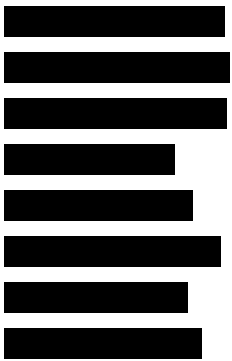


ANALIZA KLINICZNA

TRELEGY® ELLIPTA® W TERAPII PRZEWLEKŁEJ OBTURACYJNEJ CHOROBY PŁUC

Wersja 1.1



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 11 maja 2018 roku

Analizę kliniczną aktualizowano 7 września 2018 roku celem dostosowania do zapisów rozporządzenia o minimalnych wymaganiach jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego, zgodnie z uwagami zawartymi w piśmie nr OT.4330.11.2018.MS.3. Aktualizację zakończono 7 września 2018 roku.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]	koordynowanie prac, charakterystyka i ocena homogeniczności badań, wnioski, ograniczenia, dyskusja
[REDACTED]	strategia wyszukiwania, kwalifikowanie badań do analizy klinicznej, ekstrakcja i obliczenia do analizy klinicznej, poszerzona analiza bezpieczeństwa, opis wyników
[REDACTED]	kwalifikowanie badań do analizy klinicznej, ocena homogeniczności badań, ekstrakcja i obliczenia do analizy klinicznej, opis wyników, poszerzona analiza bezpieczeństwa, wnioski, ograniczenia, dyskusja
[REDACTED]	kwalifikowanie badań do analizy klinicznej,
[REDACTED]	kwalifikowanie badań do analizy klinicznej,
[REDACTED]	charakterystyka badań
[REDACTED]	kwalifikowanie badań do analizy klinicznej,

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

GSK Services Sp. z o.o.

ul. Rzymowskiego 53, 02-697 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	11
1. WSTĘP.....	15
1.1. Cel analizy klinicznej	15
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	15
2. PROBLEM ZDROWOTNY	17
3. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	18
3.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	18
3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	18
3.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	22
3.3.1. Przeszukane źródła informacji medycznej	22
3.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji.....	23
3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań	23
3.5. Ekstrakcja danych	24
3.6. Analiza statystyczna.....	25
3.6.1. Porównanie bezpośrednie.....	25
3.6.2. Porównanie pośrednie	26
4. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	29
4.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	29
4.1.1. Etap I (Analiza efektywności klinicznej).....	29
4.1.2. Etap II (Analiza efektywności rzeczywistej / Opracowań wtórnych),	33
5. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ RANDOMIZOWANYCH	34
5.1. Charakterystyka głównych badań klinicznych dla Trelegy® Ellipta®	34
5.1.1. FF/UMEC/VI vs ICS/LABA (badanie FULFIL)	34
5.1.2. FF/UMEC/VI vs LAMA/LABA (badanie IMPACT).....	36
5.2. Charakterystyka i ocena homogeniczności badań randomizowanych uwzględnionych w porównaniu pośrednim	39
5.2.1. Metodyka	39
5.2.2. Populacja	43
5.2.3. Interwencja / Komparatory	46
5.2.4. Punkty końcowe	50
5.2.5. Podsumowanie	53

6. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA PORÓWNIANIA BEZPOŚREDNIEGO FF/UMEC/VI VS BUD/FORM (BADANIE FULFIL)	54
6.1. Czynność płuc.....	54
6.2. Jakość życia.....	55
6.3. Kontrola objawów choroby.....	58
6.3.1. Zaostrzenia.....	58
6.3.2. Pozostałe parametry kontroli objawów choroby.....	60
6.4. Śmiertelność.....	63
6.5. Bezpieczeństwo.....	63
6.5.1. Bezpieczeństwo ogólne.....	63
6.5.2. Bezpieczeństwo szczegółowe.....	64
7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA PORÓWNIANIA BEZPOŚREDNIEGO FF/UMEC/VI VS UMEC/VI (BADANIE IMPACT)	67
7.1. Czynność płuc.....	67
7.2. Jakość życia.....	67
7.3. Kontrola objawów choroby.....	68
7.3.1. Zaostrzenia.....	69
7.3.2. Pozostałe parametry kontroli objawów choroby.....	71
7.4. Śmiertelność.....	72
7.5. Bezpieczeństwo.....	74
7.5.1. Bezpieczeństwo ogólne.....	74
7.5.2. Bezpieczeństwo szczegółowe.....	74
8. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO METODĄ MTC	77
9. OCENA INHALATORA ELLIPTA®	80
10. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	88
10.1. Alerty bezpieczeństwa.....	88
10.2. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych.....	90
11. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	96
12. WNIOSKI KOŃCOWE	97
13. OGRANICZENIA	99
14. DYSKUSJA	101
15. BIBLIOGRAFIA	108
16. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	116

16.1. Spis tabel	116
16.2. Spis wykresów	119
16.3. Spis rysunków	119
ANEKS A. STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ PIERWOTNYCH I WTÓRNYCH	120
A.1. Etap I (Analiza efektywności klinicznej)	120
A.2. Etap II (Analiza efektywności rzeczywistej / Opracowań wtórnych)	129
ANEKS B. CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO	
ANALIZY KLINICZNEJ	134
B.1. FF/UMEC/VI	134
B.2. FP/SAL + TIO lub BGLY	138
B.3. BUD/FORM + TIO	144
B.4. FP/SAL	148
B.5. UMEC/VI	150
B.6. BDP/FORM	159
B.7. INDA/BGLY	163
B.8. BDP/FORM/BGLY	172
B.9. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy	179
ANEKS C. SZCZEGÓŁOWE WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	185
C.1. Szczegółowe wyniki bezpieczeństwa w badaniu IMPACT	185
C.2. Szczegółowe dane dla zastrzeżeń	185
C.3. Wyniki porównania bezpośredniego	187
C.3.1. Zmiana t-FEV1 względem wartości wyjściowych	187
C.3.2. Odsetek pacjentów ze wzrostem t-FEV1 o ≥ 100 ml względem wartości wyjściowych	188
C.3.3. Zmiana wyniku ogólnego SGRQ względem wartości wyjściowych	188
C.3.4. Odsetek pacjentów ze spadkiem wyniku ogólnego SGRQ o ≥ 4 pkt względem wartości wyjściowych	189
C.3.5. Średnia roczna częstość zastrzeżeń w stopniu co najmniej umiarkowanym	190
C.3.6. Zmiana wyniku ogólnego w ocenie TDI względem wartości wyjściowych	191
C.3.7. Utrata z badania	191
C.3.8. Utrata z badania z powodu AE	192
C.3.9. Zgony	193
C.3.10. Zapalenie płuc	194
C.4. Dane z badań klinicznych uwzględnione w porównaniu pośrednim metodą MTC	196
C.4.1. Zmiana t-FEV1 względem wartości wyjściowych	196
C.4.2. Odsetek pacjentów ze wzrostem t-FEV1 o ≥ 100 ml względem wartości wyjściowych	198

C.4.3.	Zmiana wyniku ogólnego SGRQ względem wartości wyjściowych	200
C.4.4.	Odsetek pacjentów ze spadkiem wyniku ogólnego SGRQ o ≥ 4 pkt. względem wartości wyjściowych	202
C.4.5.	Średnia roczna częstość zaostrzeń w stopniu co najmniej umiarkowanym	204
C.4.6.	Zmiana wyniku ogólnego w ocenie TDI względem wartości wyjściowych	206
C.4.7.	Utrata z badania	208
C.4.8.	Utrata z powodu AE	211
C.4.9.	Zgony	213
C.4.10.	Zapalenie płuc	216
C.5.	Szczegółowe wyniki porównania pośredniego metodą MTC	218
ANEKS D.	DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH	220
ANEKS E.	BADANIA WYKLUCZONE Z ANALIZY KLINICZNEJ	224
E.1.	Etap I (Analiza efektywności klinicznej)	224
E.2.	Etap II (Analiza efektywności rzeczywistej / Opracowań wtórnych)	243
ANEKS F.	KODY DO MODELI WYKORZYSTANYCH DO PRZEPROWADZENIA MTC	245
■	245
■	245
■	246
■	247
■	247
■	247
■	248
■	248
■	249
ANEKS G.	FORMULARZE DO OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH I EKSTRAKЦИИ DANYCH Z BADANIA	251
G.1.	Ocena ryzyka błędu wg Cochrane	251
G.2.	Formularze do ekstrakcji danych z badania	254
■	258

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse event</i>)
AER	Roczna częstość zaostrzeń (<i>Annualized exacerbation rate</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BD	Leki rozszerzające oskrzela (<i>Bronchodilator</i>)
bd	Brak danych
BID	Dwa razy dziennie (<i>łac. Bis in die</i>)
BP	Bezpieczeństwo
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CAT	Test oceny jakości życia (<i>COPD Assessment Test</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
CIPQ	Kwestionariusz oceny preferencji inhalatora (<i>COPD Inhaler Preference Questionnaire</i>)
DAQ	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>Daily Activity Question</i>)
DIC	Parametr określający dopasowanie modelu do danych (<i>Deviance information criterion</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i>)
E-RS	Skala oceny nasilenia objawów POChP (<i>Evaluating Respiratory Symptoms</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)

FEV1	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (<i>Forced expiratory volume in 1 second</i>)
FU	Okres <i>follow-up</i>
FVC	Natężona pojemność życiowa (<i>Forced vital capacity</i>)
GOLD	Światowa Inicjatywa Zwalczenia Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>)
GRCAL	Skala oceny jakości życia (<i>Global Rating of Change in Activity Limitation</i>)
GRCCS	Skala oceny nasilenia POChP (<i>Global Rating of Change in COPD Severity</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>High Authority on Health</i>)
HR	Hazard względny <i>Hazard ratio</i>
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat Analysis</i>)
MD	Średnia różnica (<i>Mean difference</i>)
MHRA	Brytyjska Agencja ds. Leków i Produktów Medycznych (<i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention to Treat Analysis</i>)
MTC	Metoda porównania pośredniego MTC (<i>Mixed Treatment Comparison</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
ND	Nie dotyczy
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie. (<i>Number Needed to Harm</i>)

NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich. (<i>Number Needed To Treat</i>)
OI	Okres interwencji
OR	Iloraz szans (<i>Odds ratio</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PEF	Szczytowy przepływ wydechowy (<i>Peak expiratory flow</i>)
PICO	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PLC	Placebo
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
PTChP	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
QD	Raz dziennie (<i>łac. Quaque die</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk difference</i>)
RI	Okres <i>run-in</i>
RWD	Badanie efektywności rzeczywistej (<i>Real-world data</i>)
S	Okres skringingu
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious adverse event</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (<i>Standard error</i>)
SGRQ	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>)
SK	Skuteczność

TDI	Skala oceny zmiany duszności w czasie (<i>Transition Dyspnoea Index</i>)
TH	Test heterogeniczności
t-FEV1	Maksymalna ilość powietrza wydmuchnięta z płuc w czasie pierwszej sekundy natężonego wydechu mierzona przed podaniem leku
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
w.n.	Wartość należna
W	Okres <i>wash-out</i>

Tabela 1.
Indeks skrótów dla leków i schematów leczenia

Grupa	Substancja czynna
ICS glikokortykosteroidy wziewne (ang. <i>inhaled corticosteroids</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • FF – furoinian flutykazonu • FP – propionian flutykazonu • BDP – dipropionian beklometazonu • BUD – budezonid • MOM – mometazon • CIC – cyklezonid
LABA długodziałający β 2-agonista/beta-2—mimetyk (ang. <i>long-acting β2 agonist</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • SAL – salmeterol • FORM – formoterol • INDA – indakaterol • VI – wilanterol • OLO – olodaterol
LAMA długodziałający antagonistę receptorów muskarynowych (ang. <i>long-acting muscarinic antagonist</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • TIO – tiotropium • UMEC – umeklidynium • BGLY – bromek gl kopironium • BAKL – bromek akliidyny
ICS/LABA	<ul style="list-style-type: none"> • FP/SAL – propionian flutykazonu i salmeterol • FF/VI – furoinian flutykazonu i wilanterol • BUD/FORM – budezonid i formoterol • BDP/FORM – beklometazon i formoterol
LAMA/LABA	<ul style="list-style-type: none"> • UMEC/VI – umeklidynium i wilanterol • INDA/BGLY – indakaterol i bromek glikopironium • TIO/OLO – tiotropium/olodaterol • BAKL/FORM – bromek akliidyny i formoterol
ICS/LAMA/LABA	<ul style="list-style-type: none"> • FF/UMEC/VI – furoinian flutykazonu, umeklidynium i wilanterol • BDP/FORM/BGLY – dipropionian beklometazonu, formoterol i bromek glikopironium

W ramach analiz HTA opcje terapeutyczne złożone z kilku substancji czynnych podawanych z jednego inhalatora będą zapisywane z użyciem symbolu „/”, natomiast terapie złożone z kilku substancji, ale podawanych z oddzielnych inhalatorów będą zapisywane z użyciem symbolu „+”.

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku złożonego z flutykazonu furoinianu, umeklidynium i wilanterolu (Trelegy® Ellipta®, FF/UMEC/VI) stosowanego w ramach podtrzymującego leczenia u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) stopnia umiarkowanego do ciężkiego, z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia wziewnym kortykosteroidem w skojarzeniu z długodziałającym β 2-agonistą (ICS + LABA).

■ Metodyka

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono na podstawie wyników pierwotnych badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych porównujących bezpośrednio FF/UMEC/VI z komparatorami. W przypadku braku takich dowodów naukowych poszukiwano badań umożliwiających utworzenie sieci na potrzeby porównania pośredniego metodą MTC.

Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie systematyczne badań wtórnych oraz badań dotyczących efektywności rzeczywistej ocenianej interwencji.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku systematycznego przeglądu literatury odnaleziono 22 badania RCT, w tym 2 badania dla FF/UMEC/VI (porównanie względem BUD/FORM i UMEC/VI) oraz 8 badań dedykowanych ocenie skuteczności komparatorów. Z uwagi na brak badań porównujących w sposób bezpośredni ocenianą interwencję względem trójlekowej terapii złożonej (ICS + LABA + LAMA) uwzględniono również 12 badań umożliwiających utworzenie sieci przejść na potrzeby porównania pośredniego z dostosowaniem metodą MTC. Nie odnaleziono badań opisujących efektywność rzeczywistą ocenianej interwencji, ani opracowań wtórnych.

Zebrane dowody naukowe dla ocenianej interwencji dotyczą populacji szerszej niż populacja docelowa, a najważniejsze różnice odnoszą się do stopnia nasilenia POChP oraz wcześniejszej terapii z wykorzystaniem ICS w skojarzeniu z LABA. Nie stanowi to jednak istotnego ograniczenia – przede wszystkim ze względu na fakt, że zdecydowana większość pacjentów uczestniczących w obu badaniach cechowała się obturacją oskrzeli na poziomie umiarkowanym do ciężkiego (ok. 85%), a ograniczenie chorych do populacji po niepowodzeniu wcześniejszej terapii ICS/LABA miało charakter raczej administracyjny aniżeli kliniczny – dostępne dowody wskazują, że oceniana terapia cechuje się zbliżoną skutecznością u wszystkich pacjentów (niezależnie od rodzaju wcześniejszego leczenia).

■ Wyniki analizy skuteczności

Porównanie bezpośrednie

Wyniki porównania bezpośredniego wskazują, że **FF/UMEC/VI cechuje się wyższą skutecznością niż terapie dwulekowe (BUD/FORM i UMEC/VI) w zakresie poprawy czynności płuc, poprawy jakości życia oraz kontroli objawów, w tym zmniejszenia częstości zaostrzeń.** Co ważne, **raportowano także istotnie statystycznie mniejsze ryzyko zgonu u pacjentów leczonych FF/UMEC/VI względem UMEC/VI.** Warto w tym miejscu zaznaczyć, że do tej pory dla żadnej z aktualnie stosowanych opcji terapeutycznych przeznaczonych do leczenia podtrzymującego POChP, nie wykazano wpływu na przeżycie całkowite, **z wyjątkiem FF/UMEC/VI.**

W szczególności wykazano przewagę przedmiotowego produktu leczniczego w następujących punktach końcowych:

- czynności płuc wyrażonej jako:
 - wzrost t-FEV1,
 - wzrost odsetka pacjentów z istotną klinicznie poprawą t-FEV1 (wzrost o ≥ 100 ml względem wartości wyjściowych),
- jakości życia, w tym m.in.:
 - spadek wyniku ogólnego w skali SGRQ (*St. George's Respiratory Questionnaire*),
 - wzrost odsetka pacjentów z istotnie kliniczną poprawą SGRQ (spadek wyniku ogólnego o ≥ 4 pkt względem wartości wyjściowej),
 - poprawa wyniku w ocenie GRCCS (*Global Rating of Change in COPD Severity*), GRCAL (*Global Rating of Change in Activity Limitation*) i CAT (*COPD Assessment Test*) (w tym istotnie kliniczna poprawa CAT – spadek wyniku ogólnego o ≥ 2 pkt względem wartości wyjściowej),
- kontroli objawów choroby, w tym m.in.:
 - zmniejszenie rocznej częstości zaostrzeń w stopniu umiarkowanym i ciężkim,
 - spadek wyniku ogólnego TDI (*Transition Dyspnoea Index*),
 - wzrost odsetka pacjentów z istotnie kliniczną poprawą TDI – spadkiem wyniku ogólnego o ≥ 1 pkt
 - zmniejszenie rocznej częstości zaostrzeń w stopniu łagodnym, umiarkowanym i ciężkim,
 - zmniejszenie odsetka pacjentów stosujących terapię ratunkową,
 - wzrost odsetka dni wolnych od terapii ratunkowych,
 - zmniejszenie odsetka pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaostrzeniami w trakcie leczenia,
 - poprawa wyniku E-RS (*Evaluating Respiratory Symptoms*) w ocenie ogólnej i poszczególnych podskalach,
 - zmniejszenie częstości budzenia się w nocy z powodu POChP.

