634, DB2116134, Donohue 2013, Decramer 2014a i Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014 - ZEP117115) stosowano preparat złożony UMEC/VI w dawce 55/22 µg w postaci pojedynczej inhalacji QD (55/22 µg/dobę) za pomocą inhalatora DPI. Preparat złożony INDA/GLY podawano w pięciu badaniach (ARISE, ENLIGHTEN, SPARK, SHINE, QUANTIFY) w dawce 85/43 µg w postaci pojedynczej inhalacji QD (85/43 µg/dobę) za pomocą inhalatora DPI. Preparat złożony FP/SAL stosowany był w jednym badaniu (DB216134) w dawce 500/50 µg, w postaci pojedynczej inhalacji BID (1000/100 µg/dobę) za pomocą inhalatora DPI. W dwunastu pracach podawano TIO w dawce 10 µg w postaci pojedynczej inhalacji QD (10 µg/dobę) za pomocą inhalatora DPI. Terapia złożona INDA + TIO podawana była w dwóch badaniach (INTRUST-1, INTRUST-2) w dawce 120 + 10 µg w postaci dwóch pojedynczych inhalacji QD za pomocą inhalatorów DPI (120 + 10 µg/dobę). W jednej pracy (Aaron 2007) stosowano terapię złożoną TIO + SAL w dawce 10 + 25 µg w postaci pojedynczej inhalacji QD w przypadku TIO oraz dwóch inhalacji BID w przypadku SAL (10 + 100 µg/dobę). TIO podawano za pomocą inhalatora DPI, natomiast SAL podawano za pomocą inhalatora pMDI. Terapię złożoną TIO + FORM stosowano w dwóch badaniach (Tashkin 2009 i Vogelmeier 2008) w dawce 10 + 12 µg lub 10 + 10 µg w postaci pojedynczej inhalacji QD w przypadku TIO oraz jednej inhalacji BID w przypadku FORM (10 + 25 µg/dobę lub 10 + 20 µg/dobę). Do inhalacji obu preparatów stosowano inhalatory DPI. Badania były spójne w aspekcie dozwolonego leczenia ratunkowego – w 15 pracach raportowano, że pacjenci mogą stosować salbutamol „na żądanie”. W dwóch badaniach (DB2114634, QUANTIFY) nie podano informacji dotyczących stosowanego leczenia ratunkowego. W większości prac w ramach leczenia dodatkowego (podtrzymującego) pacjenci mogli stosować ICS w stałej dawce. Ponadto w badaniu Maleki-Yazdi 2014 - ZEP117115 pacjenci mogli stosować mukolityki i tlenoterapię, a w badaniu Aaron 2007 dozwolono stosowanie jedynie tlenoterapii, antyleukotrienów oraz metyloksantyn. Szczegółowy opis dawkowania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 31).

Tabela 31.
Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki interwencji w badaniach włączonych do analizy klinicznej dla POChP

Badanie	Porównanie (dawka [µg/dobę])	Sposób dawkowania			Kointerwencje	
		Dawka [µg]	Podanie	Inhalator	Leczenie ratunkowe	Leczenie dodatkowe (podtrzymujące)
DB2114634	UMEC/VI (55/22) vs PLC	55/22	1 inh./QD	NDPI (Ellipta)	bd	ICS w stałej dawce
Donohue 2013	UMEC/VI (55/22) vs PLC	55/22	1 inh./QD	DPI (Ellipta)	salbutamol	ICS w stałej dawce (FP ≤1000 µg/dobę lub odpowiednik)
Decramer 2014a	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	55/22	1 inh./QD	DPI (Ellipta)	salbutamol	ICS w stałej dawce (FP ≤1000 µg/dobę lub odpowiednik)
		10	1 inh./QD	DPI (HandiHaler)		
Decramer 2014b	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	55/22	1 inh./QD	DPI (Ellipta)	salbutamol	ICS w stałej dawce (FP ≤1000 µg/dobę lub odpowiednik)
		10	1 inh./QD	DPI (HandiHaler)		
Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	55/22	1 inh./QD	NDPI (Ellipta)	salbutamol	ICS w stałej dawce, mukolityki (acetylocysteina), tlenoterapia (np. ≤12 godz./dobę)
		10	1 inh./QD	DPI (HandiHaler)		
DB2116134	UMEC/VI (55/22) vs FP/SAL (1000/100)	55/22	1 inh./QD	DPI (Ellipta)	salbutamol	bd
		500/50	1 inh./BID	DPI (Diskus)		
ARISE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	85/43	1 inh./QD	DPI (Breezhaler)	TAK (brak opisu)	bd
		10	1 inh./QD	DPI (HandiHaler)		
SPARK	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	85/43	1 inh./QD	DPI (Breezhaler)	salbutamol	ICS w stałej dawce
		10	1 inh./QD	DPI (HandiHaler)		
ENLIGHTEN	INDA/GLY (85/43) vs PLC	85/43	1 inh./QD	DPI (Breezhaler)	salbutamol	ICS
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10) vs PLC	85/43	1 inh./QD	DPI (Breezhaler)	salbutamol	ICS w stałej dawce
		10	1 inh./QD	DPI (HandiHaler)		
QUANTIFY	INDA/GLY (85/43) vs TIO + FORM (10 + 24)	85/43	1 inh./QD	DPI (Breezhaler)	bd	bd
		10 + 12	1 inh./QD + 1 inh./BID	DPI (HandiHaler) + DPI (Aerolizer)		
INTRUST-1	INDA + TIO (120 + 10) vs TIO (10)	120 + 10	1 inh./QD + 1 inh./QD	DPI (Breezhaler) + DPI (HandiHaler)	salbutamol	ICS w stałej dawce
		10	1 inh./QD	DPI (HandiHaler)		

Badanie	Porównanie (dawka [$\mu\text{g}/\text{dobę}$])	Sposób dawkowania			Kointerwencje	
		Dawka [μg]	Podanie	Inhalator	Leczenie ratunkowe	Leczenie dodatkowe (podtrzymujące)
INTRUST-2	INDA + TIO (120 + 10) vs TIO (10)	120 + 10	1 inh./QD + 1 inh./QD	DPI (Breezhaler) + DPI (HandiHaler)	salbutamol	ICS w stałej dawce
		10	1 inh./QD	DPI (HandiHaler)		
Aaron 2007	TIO + SAL (10 + 100) vs TIO (10)	10 + 25	1 inh./QD + 2 inh. BID	DPI (HandiHaler) + pMDI (Evohaler)	salbutamol	tlenoterapia, antyleukotrieny, metyloksantyny
		10	1 inh./QD	DPI (HandiHaler)		
Tashkin 2009	TIO + FORM (10 + 24) vs TIO (10)	10 + 12	1 inh./QD + 1 inh./BID	DPI (HandiHaler) + DPI (Aerolizer)	salbutamol	ICS w stałej dawce lub SCS w przypadku zaostrzeń
		10	1 inh./QD	DPI (HandiHaler)		
Vogelmeier 2008	TIO + FORM (10 + 20) vs TIO (10) vs PLC	10 + 10	1 inh./QD + 1 inh./BID	DPI (HandiHaler) + DPI (bd)	salbutamol	ICS w stałej dawce
		10	1 inh./QD	DPI (HandiHaler)		

6.2.5. Punkty końcowe

W pierwszej kolejności oceniano dostępność oraz homogeniczność punktów końcowych opisujących: czynność płuc, jakość życia, kontrolę objawów choroby oraz profil bezpieczeństwa w analizowanych badaniach klinicznych. Wspomniana analiza wskazała na możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego metodą MTC w zakresie następujących punktów końcowych:

- **czynność płuc:**
 - t-FEV1 (12 i 24 tyg.),
 - t-FVC (24 tyg.).
- **jakość życia:**
 - SGRQ: wynik ogólny (24 tyg.),
 - klinicznie istotna poprawa, zdefiniowana jako zmiana o ≥ 4 pkt w skali SGRQ (24 tyg.).
- **kontrola objawów choroby:**
 - TDI: wynik ogólny [pkt] (24 tyg.),
 - klinicznie istotna poprawa, zdefiniowana jako zmiana o ≥ 1 pkt w skali TDI (24 tyg.),
 - użycie terapii ratunkowej [inhalacje/dobę] (24 tyg.),
 - odsetek 24-godzinnych okresów bez terapii ratunkowej (24 tyg.),
 - zaostrzenia wymagające hospitalizacji (24 tyg.).
- **bezpieczeństwo:**
 - AE ogółem (24 tyg.),
 - SAE ogółem (24 tyg.),
 - AE prowadzące do utraty z badania (24 tyg.),
 - zgony (24 tyg.),
 - AE szczegółowe (24 tyg.): zaostrzenia POChP, zapalenie nosogardzieli, kaszel, infekcja górnych dróg oddechowych, ból jamy ustnej i gardła, infekcja dolnych dróg oddechowych, infekcja dróg moczowych, ból pleców, ból głowy, nadciśnienie tętnicze, duszność, grypa, ból kończyn, biegunka.

Dla pozostałych punktów końcowych przeprowadzenie porównania pośredniego metodą MTC nie było możliwe ze względu na:

- brak jednakowych (jak dla UMEC/VI) punktów końcowych w badaniach dla komparatorów i/lub
- znaczące różnice w definicji punktów końcowych i/lub
- brak danych dla ocenianych punktów końcowych w predefiniowanych okresach interwencji
- niekompletność danych uniemożliwiająca przeprowadzenie obliczeń statystycznych.

Szczegółową dostępność poszczególnych punktów końcowych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 32, Tabela 33).

Tabela 32.
Dostępność poszczególnych punktów końcowych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej w okresie 12 (+4) i 24 (±4) tygodnie

Badanie	Porównanie (dawka [µg/dobę])	Czynność płuc			Jakość życia			Kontrola objawów choroby			
		t-FEV1	t-FVC	Inne	SGRQ	Inne	Użycie terapii ratunkowej	% 24-godzinnych okresów bez terapii ratunkowej	TDI	Zaostrzenia	Inne
Decramer 2014a	UMEC/M (55/22) vs TIO (10)	✓ (12; 24)	✓ (24)	✓	✓ (24)	✓	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	✓
Decramer 2014b	UMEC/M (55/22) vs TIO (10)	✓ (12; 24)	✓ (24)	✓	✓ (24)	✓	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	✓
Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)	UMEC/M (55/22) vs TIO (10)	✓ (12; 24)	✓ (12; 24)	✓	✓ (12; 24)	-	✓ (24)	✓ (24)	-	✓ (24)	✓
DB2116134	UMEC/M (55/22) vs FP/SAL (1000/100)	✓ (12)	-	✓	✓ (12)	✓	✓ (12)	✓ (12)	✓ (12)	-	✓
Donohue 2013	UMEC/M (55/22) vs PLC	✓ (12; 24)	✓ (24)	✓	✓ (24)	-	✓ (24)	-	✓ (12; 24)	-	✓
DB2114634	UMEC/M (55/22) vs PLC	✓ (24)	✓ (24)	✓	-	-	-	-	✓ (24)	-	-
ARISE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	✓ (12; 24)	✓ (12; 24)	nd	✓ (12; 24)	nd	-	-	-	-	nd
SPARK	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	✓ (12; 26)	✓ (12; 26)	nd	✓ (12; 26)	nd	-	-	-	-	nd
ENLIGHTEN	INDA/GLY (85/43) vs PLC	✓ (12; 26)	-	nd	-	nd	-	-	-	-	nd
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10) vs PLC	✓ (12; 24)	✓ (12; 26)	nd	✓ (12; 26)	nd	✓ (12; 26)	✓ (26)	✓ (12; 26)	✓ (26)	nd
QUANTIFY	INDA/GLY (85/43) vs TIO + FORM (10 + 24)	✓ (26)	-	nd	✓ (26)	nd	-	-	✓ (26)	✓ (26)	nd
INTRUST-1	TIO + INDA (10 + 120) vs TIO (10)	✓ (12)	-	nd	-	nd	✓ (12)	✓ (12)	-	-	nd
INTRUST-2	TIO + INDA (10 + 120) vs TIO (10)	✓ (12)	-	nd	-	nd	✓ (12)	✓ (12)	-	-	nd
Aaron 2007	TIO + SAL (10 + 100) vs TIO (10)	✓ (20)	-	nd	✓ (20)	nd	-	-	-	-	nd
Tashkin 2009	TIO + FORM (10 + 24) vs TIO (10)	✓ (12)	-	nd	✓ (12)	nd	✓ (12)	-	✓ (12)	✓ (12)	nd
Vogelmeier 2008	TIO + FORM (10 + 20) vs TIO (10) vs PLC	-	-	nd	✓ (24)	nd	✓ (24)	-	-	✓ (24)	nd

nd – oznacza brak wspólnych punktów końcowych.

Tabela 33.

Dostępność poszczególnych punktów końcowych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej w okresie 24 (±4) tygodnie

Badanie	Porównanie (dawka [µg/dobę])	AE ogółem										AE szczegółowe									
		AE ogółem	AE utrata ^a	SAE ogółem	Zgony	Inne	Zaostrzenia	Zapalenie nosogardzieli	Kaszel	IGDO	Ból jamy ustnej i gardła	Ból pleców	Ból głowy	Nadciśnienie tętnicze	Duszność	Infekcje dróg moczowych	Grypa	Ból kończyn	Biegunka	IDDO	Inne
Decramer 2014a	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	-	-	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	-	-	-	-	✓
Decramer 2014b	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	-	-	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	✓
ZEP117115	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	✓	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	✓
DB2116134	UMEC/VI (55/22 vs FP/SAL (1000/100)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Donohue 2013	UMEC/VI (55/22) vs PLC	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	-	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	-	-	-	-	-	-	-	✓
DB2114634	UMEC/VI (55/22) vs PLC	✓ (24)	-	✓ (24)	✓ (24)	-	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	-	✓ (24)	-	-	-	-	-	-	-	-	
ARISE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	-	-	-	-	nd	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	nd	
SPARK	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	-	-	-	-	nd	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	nd	
ENLIGHTEN	INDA/GLY (85/43) vs PLC	-	-	-	-	nd	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	nd	
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10) vs PLC	✓ (26)	✓ (26)	✓ (26)	✓ (26)	nd	✓ (26)	✓ (26)	✓ (26)	✓ (26)	✓ (26)	✓ (26)	✓ (26)	✓ (26)	✓ (26)	✓ (26)	✓ (26)	✓ (26)	✓ (26)	✓ (26)	nd
QUANTIFY	INDA/GLY (85/43) vs TIO + FORM (10 + 24)	✓ (26)	✓ (26)	✓ (26)	✓ (26)	nd	-	✓ (26)	✓ (26)	-	-	-	-	✓ (26)	-	-	-	-	-	nd	
INTRUST-1	TIO + INDA (10 + 120) vs TIO (10)	-	-	-	-	nd	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	nd	
INTRUST-2	TIO + INDA (10 + 120) vs TIO (10)	-	-	-	-	nd	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	nd	
Aaron 2007	TIO + SAL (10 + 100) vs TIO (10)	-	-	-	-	nd	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	nd	
Tashkin 2009	TIO + FORM (10 + 24) vs TIO (10)	-	-	-	-	nd	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	nd	
Vogelmeier 2008	TIO + FORM (10 + 20) vs TIO (10) vs PLC	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	nd	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	-	-	✓ (24)	-	✓ (24)	-	-	✓ (24)	-	-	nd	

IGDO – Infekcja górnych dróg oddechowych; IDDO – Infekcja dolnych dróg oddechowych.

a) AE ogółem, prowadzące do utraty z badania.

6.2.6. Podsumowanie

Odnalezione badania są zgodne pod względem metodyki i zastosowanych schematów podawania interwencji i komparatorów. Dostępne są w nich także jednakowo zdefiniowane punkty końcowe raportowane w zbieżnych okresach interwencji. Zaobserwowano natomiast pewną heterogeniczność w zakresie charakterystyki populacji.

Dwa spośród zidentyfikowanych badań klinicznych (DB2116134, ARISE) zostały przeprowadzone wyłącznie w populacji pacjentów o rasie azjatyckiej, podczas gdy pozostałe prace uwzględniały populację ogólną z przewagą pacjentów o rasie kaukaskiej. W jednej pracy (SPARK) zaprojektowanej do oceny INDA/GLY względem TIO populację stanowili pacjenci z ciężkim lub bardzo ciężkim POChP (pacjenci z wysokim ryzykiem zaostrzeń), podczas gdy w pozostałych pracach uwzględniono w głównej mierze pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego POChP (niewielkie ryzyko zaostrzeń). Uwzględniając powyższe argumenty uznano, że w celu zachowania homogeniczności wyniki ww. nie zostaną uwzględnione w ramach porównania pośredniego metodą MTC, a szczegółowe dane w odniesieniu do ocenianych punktów końcowych zostaną zaprezentowane jedynie w postaci tabelarycznej. Ponadto, w przypadku badań przeprowadzonych na populacji azjatyckiej, zdecydowano o przeprowadzeniu analizy wrażliwości polegającej na uwzględnieniu wyników tych prac, celem weryfikacji spójności uzyskanych wyników w populacji homogennej (wyniki analizy wrażliwości zaprezentowano w Aneksie).

W przypadku pozostałych prac obserwowano nieznaczne różnice dotyczące średniej początkowej wartości FEV1⁵. W przypadku badań dla UMEC/VI średnia wartość tego parametru wahała się od 1,2 do 1,3 l, podczas gdy w badaniach dla komparatorów wynosiła 1,1–1,5 l. Podobnie nieznaczne różnice zaobserwowano w zakresie odsetka pacjentów kontynuujących palenie tytoniu w chwili rozpoczęcia badania odpowiednio 42–59% i 36–49% (Tabela 34). Wydaje się, że powyżej opisane różnice mają niewielki wpływ na uzyskiwane efekty zdrowotne ze względu na fakt, iż oceniane w ramach niniejszej analizy klinicznej opcje terapeutyczne są stosowane w leczeniu podtrzymującym pacjentów o różnym stopniu nasilenia POChP (kategorie GOLD: B–D).

W związku z tym zostanie podjęta próba przeprowadzenia porównania pośredniego UMEC/VI vs wybrane komparatory z dostosowaniem, a uzyskane wyniki zostaną zinterpretowane w świetle istniejących ograniczeń.

Tabela 34.
Podsumowanie informacji dotyczących charakterystyki wyjściowej populacji w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim metodą MTC

Badanie	Porównanie	FEV1 [l]	% palących
Donohue 2013	UMEC/VI (55/22) vs PLC	bd	49 / 54

⁵ Mierzone przed podaniem BD; w przypadku badań, w których nie określono, czy pomiar dokonywany był przed, czy po podaniu BD przyjmowano, że był on dokonywany przed podaniem BD.

Badanie	Porównanie	FEV1 [l]	% palących
Decramer 2014a	UMEC/MI (55/22) vs TIO (10)	1,3 / 1,3	46 / 48
Decramer 2014b	UMEC/MI (55/22) vs TIO (10)	1,2 / 1,2	42 / 47
Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)	UMEC/MI (55/22) vs TIO (10)	1,3 / 1,3	59 / 54
ENLIGHTEN	INDA/GLY (85/43) vs PLC	1,4 / 1,5	45 / 45
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10) vs PLC	1,3 / 1,3 / 1,3	41 / 39 / 40
QUANTIFY	INDA/GLY (85/43) vs TIO + FORM (10 + 24)	bd	bd
INTRUST-1	TIO + INDA (10 + 120) vs TIO (10)	1,2 / 1,2	40 / 36
INTRUST-2	TIO + INDA (10 + 120) vs TIO (10)	1,1 / 1,2	38 / 43
Tashkin 2009	TIO + FORM (10 + 24) vs TIO (10)	bd	49 / 46
Vogelmeier 2008	TIO + FORM (10 + 20) vs TIO (10) vs PLC	1,5 / 1,5 / 1,5	bd

7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

7.1. Porównanie bezpośrednie

7.1.1. UMEC/VI (55/22) z TIO (10)

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa UMEC/VI (55/22) względem TIO (10) przeprowadzono w oparciu o wyniki trzech badań RCT (Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014 - ZEP117115).

7.1.1.1. Czynność płuc

We wszystkich pracach I-rzędowym punktem końcowym była zmiana średniej wartości FEV1 przy najniższym stężeniu leku po 24 tygodniach leczenia (t-FEV1). Pozostałymi analizowanymi parametrami czynności płuc były: zmiana średniej ważonej wartości FEV1 mierzonej w ciągu 0-6 godz. (wm-FEV1 (AUC 0–6 godz.)), zmiana szczytowej wartości FEV1 (p-FEV1), zmiana natężonej pojemności życiowej przy najniższym stężeniu leku (t-FVC) oraz zmiana szczytowego przepływu wydechowego (PEF).

Po 12, jak również po 24 tygodniach terapii odnotowano wzrost wartości wszystkich analizowanych parametrów dotyczących czynności płuc zarówno w grupie UMEC/VI (55/22) jak również w grupie TIO (10). Analiza porównawcza wykazała istotną statystycznie przewagę UMEC/VI (55/22) nad TIO (10) w odniesieniu do wszystkich ocenianych parametrów, tj.: t-FEV1, wm-FEV1 (AUC 0-6 godz.), p-FEV1, t-FVC oraz PEF (Tabela 35, Tabela 36).

Mediana czasu do wystąpienia efektu bronchodylatacyjnego, zdefiniowanego jako wzrost wartości FEV1 o ≥ 100 ml w ciągu 0–6 godz. względem wartości wyjściowych w dniu 1., we wszystkich badaniach była istotnie statystycznie niższa w grupie UMEC/VI (55/22) niż w grupie TIO (10) ($p < 0,001$) (Tabela 38). Odsetek pacjentów doświadczających wystąpienia efektu bronchodylatacyjnego zarówno po 12 jak i 24 tygodniach terapii był istotnie statystycznie wyższy w grupie UMEC/VI (55/22) niż w grupie TIO (10) (odpowiednio OR = 2,12 [1,62; 2,76], NNT = 6 [5; 9]; OR = 1,87 [1,54; 2,26], NNT = 7 [5; 10]) (Tabela 37).

Tabela 35.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO (10) w odniesieniu do czynności płuc (dane ciągłe; OI: 12 tyg.)

Badanie	OI [tyg.]	UMEC/VI (55/22)		TIO (10)		UMEC/VI vs TIO	p [†] /TH	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
t-FEV1 [l]								
Decramer 2014a	12	193	0,189* (0,44)	181	0,102* (0,38)	0,09 [0,004; 0,17]	bd	W

Badanie	OI [tyg.]	UMEC/VI (55/22)		TIO (10)		UMEC/VI vs TIO	p [†] /TH	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
Decramer 2014b	12	181	0,203* (0,40)	188	0,109* (0,34)	0,09 [0,02; 0,17]	bd	W
Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)	12	423	0,189* (0,23)	408	0,081* (0,23)	0,11 [0,08; 0,14]	<0,001	W
Metaanaliza	12	797	x	777	x	0,10 [0,08; 0,13]	0,87	W
wm-FEV1 (AUC 0–6 godz.) [I]								
Decramer 2014a	12	191	0,251 (0,48)	175	0,182 (0,45)	0,07 [-0,03; 0,16]	bd	W
Decramer 2014b	12	179	0,280 (0,40)	183	0,171 (0,41)	0,11 [0,03; 0,19]	bd	W
Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)	12	418	0,271* (0,23)	402	0,171* (0,23)	0,10 [0,07; 0,13]	<0,001	W
Metaanaliza	12	788	x	760	x	0,10 [0,07; 0,13]	0,80	W
p-FEV1 [I]								
t-FVC [I]								
Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)	12	423	0,247* (0,35)	408	0,111* (0,34)	0,14 [0,09; 0,18]	<0,001	W

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

Tabela 36.

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

Badanie	OI [tyg.]	UMEC/VI (55/22)		TIO (10)		UMEC/VI vs TIO	p [†] /TH	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
t-FEV1 [I]								
Decramer 2014a	24	177	0,211* (0,24)	173	0,121* (0,24)	0,09 [0,04; 0,14]	0,0006	W
Decramer 2014b	24	161	0,208* (0,23)	175	0,149* (0,23)	0,06 [0,01; 0,11]	0,0182	W
Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)	24	400	0,205* (0,23)	388	0,093* (0,23)	0,11 [0,08; 0,14]	<0,001	W
Metaanaliza	24	738	x	736	x	0,10 [0,07; 0,12]	0,20	W
wm FEV1(AUC 0–6 godz.) [I]								
Decramer 2014a	24	173	0,254* (0,24)	168	0,181* (0,24)	0,07 [0,02; 0,12]	0,0052	W
Decramer 2014b	24	161	0,276* (0,21)	172	0,180* (0,22)	0,10 [0,05; 0,14]	<0,0001	W
Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)	24	404	0,276* (0,25)	387	0,170* (0,23)	0,11 [0,07; 0,14]	<0,001	W
Metaanaliza	24	738	x	727	x	0,10 [0,07; 0,12]	0,57	W
p-FEV1 [I]								
Decramer 2014a	24	207	0,345* (0,27)	203	0,273* (0,27)	0,07 [0,02; 0,12]	0,0081	W
Decramer 2014b	24	217	0,349* (0,27)	215	0,256* (0,26)	0,09 [0,04; 0,14]	0,0002	W
Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115) <i>post-hoc</i>	24	404	0,351* (0,26)	391	0,255* (0,26)	0,10 [0,06; 0,13]	<0,001	W

Badanie	OI [tyg.]	UMEC/VI (55/22)		TIO (10)		UMEC/VI vs TIO	p [†] /TH	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
Metaanaliza	24	828	x	809	x	0,09 [0,06; 0,12]	0,75	W
t-FVC [l]								
Decramer 2014a	24	207	0,264* (0,46)	203	0,196* (0,46)	0,07 [-0,02; 0,16]	0,13	W
Decramer 2014b	24	217	0,291* (0,43)	215	0,193* (0,41)	0,10 [0,02; 0,18]	0,0143	W
Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)	24	400	0,244* (0,36)	388	0,120* (0,36)	0,12 [0,07; 0,17]	<0,001	W
Metaanaliza	24	824	x	806	x	0,11 [0,07; 0,15]	0,54	W
AM PEF [l/min]								
Decramer 2014a	24	207	34,90* (52,95)	203	25,0* (53,57)	9,90 [-0,41; 20,21]	bd	Ś
Decramer 2014b	24	217	36,9* (44,05)	215	18,6* (42,67)	18,30 [10,12; 26,48]	≤0,001	W
Metaanaliza	24	845	x	826	x	15,36 [11,14; 19,59]	0,45	W

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

Tabela 37.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO (10) w odniesieniu do efektu bronchodylatacyjnego (OI: 24 tyg.)

Badanie	OI [tyg.]	UMEC/VI (55/22)	TIO (10)	OR [95%CI]	RD / NNT [95% CI]	p [†] /TH	G
		n/N (%)	n/N (%)				
Wzrost FEV1 o ≥12% oraz ≥200 ml w ciągu 0–6 godz. po podaniu leku względem wartości wyjściowych							
Decramer 2014a	1d	142/207 (69)	95/201 (47)	2,44 [1,63; 3,65]	NNT = 5 [4; 9]	<0,0001	W
Decramer 2014b	1d	137/217 (63)	99/215 (46)	2,01 [1,37; 2,95]	NNT = 6 [4; 13]	0,0002	W
Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)	1d	290/454 (64)	223/451 (49)	1,81 [1,39; 2,36]	NNT = 7 [5; 13]	<0,001	W
Metaanaliza	1d	569/878 (65)	417/867 (48)	1,99 [1,64; 2,41]	NNT = 6 [5; 9]	0,48	W
Wzrost t-FEV1 o ≥100 ml względem wartości wyjściowych							
Decramer 2014a	24	121/207 (58)	83/201 (41)	2,00 [1,35; 2,97]	NNT = 6 [4; 14]	0,0003	W
Decramer 2014b	24	116/212 (55)	98/213 (46)	1,42 [0,97; 2,08]	0,09 [-0,01; 0,18]	0,06	W
Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)	24	275/453 (61)	192/449 (43)	2,07 [1,59; 2,70]	NNT = 6 [5; 9]	<0,001	W
Metaanaliza	24	512/872 (59)	373/863 (43)	1,87 [1,54; 2,26]	NNT = 7 [5; 10]	0,26	W

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

Tabela 38.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO (10) w odniesieniu do czasu potrzebnego do osiągnięcia efektu bronchodylatacyjnego

Badanie	OI [tyg.]	UMEC/VI (55/22)		TIO (10)		UMEC/VI vs TIO	p [†]	G
		N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	HR ^a [95% CI]		
Czas do wystąpienia efektu bronchodylatacyjnego^b [min]								
Decramer 2014a	1d	207	20	203	34	x	<0,001	W
Decramer 2014b	1d	217	21	215	34	x	<0,001	W
Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)	1d	454	19	451	31	1,34 [1,16; 1,55]	<0,001	W

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

a) Wartość HR raportowana przez autorów badania.




b) Wzrost względem wartości wyjściowych o ≥100 ml FEV1 w przeciągu 0–6 godz. po podaniu leku.

7.1.1.2. Jakość życia

Oceny jakości życia we wszystkich badaniach dokonano za pomocą skali SGRQ, a w badaniach Decramer 2014a i Decramer 2014b dodatkowo za pomocą skali EQ-5D. Po 12 tygodniach terapii obserwowano poprawę jakości życia zarówno w ramieniu UMEC/VI (55/22), jak i TIO (10) w zakresie wyniku ogólnego oraz poszczególnych komponent skali (Tabela 39, Tabela 41). Analiza porównawcza po 12 tygodniach terapii wskazuje na znamiennej statystycznie przewagę UMEC/VI (55/22) nad TIO (10) w odniesieniu do średniej zmiany wyniku ogólnego, jak również poszczególnych komponent skali (Tabela 39). Z kolei po 24 tygodniach terapii przewagę UMEC/VI (55/22) nad TIO (10) obserwowano w zakresie wyniku ogólnego oraz komponenty dotyczącej kontroli objawów i aktywności (Tabela 40).

Tabela 39.

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

Badanie	OI [tyg.]	UMEC/VI (55/22)		TIO (10)		UMEC/VI vs TIO	p [†]	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
Zmiana SGRQ: wynik ogólny [pkt]								
Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)	12	410	-7,02 (9,86)	392	-4,93 (9,84)	-2,09 [-3,45; -0,73]	0,003	W
SGRQ: objawy⁶ [pkt]								
								
SGRQ: aktywność⁷ [pkt]								
								
SGRQ: wpływ⁸ [pkt]								
								

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

⁶ Dotyczy objawów ze strony układu oddechowego, ich częstości i nasilenia.⁷ Dotyczy działań, które są spowodowane lub ograniczone przez duszność.⁸ Dotyczy wielu aspektów związanych z funkcjonowaniem społecznym i zaburzeniami psychicznymi wynikającymi z chorób dróg oddechowych.

Tabela 40.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO (10) w odniesieniu do jakości życia (dane ciągłe; OI: 24 tyg.)

Badanie	OI [tyg.]	UMEC/VI (55/22)		TIO (10)		UMEC/VI vs TIO	p [†] /TH	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
Zmiana SGRQ: wynik ogólny [pkt]								
Decramer 2014a	24	207	-6,87* (14,68)	203	-7,62* (14,96)	0,75 [-2,12; 3,62]	bd	Ś
Decramer 2014b	24	217	-9,95* (14,44)	215	-9,78* (13,93)	-0,17 [-2,85; 2,51]	bd	Ś
Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)	24	388	-7,27* (10,60)	374	-5,17* (10,60)	-2,10 [-3,61; -0,59]	0,006	W
Metaanaliza	24	812	x	792	x	-1,22 [-2,42; -0,03]	0,16	W
SGRQ: objawy [pkt]								
Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)	24	395	-15,18 (18,62)	386	-11,48 (19,34)	-3,70 [-6,36; -1,04]	bd	W
SGRQ: aktywność [pkt]								
Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)	24	400	-6,49 (14,87)	377	-4,37 (13,58)	-2,12 [-4,12; -0,12]	bd	W
SGRQ: wpływ [pkt]								
Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)	24	399	-5,45 (13,27)	387	-3,97 (13,65)	-1,48 [-3,36; 0,40]	bd	Ś
Zmiana EQ-5D [pkt]								
Decramer 2014a	24	207	0,07 (0,20)	203	0,04 (0,22)	0,03 [-0,01; 0,07]	bd	W
Decramer 2014b	24	217	0,08 (0,22)	215	0,08 (0,22)	0,00 [-0,04; 0,04]	bd	W
Metaanaliza	24	424	x	418	x	0,02 [-0,01; 0,04]	0,31	W

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

Tabela 41.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO (10) w odniesieniu do jakości życia (dane dychotomiczne; OI: 24 tyg.)

Badanie	OI [tyg.]	UMEC/VI (55/22)	TIO (10)	OR [95% CI]	RD / NNT [95% CI]	p [†] /TH	G
		n/N (%)	n/N (%)				
SGRQ: wynik ogólny / klinicznie istotna poprawa, zdef. jako zmiana o ≥4 pkt^a							
Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)	12	244/437 (56)	199/419 (47)	1,40 [1,07; 1,83]	NNT = 12 [7; 60]	0,014	W
SGRQ: wynik ogólny / klinicznie istotna poprawa, zdef. jako zmiana o ≥4 pkt^a							
Decramer 2014a	24	94/192 (49)	92/177 (52)	0,89 [0,59; 1,33]	-0,03 [-0,13; 0,07]	bd	Ś
Decramer 2014b	24	103/191 (54)	104/189 (55)	0,96 [0,64; 1,43]	-0,01 [-0,11; 0,09]	bd	Ś
Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)	24	237/445 (53)	196/430 (46)	1,36 [1,04; 1,77]	NNT = 14 [7; 94]	0,022	W
Metaanaliza	24	434/828 (52)	392/796 (49)	1,14 [0,94; 1,38]	0,03 [-0,02; 0,08]	0,15	Ś

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

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

7.1.1.3. Kontrola objawów choroby


Stopień kontroli objawów choroby we włączonych badaniach analizowano, oceniając zużycie terapii ratunkowej, duszność wg skali TDI i SOBDA, uciążliwość objawów oraz częstość zaostrzeń POChP.

Po 24 tygodniach terapii obserwowano zmniejszenie częstości stosowania terapii ratunkowej i wzrost odsetka 24-godzinnych okresów bez terapii ratunkowej w obu ocenianych grupach. Analiza porównawcza w zakresie ww. punktów końcowych wskazała na istotną statystycznie przewagę UMEC/VI (55/22) nad TIO (10) (Tabela 42). Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do uciążliwości objawów choroby mierzonych skalą CAT, a także duszności mierzonej skalą TDI i SOBDA (Tabela 42, Tabela 43).

