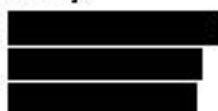


**Trimbow<sup>®</sup> (beklometazon dipropionianu  
+ formoterol fumaranu dwuwodny +  
glikopironium) w leczeniu  
umiarkowanej lub ciężkiej POChP**

*Analiza efektywności klinicznej*

Warszawa, czerwiec 2018

**Autorzy****Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel/fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

**Zamawiający**

Chiesi Poland Sp. z o.o.  
Al. Jerozolimskie 134, 02-305 Warszawa, Polska  
Tel. +48 22 620 14 21  
Fax +48 22 6 52 37 79  
[info-pl@chiesi.com](mailto:info-pl@chiesi.com)

**Konflikt interesów**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Chiesi Polska Sp. z o.o.

**Informacje dodatkowe**

Dokument stanowi część dossier refundacyjnego.

# Spis treści

<b>Wykaz skrótów i akronimów</b> .....	<b>4</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>6</b>
<b>1 Cel pracy</b> .....	<b>9</b>
<b>2 Metodyka</b> .....	<b>10</b>
2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych .....	10
2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia .....	10
2.3 Strategia ekstrakcji danych .....	13
2.4 Ocena jakości informacji .....	14
2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne) .....	14
2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne) .....	14
<b>3 Wyniki przeglądu systematycznego</b> .....	<b>15</b>
3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórných .....	15
3.1.1 Opracowania pierwotne .....	15
3.1.2 Badania efektywności praktycznej .....	16
3.1.3 Opracowania wtórne .....	17
3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych .....	19
3.3 Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy .....	19
3.4 Ocena jakości informacji .....	21
3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	22
<b>4 Analiza wyników badań pierwotnych</b> .....	<b>23</b>
4.1 Skuteczność leczenia .....	23
4.1.1 Badanie TRILOGY .....	23
4.1.2 Badanie TRIBUTE .....	26
4.1.3 Badanie TRINITY .....	28
4.1.4 Badanie TRISTAR .....	29
4.2 Profil bezpieczeństwa .....	30
4.2.1 Badanie TRILOGY .....	30
4.2.2 Badanie TRIBUTE .....	32
4.2.3 Badanie TRINITY .....	34
4.2.4 Badanie TRISTAR .....	36
<b>5 Poszerzona analiza bezpieczeństwa</b> .....	<b>37</b>
<b>6 Analiza wyników efektywności praktycznej</b> .....	<b>38</b>
<b>7 Podsumowanie, dyskusja i ograniczenia</b> .....	<b>39</b>
7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki .....	39
7.2 Zidentyfikowane ograniczenia .....	42
7.2.1 Ograniczenia analizy .....	42

---

7.2.2	Ograniczenia dostępnych danych	43
7.3	Wyniki innych analiz	43
7.4	Siła dowodów	43
<b>8</b>	<b>Wnioski</b>	<b>44</b>
<b>Aneks 1.</b>	<b>Strategia przeszukiwania baz danych</b>	<b>45</b>
<b>Aneks 2.</b>	<b>Prace włączone do opracowania</b>	<b>47</b>
	Badania pierwotne	47
	Badania efektywności praktycznej	48
	Opracowania wtórne	48
<b>Aneks 3.</b>	<b>Prace wykluczone z opracowania</b>	<b>49</b>
	Badania pierwotne	49
	Badania efektywności praktycznej	49
	Opracowania wtórne	49
<b>Aneks 4.</b>	<b>Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych</b>	<b>50</b>
	clinicaltrials.gov	50
	clinicaltrialsregister.eu	50
<b>Aneks 5.</b>	<b>Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych</b>	<b>52</b>
<b>Aneks 6.</b>	<b>Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych</b>	<b>55</b>
<b>Aneks 7.</b>	<b>Przyczyny nieukończenia badania</b>	<b>56</b>
<b>Aneks 8.</b>	<b>Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania</b>	<b>57</b>
<b>Aneks 9.</b>	<b>Podsumowanie metodyki badań</b>	<b>59</b>
<b>Aneks 10.</b>	<b>Ocena ryzyka błędu systematycznego</b>	<b>60</b>
<b>Aneks 11.</b>	<b>Formularze ekstrakcji danych</b>	<b>62</b>
<b>Aneks 12.</b>	<b>Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne</b>	<b>63</b>
	<b>Spis rysunków</b>	<b>64</b>
	<b>Spis tabel</b>	<b>65</b>
	<b>Bibliografia</b>	<b>67</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

<b>ADR</b>	niepożądana reakcja na lek (ang. <i>adverse drug reaction</i> )
<b>AE</b>	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )
<b>AOTMT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APD</b>	Analiza Problemu Decyzyjnego
<b>BDI</b>	Baseline Dyspnea Index
<b>BDP</b>	beklometazon dipropionianu
<b>CAT</b>	test oceniający POChP (ang. <i>COPD Assessment Test</i> )
<b>ChPL</b>	charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>COPD</b>	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
<b>E-RS</b>	Evaluating Respiratory Symptoms lub EXACT - Respiratory Symptoms
<b>FEV<sub>1</sub></b>	wymuszona objętość wydechowa w ciągu 1 sekundy (ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i> )
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC</b>	wymuszona objętość wydechowa w ciągu 1 sekundy/natężona pojemność życiowa; indeks Tiffeneau-Pinelli (ang. <i>forced expiratory volume in 1 second/forced vital capacity; Tiffeneau-Pinelli index</i> )
<b>FF</b>	fomoterol fumaranu dwuwodnego
<b>FLF</b>	flutykazon
<b>FVC</b>	natężona pojemność życiowa (ang. <i>forced vital capacity</i> )
<b>GB</b>	glikopironium
<b>GOLD</b>	Global initiative for chronic obstructive lung disease
<b>HR</b>	ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i> )
<b>IC</b>	zdolność wdychowa (ang. <i>inspiratory capacity</i> )
<b>ICS</b>	kortykosteroidy wziewne (ang. <i>inhaled corticosteroids</i> )
<b>ITT</b>	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i> )
<b>LABA</b>	długo działające agonisty beta (ang. <i>long-acting beta agonist</i> )
<b>LAMA</b>	długo działające antagonisty muskarynowe (ang. <i>long-acting muscarinic antagonist</i> )
<b>n.d.</b>	nie dotyczy
<b>n.r.</b>	nie raportowano
<b>NNTH</b>	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i> )
<b>NNTB</b>	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i> )
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
<b>ORR</b>	odpowiedź obiektywna (ang. <i>objective response rate</i> )
<b>OS</b>	przeżycie ogólne (ang. <i>overall survival</i> )
<b>p</b>	istotność statystyczna
<b>PFS</b>	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i> )
<b>POChP</b>	przewlekła obturacyjna choroba płuc

<b>QoL</b>	jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i> )
<b>RCT</b>	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RD</b>	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
<b>RWD</b>	dane pochodzące z rzeczywistej praktyki (ang. <i>real world data</i> )
<b>RWE</b>	dane pochodzące z rzeczywistej praktyki (ang. <i>real world evidence</i> )
<b>SAE</b>	poważne zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i> )
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
<b>SGRQ</b>	St. George's Respiratory Questionnaire
<b>TDI</b>	Transition Dyspnea Index
<b>TEAE</b>	zdarzenie niepożądane występujące w czasie leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse event</i> )
<b>TIO</b>	tiotropium
<b>TRAE</b>	zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment related adverse event</i> )

# Streszczenie

## Cel pracy

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania trzyskładnikowego połączenia beklometazonu dipropionianu, formoterolu fumaranu dwuwodnego i glikopirynium stosowanego w jednym inhalatorze (lek Trimbrow<sup>®</sup>) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Skuteczność i bezpieczeństwo Trimbrow<sup>®</sup> porównano do innych schematów (2- lub 3-lekowych) stosowanych w tym wskazaniu.

## Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register. Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali opisowej wg Cochrane dla badań randomizowanych. W analizie przyjęto następujący sposób nazewnictwa porównywanych schematów lekowych: rozdzielanie substancji za pomocą symbolu "/" oznacza połączenie lekowe w jednym inhalatorze, natomiast rozdzielanie za pomocą symbolu "+" oznacza osobne inhalatory.

## Wyniki

W toku przeszukiwania baz danych oraz w oparciu o przegląd materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa 4 randomizowane kontrolowane badania kliniczne (TRILOGY, TRINITY, TRIBUTE oraz nieopublikowane badanie TRISTAR). Dwa z nich (TRILOGY, TRIBUTE) porównują Trimbrow<sup>®</sup> z lekami dwuskładnikowymi podawanymi z jednego inhalatora (LABA/ICS i LABA/LAMA). Dwa pozostałe badania (TRINITY, TRISTAR) porównują lek Trimbrow<sup>®</sup> ze schematami trójlekowymi (LABA+LAMA+ICS) podawanymi w postaci dwóch osobnych inhalatorów (LABA/ICS+LAMA). Nie zidentyfikowano badań z preferowanym schematem opcjonalnym, tj. trzema substancjami zawartymi w leku Trimbrow<sup>®</sup> podawanymi w oddzielnych inhalatorach a porównywane schematy różniły się co najmniej jedną substancją czynną (glikopirynium vs tiotropium w badaniu TRINITY), natomiast w przypadku badania TRISTAR - trzema substancjami czynnymi (beklometazon, formoterol i glikopirynium vs flutykazon, vilanterol i tiotropium). Badania TRILOGY, TRINITY i TRIBUTE cechowało niskie ryzyko popełnienia błędów systematycznych w skali Cochrane, natomiast badanie TRISTAR cechowało nieznanie ryzyko. Obniżenie punktacji było związane przede wszystkim z faktem, że badanie nie zostało opublikowane.

### TRILOGY (LABA/LAMA/ICS vs LABA/ICS)

Odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących Trimbrow<sup>®</sup> w porównaniu do leku dwuskładnikowego podawanego z jednego inhalatora (LABA/ICS) w zakresie:

- odsetka pacjentów osiągających  $\geq 100$  ml wzrost FEV<sub>1</sub> przed podaniem leczenia w stosunku do wartości wyjściowych: OR=2,24 (95% CI: 1,78; 2,82), RD=17,51 (95% CI: 12,61; 22,41) w 26. tygodniu oraz OR=2,00 (95% CI: 1,58; 2,53), RD=14,46 (95% CI: 9,65; 19,28);
- redukcji o  $\geq 4$  jednostki w stosunku do wartości wyjściowej wyniku kwestionariusza SGRQ zarówno w 26., jak i 52. tygodniu: OR=1,55 (95% CI: 1,25; 1,92), RD=10,55 (95% CI: 5,36; 15,74) w 26. tygodniu oraz OR=1,36 (95% CI: 1,09; 1,69), RD=7,35 (95% CI: 2,18; 12,52) w 52. tygodniu;
- odsetka pacjentów z zsumowanym wynikiem TDI  $\geq 1$  w 26. tygodniu badania: OR=1,25 (95% CI: 1,01; 1,55), RD=5,59 (95% CI: 0,32; 10,86).

W przypadku częstości występowania zaostrzeń umiarkowanych do ciężkich nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, niemniej zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść leku trzyskładnikowego podawanego z jednego inhalatora pod względem:

- rocznego współczynnika zaostrzeń umiarkowanych do ciężkich (0,41 vs 0,53 odpowiednio dla Trimbrow<sup>®</sup> i leku dwuskładnikowego podawanego z jednego inhalatora);

- zmiany zużycia leczenia ratunkowego (wyniki istotne statystycznie do 26. tygodnia);
- wyniku E-RS (wyniki istotne statystycznie do 26. tygodnia);
- zmiany wartości FEV<sub>1</sub> przed podaniem leku w 26. i 52. tygodniu ;
- zmiany wartości FEV<sub>1</sub> 2 godziny po podaniu leku w 26. i 52. tygodniu.

W obu grupach odnotowano poprawę zsumowanego wyniku TDI w 26. i 52. tygodniu; średnia różnica między porównywanymi terapiami nie była statystycznie istotna.

W zakresie większości punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa leczenia analizowanych w badaniu TRILOGY nie odnotowano istotnych statycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

#### TRIBUTE (LABA/LAMA/ICS vs LABA/LAMA)

Odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących lek Trimbrow<sup>®</sup> w porównaniu do połączenia indakaterolu z glikopironium w zakresie odsetka pacjentów osiagających redukcję umiarkowanych do ciężkich zaostrzeń POChP w 52. tygodniu analizy. Różnica była istotna statystycznie zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - OR=0,56 (95%CI: 0,43; 0,74); p<0,001; RD=-8,01 (95%CI: -11,74;-4,27); p<0,001. W przypadku pozostałych analizowanych zmiennych binarnych, tj. odsetka pacjentów z odpowiedzią FEV<sub>1</sub> przed podaniem leczenia oraz odsetka pacjentów z odpowiedzią SGRQ nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami w żadnym z momentów pomiaru.

W zakresie zmiennych ciągłych, takich jak skorygowana roczna częstość umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń, skorygowana zmiana zużycia leczenia ratunkowego, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami. Jednocześnie w publikacji przedstawiono statystykę względnej częstości zaostrzeń (rate ratio) tj. ilorazu częstości zaostrzeń, który wskazuje, że terapia Trimbrow<sup>®</sup> w sposób istotny statystycznie redukuje o ponad 15% ryzyko wystąpienie umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń w ciągu roku - RR=0,848 (95%CI: 0,723; 0,995); p=0,043.

W zakresie większości punktów końcowych oceniających bezpieczeństwo leczenia analizowanych w badaniu TRIBUTE, w tym m.in. częstości zapaleń płuc, nie odnotowano istotnych statycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami. Częstość zapaleń płuc była niska w obu badanych grupach i wyniosła 2,4% i 2,2% odpowiednio w grupie otrzymujących Trimbrow<sup>®</sup> i grupie kontrolnej bez ICS.

#### TRINITY (LABA/LAMA/ICS vs LABA/ICS+LAMA)

W badaniu tym nie odnotowano istotnych statycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie:

- odsetka pacjentów osiagających  $\geq 100$  ml wzrost FEV<sub>1</sub> przed podaniem leczenia w stosunku do wartości wyjściowych w 26. i 52. tygodniu;
- redukcji o  $\geq 4$  jednostki w stosunku do wartości wyjściowej wyniku kwestionariusza SGRQ w 26. i 52. tygodniu;
- zmiany wartości FEV<sub>1</sub> przed podaniem leczenia;
- zmiany objętości oddechowej (FVC);
- częstości zaostrzeń umiarkowane lub ciężkich;
- częstości zaostrzeń umiarkowane;
- częstości zaostrzeń ciężkich;
- zużycia leczenia ratunkowego;
- odsetek dni bez zastosowania leczenia ratunkowego.

W zakresie większości punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa leczenia analizowanych w badaniu TRINITY nie odnotowano istotnych statycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

#### TRISTAR (LABA/LAMA/ICS vs LABA/ICS+LAMA)



Odnotowano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść grupy pacjentów stosujących lek Trimbow<sup>®</sup> w porównaniu do połączenia formoterol fumaranu /vilanterol + tiotropium w zakresie:

- odsetka pacjentów osiągających  $\geq 100$  ml wzrost FEV<sub>1</sub> przed podaniem leczenia w stosunku do wartości wyjściowych w 26. tygodniu (OR=0,77 (95% CI: 0,61; 0,97), p=0,0297; RD=-6,26 (95% CI: -11,89; -0,63), p=0,0292);
- zmiany wyniku SGRQ w stosunku do wartości wyjściowej w 4 tygodniu (MD=1,58 (95%CI: 0,07; 3,09); p=0,0401);
- zmiana wyniku FEV<sub>1</sub> (L) przed podaniem leku w stosunku do wartości wyjściowej (MD=-0,05 (95%CI: -0,08; -0,02); p=0,0009);
- zmiana wyniku FVC (L) przed podaniem leku w stosunku do wartości wyjściowej (MD=-0,07 (95%CI: -0,12; -0,01); p=0,0141).

Nie odnotowano istotnych statycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami dla piętnastorzędownego punktu końcowego w tym badaniu tj. redukcji o  $\geq 4$  jednostki wyniku SGRQ w stosunku do wartości wyjściowej w 26. tyg. a także innych punktów końcowych tj.:

- zmiany wyniku SGRQ w stosunku do wartości wyjściowej 12 i 26 tyg.;
- zmiany wpływu nocnych objawów PChP na jakość snu;
- zmiany odsetka dni bez leków podawanych na ratunek;
- zmiany odsetka dób (dni i nocy) bez leków podawanych na ratunek;
- wyniku testu oceniającego PChP (CAT).

W zakresie oceny bezpieczeństwa w badaniu TRSTAR, nie odnotowano istotnych statycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie żadnego punktu końcowego.

## Wnioski

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów klinicznych należy wnioskować, że lek Trimbow<sup>®</sup> stanowi skuteczną i bezpieczną opcję w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc w stopniu umiarkowanym do ciężkiego. Dostępne dowody wskazują na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo leku Trimbow<sup>®</sup> do schematów trójlekowych podawanych przy użyciu 2 inhalatorów. Przy analizie wyników warto również mieć na uwadze udo wodnioną w danych literaturowych korzyść dla pacjentów płynącą ze stosowania mniejszej liczby inhalatorów. Doniesienia naukowe wskazują, że leczenie skojarzone (tj. jeden inhalator) jest wygodniejsze dla pacjentów, co może prowadzić do lepszego stosowania się do zaleceń i poprawiać stopień kontroli choroby. Dobre stosowanie się do zaleceń wiąże się z  $>40\%$  redukcją hospitalizacji i ok.  $60\%$  redukcją ryzyka zgonu w populacji z PChP. Mniej inhalatorów pozytywnie wpływa na stosowanie się do zaleceń, a to z kolei skutkuje redukcją hospitalizacji i ryzyka zgonu. Wartością dodaną terapii lekiem Trimbow<sup>®</sup> jest postać tego leku, tj. jeden inhalator zawierający LABA, LAMA i ICS, co powinno pozytywnie wpływać na stosowanie się do zaleceń a w efekcie na kontrolę choroby. Analiza wskazuje na wyższą skuteczność terapii Trimbow<sup>®</sup> w porównaniu do leków dwuskładnikowych podawanych z jednego inhalatora LABA/ICS i LABA/LAMA.

# 1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania beklometazonu dipropionianu, formoterolu fumaranu dwuwodnego i glikopironium (Trimbow®) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP).

Zamieszczony w Tab. 1 schemat PICOS ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [APD Trimbow].

**Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.**

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	
Intervencja (I)	Produkt leczniczy skojarzony zawierający beklometazonu dipropionian, formoterol i glikopironium (Trimbow®).
Komparatory (C)	
Efekty zdrowotne (O)	<p>W zakresie skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej, oznaczanej jako FEV<sub>1</sub>;</li><li>• zmiana wartości uzyskanej w kwestionariuszu SGRQ;</li><li>• zmiany w zakresie podstawowego indeksu duszności (BDI) i indeksu zmian duszności (TDI);</li><li>• odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaostrzenia umiarkowane do ciężkich;</li><li>• odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaostrzenia sklasyfikowane jako ciężkie;</li><li>• odsetek pacjentów, którzy osiągną <math>\geq 100</math> ml wzrost w stosunku do wartości wyjściowych wartości FEV<sub>1</sub>;</li><li>• odsetek pacjentów, którzy osiągną wynik zsumowany <math>\geq 1</math> TDI;</li><li>• odsetek pacjentów, którzy osiągną redukcję o <math>\geq 4</math> jednostki w stosunku do wartości wyjściowej w kwestionariuszu SGRQ.</li></ul> <p>W zakresie bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• zdarzenia niepożądane ogółem;</li><li>• poważne zdarzenia niepożądane;</li><li>• ciężkie zdarzenia niepożądane;</li><li>• zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;</li><li>• zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu;</li><li>• poszczególne zdarzenia niepożądane ze szczególnym uwzględnieniem zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz infekcji.</li></ul>
Typ badań (S)	Randomizowane kontrolowane badania kliniczne.

## 2 Metodyka

### 2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

Przeszukano następujące bibliograficzne bazy danych w zakresie danych pierwotnych, badań efektywności praktycznej, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- PubMed (Medline),
- EMBASE,
- The Cochrane Library.

Przeprowadzono również przeszukiwanie pod względem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA).

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod względem kontrolowanych badań klinicznych.

Strategię poszukiwania bazy Medline, The Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w Aneksie 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>,
- materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 15.05.2018.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

### 2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim. Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod względem zgodności z kryteriami selekcji przedstawionymi w Tab. 2, Tab. 3, Tab. 4, odpowiednio dla badań pierwotnych, opracowań wtórnych i efektywności praktycznej.

Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	[REDACTED]	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach.
Interwencja	Beklometazonu dipropionian, formoterol i glikopirynium (Trimbow <sup>®</sup> ) w dawce zgodnej z Ch PL (2 inhalacje 2 razy na dobę).	Lek Trimbow <sup>®</sup> podawany w innych dawkach niż za którą jestrowana.
Komparatory	[REDACTED]	Poszczególne substancje wchodzące w skład opcjonalnych schematów terapeutycznych podawane w innych dawkach niż za którą jestrowana.
Punkty końcowe	Zmiana wartości natężonej objętości wydechu w pierwszej sekundzie, oznaczanej jako FEV <sub>1</sub> . Zmiana wartości uzyskanej w kwestionariuszu SGRQ. Zmiany w zakresie podstawowego indeksu duszności (BDI) i indeksu zmian duszności (TDI). Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaostżenia umiarkowane do ciężkich. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaostżenia sklasyfikowane jako ciężkie. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli $\geq 100$ ml wzrost w stosunku do wartości wyjściowych wartości FEV <sub>1</sub> . Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wynik zsumowany $\geq 1$ TDI. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli redukcję $\geq 4$ jednostki w stosunku do wartości wyjściowej w kwestionariuszu SGRQ.	Brak danych do tyjących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.
Typ badań	Badania z grupą kontrolną. Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa). Analizy post hoc badań włączonych do przeglądu.	Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania pogłębowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<p>Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełnotekstowych (dane z publikacji pełnotekstowe traktowano jako nadrzędne).</p> <p>Analizy <i>post hoc</i> badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.</p>

Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory		
Punkty końcowe		
Typ badań	<p>Opracowania, w których przejrano co najmniej 2 bazy danych spośród (Medline/PubMed, Cochrane, Embase)</p> <p>Opracowania, w których przegląd prac przeprowadzony został przez co najmniej 2 badaczy</p>	<p>Opracowania niemające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne).</p> <p>Opracowania o niejasnej lub nieopisanym metodzie (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii).</p> <p>Opracowania, w których wykonano przegląd mniej niż 2 baz danych (spośród Medline/PubMed, Cochrane, Embase).</p> <p>Opracowania, w których przegląd wykonało mniej niż 2 badaczy.</p> <p>Odpowiedzi na badania.</p> <p>Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.</p>

Tab. 4. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory	Dowolne.	Nie ograniczono przeszukiwania ze względu na komparator.
Punkty końcowe	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Typ badań	<p>Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world data</i>, <i>real world evidence</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prospektywne;</li> <li>• retrospektywne;</li> <li>• obserwacyjne;</li> <li>• bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów).</li> </ul>	<p>Badania mające cechy badań klinicznych (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo).</p> <p>Opisy przypadków. Prace poglądowe. Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.</p>

## 2.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (■■■■) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2016), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (■■■■) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz (wzór formularza w aneksie 11). Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełnotekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych. Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano jedynie w przypadku, gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełnotekstowej lub w przypadku poszukiwania wyników dla subpopulacji z badania (tylko jeśli z wnioskowanego wskazania wynikała potrzeba poszukiwania danych dla subpopulacji). W przypadku danych przedstawionych na wykresach wykorzystywano program WebPlotDigitizer.

W analizie przedstawiono wyłącznie te punkty końcowe, w przypadku których możliwe było przeprowadzenie analizy porównawczej. Nie przedstawiano punktów końcowych w sytuacji, gdy dane dostępne były tylko dla interwencji lub tylko dla komparatora, a także w sytuacji, gdy sposób zdefiniowania punktu końcowego lub przedstawienia wyniku uniemożliwił przeprowadzenie porównania.

W przypadku zmiennych binarnych, liczby pacjentów w poszczególnych grupach przyjmowano zgodnie z analizą *intention-to-treat* (ITT), natomiast w przypadku zmiennych ciągłych, tam, gdzie była podana taka informacja, przyjmowano liczby pacjentów realnie leczonych w danym punkcie czasowym.

W przypadku opracowań wtórnych i badań efektywności praktycznej uwzględniono najważniejsze wnioski i wyniki wskazywane przez autorów opracowań w formie opisowej.

<sup>†</sup> <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.



## 2.4 Ocena jakości informacji

Przeprowadzono ocenę jakości informacji w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie, takie jak [AOTMiT 2016]:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,<sup>†</sup>
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopnia w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (np. podobieństwo populacji z badań, interwencji, znaczenie punktów końcowych – m.in. problem surogatów).

## 2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. W przypadku zmiennych kategoriycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTB. Liczbę NNTB obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (ang. *mean difference*, MD – w przypadku pojedynczego badania) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p.

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.5 oraz arkusza Excel 2016.

## 2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. Wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTH. Liczbę NNTH obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie.

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.5 oraz arkusza Excel 2016.

---

<sup>†</sup> Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016, w przypadku prospektywnych badań randomizowanych wg skali Cochrane, badania z grupą kontrolną bez randomizacji lub retrospektywne wg skali NOS, badania jednoramiennie wg skali NICE. Opracowania wtórne podlegają ocenie wg skali AMSTAR.

## 3 Wyniki przeglądu systematycznego

### 3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych

#### 3.1.1 Opracowania pierwotne

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii lekiem złożonym z beklometazonu dipropionianu, formoterolu fumaranu dwuwodnego i glikopironium (Trimbow®) z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 2.2.

W toku przeszukiwania baz danych 142 tytułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po eliminacji powtórzeń, 5 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 3 publikacje pełnotekstowe, które opisywały 3 RCT dotyczące zastosowania leku Trimbow® w analizowanej populacji. Dodatkowo do analizy włączono jedno badanie nieopublikowane, którego wyniki dostarczone zostały przez Chiesi.

Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa leku Trimbow® włączono:

- badanie TRILOGY (publikacja Singh 2016);
- badanie TRINITY (publikacja Vestbo 2017);
- badanie TRIBUTE (publikacja Papi 2018);
- nieopublikowane badanie TRISTAR.

Schematy terapeutyczne (rozdzielanie substancji za pomocą symbolu “/” oznacza połączenie lekowe w jednym inhalatorze, natomiast rozdzielanie za pomocą symbolu “+” oznacza osobne inhalatory) w uwzględnionych badaniach obejmują:

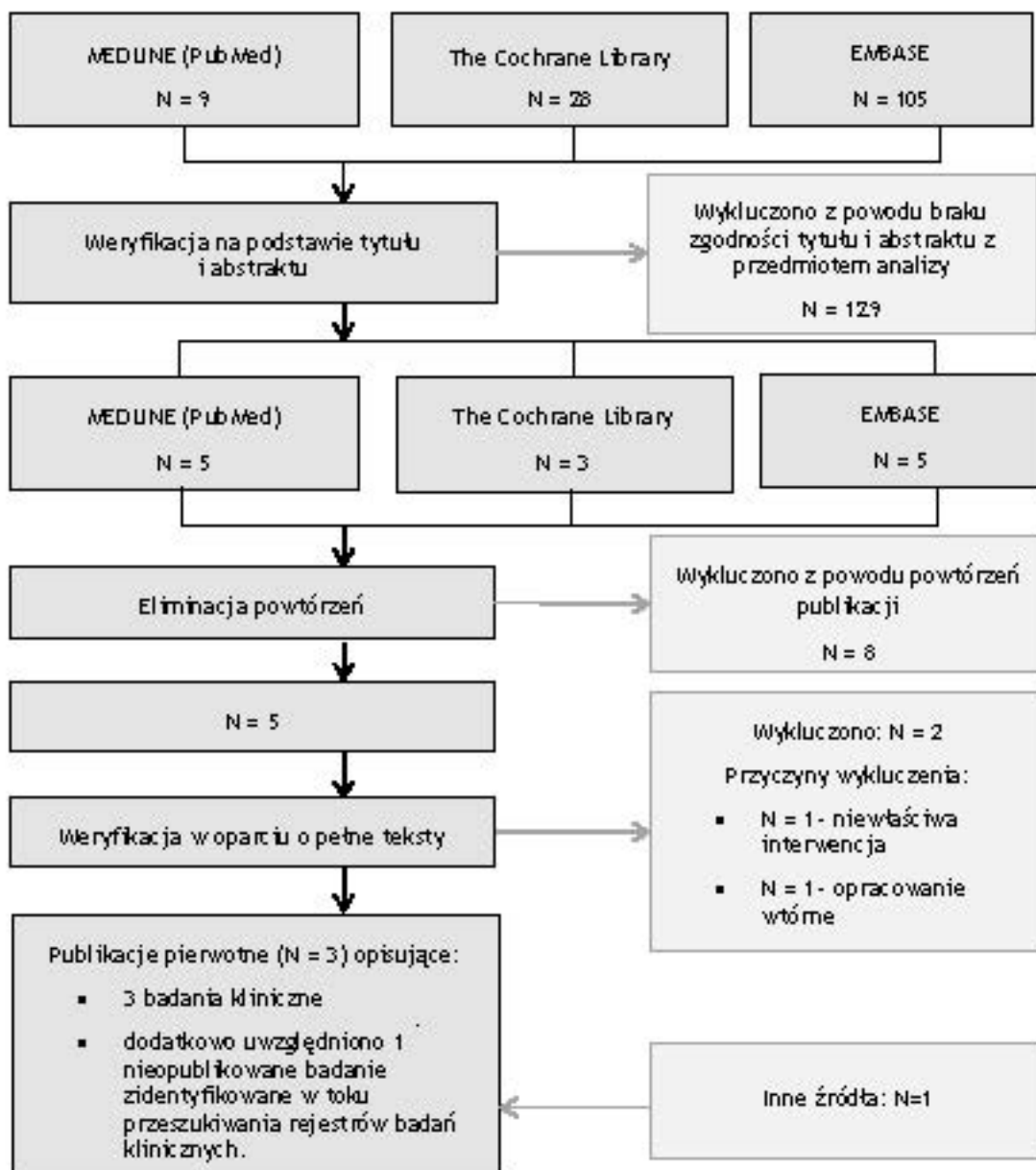
- TRILOGY: beklometazon/formoterol fumaranu/glikopironium (BDP/FF/GB) vs beklometazon/formoterol fumaranu (BDP/FF);
- TRINITY: beklometazon/formoterol fumaranu/glikopironium (BDP/FF/GB) vs beklometazon/formoterol fumaranu + tiotropium (BDP/FF + TIO);
- TRIBUTE: beklometazon/formoterol fumaranu/glikopironium (BDP/FF/GB) vs indakaterol/glikopironium (IND/GB);
- TRISTAR: beklometazon/formoterol fumaranu/glikopironium (BDP/FF/GB) vs flutykazon/wilanterol + tiotropium (FLF/ML + TIO).

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <http://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 4.



Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 1.

**Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) – diagram PRISMA [Moher 2009].**



### 3.1.2 Badania efektywności praktycznej

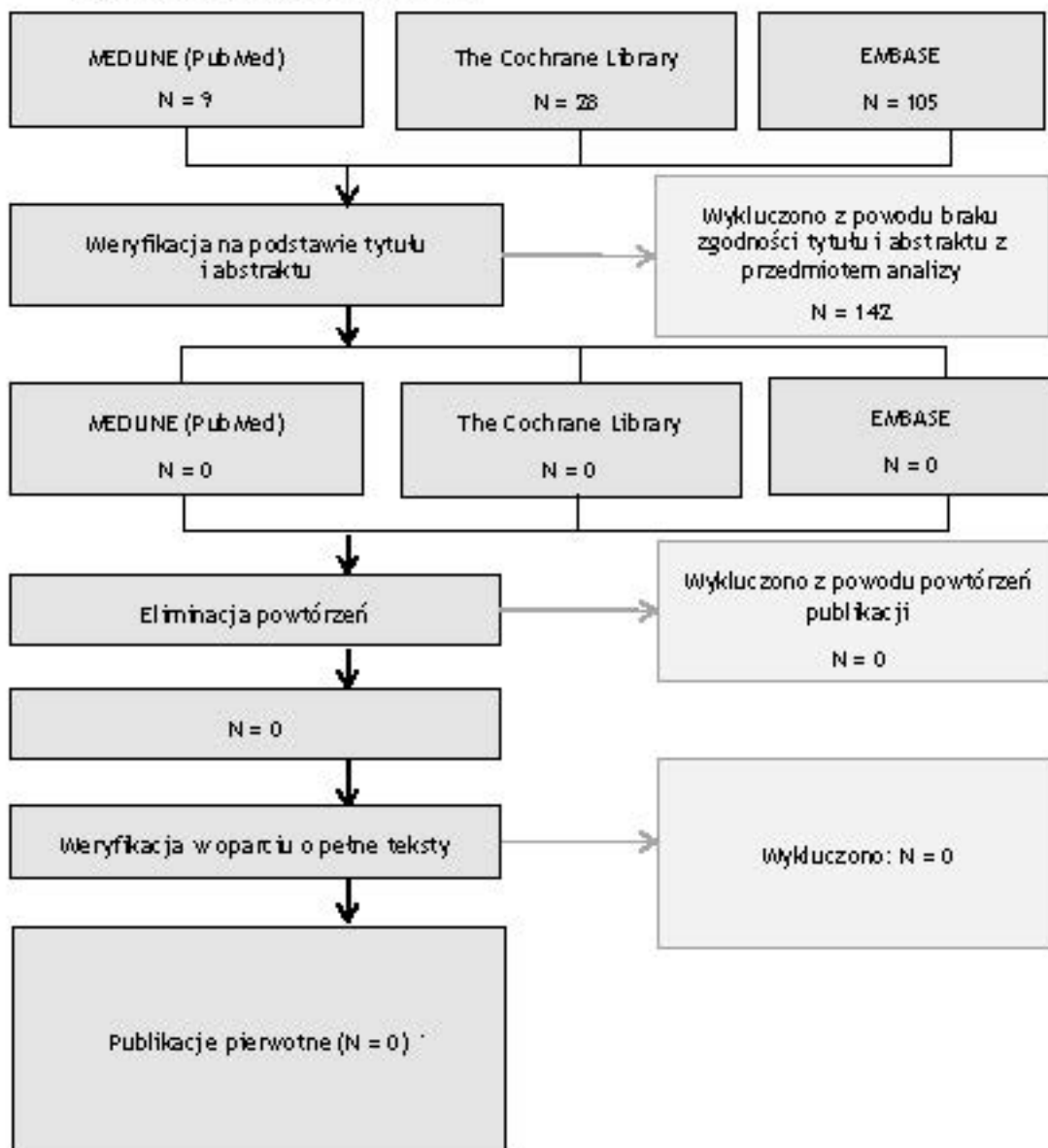
Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwania baz danych 142 tytułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie zidentyfikowano żadnego opracowania spełniającego założone kryteria włączenia i wykluczenia.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 2.

**Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA [Moher 2009].**



### 3.1.3 Opracowania wtórne

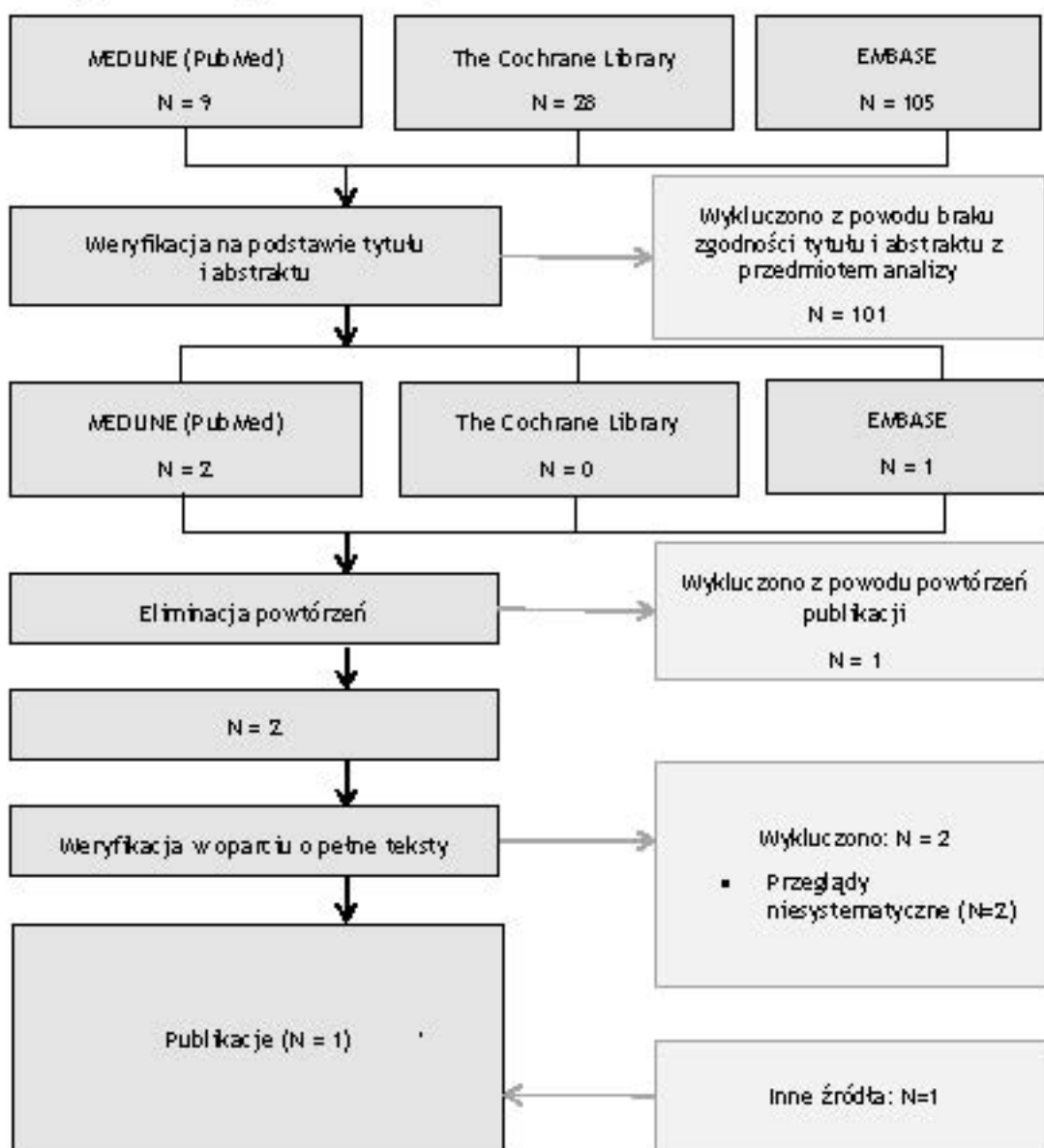
W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (przedstawione w rozdziale 2.2), w toku przeszukiwania baz danych 142 tytułów i abstraktów zostały wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po eliminacji powtórzeń, 2 pełne teksty został poddany szczegółowej analizie pod względem

kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego spełniającego kryteria włączenia do niniejszej analizy. W toku przeszukiwania innych źródeł zidentyfikowano 1 publikację spełniającą kryteria włączenia (przegląd opublikowany na stronach NICE).

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3.

Diagram przedstawiający proces selekcji opracowań wtórnych włączonych do przeglądu przedstawiono na Rys. 3.

**Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [Moher 2009].**



## 3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

Poszukiwano opracowań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria, przedstawione w rozdziale 2.2 w Tab. 3. Zidentyfikowano 1 opracowanie wtórnego spełniającego te kryteria - publikacja NICE - Evidence summary (ES17). [NICE - Evidence summary ES17]

Autorzy tego przeglądu zidentyfikowali i opisali 3 RCT dla Trimbrow: TRILOGY, TRINITY i TRIBUTE. W opinii autorów tego przeglądu badania wykazały niewielką, statystycznie istotną poprawę: czynności płuc, odsetka umiarkowanych do ciężkich zaostrzeń POChP i jakości życia związanej ze zdrowiem dla leku trzyskładnikowego podawanego z jednego inhalatora (beklometazon/formoterol/ glikopironium) w porównaniu do leków dwuskładnikowych podawanych z jednego inhalatora (beklometazon/formoterol lub indakaterol/glikopironium) lub terapii samym tiotropium. W opinii autorów odnotowane poprawy wyników mają ograniczone znaczenie kliniczne. W opinii autorów terapia lekiem Trimbrow® może być opcją terapeutyczną dla części pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią POChP, u których osiągnięto korzyści z terapii potrójnej z wykorzystaniem więcej niż 1 inhalatora i u których można stosować inhalator ciśnieniowy z odmierzaną dawką (pMDI), a którzy mają trudności z terapią prowadzoną z użyciem kilku inhalatorów.

## 3.3 Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Do analizy włączono 4 kontrolowane badania kliniczne, które szczegółowo opisano w Aneksach 5-9. W Tab. 5 zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań włączonych do analizy.