Porównanie pośrednie metodą MTC

Wyniki porównania pośredniego MTC wskazują, że **FF/UMEC/VI cechuje się istotną statystycznie wyższą skutecznością w zakresie parametrów czynnościowych płuc (wyrażonych zmianą t-FEV1 względem wartości wyjściowych oraz odsetkiem pacjentów ze zmianą t-FEV1 ≥ 100 ml względem wartości wyjściowych) niż inne terapie trójlekowe**, w tym zarówno obecnie refundowane w Polsce i podawane z 2 odrębnych inhalatorów, jak również nowa, nier refundowana trójlekowa terapia złożona zamknięta w jednym inhalatorze (BDP/FORM/BGLY). Nie wykazano natomiast różnic w odniesieniu do pozostałych ocenianych punktów końcowych, w tym także związanych z bezpieczeństwem.

■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki porównania bezpośredniego FF/UMEC/VI z BUD/FORM oraz UMEC/VI wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi opcjami w zakresie ogólnego profilu bezpieczeństwa, w tym AE ogółem oraz SAE ogółem. Ponadto terapia FF/UMEC/VI w porównaniu z UMEC/VI charakteryzuje się istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia AE prowadzących do zaprzestania leczenia lub utraty z badania, utraty z badania ogółem oraz utraty z badania z powodu AE. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należało zapalenie jamy nosowo-gardłowej, ból głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych i zapalenie płuc. Stosowanie FF/UMEC/VI w porównaniu do BUD/FORM cechowało się większym ryzykiem wystąpienia zapalenia jamy nosowo-gardłowej oraz zapalenia płuc, z kolei w porównaniu z UMEC/VI odnotowano zwiększone ryzyko wirusowego zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia górnych dróg oddechowych, zaparcie, zapalenia płuc, kandydozy jamy ustnej. Opisane zdarzenia nie wskazują na żadne nowe aspekty odnośnie do profilu bezpieczeństwa, lecz stanowią odzwierciedlenie znanych i typowych konsekwencji wziewnej steroidoterapii. Ponadto zgodnie ze stanowiskiem EMA nie stwierdza się różnic pomiędzy poszczególnymi preparatami zawierającymi ICS, które są przeznaczone do leczenia POChP w zakresie ryzyka wystąpienia zapalenia płuc. FF/UMEC/VI w porównaniu z UMEC/VI zmniejsza ryzyko nasilenia POChP a także ryzyko nudności.

Na stronach wybranych agencji zajmujących się monitorowaniem bezpieczeństwa leków nie odnaleziono żadnych alertów dotyczących FF/UMEC/VI.

■ Ocena inhalatora Ellipta®

Korzyści ze stosowania FF/UMEC/VI, w porównaniu z innymi opcjami terapeutycznymi, dotyczą nie tylko uproszczenia schematu dawkowania, ale również związane są z rodzajem zastosowanego podajnika. Wykazano, że inhalator Ellipta® został wysoko oceniony przez pacjentów, którzy zwracali uwagę na łatwość obsługi (m.in. brak konieczności umieszczania kapsułki w inhalatorze przed wykonaniem inhalacji, brak potrzeby synchronizacji uwolnienia dawki leku z wykonaniem wdechu i in.), niewielki rozmiar urządzenia, dostępny licznik dawek oraz uproszczenie schematu dawkowania. Poprawne użycie inhalatora stwierdzono u zdecydowanej większości pacjentów z POChP (>95%) już po jednorazowej prezentacji. Ponadto, około 4-krotnie więcej pacjentów preferowało inhalator Ellipta® nad inne urządzenia do inhalacji (np. Diskus®, HandiHaler®, Turbuhaler®).

■ Wnioski końcowe

Wyniki dostępnych badań naukowych wskazują, iż terapia FF/UMEC/VI (Trelegy® Ellipta®) to opcja terapeutyczna o udowodnionej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa, która przyczynia się do lepszej kontroli objawów, mniejszej częstości zaostrzeń oraz poprawy jakości życia w porównaniu do terapii dwulekowych tj. LABA/LAMA, a także ICS/LABA. Ponadto, **w porównaniu z UMEC/VI przyczynia się do istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka zgonu. W porównaniu z innymi terapiami trójlekowymi pozwala na znaczną poprawę w zakresie czynności płuc – wyrażoną za pomocą parametru t-FEV1**, przy porównywalnej skuteczności w odniesieniu do innych punktów końcowych, w tym kontroli objawów choroby, zaostrzeń czy jakości życia.

Ponadto, w przypadku ocenianej interwencji – uproszczenie dawkowania poprzez redukcję liczby inhalatorów i zmniejszenie liczby dziennych inhalacji, a także zastosowanie bardziej przyjaznego podajnika, poprawia komfort pacjenta oraz przyczynia się do lepszego przestrzegania zaleceń lekarskich (*adherence i compliance*) przez

pacjentów, co również może korzystnie wpływać na efekty leczenia. Mając na uwadze powyżej opisane cechy inhalatora oraz uproszczony schemat dawkowania ocenianej interwencji (1 inhalacja na dobę) można z dużą dozą prawdopodobieństwa przyjąć, że korzyści z terapii obserwowane w warunkach badań randomizowanych, w praktyce klinicznej mogą okazać się jeszcze większe. Wynika to przede wszystkim z faktu, iż w ramach badań eksperymentalnych wymogi formalne wymuszają w sposób sztuczny *compliance* nawet w stosunku do terapii o skomplikowanym schemacie dawkowania, natomiast w praktyce klinicznej łatwość i intuicyjność zastosowania urządzenia mają znacznie większe znaczenie i w większym stopniu wpływają na ostateczne efekty terapii. Tym samym względna różnica efektów terapii pomiędzy Trelegy® Ellipta® a komparatorami może być jeszcze większa aniżeli, ta którą wykazano w ramach niniejszej analizy klinicznej.

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku złożonego z flutykazonu furoinianu, umeklidynium i wilanterolu (Trelegy® Ellipta®, FF/UMEC/VI), podawanego z jednego inhalatora w ramach podtrzymującego leczenia u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) stopnia umiarkowanego do ciężkiego, z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo leczenia wziewnym kortykosteroidem w skojarzeniu z długodziałającym β 2-agonistą (ICS + LABA).

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dla analiz oceny technologii medycznych [1, 2].

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawia Tabela 2. natomiast szczegółowy opis doboru komparatorów wraz z wyjaśnieniem podziału na komparatory główne i dodatkowe opisano w APD będącej częścią wniosku o finansowanie produktu leczniczego Trelegy® Ellipta® [3].

Tabela 2.
Szczegółowy zakres analizy klinicznej schemat PICO

Obszar	Definicja
Populacja	Dorośli pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) stopnia umiarkowanego do ciężkiego, z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia wziewnym kortykosteroidem w skojarzeniu z długodziałającym β 2-agonistą (ICS + LABA).
Oceniana interwencja	Trelegy® Ellipta® (FF/UMEC/VI) w dawkowaniu zgodnym z zapisami ChPL tj. jedna inhalacja odpowiednio 92 μ g/55 μ g/22 μ g raz na dobę (dawki dostarczone)

Obszar	Definicja
Komparatory	<p>Komparatory w dawkowaniu zgodnym z zapisami ChPL tj. (dobowe dawki dostarczone):</p> <p>KOMPARATOR GŁÓWNY: ICS/LABA + LAMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FP/SAL + TIO (920/94 µg lub 930/90 µg lub 880/84 µg) + (5 µg lub 10 µg) • FP/SAL + BGLY (920/94 µg lub 930/90 µg lub 880/84 µg^a) + (44 µg) • BDP/FORM + TIO (338,4/20 µg lub 355,4/20,4) + (5 µg lub 10 µg) • BUD/FORM + TIO (640/18 µg) + (5 µg lub 10 µg) <p>KOMPARATORY DODATKOWE: ICS/LAMA/LABA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BDP/FORM/BGLY (348/20/44 µg) <p>LAMA/LABA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UMEC/M1 (55/22 µg) <p>ICS/LABA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BUD/FORM (640/18 µg)
Punkty końcowe	<p>Analiza skuteczności</p> <ul style="list-style-type: none"> • czynność płuc <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>zmiana t-FEV1 względem wartości wyjściowych,</u> ○ <u>odsetek pacjentów ze wzrostem t-FEV1 o ≥ 100 ml względem wartości wyjściowych,</u> • jakość życia <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>zmiana wyniku ogólnego SGRQ względem wartości wyjściowych,</u> ○ <u>odsetek pacjentów ze spadkiem wyn ku ogólnemu w ocenie SGRQ o ≥ 4 pkt względem wartości wyjściowych</u> ○ zmiana wyników w poszczególnych domenach w ocenie SGRQ względem wartości wyjściowych, ○ zmiana wyniku ogólnego w skalach: CAT, DAQ, GRCCS i GRCAL, • kontrola objawów choroby <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>średnia roczna częstość zaostrzeń w stopniu co najmniej umiarkowanym,</u> ○ <u>odsetek pacjentów z zaostrzeniem wymagającym hospitalizacji,</u> ○ <u>zmiana odsetka dni wolnych od leczenia ratunkowego względem wartości wyjściowych,</u> ○ <u>zmiana użycia terapii ratunkowych względem wartości wyjściowych,</u> ○ <u>zmiana wyniku ogólnego w ocenie TDI względem wartości wyjściowych,</u> ○ <u>odsetek pacjentów ze wzrostem wyn ku ogólnemu TDI o ≥ 1 pkt względem wartości wyjściowych,</u> ○ odsetek pacjentów z zaostrzeniami bez względu na stopień nasilenia, ○ prawdopodobieństwo pierwszego zaostrzenia, ○ wynik ogólny i w poszczególnych domenach w ocenie E-RS, ○ zatrzymanie zwykłych aktywności przez objawy, ○ budzenie się w nocy z powodu POChP,
Analiza bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane ogółem, • ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, • <u>utrata z badania,</u> • <u>utrata z powodu AE</u> • <u>zgony,</u> • <u>zapalenie płuc</u> • <u>zdarzenia kardiowaskularne</u> • szczególnie zdarzenia niepożądane istotne z punktu widzenia oceny profilu bezpieczeństwa

Podkreśleniem oznaczono punkty końcowe oceniane w ramach porównania pośredniego z dostosowaniem metodą MTC.

2. PROBLEM ZDROWOTNY

Opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem wskaźników epidemiologicznych dostępnych w literaturze dla populacji docelowej przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego, będącej częścią wniosku o finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Trelegy® Ellipta® [3].

3. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

3.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

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

- określenie kryteriów włączenia i wykluczenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- analiza jakościowa i ilościowa wyników badań klinicznych,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji.

3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora, metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych i niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 3).

Tabela 3.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Obszar	etap I (ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ)	etap II (ANALIZA EFEKTYWNOŚCI RZECZYWISTEJ / ANALIZA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH)
Kryteria włączenia	Populacja	<p>Populację docelową stanowią: Dorośli pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) stopnia umiarkowanego do ciężkiego, z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo leczenia wziewnymi kortykosteroidami w skojarzeniu z długodziałającym B2-agonistą (ICS + LABA).</p> <p><i>W pierwszej kolejności poszukiwano prac odpowiadających populacji docelowej (zgodnie z wyżej podaną definicją), a w przypadku ich braku do analizy klinicznej kwalifikowano prace przeprowadzone w populacji zbliżonej do populacji docelowej lub w populacji ogólnej POChP (bez względu na ciężkość choroby i historię wcześniejszego leczenia).</i></p>
	Interwencja	Trelegy® Eliipta® (FF/UMEC/VI) w dawkowaniu zgodnym z zapisami ChPL tj. jedna inhalacja odpowiednio 92 µg/55 µg/22 µg raz na dobę (dawki dostarczone)
	Komparatory	<p>Komparatory w dawkowaniu zgodnym z zapisami ChPL tj. (dobowe dawki dostarczone):</p> <p>KOMPARATOR GŁÓWNY*: ICS/LABA + LAMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FP/SAL + TIO (920/94 µg lub 930/90 µg lub 880/84 µg^a) + (5 µg lub 10 µg) • FP/SAL + BGLY (920/94 µg lub 930/90 µg lub 880/84 µg^a) + (44 µg) • BDP/FORM + TIO (338,4/20 µg lub 355,4/20,4) + (5 µg lub 10 µg) • BUD/FORM + TIO (640/18 µg) + (5 µg lub 10 µg) <p>KOMPARATORY DODATKOWE: ICS/LAMA/LABA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BDP/FORM/BGLY (348/20/44 µg) <p>LAMA/LABA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UMEC/VI (55/22 µg) <p>ICS/LABA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BUD/FORM (640/18 µg) <p><i>*Poszukiwano wszystkich możliwych połączeń trójlekowych finansowanych ze środków publicznych w Polsce stosowanych z nie więcej niż dwóch inhalatorów. Teoretycznie terapię trójlekową można stosować za pomocą trzech oddzielnych podajników, ale ze względu na wygodę pacjenta oraz kwestie związane ze stosowaniem się do zaleceń, podejście takie wydaje się mniej prawdopodobne. Dane naukowe odnaleziono wyłącznie dla komparatorów wskazanych powyżej. W pierwszej kolejności poszukiwano prac bezpośrednio porównujących FF/UMEC/VI ze wskazanymi komparatorami. W przypadku ich braku do analizy kwalifikowano próby kliniczne umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego, tj. takie, które umożliwiały utworzenie sieci przejść pomiędzy ocenianą interwencją a wskazanymi powyżej komparatorami.</i></p>
	Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • czynność płuc <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>zmiana t-FEV1 względem wartości wyjściowych,</u> ○ <u>odsetek pacjentów ze wzrostem t-FEV1 o ≥100 ml względem wartości wyjściowych,</u> • jakość życia <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>zmiana wyniku ogólnego SGRQ względem wartości wyjściowych,</u> ○ <u>odsetek pacjentów ze spadkiem wyn ku ogólnemu w ocenie SGRQ o ≥4 pkt względem wartości wyjściowych,</u>

Obszar	etap I (ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ)	etap II (ANALIZA EFEKTYWNOŚCI RZECZYWISTEJ / ANALIZA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH)
	<ul style="list-style-type: none"> ○ zmiana wyników w poszczególnych domenach w ocenie SGRQ względem wartości wyjściowych, ○ zmiana wyniku ogólnego w ocenie CAT, DAQ, GRCCS i GRCAL, ● kontrola objawów choroby <ul style="list-style-type: none"> ○ średnia roczna częstość zaostrzeń w stopniu co najmniej umiarkowanym*, ○ odsetek pacjentów z zaostrzeniem wymagającym hospitalizacji, ○ zmiana odsetka dni wolnych od leczenia ratunkowego względem wartości wyjściowych, ○ zmiana użycia terapii ratunkowych względem wartości wyjściowych, ○ zmiana wyniku ogólnego w ocenie TDI względem wartości wyjściowych, ○ odsetek pacjentów ze wzrostem wyn ku ogólnego w ocenie TDI o ≥ 1 pkt względem wartości wyjściowych, ○ odsetek pacjentów z zaostrzeniami bez względu na stopień nasilenia, ○ prawdopodobieństwo pierwszego zaostrzenia, ○ wynik ogólny i w poszczególnych domenach w ocenie E-RS, ○ zatrzymanie zwykłych aktywności przez objawy, ○ budzenie się w nocy z powodu POChP, ● bezpieczeństwo <ul style="list-style-type: none"> ○ zdarzenia niepożądane ogółem, ○ ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, ○ utrata z badania, ○ utrata z powodu AE, ○ zgony, ○ zapalenie płuc, ○ zdarzenia kardiowaskularne, ○ szczegółowe zdarzenia niepożądane istotne z punktu widzenia oceny profilu bezpieczeństwa. <p><i>*W analizie punktu końcowego uwzględniano średnią roczną częstość zaostrzeń wymagających leczenia doustnymi lub ogólnoustrojowymi GKS i/lub antybiotykami lub wymagających hospitalizacji / wizyty na oddziale ratunkowym / leczenia ratunkowego lub prowadzących do zgonu. Podkreśleniem oznaczono punkty końcowe uwzględnione w ramach porównania pośredniego z dostosowaniem metodą MTC.</i></p>	
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> ● randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia w układzie równoległym ● badania z okresem interwencji ≥ 12 tyg. ● badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, ● badania przeprowadzone u ludzi, ● badania dostępne w postaci publikacji pełnotekstowej <p><i>Uwzględniano dane dla najdłuższego okresu obserwacji. W ramach przeszukania dla FF/UMEC/VI oraz BDP/FORM/BGLY oprócz publikacji pełnotekstowych włączano także doniesienia konferencyjne (abstrakty, postery), raporty producentów leku oraz raporty publikowane na stronach rejestrów badań klinicznych, gdyż oba produkty to nowe leki (dopuszczenie do obrotu przez EMA wydane w grudniu 2017 r.), dla których część istotnych danych nie została jeszcze opublikowana w postaci pełnotekstowej.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ● badania opisujące efektywność rzeczywistą (typu RWD - <i>real world data</i>) ● przeglądy systematyczne ● badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, ● badania przeprowadzone u ludzi, ● badania opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej

Obszar	etap I (ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ)	etap II (ANALIZA EFEKTYWNOŚCI RZECZYWISTEJ / ANALIZA OPACOWAŃ WTÓRNYCH)
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • badania, w których jako interwencję stosowano również ćwiczenia fizyczne, • badania opublikowane wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego i/lub raportu z badania (bez publikacji pełnotekstowej) • analizy zbiorcze • badania porównujące interwencję jedynie z PLC 	-

a) Advair®/Seretide® – Produkt leczniczy, który zgodnie z ChPL nie posiada wskazania POChP (wskazany w leczeniu astmy oskrzelowej), ale zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2018 roku jest objęty refundacją w zakresie POChP. Dzienna dawka odmierzona jest zgodna z dawkami pozostałych preparatów zarejestrowanych we wskazaniu POChP (dzienna dawka dostarczona została ustalona na podstawie ChPL produktu leczniczego Seretide® [4, 5]).