Odsetek pacjentów doświadczających zaostrzeń w trakcie terapii, jak również po zakończeniu leczenia, był niski i wynosił odpowiednio 6% i 0% w ramieniu UMEC/VI (55/22) oraz 6% i <1% w ramieniu TIO (10) (Tabela 43). Analiza porównawcza wskazała na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. W przypadku zaostrzeń ogółem uzyskany wynik wskazał na znacznego stopnia heterogeniczność, której prawdopodobnym źródłem były wyniki badania Decramer 2011b. Niemniej wykluczenie z metaanalizy badania Decramer 2011b nie zmniejszyło heterogeniczności wyniku ilościowego, nie udało się też ustalić przyczyny heterogeniczności. Oznacza to, że wnioskowanie na podstawie wyników metaanalizy jest nieuprawnione i w takiej sytuacji wyniki każdej z trzech prac należy interpretować oddzielnie. Spośród wspomnianych prac za najbardziej wiarygodne należy uznać wyniki największego pod względem liczebności badania, tj. Maleki-Yazdi 2014 - ZEP117115, w którym wykazano przewagę UMEC/VI (55/22) nad TIO (10) w zakresie zaostrzeń ogółem. Czas trwania zaostrzenia, jak również czas do pierwszego zaostrzenia również były porównywalne pomiędzy grupami (Tabela 44). Szczegółowa analiza dotycząca zaostrzeń POChP wskazała na porównywalną w obu grupach częstość zaostrzeń prowadzących do utraty z badania, zaostrzeń wymagających stosowania OCS/SCS, zaostrzeń wymagających stosowania antybiotyków, zaostrzeń wymagających leczenia na SOR oraz zaostrzeń wymagających hospitalizacji (Tabela 45).

Tabela 42.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO (10) w odniesieniu do kontroli objawów choroby (dane ciągłe)

Badanie	OI [tyg.]	UMEC/VI (55/22)		TIO (10)		UMEC/VI vs TIO	p [†] /TH	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
Użycie terapii ratunkowej [Inhalacje/dobę]								
Decramer 2014a	24	207	-2,0* (2,88)	203	-1,4* (2,85)	-0,60 [-1,15; -0,05]	0,0220	W
Decramer 2014b	24	217	-2,7* (2,95)	215	-2,1* (2,93)	-0,60 [-1,15; -0,05]	0,07	W
ZEP117115	24	415	-1,3* (1,83)	401	-0,8* (1,80)	-0,50 [-0,75; -0,25]	<0,001	W
Metaanaliza	24	839	x	819	x	-0,53 [-0,74; -0,32]	0,91	W
Odsetek 24-godzinnych okresów bez terapii ratunkowej (zmiana) [%]								
Decramer 2014a	24	207	18,6 (34,75)	203	11,7 (35,77)	6,90 [0,07; 13,73]	bd	W


Badanie	OI [tyg.]	UMEC/VI (55/22)		TIO (10)		UMEC/VI vs TIO	p [†] /TH	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
Decramer 2014b	24	217	17,6 (40,11)	215	13,4 (34,38)	4,20 [-2,84; 11,24]	bd	Ś
	■	■	■	■	■	■	■	■
Metaanaliza	24	839	x	819	x	6,95 [3,55; 10,34]	0,65	W
TDI: wynik ogólny (ang. focal score) [pkt]								
Decramer 2014a	24	207	2,3 ^{*3} (2,88)	203	2,4 ^{*3} (2,85)	-0,10 [-0,65; 0,45]	0,72	Ś
Decramer 2014b	24	217	2,3 ^{*3} (4,42)	215	2,1 ^{*3} (2,93)	0,20 [-0,51; 0,91]	0,55	Ś
Metaanaliza	24	424	x	418	x	0,01 [-0,42; 0,45]	0,51	Ś
SOBDA: wynik ogólny [pkt]								
Decramer 2014a	24	207	-0,18* (0,58)	203	-0,18* (0,57)	0,00 [-0,11; 0,11]	bd	Ś
Decramer 2014b	24	217	-0,29* (0,59)	215	-0,21* (0,59)	-0,08 [-0,19; 0,03]	bd	S
Metaanaliza	24	424	x	418	x	-0,04 [-0,12; 0,04]	0,32	Ś
CAT: wynik ogólny [pkt]								
Decramer 2014a	24	207	-2,45 (6,95)	203	-3,07 (7,03)	0,62 [-0,73; 1,97]	bd	Ś
Decramer 2014b	24	217	-3,18 (7,18)	215	-2,32 (6,98)	-0,86 [-2,20; 0,48]	bd	Ś
Metaanaliza	24	424	x	418	x	-0,13 [-1,08; 0,82]	0,12	Ś

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

a) Wartość końcowa.

Tabela 43.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO (10) w odniesieniu do kontroli objawów choroby (dane dychotomiczne)

Badanie	OI [tyg.]	UMEC/VI (55/22)	TIO (10)	OR [95% CI]	RD / NNT [95% CI]	p [†] /TH	G
		n/N (%)	n/N (%)				
Zaostrzenia w trakcie leczenia							
Decramer 2014a	24	14/207 (7)	11/203 (5)	1,27 [0,56; 2,86]	0,01 [-0,03; 0,06]	NS	Ś
Decramer 2014b	24	26/217 (12)	14/215 (7)	1,95 [0,99; 3,85]	NNH = 18 [9; 2914]	bd	Ś
Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)	24	16/454 (4)	29/451 (6)	0,53 [0,28; 0,99]	NNT = 35 [18; 1296]	bd	Ś
Metaanaliza	24	56/878 (6)	54/869 (6)	1,08 [0,48; 2,43]	0,01 [-0,04; 0,06]	0,02	Ś
Zaostrzenia po zakończeniu leczenia^a							
	■	■	■	■	■	■	■
TDI: wynik ogólny / klinicznie istotna poprawa, zdef. jako zmiana o ≥1 pkt^b							
Decramer 2014a	24	110/200 (55)	112/187 (60)	0,82 [0,55; 1,23]	-0,05 [-0,15; 0,05]	bd	Ś
Decramer 2014b	24	111/195 (57)	98/192 (51)	1,27 [0,85; 1,89]	0,06 [-0,04; 0,16]	bd	Ś
Metaanaliza	24	221/395 (56)	210/379 (55)	1,02 [0,77; 1,35]	0,005 [-0,06; 0,07]	0,13	Ś
SOBDA: wynik ogólny / klinicznie istotna poprawa, zdef. jako zmiana o ≥0,1 pkt^c							
Decramer 2014a	24	59/191 (31)	59/179 (33)	0,91 [0,59; 1,41]	-0,02 [-0,12; 0,07]	bd	Ś

Badanie	OI [tyg.]	UMEC/M (55/22)		TIO (10)		OR [95% CI]	RD / NNT [95% CI]	p [†] /TH	G
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)				
Decramer 2014b	24	71/187 (38)	65/186 (35)	1,14 [0,75; 1,74]	0,03 [-0,07; 0,13]	bd	Ś		
Metaanaliza	24	130/378 (34)	124/365 (34)	1,02 [0,75; 1,38]	0,005 [-0,06; 0,07]	0,47	Ś		

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

a) FU obejmował okres po zakończeniu leczenia (7 dni ± 2 dni).

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

c) Przez istotną klinicznie poprawę rozumie się spadek ogólnego wyniku SOBDA o ≥0,1 pkt w stosunku do wartości początkowej.

Tabela 44.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/M (55/22) vs TIO (10) w odniesieniu do czasu trwania zaostrzenia (dane ciągłe)

Badanie	OI [tyg.]	UMEC/M (55/22)		TIO (10)		UMEC/M vs TIO	p [†]	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
Czas trwania zaostrzenia w trakcie leczenia [d]								
Czas trwania zaostrzenia po zakończeniu leczenia [d]								
Czas do pierwszego zaostrzenia w trakcie leczenia [d]								
Decramer 2014a	24	14	bd	11	bd	1,2 [0,5; 2,6] ^c	0,71	Ś
Decramer 2014b	24	26	bd	14	bd	1,9 [1,0; 3,6] ^c	0,06	Ś
Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)	24	16	bd	29	bd	0,5 [0,3; 1,0] ^c	0,044	Ś

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

a) Brak zdarzeń w tej grupie.

b) Wynik przedstawiony jako mediana (zakres).

c) Wartości HR raportowane przez autorów badania.

Tabela 45.

Wyniki analizy klinicznej na podstawie badania Maleki-Yazdi 2014 - ZEP117115 dla porównania UMEC/M (55/22) vs TIO (10) w odniesieniu do szczegółowych danych nt. zaostrzeń POChP (dane dychotomiczne)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	UMEC/M (55/22)		TIO (10)		OR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p [†]	G
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)				
Zaostrzenia w trakcie leczenia									
Zaostrzenia po zakończeniu leczenia ^a									

Punkt końcowy	OI [tyg.]	UMEC/M (55/22)	TIO (10)	OR [95%CI]	RD/NNT [95% CI]	p [†]	G
		n/N (%)	n/N (%)				
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski; † – wartość p raportowana przez autorów badania; SOR – szpitalny oddział ratunkowy.

a) FU obejmował okres po zakończeniu leczenia (7 dni ± 2 dni).

b) Brak zdarzeń w tej grupie.

7.1.1.4. Profil bezpieczeństwa

AE ogółem

We wszystkich pracach raportowano dane nt. zdarzeń niepożądanych podczas terapii. Wystąpienie ≥ 1 AE stwierdzono u 49% pacjentów w grupie UMEC/VI (55/22) oraz u 46% w ramieniu TIO (10). Odsetek pacjentów u których wystąpiły AE związane z leczeniem w obu ramionach był taki sam i wynosił 5%. AE prowadzące do utraty z badania raportowano odpowiednio u 5% i 4% pacjentów. SAE należały do zdarzeń rzadkich, których częstość raportowania nie przekraczała 5% (UMEC/VI (55/22): 5%, TIO (10): 4%). Według opinii badaczy żaden z raportowanych SAE nie był związany ze stosowaną terapią. W grupie UMEC/VI (55/22) odnotowano 4 zgony, podczas gdy w grupie TIO (10) raportowano 7 przypadków śmiertelnych. Analiza porównawcza wskazała na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami (Tabela 46).

Ryzyko wystąpienia dowolnego AE i SAE po zakończeniu leczenia (max. do 9 dni) wskazywało na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tabela 47).

Tabela 46.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO (10) w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem (dane dychotomiczne)

Badanie	OI [tyg.]	UMEC/VI (55/22)	TIO (10)	OR [95%CI]	RD / NNH [95% CI]	p [†] /TH	G
		n/N (%)	n/N (%)				
AE ogółem w trakcie leczenia							
Decramer 2014a	24	108/212 (51)	82/208 (39)	1,60 [1,08; 2,35]	NNH = 8 [4; 48]	bd	W
Decramer 2014b	24	127/217 (59)	126/215 (59)	1,00 [0,68; 1,46]	-0,001 [-0,09; 0,09]	bd	Ś
Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)	24	202/454 (44)	190/451 (42)	1,10 [0,85; 1,43]	0,02 [-0,04; 0,09]	bd	Ś
Metaanaliza	24	437/883 (49)	398/874 (46)	1,17 [0,97; 1,42]	0,04 [-0,01; 0,09]	0,19	Ś
AE ogółem, związane z leczeniem							
Decramer 2014a	24	11/212 (5)	7/208 (3)	1,57 [0,60; 4,14]	0,02 [-0,02; 0,06]	bd	Ś
Decramer 2014b	24	16/217 (7)	16/215 (7)	0,99 [0,48; 2,03]	-0,001 [-0,05; 0,05]	bd	Ś

Badanie	OI [tyg.]	UMEC/VI (55/22)	TIO (10)	OR [95%CI]	RD / NNH [95% CI]	p [†] /TH	G
		n/N (%)	n/N (%)				
Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)	24	19/454 ^a (4)	17/451 ^a (4)	1,12 [0,57; 2,17]	0,004 [-0,02; 0,03]	bd	Ś
Metaanaliza	24	46/883 (5)	40/874 (5)	1,15 [0,74; 1,77]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,75	Ś
AE ogółem, prowadzące do utraty z badania							
Decramer 2014a	24	10/212 ^a (5)	9/208 ^a (4)	1,09 [0,44; 2,75]	0,004 [-0,04; 0,04]	bd	Ś
Decramer 2014b	24	20/217 ^a (9)	11/215 ^a (5)	1,88 [0,88; 4,03]	0,04 [-0,01; 0,09]	bd	Ś
Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)	24	18/454 (4)	14/451 (3)	1,29 [0,63; 2,62]	0,01 [-0,02; 0,03]	bd	Ś
Metaanaliza	24	48/883 (5)	34/874 (4)	1,42 [0,91; 2,23]	0,02 [-0,004; 0,04]	0,64	Ś
SAE ogółem w trakcie leczenia							
Decramer 2014a	24	7/212 (3)	13/208 (6)	0,51 [0,2; 1,31]	-0,03 [-0,07; 0,01]	bd	Ś
Decramer 2014b	24	22/217 (10)	9/215 (4)	2,58 [1,16; 5,75]	NNH = 16 [9; 88]	bd	W
Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)	24	16/454 (4)	17/451 (4)	0,93 [0,47; 1,87]	-0,002 [-0,03; 0,02]	bd	Ś
Metaanaliza	24	45/883 (5)	39/874 (4)	1,09 [0,45; 2,64]	0,01 [-0,04; 0,05]	0,03	Ś
SAE ogółem, związane z leczeniem							
Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)	24	0/454 (0)	0/451 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	bd	W
Zgony							
Decramer 2014a	24	1/212 ^{ab} (<1)	0/208 ^{ab} (0)	2,96 [0,12; 73,01]	0,005 [-0,01; 0,02]	bd	Ś
Decramer 2014b	24	1/217 ^{ab} (<1)	2/215 ^{ab} (<1)	0,49 [0,04; 5,48]	-0,005 [-0,02; 0,01]	bd	Ś
Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)	24	2/454 ^a (<1)	5/451 ^a (1)	0,39 [0,08; 2,04]	-0,01 [-0,02; 0,005]	bd	Ś
Metaanaliza	24	4/883 (<1)	7/874 (1)	0,59 [0,18; 1,91]	-0,003 [-0,01; 0,004]	0,54	Ś


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

a) Zawiera zdarzenia w trakcie trwania leczenia oraz po zakończeniu leczenia.

b) Niezwiązane z leczeniem.

Tabela 47.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO (10) w odniesieniu do czasu do zdarzeń niepożądanych ogółem po leczeniu (dane dychotomiczne)

Badanie	OI [tyg.]	UMEC/VI (55/22)	TIO (10)	OR [95%CI]	RD [95% CI]	p [†] /TH	G
		n/N (%)	n/N (%)				
AE ogółem po leczeniu							
Decramer 2014a ^a	24	6/212 (3)	2/208 (<1)	3,00 [0,6; 15,04]	0,02 [-0,01; 0,04]	bd	Ś
Decramer 2014b ^a	24	3/217 (1)	3/215 (1)	0,99 [0,20; 4,96]	-0,0001 [-0,02; 0,02]	bd	Ś
							
Metaanaliza	24	16/883 (2)	11/874 (1)	1,45 [0,67; 3,14]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,56	Ś
SAE ogółem po leczeniu							
Decramer 2014a ^a	24	2/212 (<1)	0/208 (0)	4,95 [0,24; 103,78]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd	Ś

Badanie	OI [tyg.]	UMEC/VI (55/22)	TIO (10)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	p [†] /TH	G
		n/N (%)	n/N (%)				
Decramer 2014b ^a	24	1/217 (<1)	0/215 (0)	0,49 [0,04; 5,48]	-0,005 [-0,02; 0,01]	bd	Ś
Metaanaliza	24	4/883 (<1)	8/874 (1)	0,52 [0,17; 1,64]	-0,00 [-0,01; 0,0003]	0,20	Ś

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

a) AE, które wystąpiły w okresie 7 dni po zakończeniu leczenia.

b) AE występujące w okresie od 2 dni po zakończeniu leczenia do 7 dni ± 2 dni po zakończeniu leczenia.

AE szczegółowe

W ramach szczegółowej analizy bezpieczeństwa w dwóch pracach (Decramer 2014a i Decramer 2014b) przedstawiono dane nt. zaostrzeń. Odsetek pacjentów doświadczających ostrych zaostrzeń utrzymywał się na niskim poziomie, wynoszącym 3% w ramieniu UMEC/VI (55/22) oraz <1% w TIO (10). Z kolei w przypadku ostrych zaostrzeń o przebiegu ciężkim odsetek ten wynosił odpowiednio 2% i 1%. Wyniki analizy porównawczej w odniesieniu do zaostrzeń ostrych są niejednoznaczne (OR = 7,13 [0,87; 58,48]; NNH = 36 [18; 416]), natomiast w odniesieniu do ostrych zaostrzeń o przebiegu ciężkim wskazują brak znamiennych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami (OR = 3,34 [0,91; 12,20]; RD = 0,02 [-0,0001; 0,03]) (Tabela 48).

Spśród pozostałych AE najczęściej (≥5% w którymkolwiek z ramion) raportowano:

- ból głowy (9% vs 6%)
- zapalenie nosogardzieli (7% vs 7%).

Wyniki analizy porównawczej dla większości raportowanych AE nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy UMEC/VI (55/22) a TIO (10). Wyjątek pod tym względem stanowiły: ból głowy i infekcje dolnych dróg oddechowych, które istotnie statystycznie częściej raportowano w grupie UMEC/VI (55/22) niż w grupie TIO (10) (odpowiednio OR = 1,50 [1,05; 2,14]; NNH = 33 [18; 211]; OR = 3,71 [1,03; 13,41]; NNH = 84 [44; 915]) oraz infekcja dróg moczowych, którą znamienne statystycznie rzadziej raportowano w grupie UMEC/VI (55/22) niż TIO (10) (OR = 0,23 [0,06; 0,92]; NNT = 53 [29; 401]) (Tabela 48).

Nie odnotowano istotnych klinicznie zaburzeń w zakresie parametrów laboratoryjnych oraz EKG ani istotnych statystycznie różnic w zakresie wpływu na zmianę ciśnienia skurczowego lub rozkurczowego, rytmu serca oraz QTcF (Tabela 48).

Tabela 48.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/MI (55/22) vs TIO (10) w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AE^{ab} (dane dychotomiczne)

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	UMEC/MI (55/22)	TIO (10)	OR [95% CI]	RD /NNT(H) [95% CI]	p [†] /TH	G
			n/N (%)	n/N (%)				
Biegunka	Decramer 2014b	24	4/217 (2)	5/215 (2)	0,79 [0,21; 2,98]	-0,005 [-0,03; 0,02]	bd	Ś
	██████████	■	██████████	██████████	██████████	██████████	■	■
	Metaanaliza	24	9/671 (1)	10/666 (2)	0,89 [0,36; 2,21]	-0,002 [-0,01; 0,01]	0,80	Ś
Ból jamy ustnej i gardła	Decramer 2014a	24	1/212 (3)	2/208 (<1)	0,49 [0,04; 5,42]	-0,005 [-0,02; 0,01]	bd	Ś
	Decramer 2014b	24	3/217 (1)	3/215 (1)	0,99 [0,20; 4,96]	-0,0001 [-0,02; 0,02]	bd	Ś
	██████████	■	██████████	██████████	██████████	██████████	■	■
	Metaanaliza	24	12/883 (1)	12/874 (1)	0,99 [0,44; 2,22]	-0,0001 [-0,01; 0,01]	0,82	Ś
Ból głowy	Decramer 2014a	24	20/212 (9)	9/208 (4)	2,30 [1,02; 5,18]	NNH = 19 [10; 335]	bd	W
	Decramer 2014b	24	21/217 (10)	15/215 (7)	1,43 [0,72; 2,85]	0,03 [-0,03; 0,08]	bd	Ś
	Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)	24	40/454 (9)	31/451 (7)	1,31 [0,80; 2,13]	0,02 [-0,02; 0,05]	bd	Ś
	Metaanaliza	24	81/883 (9)	55/874 (6)	1,50 [1,05; 2,14]	NNH = 33 [18; 211]	0,50	W
Ból kończyn	Decramer 2014b	24	7/217 (3)	4/215 (2)	1,76 [0,51; 6,10]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd	Ś
	██████████	■	██████████	██████████	██████████	██████████	■	■
	Metaanaliza	24	13/671 (2)	8/666 (1)	1,63 [0,67; 3,95]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,86	Ś
Ból pleców	Decramer 2014a	24	10/212 (5)	4/208 (2)	2,52 [0,78; 8,18]	0,03 [-0,01; 0,06]	bd	Ś
	Decramer 2014b	24	8/217 (4)	11/215 (5)	0,71 [0,28; 1,80]	-0,01 [-0,05; 0,02]	bd	Ś
	Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)	24	9/454 (2)	13/451 (3)	0,68 [0,29; 1,61]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd	Ś
	Metaanaliza	24	27/883 (3)	28/874 (3)	0,95 [0,56; 1,63]	-0,001 [-0,02; 0,02]	0,16	Ś

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	UMEC/M (55/22)	TIO (10)	OR [95% CI]	RD /NNT(H) [95% CI]	p†/TH	G
			n/N (%)	n/N (%)				
Duszności	Decramer 2014b	24	1/217 (<1)	3/215 (1)	0,33 [0,03; 3,17]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd	Ś
		■					■	■
	Metaanaliza	24	3/671 (<1)	5/666 (1)	0,59 [0,141; 2,493]	-0,003 [-0,01; 0,01]	0,47	Ś
Infekcja dróg moczowych	Decramer 2014a	24	0/212 (0)	6/208 (3)	0,07 [0,00; 1,31]	NNT = 35 [19; 226]	bd	Ś
	Decramer 2014b	24	2/217 (<1)	4/215 (2)	0,49 [0,09; 2,71]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd	Ś
		■					■	■
Grypa	Metaanaliza	24	6/883 (<1)	11/874 (1)	0,60 [0,08; 4,60]	-0,01 [-0,02; 0,004]	0,08	Ś
	Decramer 2014b	24	3/217 (1)	5/215 (2)	0,59 [0,14; 2,49]	-0,01 [-0,03; 0,02]	bd	Ś
		■					■	■
Kaszel	Metaanaliza	24	8/671 (4)	8/666 (1)	0,99 [0,37; 2,66]	-0,0001 [-0,01; 0,01]	0,32	Ś
	Decramer 2014a	24	7/212 (3)	5/208 (2)	1,39 [0,43; 4,44]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd	Ś
	Decramer 2014b	24	5/217 (2)	6/215 (3)	0,82 [0,25; 2,73]	-0,005 [-0,03; 0,02]	bd	Ś
Nadciśnienie tętnicze	Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)	24	13/454 (3)	15/451 (3)	0,86 [0,40; 1,82]	-0,005 [-0,03; 0,02]	bd	Ś
	Metaanaliza	24	25/883 (3)	26/874 (3)	0,95 [0,54; 1,67]	-0,001 [-0,02; 0,01]	0,77	Ś
	Decramer 2014a	24	3/212 (1)	1/208 (<1)	2,97 [0,31; 28,80]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd	Ś
Zapalenie błony śluzowej żołądka	Decramer 2014b	24	1/217 (<1)	7/215 (3)	0,14 [0,02; 1,13]	NNT = 36 [19; 389]	bd	Ś
		■					■	■
	Metaanaliza	24	11/883 (1)	13/874 (1)	0,87 [0,17; 4,38]	-0,003 [-0,02; 0,02]	0,09	Ś

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	UMEC/MI (55/22)	TIO (10)	OR [95% CI]	RD /NNT(H) [95% CI]	p [†] /TH	G
			n/N (%)	n/N (%)				
	Metaanaliza	24	6/671 (1)	2/666 (<1)	2,60 [0,60; 11,20]	0,01 [-0,003; 0,01]	0,14	Ś
	Decramer 2014b	24	9/217 (4)	2/215 (<1)	4,61 [0,98; 21,58]	NNH = 31 [16; 369]	bd	Ś
Infekcja dolnych dróg oddechowych	Metaanaliza	24	11/671 (2)	3/666 (<1)	3,71 [1,03, 13,41]	NNH = 84 [44; 915]	0,56	Ś
	Decramer 2014a	24	8/212 (4)	8/208 (4)	0,98 [0,36; 2,66]	-0,001 [-0,04; 0,04]	bd	S
Infekcja górnych dróg oddechowych	Decramer 2014b	24	6/217 (3)	14/215 (7)	0,41 [0,15; 1,08]	-0,04 [-0,08; 0,002]	bd	Ś
	Metaanaliza	24	17/883 (2)	26/874 (3)	0,64 [0,34; 1,18]	-0,01 [-0,02; 0,004]	0,46	Ś
Zapalenie nosogardzieli	Decramer 2014a	24	21/212 (10)	16/208 (8)	1,32 [0,67; 2,61]	0,02 [-0,03; 0,08]	bd	Ś
	Decramer 2014b	24	14/217 (6)	17/215 (8)	0,80 [0,39; 1,67]	-0,01 [-0,06; 0,03]	bd	Ś
	Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)	24	28/454 (6)	30/451 (7)	0,92 [0,54; 1,57]	-0,00 [-0,04; 0,03]	bd	Ś
	Metaanaliza	24	63/883 (7)	63/874 (7)	0,99 [0,69; 1,42]	-0,00 [-0,02; 0,02]	0,59	Ś
Ostre zaostrzenie POChP	Decramer 2014b	24	7/217 (3)	1/215 (<1)	7,13 [0,87; 58,48]	NNH = 36 [18; 416]	bd	Ś
Ostre zaostrzenie POChP o przebiegu ciężkim ^c	Decramer 2014a	24	4/212 (2)	2/208 (<1)	1,98 [0,36; 10,93]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd	Ś
	Decramer 2014b	24	6/217 (3)	1/215 (<1)	6,09 [0,73; 50,98]	0,02 [-0,001; 0,05]	bd	Ś
	Metaanaliza	24	10/429 (2)	3/423 (1)	3,34 [0,91; 12,20]	0,02 [-0,0001; 0,03]	0,42	Ś




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

a) W badaniach Decramer 2014a oraz Decramer 2014b AE raportowane dla >3% pacjentów w którejkolwiek z grup w trakcie leczenia.

b) Z badania Maleki-Yazdi 2014 - ZEP117115 w tabeli powyżej uwzględniono AE raportowane dla >3% pacjentów w którejkolwiek z grup w trakcie leczenia oraz AE raportowane u <3% pacjentów, ale wspólne dla badań Maleki-Yazdi 2014 – ZEP117115 oraz Decramer 2014a i Decramer 2014b. Pozostałe AE z badania Maleki-Yazdi 2014 - ZEP117115 raportowane z częstością <3% zamieszczono w Aneksie.

c) Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu jako SAE.

Tabela 49.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO (10) w odniesieniu do parametrów życiowych (dane dychotomiczne)

Badanie	OI [tyg.]	UMEC/VI (55/22)		TIO (10)		UMEC/VI vs TIO	p [†] /TH	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
Największa zmiana ciśnienia skurczowego [mmHg]								
Decramer 2014a	24	212	12,0 (11,60)	208	11,3 (11,84)	0,70 [-1,54; 2,94]	NS	Ś
Decramer 2014b	24	217	14,8 (12,42)	215	13,8 (11,34)	1,00 [-1,24; 3,24]	NS	Ś
								
Metaanaliza	24	883	x	874	x	0,44 [-0,63; 1,50]	0,78	Ś
Najmniejsza zmiana ciśnienia rozkurczowego [mmHg]								
Decramer 2014a	24	212	-8,4 (8,99)	208	-8,2 (6,85)	-0,20 [-1,73; 1,33]	NS	Ś
Decramer 2014b	24	217	-9,2 (8,01)	215	-9,6 (8,18)	0,40 [-1,13; 1,93]	NS	Ś
								
Metaanaliza	24	883	883	x	874	-0,48 [-1,22; 0,27]	0,30	Ś
Największa zmiana rytmu serca [uderzenia/min]								
Decramer 2014a	24	212	6,8 (8,88)	208	8,4 (10,29)	-1,60 [-3,44; 0,24]	NS	Ś
Decramer 2014b	24	217	5,7 (8,86)	215	6,1 (8,26)	-0,40 [-2,02; 1,22]	NS	Ś
								
Metaanaliza	24	883	883	x	874	-0,34 [-1,31; 0,63]	0,18	Ś
Największa zmiana w czasie depolaryzacji serca według formuły Frederica (QTcF) [ms]								
Decramer 2014a	24	212	15,0 (12,96)	208	14,1 (13,09)	0,90 [-1,59; 3,39]	NS	Ś
Decramer 2014b	24	217	13,7 (14,13)	215	12,9 (13,26)	0,80 [-1,78; 3,38]	NS	Ś
Metaanaliza	24	429	x	423	x	0,85 [-0,94; 2,65]	0,96	Ś

† – wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

7.1.2. UMEC/VI (55/22) z FP/SAL (1000/100)

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa UMEC/VI (55/22) względem FP/SAL (1000/100) przeprowadzono w oparciu o wyniki jednego badania RCT (DB2116134).

7.1.2.1. Czynność płuc

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu DB2116134 była zmiana średniej ważonej wartości FEV1 mierzonej seryjnie w ciągu 0–24 godz. względem wartości początkowych po 12 tygodniach terapii (wm s-FEV1 (0–24 godz.)). Pozostałymi analizowanymi parametrami czynności płuc były: zmiana średniej wartości FEV1 przy najniższym stężeniu leku (t-FEV1) oraz zmiana szczytowej wartości FEV1 w 1. dniu terapii oraz po 12 tygodniach (p-FEV1).

Po 12 tygodniach terapii wartości wszystkich analizowanych parametrów dotyczących czynności płuc wzrosły zarówno w ramieniu UMEC/VI (55/22), jak również w ramieniu FP/SAL (1000/100). Analiza porównawcza wskazała na istotną statystycznie przewagę UMEC/VI (55/22) nad FP/SAL (1000/100) w zakresie wszystkich ocenianych parametrów, tj.: wm s-FEV1, t-FEV1 oraz p-FEV1 (Tabela 50).

Mediana czasu do wystąpienia efektu bronchodylatacyjnego, zdefiniowanego jako wzrost wartości FEV1 o ≥ 100 ml po podaniu leku, była istotnie statystycznie niższa w grupie UMEC/VI (55/22) niż w grupie FP/SAL (1000/100) (Tabela 52). Odsetek pacjentów doświadczających efektu bronchodylatacyjnego (zdefiniowanego według różnych kryteriów) był również znamienne statystycznie wyższy w grupie UMEC/VI (55/22) niż w grupie FP/SAL (1000/100) (Tabela 51).

Tabela 50.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs FP/SAL(1000/100) w odniesieniu do czynności płuc (dane ciągłe)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	UMEC/VI (55/22)		FP/SAL(1000/100)		UMEC/VI vs FP/SAL	p [†]	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
wm s-FEV1 (0–24 godz.) [I]	12	332	0,166* (0,22)	337	0,087* (0,22)	0,08 [0,05; 0,11]	<0,001	W
t-FEV1 [I]	12	333	0,151* (0,23)	338	0,062* (0,23)	0,09 [0,05; 0,12]	<0,001	W
p-FEV1 (0–6 godz.) [I]	12	335	0,327* (0,240)	340	0,229* (0,230)	0,10 [0,06; 0,13]	<0,001	W
p-FEV1 (0–6 godz.) [I]	1d	358	0,266* (0,16)	358	0,231* (0,16)	0,04 [0,01; 0,06]	0,003	W

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

Tabela 51.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs FP/SAL(1000/100) w odniesieniu do efektu bronchodylatacyjnego (dane dychotomiczne)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	UMEK/VI (55/22)		FP/SAL(1000/100)		OR [95%CI]	NNT [95% CI]	p [†]	G
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)				
Wzrost t-FEV1 o ≥ 100 ml względem wartości wyjściowych	12	192/333 (58)	139/338 (41)	1,95 [1,43; 2,65]	NNT = 7 [5, 12]	<0,001	W		
Wzrost FEV1 o ≥ 100 ml względem wartości wyjściowych 5 min po podaniu leku	1d	137/358 (39)	104/358 (30)	1,51 [1,11; 2,07]	NNT = 11 [7, 43]	0,011	W		
Wzrost FEV1 o $\geq 12\%$ i ≥ 200 ml względem wartości wyjściowych	1d	211/358 (59)	177/358 (49)	1,47 [1,09; 1,97]	NNT = 11 [6; 45]	0,011	W		

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

Tabela 52.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs FP/SAL(1000/100) w odniesieniu do czasu potrzebnego do osiągnięcia efektu bronchodylatacyjnego (dane ciągłe)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	UMEK/VI (55/22)		FP/SAL (1000/100)		UMEK/VI vs FP/SAL	p [†]	G
		N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	HR ^b [95% CI]		
Czas do wystąpienia efektu bronchodylatacyjnego ^a [min]	1d	358	17 (bd)	358	60 (bd)	1,3 [1,1; 1,5]	0,002	W

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

a) Wzrost względem wartości wyjściowych o ≥ 100 ml FEV1 po podaniu leku.

b) Wartość HR raportowana przez autorów badania.

7.1.2.2. Jakość życia

Oceny jakości życia w badaniu DB2116134 dokonano za pomocą skali SGRQ i EQ-5D. Po 12 tygodniach terapii obserwowano istotną klinicznie poprawę jakości życia wg SGRQ zarówno w ramieniu UMEC/VI (55/22), jak i FP/SAL (1000/100) w zakresie wyniku ogólnego. Analiza porównawcza w odniesieniu do średniej zmiany wyniku ogólnego nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami (Tabela 53). W przypadku oceny jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D również nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. (Tabela 53).

Tabela 53.

Wyniki analizy klinicznej badania dla porównania UMEC/VI (55/22) vs FP/SAL (1000/100) w odniesieniu do jakości życia (dane dychotomiczne)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	UMEK/VI (55/22)		FP/SAL (1000/100)		UMEK/VI vs FP/SAL	p [†]	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
SGRQ-C	12	358	-5,10* (11,84)	358	-5,64* (11,71)	0,54 [-1,19; 2,27]	0,545	Ś
EQ-5D	12	358	0,03* (bd)	358	0,03* (bd)	bd	NS	Ś

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

7.1.2.3. Kontrola objawów choroby

Stopień kontroli objawów choroby w badaniu DB2116134 analizowano, wyznaczając zużycie terapii ratunkowej, oceniając stopień duszności wg skali TDI oraz oceniając uciążliwość objawów wg skali

CAT. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami w odniesieniu do odsetka 24-godzinnych okresów bez terapii ratunkowej, zmiany użycia terapii ratunkowej oraz uciążliwości objawów wg skali CAT. Po 12 tygodniach terapii obserwowano istotne klinicznie zmniejszenie duszności wg skali TDI zarówno w ramieniu UMEC/VI (55/22), jak i FP/SAL (1000/100) w zakresie wyniku ogólnego. Analiza porównawcza w odniesieniu do średniej zmiany wyniku w skali TDI nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami (Tabela 54).