Tab. 5. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
TRILOGY Chiesi Farmaceutici SpA.	Badanie trzeciej fazy: randomizowane, międzynarodowe, wiekośrodkowe, z podwójnie ślepią próbką, równoległe. Intencjonalnie beklometazon/formoterol fumaranu/glikopironium (lek TRIMBROW) Porównator beklometazon/formoterol fumaranu Czas obserwacji 52 tygodnie Hipoteza superiority	Kryteria włączenia Pacjenci z ciężkim do bardzo ciężkiego POChP (FEV <sub>1</sub> < 50%, CAT ≥ 10, ≥ 1 umiarkowane - ciężkie zaostrzenie w ciągu 12 m-cy, BDI ≥ 10) Kryteria wykluczenia Diagnoza astmy lub alergicznej nieżyt nosa albo stopnia w wywiadzie. Zaostrzenie POChP w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania lub podczas fazy wstępnej badania. Klinicznie istotne zaburzenia sercowo-naczyniowe lub nieprawidłowości laboratoryjne (w tym przetwile, długotrwałe lub stałe migotanie przedsiłków). Niekontrolowane współwystępujące choroby, które mogłyby mieć wpływ na skuteczność lub bezpieczeństwo (w ocenie badacza). Lubza pacjentów N= 1368 (ITT) BDI/FF/GI: n=687 BDI/FF: n=681	Pierwszorządowe FEV <sub>1</sub> przed podaniem leczenia FEV <sub>1</sub> 2 h po podaniu leczenia Wyniki rdeku Transition Dyspnea Index (TDI) Pozostałe FEV <sub>1</sub> przed podaniem leczenia (≥ 100 ml wzrost w stosunku do wartości wyjściowych) TDI (zsumowany wynik ≥ 1) 5GRQ (redukcja o ≥ 4 jednostki w stosunku do wartości wyjściowej w stosunku do całkowitego wyniku) Częstość występowania zaostrzeń POChP

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>TRINITY Chies Farmaceutica SpA.</p>	<p>Badanie trzeciej fazy: randomizowane, międzyrodowe, wiekośrodkowe, z podwójnie ślepią próbką, równoległe. Intencjonalnie beklometazon/formoterol fumaranu/glikopironium (lek TRIMBOW) komparator beklometazon/formoterol fumaranu + tiotropium Czas obserwacji 52 tygodnie Hipoteza noninferiority vs połączenie leków superiority vs monoterapii tiotropium</p>	<p>Intencjonalnie pacjenci z ciężkim do bardzo ciężkiego F0CH<sub>1</sub> (FEV<sub>1</sub> &lt; 50%, CAT ≥ 10, z 1 umiarkowane - ciężkie zaostrenie w ciągu 12 miesięcy, BDI ≤ 10). Intencjonalnie wykluczenie Diagnoza astmy lub alergiczny nieżyt nosa albo stopnia w wywiadzie. Zaostrenie F0CH<sub>1</sub> w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania lub podczas fazy wstępnej badania. Klinicznie istotne zdarzenia sercowo-naczyniowe lub nieprawidłowości laboratoryjne (w tym przetwianie, długotrwałe lub stałe migotanie przedsercowe). Niekontrolowana współwystępująca choroba, która mogłaby mieć wpływ na skuteczność lub bezpieczeństwo (wobec badacza). Liczba pacjentów N=2650 (ITT) BDI/FF/GI: n=1078 TI0: n=1075 BDI/FF + TI0: n=537</p>	<p>Pierwszorządowy Współczynnik umiarkowanych do ciężkich zaostreni F0CH<sub>1</sub> Pozostałe FEV<sub>1</sub> przed podaniem leczenia (± 100 ml wzrost w stosunku do wartości wyjściowych) 5GRQ (redukcja o ≥ 4 jednostki w stosunku do wartości wyjściowej w stosunku do statystycznego wyniku) Zdarzenia niepożądane</p>
<p>TRISTAR Chies Farmaceutica SpA.</p>	<p>Badanie trzeciej fazy: randomizowane, międzyrodowe, wiekośrodkowe, otwarte, równoległe. Intencjonalnie beklometazon/formoterol fumaranu/glikopironium (lek TRIMBOW) komparator formoterol fumaranu/wiklinterol + tiotropium Czas obserwacji 26 tygodni Hipoteza noninferiority</p>	<p>Intencjonalnie pacjenci z ciężkim do bardzo ciężkiego F0CH<sub>1</sub> (FEV<sub>1</sub> &lt; 50%, CAT ≥ 10, z 1 umiarkowane - ciężkie zaostrenie w ciągu 12 miesięcy, BDI ≤ 10). Intencjonalnie wykluczenie Pacjenci z aktualną kliniczną diagnozą astmy z potwierdzoną przez lekarza korelacją wziewnej lub doustnej terapii kortykosteroidami. Pacjenci wymagający stałych systemowych antybiotyków, inhibitorów PDE4 w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym. Zaostrenie F0CH<sub>1</sub> wymagające podania ogólnoustrojowych kortykosteroidów lub antybiotyków, lub hospitalizacji w fazie wstępnej badania. Pacjenci leżący nieselektywnymi β- adrenolitykami co najmniej 10 dni przed randomizacją. Znane zaburzenia oddechowe inne niż F0CH<sub>1</sub>, które mogą wpływać na skuteczność badawczego leku zgodnie z oceną badacza. Liczba pacjentów N=1142 (ITT) BDI/FF/GI: n=571 FF/M + TI0: n=571</p>	<p>Pierwszorządowy Zmiana wartości 5GRQ w stosunku do wartości wyjściowych Pozostałe Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych FEV<sub>1</sub> przed podaniem leczenia, PVC i odpowiedzi FEV<sub>1</sub> Zmiana nowych objawów F0CH<sub>1</sub> Izycie leków ratunkowych Wynik CAT pod koniec leczenia 0 dsetek umiarkowanych do ciężkich zaostreni F0CH<sub>1</sub> 5GRQ (redukcja o ≥ 4 jednostki w stosunku do wartości wyjściowej w stosunku do statystycznego wyniku) Zdarzenia niepożądane</p>
<p>TRIBITE Chies Farmaceutica SpA.</p>	<p>Badanie trzeciej fazy: randomizowane, międzyrodowe, wiekośrodkowe, z podwójnie ślepią próbką, równoległe. Intencjonalnie beklometazon/formoterol fumaranu/glikopironium (lek TRIMBOW) komparator indakaterol/glikopironium Czas obserwacji 52 tygodnie Hipoteza superiority</p>	<p>Intencjonalnie</p>	<p>Pierwszorządowy 0 dsetek umiarkowanych do ciężkich zaostreni F0CH<sub>1</sub> Pozostałe Czas do wystąpienia pierwszego umiarkowanego do ciężkiego zaostrenia Czas do wystąpienia pierwszego ciężkiego zaostrenia 0 dsetek umiarkowanych zaostreni F0CH<sub>1</sub></p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>pacjenci w wieku <math>\geq</math> 40 lat z rozpoznaniem ciężkiej lub bardzo ciężkiej <math>\text{F0CH}_2</math> od najmniej 12 miesięcy przed wizytą wstępną. 0 beśni lub byli palacze którzy rzuci palenie od najmniej 6 miesięcy przed wizytą kontrolną, z historią palenia od najmniej 10 lat (co-łat. FEV<sub>1</sub> po podaniu leków rozszerzających oskrzela &lt; 50% i FEV<sub>1</sub>/FVC &lt; 0,7. Co najmniej jedno zaostrzenie <math>\text{F0CH}_2</math> w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Pacjenci poddawani dwulekowej terapii przez od najmniej 2 miesiące przed badaniem przeciwowym przy użyciu wiewnego kortykosteroidu (KS) plus długo działającego antagonisty muskarynowego (LAMA) lub długo działającego <math>\beta_2</math>-agonisty (LABA) lub leku skojarzonego LABA/LAMA, lub LAMA w monoterapii. 0 bjawowi pacjenci podczas badań przeciwowych z punktacją CAT <math>\geq</math> 10.</p> <p>Wykluczenia</p> <p>Pacjenci z aktualną kliniczną diagnozą astmy z potwierdzoną przez lekarza konicznością wiewnej lub doustnej terapii kortykosteroidami.</p> <p>Pacjenci wymagający steroidów systemowych, antybiotyków, inhbitorów PDE4 w ciągu 4 tygodni przed badaniem przeciwowym.</p> <p>Zaostrzenie <math>\text{F0CH}_2</math> wymagające podania ogólnoustrojowych kortykosteroidów lub antybiotyków, lub hospitalizacji w fazie wstępnej badania.</p> <p>Pacjenci leżeni nieselektywnymi <math>\beta</math>-adrenolitykami od najmniej 10 dni przed randomizacją.</p> <p>Pacjenci leżeni długo działającymi lekami przeciwhistaminowymi, chyba że przyjmowali w stabilnym schemacie od najmniej 2 miesiące przed badaniem przeciwowym i utrzymywali stałą dawkę podczas badania.</p> <p>Pacjenci wymagający długotrwałej (od najmniej 12 godzin na dobę) terapii tlenowej w przypadku przewlekłej hipoksemii.</p> <p>Znaczące zaburzenia oddychowe inne niż <math>\text{F0CH}_2</math>, które mogą wpływać na skuteczność badania leku zgodnie z oceną badania.</p> <p>Pacjenci z klinicznie istotnymi zaburzeniami układu sercowo-naczyniowego.</p> <p>Medyczna diagnoza jasnej wąpłki kęta przesłania, klinicznie istotnego przerostu gruczołu krokowego lub niedrożności szyjki pęcherza moczowego, które z dniem badania uniemożliwiłyby stosowanie środków przeciwwłknistych.</p> <p>Pacjenci z hipokalemią lub niekontrolowaną hiperkaliemią.</p> <p>Lioba pacjentów  N=1532 (ITT)  BDP/FF/GF: n=764  IND/GF: n=768</p>	<p>0 zetek ciężkich zaostrzeń <math>\text{F0CH}_2</math></p> <p>Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych FEV<sub>1</sub> i FVC przed podaniem leżenia</p> <p>0 dpowiedź FEV<sub>1</sub></p> <p>0 dpowiedź SGRQ</p> <p>Zastosowanie leżenia ratunkowego</p> <p>Wynikastkowity EXACT-Respiratory Symptom (E-RS) i CAT</p> <p>Zdarzenia niepożądane</p>

### 3.4 Ocena jakości informacji

Oceny jakości danych wg skali opisowej Cochrane dla badań randomizowanych dokonano dla uwzględnionych w analizie badań prospektywnych: TRILOGY, TRINITY, TRISTAR i TRIBUTE.

Należy mieć przy tym na uwadze, iż badanie TRISTAR jest badaniem nieopublikowanym, co może mieć wpływ na ocenę.

Badania TRILOGY, TRINITY i TRIBUTE cechowało niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego w skali Cochrane, natomiast badanie TRISTAR cechowało nieznane ryzyko. Obniżenie punktacji było związane przede wszystkim z faktem, że badanie nie zostało opublikowane i jego charakterystyka nie jest opisana i dostępna publicznie.

### **3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej**

Ogółem, przedstawiony zakres danych, poprzez zgodność populacji biorącej udział we włączonych badaniach z populacją określoną we wskazaniu refundacyjnym, pozwala na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną.

Do analizy włączono randomizowane kontrolowane badania kliniczne, jednak ze względu na brak badań porównujących lek Trimbow<sup>®</sup> z preferowanym schematem opcjonalnym, tj. trzema substancjami i wchodzącymi w skład Trimbow<sup>®</sup> podawanymi w osobnych inhalatorach, zdecydowano się przedstawić dostępne badania porównujące Trimbow<sup>®</sup> z innymi dostępnymi opcjami terapeutycznymi. Z tego też powodu, jako że w każdym z włączonych badań uwzględniony jest inny schemat opcjonalny, niemożliwe było przeprowadzenie metaanaliz, a każde z badań uwzględniono w oddzielnym podrozdziale.

Oceniane w badaniach włączonych do analizy i niniejszej analizie punkty końcowe mają duże znaczenie kliniczne w kontekście leczenia obturacyjnej choroby płuc (zgodnie z wytycznymi GOLD [APD Trimbow]). Punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania danej terapii.

Pierwszorzędowe punkty końcowe w badaniach, na których oparto analizę, obejmują zmianę wartości FEV<sub>1</sub>, współczynnik występowania zaostrzeń, zmianę wartości SGRQ, wynik zsumowany indeksu Transition Dyspnea Index (TDI). Te punkty końcowe pozwalają na obiektywne stwierdzenie odpowiedzi, są istotne z punktu widzenia pacjenta oraz lekarza. Wybór takich punktów w opinii analityków jest zasadny oraz wynika z wytycznych oraz ustaleń płynących z dokumentu APD.

Podsumowując, spójność zarówno wewnętrzną, jak i zewnętrzną badań włączonych do niniejszej analizy można określić jako umiarkowaną. Jest to głównie spowodowane brakiem preferowanego schematu opcjonalnego i uwzględnieniem badań, w których przyjęto różne schematy opcjonalne, co uniemożliwiło również przeprowadzenie metaanaliz.



## 4 Analiza wyników badań pierwotnych

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania skuteczności trzyskładnikowego połączenia beklometazonu dipropionianu, formoterolu fumaranu dwuwodnego i glikopironium w jednym inhalatorze (lek Trimbow®) stosowanych w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc. Szczegółowe dane na temat uwzględnionych i nieuwzględnionych w analizie punktów końcowych przedstawiono w Aneksie 8.

### 4.1 Skuteczność leczenia

Skuteczność leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa, oznaczana jako FEV<sub>1</sub> (ang. *forced expiratory volume in 1 second*) - objętość powietrza wydmuchnięta z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego wydechu wyznaczana w czasie spirometrii;
- kwestionariusz SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) - specyficzny dla POChP instrument zaprojektowany do pomiaru wpływu na zdrowie ogółem, życie codzienne oraz subiektywne samopoczucie; kwestionariusz składa się z 50 pytań pogrupowanych w 2 części (3 komponenty) - oceny dokonuje się w skali od 0 do 100, gdzie wyższe wyniki oznaczają więcej ograniczeń;
- podstawowy indeks duszności (Baseline Dyspnea Index, BDI) i indeks zmian duszności (Transition Dyspnea Index, TDI) - BDI służy do oceny duszności w określonym czasie zajęć i uwzględnia wielkość zadania, upośledzenie czynnościowe, wielkość wysiłku wg 5-stopniowej skali (od 0 do 4, gdzie wyższy wynik oznacza mniejsze upośledzenie); TDI służy do oceny zmian nasilenia duszności w przedziale czasowym, np. po leczeniu i ma postać 7-stopniowej skali od -3 do 3, gdzie wyższy wynik oznacza większą poprawę;
- odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaostrzenia umiarkowane do ciężkich.

#### 4.1.1 Badanie TRILOGY

Odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących lek Trimbow® w porównaniu do leku dwuskładnikowego podawanego z jednego inhalatora w zakresie odsetka pacjentów osiagających  $\geq 100$  ml wzrost FEV<sub>1</sub> przed podaniem leczenia w stosunku do wartości wyjściowych zarówno w 26., jak i 52. tygodniu. Istotną statystycznie różnicę odnotowano zarówno w zakresie efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD): OR=2,24 (95% CI: 1,78; 2,82), RD=17,51 (95% CI: 12,61; 22,41) w 26. tygodniu oraz OR=2,00 (95% CI: 1,58; 2,53), RD=14,46 (95% CI: 9,65; 19,28).

Odnotowano również istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących lek Trimbow® w porównaniu do leku dwuskładnikowego podawanego z jednego inhalatora w zakresie redukcji o  $\geq 4$  jednostki w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie wyniku kwestionariusza SGRQ zarówno w 26., jak i 52. tygodniu. Istotną statystycznie różnicę odnotowano zarówno w zakresie efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica



ryzyka (RD): OR=1,55 (95% CI: 1,25; 1,92), RD=10,55 (95% CI: 5,36; 15,74) w 26. tygodniu oraz OR=1,36 (95% CI: 1,09; 1,69), RD=7,35 (95% CI: 2,18; 12,52) w 52. tygodniu.

Odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących lek Trimbrow® w porównaniu do leku dwuskładnikowego podawanego z jednego inhalatora dla odsetka pacjentów z zsumowanym wynikiem TDI  $\geq 1$  zarówno w zakresie efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) w 26. tygodniu badania: OR=1,25 (95% CI: 1,01; 1,55), RD=5,59 (95% CI: 0,32; 10,86). Wynik uzyskany w 52. tygodniu nie osiągnął istotności statystycznej.

W przypadku częstości występowania zaostrzeń umiarkowanych do ciężkich nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Wyniki przedstawiono w Tab. 6.

**Tab. 6. Ocena efektywności klinicznej w badaniu TRILOGY- zmienne binarne.**

Tydzień	BDP/FF/GB n/H (%)	BDP/FF n/H (%)	OR		RD		NNTB/NNTI (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
<b>FEV1 przed podaniem leżenia (<math>\geq 100</math> ml wzrost w stosunku do wartości wyjściowych) - statystyki własne</b>							
26.	287/687 (42%)	165/680 (24%)	2,24 (1,78; 2,82)	<0,0001	17,51 (12,61; 22,41)	<0,0001	5,71 (4,46; 7,98)
52.	259/687 (38%)	158/680 (23%)	2,00 (1,58; 2,53)	<0,0001	14,46 (9,65; 19,28)	<0,0001	6,91 (5,19; 10,37)
<b>FEV1 przed podaniem leżenia (<math>\geq 100</math> ml wzrost w stosunku do wartości wyjściowych) - statystyki oryginalne</b>							
26.	287/687 (42%)	165/680 (24%)	2,30 (1,82; 2,91)	<0,001	-	-	-
52.	259/687 (38%)	158/680 (23%)	2,06 (1,62; 2,62)	<0,001	-	-	-
<b>TDI (wyniki zsumowane <math>\geq 1</math>) - statystyki własne</b>							
26.	394/687 (57%)	352/680 (52%)	1,25 (1,01; 1,55)	0,0882	5,59 (0,32; 10,86)	0,0878	17,90 (9,21; 317,36)
52.	370/687 (54%)	354/680 (52%)	1,07 (0,87; 1,33)	0,9054	1,80 (1,49; 7,09)	0,9053	-
<b>TDI (wyniki zsumowane <math>\geq 1</math>) - statystyki oryginalne</b>							
26.	394/687 (57%)	352/680 (52%)	1,28 (1,08; 1,59)	0,027	-	-	-
52.	370/687 (54%)	354/680 (52%)	1,09 (0,88; 1,36)	0,430	-	-	-
<b>SGRQ (redukcja o <math>\geq 4</math> jednostki w stosunku do wartości wyjściowej) - statystyki własne</b>							
26.	321/687 (47%)	246/680 (36%)	1,55 (1,25; 1,92)	0,0001	10,55 (5,36; 15,74)	0,0001	9,48 (6,35; 18,67)
52.	297/687 (43%)	244/680 (36%)	1,36 (1,09; 1,69)	0,0055	7,35 (2,18; 12,52)	0,0053	13,61 (7,99; 45,87)
<b>SGRQ (redukcja o <math>\geq 4</math> jednostki w stosunku do wartości wyjściowej) - statystyki oryginalne</b>							
26.	321/687 (47%)	246/680 (36%)	1,52 (1,21; 1,91)	<0,001	-	-	-
52.	297/687 (43%)	244/680 (36%)	1,33 (1,06; 1,66)	0,014	-	-	-
<b>Zaostrzenia umiarkowane do ciężkich - statystyki własne</b>							
52.	213/687 (31%)	238/680 (35%)	0,88 (0,67; 1,05)	0,1164	-4,00 (-8,98; 0,99)	0,1159	-

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint)

Tydzień	BDP/FF/GB n/H (%)	BDP/FF n/H (%)	OR		RD		HHTB/HHTI (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	

\* Liczby pacjentów/wykazane z wartościami procentowymi.

Lek trzyskładnikowy podawany z jednego inhalatora BDP/FF/GB był lepszy od BDP/FF zarówno dla zmiany wartości FEV<sub>1</sub> przed podaniem leku (skorygowana średnia różnica MD=0,081 [95% CI: 0,052; 0,109], p<0,001 w 26. tygodniu i MD=0,063 [95% CI: 0,032; 0,094], p<0,001 w 52. tygodniu) i FEV<sub>1</sub> 2 godziny po podaniu leku (skorygowana średnia różnica MD=0,117 [95% CI: 0,086; 0,147], p<0,001 w 26. tygodniu i MD=0,103 [95% CI: 0,069; 0,137], p<0,001 w 52. tygodniu).

W obu grupach odnotowano poprawę dla zsumowanego wyniku TDI w 26. i 52. tygodniu; średnia różnica między porównywanymi terapiami (26. tydzień: MD=0,21 [95% CI: -0,08; 0,51]; 52. tydzień: MD=0,21 [95% CI: -0,10; 0,53]) nie była statystycznie istotna.

Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść terapii lekiem trzyskładnikowym podawanym z jednego inhalatora dla skorygowanego rocznego współczynnika zaostrzeń umiarkowanych do ciężkich oraz skorygowanej zmiany dla zużycia leczenia ratunkowego. Odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść leku trzyskładnikowego podawanego z jednego inhalatora dla wyniku E-RS (wynik istotny statystycznie do 26. tygodnia, na dalszym etapie leczenia obie grupy były porównywalne w zakresie tego punktu końcowego). Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 7.

**Tab. 7. Ocena efektywności klinicznej w badaniu TRILOGY - zmienne ciągłe.**

Tydzień	BDP/FF/GB			BDP/FF			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
<b>FEV<sub>1</sub> (L)</b>								
26.	687	0,08	0,27	680	0,00	0,27	0,08 (0,05; 0,11)	<0,0001
52.	687	0,07	0,29	680	0,01	0,29	0,06 (0,03; 0,09)	0,0001
<b>FEV<sub>1</sub> 2 godziny po podaniu leku (L)</b>								
26.	687	0,26	0,29	680	0,15	0,29	0,12 (0,09; 0,15)	<0,0001
52.	687	0,25	0,31	680	0,15	0,32	0,10 (0,07; 0,14)	<0,0001
<b>Zsumowany wynik TDI</b>								
26.	687	1,71	2,81	680	1,80	2,79	0,21 (-0,09; 0,51)	0,1660
52.	687	2,08	2,94	680	1,81	2,99	0,22 (-0,09; 0,53)	0,1708
<b>Skorygowany roczny współczynnik zaostrzeń - zaostrzenia umiarkowane do ciężkich</b>								
52.	687	0,41	b.d.	680	0,58	b.d.	-0,12 (-0,20; -0,04)	0,0080
<b>Nieskorygowany roczny współczynnik zaostrzeń - zaostrzenia umiarkowane do ciężkich</b>								
52.	687	0,45	b.d.	680	0,55	b.d.	b.d.	b.d.
<b>Nieskorygowany roczny współczynnik zaostrzeń - zaostrzenia umiarkowane</b>								
52.	687	0,33	b.d.	680	0,46	b.d.	b.d.	b.d.
<b>Nieskorygowany roczny współczynnik zaostrzeń - zaostrzenia ciężkie</b>								
52.	687	0,12	b.d.	680	0,14	b.d.	b.d.	b.d.
<b>Skorygowana zmiana zużycia leczenia ratunkowego - średnia liczba aplikacji na dobę</b>								
1-4.	687	-0,29	1,20	680	-0,07	1,26	-0,22 (-0,35; 0,09)	0,0010
5-12.	687	-0,25	1,47	680	-0,05	1,46	-0,19 (-0,35; 0,08)	0,0168
13-26.	687	-0,21	1,54	680	-0,02	1,60	-0,19 (-0,36; 0,02)	0,0252
27-40.	687	-0,09	1,74	680	0,02	1,73	0,11 (-0,29; 0,07)	0,2411
41-52.	687	-0,04	1,74	680	0,07	1,86	0,11 (-0,30; 0,08)	0,2596

Tydzień	BDP/FF/GB			BD/FF			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	AAD (95% CI)	Wartość p
Skorygowana zmiana zużycia leżenie ratunkowego - odsetek dni bez zastosowania leczenia ratunkowego								
1-4.	687	6,67	23,74	680	2,46	23,82	4,21 (-1,69; 6,73)	0,0011
5-12.	687	6,23	27,28	680	3,18	27,41	3,05 (-0,15; 5,95)	0,0894
13-26.	687	5,49	29,22	680	2,40	29,34	3,09 (-0,01; 6,19)	0,0513
27-40.	687	4,39	31,09	680	2,79	31,40	1,60 (-1,71; 4,91)	0,3440
41-52.	687	3,82	31,69	680	1,24	32,06	2,58 (-0,80; 5,96)	0,1349
Wynik osobisty E-RS								
1-4.	687	-1,19	2,94	680	-0,86	2,99	-0,68 (-0,94; 0,32)	0,0001
5-12.	687	-1,50	3,68	680	-0,85	3,66	-0,65 (-1,04; 0,26)	0,0011
13-26.	687	-1,65	4,01	680	-1,06	4,06	-0,59 (-1,02; 0,16)	0,0070
27-40.	687	-1,83	4,28	680	-1,41	4,32	-0,42 (-0,88; 0,04)	0,0713
41-52.	687	-1,77	4,48	680	-1,41	4,46	-0,36 (-0,83; 0,11)	0,1366

SD - odchylenie standardowe (ang. standard deviation); MD - średnia różnica (ang. mean difference) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach.

\* Ze względu na brak na poziomie wartości parametrów zmienności, wartości obliczone w oparciu o podaną w publikacji (suplement) wartość pod różnicę między grupami.

## 4.1.2 Badanie TRIBUTE

Odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących lek Trimbow® w porównaniu do połączenia indakaterolu z glikopironium w zakresie odsetka pacjentów osiągających redukcję umiarkowanych do ciężkich zaostrzeń POChP w 52. tygodniu analizy. Różnica była istotna statystycznie zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - OR=0,56 (95%CI: 0,43; 0,74); p<0,001; RD=-8,01 (95%CI: -11,74; -4,27); p<0,001. W przypadku pozostałych analizowanych zmiennych binarnych, tj. odsetka pacjentów z odpowiedzią FEV<sub>1</sub> przed podaniem leczenia (definiowana jako ≥100 ml wzrost FEV<sub>1</sub> przed podaniem leczenia w stosunku do wartości wyjściowych) oraz odsetka pacjentów z odpowiedzią SGRQ (definiowana jako nie redukcja o ≥4 jednostki w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie wyniku kwestionariusza SGRQ) nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami w żadnym z momentów pomiaru. Wyniki przedstawiono w Tab. 8.

**Tab. 8. Ocena efektywności klinicznej w badaniu TRIBUTE - zmienne binarne.**

Tydzień	BDP/FF/GB n/H (%)	IH D/GB n/H (%)	OR		RD		HHTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Redukcja umiarkowanych do ciężkich zaostrzeń							
52.	99/764 (13,08)	161/768 (21,08)	0,56 (0,43; 0,74)	<0,0001	-8,01 (- 11,74; 4,27)	<0,0001	12,49 (8,52; 23,42)
FEV <sub>1</sub> przed podaniem leczenia (≥100 ml wzrost w stosunku do wartości wyjściowych)							

Tydzień	BDP/FP/GB n/N (%)	IH D/GB n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
26.	176/764 (23,0%)	156/768 (20,3%)	1,17 (0,92; 1,50)	0,1959	2,72 (-1,40; 6,85)	0,1955	-
52.	145/764 (19,0%)	125/768 (16,3%)	1,20 (0,96; 1,57)	0,1654	2,70 (-1,11; 6,52)	0,1648	-
SGRO (redukuje o 2-4 jednostki w stosunku do wartości wyjściowej)							
26.	310/764 (40,6%)	292/768 (38,0%)	1,11 (0,91; 1,37)	0,3060	2,56 (-2,33; 7,45)	0,3058	-
52.	311/764 (40,7%)	279/768 (36,3%)	1,20 (0,96; 1,48)	0,0784	4,38 (-0,49; 9,25)	0,0780	-

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint).

W zakresie zmiennych ciągłych, takich jak skorygowana roczna częstość umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń, skorygowana zmiana zużycia leczenia ratunkowego, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 9. Jednocześnie w publikacji przedstawiono statystykę względnej częstości zaostrzeń (rate ratio) tj. ilorazu częstości zaostrzeń, który wskazuje, że terapia Trimbow® w sposób istotny statystycznie redukuje o ponad 15% ryzyko wystąpienie umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń w ciągu roku - RR=0,848 (95%CI: 0,723; 0,995); p=0,043.

**Tab. 9. Ocena efektywności klinicznej w badaniu TRIBUTE - zmienne ciągłe.**

Tydzień	BDP/FP/GB			IH D/GB			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	AAD (95% CI)	Wartość p
Skorygowany roczny współczynnik zaostrzeń - umiarkowane do ciężkich								
52.	764	0,90	0,85	768	0,99	0,99	0,09 (-0,18; 0,00)	0,0559
Skorygowany roczny współczynnik zaostrzeń - umiarkowane								
52.	764	0,41	0,78	768	0,47	0,92	0,06 (-0,15; 0,08)	0,1674
Skorygowany roczny współczynnik zaostrzeń - ciężkie								
52.	764	0,07	0,28	768	0,09	0,35	0,02 (-0,05; 0,01)	0,2210
Skorygowana zmiana zużycia leczenia ratunkowego - średnia liczba aplikacji na dobę								
1-4.	764	-0,28	1,27	768	-0,21	1,20	0,07 (-0,19; 0,05)	0,2679
5-12.	764	-0,31	1,41	768	-0,19	1,41	0,12 (-0,26; 0,02)	0,0965
13-26.	764	-0,31	1,69	768	-0,24	1,70	0,07 (-0,24; 0,10)	0,4190
27-40.	764	-0,27	1,76	768	-0,28	1,77	0,01 (-0,17; 0,19)	0,9117
41-52.	764	-0,29	1,76	768	-0,25	1,77	0,04 (-0,22; 0,14)	0,6575
0gółem	764	-0,29	1,55	768	-0,24	1,56	0,05 (-0,21; 0,11)	0,5228
Skorygowana zmiana zużycia leczenia ratunkowego - odsetek dni bez zastosowania leczenia ratunkowego								
1-4.	764	6,69	25,60	768	7,73	25,52	-1,04 (-3,60; 1,52)	0,4260
5-12.	764	7,66	29,40	768	7,80	29,41	0,16 (-2,79; 3,11)	0,9152
13-26.	764	8,62	31,52	768	9,34	31,53	0,72 (-3,88; 2,44)	0,6550
27-40.	764	8,39	33,49	768	10,99	33,65	2,60 (-5,96; 0,76)	0,1296
41-52.	764	8,82	35,26	768	10,85	35,49	-1,76 (-5,30; 1,78)	0,3308
0gółem	764	8,31	29,12	768	9,66	29,20	-1,35 (-4,27; 1,57)	0,3680

SD - odchylenie standardowe (ang. standard deviation); MD - średnia różnica (ang. mean difference) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach.

### 4.1.3 Badanie TRINITY

Nie odnotowano istotnych statycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie odsetka pacjentów osiągających  $\geq 100$  ml wzrost FEV<sub>1</sub> przed podaniem leczenia w stosunku do wartości wyjściowych zarówno w 26., jak i 52. tygodniu.

Nie odnotowano również istotnej statystycznie różnicy pomiędzy porównywanymi schematami terapeutycznymi dla redukcji  $\geq 4$  jednostki w stosunku do wartości wyjściowej dla całkowitego wyniku kwestionariusza SGRQ. Wyniki przedstawiono w Tab. 10.

**Tab. 10. Ocena efektywności klinicznej w badaniu TRINITY - zmienne binarne.**

Tydzień	BDP/FF/GB n/N (%)	BDP/FF + TID n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTI (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
FEV <sub>1</sub> przed podaniem leczenia ( $\geq 100$ ml wzrost w stosunku do wartości wyjściowych)							
26.	421/1077 (39%)	204/538 (38%)	1,05 (0,85; 1,30)	0,6486	1,17 (- 8,86; 6,20)	0,6479	-
52.	408/1077 (38%)	210/538 (39%)	0,95 (0,77; 1,18)	0,6839	-1,15 (- 6,19; 3,89)	0,6545	-
SGRQ (redukcja o $\geq 4$ jednostki w stosunku do wartości wyjściowej)							
26.	908/1077 (47%)	276/538 (51%)	0,85 (0,69; 1,04)	0,1174	-4,13 (- 9,30; 1,04)	0,1171	-
52.	494/1077 (46%)	254/538 (47%)	0,95 (0,77; 1,17)	0,6098	-1,34 (- 6,51; 3,82)	0,6099	-

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB/NNTI - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint)

W zakresie żadnego z ocenianych ciągłych punktów końcowych nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 11.

**Tab. 11. Ocena efektywności klinicznej w badaniu TRINITY - zmienne ciągłe.**

Tydzień	BDP/FF/GB			BDP/FF			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	AAD (95% CI)	Wartość p
Skorygowana średnia zmiana wartości FEV <sub>1</sub> przed podaniem leczenia <sup>†</sup>								
26.	1077	0,08	0,25	538	0,09	0,30	0,01 (- 0,04; 0,02)	0,5015
52.	1077	0,08	0,25	538	0,09	0,30	0,01 (- 0,04; 0,02)	0,5015
Skorygowana średnia zmiana objętości oddechowej (PVC) przed podaniem leczenia <sup>†</sup>								
26.	1077	0,08	0,42	538	0,08	0,41	0,00 (- 0,04; 0,04)	1,0000
52.	1077	0,07	0,42	538	0,07	0,41	0,00 (- 0,04; 0,04)	1,0000
Roczny wskaźnik hospitalizacji - zaostrzenia umiarkowane do ciężkich								
52.	1077	0,46	0,84	538	0,46	0,77	0,01 (- 0,07; 0,09)	0,8111
Roczny wskaźnik hospitalizacji - zaostrzenia umiarkowane								
52.	1077	0,37	0,75	538	0,38	0,71	0,01 (- 0,08; 0,06)	0,7939
Roczny wskaźnik hospitalizacji - zaostrzenia ciężkie								
52.	1077	0,07	0,33	538	0,06	0,24	0,01 (- 0,02; 0,04)	0,4884
Skorygowana zmiana zużycia leciecia ratunkowego - średnia liczba aplikacji na dobę								
1-4.	1077	-0,53	1,42	538	-0,56	1,42	0,08 (- 0,12; 0,18)	0,6898
5-12.	1077	-0,51	1,67	538	-0,59	1,66	0,08 (- 0,09; 0,25)	0,3622
13-26.	1077	-0,50	1,76	538	-0,57	1,72	0,07 (- 0,11; 0,25)	0,4436



Tydzień	BDP/FF/GB			BD/FF			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	AAD (95% CI)	Wartość p
27-40.	1077	-0,47	1,93	538	-0,54	1,89	0,07 (-0,13; 0,27)	0,4863
41-52.	1077	-0,42	1,93	538	-0,46	1,95	0,04 (-0,16; 0,24)	0,6967
Skorygowana z miana zużycia leżenia natunkowego - odsetek dni bez zastosowania leżenia natunkowego								
1-4.	1077	13,89	29,22	538	13,03	29,35	0,81 (-2,22; 3,84)	0,6007
5-12.	1077	14,51	31,98	538	14,43	32,13	0,08 (-3,29; 3,35)	0,9899
13-26.	1077	14,14	33,91	538	15,03	33,96	0,89 (-4,40; 2,62)	0,6195
27-40.	1077	14,23	35,25	538	15,62	35,38	-1,39 (-5,05; 2,27)	0,4563
41-52.	1077	12,89	35,50	538	14,13	35,62	-1,24 (-4,92; 2,44)	0,5093

SD - odchylenie standardowe (ang. standard deviation); MD - średnia różnica (ang. mean difference) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach.

\* Wartości średniej i 95% przedziału ufności, na podstawie których wyliczono wartości SD odczytano z wykresu zawartego w publikacji do badania za pomocą oprogramowania WebPlotDigitizer wersja 4.0.

#### 4.1.4 Badanie TRISTAR

Badanie TRISTAR na chwilę obecną nie zostało jeszcze opublikowane w czasopiśmie medycznym, niemniej jednak jego wyniki znajdują się w domenie publicznej na stronie internetowej [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu).

Odnotowano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść grupy pacjentów stosujących lek Trimbow® w porównaniu do komparatora w zakresie odsetka pacjentów osiągających  $\geq 100$  ml wzrost FEV<sub>1</sub> przed podaniem leczenia w stosunku do wartości wyjściowych w 26. Tygodniu. Różnica była istotnie statystyczna zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - OR=0,77 (95% CI: 0,61; 0,97), p=0,0297; RD=-6,26 (95% CI: -11,89; -0,63), p=0,0292. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami dla pierwszorzędnego punktu końcowego w tym badaniu tj. redukcji o  $\geq 4$  jednostki wyniku SGRQ w stosunku do wartości wyjściowej. Wyniki przedstawiono w Tab. 12.

**Tab. 12. Ocena efektywności klinicznej w badaniu TRISTAR - zmienne binarne.**

Tydzień	BDP/FF/GB n/N (%)	FLF/VIL + TIO n/N (%)	OR		RD		NNTB/NTTI (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
FEV <sub>1</sub> przed podaniem leczenia ( $\geq 100$ ml wzrost w stosunku do wartości wyjściowych)							
26.	211/577 (36,6%)	248/579 (42,8%)	0,77 (0,61; 0,97)	0,0297	-6,26 (- 11,89; 0,63)	0,0292	15,96 (8,41; 157,57)
SGRQ (redukcja o $\geq 4$ jednostki w stosunku do wartości wyjściowej)							
26.	295/577 (51,1%)	307/579 (53,0%)	0,93 (0,74; 1,17)	0,5188	-1,90 (-7,65; 3,86)	0,5187	-

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint)

W przypadku zmiennych ciągłych, odnotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie zmiany wyniku SGRQ w stosunku do wartości wyjściowej w 4 tygodniu, ale nie w 12 i 26 tyg. Odnotowano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść leku Trimbow® dla zmiany wyniku FEV<sub>1</sub> (L) przed podaniem leku w stosunku do wartości wyjściowej w 26. tygodniu. Odnotowano również istotną statystycznie różnicę na niekorzyść leku Trimbow® dla zmiany wyniku FVC (L) przed podaniem leku w stosunku do wartości

wyjściowej. Dla pozostałych zmiennych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic. Wyniki przedstawiono w Tab. 13.

**Tab. 13. Ocena efektywności klinicznej w badaniu TRISTAR - zmienne ciągłe.**

Tydzień	BDP/FF/GB			FLF/VIL + TID			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	AAD (95% CI)	Wartość p
Zmiana wyniku SGRQ, w stosunku do wartości wyjściowej								
4.	569	-5,04	13,62	577	-6,62	12,37	1,58 (-0,07; 3,09)	0,0401
12.	565	-6,29	14,11	566	-7,32	13,37	1,03 (-0,60; 2,66)	0,2160
26.	553	-6,77	13,62	553	-7,32	13,62	1,05 (-0,56; 2,66)	0,2001
Zmiana wyniku FEV <sub>1</sub> (l) przed podaniem leku w stosunku do wartości wyjściowej								
26.	553	0,06	0,25	548	0,11	0,25	-0,05 (-0,08; 0,02)	0,0009
Zmiana wyniku PNC (l) przed podaniem leku w stosunku do wartości wyjściowej								
26.	553	0,08	0,465	548	0,096	0,425	-0,07 (-0,12; 0,01)	0,0141
Zmiana wpływu roarynych objawów F0CH# na jakość snu w stosunku do wartości wyjściowej (7-stopniowa skala Likerta)								
26.	573	-0,200	0,798	573	-0,224	0,754	0,02 (-0,07; 0,11)	0,5997
Zmiana odsetka dni bez leków podawanych na ratunek (w stosunku do wartości wyjściowej)								
26.	575	12,94	31,51	573	13,94	30,13	-1,00 (-4,55; 2,55)	0,5814
Zmiana odsetka dni bez leków podawanych na ratunek (w stosunku do wartości wyjściowej)								
26.	573	13,45	28,50	573	13,00	30,61	0,45 (-2,97; 3,87)	0,7966
Zmiana odsetka dob (dni i noce) bez leków podawanych na ratunek (w stosunku do wartości wyjściowej)								
26.	571	14,33	30,51	567	14,38	29,67	-0,25 (-3,75; 3,25)	0,8836
Wynik testu ocenającego F0CH# (CAT) w 26. Tygodniu								
26.	559	19	6,7	560	18,4	6,7	0,60 (-0,19; 1,39)	0,1345
Częstość zaostżeń stopnia umiarkowanego do ciężkiego w ciągu badania (liczba/rok)								
26.	577	0,516	b.d.	579	0,474	b.d.	b.d.	b.d.

SD - odchylenie standardowe (ang. standard deviation); MD - średnia różnica (ang. mean difference) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach.

## 4.2 Profil bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa leczenia leku złożonego Trimbow<sup>®</sup> i wstępnie wyselekcjonowanych komparatorów, stanowiących inne schematy stosowane w analizowanym wskazaniu.

Zdarzenia niepożądane, o ile było to możliwe w oparciu o dostępne dane, były przedstawiane w sposób kumulatywny, tj. zdarzenia niepożądane ogółem, poważne zdarzenia niepożądane ogółem itd. oraz w rozbiu na poszczególne zdarzenia ze szczególnym uwzględnieniem zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz infekcji.