3.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Przeprowadzono dwa oddzielne przeszukania źródeł informacji medycznej. Pierwsza strategia została ukierunkowana na odnalezienie badań randomizowanych, umożliwiających porównanie (bezpośrednie lub pośrednie) FF/UMEC/VI ze wskazanymi komparatorami. Z kolei druga strategia została ukierunkowana na odnalezienie opublikowanych przeglądów systematycznych oraz badań opisujących efektywność rzeczywistą ocenianej interwencji w porównaniu do wskazanych komparatorów. Wyszukiwanie doniesień naukowych dla obu etapów przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac nad przeglądem systematycznym. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

Oba przeszukania elektronicznych baz informacji medycznej przeprowadzono z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających analizowanej populacji, interwencji oraz komparatorom. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, które wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano żadnych automatycznych filtrów. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania.

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

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię zostało przeprowadzone przez jednego analityka [REDAKTOWANE]. Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została następnie zweryfikowana przez drugiego analityka [REDAKTOWANE]. Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w aneksie (Aneks A).

3.3.1. Przeszukane źródła informacji medycznej

W celu odnalezienia doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, korzystano z:

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

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library, w tym:
 - CENTRAL (*The Cochrane Central Register of Controlled Trials*),
 - CDSR (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*),
 - DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*) i in,
- Rejestry badań klinicznych (Clinicaltrials.gov, Clinicaltrialsregister.eu),
- Strony internetowe towarzystw naukowych:
 - ATS (*American Thoracic Society*) w tym *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, *Annals of the American Thoracic Society*
 - ERS (*European Respiratory Society*) w tym *The European Respiratory Journal*, *ERJ Open Research*, *The European Respiratory Review*, *Breathe*
 - PTChP (Polskie Towarzystwo Chorób Płuc),
 - GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*),
 - EFA (*European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations*),
 - TSANZ (*Thoracic Society of Australia and New Zealand*)
- Rejestry badań klinicznych (Clinicaltrials.gov, Clinicaltrialsregister.eu),
- Strony producentów (GSK, Chiesi).

Wyszukiwanie w bazach informacji medycznej przeprowadzono 22 stycznia 2018 r. Następnie 20 kwietnia 2018 r. przeprowadzono powtórne przeszukanie głównych baz informacji medycznej, celem weryfikacji aktualności uzyskanych rezultatów.

3.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji

Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) dokonywana była niezależnie przez dwóch spośród czterech analityków [REDACTED] i odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. Weryfikacja badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II) dokonywana zaś była niezależnie przez dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku niezgodności opinii na tym etapie ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka [REDACTED]. Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie II wynosił 100%.

3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

Ocenę ryzyka błędu systematycznego randomizowanych badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z metodologią opisaną w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [6], która obejmuje ocenę siedmiu kluczowych obszarów:

- generacji kodu przydziału losowego,

- ukrycia kodu alokacji,
- zaślepienia pacjentów i personelu,
- zaślepienia osób oceniających wyniki,
- kompletności obserwacji,
- kompletności raportowania wyników,
- innych obszarów.

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji z uwzględnieniem aktualnego problemu zdrowotnego i przyjmuje jedną z trzech kategorii: niskie ryzyko, wysokie ryzyko oraz niejasne ryzyko [4]. Formularz zawierający zapisy dla poszczególnych domen zaprezentowano w aneksie (G.1).

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, rodzaj wcześniejszej terapii, nasilenie obturacji, status palacza),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa),
- metodyki (rodzaj badania, typ i podtyp badania).

Ocenę wiarygodności opracowań wtórnych przeprowadzono z wykorzystaniem skali AMSTAR II [7].

3.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcję danych z badań włączonych do analizy przeprowadziło dwóch analityków [REDACTED] według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w aneksie (G.2). Poprawność ekstrakcji została sprawdzona przez innego analityka niezwiązanego bezpośrednio z pracami nad analizą [REDACTED]. W razie niezgodności wyników uzyskanych przez poszczególnych analityków rozbieżności wyjaśniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka [REDACTED].

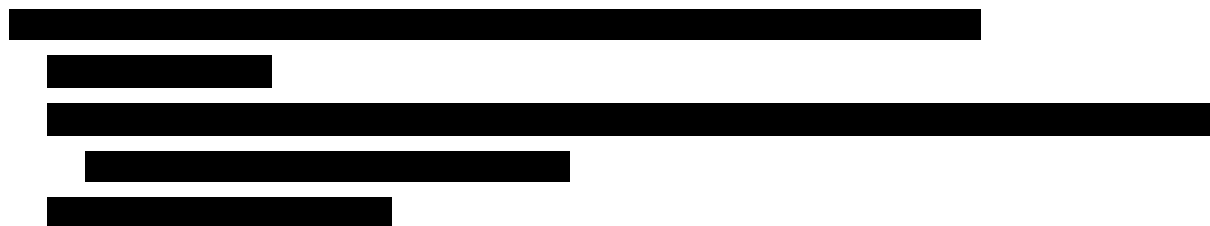
W pierwszej kolejności ekstrahowano najbardziej precyzyjne dane pochodzące z publikacji głównych, następnie z innych publikacji pełnotekstowych, abstraktów konferencyjnych oraz raportów badań klinicznych z rejestrów badań klinicznych i stron producentów leków.

3.6. Analiza statystyczna

3.6.1. Porównanie bezpośrednie

Wyniki porównania FF/UMEC/VI z komparatorami dla zmiennych dychotomicznych zaprezentowano w postaci parametrów względnych (OR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). W przypadku, gdy różnica była istotna statystycznie, podawano wartość NNT (*Number Needed to Treat*) lub NNH (*Number Needed to Harm*), a gdy różnica była nieistotna statystycznie wartość parametru RD (bezwzględna różnica ryzyka). Wyniki porównania dla punktów końcowych opisujących częstotliwość zdarzeń zaprezentowano w postaci współczynnika częstości (*Rate ratio*). Dane ciągłe z grup badanych i kontrolnych prezentowano w postaci zmian wyrażonych za pomocą wartości średniej wraz z błędem standardowym (SE), a w przypadku ich braku wykorzystywano dane dla wartości końcowych. Z kolei w przypadku raportowania samych średnich bez miar rozrzutu wartość parametrów MD obliczano na podstawie raportowanej przez autorów wartości p, o ile do jej oszacowania wykorzystano test parametryczny oparty na teście t-Studenta (np. ANOVA). Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci średniej różnicy (MD), a pochodzące z metaanaliz – w postaci średniej ważonej różnicy (WMD). Wartości median prezentowano wyłącznie wtedy, gdy w publikacji nie przedstawiono wartości średnich. Z uwagi na fakt, iż w publikacjach wartości parametrów względnych prezentowane były jedynie dla części punktów końcowych, przeprowadzono własne oszacowania i uzupełniono je wynikami analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania. W pierwszej kolejności korzystano z najlepszych dostępnych danych, tj. wyniki dla populacji ITT, a w przypadku ich braku uwzględniano inne dostępne rezultaty. We wszystkich przypadkach wyniki prezentowano z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$). W przypadku analizy punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa podawano kryteria, według których dokonywano klasyfikacji i oceny nasilenia zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia niepożądane opisywano kodami ICD-10, o ile były one podane w publikacjach źródłowych. W przypadku punktów końcowych analizowanych zarówno w ramach skuteczności, jak i bezpieczeństwa (np. zaostżenia POChP), zachowano zgodność z obszarem analizy prezentowanej przez autorów poszczególnych prac.

Wszystkie wartości parametrów względnych i bezwzględnych oszacowano na potrzeby niniejszej analizy klinicznej chyba, że podano inaczej.



3.6.2. Porównanie pośrednie

3.6.2.1. Zasada ogólna

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

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

3.6.2.2. Model statystyczny

W niniejszej analizie korzystano ze standardowych modeli MTC opublikowanych przez NICE [8]. W zależności od typu ocenianego punktu końcowego wykorzystywano następujące modele:

- model wykorzystujący logarytmiczną funkcję wiążącą i rozkład prawdopodobieństwa Poissona – w analizie danych opisujących częstotliwość zdarzeń (np. roczna częstość zaostrzeń, AER),
- model wykorzystujący logitową funkcję wiążącą i dwumianowy rozkład prawdopodobieństwa – w analizie danych dychotomicznych (np. odsetek pacjentów ze wzrostem t-FEV1 o ≥ 100 ml względem wartości wyjściowych).
- model wykorzystujący identycznościową funkcję wiążącą i rozkład normalny – w analizie danych ciągłych (np. zmiana t-FEV1 względem wartości wyjściowych).

3.6.2.3. Dane wejściowe

Dane opisujące częstotliwość zdarzeń (AER)

Dla każdego z ramion poszczególnych badań dane wejściowe do modelu obejmują:

- Całkowitą liczbę zdarzeń (r),
- Łączny czas ekspozycji wyrażony w pacjentolatach (e).

W przypadku, gdy powyższe wartości nie były raportowane w badaniu estymowano je na podstawie dostępnych danych, w tym: średniorocznej częstości zdarzeń (AER), długości okresu obserwacji, liczebności populacji uwzględnionej w ramach analizy punktu końcowego.

Dane ciągłe (np. zmiana t-FEV1 względem wartości wyjściowych)

Dla każdego z ramion poszczególnych badań dane wejściowe do modelu obejmują:

- zmianę względem wartości wyjściowych wyrażoną w postaci średniej (y),
- błąd standardowy (SE).

W przypadku, gdy powyższe wartości nie były raportowane w badaniu estymowano je na podstawie dostępnych danych, w tym wartości odchylenia standardowego (SD) lub przedziału ufności (95% CI).

Dane dychotomiczne (np. odsetek pacjentów ze zmianą t-FEV1 o ≥ 100 ml względem wartości wyjściowych)

Dla każdego z ramion poszczególnych badań dane wejściowe do modelu obejmują:

- całkowitą populację pacjentów leczonych daną interwencją w badaniu (N),
- liczbę pacjentów doświadczających zdarzenia w danym ramieniu (n).

W przypadku, gdy powyższe wartości nie były raportowane w badaniu obliczano je na podstawie dostępnych danych, w tym: ryzyka zdarzenia, liczebności populacji uwzględnionej w ramach analizy punktu końcowego.

3.6.2.4. Kryteria wyboru modelu

W analizie zastosowano zarówno modele efektów stałych, jak i losowych. Wyboru modelu dokonywano w zależności od heterogenności badań oraz wartości parametru DIC, (ang. *Deviance Information Criterion*) uwzględniającego złożoność modelu i adekwatność dopasowania. DIC to miara dopasowania estymowanego modelu statystycznego do rzeczywistości i opiera się na pojęciu entropii, w efekcie oferując miarę straty informacji podczas opisu rzeczywistości za pomocą modelu statystycznego. Można powiedzieć, że DIC opisuje kompromis pomiędzy precyzją, a złożonością modelu. Jest to metoda pozwalająca wybrać najlepszy spośród możliwych modeli opisujących dane zagadnienie. Mając zestaw danych, możliwa jest estymacja kilku modeli. Ten, dla którego DIC ma najmniejszą wartość, jest uważany za najlepszy spośród wszystkich. Wyboru właściwego modelu statystycznego w porównaniu pośrednim MTC dokonywano w oparciu o najniższą uzyskaną wartość parametru DIC [9]. Niemniej, w sytuacji kiedy mniejsza wartość DIC wskazywała na model, którego wyniki były sprzeczne z wynikami porównania bezpośredniego (oraz wartość DIC dla modelu stałego i losowego nie różniła się o więcej niż 5), wybierano model przeciwny. Nie wskazano jednoznacznie na wartość różnicy, która byłaby ważna przy wyborze modelu. Przyjmuje się jednak, że różnica pomiędzy wartością DIC dla modelu stałego i losowego >10 wyklucza model o wyższej wartości DIC, natomiast różnica w zakresie 5–10 jest uznawana za istotną [10].

Rankingowanie leków przeprowadzono zgodnie z wartością parametru SUCRA, którego wyższa wartość oznacza wyższą pozycję leku pod względem skuteczności [11].

Efektywność ocenianych interwencji uzyskano na podstawie średnich miar efektów (InOR oraz *InRateRatio*, *Mean difference*) i ich 95% przedziałów wiarygodności, oszacowanych na podstawie 100 000-elementowej próbki wylosowanej z rozkładu *a posteriori*.

3.6.2.5. Oprogramowanie

W niniejszej analizie korzystano ze standardowych modeli MTC opublikowanych przez NICE, które zaimplementowano do programu WinBUGS (narzędzia służącego do przeprowadzania analiz bayesowskich) [8, 12]. Kod programu użyty w niniejszej analizie zamieszczono w aneksie (Aneks F).

4. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

4.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

4.1.1. Etap I (Analiza efektywności klinicznej)

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie **8 828** pozycji bibliograficznych, z czego po usunięciu duplikatów pozostało **5 658** publikacji. Na podstawie tytułów i abstraktów do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano **323** prace. Ostatecznie kryteria włączenia spełniły **23 badania RCT¹**, które opisano w 66 publikacjach.

Poniżej zamieszczono diagram PRISMA obrazujący proces selekcji publikacji (Rysunek 1) oraz tabelę (Tabela 4) z zestawieniem badań włączonych do niniejszej analizy klinicznej. W aneksie przedstawiono badania wykluczone wraz z przyczynami wykluczenia (Aneks E).

¹ W toku wyszukiwania systematycznego odnaleziono także pracę Bremner 2018 zaprojektowaną w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa FF/UMEC/VI vs UMEC + FF/VI (terapia złożona ICS/LABA/LAMA zamknięta w jednym inhalatorze vs terapia złożona ICS/LABA + LAMA podwana z oddzielnych inhalatorów). [13] Z uwagi na fakt, iż FF/VI nie podlega w Polsce finansowaniu ze środków publicznych praca ta nie spełniała kryteriów włączenia do niniejszej analizy.