Tabela 54.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs FP/SAL (1000/100) w odniesieniu do kontroli objawów choroby (dane ciągle)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	UMEC/VI (55/22)		FP/SAL (1000/100)		UMEC/VI vs FP/SAL	p [†]	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
Użycie terapii ratunkowej [Inhalacje/dobę]	12	358	bd	358	bd	bd	NS	Ś
Odsetek 24-godzinnych okresów bez terapii ratunkowej [%]	12	358	bd	358	bd	bd	NS	Ś
TDI: wynik ogólny (ang. focal score) [pkt]	12	358	2,0* (2,65)	358	2,1* (2,46)	-0,10 [-0,47; 0,27]	0,702	Ś
CAT [pkt]	12	358	bd	358	bd	bd	NS	Ś

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

7.1.2.4. Profil bezpieczeństwa

W badaniu DB2116134 raportowano dane nt. zdarzeń niepożądanych występujących podczas terapii. Wytąpienie ≥ 1 AE odnotowano u 28% pacjentów w grupie UMEC/VI (55/22) oraz u 29% pacjentów FP/SAL (1000/100). Odsetek pacjentów, u których wystąpiły AE związane z leczeniem, był niski i wynosił odpowiednio 2% i 4%. AE prowadzące do utraty z badania raportowano odpowiednio u 2% i 1% pacjentów. SAE należały do zdarzeń rzadkich, których częstość raportowania nie przekraczała 2%. Według opinii badaczy żaden z raportowanych SAE nie był związany ze stosowaną terapią. Odnotowano 1 przypadek nagłego zgonu z powodów sercowych w grupie UMEC/VI, przy czym w opinii badaczy nie był on związany z otrzymywaną terapią (Tabela 55).

AE ogółem

Tabela 55.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs FP/SAL (1000/100) w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem (dane dychotomiczne)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	UMEC/VI (55/22)	FP/SAL (1000/100)	OR [95% CI]	RD / NNH [95% CI]	p [†]	G
		n/N (%)	n/N (%)				
AE ogółem w trakcie leczenia	12	99/358 (28)	105/358 (29)	0,92 [0,67; 1,27]	-0,02 [-0,08; 0,05]	bd	Ś
AE ogółem, związane z leczeniem	12	7/358 (2)	14/358 (4)	0,49 [0,20; 1,23]	-0,02 [-0,04; 0,01]	bd	Ś
AE ogółem, prowadzące do utraty z badania	12	6/358 (2)	5/358 (1)	1,20 [0,36; 3,98]	0,00 [-0,02; 0,02]	bd	Ś

Punkt końcowy	OI [tyg.]	UMEC/VI (55/22)	FP/SAL (1000/100)	OR [95% CI]	RD / NNH [95% CI]	p [†]	G
		n/N (%)	n/N (%)				
SAE ogółem w trakcie leczenia	12	7/358 (2)	2/358 (<1)	3,55 [0,73; 17,21]	0,01 [-0,002; 0,03]	bd	Ś
SAE ogółem związane z leczeniem	12	0/378 (0)	0/378 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	bd	Ś
Zgony	12	1/358 ^a (<1)	0/358 (0)	3,01 [0,12; 74,10]	0,00 [-0,005; 0,01]	bd	Ś

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

a) Niezwiązany z otrzymywaną terapią.

AE szczegółowe

W ramach szczegółowej analizy bezpieczeństwa w badaniu DB2116134 przedstawiono dane nt. zaostrzeń POChP. Odsetek pacjentów doświadczających zaostrzeń utrzymywał się na niskim poziomie, wynoszącym 2% w ramieniu UMEC/VI (55/22) oraz <1% w ramieniu FP/SAL (1000/100). Również odsetek pacjentów doświadczających zaostrzeń o przebiegu ciężkim był niski i wynosił odpowiednio <1% i 0%.

Spośród pozostałych AE najczęściej (≥5% w którymkolwiek z ramion) raportowano ból głowy (9% vs 7%). W odniesieniu do wyżej wymienionych, jak również pozostałych AE, wyniki analizy statystycznej nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy UMEC/VI (55/22) a FP/SAL (1000/100) (Tabela 56).

Tabela 56.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs FP/SAL (1000/100) w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AE^a (dane dychotomiczne)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	UMEC/VI (55/22)	FP/SAL (1000/100)	OR [95% CI]	RD / NNH [95% CI]	p [†]	G
		n/N (%)	n/N (%)				
Ból głowy	12	33/358 (9)	25/358 (7)	1,35 [0,79; 2,32]	0,02 [-0,02; 0,06]	bd	Ś
Ból pleców	12	7/358 (2)	9/358 (3)	0,77 [0,28; 2,10]	-0,01 [-0,03; 0,02]	bd	Ś
Ból nadbrzusza	12	7/358 (2)	4/358 (1)	1,76 [0,51; 6,08]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd	Ś
Bezsennieść	12	4/358 (1)	0/358 (0)	9,10 [0,49; 169,67]	0,01 [-0,001; 0,02]	bd	Ś
Ból gardła	12	2/358 (<1)	4/358 (1)	0,50 [0,09; 2,73]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd	Ś
Ból stawów	12	4/358 (1)	5/358 (1)	0,80 [0,21; 3,00]	-0,003 [-0,02; 0,01]	bd	Ś
Ból zęba	12	7/358 (2)	2/358 (<1)	3,55 [0,73; 17,21]	0,01 [-0,002; 0,03]	bd	Ś
Chrypka	12	2/358 (<1)	9/358 (3)	0,22 [0,05; 1,02]	NNT = 52 [27; 628]	bd	Ś
Kaszel	12	4/358 (1)	3/358 (<1)	1,34 [0,30; 6,02]	0,00 [-0,01; 0,02]	bd	Ś
Skurcz mięśni	12	3/358 (<1)	6/358 (2)	0,50 [0,12; 2,00]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd	Ś
Zaburzenia kardiologiczne	12	7/358 (2)	bd/358 (<1)	bd	bd	bd	Ś
Zaostrzenia POChP	12	7/358 (2)	bd/358 (<1)	bd	bd	bd	Ś
Zapalenie nosogardzieli	12	10/358 (3)	11/358 (3)	0,91 [0,38; 2,16]	-0,003 [-0,03; 0,02]	bd	Ś
Zapalenie płuc	12	0/358 (0)	1/358 (<1)	0,33 [0,01; 8,19]	-0,003 [-0,01; 0,005]	bd	Ś

Punkt końcowy	OI [tyg.]	UMEC/VI (55/22)	FP/SAL (1000/100)	OR [95%CI]	RD / NNH [95% CI]	p [†]	G
		n/N (%)	n/N (%)				
Zawroty głowy	12	4/358 (1)	3/358 (<1)	1,34 [0,30; 6,02]	0,00 [-0,01; 0,02]	bd	Ś

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

a) Najczęściej raportowane – autorzy nie określili częstości na sposób liczbowy.

b) Dane dotyczące zaburzeń kardiologicznych i zaostrzeń POChP dla obu interwencji podano jedynie w postaci odsetka pacjentów ze zdarzeniem. Brak możliwości oszacowania dokładnej liczby pacjentów ze zdarzeniem.

Tabela 57.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs FP/SAL (1000/100) w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj SAE (dane dychotomiczne)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	n/N [n ₂]	
		UMEC/VI (55/22)	FP/SAL (1000/100)
Zaostrzenia POChP	12	3/358 (<1)	0/358 (0)
Dławica piersiowa	12	1/358 (<1)	0/358 (0)
Ostra niewydolność nerek	12	1/358 (<1)	0/358 (0)
Sepsa	12	1/358 (<1)	0/358 (0)
Półpasiec	12	1/358 (<1)	0/358 (0)
Uczucie pieczenia skóry	12	1/358 (<1)	0/358 (0)
Choroby dysków międzykręgowych	12	0/358 (0)	1/358 (<1)
Przepuklina pachwinowa	12	0/358 (0)	1/358 (<1)
Nagły zgon z przyczyn kardiologicznych	12	1/358 ^a (<1)	0/358 (0)

a) Niezwiązany z otrzymywaną terapią.

7.2. Porównanie pośrednie

7.2.1. UMEC/VI (55/22) vs LABA + LAMA

W porównaniu pośrednim metodą MTC wykorzystano łącznie 11 badań RCT uwzględnionych w niniejszej analizie klinicznej, w tym 4 prace dla UMEC/VI oraz 7 prac dla komparatorów z grupy LABA + LAMA. W porównaniu pośrednim nie uwzględniono:

- badań przeprowadzonych wyłącznie na populacji azjatyckiej (DB2114634, ARISE), w celu zachowania wiarygodności zewnętrznej porównań,
- badań, których populacja różniła się istotnie pod względem charakterystyki wyjściowej (SPARK), w celu zachowania homogeniczności wyników,
- prac, w których sposób prezentacji danych nie pozwalał na przeprowadzenie obliczeń statystycznych (np. Aaorn 2007).

Szczegółowe dane z wszystkich badań uwzględnionych w analizie klinicznej, w których dostępne były oceniane punkty końcowe, w tym także badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim, zamieszczono w Aneksie, stanowiącym załącznik do dokumentu głównego.

7.2.1.1. Czynność płuc

Dostępne dane umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego UMEC/VI (55/22) względem INDA/GLY (85/43), TIO + FORM (10 + 20-24) oraz TIO + INDA (10 + 120) w odniesieniu do czynności płuc opisywanych przez parametry t-FEV1 oraz t-FVC. Wyniki analizy porównawczej wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy UMEC/VI (55/22) a ocenianymi komparatorami w zakresie parametru t-FEV1 zarówno po 12 tyg., jak i 24 tyg. stosowania interwencji. Stwierdzono natomiast istotną statystycznie przewagę UMEC/VI (55/22) nad INDA/GLY (85/43) w odniesieniu do parametru t-FVC (Tabela 58).

Tabela 58.
Wyniki porównania pośredniego UMEC/VI vs LABA + LAMA w odniesieniu do czynności płuc

Porównanie UMEC/VI vs	t-FEV1 [l] (12 tyg.)	t-FEV1 [l] (24 tyg.)	t-FVC [l] (24 tyg.)
INDA/GLY	0,04 [-0,04; 0,11]	0,00 [-0,03; 0,04]	0,07 [0,01; 0,13]
TIO + FORM	x	0,09 [-0,05; 0,23]	x
TIO + INDA	0,03 [0,00; 0,07]	x	x
TIO + SAL	x	x	x
GRADE	niski	niski	niski

7.2.1.2. Jakość życia

Dostępne dane umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego UMEC/VI (55/22) względem INDA/GLY (85/43), TIO + FORM (10 + 20-24) w odniesieniu do jakości życia mierzonej skalą SGRQ. Wyniki analizy porównawczej wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy UMEC/VI (55/22) a ocenianymi komparatorami w zakresie zmiany jakości życia wyrażonej wynikiem ogólnym skali SGRQ, jak również klinicznie istotnej poprawy w skali SGRQ (Tabela 58).

Tabela 59.
Wyniki porównania pośredniego UMEC/VI vs LABA + LAMA w odniesieniu do jakości życia

Porównanie UMEC/VI vs	SGRQ: wynik ogólny [pkt] (24 tyg.)	SGRQ: wynik ogólny >4 pkt ^a (24 tyg.)
INDA/GLY	0,50 [-1,45; 2,45]	0,97 [0,72; 1,30]
TIO + FORM	-1,09 [-3,36; 1,19]	x
TIO + INDA	x	x
TIO + SAL	x	x
GRADE	niski	niski

a) Klinicznie istotna poprawa, zdefiniowana jako zmiana o ≥ 4 pkt.

7.2.1.3. Kontrola objawów choroby

Dostępne dane umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego UMEC/VI (55/22) względem INDA/GLY (85/43), TIO + FORM (10 + 20-24) w odniesieniu do stopnia kontroli objawów choroby

analizowanej poprzez zmianę duszności wg skali TDI, użycie terapii ratunkowej, odsetek 24-godzinnych okresów bez terapii ratunkowej oraz ocenę ryzyka zaostrzeń wymagających hospitalizacji. Wyniki analizy porównawczej wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy UMEC/VI (55/22) a ocenianymi komparatorami w zakresie wszystkich ww. punktów końcowych (Tabela 59, Tabela 60).

Tabela 60.
Wyniki porównania pośredniego UMEC/VI vs LABA + LAMA w odniesieniu do kontroli objawów choroby (cz. I)

Porównanie UMEC/VI vs	TDI: wynik ogólny [pkt] (24 tyg.)	TDI >1 pkt ^a (24 tyg.)	Użycie terapii ratunkowej [inh./dobę] (24 tyg.)
INDA/GLY	-0,26 [-0,80; 0,29]	0,87 [0,63; 1,22]	0,02 [-0,31; 0,36]
TIO + FORM	0,21 [-0,49; 0,92]	1,17 [0,77; 1,78]	x
TIO + INDA	x	x	x
TIO + SAL	x	x	x
GRADE	niski	niski	niski

a) Klinicznie istotna poprawa, zdefiniowana jako zmiana o ≥ 1 pkt.

Tabela 61.
Wyniki porównania pośredniego UMEC/VI vs LABA + LAMA w odniesieniu do kontroli objawów choroby (cz. II)

Porównanie UMEC/VI vs	% dni bez terapii ratunkowej [%] (24 tyg.)	Zaostrzenia wymagające hospitalizacji (24 tyg.)
INDA/GLY	-3,64 [-9,55; 2,28]	0,25 [0,03; 2,11]
TIO + FORM	x	0,28 [0,03; 2,44]
TIO + INDA	x	x
TIO + SAL	x	x
GRADE	niski	niski

7.2.1.4. Profil bezpieczeństwa

AE ogółem

Dostępne dane umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego UMEC/VI (55/22) względem INDA/GLY (85/43), TIO + FORM (10 + 20-24) w odniesieniu do oceny ryzyka AE ogółem, SAE ogółem, AE prowadzących do utraty z badania oraz zgonów. Wyniki analizy porównawczej wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy UMEC/VI (55/22) a ocenianymi komparatorami w zakresie większości ww. punktów końcowych. Wyjątek stanowiły AE prowadzące do utraty z badania, których istotnie statystycznie częściej doświadczali pacjenci stosujący UMEC/VI (55/22) niż pacjenci stosujący INDA/GLY (85/43) i TIO + FORM (10 + 20-24) (Tabela 62).

Tabela 62.
Wyniki porównania pośredniego UMEC/VI vs LABA + LAMA w odniesieniu AE ogółem

Porównanie UMEC/VI vs	AE ogółem (24 tyg.)	SAE ogółem (24 tyg.)	AE prowadzące do utraty z badania (24 tyg.)	Zgon (24 tyg.)
INDA/GLY	1,40 [0,93; 2,10]	1,09 [0,31; 3,82]	2,21 [1,02; 4,78]	2,20 [0,22; 21,57]
TIO + FORM	1,3 [0,81; 2,08]	1,3 [0,31; 5,41]	2,55 [1,16; 5,6]	2,34 [0,18; 29,61]
TIO + INDA	x	x	x	x
TIO + SAL	x	x	x	x
GRADE	niski	niski	niski	niski

AE szczegółowe

Dostępne dane umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego UMEC/VI (55/22) względem INDA/GLY (85/43), TIO + FORM (10 + 20–24) w odniesieniu do oceny ryzyka szczegółowych zdarzeń niepożądanych. Wyniki analizy porównawczej wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy UMEC/VI (55/22) a ocenianymi komparatorami w zakresie zaostżeń (AE), zapalenia nosogardzieli, kaszlu, infekcji górnych dróg oddechowych, bólu jamy ustnej i gardła, bólu pleców, bólu głowy, nadciśnienia tętniczego, duszności, grypy, bólu kończyn, biegunki, infekcji dolnych dróg oddechowych. W przypadku infekcji dróg moczowych obserwowano istotną statystycznie przewagę UMEC/VI (55/22) nad INDA/GLY (85/43) (Tabela 63, Tabela 64, Tabela 65, Tabela 66).

Tabela 63.
Wyniki porównania pośredniego UMEC/VI vs LABA + LAMA w odniesieniu szczegółowych AE (cz. I)

Porównanie UMEC/VI vs	Zaostżenia (AE) (24 tyg.)	Zapalenie nosogardzieli (24 tyg.)	Kaszel (24 tyg.)
INDA/GLY	1,56 [0,47; 5,10]	1,53 [0,93; 2,52]	0,62 [0,3; 1,27]
TIO + FORM	3,10 [0,85; 11,31]	1,08 [0,61; 1,89]	0,79 [0,34; 1,81]
TIO + INDA	x	x	x
TIO + SAL	x	x	x
GRADE	niski	niski	niski

Tabela 64.
Wyniki porównania pośredniego UMEC/VI vs LABA + LAMA w odniesieniu szczegółowych AE (cz. II)

Porównanie UMEC/VI vs	Infekcja górnych dróg oddechowych (24 tyg.)	Ból jamy ustnej i gardła (24 tyg.)	Ból pleców (24 tyg.)	Ból głowy (24 tyg.)
INDA/GLY	0,77 [0,36; 1,65]	0,87 [0,34; 2,24]	1,12 [0,40; 3,12]	1,24 [0,50; 3,08]
TIO + FORM	x	x	0,66 [0,12; 3,59]	x
TIO + INDA	x	x	x	x
TIO + SAL	x	x	x	x
GRADE	niski	niski	niski	niski

Tabela 65.
Wyniki porównania pośredniego UMEC/VI vs LABA + LAMA w odniesieniu szczegółowych AE (cz. III)

Porównanie UMEC/VI vs	Nadciśnienie tętnicze (24 tyg.)	Duszność (24 tyg.)	Infekcja dróg moczowych (24 tyg.)
INDA/GLY	0,82 [0,23; 2,90]	0,95 [0,14; 6,23]	0,14 [0,02; 0,76]
TIO + FORM	4,03 [0,34; 47,12]	0,52 [0,07; 4,16]	x
TIO + INDA	x	x	x
TIO + SAL	x	x	x
GRADE	niski	niski	niski

Tabela 66.
Wyniki porównania pośredniego UMEC/VI vs LABA + LAMA w odniesieniu szczegółowych AE (cz. IV)

Porównanie UMEC/VI vs	Grypa (24 tyg.)	Ból kończyn (24 tyg.)	Biegunka (24 tyg.)	Infekcja dolnych dróg oddechowych (24 tyg.)
INDA/GLY	1,03 [0,23; 4,66]	2,28 [0,35; 14,7]	0,38 [0,05; 3,13]	2,80 [0,72; 10,94]
TIO + FORM	1,49 [0,18; 12,43]	x	x	x
TIO + INDA	x	x	x	x
TIO + SAL	x	x	x	x
GRADE	niski	niski	niski	niski

7.3. Podsumowanie

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie jakościowe wyników niniejszej analizy klinicznej (Tabela 67).

Tabela 67.
Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI z wybranymi komparatorami w populacji z POChP

Punkt końcowy	Porównanie H2H dla UMEC/VI vs		Porównanie pośrednie ^a dla UMEC/VI vs		
	TIO	FP/SAL	INDA/GLY	TIO + FORM	TIO + INDA
Czynność płuc	↑	↑	↑ [t-FVC]	NS	NS
Jakość życia	↑	NS	NS	NS	bd
Kontrola objawów choroby	↓ [użycie terapii ratunkowej] ↑ [% dni bez terapii ratunkowej]	NS	NS	NS	bd
Zaostrzenia	↓ [zaostrzenia ogółem] ^b	NS ^c	NS ^d	NS ^d	bd
AE ogółem	NS	NS	↑ [AE utrata]	↑ [AE utrata]	bd
Szczegółowe AE	↓ [infekcje dróg moczowych] ↑ [ból głowy] ↑ [infekcje dolnych dróg oddechowych]	NS	↓ [infekcje dróg moczowych]	NS	bd

Dla pozytywnych punktów końcowych: ↑ badana interwencja przynosi korzyść, ↓ badana interwencja przynosi szkodę.

Dla negatywnych punktów końcowych: ↑ badana interwencja przynosi szkodę, ↓ badana interwencja przynosi korzyść.

a) Przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy UMEC/VI a TIO + SAL nie było możliwe z uwagi na niekompletność danych w badaniach dla TIO + SAL.

b) Na podstawie największego pod względem liczebności badania Maleki-Yazdi 2014 – ZEP117115.

c) Oceniane w ramach analizy bezpieczeństwa.

d) Zaostrzenia wymagające hospitalizacji.

8. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI RZECZYWISTEJ

W toku przeszukania baz informacji medycznej nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych odzwierciedlających skuteczność i bezpieczeństwo leku w warunkach rutynowej praktyki klinicznej. Analizę efektywności rzeczywistej przeprowadzono zatem, opierając się na badaniach wpływu schematu dawkowania na stopień stosowania się przez pacjentów do zaleceń lekarskich, oraz badaniach percepcji inhalatora Elipta przez pacjentów.

8.1. Przestrzeganie zaleceń lekarskich w świetle konsekwencji klinicznych u pacjentów z POChP

Stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich jest jednym z najważniejszych aspektów w terapii POChP jako choroby przewlekłej. Nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich najczęściej skutkuje brakiem poprawy lub pogorszeniem stanu pacjenta (pogorszenie jakości życia), w następstwie czego zwykle konieczna jest intensyfikacja leczenia, co wiąże się ze zwiększeniem nakładów finansowych ponoszonych przez pacjenta, ale także wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego, związanych z refundacją leków oraz finansowaniem hospitalizacji i innych świadczeń wynikających z absencji chorobowej. [225]

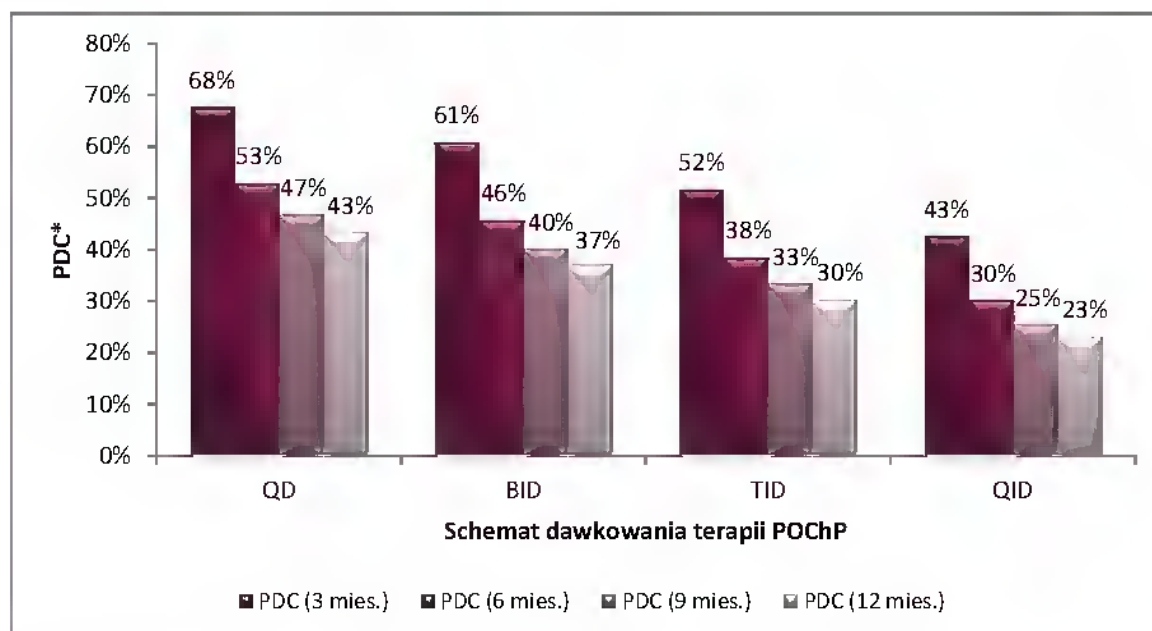
Dane pochodzące z badań eksperymentalnych wskazują, że stosowanie się do zaleceń lekarskich w warunkach kontrolowanych badań klinicznych mieści się w przedziale 70–90%, natomiast dane pochodzące z badań obserwacyjnych, odzwierciedlających warunki rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują, że odsetek ten jest znacznie niższy i kształtuje się na poziomie 10–40%. [226, 227] Dostępne doniesienia naukowe wskazują wiele czynników będących przyczyną takiej sytuacji. Wśród nich m.in.: długi czas trwania terapii i brak zauważalnych efektów leczenia, niedostateczną wiedzę nt. choroby oraz sposobów leczenia, trudności z dawkowaniem leków oraz użyciem poszczególnych nośników (np. inhalatorów), działania niepożądane towarzyszące terapii oraz wysoki koszt leków. [25, 226, 228] Jednak najczęściej, jako główną przyczynę, wymienia się skomplikowany schemat terapii POChP (złożone schematy leczenia, wielokrotne stosowanie leku w ciągu dnia), który dodatkowo, w połączeniu z koniecznością leczenia chorób współtowarzyszących, sprawia pacjentom duże trudności praktyczne w stosowaniu się do zaleceń. [4, 25, 226]

Wyniki badania Toy 2011

Celem retrospektywnego badania Toy 2011 [4] była ocena stopnia stosowania się do zaleceń lekarskich w zależności od przyjętego schematu dawkowania w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. We wspomnianym badaniu uwzględniono dane ponad 55 tys. pacjentów rozpoczynających leczenie z powodu POChP na terenie Stanów Zjednoczonych w latach 1999–2006. Chorych podzielono na 4 grupy w zależności od złożoności schematu dawkowania terapii (od stosowanej raz

na dobę do podawanej cztery razy na dobę). Stopień stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich oceniano za pomocą wskaźnika PDC (*Proportion of Days Covered*) określającego proporcję dni w analizowanym horyzoncie czasowym, dla których wykupili oni zalecaną liczbę dziennych dawek leku. Uzyskane wyniki wskazują, że stosowanie się do zaleceń lekarskich było silnie skorelowane ($p < 0,0001$) ze schematem dawkowania leków. W 12-miesięcznym okresie obserwacji w grupie stosującej terapię raz na dobę wskaźnik PDC wynosił ok. 43%, natomiast w przypadku leków stosowanych częściej niż raz na dobę malał i wynosił odpowiednio 37% przy dawkowaniu dwa razy na dobę, 30% przy dawkowaniu trzy razy na dobę oraz 23% przy dawkowaniu cztery razy na dobę. ($p < 0,0001$ dla porównania każdego ze schematów wymagających podania leku ≥ 2 razy na dobę względem schematu, w którym lek podawano raz na dobę). Analogiczne zależności pomiędzy częstością dawkowania terapii a stosowaniem się do zaleceń lekarskich obserwowano także w krótszym horyzoncie czasowym, tj. po 3, 6 i 9 miesiącach. Toy i wsp. na podstawie opracowanego modelu oszacowali, że w przypadku kohorty 1000 pacjentów z POChP wzrost odsetka dni, podczas których pacjent stosuje się do zaleceń lekarskich o 5 punktów procentowych, związany jest ze zmniejszeniem rocznej liczby hospitalizacji o 2,5%, zmniejszeniem rocznej liczby wizyt na oddziałach ratunkowych o 1,8% oraz zwiększeniem liczby wizyt ambulatoryjnych o zaledwie 0,2%, co sumarycznie przekłada się na 2,2-procentową redukcję łącznych rocznych kosztów ponoszonych przez opiekę zdrowotną.

Podsumowując, wyniki badania Toy 2011 wskazują, że wdrożenie odpowiednich schematów leczenia, cechujących się prostotą dawkowania leków, może przynieść nie tylko poprawę oczekiwanych efektów terapii, ale również znacząco poprawić jakość życia pacjenta oraz zmniejszyć koszty opieki zdrowotnej.



PDC – % dni w danym okresie czasu, dla których pacjenci wykupili zalecaną liczbę dziennych dawek leku;
QD – raz na dobę (tutaj TIO); **BID** – dwa razy na dobę (tutaj FP/SAL; BUD/FORM; SAL, FORM); **TID** – trzy razy na dobę (bromek ipratropium – spray do nosa); **QID** – cztery razy na dobę (tutaj bromek ipratropium – spray do nosa lub nebulizator, albuterol/ipratropium).

8.2. Inhalator Elipta w ocenie pacjentów

W wyniku niesystematycznego przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono pięć prac dotyczących oceny inhalatora Elipta przez pacjentów z POChP lub astmą (Riley 2013 [229], Svedsater 2013a [230], Svedsater 2013b [231], Decramer 2014a i Decramer 2014b [156], Maleki-Yazdi 2014 – ZEP117115 [164]). W ramach każdej z prac uwzględniano chorych wywodzących się z badań RCT, w których za pomocą inhalatora Elipta podawano różne substancje lecznicze, w tym m.in. UMEC/VI, FF/VI, UMEC, VI, FF, PLC. We wspomnianych pracach analizowano doświadczenia pacjentów w zakresie stopnia zadowolenia z inhalatora Elipta, poprawności jego użycia oraz preferencji w porównaniu z alternatywnymi inhalatorami (Tabela 68).

Tabela 68.
Charakterystyka badań dotyczących oceny inhalatora Elipta przez pacjentów z astmą i POChP

Badanie	Populacja	N	Badania	Ocena inhalatora	Poprawność użycia	Preferencje pacjentów
Svedsater 2013a [230]	astma	33	HZA106827 ^a , FFA114496		-	
	POChP	42	HZC112206 ^{ab} , HZC112207 ^{ac} , HZC102871, HZC102970	✓	-	✓
Svedsater 2013b [231]	astma	1050	HZA106827 ^a , FFA114496, FFA115283	✓	✓	-
Riley 2013 [229]	POChP	655	Maltais 2014a (DB2114417), Maltais 2014b (DB214418)	✓	✓	-
Decramer 2014a i b [156]	POChP	1632	DB2113360; DB2113374	-	-	✓
Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115) [164]	POChP	875	Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)	-	-	✓

a) Badanie włączone do analizy klinicznej.

b) Badanie Kerwin 2013.

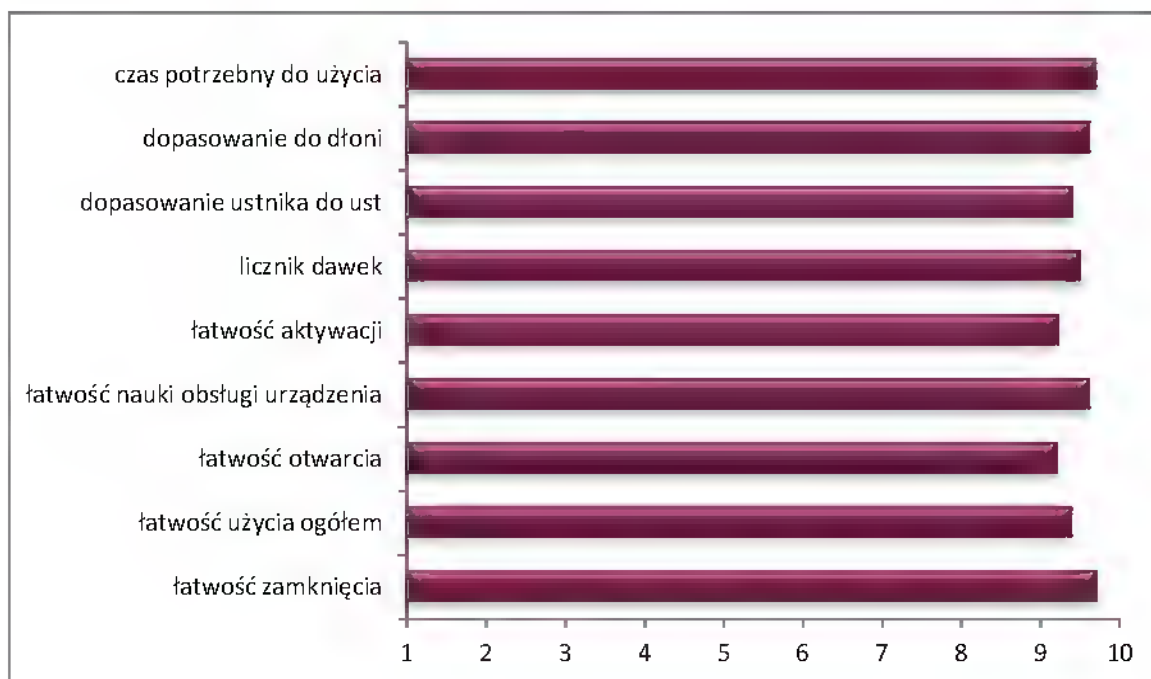
c) Badanie Martinez 2013.

Ocena inhalatora

W ramach badania Svedsater 2013a z każdym z pacjentów przeprowadzono pogłębiony wywiad oraz poproszono o przeprowadzenie oceny dziewięciu cech inhalatora Elipta związanych z łatwością jego użycia. Oceny dokonywano w skali 1–10 pkt, gdzie 10 pkt oznaczało najlepszy wynik. Stopień zadowolenia z inhalatora był bardzo wysoki. Dla każdego z analizowanych aspektów średni wynik przekraczał 9 pkt, zarówno w ocenie pacjentów z astmą (N = 33), jak i z POChP (N = 42). Skumulowane wyniki oceny chorych z obu populacji przedstawia Wykres 3.

Wykres 3.

Ocena inhalatora Elipta w populacji pacjentów z astmą oraz pacjentów z POChP na podstawie badania Svedsater 2013a



W pracach Riley 2013 oraz Svedsater 2013b oceniano wygodę użycia inhalatora Elipta oraz zdolność do określenia liczby dawek leku pozostających w podajniku. Pacjenci opisywali cechy inhalatora za pomocą jednej z pięciu możliwych odpowiedzi: bardzo łatwe, łatwe, normalne, trudne, bardzo trudne. Użycie inhalatora zostało ocenione jako łatwe lub bardzo łatwe przez 94% pacjentów z astmą oraz 99% pacjentów z POChP, natomiast określenie liczby dawek leku pozostających w inhalatorze uznane zostało za łatwe lub bardzo łatwe przez 96% pacjentów z astmą i 99% pacjentów z POChP. Szczegółowe wyniki przedstawia Tabela 69.

Tabela 69.