### 4.2.1 Badanie TRILOGY

W zakresie większości punktów końcowych oceniających bezpieczeństwo leczenia analizowanych w badaniu TRILOGY nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami. Istotną statystycznie różnicę na niekorzyść grupy pacjentów stosujących lek Trimbow<sup>®</sup> w porównaniu do leku dwuskładnikowego podawanego z jednego inhalatora, odnotowano w przypadku częstości występowania kandydozy jamy ustnej (zarówno ogółem, jak i sklasyfikowanej jako związana z leczeniem) - istotna statystycznie różnica wystąpiła zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i

różnica ryzyka (RD). Istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących lek Trimbaw® w porównaniu do leku dwuskładnikowego podawanego z jednego inhalatora, odnotowano w przypadku częstości występowania choroby niedokrwiennej serca sklasyfikowanej jako poważne zdarzenie niepożądane. Wyniki przedstawiono w Tab. 14.

**Tab. 14. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu TRILOGY.**

Zdarzenie	BDP/FF/GB n/N (%)	BD/FF n/N (%)	OR		RD		NNTI (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
<b>Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia</b>							
Łącznie	368/687 (53,6%)	379/680 (55,7%)	0,92 (0,74; 1,13)	0,4206	-2,17 (-7,45; 3,11)	0,4204	-
FOCH	214/687 (31,1%)	240/680 (35,3%)	0,88 (0,66; 1,04)	0,1040	-4,14 (-9,13; 0,85)	0,1035	-
Zapalenie rosogardzieli	39/687 (5,7%)	38/680 (5,6%)	1,02 (0,64; 1,61)	0,9434	0,09 (-2,36; 2,33)	0,9433	-
Zapalenie płuc	23/687 (3,3%)	18/680 (2,6%)	1,27 (0,68; 2,38)	0,4485	0,70 (-1,11; 2,51)	0,4472	-
Nadciśnienie	21/687 (3,1%)	16/680 (2,4%)	1,31 (0,68; 2,53)	0,4240	0,70 (-1,02; 2,42)	0,4223	-
Ból głowy	12/687 (1,7%)	16/680 (2,4%)	0,74 (0,35; 1,57)	0,4305	-0,61 (-2,11; 0,90)	0,4291	-
Niedokrwienne choroba serca	10/687 (1,5%)	16/680 (2,4%)	0,61 (0,28; 1,36)	0,2290	-0,90 (-2,35; 0,55)	0,2249	-
Đawiac piersiowe	5/687 (0,7%)	3/680 (0,4%)	1,65 (0,39; 6,95)	0,4918	0,29 (-0,82; 1,09)	0,4866	-
Zawał mięśnia sercowego	1/687 (0,1%)	6/680 (0,9%)	0,16 (0,02; 1,36)	0,0943	-0,74 (-1,90; 0,02)	0,0569	-
Niedokrwienie mięśnia sercowego	1/687 (0,1%)	6/680 (0,9%)	0,16 (0,02; 1,36)	0,0943	-0,74 (-1,90; 0,02)	0,0569	-
Choroba wieńcowa	3/687 (0,4%)	1/680 (0,1%)	2,98 (0,31; 28,70)	0,3482	0,29 (-0,28; 0,86)	0,3202	-
Zakażenie układu oddechowego wirusem	16/687 (2,3%)	10/680 (1,5%)	1,60 (0,72; 3,55)	0,2494	0,86 (-0,99; 2,30)	0,2446	-
Kardiodys- fajmy ustnej	15/687 (2,2%)	4/680 (0,6%)	3,77 (1,25; 11,42)	0,0189	1,60 (0,36; 2,83)	0,0113	62,69 (35,34; 277,46)
<b>Poważne zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia</b>							
Łącznie	106/687 (15,4%)	123/680 (18,1%)	0,88 (0,62; 1,10)	0,1885	-2,66 (-6,62; 1,30)	0,1880	-
FOCH	66/687 (9,6%)	75/680 (11,0%)	0,86 (0,60; 1,22)	0,3876	-1,42 (-4,65; 1,80)	0,3873	-
Zapalenie płuc	15/687 (2,2%)	7/680 (1,0%)	2,15 (0,87; 5,30)	0,0976	1,15 (-0,18; 2,48)	0,0891	-
Choroba niedokrwienne serca	2/687 (0,3%)	11/680 (1,6%)	0,18 (0,04; 0,80)	0,0249	-1,33 (-2,36; -0,30)	0,0116	75,38 (42,43; 337,52)
Zawał mięśnia sercowego	1/687 (0,1%)	6/680 (0,9%)	0,16 (0,02; 1,36)	0,0943	-0,74 (-1,90; 0,02)	0,0569	-
Niedokrwienie mięśnia sercowego	0/687 (0,0%)	4/680 (0,6%)	0,11 (0,01; 2,08)	0,1379	-0,99 (-1,23; 0,05)	0,0721	-
Đawiac piersiowe	1/687 (0,1%)	1/680 (0,1%)	0,99 (0,06; 15,86)	0,9942	0,00 (-0,41; 0,40)	0,9942	-



Zdarzenie	BDP/FF/GB n/N (%)	BD/FF n/N (%)	OR		RD		NNTI (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Zawłosem	5/687 (0,7%)	5/680 (0,7%)	0,99 (0,29; 3,43)	0,9870	-0,01 (-0,91; 0,90)	0,9870	-
<b>Zdarzenia niepożądane związane z leżeniem</b>							
Ogółem	26/687 (3,8%)	14/680 (2,1%)	1,87 (0,97; 3,62)	0,0622	1,73 (-0,06; 3,51)	0,0577	-
Kardyoce- jalny ustrej	10/687 (1,5%)	2/680 (0,3%)	5,01 (1,09; 22,94)	0,0380	1,16 (0,18; 2,15)	0,0207	86,10 (46,61; 562,65)
Skurcze mięśni	5/687 (0,7%)	3/680 (0,4%)	1,65 (0,39; 6,95)	0,4918	0,29 (-0,52; 1,09)	0,4866	-
Suchota w jamie ustnej	4/687 (0,6%)	2/680 (0,3%)	1,99 (0,36; 10,88)	0,4298	0,29 (-0,41; 0,99)	0,4195	-
<b>Poważne zdarzenia niepożądane związane z leżeniem</b>							
Ogółem	1/687 (0,1%)	0/680 (0,0%)	2,97 (0,12; 75,13)	0,5048	0,15 (-0,26; 0,55)	0,4796	-
<b>Głębokie zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia</b>							
Ogółem	77/687 (11,2%)	86/680 (12,6%)	0,87 (0,63; 1,21)	0,4120	-1,44 (-4,87; 2,00)	0,4118	-
<b>Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia prowadzące do przerwania terapii</b>							
Ogółem	35/687 (5,1%)	33/680 (4,9%)	1,05 (0,65; 1,71)	0,8372	0,24 (-2,06; 2,55)	0,8372	-
<b>Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia prowadzące do zgonu</b>							
Ogółem	15/687 (2,2%)	16/680 (2,4%)	0,98 (0,45; 1,89)	0,8333	-0,17 (-1,75; 1,41)	0,8333	-
<b>Łuże sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane</b>							
Ogółem	15/687 (2,2%)	15/680 (2,2%)	0,99 (0,48; 2,04)	0,9774	-0,02 (-1,58; 1,53)	0,9774	-

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTI - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint)

## 4.2.2 Badanie TRIBUTE

W zakresie większości punktów końcowych oceniających bezpieczeństwo leczenia analizowanych w badaniu TRIBUTE nie odnotowano istotnych statycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami, w tym również w przypadku zdarzeń traktowanych kumulatywnie, tj. zdarzeń niepożądanych ogółem, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu lub do przerwania leczenia. Odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących Trimbaw® w porównaniu do opcjonalnej terapii lekiem dwuskładnikowym podawanym z jednego inhalatora w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiły takie zdarzenia niepożądane, jak ostry zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków czy kaszel (różnica istotna jedynie w przypadku efektów wyrażonych jako różnica ryzyka (RD) - w przypadku ilorazu szans (OR) nie zidentyfikowano istotnych statystycznie różnic w zakresie ww. punktów końcowych). Wyniki przedstawiono w Tab. 15.

Tab. 15. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu TRIBUTE.

Badanie	BDY/FF/GB n/N (%)	IND/GB n/N (%)	OR		RD		HHTI (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Zdarzenia niepożądane	490/764 (64,1%)	516/768 (67,2%)	0,87 (0,71; 1,08)	0,2086	-3,05 (-7,80; 1,70)	0,2083	-
Pogorszenie F0CHf	273/764 (35,7%)	288/768 (37,5%)	0,96 (0,75; 1,14)	0,4729	-1,77 (-6,59; 3,06)	0,4728	-
Zapalenie nosogardzieli	43/764 (5,6%)	37/768 (4,8%)	1,18 (0,75; 1,85)	0,4762	0,81 (-1,42; 3,04)	0,4758	-
Ból głowy	44/764 (5,8%)	35/768 (4,6%)	1,28 (0,81; 2,02)	0,2886	1,20 (-1,01; 3,42)	0,2875	-
Zapalenie płuc	23/764 (3,0%)	27/768 (3,5%)	1,04 (0,61; 1,79)	0,8752	0,15 (-1,71; 2,01)	0,8752	-
Ból pleców	21/764 (2,7%)	23/768 (3,0%)	0,92 (0,50; 1,67)	0,7731	-0,25 (-1,92; 1,43)	0,7730	-
Duszność	21/764 (2,7%)	21/768 (2,7%)	1,01 (0,54; 1,86)	0,9663	0,01 (-1,62; 1,65)	0,9663	-
Nadciśnienie	15/764 (2,0%)	22/768 (2,9%)	0,68 (0,35; 1,32)	0,2534	-0,90 (-2,44; 0,63)	0,2502	-
Kaszel	13/764 (1,7%)	21/768 (2,7%)	0,62 (0,31; 1,24)	0,1740	-1,08 (-2,51; 0,44)	0,1695	-
Poważne zdarzenia niepożądane	117/764 (15,3%)	130/768 (16,9%)	0,89 (0,68; 1,17)	0,3909	-1,61 (-5,29; 2,07)	0,3905	-
Pogorszenie F0CHf	61/764 (8,0%)	69/768 (9,0%)	0,88 (0,61; 1,26)	0,4827	-1,00 (-3,79; 1,79)	0,4823	-
Zapalenie płuc	18/764 (2,4%)	17/768 (2,2%)	1,07 (0,55; 2,08)	0,8520	0,14 (-1,35; 1,64)	0,8520	-
Złogi w roztworze płuc	4/764 (0,5%)	1/768 (0,1%)	4,04 (0,45; 36,20)	0,2125	0,39 (-0,18; 0,97)	0,1775	-
Ostry zawrót głowy sercowego	0/764 (0,0%)	5/768 (0,7%)	0,09 (0,01; 1,64)	0,1045	-0,65 (-1,27; -0,03)	0,0404	153,60 (78,52; 3306,56)
Mgocenie przedionków	0/764 (0,0%)	5/768 (0,7%)	0,09 (0,01; 1,64)	0,1045	-0,65 (-1,27; -0,03)	0,0404	153,60 (78,52; 3306,56)
Zdarzenia niepożądane związane z leżeniem	43/764 (5,6%)	37/768 (4,8%)	1,18 (0,75; 1,85)	0,4762	0,81 (-1,42; 3,04)	0,4758	-
Kardynocja jamy ustnej	10/764 (1,3%)	5/768 (0,7%)	2,02 (0,69; 5,95)	0,2000	0,66 (-0,33; 1,64)	0,1912	-
Suchość jamy ustnej	3/764 (0,4%)	6/768 (0,8%)	0,50 (0,12; 2,01)	0,3291	-0,39 (-1,15; 0,38)	0,3191	-
Kaszel	1/764 (0,1%)	7/768 (0,9%)	0,14 (0,02; 1,16)	0,0687	-0,78 (-1,50; -0,06)	0,0334	123,11 (66,67; 1634,02)
Poważne zdarzenia niepożądane związane z leżeniem	1/764 (0,1%)	1/768 (0,1%)	1,01 (0,06; 16,10)	0,9971	0,00 (-0,36; 0,36)	0,9971	-
Gęskie zdarzenia niepożądane	86/764 (11,3%)	87/768 (11,3%)	0,99 (0,72; 1,36)	0,9647	-0,07 (-3,24; 3,10)	0,9647	-

Badanie	BDP/FF/GB n/N (%)	IND/GB n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przełamań leczenia	37/764 (4,8%)	47/768 (6,1%)	0,78 (0,50; 1,22)	0,2734	-1,28 (-3,56; 1,00)	0,2720	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	16/764 (2,1%)	21/768 (2,7%)	0,76 (0,39; 1,47)	0,4158	-0,64 (-2,18; 0,90)	0,4142	-

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint)

\* Wartości RD dla wyników wszystkich z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczba całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

Odnotowano istotną statystycznie zmianę na korzyść grupy terapii Trimbrow® w zakresie zmiany wartości skorygowanego odstępu QT (QTcF) zarówno w 26., jak i w 52. tygodniu. W zakresie zmiany wartości tętna nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami - patrz Tab. 16.

**Tab. 16. Ocena bezpieczeństwa w badaniu TRIBUTE - zmienne ciągłe.**

Tydzień	BDP/FF/GB			IND/GB			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
<b>Zmiana wartości tętna (bpm)</b>								
26.	764	-0,90	10,58	768	-0,90	9,19	0,00 (-0,99; 0,99)	1,0000
52.	764	-0,60	11,28	768	0,40	12,02	-1,00 (-2,17; 0,17)	0,0933
<b>Zmiana wartości odstępu QTcF</b>								
26.	764	-2,40	20,45	768	-0,30	21,21	-2,10 (-4,19; 0,01)	0,0487
52.	764	-0,90	21,86	768	1,90	21,21	-2,80 (-4,96; 0,64)	0,0110

QTcF - skorygowany odstęp QT, SD - odchylenie standardowe (ang. standard deviation); MD - średnia różnica (ang. mean difference) - stosuje się do wyników wszystkich z pojedynczych badań; WMD - ważona średnia różnica (ang. weighted mean difference) - stosuje się do metaanaliz.

### 4.2.3 Badanie TRINITY

W zakresie większości punktów końcowych oceniających bezpieczeństwo leczenia analizowanych w badaniu TRINITY nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami. Istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących lek Trimbrow® w porównaniu do alternatywnego schematu trójlekowego, odnotowano w przypadku częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem oraz suchości w jamie ustnej związanej z leczeniem - istotna statystycznie różnica wystąpiła zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 17.

Tab. 17. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu TRINITY.

Badanie	BDP/FF/GB n/H (%)	BDP/FF + TID n/H (%)	OR		RD		HHTI (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>							
Ogółem	594/1077 (55,2%)	309/537 (57,5%)	0,91 (0,74; 1,12)	0,3625	-2,39 (-7,52; 2,74)	0,3613	-
FIOCH	351/1077 (32,6%)	167/537 (31,1%)	1,07 (0,86; 1,34)	0,5453	1,49 (-3,32; 6,30)	0,5435	-
Zapalenie nosogardzieli	57/1077 (5,3%)	20/537 (3,7%)	1,44 (0,86; 2,43)	0,1659	1,57 (-0,52; 3,65)	0,1407	-
BŚlgłowy	43/1077 (4,0%)	18/537 (3,4%)	1,20 (0,68; 2,10)	0,5254	0,64 (-1,28; 2,56)	0,5130	-
Duszności	23/1077 (2,1%)	8/537 (1,5%)	1,44 (0,64; 3,25)	0,3757	0,65 (-0,69; 1,99)	0,3448	-
Zapalenie płuc	28/1077 (2,6%)	12/537 (2,2%)	1,17 (0,59; 2,32)	0,6569	0,37 (-1,21; 1,94)	0,6486	-
ChOROBA niedokrwienne serca	22/1077 (2,0%)	9/537 (1,7%)	1,22 (0,56; 2,68)	0,6136	0,37 (-1,01; 1,74)	0,6013	-
Dławica piersiowa	10/1077 (0,9%)	5/537 (0,9%)	1,00 (0,34; 2,95)	0,9959	0,00 (-1,00; 0,99)	0,9959	-
Niedokrwienie mięśnia sercowego	6/1077 (0,6%)	3/537 (0,6%)	1,00 (0,25; 4,00)	0,9968	0,00 (-0,77; 0,77)	0,9968	-
ChOROBA wieńcowa	3/1077 (0,3%)	1/537 (0,2%)	1,80 (0,16; 14,43)	0,7270	0,09 (-0,39; 0,57)	0,7072	-
Zawał mięśnia sercowego	4/1077 (0,4%)	0/537 (0,0%)	4,51 (0,24; 83,86)	0,3128	0,37 (-0,09; 0,83)	0,1160	-
Kaszel	18/1077 (1,7%)	9/537 (1,7%)	1,00 (0,44; 2,28)	0,9945	0,00 (-1,33; 1,32)	0,9945	-
Wirusowa infekcja dróg oddechowych	15/1077 (1,4%)	13/537 (2,4%)	0,57 (0,27; 1,21)	0,1410	-1,08 (-2,50; 0,45)	0,1723	-
<b>Ważne zdarzenia niepożądane</b>							
Ogółem	140/1077 (13,0%)	68/537 (12,7%)	1,08 (0,76; 1,41)	0,8494	0,34 (-3,12; 3,79)	0,8488	-
FIOCH	76/1077 (7,1%)	35/537 (6,5%)	1,09 (0,72; 1,65)	0,6869	0,54 (-2,05; 3,13)	0,6832	-
Zapalenie płuc	21/1077 (1,9%)	9/537 (1,7%)	1,17 (0,53; 2,57)	0,7014	0,27 (-1,09; 1,64)	0,6939	-
Niedokrwienne choroba serca	10/1077 (0,9%)	4/537 (0,7%)	1,25 (0,39; 4,00)	0,7083	0,18 (-0,74; 1,11)	0,6974	-
Zawał mięśnia sercowego	4/1077 (0,4%)	0/537 (0,0%)	4,51 (0,24; 83,86)	0,3128	0,37 (-0,09; 0,83)	0,1160	-
Niedokrwienie mięśnia sercowego	3/1077 (0,3%)	3/537 (0,6%)	0,50 (0,10; 2,47)	0,3561	-0,28 (-0,96; 0,42)	0,4359	-
ChOROBA wieńcowa	2/1077 (0,2%)	0/537 (0,0%)	2,50 (0,12; 52,14)	0,5546	0,19 (-0,20; 0,57)	0,3453	-
Dławica piersiowa	1/1077 (0,1%)	1/537 (0,2%)	0,50 (0,08; 7,98)	0,6224	-0,09 (-0,90; 0,31)	0,6334	-
Niewydolność serca	5/1077 (0,5%)	3/537 (0,6%)	0,88 (0,20; 3,49)	0,7994	-0,09 (-0,84; 0,66)	0,8051	-
<b>Zdarzenia niepożądane związane z leżeniem</b>							
Ogółem	25/1077 (2,3%)	27/537 (5,0%)	0,45 (0,26; 0,78)	0,0046	-2,71 (-4,76; -0,65)	0,0099	36,95 (21,00; 133,55)

Badanie	BDP/FF/GB n/N (%)	BDP/FF + TIO n/N (%)	OR		RD		NNTI (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Suicidalność w jamie ustnej	5/1077 (0,5%)	10/537 (1,9%)	0,25 (0,08; 0,72)	0,0108	-1,40 (-2,61; -0,18)	0,0239	71,53 (38,30; 541,71)
Skurcze mięśni	6/1077 (0,6%)	3/537 (0,6%)	1,00 (0,25; 4,00)	0,9968	0,00 (-0,77; 0,77)	0,9968	-
Dysfonia	3/1077 (0,3%)	3/537 (0,6%)	0,50 (0,10; 2,47)	0,3961	-0,28 (-0,96; 0,42)	0,4359	-
Kandydoza jamy ustnej	3/1077 (0,3%)	3/537 (0,6%)	0,50 (0,10; 2,47)	0,3961	-0,28 (-0,96; 0,42)	0,4359	-
<b>Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</b>							
ogółem	0/1077 (0,0%)	0/537 (0,0%)	n.d.	n.d.	0,00 (-0,29; 0,29)	1,0000	-
<b>Głębokie zdarzenia niepożądane</b>							
ogółem	91/1077 (8,4%)	34/537 (6,3%)	1,37 (0,91; 2,05)	0,1349	2,12 (-0,53; 4,76)	0,1167	-
<b>Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia</b>							
ogółem	33/1077 (3,1%)	15/537 (2,8%)	1,10 (0,59; 2,04)	0,7629	0,27 (-1,46; 2,00)	0,7594	-
<b>Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu</b>							
ogółem	20/1077 (1,9%)	8/537 (1,5%)	1,25 (0,55; 2,86)	0,5952	0,37 (-0,94; 1,67)	0,5809	-
<b>Duże sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane</b>							
ogółem	20/1077 (1,9%)	7/537 (1,3%)	1,45 (0,60; 3,41)	0,4164	0,55 (-0,70; 1,61)	0,3867	-

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTI - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint)

#### 4.2.4 Badanie TRISTAR

Badanie TRISTAR na chwilę obecną jest badaniem nieopublikowanym. Wszelkie wyniki uzyskane z tego badania pochodzą ze strony [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu).