Tabela 4.
Badania włączone do analizy klinicznej

Porównanie	Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
FF/UMEC/VI vs BUD/FORM	FULFIL	Lipson 2017	Publikacja główna	[14]
		Tabberer 2018	Publikacja dodatkowa do badania FULFIL	[15]
		Hilton 2017	Abstrakt do badania FULFIL	[16]
		Lomas 201	Abstrakt do badania FULFIL	[17]
		Tabberer 2017	Abstrakt do badania FULFIL	[18]

Porównanie	Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
		Tabberer 2017	Abstrakt do badania FULFIL	[19]
		CTT116853	Raport GSK	[20]
		2013-003073-10	Raport EU CTR	[21]
		NCT02345161	Raport clinicaltrials.gov	[22]
FF/UMEC/VI vs UMEC/VI	IMPACT	Lipson 2018	Publikacja główna	[23]
		Pascoe 2016	Protokół do badania IMPACT	[24]
		CTT116855	Raport GSK	[25]
		NCT02164513	Raport clinicaltrials.gov	[26]
BDP/FORM/BGLY vs BDP/FORM	TRILOGY	Singh 2016	Publikacja główna	[27]
		2013-001057-27	Raport EU CTR	[28]
		NCT01917331	Raport clinicaltrials.gov	[29]
BDP/FORM/BGLY vs BDP/FORM+TIO vs TIO	TRINITY	Vestbo 2017	Publikacja główna	[30]
		Scuri 2017a	Abstrakt do badania TRINITY	[31]
		Scuri 2017b	Abstrakt do badania TRINITY	[32]
		Scuri 2017c	Abstrakt do badania TRINITY	[33]
		Scuri 2017d	Abstrakt do badania TRINITY	[34]
		Vestbo 2016	Abstrakt do badania TRINITY	[35]
		2013-000063-91	Raport EU CTR	[36]
BDP/FORM/BGLY vs INDA/BGLY	TRIBUTE	Papi 2018	Publikacja główna	[38]
		NCT02579850	Raport clinicaltrials.gov	[39]
BUD/FORM+TIO vs TIO	SECURE-1	Lee 2016	Publikacja główna	[40]
		NCT01397890	Raport clinicaltrials.gov	[41]
	CLIMB	Welte 2009	Publikacja główna	[42]
		NCT00496470	Raport clinicaltrials.gov	[43]
FP/SAL+TIO vs TIO	OPTIMAL	Aaron 2007	Publikacja główna	[44]
		Aaron 2004	Publikacja dodatkowa do badania OPTIMAL	[45]
FP/SAL+TIO vs FP/SAL vs TIO	Cazzola 2007	Cazzola 2007	Publikacja główna	[46]
FP/SAL+BGLY vs FP/SAL+TIO vs FP/SAL	GLISTEN	Frith 2015	Publikacja główna	[47]
		NCT01513460	Raport clinicaltrials.gov	[48]
BDP/FORM vs BUD/FORM	Calverley 2010	Calverley 2010	Publikacja główna	[49]
		NCT00476099	Raport clinicaltrials.gov	[50]
UMEC/VI vs TIO	Maleki-Yazdi 2014	Maleki-Yazdi 2014	Publikacja główna	[51]
		NCT01777334	Raport clinicaltrials.gov	[52]
	Decramer 2014a	Decramer 2014	Publikacja główna	[53]
		NCT01316900	Raport clinicaltrials.gov	[54]

Porównanie	Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
	Decramer 2014b	Decramer 2014	Publikacja główna	[53]
		NCT01316913	Raport clinicaltrials.gov	[55]
	Kerwin 2017	Kerwin 2017	Publikacja główna	[56]
		NCT01899742	Raport clinicaltrials.gov	[57]
UMEC/VI vs FP/SAL	Singh 2015	Singh 2015	Publikacja główna	[58]
		NCT01822899	Raport clinicaltrials.gov	[59]
FP/SAL vs TIO	INSPIRE	Wedzicha 2008	Publikacja główna	[60]
		Seemungal 2007	Publikacja dodatkowa do badania INSPIRE	[61]
		Calverley 2011	Publikacja dodatkowa do badania INSPIRE	[62]
		NCT00361959	Raport clinicaltrials.gov	[63]
BDP/FORM vs FP/SAL	FUTURE	Singh 2014	Publikacja główna	[64]
		NCT01245569	Raport clinicaltrials.gov	[65]
INDA/BGLY vs TIO	SPARK	Wedzicha 2013	Publikacja główna	[66]
		NCT01120691	Raport clinicaltrials.gov	[67]
	SHINE	Bateman 2013	Publikacja główna	[68]
		Hashimoto 2016	Publikacja dodatkowa do badania SHINE	[69]
		Chapman 2015	Publikacja dodatkowa do badania SHINE	[70]
		NCT01202188	Raport clinicaltrials.gov	[71]
INDA/BGLY vs FP/SAL	FLAME	Wedzicha 2016	Publikacja główna	[72]
		Wedzicha 2017	Publikacja dodatkowa do badania FLAME	[73]
		NCT01782326	Raport clinicaltrials.gov	[74]
	LANTERN	Zhong 2015	Publikacja główna	[75]
		Zhong 2016	Publikacja dodatkowa do badania LANTERN	[76]
		NCT01709903	Raport clinicaltrials.gov	[77]
	ILLUMINATE	Vogelmeier 2013	Publikacja główna	[78]
		NCT01315249	Raport clinicaltrials.gov	[79]

4.1.2. Etap II (Analiza efektywności rzeczywistej / Opracowań wtórnych),

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 212 pozycje bibliograficzne, z czego po usunięciu duplikatów pozostało **167** pozycji. Na podstawie tytułów i abstraktów do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano **14** publikacji. Ostatecznie kryteria włączenia **nie spełniło żadne badanie obserwacyjne opisujące efektywność praktyczną ani żadne opracowanie wtórne.**

[Redacted text]

[Redacted text]

5. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ RANDOMIZOWANYCH

5.1. Charakterystyka głównych badań klinicznych dla Trelegy® Ellipta®

5.1.1. FF/UMEC/VI vs ICS/LABA (badanie FULFIL)

Celem badania FULFIL była ocena skuteczności leku złożonego z trzech komponentów zamkniętych w jednym inhalatorze (FF/UMEC/VI) u pacjentów z POChP. Badanie zaprojektowano jako wieloośrodkową, randomizowaną próbę w układzie grup równoległych. Kod randomizacji został wygenerowany centralnie, metodą komputerową i uwzględniał stratyfikację pacjentów ze względu na status palacza. W badaniu zastosowano technikę podwójnego maskowania („*double dummy*”) w odniesieniu do pacjentów i personelu, nie podano natomiast informacji o zaślepieniu oceny wyników. Badanie ukierunkowano na wykazanie różnic pomiędzy terapiami – testowano hipotezę *superiority* dla porównania FF/UMEC/VI względem BUD/FORM. W celu uzyskania dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności terapii, główna faza badania trwająca 24 tyg. została wydłużona do 52 tyg. W fazie przedłużonej udział wzięła część pacjentów uczestniczących w fazie głównej (dalej nazywana podgrupą FULFIL), którzy jako pierwsi z docelowej grupy 430 chorych wyrazili zgodę na udział w przedłużonej fazie (zgodę wyrażano przed randomizacją). W fazie przedłużonej, kontynuowano terapię przydzieloną na drodze randomizacji, zachowując układ równoległy badania oraz wprowadzone wcześniej zaślepienie. Szczegółowy plan badania FULFIL został przedstawiony na schemacie poniżej (Rysunek 3).

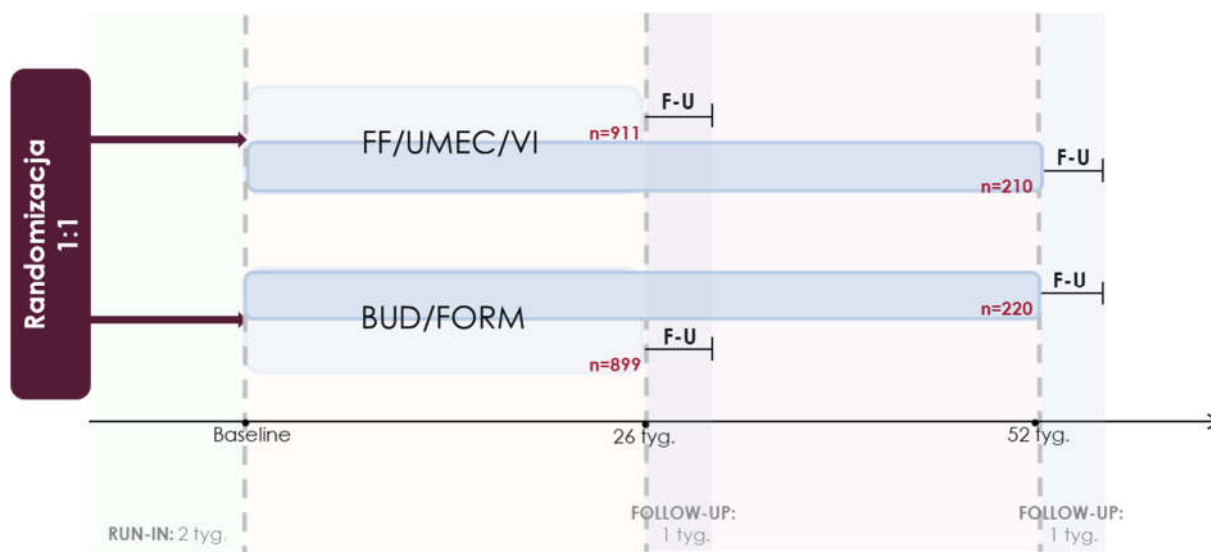
W fazie podstawowej badania FULFIL uczestniczyło 1 810 pacjentów z POChP w stadium zaawansowania choroby określanym jako kategoria D wg kryteriów GOLD, spośród których do fazy przedłużonej zakwalifikowano 430 chorych. Średni wiek pacjentów wynosił ok. 64 lata, mężczyźni stanowili ok. 75% populacji badania. Średni wyjściowy wynik t-FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela (BD) oszacowano na 1,2 l, co odpowiadało 42% w.n. U większości (89%) pacjentów stopień obturacji oskrzeli był umiarkowany lub ciężki. Wcześniejszą terapię z wykorzystaniem ICS + LABA stosowano u 29% chorych. Co najmniej 1 umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie wystąpiło w ciągu ostatniego roku poprzedzającego rozpoczęcie badania u 66% pacjentów. Odsetek aktualnie palących wynosił 44%. Ponadto kryteria włączenia do badania dopuszczały uczestnictwo pacjentów obciążonych występowaniem dodatkowych chorób współtowarzyszących – w tym m.in. nadciśnienia, hipercholesterolemii, choroby wieńcowej i cukrzycy, a odsetek pacjentów z dodatkowymi obciążeniami wynosił 66%. Wydaje się zatem, że charakterystyka populacji badania FULFIL odpowiada populacji docelowej. Charakterystyka podgrupy uczestniczącej w fazie przedłużonej badania FULFIL jest spójna z charakterystyką populacji całego badania.

W ramieniu badanym pacjenci otrzymywali raz na dobę jedną dawkę preparatu złożonego należącego do grupy ICS/LABA/LAMA, który zawierał flutykazon furoinianu, umeklidynium i wilanterol w jednym inhalatorze DPI (Ellipta®). Pojedyncza dawka dostarczona składała się z 92 µg FF, 22 µg UMEC oraz 55 µg VI. W grupie kontrolnej stosowano ICS/LABA dwa razy na dobę, składający się z budesonidu i formoterolu w jednym inhalatorze DPI (Turbuhaler®), w przypadku którego pojedyncza inhalacja zawierała odpowiednio 320 µg i 9 µg (dawka dobową 640/18 µg). Pacjenci w okresie przed randomizacją (faza *run-in*) stosowali dotychczasowe leczenie POChP, które następnie podlegało zmianie na to przypisane na drodze randomizacji. W badaniu dopuszczono stosowanie leczenia ratunkowego w postaci salbutamolu. W ramach leczenia dodatkowego pacjenci mogli otrzymać również ogólnoustrojowe kortykosteroidy (≤14 dni), antybiotyki (≤14 dni), mukolityki, inne leki niezbędne przy leczeniu zaostrzeń, tlenoterapię, a także mogli uczestniczyć w fazie podtrzymującej programu rehabilitacji oddechowej. Okres interwencji dla wszystkich pacjentów wynosił 24 tyg., a dla pacjentów z podgrupy FULFIL (faza kontynuacji) został wydłużony o kolejne 28 tyg. i trwał łącznie 52 tyg.

I-rzędowymi punktami końcowymi (*co-primary endpoints*) były: zmiana t-FEV1 względem wartości początkowych w 24. tyg. oraz zmiana wyniku ogólnego w skali SGRQ w 24 tyg. W badaniu oceniano ponadto inne punkty końcowe odnoszące się do parametrów spirometrycznych, zaostrzeń, duszności, jakości życia, zastosowania terapii ratunkowej oraz farmakokinetyki i bezpieczeństwa. Wyniki analizowano w populacji mITT uwzględniającej pacjentów, którzy otrzymali ≥1 dawkę przypisaną terapii.

Poniżej podsumowano najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki wyjściowej pacjentów badania FULFIL oraz podgrupy badania FULFIL uczestniczącej w fazie kontynuacji (Tabela 5). Szczegółowe informacje zawarto w tabeli (Tabela 8) oraz w aneksie (Aneks B).

Rysunek 3.
Schemat badania FULFIL



5.1.2. FF/UMEC/VI vs LAMA/LABA (badanie IMPACT)

Celem badania IMPACT była ocena skuteczności leku złożonego z trzech komponentów zamkniętych w jednym inhalatorze (FF/UMEC/VI) u pacjentów z POChP. Badanie zaprojektowano jako wieloośrodkową, randomizowaną próbę w układzie grup równoległych. Kod randomizacji został wygenerowany centralnie metodą komputerową. W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie w odniesieniu do pacjentów i personelu z wykorzystaniem identycznie wyglądających inhalatorów DPI, nie podano natomiast informacji o zaślepieniu oceny wyników. Badanie ukierunkowano na wykazanie różnic pomiędzy ocenianymi terapiami – testowano hipotezę *superiority* dla porównania FF/UMEC/VI względem UMEC/VI oraz dla porównania FF/UMEC/VI względem FF/VI, który nie stanowi komparatora (z powodu braku refundacji w Polsce), a zatem porównanie z FF/VI nie zostało uwzględnione w ramach niniejszej analizy. Plan badania przedstawiono na schemacie poniżej (Rysunek 4).

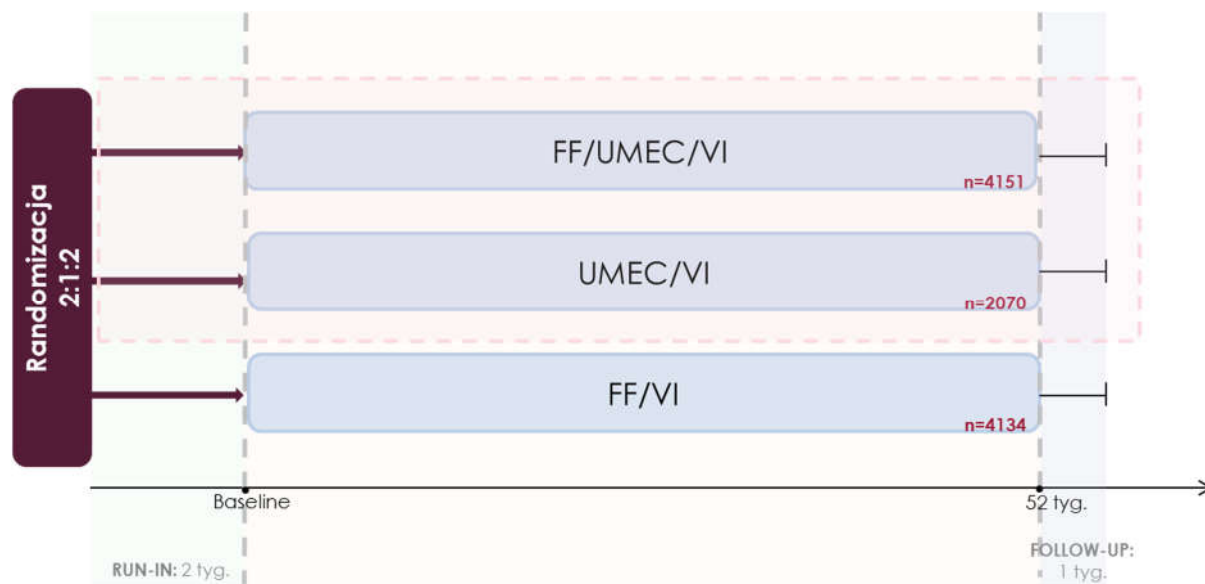
W badaniu IMPACT uczestniczyli pacjenci ze zdiagnozowaną, objawową POChP w stadium zaawansowania choroby określanym jako kategoria D wg kryteriów GOLD. Do badania włączono 6 228 pacjentów (dane dla grup uwzględnionych w ramach niniejszej analizy). Średni wiek pacjentów wynosił ok. 65 lat, mężczyźni stanowili ok. 67% uczestników badania. Średni wyjściowy wynik t-FEV1 przed podaniem BD wynosił 1,2 l, co odpowiadało 42% w.n. U większości pacjentów (91%) stopień obturacji oskrzeli był umiarkowany lub ciężki. Wcześniejszą terapię z wykorzystaniem ICS + LABA stosowało ok. 26% chorych. Co najmniej 1 umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie w ciągu ostatniego roku poprzedzającego rozpoczęcie badania odnotowano u wszystkich pacjentów. Odsetek aktualnie palących wynosił 35% pacjentów.