Ocena inhalatora Elipta w populacji pacjentów z astmą oraz pacjentów z POChP na podstawie badań Svedsater 2013b oraz Riley 2013

Punkt końcowy	n/N (%)	
	Astma	POChP
Jak oceniasz łatwość użycia inhalatora?		
Bardzo łatwe	640/989 (65)	433/587 (74)
Łatwe	289/989 (29)	147/587 (25)
Normalne	50/989 (5)	6/587 (1)
Trudne	9/989 (1)	1/587 (<1)
Bardzo trudne	1/989 (<1)	0/587 (0)
Jak oceniasz łatwość określenia liczby dawek leku, które pozostają w inhalatorze?		
Bardzo łatwe	732/989 (74)	471/587 (80)
Łatwe	219/989 (22)	111/587 (19)

Punkt końcowy	n/N (%)	
	Astma	POChP
Normalne	32/989 (3)	3/587 (1)
Trudne	4/989 (1)	1/587 (<1)
Bardzo trudne	2/989 (<1)	0/587 (0)

Poprawność użycia inhalatora Eliпта

W pracy Svendsater 2013b oceniano poprawność użycia przez pacjentów inhalatora Eliпта na początku badania oraz po 2 i 4 tygodniach jego trwania. Na początku badania 95% uczestników poprawnie zastosowało inhalator po jednokrotnej prezentacji sposobu obsługi. Odsetek ten wzrósł do >99% w 2. i 4. tygodniu stosowania inhalatora. W pracy Riley 2013 poprawność użycia inhalatora przez pacjentów oceniano na początku badania oraz po upływie 6 tygodni. Na początku badania 98% chorych poprawnie zastosowało inhalator, a po 6 tygodniach badania odsetek wynosił 99%. Szczegółowe wyniki obu badań przedstawia Tabela 70.

Tabela 70.

Poprawność użycia inhalatora Eliпта w populacji pacjentów z astmą oraz pacjentów z POChP na podstawie badań Svendsater 2013b oraz Riley 2013

Punkt końcowy	n/N (%)	
	Astma	POChP
Rozpoczęcie badania		
Poprawne użycie inhalatora	1000/1049 (95)	618/632 (98)
Konieczność jednej dodatkowej instrukcji	38/1049 (4)	x
Konieczność dwóch dodatkowych instrukcji	10/1049 (1)	x
Konieczność >2 dodatkowych instrukcji	1/1049 (<1)	x
Niepoprawne użycie inhalatora	x	14/632 (2)
2. tydzień		
Poprawne użycie inhalatora	1020/1024 (>99)	x
Konieczność jednej dodatkowej instrukcji	3/1024 (<1)	x
Konieczność dwóch dodatkowych instrukcji	1/1024 (<1)	x
Konieczność >2 dodatkowych instrukcji	0/1024 (0)	x
4. tydzień		
Poprawne użycie inhalatora	984/988 (>99)	x
Konieczność jednej dodatkowej instrukcji	4/988 (<1)	x
Konieczność dwóch dodatkowych instrukcji	0/988 (0)	x
Konieczność >2 dodatkowych instrukcji	0/988 (0)	x
6. tydzień^a		
Poprawne użycie inhalatora	x	580/587 (99)

Punkt końcowy	n/N (%)	
	Astma	POChP
Niepoprawne użycie inhalatora	x	6/587 (1)

a) Brak danych dla jednego pacjenta.

Preferencje pacjentów względem innych inhalatorów

W pracy Svendsater 2013a pacjenci stosujący w ramach badania klinicznego inhalator Ellipta zostali poproszeni o określenie swoich preferencji dotyczących rodzaju inhalatora w porównaniu z aktualnie używanym przez nich inhalatorem (po zakończeniu badań klinicznych z wykorzystaniem inhalatora Ellipta pacjenci powrócili do stosowania leków podawanych za pomocą innych inhalatorów dostępnych na rynku). Niemal 70% ankietowanych z astmą oraz 90% z POChP wskazało jako preferowany inhalator Ellipta (Tabela 71). W uzasadnieniu decyzji podawano najczęściej:

- w porównaniu z inhalatorem Diskus: łatwość użycia i trzymania w dłoni, rozmiar, dogodność przenoszenia i przechowywania, dopasowanie ustnika oraz rozmiar i widoczność licznika dawek;
- w porównaniu z inhalatorem MDI/HFA: łatwość i szybkość użycia (w szczególności brak potrzeby wstrząsania i załadowania dawki), brak potrzeby synchronizacji uwolnienia dawki leku z wykonaniem wdechu, zmniejszoną liczbę koniecznych inhalacji, obecność czytelnego licznika dawek, strukturę zapewniającą higienę i bezpieczeństwo, komfortową konstrukcję ustnika;
- w porównaniu z inhalatorem HandiHaler: łatwość użycia (w szczególności brak konieczności umieszczania kapsułki w inhalatorze przed wykonaniem inhalacji) oraz zwiększoną pewność, że całkowita dawka leku została dostarczona.

Z kolei w pracach Decramer 2014 oraz Maleki-Yazdi 2014 - ZEP117115 przedstawiono wyniki badania ankietowego, w którym pacjenci deklarowali preferowany inhalator w trzech aspektach stosowania: liczby etapów koniecznych do przyjęcia dawki leku, ilości czasu potrzebnego do przyjęcia dawki leku oraz łatwości użycia inhalatora. Większość pacjentów przedkładała inhalator Ellipta nad inhalator HandiHaler we wszystkich ocenianych aspektach. Wyniki były spójne, niezależnie od tego, który z inhalatorów zawierał substancję aktywną (Tabela 72).

Tabela 71.

Odsetek pacjentów preferujących inhalator Ellipta względem innych inhalatorów na podstawie badania Svendsater 2013a

Inhalator referencyjny	n/N (%)		
	Astma	POChP	Razem
Diskus	15/21 (71)	18/21 (86)	33/42 (79)
MDI/HFA	6/10 (60)	17/20 (85)	23/30 (77)
HandiHaler	Nd	19/20 (95)	19/20 (95)
Razem	21/31 (68%)	54/61 (89)	75/92 (82)

Tabela 72.
Odsetek pacjentów preferujących inhalator Elipta względem innych inhalatorów na podstawie badań Decramer 2014 oraz Maleki-Yazdi 2014 – ZEP117115

Punkt końcowy		Pacjenci stosujący inhalator HandiHaler z substancją aktywną*	Pacjenci stosujący inhalator Elipta z substancją aktywną*	Razem
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

* W badaniach z podwójnym zaślepieniem pacjenci za pomocą wskazanych inhalatorów stosowali zarówno terapię aktywną (FFVI lub TIO), jak i PLC.

Podsumowanie

Dostępne opracowania wskazują, że inhalator Elipta jest bardzo dobrze oceniany przez pacjentów, i przez większość z nich wskazywany był jako preferowany w porównaniu z innymi inhalatorami. Najważniejszymi cechami wpływającymi na jego wysoką ocenę są: łatwość obsługi (m.in. brak konieczności umieszczania kapsułki w inhalatorze przed wykonaniem inhalacji, brak potrzeby synchronizacji uwolnienia dawki leku z wykonaniem wdechu i in.), a także możliwość stosowania raz na dobę.

Rysunek 4.
Inhalator Anoro Elipta

9. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

Poza analizą działań niepożądanych, opartą na wynikach badań włączonych do niniejszej analizy klinicznej, dokonano również poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa preparatów z grupy LAMA/LABA (oraz monokomponentów) oraz preparatów z grupy ICS + LABA. W tym celu przeszukano strony internetowe urzędów i agencji ds. leków:

- Polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Wyrobów Medycznych (MHRA).

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa dokonano także analizy zdarzeń niepożądanych raportowanych w trakcie terapii UMEC/VI w dłuższym horyzoncie czasowym oraz analizy ostrzeżeń zawartych w charakterystykach poszczególnych produktów leczniczych.

9.1. Alerty bezpieczeństwa

W wyniku przeszukiwania stron internetowych agencji i urzędów zidentyfikowano łącznie 9 dokumentów, w tym:

- 4 komunikaty dotyczące TIO [233–236],
- 5 komunikatów dotyczących preparatu złożonego FP/SAL [237–241].

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa preparatów z grupy LABA/LAMA, w tym UMEC/VI.

9.1.1. TIO

FDA w komunikacie wydanym dnia 29 lutego 2008 roku, powołując się na dane zebrane przez FDA oraz Amerykańskie Towarzystwo Ośrodków Kontroli Zatruc (AAPCC, *American Association of Poison Control Centers*), informuje o wielu zgłoszonych przypadkach nieprawidłowego użycia preparatu Spiriva HandiHaler, w których pacjenci, zamiast umieścić kapsułki z lekiem w urządzeniu w celu inhalacji, połykali je. W wydanym ostrzeżeniu FDA informuje, że preparat podany drogą doustną nie jest skuteczny w leczeniu objawów POChP. Agencja podkreśla konieczność edukacji pacjentów w zakresie poprawnego użycia preparatu Spiriva HandiHaler. [233]

Na stronie FDA zidentyfikowano również serię alertów dotyczących bezpieczeństwa stosowania TIO. Komunikaty z 2008 roku na podstawie analizy 29 badań dla porównania TIO z PLC oraz 2 innych

publikacji informują o potencjalnym zwiększonym ryzyku udaru mózgu, śmierci i zdarzeń sercowo-naczyniowych. W związku z powyższymi doniesieniami FDA przeprowadziła rewizję dostępnych danych i po jej zakończeniu, w styczniu 2010 roku, wydała komunikat, w którym informuje, iż zebrane dane nie potwierdzają związku pomiędzy ryzykiem wystąpienia ww. zdarzeń niepożądanych a stosowaniem TIO, dlatego też zaleca stosowanie Spiriva HandiHaler zgodnie z ChPL. [234–236]

9.1.2. FP/SAL

Zidentyfikowano łącznie 4 komunikaty wydane przez FDA dotyczące ryzyka wystąpienia epizodów zaostrzenia astmy lub śmierci związanej z astmą u pacjentów przyjmujących salmeterol (LABA). Według agencji, mimo tego, iż produkty LABA zmniejszają częstość występowania ataków astmy, mogą one powodować ataki o większym nasileniu. W maju 2006 roku FDA zobowiązało producenta produktu Advair Diskus (FP/SAL) oraz producentów innych preparatów zawierających salmeterol do umieszczenia odpowiednich ostrzeżeń i aktualizacji informacji dla pacjentów. [237–240]

W maju 2009 roku MHRA wydała komunikat dotyczący obrotu podrobionymi inhalatorami preparatu Seretide Evohaler. Agencja informuje o potencjalnym ryzyku dostarczenia zredukowanej dawki leku w przypadku użycia fałszywego produktu. [241]

9.2. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych

W tabeli poniżej zebrano specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w aktualnych ChPL dla preparatów złożonych: LAMA/LABA (UMEC/VI, INDA/GLY), ICS/LABA (FP/SAL), LABA (FORM, INDA, SAL) oraz LAMA (TIO) (Tabela 73).

Tabela 73.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL dla ocenianej interwencji i komparatorów

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
LABA/LAMA	
UMEC/VI (Anoro Eliipta / Laventair Eliipta) [60, 61]	<ul style="list-style-type: none"> • <u>U pacjentów z astmą</u> nie należy stosować preparatu. • <u>Ryzyko paradoksalnego skurczu oskrzeli zagrażającego życiu</u> może wystąpić po zastosowaniu preparatu UMEC/VI. Należy natychmiast przerwać stosowanie leku i, w razie konieczności, zastosować inne leczenie. • <u>U pacjentów z ostrymi epizodami skurczu oskrzeli</u> nie jest wskazane stosowanie preparatu UMEC/VI. • <u>Ryzyko nasilenia (pogorszenia kontroli) choroby</u> objawiające się zwiększeniem ilości stosowanych krótko działających leków rozszerzających oskrzela. Należy przeprowadzić ponowną ocenę pacjenta i zweryfikować sposób leczenia. • <u>Ryzyko zaburzeń czynności układu sercowo-naczyniowego</u>, takich jak: zaburzenie rytmu, np. migotanie przedsionków i tachykardia. Zaleca się ostrożność podczas stosowania leku u pacjentów z ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego. • <u>U pacjentów z zatrzymaniem moczu lub jaskrą z wąskim kątem przesaczenia</u> należy zachować ostrożność podczas stosowania leku. • <u>Ryzyko hipokaliemii</u> mogące potencjalnie wywołać działania niepożądane układu sercowo-naczyniowego. Zmniejszenie stężenia potasu jest zwykle przemijające i nie wymaga uzupełnienia. Należy zachować ostrożność podczas stosowania UMEC/VI wraz z innymi produktami leczniczymi, które mogą wywołać hipokaliemię. • <u>Ryzyko hiperglikemii</u> o charakterze przemijającym. U pacjentów z cukrzycą stosujących UMEC/VI należy kontrolować stężenie glukozy w osoczu. • <u>U pacjentów z napadami drgawkowymi lub tyreotoksykoza oraz wrażliwych na działanie agonistów receptora β_2-adrenergicznego</u> należy ostrożnie stosować preparat. • <u>U pacjentów z dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy</u> produkt nie powinien być stosowany.
INDA/GLY (Ultibro Breezhaler / Xoterna Breezhaler / Ulunar Breezhaler) [62–64]	<ul style="list-style-type: none"> • <u>U pacjentów stosujących produkty lecznicze LABA lub LAMA</u> nie należy stosować preparatu INDA/GLY. • <u>U pacjentów z astmą</u> nie należy stosować preparatu. • <u>U pacjentów z ostrymi epizodami skurczu oskrzeli</u> stosowanie produktu nie jest wskazane. • <u>Ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości związanej z INDA</u> występującej natychmiast po podaniu leku i objawiającej się trudnościami w oddychaniu lub przełykaniu, obrzękiem języka, warg i twarzy, pokrzywką lub wysypką skórą. Należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego i zastosować leczenie alternatywne. • <u>Ryzyko paradoksalnego skurczu oskrzeli</u>. Należy natychmiast przerwać stosowanie leku i, w razie konieczności, zastosować alternatywne leczenie. • <u>U pacjentów z zatrzymaniem moczu lub jaskrą z wąskim kątem przesaczenia</u> należy ostrożnie stosować preparat. • <u>U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i niewydolnością nerek</u> występuje zwiększenie ekspozycji na GLY. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami nerek produkt należy stosować w sytuacji, gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. Pacjentów należy ściśle monitorować, czy nie występują u nich działania niepożądane. • <u>U pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego</u> (choroba wieńcowa, ostry zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca, nadciśnienie tętnicze) należy zachować ostrożność stosując preparat. • <u>Ryzyko hipokaliemii</u> mogącej wpływać niekorzystnie na układ sercowo-naczyniowy oraz powodować zaburzenia rytmu serca. Hipokaliemia jest zwykle przemijająca i nie jest konieczna suplementacja. • <u>Ryzyko hiperglikemii</u>. Należy uważnie kontrolować stężenie glukozy w osoczu u pacjentów z cukrzycą. U pacjentów z cukrzycą stosujących INDA/GLY należy kontrolować stężenie glukozy w osoczu. • <u>U pacjentów z drgawkami lub tyreotoksykoza oraz wrażliwych na działanie agonistów receptora β_2-adrenergicznego</u> należy ostrożnie stosować preparat. • <u>U pacjentów z dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy</u> produkt nie powinien być stosowany.
ICS/LABA	
FP/SAL	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Ryzyko zaostrzenia choroby</u> w przypadku nagłego przerwania leczenia. Dawkę produktu należy zmniejszać stopniowo, pod kontrolą lekarza.

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
(Seretide / Seretide Dysk / Asaris / Salmex) [66–71]	<ul style="list-style-type: none"> • <u>U pacjentów z gruźlicą płuc</u> preparat należy stosować z ostrożnością. • <u>Ryzyko zaburzeń rytmu serca</u>, m.in. częstoskurczu nadkomorowego, skurczów dodatkowych, migotania przedsionków oraz zmniejszenia stężenia potasu we krwi w przypadku stosowania preparatu w wysokich dawkach. Zaleca się ostrożność podczas stosowania preparatu u pacjentów z zaburzeniami układu krążenia, z cukrzycą, hipokaliemią i nadczynnością tarczycy. • <u>Ryzyko hiperglikemii</u>. Zaleca się ostrożność podczas stosowania preparatu u pacjentów z cukrzycą. • <u>Ryzyko paradoksalnego skurczu oskrzeli</u> wraz z nasilającym się świszczącym oddechem może wystąpić bezpośrednio po zastosowaniu preparatu FP/SAL. Należy niezwłocznie przerwać podawanie preparatu. • <u>U pacjentów z podejrzeniem niewydolności kory nadnerczy</u> należy zachować szczególną ostrożność podczas zmiany kortykosteroidu działającego ogólnoustrojowo na ICS. • <u>Ryzyko ogólnoustrojowego działania kortykosteroidów</u> jest zwiększone w przypadku długotrwałego przyjmowania dużych dawek ICS. Do możliwych działań niepożądanych należą: zespół Cushinga, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćma, jaskra. Zalecana jest regularna kontrola stanu pacjenta i zmniejszanie dawki ICS do najmniejszej zapewniającej kontrolę objawów choroby. • <u>Ryzyko zahamowania czynności kory nadnerczy i ostrego przełomu nadnerczowego</u> w przypadku długotrwałego leczenia dużymi dawkami ICS. • <u>Ryzyko objawów niewydolności kory nadnerczy</u> u pacjentów, którzy zmieniają OCS na ICS. • <u>Ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych</u> wynikających ze zwiększenia stężenia FP w osoczu u pacjentów stosujących jednocześnie FP z rytonawirem lub innymi silnymi inhibitorami CYP3A. • <u>Ryzyko zapalenia dolnych dróg oddechowych</u> (szczególnie zapalenia płuc i oskrzeli) u pacjentów z POChP. Zalecane jest ścisłe monitorowanie pacjentów. Do czynników ryzyka zapalenia płuc u pacjentów z POChP przyjmujących FP/SAL należą: starszy wiek, wskaźnik BMI < 25 kg/m²pc. i bardzo ciężka postać choroby (wskaźnik FEV1 < 30% w.n.). • <u>Ryzyko ogólnoustrojowej ekspozycji na salmeterol</u> i wynikających z tego objawów (np. wydłużenie odstępu QTc i kołatanie serca) w przypadku jednoczesnego stosowania preparatu FP/SAL i ketokonazolu lub innych silnych inhibitorów CYP3A4. • <u>Ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych</u> w przypadku używania aerozolu wziewnego z komorą inhalacyjną (możliwość zwiększenia ilości leku dostarczonego do płuc).
LAMA	
TIO (Spiriva) [32]	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Ryzyko natychmiastowych reakcji nadwrażliwości</u> po zastosowaniu produktu leczniczego w postaci proszku do inhalacji. • <u>Ryzyko ciężkich działań niepożądanych związanych z przeciwcholinergicznym działaniem tiotropium</u>, m.in.: jaskry, zaparcie, niedrożności jelit, w tym porażennej niedrożności jelit oraz zatrzymania moczu. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu u pacjentów z jaskrą z wąskim polem przesączania, rozrostem gruczołu krokowego lub niedrożnością szyi pęcherza moczowego. • <u>Ryzyko skurczu oskrzeli</u> wywołanego inhalacją produktu. • <u>Wzrost stężenia leku w osoczu</u> wraz ze zmniejszeniem czynności nerek. U pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 50 ml/min) preparat należy stosować wyłącznie, gdy spodziewana korzyść dla pacjenta przewyższa potencjalne ryzyko. • <u>Ryzyko dostania się preparatu do oczu podczas inhalacji</u>, która może spowodować wystąpienie lub zaostrzenie objawów jaskry z wąskim kątem przesączania, ból oka, dyskomfort, przemijające niewyraźne widzenie, widzenie tęczyowej obwódki wokół źródła światła, zmienione widzenie kolorów, zaczerwienie oczu wywołane przekrwieniem spojówek i obrzękiem rogówki. • <u>Ryzyko próchnicy zębów</u> spowodowanej przez długie utrzymywanie się suchości w ustach (będącej skutkiem leczenia przeciwcholinergicznego).
LABA	
FORM (Atimos, Diffumax Easyhaler, Foradil,	<ul style="list-style-type: none"> • <u>U pacjentów z astmą</u> nie należy stosować FORM do rozpoczynania leczenia astmy. Pacjenci z astmą, którzy powinni być leczeni produktami LABA, powinni jednocześnie otrzymywać leczenie przeciwzapalne z użyciem CS, nawet w przypadku złagodzenia objawów. Nie należy rozpoczynać stosowania FORM w czasie ciężkiego zaostrzenia

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
Foramed, Forastmin, Formoterol Easyhaler, Oxis Turbuhaler, Oxodil, Oxodil PPH, Zafiron, Zomexil) [40–51]	<p>astmy lub gdy nastąpiło ostre pogorszenie przebiegu astmy.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko działań niepożądanych związanych z astmą i zaostrzeń choroby. W przypadku utrzymywania się objawów astmy lub ich nasilenia po rozpoczęciu stosowania produktu należy skonsultować się z lekarzem. • U pacjentów zmniejszających dawkę leku należy regularnie monitorować stan pacjenta. • Ryzyko niebezpieczeństwa związanego z działaniem preparatu na serce (zaburzenia rytmu serca, wzrost ciśnienia tętniczego krwi) w połączeniu ze zmianami stężenia elektrolitów w płynach ustrojowych. Należy unikać znacznego zwiększania pojedynczych dawek lub zwiększania całkowitej dawki dobowej produktu. • U pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym trzeciego stopnia, oporna na leczenie cukrzyca, tyreotoksykoza, guzem chromochłonnym, przerostowa kardiomiopatia z zawężeniem drogi odpływu, samoistnym podzastawkowym zwężeniem aorty, ciężkim nadciśnieniem tętniczym, tętniakiem, choroba niedokrwienna serca, tachyarytmia, ciężka niewydolność serca, okluzyjnymi chorobami naczyniowymi, zwłaszcza z miażdżycą, należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania preparatu, monitorować ich stan kliniczny i uwzględnić ograniczenia dotyczące dawkowania. • U pacjentów z wydłużeniem odstępu QT oraz u pacjentów poddanych terapii lekami wpływającymi na odstęp QT należy zachować ostrożność podczas leczenia. • U pacjentów z istniejącymi chorobami serca należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania teofiliny i FORM. • Ryzyko hiperglikemii. Zaleca się ostrożność oraz monitorowanie stężenia glukozy w surowicy podczas stosowania preparatu u pacjentów z cukrzycą. • U pacjentów planujących znieczulenie ogólne za pomocą halogenowych środków znieczulających, należy zaprzestać przyjmowania produktu na co najmniej 12 godzin przed rozpoczęciem znieczulenia. • Ryzyko paradoksalnego skurczu oskrzeli. Należy natychmiast przerwać leczenie i rozpocząć leczenie alternatywne. • Ryzyko hipokaliemii. Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy krwi. • U pacjentów z dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy produkt nie powinien być stosowany.
INDA (Hirobriz Breezhaler / Onbrez Breezhaler / Oslif Breezhaler) [52–54]	<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z astmą nie należy stosować produktów INDA. • Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych związanych z astmą, w tym zgonów. • Ryzyko wystąpienia natychmiastowych reakcji nadwrażliwości objawiających się trudnościami w oddychaniu lub przelykaniu, obrzękiem języka, warg i twarzy, pokrzywką, wysypką skórą. Należy natychmiast przerwać stosowanie produktu i zastosować alternatywne leczenie. • Ryzyko paradoksalnego skurczu oskrzeli. Należy natychmiast przerwać stosowanie produktu i zastąpić go alternatywnym sposobem leczenia. • U pacjentów z ostrymi epizodami skurczu oskrzeli nie należy stosować produktu. W przypadku pogorszenia przebiegu POChP należy ponownie ocenić stan pacjenta i zastosowany schemat leczenia. • U pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego (takimi jak choroba wieńcowa, ostry zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca, nadciśnienie tętnicze), drgawkami w wywiadzie, tyreotoksykoza oraz u pacjentów, którzy z reguły nie dopowiadają na leczenie LABA należy zachować ostrożność, stosując INDA. • Ryzyko wywierania negatywnego działania na układ sercowo-naczyniowy o znaczeniu klinicznym (zwiększenie częstości pracy serca, ciśnienia krwi i/lub inne objawy). Niekiedy może być konieczne przerwanie leczenia. • U pacjentów, u których stwierdzono lub podejrzewa się wydłużenie odstępu QT oraz u pacjentów poddanych terapii lekami wpływającymi na odstęp QT należy zachować ostrożność, stosując produkty LABA. • Ryzyko hipokaliemii mogącej wpływać niekorzystnie na układ sercowo-naczyniowy oraz powodować zaburzenia rytmu serca. Hipokaliemia jest zwykle przemijająca i nie jest konieczna suplementacja. • Ryzyko hiperglikemii. Należy uważnie kontrolować stężenie glukozy w surowicy u pacjentów z cukrzycą.
SAL (Pulmoterol / Pulveril / Serevent (Salmetik) / Serevent Dysk / Solovent) [55–59, 79]	<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z astmą: <ul style="list-style-type: none"> ○ nie stosować produktu SAL do rozpoczynania leczenia astmy, ○ nie przerywać leczenia CS ani nie zmniejszać dawki bez porozumienia z lekarzem, ○ nie stosować SAL do leczenia ostrych objawów astmy, ○ w przypadku zaostrzenia objawów należy skonsultować się z lekarzem i zweryfikować sposób leczenia. • Ryzyko zaostrzeń astmy i ciężkich działań niepożądanych. Należy kontynuować terapię i zasięgnąć porady lekarskiej.

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
	<ul style="list-style-type: none">• <u>U pacjentów z uzyskaną prawidłową kontrolą objawów astmy</u> należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki produktu leczniczego przy jednoczesnym kontrolowaniu stanu zdrowia. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę preparatu.• <u>U pacjentów z nadczynnością tarczycy</u> należy ostrożnie stosować produkt.• <u>Ryzyko hiperglikemii</u>. Zaleca się ostrożność podczas stosowania preparatu u pacjentów z cukrzycą.• <u>U pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego</u> produkt należy stosować z ostrożnością ze względu na możliwość wystąpienia objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego, takich jak zwiększenie ciśnienia skurczowego krwi i częstości akcji serca.• <u>Ryzyko hipokaliemii</u>. Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy oraz zachować szczególną ostrożność, zwłaszcza w przypadku pacjentów z astmą o przebiegu ciężkim.• <u>Zwiększone ryzyko ciężkich objawów związanych z układem oddechowym lub zgonów</u> u pacjentów o pochodzeniu afroamerykańskim. W przypadku nasilenia objawów astmy lub braku odpowiedniej kontroli objawów należy kontynuować leczenie oraz zasięgnąć porady lekarza.• <u>Ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych</u> wynikających ze zwiększenia ekspozycji na SAL u pacjentów stosujących jednocześnie SAL z ketokonazolem lub innymi silnymi inhibitorami CYP3A4.

9.3. Bezpieczeństwo terapii UMEC/VI na podstawie badań długookresowych

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano badań raportujących dane nt. profilu bezpieczeństwa UMEC/VI stosowanego u pacjentów z POChP w dłuższym horyzoncie czasowym niż ujęty w badaniach włączonych do podstawowej analizy klinicznej (tj. >24 tyg.). W toku niesystematycznego przeszukania baz informacji medycznej nie zidentyfikowano badań długookresowych oceniających bezpieczeństwo UMEC/VI w dawce 55/22 µg/dobę. Odnaleziono natomiast dwa badania ukierunkowane na ocenę profilu bezpieczeństwa UMEC/VI w dawce 110/22 µg/dobę, spośród których jedno uwzględniało pacjentów z populacji japońskiej. Uznano, że badania oceniające bezpieczeństwo stosowania UMEC/VI w wyższej dawce będą odpowiednie dla długoterminowej oceny bezpieczeństwa. W obu badaniach ocenianą interwencją podawano przez 52 tygodnie. Badanie Donohue 2014 było podwójnie zaślepioną, randomizowaną próbą kliniczną, w której pacjenci otrzymywali jedną z trzech interwencji: UMEC/VI 110/22 µg/dobę, UMEC 110 µg/dobę lub placebo. [242–244] W niniejszej analizie przedstawiono wyniki dla dwóch ramion: UMEC (110/22) oraz PLC. Badanie DB2115362 było badaniem nierandomizowanym otwartej próby (*open-label*), w którym wszyscy pacjenci otrzymywali UMEC/VI 110/22 µg/dobę. [245, 246]

AE ogółem

W randomizowanym badaniu Donohue 2014 wykazano, że stosowanie UMEC/VI (110/22) w porównaniu z PLC nie zwiększa ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych (53% vs 52% dla PLC, OR = 1,03 [0,65; 1,63]). Odsetek AE związanych ze stosowaną terapią, jak również odsetek pacjentów doświadczających AE prowadzących do utraty z badania był zbliżony pomiędzy ocenianymi grupami (odpowiednio 12% vs 13%, OR = 0,88 [0,44; 1,77] oraz 8% vs 12%, OR = 0,60 [0,28; 1,29]). SAE należały do zdarzeń rzadkich, które raportowano z częstością wynoszącą 6% w obu grupach. Według opinii badaczy żadne z raportowanych SAE nie miało związku z otrzymywaną terapią. (Tabela 74, Tabela 75).

W przypadku badania DB215362 obserwowano większy odsetek zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych niż w badaniu Donohue 2014 (87% vs 53% dla AE oraz 13% vs 6% dla SAE), jednakże ze względu na brak randomizacji w badaniu DB215362, liczba ta mogła być efektem czynników zakłócających lub nieco odmiennej wrażliwości na lek u pacjentów w populacji japońskiej. Odsetek pacjentów doświadczających AE prowadzących do utraty z badania w pracy DB215362 był zbliżony do odsetka pacjentów z badania Donohue 2014 (10% vs 8%). Żadne z raportowanych SAE w opinii badaczy nie było związane z otrzymywaną terapią. (Tabela 74, Tabela 75).

AE – dane szczegółowe

W badaniu Donohue 2014 wykazano, że stosowanie UMEC/VI (110/22) w porównaniu z PLC nie zwiększa ryzyka wystąpienia żadnego z raportowanych AE. Stwierdzono natomiast istotną statystycznie **redukcję częstości zaostrzeń w grupie przyjmującej UMEC/VI (110/22)** w porównaniu z grupą PLC (OR = 0,47 [0,26; 0,85]). Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych ($\geq 10\%$) w grupie UMEC/VI należały zaburzenia sercowo-naczyniowe (15%) oraz zaostrzenia POChP (13%). W badaniu DB215362 najczęściej występującymi AE były zapalenie oskrzeli (10%) i zapalenie nosogardzieli (38%).

Dodatkowo w badaniu Donohue 2014 raportowano AE „szczególnego zainteresowania”, tzn. zdarzenia związane z działaniem preparatów z grup LABA i LAMA, takie jak zaburzenia sercowo-naczyniowe, zaburzenia ze strony układu pokarmowego oraz zaburzenia metaboliczne. Nie stwierdzono różnic pomiędzy UMEC/VI (110/22) a PLC w zakresie AE „szczególnego zainteresowania”. Szczegółowe dane dotyczące AE przedstawia Tabela 74.

Pozostałe aspekty związane z bezpieczeństwem

W obu badaniach oceniano także dodatkowo parametry bezpieczeństwa, w tym m.in. czynność pracy serca, parametry wątrobowe, parametry hematologiczne. W badaniu Donohue 2014 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do odsetka pacjentów z nieprawidłowym, istotnym klinicznie wynikiem EKG (OR = 1,05 [0,61; 1,81]) oraz odsetka pacjentów z istotną klinicznie negatywną zmianą w Holter EKG (OR = 0,95 [0,58; 1,56]) (

Tabela 76). W badaniu DB215362 odsetek pacjentów z nieistotną klinicznie nieprawidłowością w badaniu EKG wynosił 35% na początku badania i po 52 tyg. wzrósł do 42%. Z kolei odsetek pacjentów z istotną klinicznie nieprawidłowością w badaniu EKG wynosił 2% przez cały okres badania (

Tabela 76). Dodatkowo w populacji pacjentów stosujących UMEC/VI (110/22) przez okres 52 tyg. nie zaobserwowano istotnego wpływu interwencji na: parametry wątrobowe, parametry z zakresu chemii klinicznej (w tym poziom glukozy), parametry hematologiczne oraz objawy czynności życiowych (skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi, puls).

Tabela 74.

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla UMEC/VI (110/22) na podstawie badań długookresowych (n/N (%)) oraz liczba zdarzeń związanych z terapią [n_z], o ile je raportowano

Punkt końcowy	Donohue 2014			DB2115362
	UMEC/VI (110/22)	PLC	OR [95%CI]	UMEC/VI (110/22)
AE ogółem	120/226 (53)	57/109 (52)	1,03 [0,65; 1,63]	113/130 (87)
AE prowadzące do utraty z badania	17/226 (8)	13/109 (12)	0,60 [0,28; 1,29]	13/130 (10)
AE związane z terapią	26/226 (12)	14/109 (13)	0,88 [0,44; 1,77]	x
SAE ogółem	14/226 (6) [0]	7/109 (6) [0]	0,96 [0,38; 2,46]	17/130 (13) [0]

Punkt końcowy	Donohue 2014			DB2115362
	UMEC/MI (110/22)	PLC	OR [95%CI]	UMEC/MI (110/22)
SAE prowadzące do zgonu	0/226 (0) [0]	0/109 (0) [0]	0% vs 0%	3/130 (2) [0]
Łagodne AE	x	x	x	83/130 (64)
Umiarkowane AE	x	x	x	20/130 (15)
Poważne AE	x	x	x	10/130 (8)
Zgon	0/226 (0)	1/109 (<1)	0,16 [0,01; 3,95]	x
Drżenie ^a	0/226 (0)	0/109 (0)	0% vs 0%	x
Niedrożność jelit ^a	0/226 (0)	0/109 (0)	0% vs 0%	x
Wpływ na poziom glukozy ^a	8/226 (4)	0/109 (0)	8,52 [0,49; 148,97]	x
Wpływ na poziom potasu ^a	0/226 (0)	0/109 (0)	0% vs 0%	x
Zaburzenia oka ^a	1/226 (<1)	1/109 (<1)	0,48 [0,03; 7,75]	x
Zaburzenia pęcherzyka żółciowego ^a	0/226 (0)	0/109 (0)	0% vs 0%	x
Zaburzenia sercowo-naczyniowe ^a	34/226 (15)	25/109 (23)	0,60 [0,33; 1,06]	x
Zapalenie płuc ^a	5/226 (2)	2/109 (2)	1,21 [0,23; 6,34]	6/130 (5)
Zatrzymanie moczu ^a	0/226 (0)	0/109 (0)	0% vs 0%	x
Zespół antycholinergiczny ^a	5/226 (2)	2/109 (2)	1,21 [0,23; 6,34]	x
Ból głowy	20/226 (9)	9/109 (8)	1,08 [0,47; 2,45]	x
Ból pleców	10/226 (4)	3/109 (3)	1,64 [0,44; 6,07]	x
Choroba refluksowa przełyku	x	x	x	4/130 (3)
Częstoskurcz komorowy	4/226 (2)	4/109 (4)	0,47 [0,12; 1,93]	x
Częstoskurcz nadkomorowy	2/226 (<1)	1/109 (<1)	0,96 [0,09; 10,75]	x
Częstoskurcz zatokowy	0/226 (0)	1/109 (<1)	0,16 [0,01; 3,95]	x
Duszność	3/226 (1)	3/109 (3)	0,48 [0,09; 2,39]	x
Ekstrasystole	10/226 (4)	4/109 (4)	1,22 [0,37; 3,97]	x
Ekstrasystole komorowe	11/226 (5)	5/109 (5)	1,06 [0,36; 3,14]	x
Ekstrasystole nadkomorowe	1/226 (<1)	1/109 (<1)	0,48 [0,03; 7,75]	x
Grypa	6/226 (3)	5/109 (5)	0,57 [0,17; 1,90]	x
Infekcja górnych dróg oddechowych	2/226 (<1)	3/109 (3)	0,32 [0,05; 1,92]	6/130 (5)
Kaszel	6/226 (3)	1/109 (<1)	2,95 [0,35; 24,77]	x
Kurcze mięśni	x	x	x	4/130 (3)
Nadciśnienie	8/226 (4)	5/109 (5)	0,76 [0,24; 2,39]	5/130 (4)
POChP	3/226 (1)	3/109 (3)	0,48 [0,09; 2,39]	5/130 (4)
Zaćma	x	x	x	4/130 (3)
Zaostrzenie POChP	29/226 (13)	26/109 (24)	0,47 [0,26; 0,85]	x
Zaostrzenie POChP prowadzące do hospitalizacji	bd (6)	bd (12)	x	x
Zapalenie gardła	x	x	x	9/130 (7)

Punkt końcowy	Donohue 2014			DB2115362
	UMEC/VI (110/22)	PLC	OR [95%CI]	UMEC/VI (110/22)
Zapalenie nosogardzieli	11/226 (5)	5/109 (5)	1,06 [0,36; 3,14]	50/130 (38)
Zapalenie oskrzeli	x	x	x	13/130 (10)
Zapalenie zatok	8/226 (4)	3/109 (3)	1,30 [0,34; 4,99]	x
Zaparcie	x	x	x	7/130 (5)

b) AE „szczególnego zainteresowania”.