W zakresie oceny bezpieczeństwa w badaniu TRISTAR, nie odnotowano istotnych statycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie żadnego punktu końcowego. Wyniki przedstawiono w Tab. 18.

**Tab. 18. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu TRISTAR.**

Badanie	BDP/FF/GB n/N (%)	FLF/VIL + TIO n/N (%)	OR		RD		NNTI (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>							
TEAE inne niż poważne	281/578 (41,7%)	230/579 (39,7%)	1,09 (0,86; 1,37)	0,4949	1,97 (-3,69; 7,68)	0,4948	-
Poważne TEAE	39/577 (6,8%)	56/579 (9,7%)	0,68 (0,44; 1,04)	0,0723	-2,91 (-6,07; 0,25)	0,0709	-
TEAE prowadzące do zgonu	3/577 (0,5%)	5/579 (0,9%)	0,60 (0,14; 2,52)	0,4857	-0,34 (-1,30; 0,61)	0,4807	-

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTI - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint)

## **5 Poszerzona analiza bezpieczeństwa**

Nie zidentyfikowano poszerzonych danych z zakresu bezpieczeństwa zastosowania leku Trimbow (lek trzyskładnikowy podawany z jednego inhalatora).

## 6 Analiza wyników efektywności praktycznej

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnej publikacji, która opisywałaby dane odnoszące się do efektywności praktycznej pochodzące z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real world data*, RWD lub *real world evidence*, RWE).



## 7 Podsumowanie, dyskusja i ograniczenia

### 7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania trzyskładnikowego połączenia beklometazonu dipropionianu, formoterolu fumaranu dwuwodnego i glikopironium stosowanego w jednym inhalatorze (lek Trimbow<sup>®</sup>) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Skuteczność i bezpieczeństwo Trimbow<sup>®</sup> porównano do innych schematów (2- lub 3-lekowych) stosowanych w tym wskazaniu.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych Medline (przez Pubmed), Embase, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali opisowej wg Cochrane dla badań randomizowanych.

Do dnia 15.05.2018, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa 4 randomizowane kontrolowane badania kliniczne (TRILOGY, TRINITY, TRIBUTE oraz nieopublikowane badanie TRISTAR). Dwa z nich (TRILOGY, TRIBUTE) porównują Trimbow<sup>®</sup> ze lekami dwuskładnikowymi podawanymi z jednego inhalatora (LABA/ICS i LABA/LAMA). Dwa pozostałe badania (TRINITY, TRISTAR) porównują lek Trimbow<sup>®</sup> ze schematami trójlekowymi podawanymi w postaci dwóch osobnych inhalatorów (LABA/ICS+LAMA). W przypadku badania TRINITY porównywane schematy różnią się jedną substancją czynną (glikopironium vs tiotropium), natomiast w przypadku badania TRISTAR - trzema substancjami czynnymi (beklometazon, formoterol i glikopironium vs flutykazon, vilanterol i tiotropium). Mając na uwadze powyższe nie przeprowadzono syntezy ilościowej danych ze zidentyfikowanych badań. Nie zidentyfikowano badań z preferowanym schematem opcjonalnym, tj. trzema substancjami zawartymi w leku Trimbow<sup>®</sup> podawanymi w oddzielnych inhalatorach.

Schematy terapeutyczne w uwzględnionych badaniach obejmują:

- TRILOGY: BDP/FF/GB vs BDP/FF;
- TRINITY: BDP/FF/GB vs BDP/FF + TIO;
- TRISTAR: BDP/FF/GB vs FLF/VIL + TIO;
- TRIBUTE: BDP/FF/GB vs IND/GB;

przy czym rozdzielanie substancji za pomocą symbolu “/” oznacza połączenie lekowe w jednym inhalatorze, natomiast rozdzielanie za pomocą symbolu “+” oznacza osobne inhalatory.

Oceny jakości danych wg skali opisowej Cochrane dla badań randomizowanych dokonano dla uwzględnionych w analizie badań prospektywnych: TRILOGY, TRINITY, TRISTAR i TRIBUTE. Należy mieć przy tym na uwadze, iż badanie TRISTAR jest badaniem nieopublikowanym.



Badania TRILOGY, TRINITY i TRIBUTE cechowało niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego w skali Cochrane, natomiast badanie TRISTAR cechowało nieznane ryzyko. Obniżenie punktacji było związane przede wszystkim z faktem, że badanie nie zostało opublikowane.

### **TRIOLOGY (LABA/LAMA/ICS vs LABA/ICS)**

Odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących Trimbrow<sup>®</sup> w porównaniu do leku dwuskładnikowego podawanego z jednego inhalatora (LABA/ICS) w zakresie:

- odsetka pacjentów osiągających  $\geq 100$  ml wzrost FEV<sub>1</sub> przed podaniem leczenia w stosunku do wartości wyjściowych: OR=2,24 (95% CI: 1,78; 2,82), RD=17,51 (95% CI: 12,61; 22,41) w 26. tygodniu oraz OR=2,00 (95% CI: 1,58; 2,53), RD=14,46 (95% CI: 9,65; 19,28);
- redukcji o  $\geq 4$  jednostki w stosunku do wartości wyjściowej wyniku kwestionariusza SGRQ zarówno w 26., jak i 52. tygodniu: OR=1,55 (95% CI: 1,25; 1,92), RD=10,55 (95% CI: 5,36; 15,74) w 26. tygodniu oraz OR=1,36 (95% CI: 1,09; 1,69), RD=7,35 (95% CI: 2,18; 12,52) w 52. tygodniu;
- odsetka pacjentów z zsumowanym wynikiem TDI  $\geq 1$  w 26. tygodniu badania: OR=1,25 (95% CI: 1,01; 1,55), RD=5,59 (95% CI: 0,32; 10,86).

W przypadku częstości występowania zaostrzeń umiarkowanych do ciężkich nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, niemniej zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść leku trzyskładnikowego podawanego z jednego inhalatora pod względem:

- rocznego współczynnika zaostrzeń umiarkowanych do ciężkich (0,41 vs 0,53 odpowiednio dla Trimbrow<sup>®</sup> i leku dwuskładnikowego podawanego z jednego inhalatora),
- zmiany zużycia leczenia ratunkowego (wyniki istotne statystycznie do 26. tygodnia);
- wyniku E-RS (wyniki istotne statystycznie do 26. tygodnia);
- zmiany wartości FEV<sub>1</sub> przed podaniem leku w 26. i 52. tygodniu;
- zmiany wartości FEV<sub>1</sub> 2 godziny po podaniu leku w 26. i 52. tygodniu.

W obu grupach odnotowano poprawę zsumowanego wyniku TDI w 26. i 52. tygodniu, średnia różnica między porównywanymi terapiami nie była statystycznie istotna.

W zakresie większości punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa leczenia analizowanych w badaniu TRILOGY nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami, co wskazuje na porównywalny profil bezpieczeństwa obu schematów terapeutycznych.

### **TRIBUTE (LABA/LAMA/ICS vs LABA/LAMA)**

Odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących lek Trimbrow<sup>®</sup> w porównaniu do połączenia indakaterolu z glikopironium w zakresie odsetka pacjentów osiągających redukcję umiarkowanych do ciężkich zaostrzeń POChP w 52.

tygodniu analizy. Różnica była istotna statystycznie zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - OR=0,56 (95%CI: 0,43; 0,74);  $p<0,001$ ; RD=-8,01 (95%CI: -11,74; -4,27);  $p<0,001$ . W przypadku pozostałych analizowanych zmiennych binarnych, tj. odsetka pacjentów z odpowiedzią FEV1 przed podaniem leczenia oraz odsetka pacjentów z odpowiedzią SGRQ nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami w żadnym z momentów pomiaru.

W zakresie zmiennych ciągłych, takich jak skorygowana roczna częstość umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń, skorygowana zmiana zużycia leczenia ratunkowego, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami. Jednocześnie w publikacji przedstawiono statystykę względnej częstości zaostrzeń (rate ratio) tj. ilorazu częstości zaostrzeń, który wskazuje, że terapia Trimbrow<sup>®</sup> w sposób istotny statystycznie redukuje o ponad 15% ryzyko wystąpienie umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń w ciągu roku - RR=0,848 (95%CI: 0,723; 0,995);  $p=0,043$ .

W zakresie większości punktów końcowych oceniających bezpieczeństwo leczenia analizowanych w badaniu TRIBUTE nie odnotowano istotnych statycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

#### **TRINITY (LABA/LAMA/ICS vs LABA/ICS+LAMA)**

W badaniu tym nie odnotowano istotnych statycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie:

- odsetka pacjentów osiągających  $\geq 100$  ml wzrost FEV<sub>1</sub> przed podaniem leczenia w stosunku do wartości wyjściowych w 26. i 52. tygodniu;
- redukcji o  $\geq 4$  jednostki w stosunku do wartości wyjściowej wyniku kwestionariusza SGRQ w 26. i 52. tygodniu;
- zmiana wartości FEV1 przed podaniem leczenia;
- zmiana objętości oddechowej (FVC);
- częstości zaostrzeń umiarkowane lub ciężkich;
- częstości zaostrzeń umiarkowane;
- częstości zaostrzeń ciężkich;
- zużycia leczenia ratunkowego;
- odsetek dni bez zastosowania leczenia ratunkowego.

W zakresie większości punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa leczenia analizowanych w badaniu TRINITY nie odnotowano istotnych statycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

#### **TRISTAR (LABA/LAMA/ICS vs LABA/ICS+LAMA)**

Odnotowano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść grupy pacjentów stosujących lek Trimbrow<sup>®</sup> w porównaniu do połączenia formoterol fumaranu/vilanterol + tiotropium w zakresie:

- odsetka pacjentów osiągających  $\geq 100$  ml wzrost FEV1 przed podaniem leczenia w stosunku do wartości wyjściowych w 26. tygodniu (OR=0,77 (95% CI: 0,61; 0,97), p=0,0297; RD=-6,26 (95% CI: -11,89; -0,63), p=0,0292);
- zmiany wyniku SGRQ w stosunku do wartości wyjściowej w 4 tygodniu (MD=1,58 (95% CI: 0,07; 3,09); p=0,0401);
- zmiana wyniku FEV1 (L) przed podaniem leku w stosunku do wartości wyjściowej (MD=-0,05 (95% CI: -0,08; -0,02); p=0,0009);
- zmiana wyniku FVC (L) przed podaniem leku w stosunku do wartości wyjściowej (MD=-0,07 (95% CI: -0,12; -0,01); p=0,0141).

Nie odnotowano istotnych statycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami dla pierwszorzędnego punktu końcowego w tym badaniu tj. redukcji o  $\geq 4$  jednostki wyniku SGRQ w stosunku do wartości wyjściowej w 26. tyg. a także innych punktów końcowych tj.:

- zmiany wyniku SGRQ w stosunku do wartości wyjściowej 12 i 26 tyg.;
- zmiany wpływu nocnych objawów POChP na jakość snu;
- zmiany odsetka dni bez leków podawanych na ratunek;
- zmiany odsetka dób (dni i nocy) bez leków podawanych na ratunek;
- wyniku testu oceniającego POChP (CAT).

W zakresie oceny bezpieczeństwa w badaniu TRISTAR, nie odnotowano istotnych statycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie żadnego punktu końcowego.

## 7.2 Zidentyfikowane ograniczenia

### 7.2.1 Ograniczenia analizy

- Brak badań z preferowanym schematem opcjonalnym, tj. beklometazonem dipropionianu, formoterolem fumaranu dwuwodnego i glikopironium stosowanymi w oddzielnych inhalatorach i wynikająca z tego konieczność przeprowadzenia porównania z innymi schematami stosowanymi w tym wskazaniu.
- Zidentyfikowane badania nie do końca odpowiadają kryteriom włączenia pod względem komparatorów - różnią się liczbą substancji czynnych oraz częściowo również rodzajem substancji czynnej (choć w obrębie tej samej klasy leków).
- Relatywnie mała liczba badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leku Trimbow, tj. cztery badania kliniczne, w tym jedno nieopublikowane.
- Nie odnaleziono wiarygodnych danych na temat skuteczności praktycznej leku Trimbow.
- Nie zidentyfikowano jedno opracowanie wtórne spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy w którym nie zidentyfikowano wszystkich prac włączonych do niniejszej analizy, w związku z czym brak jest punktu odniesienia dla wyników uzyskanych w niniejszej analizie.

## 7.2.2 Ograniczenia dostępnych danych

- Badanie TRISTAR jest badaniem nieopublikowanym, a dane dotyczące jego metodyki, projektu czy charakterystyki wyjściowej pacjentów są niepełne.

## 7.3 Wyniki innych analiz

Zidentyfikowano 1 opracowanie wtórne spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy. Autorzy tego opracowania w oparciu o 3 zidentyfikowane RCT (TRILOGY, TRINITY i TRIBUTE) wnioskują, że udowodniono niewielką, statystycznie istotną poprawę:

- czynności płuc,
- odsetka umiarkowanych do ciężkich zaostrzeń POChP i
- jakości życia związanej ze zdrowiem

dla leku trzyskładnikowego podawanego z jednego inhalatora (beklometazon/formoterol/glikopironium) w porównaniu do leku dwuskładnikowego podawanego z jednego inhalatora (beklometazon/formoterol lub indakaterol/glikopironium) lub terapii samym tiotropium. W opinii autorów odnotowane poprawy wyników mają ograniczone znaczenie kliniczne. W opinii autorów terapia lekiem Trimbow<sup>®</sup> może być opcją terapeutyczną dla części pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią POChP, u których osiągnięto korzyści z terapii potrójnej z wykorzystaniem więcej niż 1 inhalatora i u których można stosować inhalator ciśnieniowy z odmierzaną dawką (pMDI), a którzy mają trudności z terapią prowadzoną z użyciem kilku inhalatorów.

## 7.4 Siła dowodów

Przegląd systematyczny badań dotyczących zastosowania leku Trimbow<sup>®</sup> w terapii pacjentów z umiarkowaną lub ciężką przewlektą obturacyjną chorobą płuc (POChP) wskazuje na umiarkowaną siłę dowodów. Żadne z uwzględnionych badań nie odpowiada do końca kryteriom włączenia pod względem preferowanego schematu opcjonalnego (substancji podawanych w leku Trimbow<sup>®</sup> w osobnych inhalatorach). Trzy z włączonych badań cechuje wysoka jakość i niskie ryzyko błędu systematycznego. Jedno z badań jest badaniem nieopublikowanym, co obniża płynącą z niego siłę dowodów.

## 8 Wnioski

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów klinicznych należy wnioskować, że lek Trimbow<sup>®</sup> stanowi skuteczną i bezpieczną opcję w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc w stopniu umiarkowanym do ciężkiego. Dostępne dowody wskazują na porównywalne skuteczność i bezpieczeństwo Trimbow<sup>®</sup> do schematów trójlekowych podawanych przy użyciu 2 inhalatorów. Przy analizie wyników warto również mieć na uwadze udowodnioną w danych literaturowych korzyść dla pacjentów płynącą ze stosowania mniejszej liczby inhalatorów. Doniesienia naukowe wskazują, że leczenie skojarzone (tj. jeden inhalator) jest wygodniejsze dla pacjentów, co może prowadzić do lepszego stosowania się do zaleceń i poprawiać stopień kontroli choroby [Nannini 2010, Nannini 2007]. Dobre stosowanie się do zaleceń wiąże się z >40% redukcją hospitalizacji i ok. 60% redukcją ryzyka zgonu w populacji z POChP [Vestbo 2009]. Mniej inhalatorów pozytywnie wpływa na stosowanie się do zaleceń, a to z kolei skutkuje redukcją hospitalizacji i ryzyka zgonu. Wartością dodaną terapii lekiem Trimbow<sup>®</sup> jest postać tego leku, tj. jeden inhalator zawierający LABA, LAMA i ICS, co powinno pozytywnie wpływać na stosowanie się do zaleceń a w efekcie na kontrolę choroby. Analiza wskazuje na wyższą skuteczność terapii Trimbow<sup>®</sup> w porównaniu do leków dwuskładnikowych podawanych z jednego inhalatora LABA/ICS i LABA/LAMA.

## Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Tab. 19. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, wtórnych oraz efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 15.05.2018

Klasyfikacja zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Beclomethasone [MeSH Terms]	2924
#2	Beclomethasone [Text Word]	3716
#3	Beclometasone [Text Word]	186
#4	Beclomethasone Dipropionate [Text Word]	1861
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	3785
#6	Formoterol Fumarate [MeSH Terms]	1608
#7	Formoterol Fumarate [Text Word]	1680
#8	#6 OR #7	1680
#9	Glycopyrrolate [MeSH Terms]	889
#10	Glycopyrrolate [Text Word]	1266
#11	Glycopyrronium [Text Word]	326
#12	Glycopyrronium Bromide [Text Word]	86
#13	Bromide, Glycopyrronium [Text Word]	130
#14	NVA237 [Text Word]	28
#15	NVA 237 [Text Word]	3
#16	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	1397
#17	#5 AND #8 AND #16	9

Tab. 20. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, wtórnych oraz efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 15.05.2018.

Klasyfikacja zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Beclomethasone] explode all trees	957
#2	Beclomethasone	2201
#3	Beclometasone	646
#4	Beclomethasone Dipropionate	1480
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	2461
#6	MeSH descriptor: [Formoterol Fumarate] explode all trees	655
#7	Formoterol Fumarate	917
#8	#6 OR #7	917
#9	MeSH descriptor: [Glycopyrrolate] explode all trees	280
#10	Glycopyrrolate	622
#11	Glycopyrronium	931
#12	Glycopyrronium Bromide	684
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	1317



<b>Identyfikator zapytania</b>	<b>Słowa kluczowe</b>	<b>Wynik</b>
#14	#5 AND #8 AND #13	28

**Tab. 21. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, wtórnych oraz efektywności praktycznej w bazie Embase, 15.05.2018.**

<b>Identyfikator zapytania</b>	<b>Słowa kluczowe</b>	<b>Wynik</b>
#1	'beclometasone'/exp OR 'beclometasone'	14 037
#2	'formoterol'/exp OR 'formoterol'	8010
#3	'glycopyrronium'/exp OR 'glycopyrronium'	6289
#4	#1 AND #2 AND #3	105

## Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Poniżej przedstawiono referencje prac włączonych do przeglądu systematycznego zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania elektronicznych baz danych i referencji odnalezionych doniesień.

### Badania pierwotne

#### **Beklometazon/fomoterol/glikopironium (lek Trimbow) vs beklometazon/formoterol**

##### **TRILOGY**

Singh D, Papi A, Corradi M, Pavišová I, Montagna I, Francisco C, Cohuet G, Vezzoli S, Scuri M, Vestbo J. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting B2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomized controlled trial. *Lancet*. 2016 Sep 3;388(10048):963-73.

##### **dodatkowe publikacje w formie abstraktów konferencyjnych:**

Singh D, Papi A, Corradi M, Montagna I, Francisco C, Cohuet G, Vezzoli S, Muraro A, Petruzzelli S, Scuri M, Vestbo J. TRILOGY: A phase III study to evaluate the efficacy and safety of an extrafine triple combination of beclometasone dipropionate (BDP), formoterol fumarate (FF), and glycopyrronium bromide (GB) pMDI (CHF5993) in COPD patients. *European Respiratory Journal* (2016) 48 Supplement 60.

#### **Beklometazon/fomoterol/glikopironium (lek Trimbow) vs beklometazon/formoterol + tiotropium**

##### **TRINITY**

Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C, Cohuet G, Vezzoli S, Scuri M, Singh D. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 May 13;389(10082):1919-1929.

##### **dodatkowe publikacje w formie abstraktów konferencyjnych:**

Scuri M, Singh D, Papi A, Corradi M, Montagna I, Francisco C, Cohuet G, Vezzoli S, Muraro A, Petruzzelli S, Vestbo J. Extrafine single inhaler triple therapy reduces use of rescue medication in COPD patients: Results from the TRINITY study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* (2017) 195.