W ramieniu badanym pacjenci otrzymywali raz na dobę jedną dawkę preparatu złożonego należącego do grupy ICS/LABA/LAMA, który zawierał flutykazon furoinianu, umeklidynium i wilanterol w jednym inhalatorze DPI (Ellipta®). Pojedyncza dawka dostarczona składała się z 92 µg FF, 22 µg UMEC oraz 55 µg VI. W grupie kontrolnej stosowano LAMA/LABA raz na dobę, składający się z umeklidynium i wilanterolu w jednym inhalatorze DPI (Ellipta®), w przypadku którego pojedyncza inhalacja zawierała odpowiednio 55 µg i 22 µg raz na dobę. Pacjenci w okresie przed randomizacją (faza *run-in*) stosowali dotychczasowe leczenie POChP, które następnie podlegało zmianie na to przypisane w wyniku randomizacji. W badaniu dopuszczono stosowanie leczenia ratunkowego w postaci salbutamolu. W ramach leczenia dodatkowego pacjenci mogli otrzymać również ogólnoustrojowe CS (≤14 dni), antybiotyki (≤14 dni), mukolityki, tlenoterapię oraz inne leki niezbędne przy leczeniu zaostrzeń, a także mogli uczestniczyć w fazie podtrzymującej programu rehabilitacji oddechowej. Okres interwencji wynosił 52 tyg.

I-rzędowym punktem końcowym w badaniu była roczna częstość umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń. W badaniu oceniano również inne punkty końcowe odnoszące się do parametrów spirometrycznych, zaostrzeń, duszności, jakości życia, śmiertelności, użycia terapii ratunkowej oraz farmakokinetyki i bezpieczeństwa. Wyniki analizowano w populacji mITT uwzględniającej pacjentów, którzy otrzymali ≥1 dawkę przypisaną terapii.

Poniżej podsumowano najważniejsze informacje odnośnie charakterystyki wyjściowej pacjentów badania IMPACT (Tabela 5). Szczegółowe informacje zawarto w tabeli (Tabela 8) oraz w aneksie (Aneks B).

Rysunek 4.
Schemat badania IMPACT



Przerwaną linią oznaczono ramiona uwzględnione w niniejszej analizie

Tabela 5.
Charakterystyka głównych badań klinicznych dla FF/UMEC/VI

Badanie	Porównanie (dawka dostarczana [μ g/dobę])	Średni wiek [lata]	Odsetek [%]			Obturacja wg GOLD [%]				POChP		
			Mężczyzn	Aktualnie palących	Pacjentów z ≥ 1 zaostrzeniem U-C [%]	1	2	3	4	Średni FEV1 [l]	Średni FEV1 [% w.n.]	Dotychczasowe leczenie ICS+LABA
FULFIL	FF/UMEC/VI (92/22/55) vs BUD/Form (640/18)	64,2 vs 63,7	74 vs 74	44 vs 44	66 vs 65	10	67	22	1	1,2 vs 1,2	42,5 vs 41,8	29 vs 29
Podgrupa FULFIL	FF/UMEC/VI (92/22/55) vs BUD/Form (640/18)	63,7 vs 63,3	75 vs 74	45 vs 44	70 vs 67	8	69	22	1	1,3 vs 1,3	44,1 vs 41,7	bd
IMPACT	FF/UMEC/VI (92/22/55) vs UMEC/VI (55/22)	65,3 vs 65,2	67 vs 66	35 vs 35	100 vs 100	<1	36	48	15	1,2 vs 1,2	41,9 vs 41,8	27 vs 25

5.2. Charakterystyka i ocena homogeniczności badań randomizowanych uwzględnionych w porównaniu pośrednim

5.2.1. Metodyka

Wszystkie badania włączone do analizy zaprojektowano jako randomizowane próby kliniczne w układzie grup równoległych. We wszystkich pracach opisano metodę randomizacji, poza badaniem SECURE-1, w którym nie podano informacji na ten temat. Ukrycie kodu alokacji zapewniono w większości badań, w 5 pracach nie podano informacji umożliwiających ocenę poprawności tego procesu. W większości prac zastosowano zaślepienie pacjentów i personelu najczęściej z wykorzystaniem metody *double-dummy*. W badaniach IMPACT i TRILOGY interwencje oceniane w badaniu podawano za pomocą identycznie wyglądających inhalatorów co było wystarczające do zaślepienia pacjentów i lekarzy. W 7 badaniach (GLISTEN, Decramer 2014a, Decramer 2014b, Kerwin 2017, Maleki-Yazdi 2014, SHINE, SPARK) opis zaślepienia wskazuje, że mogło być ono nieskuteczne (PLC różniło się od opcji terapeutycznej - TIO, którą miało imitować lub nie zastosowano zaślepienia w ramieniu TIO). Z kolei w badaniu SECURE-1 nie zastosowano zaślepienia. W części badań wprowadzono także zaślepienie w odniesieniu do oceny wyników, w większości jednak nie raportowano informacji na ten temat lub występowało wysokie ryzyko odślepienia badania z uwagi na brak lub niepełne zaślepienie w grupie otrzymującej TIO.

Do badań włączono od 90 do 6221 pacjentów (dane dla grup spełniających kryteria włączenia do analizy). Jedno badanie (Cazzola 2010) przeprowadzono na małej liczbie próbie (nieprzekraczającej 100 pacjentów), zaś 8 prac obejmowało ponad 1000 pacjentów (FULFIL, IMPACT, INSPIRE, FLAME, SPARK, TRILOGY, TRIBUTE, TRINITY). Co istotne, do badania IMPACT łącznie (do trzech ocenianych ramion) włączono ponad 10 tys. pacjentów, co sprawia że jest to jedno z największych badań jakie kiedykolwiek przeprowadzono wśród pacjentów z POChP. Okres interwencji wahał się od 12 do 104 tyg., przy czym tylko w 2 pracach okres interwencji przekraczał 52 tyg. (INSPIRE, SPARK) Wszystkie badania poprzedzone były okresem *run-in*, trwającym od 1 do 4 tyg. W 5 pracach pacjenci brali udział również w tygodniowym okresie skriningu lub *wash-out*, w 10 pracach wprowadzono dodatkowy okres obserwacji (follow-up) po zakończonym okresie interwencji, który wynosił w zależności od badania od 1 do 4 tyg.

Niemal wszystkie prace ukierunkowano na wykazanie różnic pomiędzy porównywanymi grupami, tj. testowano hipotezę *superiority*, za wyjątkiem 6 prac (GLISTEN, Calverley 2010, FLAME, LANTERN, SHINE, TRINITY), w których dodatkowo testowano hipotezę *non-inferiority* oraz 1 pracy (FUTURE), w której dodatkowo testowano hipotezę *equivalence*. W większości prac wyniki analizowano w populacji mITT, którą najczęściej stanowili pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę przypisaną terapii. W 6 badaniach (GLISTEN, Calverley 2010, FLAME, LANTERN, TRIBUTE, TRINITY) wyniki dodatkowo oceniono w ramach analizy zgodnej z protokołem (PP), co w większości badań związane było z faktem, że testowano w nich hipotezę *non-inferiority*. W jednej pracy (Cazzola 2007) nie podano

informacji na temat sposobu analizy wyników. Szczegółowe informacje dotyczące metodyki przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 6, Tabela 7) oraz w szczegółowej charakterystyce badań w aneksie (Aneks B).

Tabela 6.
Charakterystyka i ocena homogeniczności badań w zakresie metodyki

Badanie	Porównanie	Liczebność	Okres badania [tyg.]	Testowana hipoteza	Analiza wyników
FULFIL	FF/UMEC/VI vs BUD/FORM	911 vs 899	RI: 2; OI: 24; FU: 1	Superiority	mITT
IMPACT	FF/UMEC/VI vs UMEC/VI	4151 vs 2070 ^a	RI: 2; OI: 52; FU: 1	Superiority	mITT
OPTIMAL	TIO vs FP/SAL + TIO	156 vs 145	OI: 52	Superiority	mITT
Cazzola 2007	FP/SAL vs TIO vs FP/SAL + TIO	30 vs 30 vs 30	RI: 2; OI: 12	Superiority	bd
GLISTEN	FP/SAL + BGLY vs FP/SAL + TIO vs FP/SAL	257 vs 258 vs 257 ^a	RI: 1; OI: 12	Superiority / Non-inferiority	PP/mITT
SECURE-1	BUD/FORM + TIO vs TIO	287 vs 290 ^a	RI: 2; OI: 12	Superiority	mITT
CLIMB	TIO vs BUD/FORM + TIO	331 vs 329	RI: 2; OI: 12	Superiority	mITT
INSPIRE	FP/SAL vs TIO	658 vs 665	RI: 2; OI: 104; FU: bd	Superiority	mITT
Decramer 2014a	UMEC/VI vs TIO	212 vs 208 ^a	RI: 1 ^b ; OI: 24; FU: 1	Superiority	mITT
Decramer 2014b	UMEC/VI vs TIO	217 vs 215 ^a	RI: 1 ^b ; OI: 24; FU: 1	Superiority	mITT
Kerwin 2017	UMEC/VI vs TIO	247 vs 247	RI: 4; OI: 12; FU: 1	Superiority	mITT
Maleki-Yazdi 2014	UMEC/VI vs TIO	454 vs 451	RI: 1 ^b ; OI: 24; FU: 1	Superiority	mITT
Singh 2015	UMEC/VI vs FP/SAL	358 vs 358 ^a	RI: 1-2; OI: 12; FU: 1	Superiority	mITT
Calverley 2010	BDP/FORM vs BUD/FORM	232 vs 238 ^a	RI: 4; OI: 48	Non-inferiority	mITT/PP
FUTURE	BDP/FORM vs FP/SAL	211 vs 207 ^a	RI: 2; OI: 12	Equivalence / Superiority	mITT
FLAME	INDA/BGLY vs FP/SAL	1680 vs 1682	S: 1; RI: 4; OI: 52; FU: ~4	Non-inferiority / Superiority	mITT/PP
ILLUMINATE	INDA/BGLY vs FP/SAL	258 vs 264 ^a	W: 1; RI: 2; OI: 26; FU: ~4	Superiority	mITT
LANTERN	INDA/BGLY vs FP/SAL	372 vs 369 ^a	S: 1; RI: 2; OI: 26; FU: ~4	Non-inferiority / Superiority	mITT/PP
SHINE	INDA/BGLY vs TIO	474 vs 480 ^a	S: 1; RI: 2; OI: 26; FU: 4	Non-inferiority	mITT
SPARK	INDA/BGLY vs TIO	729 vs 737 ^a	S: 1; RI: 2; OI: 64–76; FU: 4	Superiority	mITT
TRIBUTE	BDP/FORM/BGLY vs INDA/BGLY	764 vs 768	RI: 2; OI: 52	Superiority	mITT/PP
TRILOGY	BDP/FORM/BGLY vs BDP/FORM	687 vs 680	RI: 2; OI: 52	Superiority	mITT
TRINITY	BDP/FORM/BGLY vs TIO vs BDP/FORM + TIO	1077 vs 1076 vs 537	RI: 2; OI: 52	Superiority / Non-inferiority	mITT/PP

a) W tabeli podano liczbę pacjentów dla których dostępne były dane odnośnie do charakterystyki wyjściowej, natomiast liczba chorych zrandomizowanych do grupy była inna, co szczegółowo opisano w aneksie (Aneks B)
b) Czas trwania RI wynosił od 7–10 dni;

Tabela 7.
Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla włączonych badań

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne
			Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników			
FULFIL	N	N	N	NJ	N	N	N
IMPACT	N	N	N	NJ	N	N	N
Aaron 2007	N	N	N	N	N	N	N
Cazzola 2007	N	NJ	N	NJ	NJ	N	N
GLISTEN	N	NJ	W	W	W	N	N
SECURE 1	NJ	NJ	W	W	NJ	N	N
CLIMB	N	NJ	N	N	NJ	N	N
INSPIRE	N	N	N	NJ	W	N	N
Decramer 2014a (DB2113360)	N	N	W	NJ	N	N	N
Decramer 2014b (DB2113374)	N	N	W	NJ	N	N	N
Kerwin 2017	N	N	W	NJ	N	N	N
Maleki-Yazdi 2014	N	N	W	NJ	N	N	N
Singh 2015	N	N	N	NJ	N	N	N
Calverley 2010	N	N	N	N	NJ	N	N
FUTURE	N	NJ	N	N	N	N	N
FLAME	N	N	N	N	NJ	N	N
ILLUMINATE	N	N	N	N	N	N	N
LANTERN	N	N	N	N	N	N	N
SHINE	N	N	W	W	N	N	N
SPARK	N	N	W	W	N	N	N
TRIBUTE	N	N	N	N	N	N	N
TRINITY	N	N	N	NJ	N	N	N
TRILOGY	N	N	N	N	N	N	N

N – ryzyko niskie; NJ – ryzyko niejasne; W – ryzyko wysokie.

5.2.2. Populacja

We wszystkich badaniach uczestniczyli dorośli pacjenci ze zdiagnozowaną POChP w stopniu obturacji od łagodnego do bardzo ciężkiego, tym niemniej zdecydowaną większość stanowili pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi ograniczeniami przepływu powietrza (od 79% do 100%). W 4 pracach (OPTIMAL, TRINITY, TRIBUTE, TRILOGY) nie podano procentowego rozkładu stopnia obturacji wśród pacjentów, jednakże kryteria włączenia wskazują, iż u wszystkich choroba miała co najmniej umiarkowane nasilenie. Wcześniejszą terapię z wykorzystaniem ICS + LABA raportowano w 10 badaniach i stosowano ją u 6–75% chorych. W pozostałych pracach nie podano informacji nt. wcześniejszego leczenia lekami z grupy ICS + LABA.

Średni wiek pacjentów był we wszystkich pracach zbliżony i wynosił od 61,8 do 68,0 lat. Mężczyźni stanowili większość badanej populacji – od 54% do 97% populacji badań. Średni wyjściowy wynik FEV1 ze względu na rozbieżności w stopniu nasilenia choroby różnił się pomiędzy badaniami i wynosił od 0,89 l do 1,6 l przed podaniem BD oraz od 1,04 l do 1,8 l po podaniu BD, a w przypadku wyników wyrażonych w postaci odsetka wartości należnych od 35,8% do 51,1% przed podaniem BD oraz od 36,4% do 60,5% po podaniu BD. W 4 pracach przy wyjściowym wyniku FEV1 nie sprecyzowano odstępu czasowego pomiędzy BD a pomiarem (Cazzola 2007, CLIMB, TRILOGY, TRINITY). Odsetek aktualnie palących raportowano we wszystkich publikacjach za wyjątkiem SECURE-1 i wahał się on w szerokim zakresie tj. od 26% do 93%.

Zakwalifikowane badania cechowały się różnorodnością pod względem kryteriów włączenia odnoszących się do występowania zaostrzeń, a także pod względem sposobu ich raportowania. Wśród zakwalifikowanych badań w 12 pracach dostępne były dane dotyczące odsetka pacjentów z zaostrzeniami w stopniu umiarkowanym lub ciężkim – w 6 z nich (IMPACT, OPTIMAL, FLAME, TRIBUTE, TRINITY, TRILOGY) mieli je niemal wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu, w dwóch badaniach (Singh 2015, ILLUMINATE) wykluczano pacjentów z zaostrzeniem w stopniu co najmniej umiarkowanym, a w pozostałych odsetek pacjentów wahał się od 32% do 66%. W dwóch pracach (Maleki Yazdi 2014, SECURE-1) nie podano żadnych informacji odnoszących się do ilości zaostrzeń. W pozostałych pracach autorzy raportowali odsetek pacjentów z zaostrzeniami bez względu na ich nasilenie, a szczegółowe dane liczbowe zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 8).

Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów w poszczególnych badaniach przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 8) oraz w aneksie (Aneks B).