Tabela 75.

Ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych dla UMEC/VI (110/22) na podstawie badań długookresowych (n (%)) oraz liczba zdarzeń związanych z terapią [n_z], o ile je raportowano

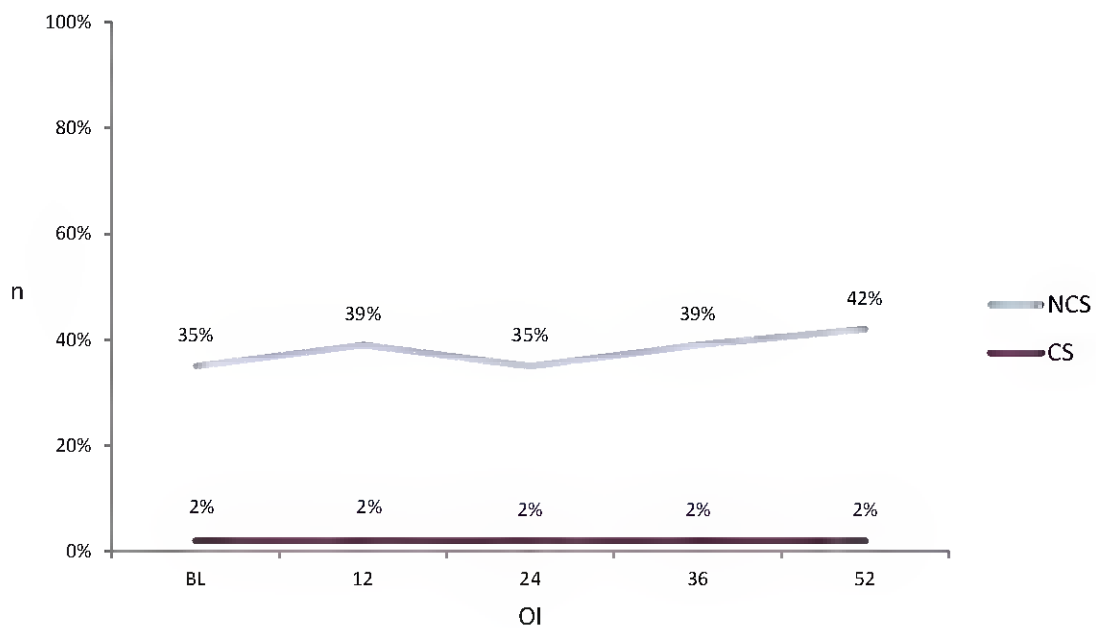
Badanie	Ramię	SAE
Donohue 2014	UMEC/VI (110/22)	choroba niedokrwienna serca: 2 (<1) [0]; depresja: 1 (<1) [0]; epilepsja: 1 (<1) [0]; krwotok wrzodu żołądka: 1 (<1) [0]; krwotok z nosa: 1 (<1) [0]; migrena: 1 (<1) [0]; nadaktywność psychomotoryczna: 1 (<1) [0]; nadciśnienie: 1 (<1) [0]; ostry zawał mięśnia sercowego: 1 (<1) [0]; ostry zespół wieńcowy: 1 (<1) [0]; płatowe zapalenie płuc: 1 (<1) [0]; POChP: 2 (1) [0]; przewlekła niewydolność serca: 1 (<1) [0]; rak piersi: 1 (<1) [0]; uraz płuca: 1 (<1) [0]; złamanie kostki: 1 (<1) [0]; złamanie kości udowej: 1 (<1) [0]; złamanie żebra: 1 (<1) [0]; zwióknienie mięśnia sercowego: 1 (<1) [0];
	PLC	anemia: 1 (<1) [0]; ból w klatce piersiowej: 1 (<1) [0]; choroba niedokrwienna serca: 1 (<1) [0]; niewydolność oddechowa: 1 (<1) [0]; POChP: 3 (3) [0]; wrzód żołądka: 1 (<1) [0]; zastoinowa niewydolność serca: 1 (<1) [0]; zawał mięśnia sercowego: 1 (<1) [0]; złamanie kości piszczelowej: 1 (<1) [0]; złamanie kości strzałkowej: 1 (<1) [0];
DB2115362	UMEC/VI (110/22)	bakteryjne zapalenie płuc: 1 (<1) [0]; dysfagia: 1 (<1) [0]; infekcja górnych dróg oddechowych: 1 (<1) [0]; mania: 1 (<1) [0]; nagły zgon: 1 (<1) [0]; odma opłucnowa: 1 (<1) [0]; POChP: 5 (4) [0]; przepuklina pachwinowa: 1 (<1) [0]; przerzuty do kręgosłupa: 1 (<1) [0]; przerzuty do miednicy: 1 (<1) [0]; rak jelita grubego: 1 (<1) [0]; rak prostaty: 1 (<1) [0]; serce płucne: 1 (<1) [0]; torbiel korzeniowa: 1 (<1) [0]; udar mózgu: 1 (<1) [0]; wielokrotne obrażenia: 1 (<1) [0]; wstrząs krwotoczny: 1 (<1) [0]; zaćma: 1 (<1) [0]; zapalenie nosogardzieli: 1 (<1) [0]; zapalenie płuc: 4 (3) [0]; złośliwe wodobrzusze: 1 (<1) [0];

Tabela 76.

Ryzyko wystąpienia nieprawidłowości w badaniach kardiologicznych dla UMEC/VI (110/22) na podstawie badań długookresowych (n/N (%))

Punkt końcowy	UMEC/VI (110/22)	PLC	OR [95%CI]
EKG			
Prawidłowy wynik	71/226 (31)	32/109 (29)	1,10 [0,67; 1,82]
Nieprawidłowy, klinicznie nieistotny	101/226 (45)	52/109 (48)	0,89 [0,56; 1,40]
Nieprawidłowy, klinicznie istotny	54/226 (24)	25/109 (23)	1,05 [0,61; 1,81]
Holter EKG			
Zmiana klinicznie istotna: negatywna	87/207 (42)	39/90 (43)	0,95 [0,58; 1,56]
Brak zmian lub zmiana klinicznie nieistotna	110/207 (53)	46/90 (51)	1,08 [0,66; 1,78]
Zmiana klinicznie istotna: pozytywna	4/207 (2)	3/90 (3)	0,57 [0,13; 2,61]
Brak możliwości porównania	6/207(3)	2/90 (2)	x

Wykres 4.
Ryzyko wystąpienia nieprawidłowości w badaniu elektrokardiologicznym dla UMEC/VI na podstawie badań długookresowych



CS – nieistotne klinicznie; CS – istotne klinicznie.

10. ANALIZA PRZEŻYCIA CAŁKOWITEGO U PACJENTÓW Z POChP

10.1. Śmiertelność w POChP

Obecnie z powodu POChP na całym świecie cierpi ponad 300 milionów osób. Choroba ta jednocześnie jest jedną z najczęściej raportowanych przyczyn zgonów na świecie. Wg danych WHO w 2011 roku POChP stanowiła czwartą co do częstości przyczynę zgonów. [10] Szacuje się, że w 2030 roku choroba ta znajdzie się pod tym względem na trzecim miejscu, co związane jest m.in. z postępującą industrializacją oraz wzrastającym zanieczyszczeniem środowiska [247] Niewydolność oddechowa uznawana jest za główną przyczynę zgonu u pacjentów z zaawansowanym POChP, natomiast wśród pacjentów z łagodną do umiarkowanej postaci POChP jako główną przyczynę zgonów wymienia się choroby współtowarzyszące, takie jak: choroby sercowo-naczyniowe i nowotwór płuc. [248]

W 2009 roku w badaniu NHANES III Shavelle i wsp. dokonali oceny ryzyka zgonu wśród pacjentów z POChP oraz oceny wpływu na to ryzyko czynników takich jak: stopień obturacji, wiek, płeć, rasa, palenie tytoniu, BMI oraz ogólny stan zdrowia. Ponadto wyznaczono oczekiwaną długość trwania życia w populacji z POChP. Badaniem objęto grupę blisko 6,5 tys. pacjentów, których obserwowano średnio przez 7,9 lat (w tym czasie odnotowano 1873 zgony). W grupie tej znaleźli się pacjenci o różnym stopniu zaawansowania POChP wg klasyfikacji GOLD (stopień 0: 14%, stopień 1: 16%, stopień 2: 12%, stopień 3 lub 4: 3%, RLD: 8%) oraz pacjenci bez POChP (48%). W badaniu uwzględniano pacjentów bez względu na obecność dodatkowych obciążeń, w tym: cukrzycę, nadciśnienie, zastoinową niewydolność serca, przebyty udar, przebyty zawał mięśnia sercowego oraz nowotwór – inny niż skóry. [28]

Roczny współczynnik nadmiarowych zgonów (ang. *excess death rate*, EDR), zdefiniowano jako różnicę między rocznym współczynnikiem zgonów dla pacjentów w populacji ogólnej (grupa referencyjna) a współczynnikiem dla pacjentów z POChP. EDR obliczono dla populacji wyodrębnionych ze względu na **stopień zaawansowania choroby** oraz **status palenia papierosów**. **We wszystkich przypadkach osłabienie czynności płuc wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zgonu, które wzrastało wraz ze stopniem zaawansowania choroby.** Ryzyko zgonu wzrastało również u osób palących obecnie oraz w przeszłości w porównaniu z osobami, które nigdy nie paliły papierosów. (Tabela 77). [28] Ponadto wyniki analizy wskazują, że pacjenci z POChP, którzy nigdy nie palili tytoniu, mają jedynie nieznacznie skróconą oczekiwaną długość życia, natomiast istotną redukcję oczekiwanej długości życia obserwowano u pacjentów palących i byłych palaczy (Wykres 5, Wykres 6).

Tabela 77.
Surowy EDR w populacji z POChP w porównaniu z populacją bez POChP na podstawie NHANES III [28]

Populacja	Wszyscy badani	Osoby palące papierosy		
		Obecnie	W przeszłości	Nigdy
GOLD 0 ^a	0,0098	0,0143	0,0128	0,0055
RLD ^b	0,0174	0,0069	0,0292	0,0190
GOLD 1	0,0190	0,0174	0,0223	0,0207
GOLD 2	0,0310	0,0257	0,0366	0,0257
GOLD 3–4	0,0884	0,1609	0,1484	0,0707

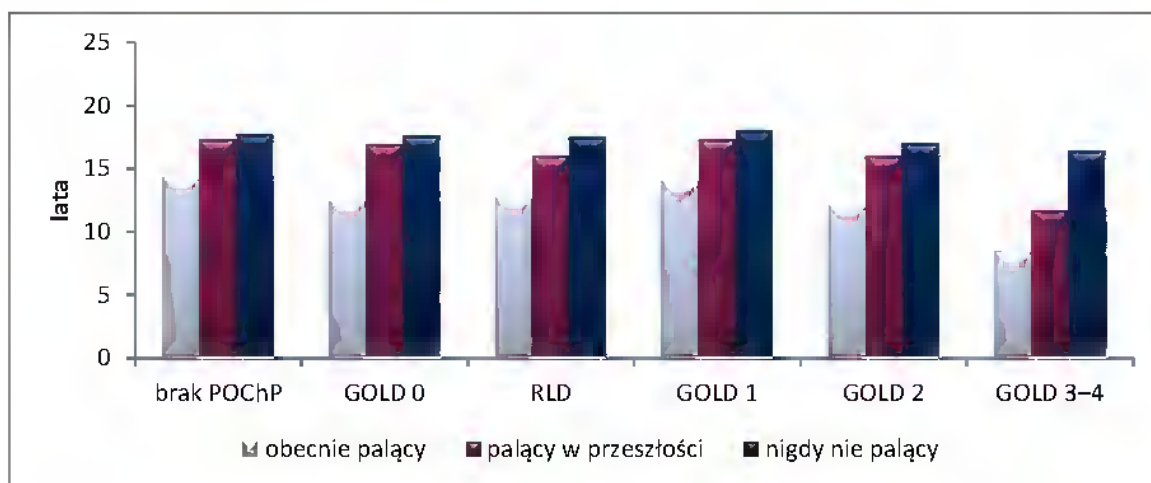
Wartości dodatnie oznaczają zwiększone ryzyko zgonu w porównaniu z populacją ogólną.

a) Pacjenci z objawami POChP, ale z normalnym wynikiem badania spirometrycznego.

b) Pacjenci z restrykcyjną chorobą płuc (ang. *restrictive lung disease*, RLD) – FEV1/FVC \geq 70%, FVC < 80%.

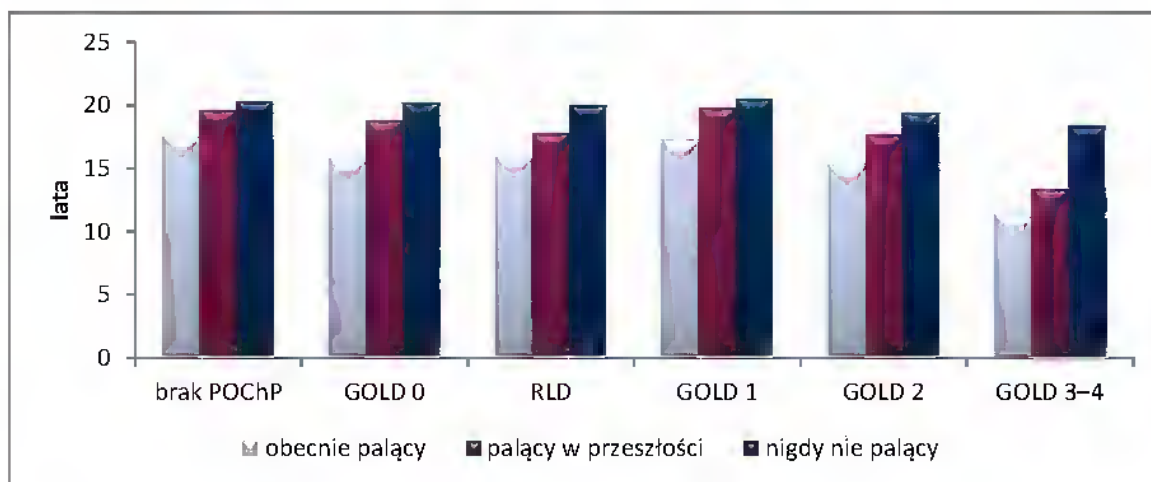
Wykres 5.

Oczekiwana długość życia dla mężczyzn w wieku 65 lat ze stratyfikacją ze względu na stopień zaawansowania choroby i status palenia papierosów



Wykres 6.

Oczekiwana długość życia dla kobiet w wieku 65 lat ze stratyfikacją ze względu na stopień zaawansowania choroby i status palenia papierosów



10.2. Wpływ farmakoterapii na przeżycie całkowite u pacjentów z POChP

Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy jedynie zaprzestanie palenia tytoniu oraz stosowanie uzupełniająco tlenoterapii u wybranych pacjentów z poważnym niedotlenieniem pozwala na wydłużenie przeżycia całkowitego u pacjentów z POChP. [248] Wpływ aktualnie stosowanej w praktyce klinicznej farmakoterapii na przeżycie całkowite pacjentów pozostaje jednak niejasny. Z tego względu podjęto próbę oceny przeżycia całkowitego u pacjentów leczonych farmakologicznie z powodu POChP. W pierwszej kolejności korzystano z aktualnych opracowań wtórnych, a w dalszej kolejności wykorzystywano inne typy publikacji wtórnych (ang. *pool data analysis* – analizy zbiorcze na podstawie rejestrów producentów leków) zidentyfikowane w toku wyszukiwania niesystematycznego, dedykowane ocenie ryzyka zgonu wśród pacjentów z POChP. Poszukiwano prac, w których oceniano wpływ preparatów z grupy LABA, LAMA, LABA + LAMA oraz ICS/LABA.

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono 3 prace, w tym 1 przegląd systematyczny (Kliber 2010) oraz 2 analizy zbiorcze (Worth 2011 i Celli 2010) ukierunkowane na ocenę ryzyka zgonów wśród pacjentów POChP stosujących LABA, LAMA, ICS/LABA. Nie zidentyfikowano żadnych prac oceniających wpływ kombinacji LABA/LAMA na przeżycie wśród pacjentów z POChP. W przeglądzie systematycznym Kliber 2010 oceniano wpływ monoterapii LABA (SAL i FORM), LAMA (TIO) oraz ICS/LABA (FP/SAL i BUD/FORM) na ryzyko zgonu ogółem. W pracy Worth 2011 oceniano wpływ monoterapii LABA (INDA) na ryzyko zgonu ogółem oraz ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Wprawdzie w pracy Worth 2011 dokonano także oceny wpływu monoterapii innych preparatów z grupy LABA na ryzyko zgonu, niemniej ze względu na fakt, iż dane te nie zostały uzyskane na drodze przeglądu systematycznego, wydaje się, że są mniej wiarygodne niż te uzyskane w przeglądzie Kliber 2010 i z tego względu zostały pominięte w poniższym opisie. Z kolei pracę Celli 2010 dedykowano ocenie profilu bezpieczeństwa monoterapii LAMA (TIO), w tym ocenie na ryzyko zgonu ogółem, zgonu z przyczyn kardiowaskularnych oraz zgonu z przyczyn waskularnych. [249–251] Szczegółową ocenę wiarygodności opracowań wtórnych uwzględnionych w niniejszej analizie klinicznej zamieszczono w Aneksie.

W przeglądzie systematycznym Kliber 2010 uwzględniano badania RCT o okresie interwencji trwającym ≥ 6 miesięcy, opublikowane w języku angielskim, których wiarygodność wg skali Jadad wynosiła co najmniej 3 punkty. Do przeglądu Kliber 2010 włączono 27 badań o łącznej liczbie 30 495 pacjentów. Wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów wykazały, że stosowanie terapii ICS/LABA w porównaniu z PLC u pacjentów z POChP redukuje ryzyko zgonu o blisko 20% (RR = 0,83 [0,70; 0,98]), podczas gdy nie stwierdzono wpływu monoterapii LABA oraz monoterapii LAMA na przeżycie całkowite pacjentów z POChP (odpowiednio RR = 0,90 [0,77; 1,06], RR = 0,94 [0,80; 1,11]). Analiza porównawcza poszczególnych opcji terapeutycznych wskazała na istotną statystycznie przewagę FP/SAL nad TIO (RR = 0,56 [0,33; 0,94]) oraz brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy FP/SAL a SAL oraz TIO a IPRA. Szczegółowe dane przedstawiono poniżej (Tabela 78). [249, 250]

Ze względu na fakt, iż w pracy Kliber 2010 w ramach oceny wpływu monoterapii LABA na przeżycie całkowite nie uwzględniono terapii z wykorzystaniem INDA (lek zarejestrowany w Europie w 2009) zdecydowano o uzupełnieniu powyższych danych o wyniki analizy zbiorczej Worth 2011. W pracy tej uwzględniono badania RCT pochodzące z baz danych producenta leku, których okres podawania interwencji wynosił ≥ 6 miesięcy. Ostatecznie kryteria włączenia do analizy spełniły łącznie 3 badania na łącznej liczbie 4635 pacjentów. Wyniki przeprowadzonej przez autorów analizy statystycznej wskazały, że INDA w porównaniu z PLC nie wpływa na przeżycie pacjentów. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy INDA a PLC w odniesieniu do ryzyka zgonów ogółem (RR = 0,30 [0,09; 1,02]; p = 0,054) oraz ryzyka zgonów z powodów kardiovascularnych (RR = 0,31 [0,08; 1,31]; p = 0,112).

W analizie zbiorczej Celli 2010 oceniano profil bezpieczeństwa TIO względem PLC. Kryteria włączenia spełniały randomizowane prace o okresie interwencji wynoszącym ≥ 4 tyg. W pracy ostatecznie uwzględniono 30 badań o łącznej liczbie 19 545 pacjentów. W najdłuższym z włączonych badań (UPLIFT) okres obserwacji wynosił cztery lata. Wyniki analizy porównawczej wykazały istotną statystycznie redukcję zgonów ogółem u pacjentów stosujących TIO w porównaniu z PLC (*Rate Ratio* = 0,88 [0,77; 0,999]), niemniej należy mieć na uwadze, że uzyskany wynik znajduje się na granicy istotności statystycznej. W odniesieniu do pozostałych zgonów, tj. z przyczyn kardiologicznych i vascularnych, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami. Szczegółowe dane przedstawiono poniżej (Tabela 79). [251]

Tabela 78.
Względne ryzyko zgonu dla porównania LABA lub LAMA vs PLC na podstawie pracy Kliber 2010 [249]

Porównanie	Liczba badań	n_b/N_b (%)	n_k/N_k (%)	RR ^a [95%CI]	p ^a
LABA vs PLC					
SAL vs PLC	5	222/2795 (8)	254/2805 (9)	0,88 [0,75; 1,04]	0,13
FORM vs PLC	4	24/1235 (2)	19/1242 (2)	1,23 [0,61; 2,46]	0,57
Łącznie LABA	9	246/4030 (6)	273/4047 (7)	0,90 [0,77; 1,06]	0,21
LAMA vs PLC					
TIO vs PLC	7	431/6448 (7)	453/6004 (8)	0,94 [0,80; 1,11]	0,33
TIO vs IPRA	1	9/356 (3)	3/179 (2)	1,51 [0,41; 5,50]	0,53
ICS/LABA vs PLC					
FP/SAL vs PLC	6	202/2781 (7)	244/2487 (10)	0,82 [0,69; 0,98]	bd
BUD/FORM vs PLC	4	19/1233 (2)	19/1242 (2)	0,98 [0,51; 1,86]	bd
ICS/LABA vs LAMA					
FP/SAL vs TIO	1	21/658 (3)	38/665 (6)	0,56 [0,33; 0,94]	0,03

a) Raportowane przez autorów przeglądu.

Tabela 79.
Względne ryzyko zgonu i zgonu z przyczyn kardiologicznych i waskularnych dla porównania TIO vs PLC na podstawie pracy Celli 2010 [251]

Punkt końcowy	TIO	PLC	TIO vs PLC	p
	n/100 pt-yr	n/100 pt-yr	RR ^a [95%CI]	
Zgony ogółem	3,44	4,10	0,88 [0,77; 0,999]	<0,05
Zgony z przyczyn kardiologicznych	0,66	0,89	0,77 [0,58; 1,03]	bd
Zgon z przyczyn waskularnych	0,06	0,14	0,44 [0,19; 1,02]	bd

a) *Rate Ratio* – stosunek częstości zdarzeń dla porównania grupy kontrolnej z grupą badaną.

10.3. Podsumowanie

Wyniki przeprowadzonej analizy przeżycia wskazują, że jedynie terapia ICS/LABA charakteryzuje się potwierdzonym w wiarygodnych badaniach klinicznych wpływem na wydłużenie przeżycia całkowitego u pacjentów z POChP. Z kolei w przypadku pozostałych ocenianych opcji terapeutycznych nie stwierdzono wpływu na przeżycie całkowite u pacjentów z POChP lub wpływ ten pozostaje niejasny, jak w przypadku TIO. Wprawdzie wyniki analizy zbiorczej Celli 2010 uwzględniającej 30 badań RCT wskazują, że terapia TIO przyczynia się do redukcji częstości zgonów, niemniej brak systematycznego wyszukiwania literatury oraz krytycznej oceny wiarygodności zakwalifikowanych badań wskazuje jako bardziej wiarygodne wyniki opracowania wtórnego Kliber 2010, w którym stwierdzono brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy TIO a PLC. **Podsumowując, wpływ większości opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu POChP na przeżycie całkowite pacjentów jest niejasny i wymaga potwierdzenia w prawidłowo zaprojektowanych, długoterminowych badaniach klinicznych.**

11. DODATKOWE DANE NT. WYTRZYMAŁOŚCI SPRAWNOŚCIOWEJ

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono dwa badania RCT (Maltais 2014a - DB2114417 i Maltais 2014b – DB2114418) przeprowadzone wśród pacjentów z POChP, spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej. Jednakże ze względu na odmienny cel oraz inną konstrukcję (niż w przypadku pozostałych prac), zdecydowano o oddzielnej analizie wyników tych prac.

Badania Maltais 2014a - DB2114417 i Maltais 2014b - DB2114418 to prace bliźniacze, stanowiące pod względem metodyki badania skrzyżowane przeprowadzone metodą niekompletnych bloków⁹. [150–152, 154, 155] W obu pracach pacjenci otrzymywali UMEC/VI w dawce dobowej 110/22 oraz 55/22, UMEC w dawce dobowej 110 i 55, VI w dawce dobowej 22 oraz PLC przez okres 12 tygodni (łącznie dwa okresy interwencji oddzielone 2-tyg. okresem *wash-out*). Ze względu na przedmiot niniejszej analizy w opisie uwzględniono wyłącznie ramiona UMEC/VI 55/22 oraz PLC.

Obie prace zostały ukierunkowane na ocenę zmiany czasu wytrzymałości sprawnościowej (*exercise endurance time*; EET) po 3 godz. od inhalacji leku oraz zmiany t-FEV1 (współistniejące I-rzędowe punkty końcowe). W dalszej kolejności oceniano zmianę innych parametrów spirometrycznych, takich jak: czynnościowa pojemność zalegająca (FRC), pojemność wdechowa (IC) i objętość zalegająca (RV) oraz profil bezpieczeństwa. Badania Maltais 2014a – DB2114417 i Maltais 2014b – DB2114418 zaprojektowano celem wykazania przewagi UMEC/VI względem PLC (*superiority*) z predefiniowaną relacją hierarchii. W przypadku predefiniowanej relacji hierarchii wnioskowanie dotyczące istotności statystycznej danego wyniku zależy od istotności statystycznej, jaka została uzyskana w testach poprzedzających go w hierarchii. Predefiniowana relacja hierarchii w badaniach Maltais 2014a - DB2114417 oraz Maltais 2014b – DB2114418 przebiegała następująco (Rysunek 5, Rysunek 6):

- UMEC/VI 110/22 µg/dobę vs PLC:
 - wytrzymałość sprawnościowa 3 godz. po inhalacji
 - t-FEV1
- UMEC/VI 54/22 µg/dobę vs PLC:
 - wytrzymałość sprawnościowa 3 godz. po inhalacji
 - t-FEV1

W trakcie wykonywania wysiłku fizycznego dochodzi do zwiększonego zapotrzebowania organizmu na tlen. Fizjologiczną odpowiedzią na to zapotrzebowanie u osób zdrowych jest wzrost wentylacji, natomiast w przypadku osób z chorobami płuc możliwości zwiększenia wentylacji płuc i/lub wymiany gazowej w związku z istniejącą obturacją płuc są upośledzone, w efekcie czego pojawia się duszność

⁹ Rodzaj badania *cross-over*, którego charakterystyczną cechą jest mniejsza liczba okresów leczenia niż ocenianych interwencji, co skutkuje tym, że nie wszyscy pacjenci otrzymują każdą z ocenianych interwencji. W przypadku badań DB2114417 i DB2114418 oceniano 6 interwencji, natomiast liczba okresów interwencji wynosiła 2.

wysiłkowa i szybkie zmęczenie zmuszające chorego do przerwania aktywności. [252] W obu wymienionych powyżej badaniach EET mierzono za pomocą wytrzymałościowego wahadłowego testu chodu. Analiza ilościowa dotycząca skuteczności wskazała na istotną statystycznie przewagę UMEC/VI (55/22) nad PLC w odniesieniu do zmiany czasu wytrzymałości sprawnościowej 3 godz. po inhalacji (WMD = 40,43 [11,21; 69,65]) (Tabela 80). Oznacza to, że pacjenci stosujący UMEC/VI (55/22) charakteryzowali się zwiększoną wytrzymałością sprawnościową w stosunku do pacjentów otrzymujących PLC. Ponadto, w analizie ilościowej obserwowano przewagę UMEC/VI (55/22) nad PLC w odniesieniu do zmiany t-FEV1 (WMD = 0,23 [0,20; 0,26]) i t-FEV1 3 godz. po inhalacji (WMD = 0,29 [0,25; 0,32]) (Tabela 80). Znamienne statystycznie przewagę UMEC/VI (55/22) nad PLC obserwowano także w odniesieniu do pozostałych ocenianych punktów końcowych, tj.: t-IC, IC 3 godz. po inhalacji, t-FRC, FRC 3 godz. po inhalacji, t-RV oraz RV 3 godz. po inhalacji (dane zaprezentowano w Aneksie stanowiącym załącznik do dokumentu głównego).

Analiza profilu bezpieczeństwa wskazuje, że stosowanie UMEC/VI (55/22) nie zwiększa ryzyka zdarzeń niepożądanych. Stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy UMEC/VI (55/22) a PLC w odniesieniu do AE ogółem, SAE ogółem oraz zgonów. W grupie leczonej UMEC/VI (55/22) odnotowano łącznie 7 przypadków SAE (Maltais 2014a – DB2114417 – 4 przypadki (rak pęcherza, rak piersi, kompresyjne złamanie kręgosłupa, zawał serca); Maltais 2014b – DB2114418 – 3 przypadki (gruczolakorak płuc, złośliwy nowotwór płuc, dysfagia). W opinii badaczy żadne z raportowanych SAE nie było powiązane z leczeniem. W badaniu Maltais 2014b - DB2114418 odnotowano także jeden zgon w grupie UMEC/VI (55/22), jednak nie był on również związany z leczeniem. Szczegółowa analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że do najczęściej raportowanych AE ($\geq 5\%$ w ramieniu UMEC/VI (55/22) lub PLC) należały: zapalenie nosogardzieli, ból gardła oraz ból stawów (w żadnym przypadku nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami). W tabeli poniżej zestawiono najważniejsze wyniki z badań Maltais 2014a – DB2114417 oraz Maltais 2014b – DB2114418 dotyczące profilu bezpieczeństwa (Tabela 81). [150–152, 154, 155]

Tabela 80.

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

Badanie	OI [tyg.]	UMEC/VI (55/22)		PLC		UMEC/VI vs PLC	p [†] /TH
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Zmiana wytrzymałości sprawnościowej 3 godz. po inhalacji [s]							
Maltais 2014a - DB2114417	12	131	58,60* (158,18)	145	36,70* (158,59)	21,90 [-15,52; 59,32]	0,234
Maltais 2014b - DB2114418	12	115	69,50* (183,27)	117	0,10* (180,21)	69,40 [22,62; 116,18]	0,003
Metaanaliza	12	246	x	262	x	40,43 [11,21; 69,65]	0,12
Zmiana t-FEV1 [l]							
Maltais 2014a - DB2114417	12	130	0,178* (0,18)	148	-0,032* (0,18)	0,21 [0,17; 0,25]	<0,001**
Maltais 2014b - DB2114418	12	117	0,200* (0,17)	119	-0,043* (0,17)	0,24 [0,20; 0,29]	<0,001

Badanie	OI [tyg.]	UMEC/M (55/22)		PLC		UMEC/M vs PLC	p [†] /TH
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Metaanaliza	12	247	x	267	x	0,23 [0,20; 0,26]	0,28
Zmiana FEV1 3 godz. po inhalacji [l]							
Maltais 2014a - DB2114417	12	130	0,254* (0,19)	147	-0,007* (0,19)	0,26 [0,22; 0,31]	bd
Maltais 2014b - DB2114418	12	117	0,297* (0,19)	120	-0,019* (0,19)	0,32 [0,27; 0,36]	bd
Metaanaliza	12	247	x	267	x	0,29 [0,25; 0,32]	0,10

† - wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); * - wartość LSM; ** - należy interpretować, jako wartość nominalną, ponieważ nie osiągnięto progu istotności statystycznej dla poprzedzającego punktu końcowego (zmiana wytrzymałości sprawnościowej 3 godz. po inhalacji).