Scuri M, Vestbo J, Papi A, Corradi M, Montagna I, Francisco C, Cohuet G, Vezzoli S, Muraro A, Petruzzelli S, Singh D. Effects of extrafine single inhaler triple therapy on lung function in COPD patients: Results from responder analysis from the TRINITY study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* (2017) 195.

Vestbo J, Corradi M, Montagna I, Cohuet G, Francisco C, Vezzoli S, Muraro A, Petruzzelli S, Scuri M, Singh D. TRINITY: A phase III study to compare the efficacy and safety of an extrafine triple combination of beclometasone dipropionate (BDP), formoterol fumarate (FF), and glycopyrronium bromide (GB) pMDI (CHF5993) with tiotropium (Tio) and a free triple

combination of BDP/FF (Foster®) + Tio in COPD patients. *European Respiratory Journal* (2016) 48 Supplement 60.

**dotatkowe publikacje łącznie dla badań TRILOGY i TRINITY opublikowane w formie abstraktów konferencyjnych:**

Scuri M, Singh D, Papi A, Corradi M, Montagna I, Francisco C, Cohuet G, Vezzoli S, Muraro A, Petruzzelli S, Vestbo J. Cardiovascular safety of extrafine single inhaler triple combination of bed ometasone dipropionate, formoterol fumarate, and glycopyrronium bromide in COPD: Results of safety analysis from the TRILOGY and TRINITY studies. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* (2017) 195.

Scuri M, Vestbo J, Papi A, Corradi M, Spinola M, Montagna I, Francisco C, Cohuet G, Vezzoli S, Muraro A, Petruzzelli S, Singh D. Association of incident pneumonia and exacerbations with extrafine triple therapy in one single inhaler in COPD patients: A post-hoc analysis from TRILOGY and TRINITY studies. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* (2017) 195.

**Beklometazon/fomoterol/glikopironium (lek Trimbow) vs flutikazon/wilanterol + tiotropium**

**TRISTAR**

Badanie nieopublikowane. Dane dostarczone przez podmiot odpowiedzialny.

**TRIBUTE**

Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, Guasconi A, Montagna I, Vezzoli S, Petruzzelli S, Scuri M, Roche N, Singh D. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018 Mar 17;391(10125):1076-1084.

## **Badania efektywności praktycznej**

Nie zidentyfikowano.

## **Opracowania wtórne**

Peter Calverley, Anastasios Lekkas, Sarah Scrivener, Jadwiga Wedzicha. NICE - Evidence summary ES17. Dostęp on-line: <https://www.nice.org.uk/advice/es17/chapter/Key-points>

## Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

### Badania pierwotne

Tab. 22. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
TRIDENT	Singh D, Schröder-Babo W, Cohuet G, Mura ro A, Bonnet-Gonod F, Petruzzelli S, Hoffmann M, Siergiejo Z; TRIDENT study investigators. The bronchodilator effects of extrafine glycopyrronium added to combination treatment with beclomethasone dipropionate plus formoterol in COPD: A randomised crossover study (the TRIDENT study). <i>Respir Med.</i> 2016 May;114:84-90.	Badanie można potencjalnie wykorzystać na użytek porównania bezpośredniego, jednak jego metodyka (tygodniowy okres obserwacji, analizowane punkty końcowe) uniemożliwia wykorzystanie badania.
Singh 2017	Singh D, Corradi M, Spinola M, Papi A, Usmani OS, Scuri M, Petruzzelli S, Vestbo J. Triple therapy in COPD: new evidence with the extrafine fixed combination of beclomethasone dipropionate, formoterol fumarate, and glycopyrronium bromide. <i>Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.</i> 2017 Oct 6;12:2917-2928.	Opracowanie wtórne

### Badania efektywności praktycznej

Brak.

### Opracowania wtórne

Tab. 23. Prace wykluczone z przeglądu - badania wtórne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Singh 2017	Singh D, Corradi M, Spinola M, Papi A, Usmani OS, Scuri M, Petruzzelli S, Vestbo J. Triple therapy in COPD: new evidence with the extrafine fixed combination of beclomethasone dipropionate, formoterol fumarate, and glycopyrronium bromide. <i>Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.</i> 2017 Oct 6;12:2917-2928.	Przeгляд niesystematyczny
NN 2017	Single inhaler triple therapy for COPD. <i>Drug Ther Bull.</i> 2017 Dec;55(12):138-141.	Przeгляд niesystematyczny (praca poglądowa). Brak wymienionych autorów.

## Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych

### clinicaltrials.gov

Tab. 24. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Porównator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
NCT02579850	TRIBUTE	Beklometazon/ formoterol fumaranu/glikopirynium	Indakaterol/glikopirynium	Brak	Pa pi 2018	Ukończone
NCT02467452	TRESTAR	Beklometazon/ formoterol fumaranu/glikopirynium	Flutikazon/ vilanterol + tiotropium	Brak	Brak	Ukończone
NCT01911364	TRINITY	Beklometazon/ formoterol fumaranu/glikopirynium	Beklometazon/ formoterol fumaranu + tiotropium	Brak	Vestbo 2107	Ukończone
NCT01917331	TRIOLOGY	Beklometazon/ formoterol fumaranu/glikopirynium	Beklometazon/ formoterol fumaranu	Brak	Singh 2016	Ukończone
NCT08197818	TRIVERSITY	Beklometazon/ formoterol fumaranu/glikopirynium	Budesonide /for moterol fumarate	Brak	Brak	Rekrutacja

### clinicaltrialsregister.eu

Tab. 25. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.

Numer kodowy protokołu sponsora	Nazwa badania	Interwencja	Porównator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
CCD-05996AA1-07	TRESTAR	Beklometazon/ formoterol fumaranu/glikopirynium	Flutikazon/ vilanterol + tiotropium	Tak	Brak	Ukończone
CCD-1208-FR-0090	TRINITY	Beklometazon/ formoterol fumaranu/glikopirynium	Beklometazon/ formoterol fumaranu + tiotropium	Tak	Vestbo 2107	Ukończone
CCD-05996AA1-08	TRIBUTE	Beklometazon/ formoterol fumaranu/glikopirynium	Indakaterol/glikopirynium	Tak	Pa pi 2018	Ukończone

CCD-1207-FR-0091	TRILOGY	Beklo metazon/ formoterol fumaranu/gliko pironium	Beklo metazon/ formoterol fumaranu	Tak	Singh 2016	Ukořazone
------------------	---------	--	--	-----	------------	-----------



## Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 26. Kryteria włączenia i wykluczenia.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
TRIL0GY	<p>Pacjenci w wieku 40 lat lub starsi.</p> <p>Rozpoznanie F0ChF, przy nasilonej przewlekłej objętości wydechowej (FEV1) po podaniu leków rozszerzających oskrzela wyroszącej poniżej 50% i stosunku FEV1 do nasilonej pojemności życiowej (PVC) wyroszającym poniżej 0,7.</p> <p>Co najmniej jedno umiarowanie lub błąd nie zastrzeżenie F0ChF w ciągu ostatnich 12 miesięcy.</p> <p>Stosowanie kortykosteroidów wiewnych długo działającego agonisty <math>\beta_2</math> (jako lezenie skojarzone lub oddzielne preparaty) lub kortykosteroidów wiewnych długo działającego antagonisty muskularnego lub długo działającego agonisty <math>\beta_2</math> oraz antagonisty muskularnego o długotrwałym działaniu (jako lezenie skojarzone lub oddzielne preparaty) lub monoterapii długo działającym antagonistą muskularnym przez co najmniej 2 miesiące przed włączeniem do badania (pacjenci otrzymujący potrójną terapię kortykosteroidem wiewnym oraz długo działającym agonistą <math>\beta_2</math> i długo działającym antagonistą muskularnym nie kwalifikują się do badania).</p> <p>Pacjenci muszą być objawowi - wynik CAT 10 lub więcej oraz co najmniej BDI 10 lub mniej przy badaniu przesiewowym, przy czym kryterium BDI potwierdzone również w trakcie wizyty randomizacyjnej.</p>	<p>Bagnoza astmy lub alergiczny nieżyt nosa albo atopia w wywiadzie.</p> <p>Zaostrzenie F0ChF w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania lub podczas wstępnej fazy badania.</p> <p>Klinicznie istotne zaburzenia układu sercowo-naczyniowego lub nieprawidłowości laboratoryjne.</p> <p>Niekontrolowana choroba współwystępująca, która mogła by wpłynąć na skuteczność lub bezpieczeństwo (zgodnie z oceną badacza).</p>
TRIITY	<p>Pacjenci w wieku 40 lat lub starsi.</p> <p>0 bari lub byli palacze.</p> <p>Rozpoznanie F0ChF, przy nasilonej przewlekłej objętości wydechowej (FEV1) po podaniu leków rozszerzających oskrzela (salbutamol 1400 <math>\mu</math>g) wyroszącej poniżej 50% oraz stosunku FEV1 do nasilonej pojemności życiowej wyroszającym mniej niż 0,7.</p> <p>Co najmniej jedno umiarowanie lub błąd nie zastrzeżenie F0ChF w ciągu ostatnich 12 miesięcy.</p> <p>Stosowanie wiewnego kortykosteroidu plus długo działającego agonisty <math>\beta_2</math> (jako lezenie skojarzone lub oddzielne preparaty) lub wiewnego kortykosteroidu plus długo działającego antagonisty muskularnego lub wiewnego długo działającego agonisty <math>\beta_2</math> plus długo działającego antagonisty muskularnego (jako lezenie skojarzone lub oddzielne preparaty) lub długo działającego antagonisty muskularnego przez co najmniej 2 miesiące przed włączeniem do badania przesiewowym - pacjenci otrzymujący potrójną terapię kortykosteroidami wiewnymi, długo działającymi agonistami i długo działającymi antagonistami muskularnymi nie kwalifikowali się do badania.</p> <p>Pacjenci objawowi - wynik końcowy testu CAT co najmniej 10.</p> <p>Wszyscy pacjenci muszą wyrazić pisemną zgodę przed podjęciem jakiegokolwiek procedury badawczej.</p>	<p>Bagnoza astmy lub alergiczny nieżyt nosa albo atopia w wywiadzie.</p> <p>Zaostrzenie F0ChF w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania lub podczas fazy wstępnej badania.</p> <p>Klinicznie istotne zaburzenia sercowo-naczyniowe lub nieprawidłowości laboratoryjne (w tym przedwiele, długotrwałe lub stałe migotanie przedsionków).</p> <p>Niekontrolowana współwystępująca choroba, która mogła by mieć wpływ na skuteczność lub bezpieczeństwo (w ocenie badacza).</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
TRISTAR	<p>pacjenci płci męskiej lub żeńskiej w wieku ≥ 40 lat z rozpoznaniem F0CH<sub>2</sub> co najmniej 12 miesięcy przed wizytą wstępną (zgodnie z dokumentem wytycznych GOLD za klasifikowanym w 2014 r.) oraz udokumentowaną historią co najmniej jednego zaostrzenia F0CH<sub>2</sub> w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym.</p> <p>0 beani lub byli palacze którzy rzucił palenie co najmniej 6 miesięcy przed wizytą kontrolną, z historią palenia co najmniej 10 pack-ko-lat.</p> <p>FEV1 po podaniu leków rozszerzających oskrzela &lt; 50% i FEV1/PVC &lt; 0,7.</p> <p>Co najmniej jedno umiarokowe lub ciężkie zaostrzenie F0CH<sub>2</sub> w ciągu ostatnich 12 miesięcy.</p> <p>pacjenci poddawani dwulekowej terapii przez co najmniej 2 miesiące przed badaniem przesiewowym przy użyciu wziewnego kortykosteroidu (KS) plus długo działającego antagonisty muskularnego (LAMA) lub długo działającego β-agonisty (LABA) lub leku skojarzonego LABA/LAMA, lub LAMA w monoterapii.</p> <p>Objawowi pacjenci podczas badań przesiewowych punktacją CAT ≥ 10.</p>	<p>Kobiety w ciąży lub karmiące piersią oraz wszystkie kobiety fizjologicznie zdolne do zajścia w ciążę, które nie zgadzają się używać jednej lub więcej metod antykoncepcji, zgodnie z definicją w protokole.</p> <p>pacjenci z aktualną kliniczną diagnozą astmy z potwierdzoną przez lekarza koniecznością wziewnej lub doustnej terapii kortykosteroidami.</p> <p>pacjenci wymagający sterydów systemowych, antybiotyków, inhibitorów PDE4 w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym.</p> <p>Zaostrzenie F0CH<sub>2</sub> wymagające podania ogólnoustrojowych kortykosteroidów lub antybiotyków, lub hospitalizacji w czasie wstępuj badania.</p> <p>pacjenci leżeni nieselektywnymi β-adrenergikami co najmniej 10 dni przed randomizacją.</p> <p>pacjenci leżeni długo działającymi lekami przeciwwłóknistymi, chyba że przyjmowali w stabilnym schemacie co najmniej 2 miesiące przed badaniem przesiewowym i utrzymywali stałą dawkę podczas badania.</p> <p>pacjenci wymagający długotrwałej (co najmniej 12 godzin na dobę) terapii tlenowej w przypadku przewlekłej hipoksemii.</p> <p>Znane zaburzenia oddechowe inne niż F0CH<sub>2</sub>, które mogą wpłynąć na skuteczność badania leku zgodnie z oceną badacza.</p> <p>pacjenci z klinicznie istotnymi zaburzeniami układu sercowo-naczyniowego.</p> <p>pacjenci z migotaniem przedsionków (AF).</p> <p>Nieprawidłowe klinicznie istotne 12-odprowadzeniowe EKG, które powoduje czynny problem medyczny, który może mieć wpływ na bezpieczeństwo pacjenta zgodnie z oceną badacza.</p> <p>Medyczne diagnozy jaskry wąskiego kąta przesłania, klinicznie istotnego przerostu gruczołu krokowego lub niedrożności szyjki pęcherza moczowego, które z dniem badania uniemożliwiłyby stosowanie środków przeciwwłóknistych.</p> <p>Nadużycie leków przeciwnadciśnieniowych, β-agonistów, kortykosteroidów lub kofeiny lub substancji pomocniczych zawartą w dowolnym z preparatów stosowanych w badaniu, które mogą powodować przedwczesne lub wpłynąć na skuteczność leku do badania zgodnie z oceną badacza.</p> <p>Klinicznie istotne nieprawidłowości laboratoryjne wskazujące na chorobę lub niestabilną współistniejącą chorobę, która może wpłynąć na skuteczność lub bezpieczeństwo leku do badania zgodnie z oceną badacza.</p> <p>pacjenci z hipokaliemią lub niekontrolowaną hipertensją.</p>
TRIBUTE	<p>pacjenci płci męskiej lub żeńskiej w wieku ≥ 40 lat. Rozpoznanie ciężkiej lub bardzo ciężkiej F0CH<sub>2</sub> co najmniej 12 miesięcy przed wizytą wstępną (zgodnie z dokumentem wytycznych GOLD za klasifikowanym w 2014 r.)</p> <p>0 beani lub byli palacze którzy rzucił palenie co najmniej 6 miesięcy przed wizytą kontrolną, z historią palenia co najmniej 10 pack-ko-lat.</p> <p>FEV1 po podaniu leków rozszerzających oskrzela &lt; 50% i FEV1/PVC &lt; 0,7.</p> <p>Co najmniej jedno zaostrzenie F0CH<sub>2</sub> w ciągu ostatnich 12 miesięcy.</p>	<p>Kobiety w ciąży lub karmiące piersią oraz wszystkie kobiety fizjologicznie zdolne do zajścia w ciążę, które nie zgadzają się używać jednej lub więcej metod antykoncepcji, zgodnie z definicją w protokole.</p> <p>pacjenci z aktualną kliniczną diagnozą astmy z potwierdzoną przez lekarza koniecznością wziewnej lub doustnej terapii kortykosteroidami.</p> <p>pacjenci wymagający sterydów systemowych, antybiotyków, inhibitorów PDE4 w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym.</p> <p>Zaostrzenie F0CH<sub>2</sub> wymagające podania ogólnoustrojowych kortykosteroidów lub antybiotyków, lub hospitalizacji w czasie wstępuj badania.</p> <p>pacjenci leżeni nieselektywnymi β-adrenergikami co najmniej 10 dni przed randomizacją.</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>Projeanci poddawani dwulekowej terapii przez co najmniej 2 miesiące przed badaniem przesiewowym przy użyciu wziewnego kortykosteroidu (KS) plus długo działającego antagonisty muskarynowego (LAMA) lub długo działającego β2-agonisty (LABA) lub leku skojarzonego LABA/LAMA, lub LAMA w monoterapii.</p> <p>Objawowi projeanci podczas badań przesiewowychz punktacją CAT ≥ 10.</p>	<p>Projeanci leżący długo działającymi lekami przedwdechowymi, chyba że przyjmowali w stałym schemacie co najmniej 2 miesiące przed badaniem przesiewowym i utrzymywali stałą dawkę podczas badania.</p> <p>Projeanci wymagający długotrwałej (co najmniej 12 godzin na dobę) terapii tlenowej w przypadku przewlekłej hipoksji.</p> <p>Znane zaburzenia oddechowe inne niż F0CH, które mogą wpłynąć na skuteczność badano leku zgodnie z oceną badacza.</p> <p>Projeanci z klinicznie istotnymi zaburzeniami układu sercowo-naczyniowego.</p> <p>Projeanci z migotaniem przedsionków(AF).</p> <p>Nieprawidłowe klinicznie istotne 12-odprowadzeniowe EKG, które powoduje ostry problem medyczny, który może mieć wpływ na bezpieczeństwo projektu zgodnie z oceną badacza.</p> <p>Medyczne diagnozy jakiegokolwiek rodzaju przesłania, klinicznie istotnego przerostu gruczołu krokowego lub niedrożności szyjki pęcherza moczowego, które z dniem badacza uniemożliwiłyby stosowanie środków przeciwwadliwych.</p> <p>Nadwrażliwość na antagonistów M<sub>2</sub>, β2-agonistów, kortykosteroidy lub którąkolwiek substancję pomocniczą zawartą w dowolnym z preparatów stosowanych w badaniu, które mogą powodować przedwskazania lub wpłynąć na skuteczność leku do badania zgodnie z oceną badacza.</p> <p>Klinicznie istotne nieprawidłowości laboratoryjne wskazujące na zakażenie lub niestabilną współistniejącą chorobę, która może wpłynąć na skuteczność lub bezpieczeństwo leku do badania zgodnie z oceną badacza.</p> <p>Projeanci z hipokaliemią lub niekontrolowaną hiperkaliemią.</p>

## Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 27. Wyjściowe dane demograficzne.

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek [lata (SD)]	Płeć męska [n (%)]	Czas od diagnozy ROChP [lata (SD)]	FEV <sub>1</sub> [n (%)]		FEV <sub>1</sub> /PVC [średnia (SD)]	CAT [średnia (SD)]	Wcześniejsze terapie [n (%)]			
					≥30% do <50%	<30%			ICS/LABA	ICS/LAMA	LABA/LAMA	LAMA
TRULOGY	BDI/FF/GB (N=687)	63,3 (7,9)	509 (74%)	7,7 (5,8)	332 (77%)	155 (23%)	0,42 (0,11)	20,8 (5,9)	506 (74%)	10 (1%)	95 (14%)	76 (11%)
	BDI/FF (N=680)	63,8 (8,2)	527 (77%)	7,7 (6,0)	325 (77%)	155 (23%)	0,41 (0,11)	20,8 (5,7)	487 (72%)	10 (1%)	107 (16%)	76 (11%)
TRINITY	BDI/FF/GB (N=1077)	63,4 (8,7)	829 (77%)	7,9 (5,6)	349 (79%)	228 (21%)	0,4 (0,1)	21,5 (5,8)	802 (74%)	37 (3%)	125 (12%)	113 (10%)
	Tiotopium (N=1076)	63,3 (8,4)	830 (77%)	8,2 (6,1)	347 (79%)	229 (21%)	0,4 (0,1)	21,6 (5,8)	804 (75%)	30 (3%)	124 (12%)	118 (11%)
	BDI/FF/TI0 (N=537)	62,6 (8,9)	397 (74%)	7,8 (5,4)	424 (79%)	113 (21%)	0,4 (0,1)	21,7 (6,0)	378 (70%)	18 (3%)	74 (14%)	67 (12%)
TRISTAR	BDI/FF/GB (N=577)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	fluticasone furate/walianterol + TI0 (N=579)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
TRIBUTE	BDI/FF/GB (N=764)	64,4 (7,7)	548 (71%)	8,16 (5,76)	609 (79,7)	154 (20,2)	0,41 (0,10)	b.d.	467 (61,1)	36 (4,7)	183 (24,0)	77 (10,1)
	indacaterol/GB (N=768)	64,5 (7,7)	552 (72%)	7,99 (5,64)	608 (79,2)	160 (20,8)	0,42 (0,10)	b.d.	465 (60,8)	24 (3,1)	199 (25,9)	80 (10,4)

## Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 28. Przyczyny nieukończenia badania.