Tabela 8.
Charakterystyka i ocena homogeniczności badań w zakresie populacji

Badanie	Porównanie	Średni wiek [lata]	Odsetek [%]		Obturacyja wg GOLD [%]					POChP		
			Mężczyzn	Aktualnie palących	Pacjentów z ≥1 zaostrzeniem U–C[%]				Średni FEV1 [l]	Średni FEV1 [% w.n.]	Wcześniejsze leczenie ICS+LABA	
FULFIL	FF/UMEC/VI vs BUD/FORM	64,2 vs 63,7	74 vs 74	44 vs 44	66 vs 65	10	67	22	1	1,3 vs 1,2 ^{ad} 1,3 vs 1,3 ^{bd}	42,5 vs 41,8 ^{ad} 45,5 vs 45,1 ^{bd}	29 vs 29
IMPACT	FF/UMEC/VI vs UMEC/VI	65,3 vs 65,2	67 vs 66	35 vs 35	~100 vs ~100	<1	36	48	15	1,2 vs 1,2 ^{ad} 1,3 vs 1,3 ^{bd}	41,9 vs 41,8 ^{ad} 45,7 vs 45,4 ^{bd}	27 vs 25
OPTIMAL	TIO vs FP/SAL + TIO	68,1 vs 67,5	54 vs 58	27 vs 32	100 vs 100			bd		1,0 vs 1,05 ^a 1,1 vs 1,1 ^b	38,7 vs 39,4 ^a 42,1 vs 42,2 ^b	52 vs 46
Cazzola 2007 FP/SAL vs TIO vs FP/SAL + TIO		64,4 vs 66,1 vs 66,9	87 vs 93 vs 87	93 vs 83 vs 80	bd	0		100		bd	36,9 vs 38,5 vs 39,0	bd
GLISTEN	FP/SAL + BGLY vs FP/SAL + TIO vs FP/SAL	68,2 vs 68,0 vs 67,8	63 vs 62 vs 68	65 vs 64 vs 64	35 vs 36 vs 34 ^c	0	68	32	0	1,5 vs 1,5 vs 1,6 ^b	57,4 vs 56,9 vs 57,4 ^b	56 vs 60 vs 59
SECURE-1	BUD/FORM+TIO vs TIO	66,6 vs 66,9	97 vs 94	bd	100 vs 100 ^c	0	7	75	18	bd	35,8 vs 37,0 ^a	bd
CLIMB	TIO vs BUD/FORM + TIO	62,5 vs 62,4	74 vs 76	46 vs 42	100 vs 100 ^c	0	25	64	11	1,1 vs 1,1	37,7 vs 38,1	38 vs 45
INSPIRE	FP/SAL vs TIO	64 vs 65	81 vs 84	38 vs 38	85 vs 88 ^c	4	81	15		1,1 vs 1,1 ^b	39,1 vs 39,4 ^b	bd
Decramer 2014a	UMEC/VI vs TIO	63,0 vs 62,6	70 vs 67	46 vs 48	30 vs 34 (U) 15 vs 19 (C)	0	48	41	10	1,3 vs 1,3 ^a	48,0 vs 47,8 ^b	bd
Decramer 2014b	UMEC/VI vs TIO	65,0 vs 65,2	65 vs 71	42 vs 47	28 vs 31 (U) 4 vs 7 (C)	0	49	38	12	1,2 vs 1,2 ^a	47,7 vs 47,4 ^b	bd
Kerwin 2017	UMEC/VI vs TIO	64,5 vs 64,3	66 vs 65	52 vs 48	35 vs 33	0	100	0	0	1,8 vs 1,7 ^b	bd	bd
Maleki-Yazdi 2014	UMEC/VI vs TIO	61,9 vs 62,7	68 vs 67	59 vs 54	bd	0	41	46	13	1,4 vs 1,4 ^b	46,2 vs 46,5 ^b	bd
Singh 2015	UMEC/VI vs FP/SAL	61,8 vs 61,4	73 vs 71	57 vs 61	0 vs 0	0	100	0		1,4 vs 1,6 ^a 1,6 vs 1,6 ^b	50,2 vs 51,1 ^b	bd
Calverley 2010	BDP/FORM vs BUD/FORM	63,0 vs 64,1	79 vs 82	39 vs 36	100 vs 100 ^c	0	0	100	0	1,1 vs 1,2 ^a	41,9 vs 42,3 ^a	6 vs 11
FUTURE	BDP/FORM vs FP/SAL	63,8 vs 63,7	74 vs 69	50 vs 42	45 vs 48 ^c	0	100	0		1,1 vs 1,1 ^a 1,3 vs 1,3 ^b	46,5 vs 46,4 ^b	bd
FLAME	INDA/BGLY vs FP/SAL	64,4 vs 64,5	77 vs 75	40 vs 40	~100 (U)	0	34	58	8	1,0 vs 1,0 ^a 1,2 vs 1,2 ^b	44,0 vs 44,1 ^b	bd
ILLUMINATE	INDA/BGLY vs FP/SAL	63,2 vs 63,4	70 vs 72	48 vs 48	0 vs 0	0	80	20	0	1,5 vs 1,4 ^a	51,1 vs 50,7 ^a	28 vs 33

Badanie	Porównanie	Średni wiek [lata]	Odsetek [%]		Obturacja wg GOLD [%]					POCHP		
			Mężczyzn	Aktualnie palących	Pacjentów z ≥1 zaostreniem U-C[%]				Średni FEV1 [l]	Średni FEV1 [% w.n.]	Wcześniejsze leczenie ICS+LABA	
										1,7 vs 1,7 ^b	60,5 vs 60,0 ^b	
LANTERN	INDA/BGLY vs FP/SAL	64,8 vs 65,3	92 vs 90	26 vs 26	16 vs 25 ^c	<1	52	47	0	1,3 vs 1,3 ^b	51,6 vs 52,0 ^b	bd
SHINE	INDA/BGLY vs TIO	64,0 vs 63,5	76 vs 75	41 vs 39	26 vs 24 ^c	0	64	36	0	1,3 vs 1,3 ^a 1,5 vs 1,5 ^b	55,7 vs 55,1 ^b	bd
SPARK	INDA/BGLY vs TIO	63,1 vs 63,6	76 vs 75	38 vs 37	99 vs 99 ^c	0	0	79	21	0,91 vs 0,89 ^a 1,04 vs 1,04 ^b	37,0 vs 37,4 ^b	bd
TRIBUTE	BDP/FORM/BGLY vs INDA/BGLY	64,4 vs 64,5	72 vs 72	46 vs 43	100 vs 100			bd		1,1 vs 1,1 ^b	36,4 vs 36,4 ^b	61 vs 61
TRILOGY	BDP/FORM/BGLY vs BDP/FORM	63,3 vs 63,8	74 vs 77	47 vs 47	100 vs 100			bd		1,1 vs 1,1	36,9 vs 36,2	74 vs 72
TRINITY	BDP/FORM/BGLY vs TIO vs BDP/FORM + TIO	63,4 vs 63,3 vs 62,6	77 vs 77 vs 74	48 vs 47 vs 50	100 vs 100 vs 100			bd		1,1 vs 1,1 vs 1,1	36,6 vs 36,6 vs 36,7	74 vs 75 vs 70

U – zaostrenia o umiarkowanym stopniu nasilenia, C – zaostrenia o ciężkim stopniu nasilenia.

a) przed podaniem BD;

b) po podaniu BD;

c) Odsetek pacjentów z ≥1 zaostreniem bez względu na nasilenie

d) Dane dostępne dla części pacjentów, szczegóły podano w aneksie (Aneks B).

5.2.3. Interwencja / Komparatory

W badaniach klinicznych dla FF/UMEC/VI ocenianą interwencją podawano w dawce 92/22/55 µg w jednej inhalacji raz dziennie za pomocą inhalatora DPI (Ellipta®), zaś komparatory, wobec których przeprowadzono porównanie bezpośrednie (BUD/FORM i UMEC/VI) odpowiednio w dawkach: 320/9 µg w jednej inhalacji dwa razy dziennie za pomocą inhalatora DPI (Turbuhaler®) oraz 55/22 µg w jednej inhalacji raz dziennie za pomocą inhalatora DPI (Ellipta®). Głównymi komparatorami w niniejszej analizie są finansowane ze środków publicznych terapie trójlekowe złożone z ICS, LABA i LAMA, podawane z dwóch inhalatorów. Przeprowadzone wyszukiwanie systematyczne wskazało że dowody naukowe dostępne były dla FP/SAL + TIO, FP/SAL + BGLY, BDP/FORM + TIO oraz BUD/FORM + TIO. Ponadto zidentyfikowano 3 badania dla alternatywnej, obecnie nier refundowanej, terapii trójlekowej podawanej z jednego inhalatora (BDP/FORM/BGLY) [80]. Wszystkie interwencje włączone do analizy stosowano w schematach dawkowania zgodnych z ChPL (Tabela 9).

Oprócz opcji terapeutycznych uznanych za komparatory w zidentyfikowanych badaniach stosowano również opcje nie będące komparatorami, które umożliwiły utworzenie sieci przejść na potrzeby porównania pośredniego (BDP/FORM, FP/SAL, TIO i INDA/BGLY).

We wszystkich pracach dopuszczano stosowanie leczenia ratunkowego, za wyjątkiem badania LANTERN, w którym brak jest informacji na ten temat. W większości przypadków leczenie ratunkowe stanowił salbutamol, dopuszczano również stosowanie terbutaliny (TRIBUTE, CLIMB). W ramach leczenia dodatkowego pacjenci mieli możliwość otrzymania przede wszystkim ICS w stałej dawce, a także doustnych CS, antybiotyków, tlenoterapii, mukolityków, metyloksantyn lub leków antyhistaminowych. W badaniu FUTURE pacjenci nie otrzymywali żadnego dodatkowego wziewnego leczenia POChP, natomiast w 10 pracach nie podano informacji na temat dodatkowego leczenia.

Tabela 9.
Charakterystyka i ocena homogeniczności badań w zakresie interwencji i komparatorów

Badanie	Porównanie (dawka [µg/dobę])	Sposób dawkowania		Leczenie ratunkowe	Kointerwencje
		Dawka [µg] x Podanie	Inhalator		
FULFIL	FF/UMEC/VI	92/22/55 x 1 inh. QD	DPI (Eliipta®)	salbutamol	ogólnoustrojowe CS (≤14 dni), antybiotyki (≤14 dni), mukolityki, tlenoterapia, faza podtrzymująca rehabilitacji oddechowej, inne leki niezbędne przy leczeniu zaostrzeń.
	BUD/FORM	320/9 x 1 inh. BID	DPI (Turbuhaler®)		
IMPACT	FF/UMEC/VI	92/22/55 x 1 inh. QD	DPI (Eliipta®)	salbutamol	ogólnoustrojowe CS (≤14 dni), antybiotyki (≤14 dni), mukolityki, tlenoterapia, faza podtrzymująca rehabilitacji oddechowej, inne leki konieczne przy leczeniu zaostrzeń i zapalenia płuc
	UMEC/VI	55/22 x 1 inh QD	DPI (Eliipta®)		
OPTIMAL	TIO	10 x 1 inh. QD	DPI (HandiHaler®)	salbutamol	tlenoterapia, antyleukotrieny, metyloksantyny
	FP/SAL + TIO	220/21 x 2 inh. BID + 10 x 1 inh. QD	pMDI + DPI (HandiHaler®)		
Cazzola 2007	FP/SAL	460/67 x 1 inh. BID	DPI (Diskus®)	salbutamol	teofilina (kontynuacja leczenia jeśli stała dawka przez okres 1 mies. przed skringiem)
	TIO	10 x 1 inh. QD	DPI (HandiHaler®)		
	FP/SAL + TIO	460/47 x 1 inh. BID + 10 x 1 inh. QD	DPI (Diskus®) + DPI (HandiHaler®)		
GLISTEN	FP/SAL + BGLY	460/47 x 1 inh. BID + 44 x 1 inh. QD	DPI (Accuhaler®) + DPI (Breezhaler®)	salbutamol	bd
	FP/SAL + TIO	460/47 x 1 inh. BID + 10 x1 inh. QD	DPI (Accuhaler®) + DPI (HandiHaler®)		
	FP/SAL	460/47 x 1 inh. BID	DPI (Accuhaler®)		
SECURE-1	BUD/FORM+TIO	160/4,5 x 2 inh. BID + 10 x 1 inh. QD	DPI (Turbuhaler®) + DPI (HandiHaler®)	salbutamol	bd
	TIO	10 x 1 inh. QD	DPI (HandiHaler®)		
CLIMB	TIO	10 x 1 inh. QD	DPI (HandiHaler®)	terbutalina	bd
	BUD/FORM + TIO	320/9 x 1 inh. BID + 10 x 1 inh. QD	DPI (Turbuhaler®) + DPI (HandiHaler®)		
INSPIRE	FP/SAL	460/47 x1 inh. BID	DPI (Diskus®/Accuhaler®)	salbutamol	mukolityki, ketotyfen, OCS i antybiotyki w leczeniu zaostrzenia
	TIO	10 x 1 inh. QD	DPI (HandiHaler®)		

Badanie	Porównanie (dawka [µg/dobę])	Sposób dawkowania			Kointerwencje	
		Dawka [µg] x Podanie	Inhalator	Leczenie ratunkowe	Leczenie dodatkowe (podtrzymujące)	
Decramer 2014a	UMEC/VI	55/22 x 1 inh. QD	DPI (Eliipta®)	salbutamol	ICS w stałej dawce (FP ≤ 1000 µg/dobę lub odpowiednik)	
	TIO	10 x 1 inh. QD	DPI (HandiHaler®)			
Decramer 2014b	UMEC/VI	55/22 x 1 inh. QD	DPI (Eliipta®)	salbutamol	ICS w stałej dawce (FP ≤ 1000 µg/dobę lub odpowiednik)	
	TIO	10 x 1 inh. QD	DPI (HandiHaler®)			
Kerwin 2017	UMEC/VI	55/22 x 1 inh. QD	DPI (Eliipta®)	salbutamol	bd	
	TIO	10 x 1 inh. QD	DPI (HandiHaler®)			
Maleki-Yazdi 2014	UMEC/VI	55/22 x 1 inh. QD	DPI (Eliipta®)	salbutamol	ICS w stałej dawce, tlenoterapia (np. ≤12 h/dobę), faza podtrzymująca programu rehabilitacji oddechowej	
	TIO	10 x 1 inh. QD	DPI (HandiHaler®)			
Singh 2015	UMEC/VI	55/22 x 1 inh. QD	DPI (Eliipta®)	salbutamol	terapia tlenowa (≤12 h/dzień), mukolityki	
	FP/SAL	460/47 x1 inh. BID	DPI (Diskus®)			
Calverley 2010	BDP/FORM	84,6/5 x 2 inh. BID	pMDI	salbutamol	bd	
	BUD/FORM	160/4,5 x 2 inh. BID	DPI			
FUTURE	BDP/FORM	84,6/5 x 2 inh. BID	pMDI	salbutamol	brak wziewnej terapii POChP	
	FP/SAL	460/47 x1 inh. BID	DPI (Accuhaler®)			
FLAME	INDA/BGLY	85/54 x1 inh. QD	DPI	salbutamol	bd	
	FP/SAL	460/47 x1 inh. BID	DPI (Accuhaler®)			
ILLUMINATE	INDA/BGLY	85/54 x1 inh. QD	DPI (Breezhaler®)	salbutamol	leki antyhistaminowe	
	FP/SAL	460/47 x1 inh. BID	DPI (Accuhaler®)			
LANTERN	INDA/BGLY	85/54 x1 inh. QD	DPI (Breezhaler®)	bd	bd	
	FP/SAL	460/47 x1 inh. BID	DPI (Accuhaler®)			
SHINE	INDA/BGLY	85/54 x 1 inh. QD	DPI (Breezhaler®)	salbutamol	ICS w stałej dawce	
	TIO	10 x 1 inh. QD	DPI (HandiHaler®)			

Badanie	Porównanie (dawka [µg/dobę])	Sposób dawkowania		Kointerwencje	
		Dawka [µg] x Podanie	Inhalator	Leczenie ratunkowe	Leczenie dodatkowe (podtrzymujące)
SPARK	INDA/BGLY	85/43 x 1 inh. QD	DPI (Breezhaler®)	salbutamol	ICS w stałej dawce
	TIO	10 x 1 inh. QD	DPI (HandiHaler®)		
TRIBUTE	BDP/FORM/BGLY	87/5/9 x 2 inh. BID	pMDI	sa butamol, terbutalina	bd
	INDA/BGLY	85/54 x1 inh. QD	DPI (Breezhaler®)		
TRILOGY	BDP/FORM/BGLY	87/5/11 x 2 inh. BID	pMDI	salbutamol	bd
	BDP/FORM	84,6/5 x 2 inh. BID	pMDI		
TRINITY	BDP/FORM/BGLY	87/5/11 x 2 inh. BID	pMDI	salbutamol	bd
	TIO	10 x 1 inh. QD	DPI (HandiHaler®)		
	BDP/FORM + TIO	84,6/5 x 2 inh. BID + 10 x 1 inh. QD	pMDI + DPI (HandiHaler®)		

5.2.4. Punkty końcowe

Analiza dostępności danych, a także definicji punktów końcowych pozwoliła na przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem metodą MTC w zakresie większości punktów końcowych. Definicje większości punktów końcowych były spójne pomiędzy badaniami lub obserwowano drobne różnice. W przypadku punktów końcowych odnoszących się do t-FEV1 odnotowano drobne rozbieżności pomiędzy badaniami, które dotyczyły sposobu obliczania wartości raportowanej w badaniu tj. np. raportowano średnią z uzyskanych dwóch wyników lub najwyższą wartość spośród trzech pomiarów – nie wydaje się jednak, by rozbieżności te miały znamienny wpływ na uzyskiwane rezultaty. W przypadku utraty z badania, w niniejszej analizie uwzględniono badania o szerokim zakresie okresu interwencji (od 12 do 104 tyg.), co może powodować znaczną heterogeniczność w uzyskanych wynikach. Dodatkowo, pomimo iż do analizy w zakresie porównania pośredniego metodą MTC włączano prace o spójnych definicjach, istnieje pewien stopień niepewności co do sposobu raportowania wyników przez autorów badania.