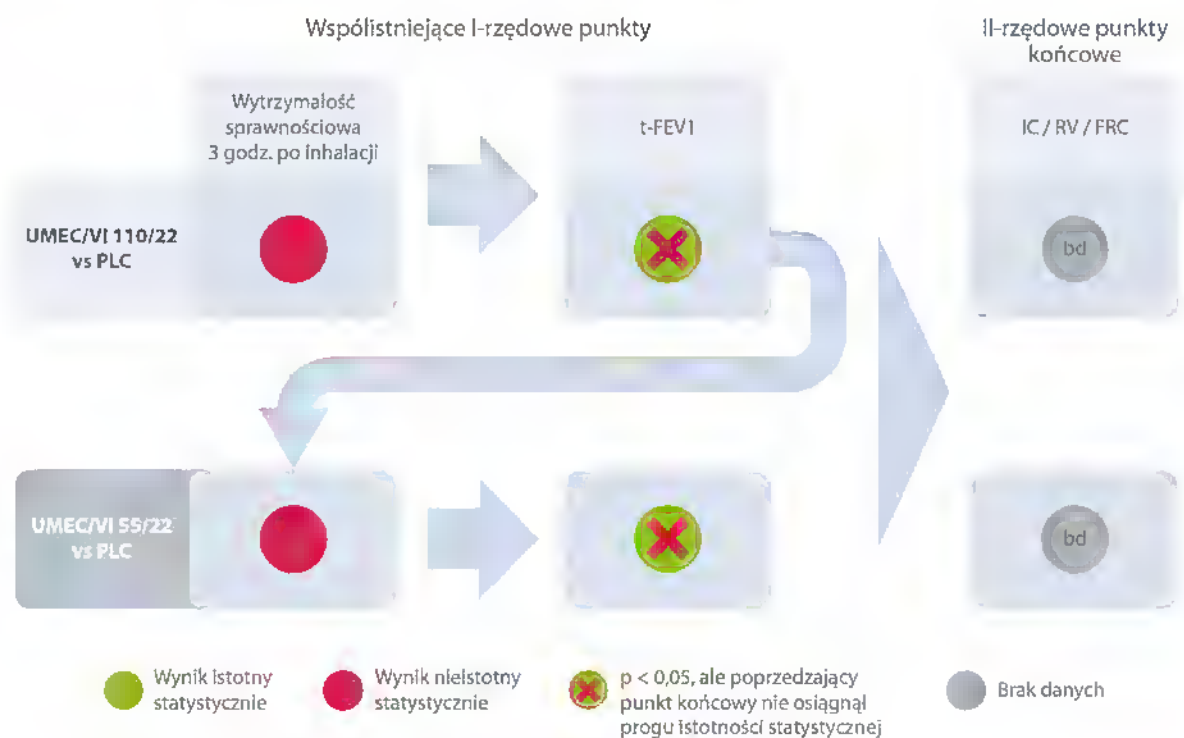
Tabela 81.
Najważniejsze wyniki badań dotyczące bezpieczeństwa dla porównania UMEC/M (55/22) vs PLC w badaniach Maltais 2014a - DB2114417 i Maltais 2014b - DB2114418

Badanie	OI [tyg.]	UMEC/M (55/22)	PLC	OR [95% CI]	RD [95% CI]	p [†] /TH
		n/N (%)	n/N (%)			
AE ogółem						
Maltais 2014a - DB2114417	12	35/152 (23)	46/170 (27)	0,81 [0,49; 1,34]	-0,04 [-0,13; 0,05]	bd
Maltais 2014b - DB2114418	12	57/130 (44)	59/151 (39)	1,22 [0,76; 1,96]	0,05 [-0,07; 0,16]	bd
Metaanaliza	12	92/282 (33)	105/321 (33)	1,00 [0,71; 1,42]	0,001 [-0,07; 0,07]	0,25
SAE ogółem						
Maltais 2014a - DB2114417	12	4/152 (3)	6/170 (4)	0,74 [0,20; 2,67]	-0,01 [-0,05; 0,03]	bd
Maltais 2014b - DB2114418	12	3/130 (2)	4/151 (3)	0,87 [0,19; 3,95]	-0,003 [-0,04; 0,03]	bd
Metaanaliza	12	7/282 (2)	10/321 (3)	0,79 [0,30; 2,10]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,83
Zgon						
Maltais 2014a - DB2114417	12	0/152 (0)	0/170 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	bd
Maltais 2014b - DB2114418	12	1 ^a /130 (<1)	0/151 (0)	3,51 [0,14; 86;90]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
AE prowadzące do utraty z badania – I OI [12 tyg.]						
Maltais 2014a - DB2114417	12	5/81 (6)	3/94 (3)	2,00 [0,46; 8,62]	0,03 [-0,03; 0,09]	bd
Maltais 2014b - DB2114418	12	3/71 (4)	6/84 (7)	0,57 [0,14; 2,38]	-0,03 [-0,10; 0,04]	bd
Metaanaliza	12	8/152 (5)	9/178 (5)	1,04 [0,39; 2,77]	0,002 [-0,05; 0,05]	0,23
AE prowadzące do utraty z badania – WO [2 tyg.]						
Maltais 2014a - DB2114417	2	1/67 (1)	1/83 (1)	1,24 [0,08; 20,24]	0,003 [-0,03; 0,04]	bd
Maltais 2014b - DB2114418	2	1/61 (2)	0/65 (0)	3,25 [0,13; 81,26]	0,02 [-0,03; 0,06]	bd
Metaanaliza	2	2/128 (2)	1/148 (1)	1,94 [0,25; 15,06]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,66
AE prowadzące do utraty z badania – II OI [12 tyg.]						
Maltais 2014a - DB2114417	12	1/71 (1)	5/76 (7)	0,20 [0,02; 1,78]	-0,05 [-0,11; 0,01]	bd
Maltais 2014b - DB2114418	12	1/59 (2)	1/67 (1)	1,14 [0,07; 18,60]	0,002 [-0,04; 0,05]	bd
Metaanaliza	12	2/130 (2)	6/143 (4)	0,35 [0,07; 1,77]	-0,03 [-0,07; 0,01]	0,34

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

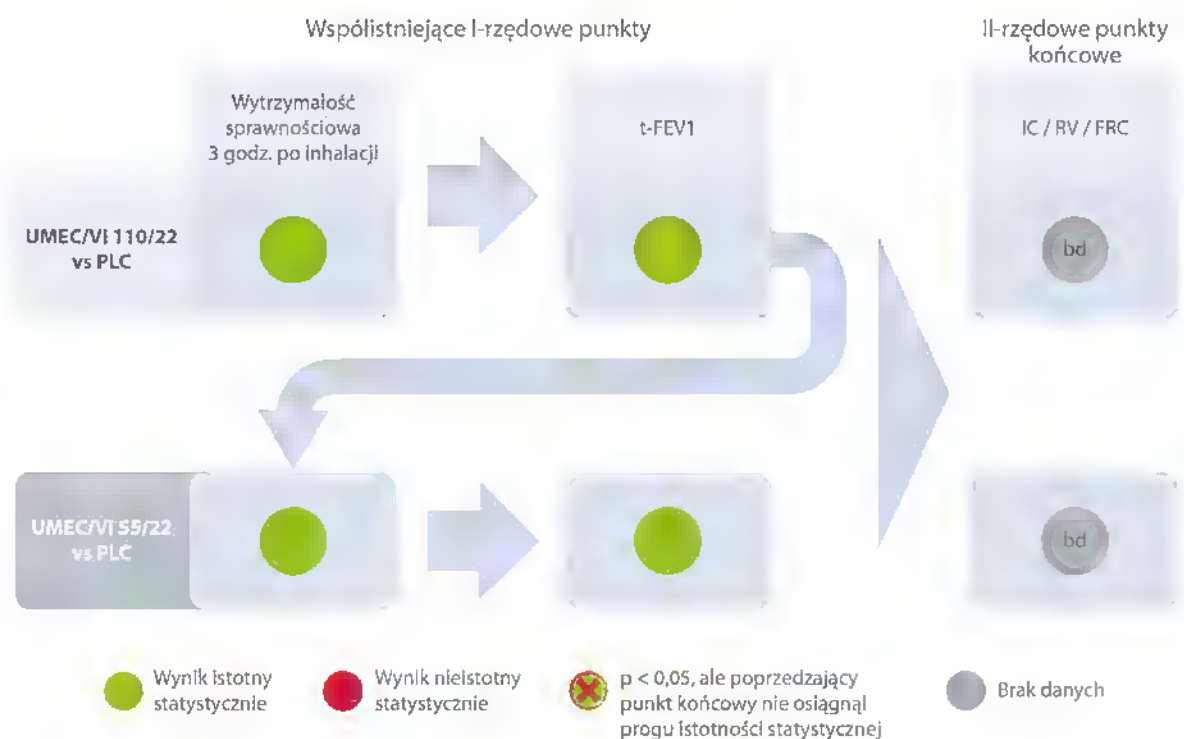
a) Niezwiązany z otrzymywanym leczeniem.

Rysunek 5.
Predefiniowana relacja hierarchii dla badania Maltais 2014a – DB2114417



FRC – czynnościowa pojemność zalegająca; IC – pojemność wdechowa; RV – objętość zalegająca

Rysunek 6.
Predefiniowana relacja hierarchii dla badania Maltais 2014b - DB2114418



FRC – czynnościowa pojemność zalegająca; IC – pojemność wdechowa; RV – objętość zalegająca

12. OPRACOWANIA WTÓRNE

W wyniku niesystematycznego przeszukania baz informacji medycznej oraz sieci Internet odnaleziono 6 przeglądów systematycznych, w których dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii farmakologicznej obejmującej leczenie POChP. Szukano przeglądów zawierających następujące porównania preparaty: LABA/LAMA między sobą oraz vs LABA lub vs LAMA w leczeniu POChP. Zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny oceniający preparat UMEC/VI w populacji pacjentów z POChP.

W tabeli poniżej zamieszczono charakterystykę odnalezionych przeglądów systematycznych oraz najważniejsze wnioski wyciągnięte przez autorów poszczególnych opracowań (Tabela 82).

Tabela 82.
Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych

Autor	Porównanie	Metodyka	Punkty końcowe	Wyniki przeglądu
Huisman 2014 [253]	LABA/LAMA vs LABA/LAMA (UMEC/VI vs INDA/GLY vs INDA + TIO)	<p>Populacja: POChP</p> <p>Metodyka: RCT trwające ≥10 tyg.</p> <p>Przeszukane bazy / (limit czasowy): MEDLINE, EMBASE, CENTRAL (The Cochrane Library), Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database, NIHR Health technology Assessment Programme, International Prospective Register of Systematic Reviews / (IV 2014)</p> <p>Analiza danych: ilościowa (metoda Buchera i MTC), jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Czynność płuc, • jakość życia, • kontrola objawów choroby. 	<p>Liczba badań włączonych (liczba pacjentów): 9 RCT (bd)</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie t-FEV1, poprawy jakości życia, kontroli objawów choroby pomiędzy UMEC/VI a INDA/GLY. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie t-FEV1 pomiędzy UMEC/VI a INDA + TIO.</p> <p>Sponsor: GlaxoSmithKline.</p>
Rodrigo 2014 [254]	LABA/LAMA vs LABA vs LAMA (INDA/GLY vs INDA vs GLY vs TIO)	<p>Populacja: POChP umiarkowana do poważnej (wg GOLD), wiek ≥40 lat</p> <p>Metodyka: RCT trwające ≥3 tyg.</p> <p>Przeszukane bazy / (limit czasowy): MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Scopus, CENTRAL (The Cochrane Library) / (I 2014)</p> <p>Analiza danych: ilościowa, jakościowa</p>	<p>I-rzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czynność płuc, • AE, SAE, SCVE. <p>II-rzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kontrola objawów choroby, • jakość życia, • zaostrzenia choroby, • utrata z badania ogółem i z powodu AE. 	<p>Liczba badań włączonych (liczba pacjentów): 5 RCT (4 842)</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Wykazano istotną statystycznie przewagę: <u>INDA/GLY nad TIO</u> w zakresie: t-FEV1, redukcji duszności, redukcji częstości stosowania terapii ratunkowej, poprawy jakości życia. <u>INDA/GLY nad GLY</u> w zakresie: t-FEV1, redukcji częstości stosowania terapii ratunkowej, poprawy jakości życia, redukcji zaostrzeń choroby. <u>INDA/GLY nad INDA</u> w zakresie: t-FEV1.</p> <p>Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi produktami w zakresie pozostałych ocenianych punktów końcowych.</p> <p>Sponsor: badanie niezależne, finansowane ze środków własnych autorów.</p>
Rodrigo 2012 ^a [255]	LABA/LAMA vs LAMA (LABA/TIO vs TIO)	<p>Populacja: umiarkowana do poważnej POChP, wiek >40 lat</p> <p>Metodyka: RCT trwające >2 tyg.</p> <p>Przeszukane bazy (limit czasowy): MEDLINE, EMBASE (I 1980–V 2011), CENTRAL (The Cochrane Library) / (I kwartał 2011), strony producentów leków</p> <p>Analiza danych: ilościowa</p>	<p>I-rzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czynność płuc, • kontrola objawów choroby, • jakość życia, • zaostrzenia choroby. <p>II-rzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgony ogółem, • utrata z badania, • SAE. 	<p>Liczba badań włączonych (liczba pacjentów): 10 RCT (3941)</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Wykazano istotną statystycznie przewagę terapii złożonej TIO + LABA (FORM, SAL, INDA) nad monoterapią TIO w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FEV1 przed i po podaniu leku rozszerzającego oskrzela, • redukcji częstości stosowania terapii ratunkowej, • redukcji duszności, • poprawy jakości życia. <p>Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w zakresie zaostrzeń choroby, utraty z badania (w tym z powodu AE), SAE, zapaleń płuc oraz niepowodzenia terapii.</p>

Autor	Porównanie	Metodyka	Punkty końcowe	Wyniki przeglądu
				Sponsor: Badanie niezależne, finansowane ze środków własnych autorów publikacji.
Mills 2011^a [256]	LABA/LAMA vs LAMA vs LABA vs ICS/LABA	Populacja: POChP umiarkowana do poważnej (wg GOLD) Metodyka: RCT trwające ≥24 tyg. Przeszukane bazy (limit czasowy): MEDLINE, EMBASE, CENTRAL (The Cochrane Library) / (IX 2010) Analiza danych: Ilościowa, metodą MTC	Pierwszorzędowe: • zaostrzenia choroby.	Liczba badań włączonych (liczba pacjentów): bd (bd) Wnioski autorów przeglądu: Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie zaostrzeń choroby pomiędzy LABA/LAMA vs LABA, LABA/LAMA vs LAMA, ICS/LABA vs LABA/LAMA. Sponsor: Merck Sharp and Dohme Ltd, Nycomed Ltd.
Ulrik 2014 [257]	LABA/LAMA vs LABA vs LAMA (INDA/GLY vs TIO) LAMA/LAMA vs ICS/LABA (INDA/GLY vs FP/SAL)	Populacja: POChP, wiek >40 lat Metodyka: brak zawężenia Przeszukane bazy (limit czasowy): MEDLINE, EMBASE, CENTRAL (The Cochrane Library), clinicaltrials.gov / (II 2014) Analiza danych: jakościowa	• Czynność płuc, • jakość życia, • kontrola objawów choroby, • zaostrzenia choroby, • wydolność wysiłkowa.	Liczba badań włączonych (liczba pacjentów): 8 (5827) Wnioski autorów przeglądu: INDA/GLY wykazuje przewagę nad preparatami LAMA (INDA, GLY, TIO) oraz ICS/LABA (FP/SAL) w zakresie redukcji duszności, poprawy jakości życia, poprawy czynności płuc oraz redukcji zaostrzeń u pacjentów z umiarkowaną do poważnej POChP. Nie stwierdzono różnic pomiędzy INDA/GLY a komparatorami w zakresie wydolności wysiłkowej. Sponsor: bd
Karner 2012 [258]	LABA/LAMA vs LABA vs LAMA (LABA/TIO vs TIO vs LABA)	Populacja: POChP Metodyka: RCT trwające ≥12 tyg. Przeszukane bazy (limit czasowy): Cochrane Airways Group Specialised Register of Trials (CAGR), MEDLINE, CENTRAL (The Cochrane Library), EMBASE, CINAHL, AMED, PsycINFO, wyszukiwanie ręczne na stronach czasopism zajmujących się tematyką chorób płuc, abstrakty konferencyjne/ (I 2012); clinicaltrials.gov, strony producentów leków / (IX 2011) Analiza danych: Ilościowa, jakościowa	I-rzędowe: • jakość życia, • hospitalizacje; ogółem oraz z powodu zaostrzeń, • zgony ogółem, • zgony z powodu choroby. II-rzędowe: • zaostrzenia choroby, • czynność płuc, • kontrola objawów choroby, • SAE nieprowadzące do zgonu, • SAE związane z chorobą, • utrata z badania.	Liczba badań włączonych (liczba pacjentów): 5 (3473) Wnioski autorów przeglądu: Wykazano istotną statystycznie przewagę TIO + LABA (FORM, SAL, INDA) nad monoterapią TIO w zakresie: • jakości życia, • czynności płuc. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w zakresie pozostałych ocenianych punktów końcowych. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy TIO + LABA (FORM, SAL, INDA) a monoterapią LABA w żadnym z ocenianych punktów końcowych. Sponsor: St George's University of London, NIHR

a) W niniejszym opracowaniu uwzględniono jedynie porównania stanowiące przedmiot analizy klinicznej.

13. WNIOSKI

Zastosowanie UMEC/VI preparatu złożonego z grupy LAMA/LABA, przeznaczonego do stosowania raz na dobę u pacjentów z POChP, prowadzi do poprawy czynności płuc, zwiększenia stopnia kontroli objawów choroby oraz poprawy jakości życia.

Wyniki analizy klinicznej dla bezpośredniego porównania UMEC/VI względem TIO wskazują na istotną statystycznie przewagę UMEC/VI (55/22) w odniesieniu do czynności płuc (t-FEV1, mw FEV1 (AUC 0–6 godz.), p-FEV1, t-FVC, AM PEF), zmniejszenia częstości zaostrzeń ogółem (Maleki-Yazdi 2014 - ZEP117115) poprawy jakości życia mierzonej skalą SGRQ, a także części punktów końcowych dotyczących kontroli objawów choroby, tj. zmniejszenia zużycia terapii ratunkowej oraz zwiększenia odsetka dni bez terapii ratunkowej. W przypadku pozostałych analizowanych punktów końcowych dotyczących kontroli objawów choroby stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy UMEC/VI a TIO.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania bezpośredniego UMEC/VI względem FP/SAL (1000/100) wskazują na istotną statystycznie przewagę UMEC/VI (55/22) w odniesieniu do czynności płuc (t-FEV1, wm FEV1 (0–24 godz.) i p-FEV1), natomiast w przypadku pozostałych analizowanych punktów końcowych dotyczących jakości życia oraz kontroli objawów choroby obserwowano brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi terapiami.

Dostępność dowodów naukowych umożliwiła przeprowadzenie porównania pośredniego (metodą MTC) UMEC/VI (55/22) względem opcji terapeutycznych z grupy LABA + LAMA, tj. INDA/GLY, TIO + FORM i TIO + INDA, którego wyniki wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w odniesieniu do większości analizowanych punktów końcowych. Wyjątek pod tym względem stanowiła wartość parametru t-FVC, w przypadku którego istotną statystycznie poprawę wyniku obserwowano wśród pacjentów leczonych UMEC/VI (55/22) w porównaniu z INDA/GLY (85/43).

Terapia złożona UMEC/VI cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami podczas terapii UMEC/VI były zdarzenia typowe dla leków stosowanych wziewnie w terapii POChP, takie jak: ból głowy, zapalenie nosogardzieli, przy czym w odniesieniu do większości z nich ryzyko wystąpienia nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy UMEC/VI a alternatywnymi opcjami terapeutycznymi. Wyjątek pod tym względem stanowił ból głowy oraz infekcje dolnych dróg oddechowych, które istotnie statystycznie częściej raportowano w grupie UMEC/VI niż w grupie TIO, oraz AE prowadzące do utraty z badania, których częściej doświadczali pacjenci otrzymujący UMEC/VI niż INDA/GLY i TIO + FORM. Z kolei w grupie UMEC/VI odnotowano znamienne statystycznie niższe ryzyko wystąpienia infekcji dróg moczowych w porównaniu z TIO oraz INDA/GLY.

14. OGRANICZENIA

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano podczas opracowania analizy klinicznej:

1. W większości badań główny nacisk kładziono na ocenę wpływu leczenia na zastępczy punkt końcowy (surogat), tj. parametr t-FEV1, opisujący czynność płuc jako pierwszorzędowy punkt końcowy. Niemniej w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej surogat ten stanowi podstawowy miernik aktywności leczenia oraz jest powszechnie uznanym czynnikiem predykcyjnym dla istotnych klinicznie punktów końcowych.
2. Zakwalifikowane do analizy klinicznej badania dla UMEC/VI to próby kliniczne o stosunkowo krótkim horyzoncie czasowym (niewystarczającym do oceny np. zaostrzeń choroby – jedynie w 3 z 6 badań dla UMEC/VI dokonano oceny tego rodzaju zdarzeń), dlatego też sformułowane na ich podstawie wnioski mogą być mniej wiarygodne niż te uzyskane na podstawie badań długookresowych ukierunkowanych na ocenę tego typu zdarzeń.
3. Brak badań bezpośrednio porównujących UMEC/VI z opcjami terapeutycznymi z grupy LABA + LAMA (INDA/GLY, TIO + FORM, TIO + SAL, TIO + INDA) w populacji docelowej pacjentów z POChP i wynikająca z tego konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego. Wnioskowanie w oparciu o wyniki porównania pośredniego może być obarczone niepewnością wynikającą z ograniczeń samej metody, niemniej należy mieć na uwadze fakt, że w obliczeniach statystycznych uwzględniano badania homogenne pod względem charakterystyki wyjściowej populacji, metodyki, interwencji i in. aspektów, a wyniki pozostałych prac przedstawiano w formie tabelarycznej i/lub uwzględniono w analizie wrażliwości.
4. Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy UMEC/VI (55/22) a TIO + SAL ze względu na nieprecyzyjny sposób raportowania danych w badaniach dla TIO + SAL.
5. W trakcie ekstrakcji danych z badań zidentyfikowano rozbieżności w zakresie raportowanych danych dla poszczególnych punktów końcowych w zależności od publikacji źródłowej. Każdorazowo w takiej sytuacji jako nadrzędne traktowano dane z publikacji głównej i/lub dane raportowane z największą precyzją.
6. W przypadku niektórych punktów końcowych dane odczytywano z wykresów, co może wiązać się z niepewnością odnośnie do precyzji wyniku.
7. W niektórych przypadkach konieczne było dokonanie przeliczeń wyników uzyskanych przez autorów badań na wartości imputowane do metaanaliz (np. SE na SD). Nie można przy tym wykluczyć, że w trakcie tych obliczeń uzyskano wartości nieznacznie różniące się od wartości rzeczywistych.

15. DYSKUSJA

POChP to przewlekła choroba dróg oddechowych, stanowiąca ważny problem zarówno pod względem medycznym, jak i społeczno-ekonomicznym. W ciągu ostatnich lat obserwuje się gwałtowny wzrost zapadalności na POChP. Choroba ta, ze względu na przewlekły charakter oraz uciążliwość objawów, w sposób znaczący obniża jakość życia oraz ma niekorzystny wpływ na aktywność zawodową i społeczną pacjenta. W wielu przypadkach jest przyczyną absencji chorobowych, a także hospitalizacji, zwłaszcza u pacjentów z ciężką postacią choroby. Dodatkowo, POChP jako choroba mająca charakter postępujący, wywiera niekorzystny wpływ na długość życia pacjenta. Globalne dane epidemiologiczne z 1990 roku wskazywały na POChP jako 6. co do częstości przyczynę śmiertelności, która wg prognoz na 2020 rok ma przesunąć się na 3. miejsce. [5, 7]

Według wytycznych i standardów praktyki klinicznej głównym celem terapeutycznym POChP jest spowolnienie postępu choroby oraz uzyskanie i utrzymanie kontroli objawów, w tym także redukcję zaostrzeń. Obecnie towarzystwa i organizacje zajmujące się chorobami dróg oddechowych w tym GOLD, a także WHO sporo uwagi poświęcają takim zagadnieniom, jak *adherence* i *compliance*, tj. stosowanie zalecanej terapii i stosowanie terapii zgodnie z zalecanym schematem dawkowania. [7, 8]

Przeprowadzona zgodnie z wytycznymi AOTM oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [1, 2] analiza kliniczna miała za zadanie określić skuteczność oraz profil bezpieczeństwa UMEC/VI (Anoro Elipta) względem technologii opcjonalnych stosowanych u pacjentów z POChP. UMEC/VI to nowy preparat złożony LABA/LAMA, który – w przeciwieństwie do większości przedstawicieli tej grupy leków – jest stosowany raz na dobę. Jako komparatory dla UMEC/VI w populacji z POChP wskazano TIO, preparat złożony FP/SAL oraz inne preparaty z grupy LABA/LAMA, tj. INDA/GLY oraz TIO + FORM, TIO + SAL, TIO + INDA w dawkach zgodnych ze wskazaniem rejestracyjnym. W wyniku przeglądu systematycznego literatury do analizy klinicznej zakwalifikowano łącznie 18 badań RCT, w tym 8 badań RCT dla UMEC/VI oraz 10 dla wskazanych powyżej komparatorów. W większości zidentyfikowanych badań I-rzędowym punktem końcowym była ocena parametrów spirometrycznych – np. t-FEV₁, mających charakter zastępczych punktów końcowych, niemniej w praktyce klinicznej stanowią one uznane mierniki skuteczności terapii a dostępne doniesienia naukowe wskazują na ich związek z przeżyciem całkowitym pacjentów z POChP (Rozdz. 2.3, Rozdz. 10.1). Ponadto, obok parametrów spirometrycznych w większości prac dokonano oceny jakości życia, kontroli objawów choroby, w tym zaostrzeń choroby oraz profilu bezpieczeństwa. Niniejsza analiza kliniczna potwierdziła, że stosowanie UMEC/VI w populacji pacjentów z POChP wiąże się z poprawą czynności płuc, umożliwia kontrolę objawów choroby, a także przyczynia się do poprawy jakości życia, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa [144–152, 154–165, 168–189, 192–224].

Wśród zakwalifikowanych do analizy badań klinicznych 4 prace dotyczyły bezpośredniego porównania UMEC/VI z technologiami opcjonalnymi: 3 RCT UMEC/VI (55/22) vs TIO (10) oraz 1 RCT: UMEC/VI (55/22) vs FP/SAL (1000/100). Wyniki niniejszej analizy klinicznej potwierdziły, że stosowanie UMEC/VI, podobnie jak terapii alternatywnych, przynosi korzyści pacjentom z POChP. Wyniki bezpośredniego porównania UMEC/VI (55/22) względem TIO (10) wskazały na znamienne statystycznie przewagę UMEC/VI w odniesieniu do większości ocenianych punktów końcowych, w tym czynności płuc, zaostrzeń choroby, jakości życia oraz kontroli innych objawów choroby. Z kolei w przypadku bezpośredniego porównania UMEC/VI (55/22) względem FP/SAL (1000/100) istotną statystycznie przewagę ocenianej interwencji obserwowano w zakresie poprawy parametrów opisujących czynność płuc, przy braku znamienych statystycznie różnic w zakresie pozostałych parametrów dotyczących skuteczności terapii.

Dostępne dowody naukowe umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego UMEC/VI względem INDA/GLY, TIO + FORM, TIO + INDA. Wprawdzie odnaleziono badanie kliniczne (Aaron 2007) umożliwiające utworzenie sieci przejść pomiędzy UMEC/VI a TIO + SAL, niemniej sposób raportowania danych był w nim niepełny i niemożliwe było przeprowadzenie obliczeń statystycznych. Nie stanowi to jednak istotnego ograniczenia niniejszej analizy klinicznej, gdyż uzyskane wyniki porównania pośredniego dla porównania UMEC/VI względem TIO + FORM można uznać za reprezentatywne dla całej grupy leków, z uwagi na fakt, iż zgodnie z wynikami aktualnej praktyki klinicznej (Rozdz. 3.5) TIO + FORM jest obecnie najczęściej stosowaną w Polsce opcją terapeutyczną z grupy LABA/LAMA. Wyniki analizy porównania pośredniego metodą MTC wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy UMEC/VI a preparatami z grupy LABA/LAMA. Wyjątek pod tym względem stanowiła wartość parametru t-FVC, w przypadku którego stwierdzono istotną statystycznie przewagę UMEC/VI nad INDA/GLY. Jednocześnie, prezentowane w ramach niniejszej analizy klinicznej wyniki porównania pośredniego zostały dostosowane do warunków polskich, tj. w obliczeniach statystycznych nie uwzględniono badań przeprowadzonych w całości lub w przewadze na populacji azjatyckiej. Niemniej w celu weryfikacji prezentowanych wyników, wykonano analizę wrażliwości uwzględniającą wspomniane badania, która wskazała na zbliżone wyniki w obu populacjach. Wspomniane różnice dotyczyły braku istotnych statystycznie różnic dla porównania UMEC/VI względem INDA/GLY w odniesieniu do t-FVC [24 tyg.] oraz znamiennej statystycznie przewagi TIO + FORM nad UMEC/VI w zakresie zaostrzeń POChP analizowanych w ramach bezpieczeństwa.

Zakwalifikowane do analizy klinicznej badania dla UMEC/VI zostały przeprowadzone w krótkim horyzoncie czasowym, tj. takim, w którym okres stosowania UMEC/VI wahał się w przedziale od 12 do 24 tyg. w zależności od badania. W większości przypadków okres ten jest niewystarczający do oceny zdarzeń takich jak np. zaostrzenia choroby. Wprawdzie żadne badanie dla UMEC/VI zakwalifikowane do niniejszej analizy klinicznej nie zostało ukierunkowane na ocenę zaostrzeń choroby, niemniej w trzech z nich dokonano oceny zaostrzeń choroby. Kumulacja wyników z poszczególnych badań wskazała na istotną statystycznie heterogeniczność wyniku, której źródła nie udało się ustalić. Z tego względu wnioskowanie nt. zaostrzeń oparto na wynikach największego pod względem liczebności

badania (Maleki-Yazdi 2014 – ZEP117115), które wskazują na istotną statystycznie redukcję ryzyka zaostrzeń w grupie pacjentów stosujących UMEC/VI (55/22) w porównaniu z grupą otrzymującą TIO, także czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia był statystycznie dłuższy w grupie UMEC/VI niż w grupie TIO. Ponadto wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność UMEC/VI i pozostałych technologii opcjonalnych w odniesieniu do zaostrzeń wymagających hospitalizacji.

Analizując dane dotyczące skuteczności, należy mieć na uwadze fakt, że wielkość efektu terapeutycznego w warunkach randomizowanego badania klinicznego może być odmienna od efektywności terapeutycznej w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. W badaniach eksperymentalnych, gdzie pacjent podlega ścisłemu monitorowaniu i został dokładnie przeszkolony do stosowania ocenianych interwencji, rodzaj stosowanego inhalatora oraz schemat dawkowania nie mają tak istotnego znaczenia. Tymczasem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, gdy pacjent nie podlega reżimowi badania klinicznego, uproszczenie schematu dawkowania oraz łatwość użycia inhalatora nabierają szczególnego znaczenia, gdyż zwiększają jego skłonność do stosowania się do zaleceń. Stosowanie się pacjenta do zaleceń lekarskich, jak już wspomniano powyżej, stanowi ważne zagadnienie, zwłaszcza w aspekcie leczenia chorób przewlekłych, w tym także POChP. U podłoża zjawiska *non-compliance* oraz *non-adherence* leżą dwa powiązane ze sobą typy zachowań, tj. niezamierzone niestosowanie się do zaleceń lekarskich, gdy pacjent nie ma możliwości realizacji zamiaru przyjęcia leku (zapominanie o przyjęciu leku, błędne zrozumienie schematu dawkowania, nieprawidłowe przyjęcie leku spowodowane np. niewłaściwą techniką inhalacji, bariera językowa), oraz celowe nieprzyjmowanie leku zgodnie z zaleceniami, gdy pacjent świadomie nie przyjmuje leku lub zmniejsza liczbę zalecanych dawek – np. z powodu obawy o wystąpienie działań niepożądanych lub z powodu obawy o wysoki koszt terapii. [266] Zjawiska te przekładają się nie tylko na brak oczekiwanego efektu terapeutycznego, ale stanowią także przyczynę następowej intensyfikacji leczenia oraz zwiększenie nakładów finansowanych ze strony płatnika publicznego. Z tego względu aktualnie podejmowanych jest wiele inicjatyw mających na celu poprawę *compliance/adherence* u pacjentów z POChP, wśród nich najczęściej wymienia się uproszczenie schematów dawkowania, np. terapia złożona w postaci jednego inhalatora, intuicyjne (nieskomplikowane) w użyciu inhalatory, podawanie leku raz na dobę. [267] Oceniany w ramach niniejszej analizy klinicznej preparat Anoro Ellipta spełnia wszystkie wymienione powyżej założenia. UMEC/VI jest preparatem złożonym LABA/LAMA, który jako jedyny produkt z tej grupy leków, przeznaczony jest do stosowania raz na dobę. Podawany jest za pomocą inhalatora Ellipta, który według dostępnych opracowań (Riley 2013, Svedster 2013a, Svedster 2013b, Decramer 2014a i b, Maleki-Yazdi 2014 – ZEP117115) jest bardzo dobrze oceniany przez pacjentów, a także przez większość z nich wskazywany był jako preferowany w porównaniu z innymi urządzeniami do inhalacji (np. Diskus, HandiHaler). [156, 159–163, 229–231] Wśród najważniejszych zalet inhalatora Ellipta pacjenci wskazywali łatwość obsługi (np. brak konieczności umieszczania kapsułki leku przed wykonaniem inhalacji, brak konieczności synchronizacji uwolnienia dawki z wykonaniem wdechu, widoczny licznik dawek) i uproszczenie schematu dawkowania. Podawanie leku za pomocą inhalatora Ellipta w opinii pacjentów zapewnia im poczucie, że prawidłowo wykonali inhalację, tj. że całkowita dawka leku została dostarczona do płuc.