Parametr	TRILOGY		TRINITY			TRIS TAR		TRIS TE	
	BDP/FF /GB	BDP/FF	BDP/FF/ GB	TIO	BDP/FF/ TIO	BDP/FF /GB	FLF/VIL + TIO	BDP/FF/ GB	IDC/GB
liczba randomizowanych pacjentów [n]	687	681	1078	1075	87	578	579	764	768
liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	687	680	1077	1075	87	577	579	764	768
liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	687	680	ITT: 1077 FF: 1012	ITT: 1074 FF: 1005	ITT: 88 FF: 512	577	579	ITT: 764 FF: 744	ITT: 768 FF: 739
liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	687	680	1077	1076	87	577	579	764	768
liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n(%)]	85 (12,4%)	102 (15,0%)	92 (8,5%)	161 (15,0%)	42 (7,8%)	33 (5,7%)	30 (5,2%)	96 (12,8%)	120 (15,6%)
Przyczyny przerwania leczenia [n(%)]									
Brak skuteczności	3 (0,4%)	6 (0,9%)	1 (0,1%)	10 (0,9%)	2 (0,4%)	2 (0,3%)	3 (0,5%)	7 (0,9%)	12 (1,6%)
Naruszenie protokołu	2 (0,3%)	3 (0,4%)	2 (0,2%)	1 (0,1%)	3 (0,6%)	3 (0,5%)	1 (0,2%)	6 (0,8%)	5 (0,7%)
Objawy niepożądane	20 (2,9%)	17 (2,5%)	13 (1,2%)	26 (2,4%)	5 (0,9%)	6 (1,0%)	10 (1,7%)	23 (3,0%)	26 (3,4%)
Zgon	13 (1,9%)	15 (2,2%)	19 (1,8%)	29 (2,7%)	8 (1,5%)	3 (0,5%)	4 (0,7%)	15 (2,0%)	20 (2,6%)
Wycofanie zgody	45 (6,6%)	54 (7,9%)	49 (4,5%)	92 (8,6%)	19 (3,5%)	13 (2,3%)	9 (1,6%)	42 (5,5%)	51 (6,6%)
Utrata obserwacji	2 (0,3%)	5 (0,7%)	7 (0,6%)	2 (0,2%)	5 (0,9%)	4 (0,7%)	1 (0,2%)	4 (0,5%)	3 (0,4%)
Inne	-	2 (0,3%)	1 (0,1%)	1 (0,1%)	-	-	-	1 (0,1%)	3 (0,4%)

## Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania

Tab. 29. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.

Punkt końcowy	Komentarz
<b>Skuteczność – punkty uwzględnione w analizie</b>	
Zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej, oznaczanej jako FEV <sub>1</sub>	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa, oznaczana jako FEV <sub>1</sub> (ang. forced expiratory volume in 1 second) to objętość powietrza wydmuchnięta z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego wydechu wyznaczana w czasie spirometrii.
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli $\geq 100$ ml wzrost w stosunku do wartości wyjściowych wartości FEV <sub>1</sub>	
Zmiana wartości uzyskanej w kwestionariuszu SGRQ	Kwestionariusz SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) to specyficzny dla POChP instrument zaprojektowany do pomiaru wpływu na zdrowie ogółem, życie codzienne oraz subiektywne samopoczucie; kwestionariusz składa się z 50 pytań pogrupowanych w 2 części (3 komponenty) - oceny dokonuje się w skali od 0 do 100, gdzie wyższe wyniki oznaczają więcej ograniczeń.
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli redukcja o $\geq 4$ jednostki w stosunku do wartości wyjściowej w kwestionariuszu SGRQ	
Zmiany w zakresie podstawowego indeksu duszności (BDI) i indeksu zmian duszności (TDI)	Podstawowy indeks duszności (Baseline Dyspnea Index, BDI) i indeks zmian duszności (Transition Dyspnea Index, TDI) - BDI służy do oceny duszności w określonym czasie zajęć i uwzględnia wielkość zadania, upośledzenie czynnościowe, wielkość wysiłku wg 5-stopniowej skali (od 0 do 4, gdzie wyższy wynik oznacza mniejsze upośledzenie); TDI służy do oceny zmian nasilenia duszności w przedziale czasowym, np. po leczeniu i ma postać 7-stopniowej skali od -3 do 3, gdzie wyższy wynik oznacza większą poprawę.
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wynik zsumowany $\geq 1$ TDI	
Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaostżenia	Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaostżenia POChP bez względu na stopień ich nasilenia.
Odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zaostżenia	Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaostżenia POChP sklasyfikowane jako ciężkie.
<b>Skuteczność – punkty nieuwzględnione w analizie</b>	
Roczny współczynnik zaostżeń	Mimo iż jest to pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu TRINITY, sposób prezentacji uniemożliwia obliczenie własnych statystyk.
Prawdopodobieństwo wystąpienia zaostżenia	Sposób prezentacji uniemożliwia obliczenie własnych statystyk.
Zdolność wdechowa	Sposób prezentacji uniemożliwia obliczenie własnych statystyk.
<b>Bezpieczeństwo</b>	
Zdarzenia niepożądane ogółem	Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w czasie trwania leczenia.



Punkt końcowy	Komentarz
Poważne zdarzenia niepożądane	<p>Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w czasie trwania leczenia sklasyfikowane jako poważne, tj. działanie niepożądane, które powoduje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgon pacjenta;</li> <li>• zagrożenie życia;</li> <li>• konieczność leczenia szpitalnego lub jego przedłużenie;</li> <li>• trwale lub znaczne inwalidztwo;</li> <li>• wady rozwojowe płodu;</li> <li>• inne, które lekarz według swojego stanu wiedzy uzna za ciężkie.</li> </ul>
Ciężkie zdarzenia niepożądane	Zdarzenia niepożądane, które lekarz według swojego stanu wiedzy uzna za ciężkie.
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w czasie trwania leczenia i które wymusiły przerwanie leczenia.
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w czasie trwania leczenia i które skutkowały zgonem pacjenta.
Poszczególne zdarzenia niepożądane	Ze szczególnym uwzględnieniem zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz infekcji.

## Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

Tab. 30. Metodyka badań.

Bdanie	TRILOGY	TRINITY	TRESTAR	TRIBUTE
Metoda badania	Bdanie prospektywne, wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane	Bdanie prospektywne, wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane	Bdanie prospektywne, wielośrodkowe, randomizowane, otwarte, kontrolowane	Bdanie prospektywne, wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Lokalizacja ośrodków	159 ośrodków w 14 krajach	15 krajów	12 krajów	187 ośrodków w 18 krajach
liczebność populacji (randomizowani /a realiz skut./a realiz bez p.)	1368/1367/1367	2155 /2151/2155	1157/1156/1156	1532/1532/1532
Czas obserwacji	52 tygodnie	52 tygodnie	26 tygodni	52 tygodnie
Populacja	pacjenci z ciężkim do bardzo ciężkiego F0CHF (FEV <sub>1</sub> < 50%, CAT ≥ 10, ≥ 1 umiarowa nie- ciężkie zaostrzenie w ciągu 12 m-oy, BDI ≤ 10)	pacjenci z ciężkim do bardzo ciężkiego F0CHF (FEV <sub>1</sub> < 50%, CAT ≥ 10, ≥ 1 umiarowa nie- ciężkie zaostrzenie w ciągu 12 m-oy, BDI ≤ 10)	pacjenci z ciężkim do bardzo ciężkiego F0CHF (FEV <sub>1</sub> < 50%, CAT ≥ 10, ≥ 1 umiarowa nie- ciężkie zaostrzenie w ciągu 12 m-oy, BDI ≤ 10)	pacjenci z ciężkim do bardzo ciężkiego F0CHF (FEV <sub>1</sub> < 50%, CAT ≥ 10, ≥ 1 umiarowa nie- ciężkie zaostrzenie w ciągu 12 m-oy, BDI ≤ 10)
Porównywane interwencje	BDI /FF/GB (n=687) BDI /FF (n=681)	BDI /FF/GB (n=1078) T10 (n=1075) BDI /FF + T10 (n=537)	BDI /FF/GB (n=577) FCF/ML + T10 (n=579)	BDI /FF/GB (n=767) IDC/GB (n=767)
Szczegółowy protokół leczenia	Tak	Tak	Nie (badanie niepublikowane)	Tak
Metody statystyczne	Tak	Tak	Nieopisane (badanie niepublikowane)	Tak
Uzasadnienie liczebności próby	Tak	Tak	Brak (badanie niepublikowane)	Tak
Udział sponsorów	0 pisarzy. Badanie sponorsowane przez firmę Chiesi Farmaceutici SpA.	0 pisarzy. Badanie sponorsowane przez firmę Chiesi Farmaceutici SpA.	0 pisarzy. Badanie sponorsowane przez firmę Chiesi Farmaceutici SpA.	0 pisarzy. Badanie sponorsowane przez firmę Chiesi Farmaceutici SpA.
Analiza ITT	Tak	Tak	Tak	Tak
Hipoteza	Superiority - badanie zaprojektowano tak, by uzyskać różnicę pomiędzy grupami w ocenie funkcji płuc (FEV <sub>1</sub> ) i duszności (indeks TDI) w 26. tyg.	Superiority vs tiotropium - badanie zaprojektowano tak, by uzyskać różnicę pomiędzy grupami w ocenie częstości występowania umiarowanych do ciężkich zaostrzeń w ciągu 52. tyg. badania Noninferiority vs BDI /FF + T10	Noninferiority - badanie zaprojektowano tak, by wykazać brak różnic pomiędzy grupami w ocenie jakości życia (kwestionariusz SGRQ) w 26. tyg.	Superiority - badanie zaprojektowano tak, by uzyskać różnicę pomiędzy grupami w ocenie częstości występowania umiarowanych do ciężkich zaostrzeń w ciągu 52. tyg. badania

## Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego

Ocena ryzyka wg skali Cochrane. Przyczyny oceny takiej a nie innej opisujemy w rozdziale 3.4

Tab. 31. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Opóźnienia
TRILOGY	niskie <sup>o</sup>	niskie <sup>o</sup>	niskie <sup>oo</sup>	niskie <sup>oo</sup>	niskie	niskie	niskie
TRINITY	niskie <sup>o</sup>	niskie <sup>o</sup>	niskie <sup>oo</sup>	niskie <sup>oo</sup>	niskie	niskie	niskie
TRESTAR	nieznane	nieznane	niskie	nieznane	niskie	niskie	nieznane
TRIBUTE	niskie <sup>o</sup>	niskie <sup>o</sup>	niskie <sup>oo</sup>	niskie <sup>oo</sup>	niskie	niskie	niskie

<sup>o</sup> Pacjenci zostali losowo przydzieleni (1:1) do leczenia BDI/FF lub BDI/FF/GB przez badaczy korzystających się z interaktywnym systemem losowym, który wykorzystywał listę randomizacyjną generowaną przez interaktywny system odpowiedzi. Randomizacja została stratyfikowana według krajów nasilenia ograniczenia przepływu powietrza (w kategoriach FEV<sub>1</sub> po podaniu leczenia: <30% lub 30% do <50%).

<sup>oo</sup> Dla produkty lecznicze były dostępne w identycznych i niezależnych, a pacjenci, badacze, personel medyczny i personel sponsoru byli zaślepieni względem przydziału leczenia przez cały okres badania.

<sup>oo</sup> Pacjenci zostali losowo przydzieleni (2:2:1) do leczenia BDI/FF lub BDI/FF/GB przez badaczy korzystających się z interaktywnym systemem losowym, który wykorzystywał listę randomizacyjną generowaną przez interaktywny system odpowiedzi. Randomizacja została stratyfikowana według krajów nasilenia ograniczenia przepływu powietrza (w kategoriach FEV<sub>1</sub> po podaniu leczenia: <30% lub 30% do <50%).

<sup>oo</sup> Pacjenci, badacze, personel medyczny i personel sponsoru zostali zaślepieni pod kątem podawanego leczenia. W celu osiągnięcia zaślepienia zastosowano podejście podwójnie ślepej próby, przy czym wszyscy pacjenci stosowali pMDI dwa razy na dobę (zawierające BDI/FF/GB, BDI/FF lub placebo) i SDDI raz na dobę (zawierający tiotropium lub placebo).

<sup>o</sup> Pacjenci zostali przydzieleni do różnych leczniczych metodą centralnej randomizacji ze stratyfikacją wg krajów nasilenia ograniczenia przepływu powietrza (wymuszona objętość wydechu po rozszerzeniu oskrzeli w ciągu 1 sekundy [FEV<sub>1</sub>] <30% przewidywanej lub 30% do <50% przewidywanej) zgodnie z listą randomizacyjną wygenerowaną przez dostawcę technologii interaktywnego systemu odpowiedzi.

<sup>oo</sup> Pacjenci, badacze, personel wózków badawczych i personel sponsoru byli zaślepieni przy przydzielaniu do leczenia oraz na czas trwania badania z zastosowaniem metody podwójnego zaślepienia.

### Legenda:

- Randomizacja
  - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
  - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
  - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - badanie opisane jako niezaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.

- Zaślepienie oceny efektów
  - opisanie i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego ;
  - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego ;
  - brak danych - nieznanie ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $\leq 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego ;
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $> 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego ;
  - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznanie ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
  - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego ;
  - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego ;
  - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznanie ryzyko błędu systematycznego.
- Ogólna jakość
  - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego ;
  - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznanie ryzyko błędu ;
  - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu.

## Aneks 11. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 32. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.

Badańc	Populacja	Porównanie	Horizont	Dane			
				Interwencja		Kontrola	
				n	K	n	K

Tab. 33. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.

Badańc	Populacja	Porównanie	Horizont	Rozmiar grupy		Średnia		SD lub SEAA (lub 95%CI)	
				I	K	I	K	I	K

I – Interwencja, K – Komparator, SD – odchylenie standardowe (a ng. standard deviation), SE – błąd standardowy (a ng. standard error), 95% CI – przedział ufności (a ng. confidence interval)

## **Aneks 12. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne**

Komunikatów dotyczących bezpieczeństwa skojarzonego produktu leczniczego Trimbow\* (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium) poszukiwano na stronach internetowych następujących urzędów i agencji:

- europejskiej Agencji ds. Leków (European Medicines Agency, EMA),
- polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA),
- holenderskiej bazy Lareb,
- brytyjskiej agencji ds. regulacji leków (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA),
- europejskiej bazy zgłoszeń działań niepożądanych (European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports, ADRReports),
- australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (Therapeutic Goods Administration, TGA).

Data ostatniego wyszukiwania: 12.05.2018.

Nie zidentyfikowano żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania skojarzonego produktu leczniczego skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne.



## Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) –diagram PRISMA [Moher 2009]. .....	16
Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA [Moher 2009]. .....	17
Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [Moher 2009]. .....	18

## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOOS.....	9
Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.....	11
Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórných w przeglądzie systematycznym.....	12
Tab. 4. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.....	12
Tab. 5. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy.....	19
Tab. 6. Ocena efektywności klinicznej w badaniu TRILOGY - zmienne binarne.....	24
Tab. 7. Ocena efektywności klinicznej w badaniu TRILOGY - zmienne ciągłe.....	25
Tab. 8. Ocena efektywności klinicznej w badaniu TRIBUTE - zmienne binarne.....	26
Tab. 9. Ocena efektywności klinicznej w badaniu TRIBUTE - zmienne ciągłe.....	27
Tab. 10. Ocena efektywności klinicznej w badaniu TRINITY - zmienne binarne.....	28
Tab. 11. Ocena efektywności klinicznej w badaniu TRINITY - zmienne ciągłe.....	28
Tab. 12. Ocena efektywności klinicznej w badaniu TRISTAR - zmienne binarne.....	29
Tab. 13. Ocena efektywności klinicznej w badaniu TRISTAR - zmienne ciągłe.....	30
Tab. 14. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu TRILOGY.....	31
Tab. 15. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu TRIBUTE.....	33
Tab. 16. Ocena bezpieczeństwa w badaniu TRIBUTE - zmienne ciągłe.....	34
Tab. 17. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu TRINITY.....	35
Tab. 18. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu TRISTAR.....	36
Tab. 19. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, wtórných oraz efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 15.05.2018.....	45
Tab. 20. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, wtórných oraz efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 15.05.2018.....	45
Tab. 21. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, wtórných oraz efektywności praktycznej w bazie Embase, 15.05.2018.....	46
Tab. 22. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.....	49
Tab. 23. Prace wykluczone z przeglądu - badania wtórne.....	49
Tab. 24. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.....	50
Tab. 25. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.....	50
Tab. 26. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	52
Tab. 27. Wyjściowe dane demograficzne.....	55
Tab. 28. Przyczyny nieukończenia badania.....	56

Tab. 29. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.....	57
Tab. 30. Metodyka badań.....	59
Tab. 31. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.....	60
Tab. 32. Formuła ekstrakcji dla danych binarnych.....	62
Tab. 33. Formuła ekstrakcji dla danych ciągłych.....	62

## Bibliografia

- AOTM/T 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016.
- APD Trimbow** Małgorzata Dobek, Tomasz Macioch, Maciej Niewada. Trimbow<sup>®</sup> (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej POChP. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, maj 2018.
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009 Aug 18;151(4):264-9
- Nannini 2007** Nannini, L., Cates, C., Lasserson, T. and Poole, P. (2007). Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus long-acting beta-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.*
- Nannini 2010** Nannini, L., Lasserson, T. and Poole, P. (2010). Combined corticosteroid and long-acting beta 2 -agonist in one inhaler versus long-acting beta 2 -agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.*
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie 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
- Scuri 2017a** Sciri M, Singh D, Papi A, Corradi M, Montagna I, Francisco C, Cohuet G, Vezzoli S, Muraro A, Petruzzelli S, Vestbo J. Extrafine single inhaler triple therapy reduces use of rescue medication in COPD patients: Results from the trinity study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* (2017) 195.
- Scuri 2017b** Sciri M, Vestbo J, Papi A, Corradi M, Montagna I, Francisco C, Cohuet G, Vezzoli S, Muraro A, Petruzzelli S, Singh D. Effects of extrafine single inhaler triple therapy on lung function in COPD patients: Results from responder analysis from the trinity study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* (2017) 195.
- Scuri 2017c** Sciri M, Singh D, Papi A, Corradi M, Montagna I, Francisco C, Cohuet G, Vezzoli S, Muraro A, Petruzzelli S, Vestbo J. Cardiovascular safety of extrafine single inhaler triple combination of beclomethasone dipropionate, formoterol fumarate, and glycopyrronium bromide in COPD: Results of safety analysis from the trilogy and trinity studies. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* (2017) 195.
- Scuri 2017d** Sciri M, Vestbo J, Papi A, Corradi M, Spinola M, Montagna I, Francisco C, Cohuet G, Vezzoli S, Muraro A, Petruzzelli S, Singh D. Association of incident pneumonia and exacerbations with extrafine triple therapy in one single inhaler in COPD patients: A post-hoc analysis from trilogy and trinity studies. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* (2017) 195.
- Singh 2016a** Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I, Montagna I, Francisco C, Cohuet G, Vezzoli S, Sciri M, Vestbo J. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting B2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomized controlled trial. *Lancet.* 2016 Sep 3;388(10048):963-73.

- Singh 2016b** Singh D, Papi A, Corradi M, Montagna I, Francisco C, Cohuet G, Vezzoli S, Muraro A, Petruzzelli S, Scuri M, Vestbo J. TRILOGY: A phase III study to evaluate the efficacy and safety of an extrafine triple combination of beclometasone dipropionate (BDP), formoterol fumarate (FF), and glycopyrronium bromide (GB) pMDI (CHF 5993) in COPD patients. *European Respiratory Journal* (2016) 48 Supplement 60.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- Vestbo 2009** Vestbo J, Anderson J, Calverley P, Celli B, Ferguson G, Jenkins C, Knobil K, Willits L, Yates J and Jones P. (2009). Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax*, 64(11), pp.939-943.
- Vestbo 2016** Vestbo J, Corradi M, Montagna I, Cohuet G, Francisco C, Vezzoli S, Muraro A, Petruzzelli S, Scuri M, Singh D. TRINITY: A phase III study to compare the efficacy and safety of an extrafine triple combination of beclometasone dipropionate (BDP), formoterol fumarate (FF), and glycopyrronium bromide (GB) pMDI (CHF 5993) with tiotropium (Tio) and a free triple combination of BDP/FF (Foster®) + Tio in COPD patients. *European Respiratory Journal* (2016) 48 Supplement 60.
- Vestbo 2017** Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C, Cohuet G, Vezzoli S, Scuri M, Singh D. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 May 13;389(10082):1919-1929.