W odniesieniu do 5 punktów końcowych nie przeprowadzono porównania pośredniego (Tabela 10) z uwagi na istotne różnice w definicji i/lub brak możliwości utworzenia sieci połączeń. Istotne rozbieżności pomiędzy badaniami zaobserwowano w zakresie definicji dwóch punktów końcowych. Zmiana użycia terapii ratunkowych względem wartości wyjściowych w głównych badaniach dla FF/UMEC/VI prezentowana była jako liczba incydentów wymagających inhalacji/dzień (*number of occasions per day*), natomiast w pozostałych pracach jako liczba inhalacji/dzień (*number of puffs per day*). W związku z tym, iż terapia ratunkowa – salbutamol – stosowana jest w ilości 1–2 inhalacji w zależności od potrzeb, wartości pomiędzy badaniami mogą nie być tożsame. Istotną heterogeniczność w sposobie raportowania danych odnotowano również w odniesieniu do zaburzeń kardiowaskularnych – uwzględniano różne zaburzenia lub autorzy nie podali szczegółowej definicji punktu końcowego. Dodatkowo w przypadku zmiany odsetka dni wolnych od terapii ratunkowych odstąpiono od przeprowadzenia porównania z powodu znacznych rozbieżności w zakresie sposobu prezentacji wyników, które w niektórych pracach podawano wyłącznie dla wybranych interwałów czasowych. W związku z brakiem wystarczających danych niemożliwe było również przeprowadzenie porównania w zakresie odsetka pacjentów z rzutem wymagającym hospitalizacji i odsetka pacjentów ze zmianą wyniku ogólnego w ocenie TDI o ≥ 1 pkt względem wartości wyjściowych.

Zestawienie wszystkich punktów końcowych ocenianych w poszczególnych badaniach przedstawiono poniżej (Tabela 10), natomiast szczegółowe definicje w aneksie (C.5).

Tabela 10.
Charakterystyka i ocena homogeniczności w zakresie punktów końcowych

Badanie	Porównanie	Raportowane punkty końcowe														
		t-FEV1	t-FEV1 ≥100 ml	SGRQ	SGRQ ≥4 pkt	AER	Zaostrz. wymag. hospit.	Dni wolne od LR	Użycie LR	TDI	TDI ≥1 pkt.	Utrata	Utrata AE	Zgony	Zapalenie płuc	ZKW
FULFIL	FF/UMEC/VI vs BUD/FORM	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)
IMPACT	FF/UMEC/VI vs UMEC/VI	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)		(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)
TRILOGY	BDP/FORM/BGLY vs BDP/FORM	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)		(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)
TRINITY	BDP/FORM/BGLY vs BDP/FORM+TIO vs TIO	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)		(52)	(52)			(52)	(52)	(52)	(52)	(52)
TRIBUTE	BDP/FORM/BGLY vs INDA/BGLY	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)		(52)	(52)			(52)	(52)	(52)	(52)	(52)
CLIMB	BUD/FORM+TIO vs TIO	(12)		(12)					(12)			(12)	(12)	(12)	(12)	
GLISTEN	FP/SAL+BGLY vs FP/SAL+TIO vs FP/SAL	(12)		(12)					(12)			(12)	(12)	(12)	(12)	(12)
Cazzola 2007	FP/SAL+TIO vs FP/SAL vs TIO	(12)							(12)			(12)				
Kerwin 2017	UMEC/VI vs TIO	(12)	(12)	(12)	(12)					(12)	(12)	(12)	(12)	(12)		(12)
Singh 2015	UMEC/VI vs FP/SAL	(12)	(12)	(12)			(12)	(12)	(12)	(12)		(12)	(12)	(12)	(12)	(12)
Decramer 2014a	UMEC/VI vs TIO	(24)	(24)	(24)	(24)			(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)		
Decramer 2014b	UMEC/VI vs TIO	(24)	(24)	(24)	(24)			(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)		
FLAME	INDA/BGLY vs FP/SAL	(52)		(52)	(52)	(52)			(52)			(52)		(52)	(52)	(52)
Maleki-Yazdi 2014	UMEC/VI vs TIO	(24)	(24)	(24)	(24)				(24)			(24)	(24)	(24)	(24)	(24)

Badanie	Porównanie	Raportowane punkty końcowe														
		t-FEV1	t-FEV1 ≥100 ml	SGRQ	SGRQ ≥4 pkt	AER	Zaostrz. wymag. hospit.	Dni wolne od LR	Użycie LR	TDI	TDI ≥1 pkt.	Utrata	Utrata AE	Zgony	Zapalenie płuc	ZKW
Calverley 2010	BDP/FORM vs BUD/FORM	(48)		(48)	(48)	(48)	(48)		(48)		(48)	(48)	(48)	(48)		
FUTURE	BDP/FORM vs FP/SAL	(12)		(12)	(12)			(12)	(12)	(12)	(12)	(12)		(12)		
ILLUMINATE	INDA/BGLY vs FP/SAL	(26)		(26)	(26)				(26)	(26)		(26)	(26)	(26)	(26)	
SPARK	INDA/BGLY vs TIO	(64)		(64)	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)			(64)	(64)	(64)	(64)	
SHINE	INDA/BGLY vs TIO	(26)		(26)	(26)	(26)			(26)	(26)	(26)	(26)	(26)		(26)	
LANTERN	INDA/BGLY vs FP/SAL			(26)		(26)	(26)		(26)	(26)		(26)	(26)	(26)		
SECURE-1	BUD/FORM+TIO vs TIO			(12)	(12)				(12)			(12)	(12)	(12)		
INSPIRE	FP/SAL vs TIO			(104)	(104)	(104)			(104)			(104)	(104)	(104)	(104)	
OPTIMAL	FP/SAL+TIO vs TIO						(52)			(52)		(52)	(52)	(52)	(52)	
Podsumowanie	-	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE

ZKW – Zdarzenia kardiowaskularne; - punkt końcowy dostępny w publikacjach źródłowych; - punkt końcowy nie raportowany w danym badaniu; **TAK** – istnieje możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy FF/UMEC/VI a co najmniej jednym komparatorem; **NIE** – brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy FF/UMEC/VI a co najmniej jednym komparatorem z uwagi na brak możliwości utworzenia sieci przejść lub istotną heterogeniczność w zakresie definicji punktu końcowego;

5.2.5. Podsumowanie

Przeprowadzona ocena homogeniczności badań wykazała, że zakwalifikowane do analizy klinicznej badania różnią się w pewnym stopniu, przede wszystkim w obszarze dotyczącym populacji i metodyki (okresu obserwacji). Jednocześnie nie stwierdzono istotnych rozbieżności w zakresie interwencji, komparatorów, czy głównych punktów końcowych.

Najważniejsze różnice odnośnie do populacji zaznaczały się w zakresie stopnia nasilenia choroby i wcześniejszej terapii ICS/LABA. W badaniach na ogół uczestniczyli pacjenci o zróżnicowanym stopniu nasilenia obturacji – od łagodnego do bardzo ciężkiego, tym niemniej zdecydowaną większość stanowili chorzy z nasileniem od umiarkowanego do ciężkiego. Zaostrzenia w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego raportowano w 12 pracach i w większości z nich miało je ponad 50% pacjentów. Historię wcześniejszego leczenia natomiast raportowano jedynie w 10 pracach, w których terapię ICS/LABA otrzymywało od 6% do 75% pacjentów. Z kolei najważniejsze różnice w zakresie metodyki dotyczyły okresu interwencji, który mieścił się w przedziale od 12 do 104 tyg., tym niemniej w większości z nich wynosił od 24 do 52 tyg. Wprawdzie część badań cechowała się stosunkowo krótkim okresem interwencji (12 tyg.), ale prace te były przede wszystkim ukierunkowane na ocenę efektu bronchodylatoryjnego leków, a okres ten zgodnie z wytycznymi EMA, jest wystarczający do oceny tego typu punktów końcowych. Dodatkowo w krótkoterminowych pracach na ogół nie raportowano punktów końcowych, dla których długość okresu leczenia ma istotne znaczenie przy ich ocenie np. zaostrzeń [81]. W analizie uwzględniono tylko dwie prace, których okres interwencji przekraczał 52 tyg. [REDACTED]

Powyżej opisane różnice mogą w pewnym stopniu wpływać na wyniki porównania pośredniego metodą MTC, tym niemniej biorąc pod uwagę, iż stanowi ono najlepszy dostępny sposób oceny efektywności klinicznej FF/UMEC/VI względem terapii opcjonalnych zdecydowano o jego przeprowadzeniu w populacji ogólnej, co zapewnia dostępność odpowiedniej sieci połączeń, opartej o stosunkowo duże liczebnie próby. [REDACTED]

6. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA PORÓWNANIA BEZPOŚREDNIEGO FF/UMEC/VI VS BUD/FORM (BADANIE FULFIL)

6.1. Czynność płuc

W populacji badania FULFIL stwierdzono istotną statystycznie korzyść ze stosowania FF/UMEC/VI nad BUD/FORM w odniesieniu do zmiany t-FEV1 w 24 tyg. leczenia (Tabela 11). Ponadto w grupie FF/UMEC/VI istotnie statystycznie wyższy niż w ramieniu kontrolnym był odsetek pacjentów osiągających co najmniej minimalnie istotną klinicznie poprawę czynności płuc, wyrażoną wzrostem t-FEV1 o 100 ml względem wartości wyjściowych (Tabela 12). Wyniki w podgrupie badania FULFIL były spójne z wynikami w całej populacji badania i utrzymywały się również po 52 tyg. leczenia (Tabela 11, Tabela 12).

Tabela 11.
Czynność płuc dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs BUD/FORM (640/18) w badaniu FULFIL – dane ciągłe

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/UMEC/VI (92/55/22)		BUD/FORM (640/18)		FF/UMEC/VI vs BUD/FORM	p [†]
		N	Średnia* [95% CI]	N	Średnia* [95% CI]	MD [95% CI]	
Populacja ITT z badania FULFIL							
Zmiana t-FEV1 [l]	24	911	0,142 [0,126; 0,158]	899	-0,029 [-0,046; -0,013]	0,171 [0,148; 0,194] 0,171 [0,148; 0,194][†]	<0,001
Podgrupa FULFIL							
Zmiana t-FEV1 [l]	24	202	0,169 [0,136; 0,202]	196	-0,025 [-0,058; 0,008]	0,194 [0,147; 0,241] 0,193 [0,147; 0,240][†]	<0,001
	52	210	0,126 [0,092; 0,152]	220	-0,053 [-0,087; -0,020]	0,179 [0,132; 0,226] 0,179 [0,131; 0,226][†]	<0,001

* – średnia najmniejszych kwadratów (*least square mean*); † – wartość raportowana przez autorów badania

Tabela 12.
Czynność płuc dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs BUD/FORM (640/18) w badaniu FULFIL – dane dychotomiczne

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/UMEC/VI (92/55/22)	BUD/FORM (640/18)	FF/UMEC/VI vs BUD/FORM		p [†]
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Populacja ITT z badania FULFIL						
Wzrost t-FEV1 o ≥100 ml względem wartości wyjściowych	24	453/907 (50)	184/892 (21)	3,84 [3,12; 4,73] 4,03 [3,27; 4,97][†]	NNT = 4 [3; 4]	<0,001
Podgrupa FULFIL						
Wzrost t-FEV1 o ≥100 ml względem wartości wyjściowych	24	116/208 (56)	46/219 (21)	4,74 [3,10; 7,25] 5,04 [3,25; 7,81][†]	NNT = 3 [3; 4]	<0,001
	52	96/210 (46)	34/219 (16)	4,58 [2,91; 7,23] 4,79 [3,02; 7,61][†]	NNT = 4 [3; 5]	<0,001

† – wartość raportowana przez autorów badania; – minimalnie klinicznie istotna różnica

6.2. Jakość życia

W badaniu FULFIL jakość życia pacjentów oceniano na podstawie kwestionariuszy SGRQ (*St. George's Respiratory Questionnaire*), CAT (*COPD Assessment Test*), DAQ (*Daily Activity Question*), GRCCS (*Global Rating of Change in COPD Severity*) oraz GRCAL (*Global Rating of Change in Activity Limitation*).

W populacji badania FULFIL obserwowano poprawę jakości życia pacjentów leczonych FF/UMEC/VI względem pacjentów otrzymujących BUD/FORM w 24 tyg. leczenia, wyrażoną istotnym statystycznie zmniejszeniem zarówno ogólnego wyniku SGRQ, jak i wyniku w jego poszczególnych domenach (objawów, aktywności i wpływu) oraz zmniejszeniem wyniku ogólnego CAT. Różnica pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do odsetka dni z większą aktywnością niż zwykle, ocenianego w ramach kwestionariusza DAQ, nie była istotna statystycznie (Tabela 13). W populacji FULFIL u pacjentów leczonych FF/UMEC/VI istotnie statystycznie częściej występowała minimalnie istotna klinicznie poprawa jakości życia, wyrażona spadkiem wyniku ogólnego SGRQ o ≥4 pkt względem wartości wyjściowej oraz spadkiem wyniku ogólnego CAT o ≥2 pkt względem wartości wyjściowej. U pacjentów leczonych FF/UMEC/VI istotnie statystycznie częściej dochodziło również do poprawy wyników w kwestionariuszach GRCCS i GAL (Tabela 15).

Wyniki uzyskane w podgrupie badania FULFIL po zakończeniu fazy przedłużonej (52 tyg.) były spójne z rezultatami uzyskanymi w populacji ITT po 24 tyg. W niektórych punktach końcowych nie uzyskano wprawdzie istotności statystycznej pomiędzy FF/UMEC/VI a BUD/FORM, co jednak należy tłumaczyć niewystarczającą mocą statystyczną związaną ze zbyt małą liczebnością próby, tym niemniej wartości średnie (estymaty) wskazują na zbliżony efekt terapeutyczny w populacji ITT oraz w podgrupie FULFIL (Tabela 14, Tabela 16).

Tabela 13.
Jakość życia dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs BUD/FORM (640/18) w badaniu FULFIL – dane ciągłe (populacja ITT z badania FULFIL)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/UMEC/VI (92/55/22)		BUD/FORM (640/18)		FF/UMEC/VI vs BUD/FORM	p [†]	
		N	Średnia* [95% CI]	N	Średnia* [95% CI]	MD [95% CI]		
SGRQ								
Zmiana wyniku ogólnego SGRQ [pkt]	24	846	-6,6 [-7,4; -5,7]	791	-4,3 [-5,2; -3,4]	-2,30 [-3,54; -1,06] -2,2 [-3,5; -1,0] [†]	<0,001	
Zmiana wyniku SGRQ w zakresie [pkt]:	objawów	24	911	-8,7 [-9,8; -7,5] [‡]	899	-5,9 [-7,1; -4,8] [‡]	-2,80 [-4,43; -1,17] -2,8 [-4,4; -1,2] [†]	<0,001
	aktywności	24	911	-5,8 [-6,9; -4,7] [‡]	899	-3,4 [-4,5; -2,4] [‡]	-2,40 [-3,92; -0,88] -2,4 [-3,9; -0,9] [†]	<0,001
	wplywu	24	911	-6,2 [-7,3; -5,2] [‡]	899	-4,4 [-5,4; -3,2] [‡]	-1,80 [-3,32; -0,28] -1,8 [-3,3; -0,4] [†]	<0,05
CAT								
Zmiana wyniku ogólnego CAT [pkt]	24	837	-2,5 [-2,9; -2,2]	785	-1,6 [-2,0; -1,3] [‡]	-0,90 [-1,39; -0,41] -0,9 [-1,4; -0,4] [†]	<0,001	
DAQ								
% dni z większą liczbą aktywności niż zwykle (2 punkty w DAQ)	1–24	909	0,0 (0,38 ^a)	894	-0,1 (0,39 ^a)	0,10 [-0,97; 1,17] 0,1 [-0,9; 1,1] [†]	bd	

* – średnia najmniejszych kwadratów (*least square mean*); † – wartość raportowana przez autorów badania; ‡ – wartość odczytana z wykresu a) Błąd standardowy (SE).