Podsumowując, w świetle wyników analizy efektywności rzeczywistej można przypuszczać, że względne korzyści ze stosowania preparatu Anoro Elipta będą znacznie większe aniżeli te obserwowane w ramach eksperymentalnych prób klinicznych. Ponadto, ułatwienie dostępu do preparatu Anoro Elipta w przypadku osób w podeszłym wieku, stosujących nierzadko jednocześnie wiele terapii, będzie miało szczególne znaczenie nie tylko ze względu na uproszczenie schematu dawkowania, ale i łatwość użycia inhalatora. Można zatem stwierdzić, że ułatwienie dostępu do preparatu Anoro Elipta, poprzez objęcie go refundacją ze środków publicznych, będzie wpisywało się w długofalową politykę senioralną w Polsce na lata 2014–2020, której jednym z założeń jest tworzenie innowacyjnych rozwiązań w zakresie farmakoterapii. [268]

POChP stanowi jedną z najczęściej raportowanych przyczyn zgonów na świecie. Przeprowadzone w 2009 roku badanie NHANES III [28], wykazało że osłabienie czynności płuc będące następstwem choroby wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu, które wzrasta wraz ze stopniem zaawansowania POChP. Również jednym z celów terapeutycznych leczenia POChP, wskazywanych przez wytyczne praktyki klinicznej (np. GOLD [7]), jest spowolnienie postępu choroby. W ramach niniejszej analizy klinicznej przeprowadzono poszerzoną analizę, której celem była ocena wpływu aktualnie stosowanej w praktyce klinicznej farmakoterapii na przeżycie całkowite u pacjentów cierpiących na POChP. Wyniki wspomnianej analizy wskazują, że jedynie terapia ICS/LABA (FP/SAL) charakteryzuje się potwierdzonym w wiarygodnych badaniach klinicznych wpływem na wydłużenie przeżycia całkowitego u pacjentów z POChP. Z kolei w przypadku pozostałych ocenianych opcji terapeutycznych (preparaty z grupy LABA) nie stwierdzono wpływu na przeżycie całkowite u pacjentów z POChP lub wpływ ten pozostaje niejasny jak w przypadku TIO (grupa LAMA). Nie odnaleziono danych umożliwiających ocenę tego zagadnienia w przypadku pacjentów stosujących terapię złożoną LABA/LAMA. Żadne ze zidentyfikowanych w ramach niniejszej analizy badań klinicznych dla UMEC/VI nie było ukierunkowane na ocenę przeżycia całkowitego u pacjentów z POChP, niemniej w ramach oceny profilu bezpieczeństwa analizowano w nich ryzyko zgonu. Zarówno w porównaniach bezpośrednich jak i w porównaniu pośrednim nie stwierdzono, aby UMEC/VI przyczyniał się do zwiększenia ryzyka zgonu. W krótkoterminowych badaniach (do 24 tyg.) raportowano pojedyncze przypadki zgonu, które na ogół uznawano za niezwiązane z otrzymywaną terapią. [144–149, 156–165, 168–170] Jednocześnie należy podkreślić fakt, iż UMEC/VI w porównaniu z TIO i FP/SAL znacząco przyczyniał się do poprawy czynności płuc, umożliwiając tym samym realizację celów terapeutycznych wskazywanych przez wytyczne, w tym m.in. spowolnienie postępu choroby, z tego względu należy się spodziewać, że terapia UMEC/VI będzie przynosiła korzyści stosującym ją pacjentom w postaci wydłużenia przeżycia całkowitego, niemniej konieczne jest przeprowadzenie długoterminowych badań potwierdzających tę hipotezę.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że UMEC/VI w dawce dobowej 55/22 µg jest dobrze tolerowany w populacji pacjentów z POChP. Do najczęściej raportowanych w badaniach klinicznych zdarzeń niepożądanych należały AE typowe dla preparatów stosowanych wziewnie w leczeniu POChP, tj. zapalenie nosogardzieli oraz ból głowy. Profil bezpieczeństwa UMEC/VI zasadniczo nie różnił się od profilu bezpieczeństwa innych opcji terapeutycznych. UMEC/VI w porównaniu z TIO

i INDA/GLY przyczyniał się do zmniejszenia ryzyka wystąpienia infekcji dróg moczowych. Jednocześnie w grupie UMEC/VI odnotowano wyższy odsetek pacjentów doświadczających bólu głowy i infekcji dolnych dróg oddechowych w porównaniu z TIO, a w porównaniu z INDA/GLY i TIO + FORM zwiększony odsetek pacjentów doświadczających AE prowadzących do utraty z badania. W przypadku AE prowadzących do utraty z badania należy zwrócić uwagę na fakt, że w badaniach dla bezpośredniego porównania UMEC/VI z komparatorami obserwowano porównywalny odsetek pacjentów doświadczających AE związanych z leczeniem. SAE należały do zdarzeń rzadkich i tylko w nielicznych przypadkach miały związek z terapią. Wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa potwierdzają wyniki badań długookresowych, tj. >24 tyg. Do chwili obecnej (październik 2014) żadna z rządowych organizacji zajmujących się monitorowaniem bezpieczeństwa nie wydała komunikatów bezpieczeństwa, które dotyczyłyby UMEC/VI. Ponadto, w żadnym z włączonych do analizy klinicznej badań RCT nie odnotowano istotnego klinicznie wpływu UMEC/VI na oznaki czynności życiowych oraz wyniki badań laboratoryjnych.

Odnaleziono jedno opracowanie wtórne (Huisman 2014 [253]) dedykowane ocenie skuteczności i bezpieczeństwa preparatu UMEC/VI względem innych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu POChP, tj. INDA/GLY, TIO + INDA. Huisman i wsp. zidentyfikowali 9 badań RCT, przy czym żadne z nich nie uwzględniało bezpośredniego porównania UMEC/VI ze wskazanymi komparatorami. Z tego względu autorzy opracowania zdecydowali o przeprowadzeniu porównania pośredniego, w którym jako wspólne grupy referencyjne zostały wykorzystane grupy PLC oraz TIO. Wprawdzie autorzy opracowania w obliczeniach statystycznych uwzględnili wyniki badania SPARK [199–214] (pacjenci o ciężkim i bardzo ciężkim POChP), które znacząco różniło się pod względem charakterystyki wyjściowej od badań dla UMEC/VI, niemniej wyniki niniejszej analizy klinicznej wydają się zasadniczo spójne z wynikami pracy Huisman 2014. W obu pracach obserwowano brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do czynności płuc, jakości życia oraz kontroli objawów choroby. Interpretacja wyników niniejszej analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI względem pozostałych komparatorów (TIO, FP/SAL, oraz TIO + FORM i TIO + SAL) jest niemożliwa ze względu na brak opublikowanych opracowań wtórnych.

Podsumowując, w populacji pacjentów z POChP UMEC/VI (Anoro Ellipta) stanowi opcję terapeutyczną o udowodnionej skuteczności klinicznej i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Ponadto, preparat ten w porównaniu z TIO zapewnia większą poprawę parametrów opisujących czynność płuc, poprawę jakości życia oraz umożliwia bardziej skuteczną kontrolę objawów choroby. Z kolei w porównaniu z FP/SAL stosowanie UMEC/VI związane było z większą poprawą odnośnie do pomiarów spirometrycznych, przy porównywalnym wpływie na pozostałe obszary. W przypadku porównania z innymi terapiami złożonymi LABA/LAMA preparat UMEC/VI cechuje się zbliżoną skutecznością kliniczną. Dane z badań obserwacyjnych wskazują, że uproszczenie schematu dawkowania oraz zastosowanie łatwego w użyciu inhalatora Ellipta może zwiększać skłonność pacjentów do przestrzegania zaleceń, a tym samym poprawia efekty terapeutyczne uzyskiwane w codziennej praktyce klinicznej. Wydaje się zatem, iż poprawienie pacjentom dostępu do nowej

technologii, jaką jest UMEC/VI, podawany za pomocą inhalatora Elipta, może zwiększać odsetek pacjentów stosujących się do zaleceń, a tym samym poprawiać efekty terapii.

16. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ZE WZGLĘDU NA WYMOGI ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Tabela 83.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	AK: Rozdz. 5.2.1, 5.2.2, 6.1 Aneks: Rozdz. 1	AK: 62–63, 68 Aneks: str 11–19
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:		
1. Opis problemu zdrowotnego	AK: Rozdz. 2	str. 20–33
2. Opis technologii opcjonalnych	AK: Rozdz. 4.1.2, 4.2, 4.3, 4.4	str. 54–59
3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych	AK: Rozdz. 6 Aneks: Rozdz. 1	AK: str. 68–83 Aneks: str 11–19
4. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	AK: Rozdz. 5.1	str. 60–62
5. Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	AK: Rozdz. 12	str. 135–137
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:		
1. Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	AK: Rozdz. 6.2 Aneks: Rozdz. 3	AK: str. 69–83 Aneks: str. 25–48
2. Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Aneks: Rozdz. 3	str. 34–52
§ 4.3 Przegląd zawiera:		
1. Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	AK: Rozdz. 5.1	str. 60–62
2. Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	AK: Rozdz. 6 Aneks: Rozdz. 3	AK: str. 68–83 Aneks: str 25–48
3. Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks: Rozdz. 1	str. 11–19
4. Opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	AK: Rozdz. 6.1	str. 69; Rysunek 1
5. Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Aneks: Rozdz. 3	str 25–48
6. Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	AK: Rozdz. 7 Aneks: Rozdz. 4, 6	AK: str. 84–107 Aneks: str. 49–77, 94–110
7. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	AK: Rozdz. 9	str. 115–125
§ 4.4		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	ND	ND

AK – Analiza kliniczna.

17. BIBLIOGRAFIA

1. Wytyczne AOTM.
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf.
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.
http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf.
3. Wytyczne PTChP. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). 2014. *Pneumonologia i Alergologia Polska*. 2014; 82(3):27–263.
4. Toy EL, Beaulieu NU, McHale JM, i in. Treatment of COPD: relationships between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs. *Respiratory medicine*. 2011; 105(3):435–441.
5. Wytyczne PTChP. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). 2012. *Pneumonologia i Alergologia Polska*. 2012; 80(3):220–254.
6. Gajewski P. Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Aktualizacja 2011. <http://www.mp.pl/oit/oddechowy/show.html?id=82925>.
7. Wytyczne GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD 2014. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report2014_Feb07.pdf.
8. WHO - Fact sheets (Chronic obstructive pulmonary disease COPD). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/>.
9. Rycroft CE, Heyes A, Lanza L, i in. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2012; 7:457–494.
10. WHO The top 10 causes of death. <http://who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.
11. Gąszcz K, Krakowska S, Tytuła A. Analiza Wpływu na Budżet. Anoro Elipta w leczeniu POChP. HTA Consulting.
12. Maciejewski J. Częstość występowania POChP w praktyce lekarza rodzinnego. *Probl. Med. Rodz.* 2008; X(3(24)):7–14.
13. Siatkowska H, Kozielski J, Ziara D. Patients with chronic obstructive pulmonary disease in the primary care setting. *Pneumonologia i Alergologia Polska*. 2010; 78(2):112–120.
14. Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2013 r. Stan w dniu 31 XII. Główny Urząd Statystyczny <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stand-i-struktura-ludnosc-i-raz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2013-r-stand-w-dniu-31-xii,6,12.html> (7.10.2014).
15. Rubinsztajn R, Przybyłowski T, Maskey-Warzechowska M, i in. [GOLD 2011 - COPD from a new perspective]. *Polski Merkurusz Lekarski: Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 2013; 34(202):192–195.
16. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, i in. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American journal of epidemiology*. 2002; 156(8):738–746.
17. Wytyczne GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf (12.8.2013).
18. Górecka D, Jassem E, Pierzchała W, i in. [Recommendations of the Polish Society of Lung Diseases for diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)]. *Pneumonologia i alergologia polska*. 2012; 80(3):220–254.
19. Wytyczne NICE. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (partial update). NICE clinical guideline 101. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG101>.
20. Bednarek M, Gorecka D, Wielgomas J, i in. Smokers with airway obstruction are more likely to quit smoking. *Thorax*. 2006; 61(10):869–873.
21. Górecka D, Bednarek M, Nowiński A, i in. Diagnosis of airflow limitation combined with smoking cessation advice increases stop-smoking rate. *Chest*. 2003; 123(6):1916–1923.
22. Fundacja na Rzecz Wspierania Polskiej Farmacji i Medycyny. Raport o przestrzeganiu zaleceń terapeutycznych przez polskich pacjentów. 2010;

23. Gaciong Z., Kuna P. Współpraca lekarza z pacjentem w chorobach przewlekłych - Compliance, Adherence, Persistence. Stan obecny i możliwości poprawy. *Medycyna Po Dyplomie*. 2008; Supl. nr 03/08.
24. Martinez FJ, Boscia J, Feldman G, i in. Fluticasone furoate/vilanterol (100/25; 200/25 µg) improves lung function in COPD: a randomised trial. *Respiratory medicine*. 2013; 107(4):550–559.
25. Bourbeau J, Bartlett SJ. Patient adherence in COPD. *Thorax*. 2008; 63(9):831–838.
26. EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/08/WC500130880.pdf.
27. FDA. Guidance for Industry Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Developing Drugs for Treatment. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071575.pdf>.
28. Shavelle RM, Paculdo DR, Kush SJ, i in. Life expectancy and years of life lost in chronic obstructive pulmonary disease: findings from the NHANES III Follow-up Study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2009; 4:137–148.
29. Wytyczne NICE. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. <http://pathways.nice.org.uk/pathways/chronic-obstructive-pulmonary-disease/copd-overview>.
30. Wytyczne NICE. Decyzja o nie przeprowadzaniu aktualizacji. 2014. <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG101>.
31. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.71). http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/71/akt.pdf.
32. CHPL Spiriva (tiotropium 18). http://leki.urpl.gov.pl/files/Spiriva_18.pdf.
33. CHPL Revinity Eliпта (flutykazon furoinianu + wilanterol 92/22). http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140502128499/anx_128499_pl.pdf.
34. CHPL Spiriva Respimat (tiotropium 2,5). http://www.boehringer-ingelheim.pl/content/dam/internet/opu/pl_PL/documents/Medical/Spiriva%20Respimat%20SPC-2013-05-16.pdf.
35. CHPL Enurev Breezhaler (glikopironium, 44 µg). http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140619128779/anx_128779_pl.pdf.
36. CHPL Seebri Breezhaler (glikopironium 44 µg). http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120928123890/anx_123890_pl.pdf.
37. CHPL Tovanor Breezhaler (glikopironium 44 µg). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002690/WC500133840.pdf.
38. CHPL Eklira Genuair (aklidyna, 322 µg). http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120720123594/anx_123594_pl.pdf.
39. CHPL Bretaris Genuair (aklidyna, 322 µg). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002706/WC500132732.pdf.
40. CHPL Atimos (formoterol, 12 µg). http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/ib/charakterystyka/2012-11-28_atimos_pl_smpc-clean_psur_wshp.pdf.
41. CHPL Foradil (formoterol, 12 µg). http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2012-05-07_2012-04-23_foradil_smpc_czysta.pdf.
42. CHPL Foramed (formoterol, 12 µg). http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2013-10-08_chpl_foramed__10.2013.pdf.
43. CHPL Forastmin (formoterol, 12 µg). http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/ib/charakterystyka/2013-03-14_spc_forastmin_clean.pdf.
44. CHPL Formoterol Easyhaler (formoterol, 12 µg). http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/ib/charakterystyka/2013-01-24_20130110_formoterol_easyhaler_chpl_var013_clean_final.pdf.
45. CHPL Oxodil PPH (formoterol, 12 µg). http://leki.urpl.gov.pl/files/Oxodil_PPH_ChPL.pdf.
46. CHPL Zafiron (formoterol, 12 µg). <http://leki.urpl.gov.pl/files/Zafiron.pdf>.
47. CHPL Oxis Turbuhaler (formoterol, 6 µg). http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/3/oxisTurbuhaler4_5_spc.pdf.
48. CHPL Oxis Turbuhaler (formoterol, 12 µg). http://leki.urpl.gov.pl/files/OxisTurbuhaler_proszekdoinh_9mcg.pdf.
49. CHPL Diffumax Easyhaler (formoterol, 12µg). http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/mrp/charakterystyka/2012-04-24_diffumaxeasyhaler_smpc_proposed_clean.pdf.
50. CHPL Oxodil (formoterol, 12µg). http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2013-06-19_chpl_oxodil_06.2013_pl.pdf.

51. CHPL Zomexil (formoterol, 12 ug). http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2012-05-07_2012-04-23_zomexil_smpc_czysta.pdf.
52. CHPL Onbrez Breezhaler (indakaterol, 150, 300 ug). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001114/WC500053732.pdf.
53. CHPL Hirobriz Breezhaler (indakaterol, 150, 300 ug). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001211/WC500051165.pdf.
54. CHPL Oslif Breezhaler (indakaterol 150, 300 ug). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001210/WC500053307.pdf.
55. CHPL Pulmoterol (salmeterol, 50 ug). http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2013-09-30_chpl_pulmoterol_10_wersja_ostateczna.pdf.
56. CHPL Serevent Dysk (Salmeterol, 50 ug). http://leki.urpl.gov.pl/files/SereventDysk_proszekdoinhal_50mcgdawke.pdf.
57. CHPL Pulveril (salmeterol, 25 ug). <http://leki.urpl.gov.pl/files/Pulveril.pdf>.
58. CHPL Serevent (salmeterol, 25 ug). http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/mrp/charakterystyka/2014-02-25_serevent_aerazol_chpl_01.2014_%28ii_022g%29_clean.pdf.
59. CHPL Solvent (salmeterol, 25 ug). http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/charakterystyka/2011-11-10_smpc_solvent_2011_10p.pdf.
60. CHPL Anoro Eliпта (umeclidinum/wilanterol). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002751/WC500168424.pdf.
61. CHPL Laventair Eliпта (umeklidyna/wilanterol). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003754/WC500168263.pdf.
62. CHPL Ultibro Breezhaler (indacaterol/glikopironium 110/50). http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130919126669/anx_126669_pl.pdf.
63. CHPL Xoterna Breezhaler (indacaterol, glicopironium 110/50). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003755/WC500151411.pdf.
64. CHPL Ulunar Breezhaler (indakaterol/glikopironium). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003875/WC500166742.pdf.
65. CHPL Relvar Eliпта (flutykazon + wilanterol). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002673/WC500157633.pdf.
66. CHPL Asaris (fluktikazon + salmeterol). <http://leki.urpl.gov.pl/files/Asaris.pdf>.
67. CHPL Salmex (fluktikazon + salmeterol). <http://leki.urpl.gov.pl/files/Salmex.pdf>.
68. CHPL Seretide Dysk (fluktikazon + salmeterol 500/50). http://leki.urpl.gov.pl/files/Seretide_Dysk_500.pdf.
69. CHPL Seretide (fluktikazon + salmeterol 50/25). http://leki.urpl.gov.pl/files/Seretide_50.pdf.
70. CHPL Seretide (fluktikazon + salmeterol 250/25). http://leki.urpl.gov.pl/files/Seretide_250.pdf.
71. CHPL Seretide (fluktikazon + salmeterol 125/25). http://leki.urpl.gov.pl/files/Seretide_125.pdf.
72. CHPL Symbicort Turbuhaler (budezonid, formoterol 320+9 ug). http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/ib/charakterystyka/2013-04-26_spc_symbicort_tbh%28320%29_2013-02-18.pdf.
73. CHPL Symbicort Turbuhaler (budezonid, formoterol 160+4,5 ug). http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/ib/charakterystyka/2013-04-26_spc_symbicort_tbh%28160%29_2013-02-18.pdf.
74. CHPL BiResp Spiromax (budezonid, formoterol 160+4,5 ug). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003890/WC500167100.pdf.
75. CHPL DuoResp Spiromax (budezonid, formoterol 160+4,5 ug). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002348/WC500167182.pdf.
76. CHPL Fostex (beklometazon, formoterol 84,6+5 ug). http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/mrp/charakterystyka/2014-05-27_fostex_chpl_pochp_d120_final.pdf.
77. CHPL Formodual (beklometazon, formoterol 84,6+5 ug). http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/mrp/charakterystyka/2014-05-13_formodual_chpl_pochp_final.pdf.

78. ChPL Salmeson (flutykazon + salmeterol 250/50 i 500/50). http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/charakterystyka/2013-08-05_2013-05-17_-_salmeson_inhalation_powder,_pre-dispensed_spc_pl_clean.pdf.
79. CHPL Salmetik (salmeterol, 25 ug). http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/mrp/charakterystyka/2012-02-08_salmetik_ch.pdf.
80. Rekomendacja AOTM (RK) w sprawie refundacji produktu SPIRIVA (tiotropium). http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R52-2010-Spiriva/Stanowisko_RK_AOTM_67_20_2010_tiotropium_Spiriva.pdf.
81. Rekomendacja AOTM w sprawie refundacji produktu SPIRIVA (tiotropium). http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R52-2010-Spiriva/R_33_2010_Spiriva_POChP.pdf.
82. Rekomendacja SMC w sprawie refundacji produktu SPIRIVA (tiotropium). https://www.scottishmedicines.org.uk/files/TiotropiumAdvice_6-12-02_.pdf.
83. Rekomendacja HAS w sprawie refundacji produktu SPIRIVA (tiotropium). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-07/spiriva_-_ct-9435.pdf.
84. Rekomendacja PBAC w sprawie refundacji produktu SPIRIVA (tiotropium). <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/pbac-recommendations-march-2002>.
85. Rekomendacja AOTM (RP) w sprawie refundacji produktu SEEBRI BREEZHALER (glikopironium). http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/251/SRP/U_35_539_131118_stanowisko_242_Seebri_Breezhaler.pdf.
86. Rekomendacja AOTM w sprawie refundacji produktu SEEBRI BREEZHALER (glicopironium). http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/251/REK/RP_163_2013_Seebri_breezhaler.pdf.
87. Rekomendacja SMC w sprawie refundacji produktu SEEBRI BREEZHALER (glicopironium). https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/glycopyrronium_Seebri_Breezhaler_FINAL_December_2012_amended_070113_for_website.pdf.
88. Rekomendacja PBAC w sprawie refundacji produktu SEEBRI BREEZHALER (glicopyronium). <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-11/glycopyrronium-psd-11-2013.pdf>.
89. Rekomendacja CADTH w sprawie refundacji produktu SEEBRI (glikopironium). http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Seebri-May-17-13.pdf.
90. Rekomendacja HAS w sprawie refundacji produktu Seebri Breezhaler (glicopironium). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-02/seebri_ct12927.pdf.
91. Rekomendacja AOTM (RP) w sprawie refundacji produktu BRETARIS GENUAIR (bromek akliidyny). <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=836>.
92. Rekomendacja AOTM w sprawie refundacji produktu BRETARIS GENUAIR (bromek akliidyny). http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/352/REK/RP_98_2014_bretaris.pdf.
93. Rekomendacja AOTM w sprawie refundacji produktu BRETARIS GENUAIR (bromek akliidyny) 2. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/352/REK/RP_99_2014_bretaris.pdf.
94. Rekomendacja SMC w sprawie refundacji produktu EKLIRA GENUAIR (bromek akliidyny). https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/aclidinium_bromide_Eklira_Genuair_FINAL_October_2012_Amended_01_11_12_for_website.pdf.
95. Rekomendacja PBAC w sprawie refundacji produktu BRETARIS GENUAIR (bromek akliidyny). <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/aclidinium-psd-03-2014.pdf>.
96. Rekomendacja CADTH w sprawie refundacji produktu Tudorza Genuair (bromek akliidyny). http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_SR0346_Tudorza%20Genuair_Ap_23_2014.pdf.
97. Rekomendacja HAS w sprawie refundacji produktu BRETARIS GENUAIR (bromek akliidyny). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-10/bretaris_genuair_ct_12549.pdf.
98. Rekomendacja HAS w sprawie refundacji produktu EKLIRA GENUAIR (bromek akliidyny). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-10/eklira_genuair_ct_12551.pdf.
99. Rekomendacja SMC w sprawie refundacji produktu ATIMOS (formoterol). https://www.scottishmedicines.org.uk/files/349_07_formoterol_AtimosModulite_Abb_Sept07.pdf.
100. Rekomendacja SMC w sprawie refundacji produktu FORMOTEROL EASYHALER (formoterol). https://www.scottishmedicines.org.uk/files/formoterol_Easyhaler_Abbr_37507.pdf.
101. Rekomendacja HAS w sprawie refundacji produktu FORADIL (formoterol). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/foradil_29022012_avis_ct10378.pdf.
102. Rekomendacja HAS w sprawie refundacji produktu ATIMOS (formoterol). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/atimos_ct_5231.pdf.
103. Rekomendacja HAS w sprawie refundacji produktu FORMOAIR (formoterol). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/formoair_ct_5232.pdf.

104. Rekomendacja HAS w sprawie refundacji produktu OXIS TURBUHALER (formeterol). <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031651.pdf>.
105. Rekomendacja AOTM (RP) w sprawie refundacji produktu ONBREZ BREEZHALER (indacaterol). http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/331/SRP/U_1_1_140107_stanowisko_1_Onbrez_Breezhaler_5909990738397_bazowe.pdf.
106. Rekomendacja AOTM (RP,2) w sprawie refundacji produktu ONBREZ BREEZHALER (indacaterol). http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/331/SRP/U_1_2_140107_stanowisko_2_Onbrez_Breezhaler_5909990738472.pdf.
107. Rekomendacja AOTM w sprawie refundacji produktu ONBREZ BREEZHALER (indacaterol). http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/331/REK/RP_1_2014_Onbrez.pdf.
108. Rekomendacja AOTM (RP) w sprawie refundacji produktu HIROBRIZ BREEZHALER (indacaterol). http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-11-2012-Hirobriz/Stanowisko_RP_AOTM_11_2012_Hirobriz_%28indacaterol%29.pdf.
109. Rekomendacja SMC w sprawie refundacji produktu ONBREZ BREEZHALER (indacaterol). https://www.scottishmedicines.org.uk/files/indacaterol_Onbrez_Breezhaler_FINAL_June_2010_for_website_Amended_041010.pdf.
110. Rekomendacja CADTH w sprawie refundacji produktu ONBREZ (indacaterol). http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Onbrez_Aug-20-12_e.pdf.
111. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania produktu ONBREZ (indacaterol). http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2011-07/Indacaterol_ONBREZ_Novartis_PSD_7-7_2011-07_FINAL.pdf.
112. Rekomendacja HAS w sprawie refundacji produktu HIROBRIZ BREEZHALER (indacaterol). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-09/hirobriz_breezhaler_ct_8861.pdf.
113. Rekomendacja HAS w sprawie refundacji produktu ONBREZ BREEZHALER (indacaterol). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/onbrez_breezhaler_-_ct_-_8861.pdf.
114. Rekomendacja HAS w sprawie refundacji produktu OSLIF BREEZHALER (indacaterol). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/oslif_breezhaler_-_ct_-_8861.pdf.
115. Rekomendacja SMC w sprawie refundacji produktu SEREVENT EVOHALER (salmeterol). https://www.scottishmedicines.org.uk/files/salmeterol_Serevent_Evohaler_292_06.pdf.
116. Rekomendacja HAS w sprawie refundacji produktu SEREVENT/SEREVENT DISKUS (salmeterol). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-03/serevent_serevent_diskus_-_ct_-_8060.pdf.
117. Rekomendacja SMC w sprawie refundacji produktu Anoro (umeclidinium/vilanterol). https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/umeclidinium_bromide_vilanterol__Anoro__FINAL_July_2_014_revised_070814_for_website.pdf.
118. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania produktu ANORO ELLIPTA (umeclidinium/vilanterol). <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/umeclidinium-vilanterol-psd-07-2014.pdf>.
119. Rekomendacja AOTM (RP) w sprawie refundacji produktu Ultibro Breezhaler (indacaterol/glicopironium). http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/080/SRP/U_23_349_140623_stanowisko_190_Ultibro_Breezhaler_w_ref.pdf.
120. Rekomendacja AOTM w sprawie refundacji produktu ULTIBRO BREEZHALER (indacaterol/glicopironium). http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/080/REK/RP_154_2014_Ultibro_breezhaler.pdf.
121. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania produktu ULTIBRO BREEZHALER (indacaterol/glicopironium). <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2014-07>.
122. Rekomendacja HAS w sprawie refundacji produktu ULTIBRO BREEZHALER (indacaterol/glicopyrronium). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-06/ultibro_breezhaler_pic_ins_avis3modifiele07052014_ct13293.pdf.
123. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania produktu BREO ELLIPTA (fluticasone furoate/vilanterol). <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/fluticasone-psd-07-2014.pdf>.
124. Rekomendacja SMC w sprawie refundacji produktu Relvar Ellipta (fluticasone furoate/vilanterol). https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/fluticasone_furoate_vilanterol__Relvar__FINAL_March_20_14_amended_14.04.14_for_websitex.pdf.
125. Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania produktu BREO ELLIPTA. http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_breo_ellipta_august_20_2014.pdf.
126. Rekomendacja SMC w sprawie refundacji produktu SERETIDE 500 ACCUHALER (fluticason/salmeterol). https://www.scottishmedicines.org.uk/files/salmeterol__Seretide__Resubmission_FINAL_DEC_08_for_websitex.pdf.

127. Rekomendacja PBAC w sprawie refundacji produktu SERETIDE/SERETIDE ACCUHALER (fluticason/salmeterol). <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2007-03/Fluticasone.pdf>.
128. Rekomendacja HAS w sprawie refundacji produktu SERETIDE DISKUS (fluticason/salmeterol). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/seretide_diskus_ct_5503.pdf.
129. Rekomendacja SMC w sprawie refundacji produktu SYMBICORT TURBOHALER (budesonid/formoterol). <https://www.scottishmedicines.org.uk/files/SymbicortTurbohaler.pdf>.
130. Rekomendacja SMC w sprawie refundacji produktu FOSTAIR (No: 976/14). https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/beclometasone_dipropionate_Fostair_Abbreviated_FINAL_June_2014_for_website.pdf.
131. Rekomendacja PBAC w sprawie refundacji produktu SYMBICORT TUBURHALER (budesonid/formoterol). http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2010-11/Budesonide_with_eformoterol_SYMBICORT_AstraZeneca_PSD_2010-11_6-3_FINAL.pdf.
132. IKAR pro. Internetowe Kompendium Analiz Refundacyjnych z Prognozowaniem. <http://ikarpro.com/>.
133. Chong J, Karner C, Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012; 9:CD009157.
134. Rejestracja produktu Anoro przez EMA. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002751/human_med_001754.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
135. Rejestracja produktu Laventair przez EMA. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003754/human_med_001756.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
136. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/56/akt.pdf.
137. Rejestracja produktu Ultibro Breezhaler przez EMA. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002679/human_med_001691.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
138. Rejestracja produktu Ulunar Breezhaler przez EMA. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003875/human_med_001758.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
139. Rejestracja produktu Xoterna Breezhaler przez EMA. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003755/human_med_001693.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
140. Rejestracja produktu Solovent w Polsce. <http://leki-informacje.pl/2011,1,rejestracje,grudzien.html>.
141. Lunn D, Thomas A, Best N, i in. WinBUGS - A Bayesian modelling framework: Concepts, structure, and extensibility. *Statistics and Computing*. 2000; 10(4):325–337.
142. Ades A, Welton E, Guobing L. Introduction to Mixed Treatment Comparisons. <http://www.bris.ac.uk/social-community-medicine/media/mpes/intro-to-mtc.pdf>.
143. Brozek J, Oxman A, Schunemann H. GRADEpro v. 3.2.2.
144. Raport ClinicalTrials.gov do badania Donohue 2013 (NCT01313650) A 24-week evaluation of GSK573719/Vilanterol (62.5/25mcg) and components in COPD (DB2113373). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01313650?term=01313650&rank=1>.
145. Raport GlaxoSmithKline do badania Donohue 2013 (DB2113373) A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113373?study_ids=DB2113373#ps.
146. Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S, i in. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respir. Med.* 2013; 107(1532-3064 (Electronic)):1538–1546.
147. Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S, i in. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD: a randomized, placebo-controlled, 24-week study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013; 187:A4275.
148. Raport GlaxoSmithKline DB2114634 A 24-week randomised, double-blind and placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 125/25 mcg and 62.5/25mcg Inhalation Powder compared with placebo Inhalation Powder delivered once-daily via a Novel Dry Powder Inhaler in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114634?study_ids=2114634#ps.
149. Raport ClinicalTrials.gov do badania DB2114634 (NCT01636713) A 24-week study to evaluate the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 125/25 mcg and 62.5/25mcg inhalation powder compared with placebo in subjects with COPD. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01636713?term=01636713&rank=1>.

150. Raport GlaxoSmithKline DB2114417 An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients with a dual bronchodilator: GSK573719/GW642444. Study. http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114417?study_ids=2114417#ps.
151. Raport ClinicalTrials.gov do badania DB2114417 An Exercise Endurance Study to Evaluate the Effects of Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients With a Dual Bronchodilator: GSK573719/GW642444. Study A. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01328444> (22.9.2014).
152. Maltais F, Singh S, Donald A, i in. Effects of a combination of vilanterol and umeclidinium on exercise endurance in subjects with COPD: Two randomised clinical trials [Abstract]. *European Respiratory Society Annual Congress, 2013 Sept 7-11, Barcelona, Spain*. 2013; 42:145s.
153. Maltais F, Singh S, Donald AC, i in. Effects of a combination of umeclidinium/vilanterol on exercise endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease: two randomized, double-blind clinical trials. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 2014; 8(6):169–181.
154. Raport GlaxoSmithKline DB2114418 An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients with a dual bronchodilator: GSK573719/GW642444. http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114418?study_ids=2114418#ps.
155. Raport ClinicalTrials.gov do badania DB2114418 An Exercise Endurance Study to Evaluate the Effects of Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients With a Dual Bronchodilator: GSK573719/GW642444. Study B. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01323660> (22.9.2014).
156. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, i in. 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(2213-2619 (Electronic)):472–486.
157. Raport GlaxoSmithKline do badania Decramer 2014a (DB2113360) A multicenter trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GW642444 and with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD. http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113360?study_ids=2113360#ps.
158. Raport ClinicalTrials.gov do badania Decramer 2014a (NCT01316900) 24-week trial comparing GSK573719/GW642444 with GW642444 and with tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01316900?term=01316900&rank=1>.
159. Raport GlaxoSmithKline do badania Decramer 2014a i 2014b (DB2116844) Meta-Analysis Results Report for DB2116844: Meta-analysis of DB2113360 and DB2113374: an integrated review of transition dyspnoea index data for Umeclidinium/Vilanterol, Umeclidinium, Vilanterol and Tiotropium over 24 Weeks in subjects with COPD. http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116844?study_ids=2116844#ps.
160. Anzueto A, Decramer M, Kaelin T, i in. The efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol compared with tiotropium or vilanterol over 24 weeks in subjects with COPD. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013; 187:A4268.
161. Raport GlaxoSmithKline do badania Decramer 2014b (DB2113374) A multi-center trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GSK573719 and with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD. http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113374?study_ids=2113374#ps.
162. Raport ClinicalTrials.gov do badania Decramer 2014b (NCT01316913) 24-week trial comparing GSK573719/GW642444 with GSK573719 and with tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01316913?term=01316913&rank=1>.
163. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, i in. Efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol compared with umeclidinium or tiotropium in COPD [Abstract]. *European Respiratory Society Annual Congress, 2013 Sept 7-11, Barcelona, Spain*. 2013; 42:751s.
164. Raport GlaxoSmithKline ZEP117115 A multicenter, trial comparing the efficacy and safety of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg once daily with Tiotropium 18 mcg once daily over 24 weeks in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/117115?study_ids=117115#ps.
165. Raport ClinicalTrials.gov do badania ZEP117115 (NCT01777334) The Purpose of This Study is to Evaluate the Spirometric Effect (Trough FEV1) of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg Once Daily Compared With Tiotropium 18 mcg Once Daily Over a 24-week Treatment Period in Subjects With COPD. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01777334?term=01777334&rank=1>.
166. Maleki-Yazdi R, Kaelin T, Richard N, i in. 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(12):1752–1760.
167. Materiały dostarczone przez Zamawiającego: Raport CSR do badania ZEP117115. A Multicenter Trial Comparing the Efficacy and Safety of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg Once Daily with Tiotropium 18 mcg Once Daily over 24 Weeks in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).
168. Raport ClinicalTrials.gov do badania DB2116134 (NCT01822899) A study to evaluate the efficacy and safety of Umeclidinium Bromide/Vilanterol compared with Fluticasone Propionate/Salmeterol over 12 weeks in

- subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01822899?term=01822899&rank=1>.
169. Raport GlaxoSmithKline DB2116134 A randomized, multi-center, double-blind, double-dummy, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium bromide/Vilanterol compared with fluticasone propionate/Salmeterol over 12 weeks in subjects with COPD. http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116134?study_ids=2116134#ps.
 170. Singh D, Worsley S, Zhu C-Q, i in. 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 [poster #290 presented at the European Respiratory Society International Congress, Munich, Germany, September 2014]. 2014;
 171. Aaron SD, Vandemheen K, Fergusson D, i in. The Canadian Optimal Therapy of COPD Trial: design, organization and patient recruitment. *Can Respir. J.* 2004; 11(1198-2241 (Print)):581–585.
 172. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, i in. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern. Med.* 2007; 146(1539-3704 (Electronic)):545–555.
 173. Kaplan A. Effects of tiotropium combined with either salmeterol or salmeterol/fluticasone in moderate to severe COPD. *Primary Care Respiratory Journal.* 2007; 16(4):258–260.
 174. Raport ClinicalTrials.gov do badania ARISE (NCT01285492). Long term safety and tolerability of QVA149 versus tiotropium in Japanese patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01285492?term=01285492&rank=1>.
 175. Asai K, Minakata Y, Hirata K, i in. QVA149 once-daily is safe and well tolerated and improves lung function and health status in Japanese patients with COPD: The ARISE study [Abstract]. *European Respiratory Society Annual Congress, 2013 Sept 7-11, Barcelona, Spain.* 2013; 42:694s.
 176. Raport Novartis do badania ARISE (CQVA149A1301). A 52-week treatment, multi-center, randomized, open label, parallel group study to assess the long term safety and tolerability of QVA149 (110 mcg indacaterol / 50 mcg glycopyrrolate o.d.) using tiotropium (18 mcg o.d.) as an active control in Japanese patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). <http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public/product.jsp?diseaseAreaID=9&productID=650>.
 177. Dahl R, Chapman KR, Rudolf M, i in. Safety and efficacy of dual bronchodilation with QVA149 in COPD patients: the ENLIGHTEN study. *Respir. Med.* 2013; 107(1532-3064 (Electronic)):1558–1567.
 178. Raport ClinicalTrials.gov do badania Dahl 2013 (NCT01120717) (ENLIGHTEN) A study to assess the long-term safety of QVA149 (ENLIGHTEN). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01120717?term=nct01120717&rank=1>.
 179. Raport Novartis do badania Dahl 2013 (CQVA149A2307) (ENLIGHTEN) A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study, to assess the long term safety of 52 weeks treatment with QVA149 (110ug indacaterol / 50ug glycopyrrolate) in patients with moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). <http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public/product.jsp?diseaseAreaID=9&productID=650>.
 180. Dahl R, Chapman K, Rudolf M, i in. QVA149 once daily provides significant improvements in lung function over 1 year in patients with COPD: the Enlighten study [Abstract]. *Thorax.* 2012; 67:A146.
 181. Dahl R, Chapman K, Rudolf M, i in. QVA149 administered once daily provides significant improvements in lung function over 1 year in patients with COPD: The ENLIGHTEN study [Abstract]. *European respiratory journal.* 2012; 40:529s.
 182. Mahler DA, D'Urzo A, Bateman ED, i in. 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(1468-3296 (Electronic)):781–788.
 183. 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: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* 2012; 9:441.
 184. Raport ClinicalTrials.gov do badania Mahler 2012 (NCT00846586) (INTRUST-1 / INTRUST-2) Efficacy and Safety of Indacaterol Plus Tiotropium Versus Tiotropium Alone in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (INTRUST1). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00846586?term=NCT00846586&rank=1>.
 185. Raport ClinicalTrials.gov do badania Mahler 2012 (NCT00877383) (INTRUST-1 / INTRUST-2) Efficacy and Safety of Indacaterol Plus Tiotropium Versus Tiotropium Alone in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (INTRUST2). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00877383?term=00877383&rank=1>.
 186. Mahler A, D'Urzo A, Peckitt C, i in. Combining Once-Daily Bronchodilators In COPD: Indacaterol Plus Tiotropium Versus Tiotropium Alone [Abstract]. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2011; 183:A1591.

187. Raport Novartis do badania Mahler 2012 (CQAB149B2341) (INTRUST-1 / INTRUST-2) A randomized, double-blind, controlled, parallel group, 12-week treatment study to compare the efficacy and safety of the combination of indacaterol 150 µg once daily with open label tiotropium 18 µg once daily versus open label tiotropium 18 µg once daily in patients with moderate-to severe chronic obstructive pulmonary disease. <http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public/product.jsp?productID=203&diseaseAreaID=9>.
188. Raport Novartis do badania Mahler 2012 (CQAB149B2351) (INTRUST-1 / INTRUST-2) A randomized, double-blind, controlled, parallel group, 12-week treatment study to compare the efficacy and safety of the combination of indacaterol 150 µg once daily with open label tiotropium 18 µg once daily versus open label tiotropium 18 µg once daily in patients with moderate-to severe chronic obstructive pulmonary disease. <http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public/product.jsp?productID=203&diseaseAreaID=9>.
189. Raport ClinicalTrials.gov NCT01574651 (QUANTIFY) The effect of QVA149 on health related quality of life in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (QUANTIFY). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01574651?term=01574651&rank=1>.
190. Korn S, Gebner C, Schurmann W, i in. Once-Daily Qva149 Improves Dyspnea, Quality Of Life And Reduces The Rate Of Exacerbations Compared To Tiotropium Plus Formoterol In COPD Patients: The Quantify Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 189:A5982.
191. Gessner C, Korn S, Schurmann W, i in. Once-daily QVA149 improves lung function and dyspnoea compared with tiotropium plus formoterol: The QUANTIFY study. *European Respiratory Journal*. 2014; 44(Suppl 58):P899.
192. Raport Novartis do badania Bateman 2013 (CQVA149A2303) (SHINE) A 26-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, parallel-group, placebo and active controlled (open label) study to assess the efficacy, safety and tolerability of QVA149 (110/50 µg q.d.) in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). <http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public/product.jsp?diseaseAreaID=9&productID=650>.
193. Raport ClinicalTrials.gov do badania Bateman 2013 (NCT01202188)(SHINE) A study to assess the efficacy, safety and tolerability of once-daily (q.d.) QVA149 in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (SHINE). <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01202188>.
194. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, i in. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J*. 2013; 42(1399-3003 (Electronic)):1484–1494.
195. Bateman ED, Welte T, Hashimoto S, i in. 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; 187:A4263.
196. Welte T, Barnes N, Nagase T, i in. QVA149 once daily is safe and well tolerated in patients with COPD: The SHINE Study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013; 187:A1478.
197. Bateman E, Ferguson GT, Barnes N, i in. Benefits of dual bronchodilation with QVA149 once daily versus placebo, indacaterol, NVA237 and tiotropium in patients with COPD: The SHINE study [Abstract]. *European respiratory journal*. 2012; 40:509s.
198. Frith P, Thompson P, Wark P, i in. Benefits of dual bronchodilation with QVA149 once daily versus placebo, indacaterol, NVA237 and tiotropium in patients with COPD: the Shine study [Abstract]. *Respirology*. 2013; 18:20.
199. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, i in. 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(2213-2600 (Print)):199–209.
200. Raport Clinical Trials do badania Wedzicha 2013 (NCT01120691) (SPARK) Effect of QVA149 versus NVA237 and tiotropium on chronic obstructive pulmonary disorder (COPD) exacerbations (SPARK). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01120691?term=01120691&rank=1>.
201. Raport Novartis do badania Wedzicha 2013 (CQVA149A2304) (SPARK) A 64-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, parallel-group, active controlled study to evaluate the effect of QVA149 (110/50 µg q.d.) vs NVA237 (50 µg q.d.) and open-label tiotropium (18 µg q.d.) on COPD exacerbations in patients with severe to very severe chronic obstructive pulmonary disease. <http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public/product.jsp?diseaseAreaID=9&productID=650>.
202. Decramer M, Wedzicha JA, Ficker JH, i in. 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 [Abstract]. *European Respiratory Society Annual Congress, 2013 Sept 7-11, Barcelona, Spain*. 2013; 42:143s.
203. Decramer M, Wedzicha JA, Ficker J, i in. Once-daily QVA149 improves health-related quality of life in patients with severe to very severe COPD: the Spark study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013; 187:A4257.

204. Decramer M, Wedzicha JA, Sandstrom T, i in. Safety and tolerability of QVA149, glycopyrronium and tiotropium in patients with severe to very severe COPD: the Spark study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013; 187:A1479.
205. Ficker JH, Wedzicha JA, Decramer M, i in. QVA149 reduces COPD exacerbation rate in various subgroups of patients: The SPARK study [Abstract]. *European Respiratory Society Annual Congress, 2013 Sept 7-11, Barcelona, Spain*. 2013; 42:3s.
206. Wedzicha J, Ficker J, Niewohner D, i in. 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(3_MeetingAbstracts):406A.
207. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker J, i in. Dual bronchodilation with QVA149 reduces COPD exacerbations: the Spark study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013; 187:A2428.
208. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, i in. 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 [Abstract]. *European Respiratory Society Annual Congress, 2013 Sept 7-11, Barcelona, Spain*. 2013; 42:3s.
209. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker J, i in. Efficacy and safety of QVA149 versus glycopyrronium and tiotropium in severe to very severe COPD: the Spark study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013; 187:A2429.
210. Wedzicha J, Ficker J, FowlerTaylor A, i in. 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(3_MeetingAbstracts):427A.
211. Ficker J, Wedzicha J, Taylor AF, i in. QVA149 improves lung function and reduces exacerbations compared with tiotropium in patients with severe-to-very severe COPD: The spark study. *Chest*. 2014; 145(3_MeetingAbstracts):410A.
212. Ficker JH, Wedzicha JA, Decramer M, i in. QVA149 improves lung function and reduces exacerbations compared to tiotropium in patients with severe-to-very severe COPD: The SPARK study [Abstract]. *European Respiratory Society Annual Congress, 2013 Sept 7-11, Barcelona, Spain*. 2013; 42:751s.
213. Banerji D, Fedele M, Chen H. Once-daily dual bronchodilation with QVA149 reduces COPD exacerbations: Results from the ignite program. *Chest*. 2014; 145(3_MeetingAbstracts):403A.
214. Mezzi K, Wedzicha J, Decramer M, i in. QVA149 Provides Greater Improvement In Patient Reported Symptom Scores Compared To Glycopyrronium And Tiotropium In Patients With Severe To Very Severe Copd: The Spark Study [abstract No. PO005-Fri]. 2014;
215. Tashkin DP, Pearle J, Iezzoni D, i in. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *COPD*. 2009; 6(1541-2563 (Electronic)):17–25.
216. Tashkin DP, Pearle JL, Varghese S. Improvement of lung function with coadministered formoterol and tiotropium, regardless of smoking status in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Abstract]. *Chest*. 2008; 134:103002s.
217. Tashkin DP, Varghese ST. Combined treatment with formoterol and tiotropium is more efficacious than treatment with tiotropium alone in patients with chronic obstructive pulmonary disease, regardless of smoking status, inhaled corticosteroid use, baseline severity, or gender. *Pulm.Pharmacol Ther*. 2011; 24(1522-9629 (Electronic)):147–152.
218. 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; 132:529a.
219. 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; 119:S4.
220. 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*. 2008;A647.
221. Vogelmeier C, Kardos P, Harari S, i in. Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study. *Respir.Med*. 2008; 102(1532-3064 (Electronic)):1511–1520.
222. Arievidh H, Potena A, Fonay K, i in. Formoterol given either alone or together with tiotropium reduces the rate of exacerbations in stable COPD patients [Abstract]. *European respiratory journal*. 2006; 28:440s.
223. Vogelmeier CF, Harari SA, Fonay K, i in. Formoterol and tiotropium both improve lung function in stable COPD patients with some additional benefit when given together [Abstract]. *European respiratory journal*. 2006; 28:429s.
224. Raport Novartis do badania Vogelmeier 2008 (CFOR258F2402). A 26-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, double dummy, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of QVA149 compared to fluticasone/salmeterol in patients with moderate to severe chronic obstructive

- pulmonary disease.
<http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/displayFile.do?trialResult=8143>.
225. Jahnz-Różyk K, Targowski T, From S, i in. [Costs of chronic obstructive pulmonary disease in patients treated in ambulatory care in Poland]. *Pneumonologia i alergologia polska*. 2011; 79(5):337–342.
 226. Rand CS. Patient adherence with COPD therapy. *European Respiratory Review*. 2005; 14(96):97–101.
 227. Ramsey SD. Suboptimal medical therapy in COPD: exploring the causes and consequences. *Chest*. 2000; 117(2 Suppl):33S–7S.
 228. Jasińska M, Kurczewska U, Orszulak-Michalak D. Zjawisko non-adherence w procesie opieki farmaceutycznej. *Farm Pol*. 2009; 65(11):765–771.
 229. Riley J, Tabberer M, Richard N, i in. Use of a new dry powder inhaler to deliver umeclidinium/vilanterol in the treatment of COPD [poster P4145]. https://www.ersnetsecure.org/public/prg_congres.abstract?ww_i_presentation=63459.
 230. Svendsater H, Dale P, Garrill K, i in. Qualitative assessment of attributes and ease of use of the ELLIPTA™ dry powder inhaler for delivery of maintenance therapy for asthma and COPD. *BMC pulmonary medicine*. 2013; 13:72.
 231. Svendsater H, Jacques L, Goldfrad C, i in. Ease of use of a two-strip dry powder inhaler (DPI) to deliver fluticasone furoate/vilanterol (FF/VI) and FF alone in asthma [Poster No. P701 presented at the European Respiratory Society Annual Congress, Barcelona, Spain, 7–11 September 2013]. 2013;
 232. Woepse M, Dale P, Garrill K, i in. Qualitative assessment of a new twin-strip dry powder inhaler (DPI) for asthma and COPD [Poster No. B29]. 2013;
 233. Alert FDA. Public Health Advisory: Important Information on the Correct Use of Spiriva and Foradil Capsules. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm078572.htm>.
 234. Alert FDA. Tiotropium (marketed as Spiriva HandiHaler). <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm095076.htm>.
 235. Alert FDA (Spiriva). Early Communication about an Ongoing Safety Review of Tiotropium (marketed as Spiriva HandiHaler). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm070651.htm>.
 236. Alert FDA. Follow-Up to the October 2008 Updated Early Communication about an Ongoing Safety Review of Tiotropium (marketed as Spiriva HandiHaler). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm197429.htm>.
 237. Alert FDA. Advair Diskus (fluticasone propionate and salmeterol inhalation powder). <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm153269.htm>.
 238. Alert FDA. Important revisions to prescribing information for Serevent® (salmeterol xinafoate) and Advair Diskus® (fluticasone propionate and salmeterol inhalation powder). <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM168405.pdf>.
 239. Alert FDA. Advair Diskus (fluticasone propionate & salmeterol inhalation powder). <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm150571.htm>.
 240. Alert FDA. Public Health Advisory: Update on Serevent Diskus (salmeterol xinafoate inhalation powder), Advair Diskus (fluticasone propionate & salmeterol inhalation powder), Foradil Aerolizer (formoterol fumarate inhalation powder). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm162678.htm>.
 241. Alert MHRA. Seretide 250 Evohaler PL 10949/0339. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/is-md/documents/websiteresources/con046566.pdf>.
 242. Donohue JF, Niewoehner D, Brooks J, i in. Safety and tolerability of once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg and umeclidinium 125 mcg in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from a 52-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Respiratory Research*. 2014; 15:78.
 243. Raport GlaxoSmithKline do badania Donohue 2014 (DB2113359). A 52 week Study to Evaluate the Safety and Tolerability of GSK573719/GW642444 125mcg once-daily alone and in combination with GW642444 25mcg once-daily via novel Dry Powder Inhaler (nDPI) in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113359?study_ids=113359#ps.
 244. Raport ClinicalTrials.gov do badania Donohue 2014 (NCT01316887). A 52-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Tolerability of GSK573719/GW642444 and GSK573719 in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (COPD nDPI). <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01316887>.

245. Raport GlaxoSmithKline do badania DB2115362. A 52-week, Multi-centre, Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of GSK573719 125 mcg once-daily in combination with GW642444 25 mcg once-daily via novel Dry Powder Inhaler (nDPI) in Japanese Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115362#ps>.
246. Raport ClinicalTrials.gov do badania DB2115362 (NCT01376388). Long-term Safety Study for GSK573719/GW642444 in Japanese. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01376388>.
247. World Health Organization. Burden of COPD. <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/>.
248. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, i in. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *The European Respiratory Journal*. 2006; 28(6):1245–1257.
249. Kliber A, Lynd LD, Sin DD. The effects of long-acting bronchodilators on total mortality in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research*. 2010; 11:56.
250. Worth H, Chung KF, Felper JM, i in. Cardio- and cerebrovascular safety of indacaterol vs formoterol, salmeterol, tiotropium and placebo in COPD. *Respiratory Medicine*. 2011; 105(4):571–579.
251. Celli B, Decramer M, Leimer I, i in. Cardiovascular safety of tiotropium in patients with COPD. *Chest*. 2010; 137(1):20–30.
252. Nasiłowski J. Wpływ tlenoterapii na tolerancję wysiłku u chorych na przewlekłe choroby płuc. Benefits of oxygen on exercise performance in patients with chronic lung diseases. *Pneumonologia i Alergologia Polska*. 2013; 81(3):259–266.
253. Huisman E, Cockle S, Puneekar Y. Comparative assessment of umeclidinium/vilanterol (UMEC/VI) combination therapy among symptomatic COPD patients [poster #894 presented at the European Respiratory Society International Congress, Munich, Germany, September 2014]. 2014;
254. Rodrigo GJ, Plaza V. Efficacy and Safety of a Fixed-Dose Combination of Indacaterol and Glycopyrronium for the Treatment of COPD: A Systematic Review. *Chest*. 2014; 146(2):309–317.
255. Rodrigo GJ, Plaza V, Castro-Rodríguez JA. Comparison of three combined pharmacological approaches with tiotropium monotherapy in stable moderate to severe COPD: a systematic review. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2012; 25(1):40–47.
256. Mills EJ, Druyts E, Ghement I, i in. Pharmacotherapies for chronic obstructive pulmonary disease: a multiple treatment comparison meta-analysis. *Clinical Epidemiology*. 2011; 3:107–129.
257. Ulrik CS. Clinical benefit of fixed-dose dual bronchodilation with glycopyrronium and indacaterol once daily in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Int J Chron.Obstruct.Pulmon.Dis*. 2014; 9(1178-2005 (Electronic)):331–338.
258. Karner C, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012.
259. Raport GlaxoSmithKline do badania HZA106827. A randomised, double-blind, placebo-controlled (with rescue medication), parallel group multi-centre study of fluticasone furoate/GW642444 inhalation powder and fluticasone furoate inhalation powder alone in the treatment of persistent asthma in adults and adolescents. <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files2/2c3c5f10-b18a-49a5-b82f-559a6569158b>.
260. Raport ClinicalTrials.gov do badania HZA106827 (NCT01165138). Efficacy/safety study of fluticasone furoate/vilanterol (GW642444) in adult and adolescent asthmatics. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01165138>.
261. Raport GlaxoSmithKline do badania Kerwin 2013 (HZC112206). A 24-week study to evaluate the efficacy and safety of fluticasone furoate (FF)/GW642444 inhalation powder and the individual components delivered once daily (am) via a novel dry powder inhaler compared with placebo in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112206#rs>.
262. Raport ClinicalTrials.gov do badania Kerwin 2013 (NCT01053988). A 6-month study to evaluate the efficacy and safety of fluticasone furoate (FF)/GW642444 inhalation powder in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01053988>.
263. Raport GlaxoSmithKline do badania Martinez 2013 (HZC112207). A 24-week study to evaluate the efficacy and safety of fluticasone furoate (FF)/GW642444 inhalation powder and the individual components delivered once daily (am) via a novel dry powder inhaler compared with placebo in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112207#rs>.
264. Raport ClinicalTrials.gov do badania Martinez 2013 (NCT01054885). Efficacy and safety study of fluticasone furoate (FF)/GW642444 inhalation powder and the individual components in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01054885>.
265. Kerwin EM, Scott-Wilson C, Sanford L, i in. A randomised trial of fluticasone furoate/vilanterol (50/25 µg; 100/25 µg) on lung function in COPD. *Respiratory Medicine*. 2013; 107(4):560–569.
266. Horne R. Compliance, adherence, and concordance: implications for asthma treatment. *Chest*. 2006; 130(1 Suppl):65S–72S.
267. WHO. Disease-specific review (section III); Asthma (chapter VII) *Adherence to long-term therapies*. Switzerland 2003.

268. Uchwała nr 238 Rady Ministrów z dnia 24 grudnia 2013 r. w sprawie przyjęcia dokumentu Założenia Długofalowej Polityki Senioralnej w Polsce na lata 2014-2020. http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCwQFjAA&url=http%3A%2F%2Ffisap.sejm.gov.pl%2FDownload%3Bjsessionid%3D46DFEC3C65E72CB5E37AB78AB413D50F%3Fid%3DWMP20140000118%26type%3D2&ei=yqgVU_nLJqiVywPVnoGgDQ&usg=AFQjCNHdVX5oicUxaqU2hZ7OLrOqz7X-Ag&sig2=SSa0v5_qpL8pT1tZnmE3KQ&bv=bv.62286460,d.bGQ&cad=rja.

18. SPIS TABEL

Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	19
Tabela 2.	Częstość POChP wraz ze stopniem zaawansowania choroby w próbcie w badaniu Maciejewski 2008 [12].....	21
Tabela 3.	Liczba osób w Polsce powyżej 40 roku życia wg GUS (stan w dniu 30 XII 2013 [14])	22
Tabela 4.	Szacowana wielkość populacji docelowej POChP na podstawie badania Maciejewski 2008 [12].....	22
Tabela 5.	Wyniki badania Siatkowska 2010 [13].....	22
Tabela 6.	Oszacowana wielkość populacji POChP w Polsce na podstawie publikacji Siatkowska 2010 i danych GUS [13, 14].....	22
Tabela 7.	Wielkość populacji POChP w Polsce.....	23
Tabela 8.	Charakterystyka ciężkości POChP – Maciejewski 2008 [12].....	24
Tabela 9.	Liczba pacjentów dla klasyfikacji w skali mMRC i liczby zaostrzeń w zależności od stopnia zaawansowania choroby wg GOLD 2010 – Rubinsztajn 2013 [15].....	24
Tabela 10.	Udział pacjentów w każdej z kategorii zgodnie z klasyfikacją GOLD	25
Tabela 11.	Przyjęty w analizie podział POChP ze względu na kategorie	25
Tabela 12.	Wielkość oraz wskaźnik rozpowszechnienia populacji docelowej analizy na podstawie dwóch analizowanych źródeł.....	26
Tabela 13.	Klasyfikacja stopnia ograniczenia przepływu powietrza w POChP według GOLD 2013 [17]	28
Tabela 14.	Różnicowanie POChP i astmy [5, 17].....	28
Tabela 15.	Charakterystyka stopnia nasilenia POChP według wartości poszczególnych parametrów spirometrycznych [5, 17]	29
Tabela 16.	Najczęściej stosowane grupy leków w leczeniu stabilnej postaci POChP [5, 17].....	30
Tabela 17.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w POChP	34
Tabela 18.	Zestawienie zaleceń terapeutycznych wytycznych praktyki klinicznej w zależności od kategorii POChP [3, 7, 19, 29, 30].....	36
Tabela 19.	Preparaty wchodzące w skład poszczególnych grup leków zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej dotyczące POChP [3, 7, 19, 29, 30]	37
Tabela 20.	Zestawienie produktów leczniczych zarejestrowanych do leczenia POChP w Polsce (stan na 31 listopada 2014 r.) [31, 35, 32–34, 36–74].....	38
Tabela 21.	Status refundacyjny preparatów LAMA, LABA, LAMA/LABA, ICS/LABA zarejestrowanych w Polsce w leczeniu POChP (Stan na 3 listopada 2014 r.) [32–79].....	39
Tabela 22.	Podsumowanie rekomendacji finansowych wydanych przez AOTM oraz zagraniczne agencje HTA	40
Tabela 23.	Szczegółowy opis rekomendacji finansowych wydanych przez agencje HTA.....	42
Tabela 24.	Zestawienie preparatów objętych refundacją ze środków publicznych w zależności od wskazania	46
Tabela 25.	Podsumowanie wyboru komparatorów.....	50
Tabela 26.	Dawkowanie interwencji i wybranych komparatorów w POChP	51
Tabela 27.	Słowa kluczowe użyte do przeszukania baz informacji medycznej	62
Tabela 28.	Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej	68
Tabela 29.	Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań włączonych do analizy klinicznej	72
Tabela 30.	Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji badań włączonych do analizy klinicznej.....	74
Tabela 31.	Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki interwencji w badaniach włączonych do analizy klinicznej dla POChP.....	77
Tabela 32.	Dostępność poszczególnych punktów końcowych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej w okresie 12 (+4) i 24 (±4) tygodnie	80
Tabela 33.	Dostępność poszczególnych punktów końcowych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej w okresie 24 (±4) tygodnie.....	81

Tabela 34.	Podsumowanie informacji dotyczących charakterystyki wyjściowej populacji w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim metodą MTC	82
Tabela 35.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO (10) w odniesieniu do czynności płuc (dane ciągłe; OI: 12 tyg.).....	84
Tabela 36.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO (10) w odniesieniu do czynności płuc (dane ciągłe; OI: 24 tyg.).....	85
Tabela 37.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO (10) w odniesieniu do efektu bronchodylatacyjnego (OI: 24 tyg.).....	86
Tabela 38.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO (10) w odniesieniu do czasu potrzebnego do osiągnięcia efektu bronchodylatacyjnego.....	87
Tabela 39.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO (10) w odniesieniu do jakości życia (dane ciągłe; OI: 12 tyg.).....	87
Tabela 40.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO (10) w odniesieniu do jakości życia (dane ciągłe; OI: 24 tyg.).....	88
Tabela 41.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO (10) w odniesieniu do jakości życia (dane dychotomiczne; OI: 24 tyg.).....	88
Tabela 42.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO (10) w odniesieniu do kontroli objawów choroby (dane ciągłe)	89
Tabela 43.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO (10) w odniesieniu do kontroli objawów choroby (dane dychotomiczne).....	90
Tabela 44.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO (10) w odniesieniu do czasu trwania zaostrzenia (dane ciągłe)	91
Tabela 45.	Wyniki analizy klinicznej na podstawie badania Maleki-Yazdi 2014 - ZEP117115 dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO (10) w odniesieniu do szczegółowych danych nt. zaostrzeń POChP (dane dychotomiczne)	91
Tabela 46.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO (10) w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem (dane dychotomiczne)	92
Tabela 47.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO (10) w odniesieniu do czasu do zdarzeń niepożądanych ogółem po leczeniu (dane dychotomiczne)	93
Tabela 48.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO (10) w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AE ^{ab} (dane dychotomiczne)	95
Tabela 49.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO (10) w odniesieniu do parametrów życiowych (dane dychotomiczne).....	98
Tabela 50.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs FP/SAL(1000/100) w odniesieniu do czynności płuc (dane ciągłe)	99
Tabela 51.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs FP/SAL(1000/100) w odniesieniu do efektu bronchodylatacyjnego (dane dychotomiczne)	100
Tabela 52.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs FP/SAL(1000/100) w odniesieniu do czasu potrzebnego do osiągnięcia efektu bronchodylatacyjnego (dane ciągłe)	100
Tabela 53.	Wyniki analizy klinicznej badania dla porównania UMEC/VI (55/22) vs FP/SAL (1000/100) w odniesieniu do jakości życia (dane dychotomiczne)	100
Tabela 54.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs FP/SAL (1000/100) w odniesieniu do kontroli objawów choroby (dane ciągłe)	101
Tabela 55.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs FP/SAL (1000/100) w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem (dane dychotomiczne)	101
Tabela 56.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs FP/SAL (1000/100) w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AE ^a (dane dychotomiczne).....	102
Tabela 57.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs FP/SAL (1000/100) w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj SAE (dane dychotomiczne)	103
Tabela 58.	Wyniki porównania pośredniego UMEC/VI vs LABA + LAMA w odniesieniu do czynności płuc	104
Tabela 59.	Wyniki porównania pośredniego UMEC/VI vs LABA + LAMA w odniesieniu do jakości życia.....	104
Tabela 60.	Wyniki porównania pośredniego UMEC/VI vs LABA + LAMA w odniesieniu do kontroli objawów choroby (cz. I)	105
Tabela 61.	Wyniki porównania pośredniego UMEC/VI vs LABA + LAMA w odniesieniu do kontroli objawów choroby (cz. II)	105

Tabela 62.	Wyniki porównania pośredniego UMEC/VI vs LABA + LAMA w odniesieniu AE ogółem	106
Tabela 63.	Wyniki porównania pośredniego UMEC/VI vs LABA + LAMA w odniesieniu szczegółowych AE (cz. I)	106
Tabela 64.	Wyniki porównania pośredniego UMEC/VI vs LABA + LAMA w odniesieniu szczegółowych AE (cz. II)	106
Tabela 65.	Wyniki porównania pośredniego UMEC/VI vs LABA + LAMA w odniesieniu szczegółowych AE (cz. III)	107
Tabela 66.	Wyniki porównania pośredniego UMEC/VI vs LABA + LAMA w odniesieniu szczegółowych AE (cz. IV)	107
Tabela 67.	Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI z wybranymi komparatorami w populacji z POChP	107
Tabela 68.	Charakterystyka badań dotyczących oceny inhalatora Elipta przez pacjentów z astmą i POChP	110
Tabela 69.	Ocena inhalatora Elipta w populacji pacjentów z astmą oraz pacjentów z POChP na podstawie badań Svedsater 2013b oraz Riley 2013	111
Tabela 70.	Poprawność użycia inhalatora Elipta w populacji pacjentów z astmą oraz pacjentów z POChP na podstawie badań Svedsater 2013b oraz Riley 2013	112
Tabela 71.	Odsetek pacjentów preferujących inhalator Elipta względem innych inhalatorów na podstawie badania Svedsater 2013a	113
Tabela 72.	Odsetek pacjentów preferujących inhalator Elipta względem innych inhalatorów na podstawie badań Decramer 2014 oraz Maleki-Yazdi 2014 – ZEP117115	114
Tabela 73.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL dla ocenianej interwencji i komparatorów	118
Tabela 74.	Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla UMEC/VI (110/22) na podstawie badań długookresowych (n/N (%)) oraz liczba zdarzeń związanych z terapią [n _z], o ile je raportowano	123
Tabela 75.	Ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych dla UMEC/VI (110/22) na podstawie badań długookresowych (n (%)) oraz liczba zdarzeń związanych z terapią [n _z], o ile je raportowano	125
Tabela 76.	Ryzyko wystąpienia nieprawidłowości w badaniach kardiologicznych dla UMEC/VI (110/22) na podstawie badań długookresowych (n/N (%))	125
Tabela 77.	Surowy EDR w populacji z POChP w porównaniu z populacją bez POChP na podstawie NHANES III [28]	128
Tabela 78.	Względne ryzyko zgonu dla porównania LABA lub LAMA vs PLC na podstawie pracy Kliber 2010 [249]	130
Tabela 79.	Względne ryzyko zgonu i zgonu z przyczyn kardiologicznych i naczyniowych dla porównania TIO vs PLC na podstawie pracy Celli 2010 [251]	131
Tabela 80.	Najważniejsze wyniki badań dotyczące skuteczności dla porównania UMEC/VI (55/22) vs PLC w badaniach Maltais 2014a - DB2114417 i Maltais 2014b - DB2114418	133
Tabela 81.	Najważniejsze wyniki badań dotyczące bezpieczeństwa dla porównania UMEC/VI (55/22) vs PLC w badaniach Maltais 2014a - DB2114417 i Maltais 2014b - DB2114418	134
Tabela 82.	Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych	137
Tabela 83.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej	147

19. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1.	Średnie rozpowszechnienie preparatów z grupy LABA w Polsce, niezależnie od wskazania, w okresie od lipca 2013 do czerwca 2014 r., na podstawie aplikacji IkarPro.....	47
Wykres 2.	Średnie rozpowszechnienie preparatów z grupy ICS/LABA w Polsce, niezależnie od wskazania, w okresie od lipca 2013 do czerwca 2014 r., na podstawie aplikacji IkarPro (ŚREDNIA i WYSOKA dawka łącznie).....	48
Wykres 3.	Ocena inhalatora Elipta w populacji pacjentów z astmą oraz pacjentów z POChP na podstawie badania Svedsater 2013a	111
Wykres 4.	Ryzyko wystąpienia nieprawidłowości w badaniu elektrokardiologicznym dla UMEC/VI na podstawie badań długookresowych	126
Wykres 5.	Oczekiwana długość życia dla mężczyzn w wieku 65 lat ze stratyfikacją ze względu na stopień zaawansowania choroby i status palenia papierosów	128
Wykres 6.	Oczekiwana długość życia dla kobiet w wieku 65 lat ze stratyfikacją ze względu na stopień zaawansowania choroby i status palenia papierosów.....	128

20. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA.....	69
Rysunek 2. Diagram potencjalnych przejść pomiędzy interwencjami dla OI wynoszącego 12 (+4) tyg.	75
Rysunek 3. Diagram potencjalnych przejść pomiędzy interwencjami dla OI wynoszącego 24 (\pm 4) tyg.	75
Rysunek 4. Inhalator Anoro Elipta	115
Rysunek 5. Predefiniowana relacja hierarchii dla badania Maltais 2014a – DB2114417	135
Rysunek 6. Predefiniowana relacja hierarchii dla badania Maltais 2014b - DB2114418	135