Tabela 14.
Jakość życia dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs BUD/FORM (640/18) w badaniu FULFIL – dane ciągłe (podgrupa FULFIL)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/UMEC/VI (92/55/22)		BUD/FORM (640/18)		FF/UMEC/VI vs BUD/FORM	p [†]	
		N	Średnia* [95% CI]	N	Średnia* [95% CI]	MD [95% CI]		
SGRQ								
Zmiana wyniku ogólnego SGRQ [pkt]	24	202	-6,0 [-7,7; -4,4]	196	-4,0 [-5,6; -2,3]	-2,00 [-4,33; 0,33] -2,0 [-4,4; 0,3] [†]	0,088	
	52	182	-4,6 [-6,5; -2,6]	174	-1,9 [-3,9; 0,10]	-2,70 [-5,49; 0,09] -2,7 [-5,5; 0,2] [†]	0,065	
objawów	24	210	-9,7 [-12,0; -7,3]	220	-8,5 [-10,9; -6,1]	-1,20 [-4,56; 2,16] -1,2 [-4,6; 2,2] [†]	0,484	
	52	210	-8,7 [-11,1; -6,2]	220	-8,4 [-10,9; -5,9]	-0,30 [-3,80; 3,20] -0,3 [-3,8; 3,2] [†]	0,870	
Zmiana wyniku SGRQ w zakresie [pkt]:	aktywności	24	210	-5,4 [-7,3; -3,4]	220	-2,4 [-4,3; -0,4]	-3,00 [-5,76; -0,24] -3,0 [-5,7; -0,2] [†]	0,035
	52	210	-3,3 [-5,6; -1,0]	220	-0,8 [-3,2; 1,5]	-2,50 [-5,79; 0,79] -2,5 [-5,7; 0,8] [†]	0,139	
wplywu	24	210	-5,2 [-7,1; -3,3]	220	-3,6 [-5,6; -1,7]	-1,60 [-4,32; 1,12] -1,5 [-4,2; 1,2] [†]	0,265	
	52	210	-4,0 [-6,3; -1,7]	220	-0,7 [-3,0; 1,7]	-3,30 [-6,59; -0,01] -3,3 [-6,6; 0,0] [†]	0,051	
CAT								
Zmiana wyniku	24	198	-2,6 [-3,3; -1,9]	193	-1,5 [-2,2; -0,8]	-1,10 [-2,09; -0,11]	0,035	

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/UMEC/VI (92/55/22)		BUD/FORM (640/18)		FF/UMEC/VI vs BUD/FORM		p [†]
		N	Średnia* [95% CI]	N	Średnia* [95% CI]	MD [95% CI]		
ogólnego CAT [pkt]								
	52	182	-1,7 [-2,5; -0,9]	172	-1,0 [-1,8; -0,1]	-1,1 [-2,1; -0,1] [†]		0,181
DAQ								
% dni z większą liczbą aktywności niż zwykle (2 punkty w DAQ)	1-52	210	0,0 (0,70 ^a)	219	0,3 (0,69 ^a)	-0,30 [-2,23; 1,63] -0,3 [-2,1; 1,6] [†]		bd

* – średnia najmniejszych kwadratów (*least square mean*); † – wartość raportowana przez autorów badania
a) Błąd standardowy (SE).

Tabela 15.

Jakość życia dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs BUD/FORM (640/18) w badaniu FULFIL – dane dychotomiczne (populacja ITT z badania FULFIL)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/UMEC/VI (92/55/22)	BUD/FORM (640/18)	FF/UMEC/VI vs BUD/FORM		p [†]
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
SGRQ						
Spadek wyniku ogólnego SGRQ o ≥4 pkt względem wartości wyjściowej	24	448/904 (50)	368/893 (41)	1,40 [1,16; 1,69] 1,41 [1,16; 1,70] [†]	NNT = 12 [8; 27] NNT = 12 [8; 27] [†]	<0,001
CAT						
Spadek wyniku ogólnego CAT o ≥2 pkt względem wartości wyjściowej	24	482/902 (53)	402/885 (45)	1,38 [1,14; 1,66] 1,44 [1,19; 1,75] [†]	NNT = 13 [8; 30] NNT = 11 [8; 29] [†]	<0,001
GRCAL						
Poprawa wyniku GRCAL ^a	24	602/845 (71)	487/793 (61)	1,56 [1,27; 1,91] 1,58 [1,33; 1,89] [†]	NNT = 11 [7; 19]	<0,001
GRCCS						
Poprawa wyniku GRCCS ^a	24	667/845 (79)	542/793 (68)	1,74 [1,39; 2,17] 1,63 [1,37; 1,95] [†]	NNT = 10 [7; 16]	<0,001

† – wartość raportowana przez autorów badania; – minimalnie klinicznie istotna różnica

a) Obliczenia własne na podstawie liczby pacjentów z dużą poprawą, poprawą oraz nieznaczną poprawą wyniku.

Tabela 16.

Jakość życia dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs BUD/FORM (640/18) w badaniu FULFIL – dane dychotomiczne (podgrupa FULFIL)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/UMEC/VI (92/55/22)	BUD/FORM (640/18)	FF/UMEC/VI vs BUD/FORM		p [†]
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
SGRQ						
Spadek wyniku ogólnego SGRQ o ≥4 pkt względem wartości wyjściowej	24	107/208 (51)	87/218 (40)	1,60 [1,09; 2,34] 1,51 [1,01; 2,25] [†]	NNT = 9 [5; 47]	0,047
	52	91/209 (44)	73/219 (33)	1,54 [1,04; 2,28] 1,50 [1,01; 2,24] [†]	NNT = 10 [6; 97] NNT = 10 [5; 97] [†]	0,046

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/UMEC/VI (92/55/22)	BUD/FORM (640/18)	FF/UMEC/VI vs BUD/FORM		p [†]
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
CAT						
Spadek wyniku ogólnego CAT o ≥ 2 pkt względem wartości wyjściowej	24	113/204 (55)	98/215 (46)	1,48 [1,01; 2,18] 1,46 [0,98; 2,19] [†]	NNT = 11 [6; 359]	0,066
	52	93/209 (44)	76/217 (35)	1,49 [1,01; 2,20] 1,50 [1,00; 2,25] [†]	NNT = 11 [6; 459] NNT = 11 [5; 459] [†]	0,048
GRCAL						
Poprawa wyniku GRCAL ^a	52	126/183 (69)	92/174 (53)	1,97 [1,28; 3,03] 2,15 [1,46; 3,16] [†]	NNT = 7 [4; 17]	<0,001
GRCCS						
Poprawa wyniku GRCCS ^a	52	141/183 (77)	110/175 (63)	1,98 [1,25; 3,15] 2,08 [1,42; 3,06] [†]	NNT = 8 [5; 21]	<0,001

† – wartość raportowana przez autorów badania; – minimalnie klinicznie istotna różnica

a) Obliczenia własne na podstawie liczby pacjentów z dużą poprawą, poprawą oraz nieznaczną poprawą wyniku.

6.3. Kontrola objawów choroby

W badaniu FULFIL w ramach kontroli objawów choroby oceniano częstość zaostrzeń ogółem, średnią roczną częstość zaostrzeń (AER), a także inne parametry kontroli objawów choroby, w tym: objawy oddechowe w skali E-RES (*Evaluating Respiratory Symptoms*), nasilenie duszności w skali TDI (*Transition Dyspnoea Index*) oraz użycie terapii ratunkowych.

6.3.1. Zaostrzenia

Wyniki analizy statystycznej wskazują na istotną statystycznie przewagę FF/UMEC/VI nad BUD/FORM w odniesieniu do średniej rocznej częstości umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń oraz zaostrzeń ogółem, zarówno w populacji badania FULFIL w 24 tyg. leczenia, jak i podgrupie badania FULFIL w 52 tyg. leczenia (Tabela 17).

W populacji badania FULFIL obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie odsetka pacjentów z zaostrzeniami ogółem oraz umiarkowanymi i ciężkimi zaostrzeniami w 24-tygodniowym okresie leczenia w grupie leczonej FF/UMEC/VI względem BUD/FORM. Nie stwierdzono jednak różnic w odniesieniu do umiarkowanych zaostrzeń, ciężkich zaostrzeń oraz hospitalizacji z powodu zaostrzeń w tej populacji. W podgrupie badania FULFIL po 52 tyg. leczenia u pacjentów leczonych FF/UMEC/VI istotnie statystycznie niższy niż w grupie kontrolnej był odsetek pacjentów z zaostrzeniami ogółem, zaostrzeniami umiarkowanymi i ciężkimi, a także z zaostrzeniami ciężkimi (Tabela 18).

Tabela 17.

Średnia częstość zaostrzeń choroby dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs BUD/FORM (640/18) w badaniu FULFIL (populacja ITT z badania FULFIL). Analiza z dostosowaniem - wartości raportowane przez autorów^a

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/UMEC/VI (92/55/22)		BUD/FORM (640/18)		FF/UMEC/VI vs BUD/FORM	p [†]
		N	AER	N	AER	Rate Ratio [95% CI] [†]	
Populacja FULFIL							
Zaostrzenia ogółem ^b	24	907	0,25	892	0,39	0,65 [0,50; 0,84]	<0,001
Umiarkowane i ciężkie zaostrzenia	24	907	0,22	892	0,34	0,65 [0,49; 0,86]	0,002
Podgrupa FULFIL							
Zaostrzenia ogółem ^a	52	210	0,22	219	0,40	0,55 [0,37; 0,81][†]	0,003
Umiarkowane i ciężkie zaostrzenia	52	210	0,20	219	0,36	0,56 [0,37; 0,85][†]	0,006

† – wartość raportowana przez autorów badania; AER – średnia roczna częstość zaostrzeń (*Annualized Exacerbations Rate*)a) Analiza wykorzystująca uogólniony model liniowy (GLM, *generalised linear model*), zakładający negatywny binominalny rozkład oraz kowariany takie jak: przydział do grupy, historia zaostrzeń (0, 1, ≥2 umiarkowane/ciężkie zaostrzenia), status palacza, region geograficzny oraz szacowany FEV1 w dniu 1 (*post-bronchodilator*).

b) Raportowane jako łagodne, umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia.

Tabela 18.

Ryzyko zaostrzeń dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs BUD/FORM (640/18) w badaniu FULFIL

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/UMEC/VI (92/55/22)	BUD/FORM (640/18)	FF/UMEC/VI vs BUD/FORM		p [†]
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Populacja ITT z badania FULFIL						
Zaostrzenia ogółem ^a	24	104/911 (11)	142/899 (16)	0,69 [0,52; 0,90]	NNT = 23 [14; 82]	bd
Umiarkowane zaostrzenia	24	85/911 (9)	106/899 (12)	0,77 [0,57; 1,04]	-0,02 [-0,05; 0,004]	bd
Ciężkie zaostrzenia	24	12/911 (1)	22/899 (2)	0,53 [0,26; 1,08]	-0,01 [-0,02; 0,001]	bd
Umiarkowane i ciężkie zaostrzenia w trakcie leczenia	24	95/911 (10)	126/899 (14)	0,71 [0,54; 0,95]	NNT = 28 [16; 175]	bd
Hospitalizacja z powodu zaostrzeń	24	12/911 (1)	22/899 (2)	0,53 [0,26; 1,08]	-0,01 [-0,02; 0,001]	bd
Podgrupa FULFIL						
Zaostrzenia ogółem ^a	52	37/210 (18)	65/220 (30)	0,51 [0,32; 0,81]	NNT = 9 [6; 26]	bd
Umiarkowane zaostrzenia	52	30/210 (14)	42/220 (19)	0,71 [0,42; 1,18]	-0,05 [-0,12; 0,02]	bd
Ciężkie zaostrzenia	52	5/210 (2)	20/220 (9)	0,24 [0,09; 0,66]	NNT = 15 [10; 42]	bd
Umiarkowane i ciężkie zaostrzenia w trakcie leczenia	52	34/210 (16)	60/220 (27)	0,52 [0,32; 0,83]	NNT = 10 [6; 30]	bd

† – wartość raportowana przez autorów badania

a) Raportowane jako łagodne, umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia.

Podgrupa po niepowodzeniu ICS + LABA

W ramach badania FULFIL dokonano oceny średniej rocznej częstości zaostrzeń w subpopulacji pacjentów uprzednio leczonych ICS + LABA. Wyniki dla populacji po niepowodzeniu ICS + LABA były spójne z wynikami w populacji ogólnej – u pacjentów leczonych FF/UMEC/VI dochodziło do istotnej statystycznie redukcji AER w porównaniu z pacjentami leczonymi BUD/FORM (Tabela 19).

Tabela 19.

Średnia roczna częstość zaostrzeń choroby dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs BUD/FORM (640/18) w badaniu FULFIL (podgrupa pacjentów po niepowodzeniu ICS + LABA) - wartości raportowane przez autorów

Podgrupa	OI [tyg.]	FF/UMEC/VI (92/55/22)		BUD/FORM (640/18)		FF/UMEC/VI vs BUD/FORM	p [†]
		N	AER	N	AER	Rate Ratio [95% CI]	
Pacjenci po niepowodzeniu ICS + LABA	24	266	0,10	258	0,27	0,37 [0,20; 0,71][†]	0,003

† – wartość raportowana przez autorów badania

6.3.2. Pozostałe parametry kontroli objawów choroby

W populacji badania FULFIL obserwowano istotny statystycznie spadek wyniku ogólnego E-RS oraz spadek wyniku we wszystkich jego domenach (duszność, kaszel i płwocina oraz objawy z klatki piersiowej) u pacjentów leczonych FF/UMEC/VI względem BUD/FORM w 21.–24. tyg. leczenia. Ponadto istotna statystycznie korzyść ze stosowania FF/UMEC/VI względem BUD/FORM była widoczna w odniesieniu do wzrostu wyniku ogólnego TDI w 24. tyg. leczenia oraz zmniejszenia zużycia terapii ratunkowych zarówno w całym okresie badania (1–24 tyg.), jak również w ostatnich 4 tygodniach (21.–24. tyg.) okresu interwencji (Tabela 20). W grupie FF/UMEC/VI odnotowano istotnie statystycznie większy niż w ramieniu BUD/FORM odsetek pacjentów z minimalnie istotną klinicznie poprawą, wyrażoną spadkiem wyniku E-RES o ≥ 2 pkt względem wartości wyjściowej, odsetkiem pacjentów ze spadkiem wyniku E-RES o ≥ 1 pkt w każdej z jego domen oraz odsetkiem pacjentów ze wzrostem ogólnego wyniku TDI o ≥ 1 pkt (Tabela 22). W badaniu nie obserwowano różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie odsetka dni wolnych od terapii ratunkowych (Tabela 20).

Wyniki uzyskane w podgrupie badania FULFIL po zakończeniu fazy przedłużonej (52 tyg.) były spójne z rezultatami uzyskanymi w populacji ITT po 24 tyg. W niektórych punktach końcowych nie uzyskano wprawdzie istotności statystycznej pomiędzy FF/UMEC/VI a BUD/FORM, co jednak należy tłumaczyć niewystarczającą mocą statystyczną związaną ze zbyt małą liczebnością próby, tym niemniej wartości średnie (estymaty) wskazują na zbliżony efekt terapeutyczny w populacji ITT oraz w podgrupie FULFIL (Tabela 22, Tabela 23).

Tabela 20.

Kontrola objawów choroby dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs BUD/FORM (640/18) w badaniu FULFIL – dane ciągłe (populacja ITT z badania FULFIL)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/UMEC/VI (92/55/22)		BUD/FORM (640/18)		FF/UMEC/VI vs BUD/FORM	p [†]
		N	Średnia* [95% CI]	N	Średnia* [95% CI]	MD [95% CI]	
E-RS							
Zmiana wyniku ogólnego E-RS [pkt]	21–24	825	-2,31 [-2,62; -2,01]	783	-0,96 [-1,28; -0,65]	-1,35 [-1,79; -0,91] -1,35 [-1,79; -0,91][†]	<0,001
Zmiana E-RS w podskali [pkt]:							
duszności	21–24	825	-1,07 [-1,24; -0,91]	783	-0,30 [-0,47; -0,13]	-0,77 [-1,01; -0,53] -0,77 [-1,01; -0,54][†]	<0,001
kaszlu i płwociny	21–24	825	-0,72 [-0,81; -0,63]	783	-0,50 [-0,59; -0,40]	-0,22 [-0,35; -0,09] -0,23 [-0,35; -0,10][†]	<0,001

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/UMEC/VI (92/55/22)		BUD/FORM (640/18)		FF/UMEC/VI vs BUD/FORM	p [†]
		N	Średnia* [95% CI]	N	Średnia* [95% CI]	MD [95% CI]	
objawów z klatki piersiowej							
	21–24	825	-0,53 [-0,63; -0,43]	783	-0,17 [-0,27; -0,07]	-0,36 [-0,50; -0,22] -0,36 [-0,50; -0,22][†]	<0,001
TDI							
Wynik ogólny TDI (focal score) [pkt]	24	839	2,29 [2,10; 2,48] ^a	788	1,72 [1,52; 1,91] ^a	0,57 [0,30; 0,84] 0,57 [0,30; 0,84][†]	<0,001
Terapie ratunkowe							
Użycie terapii ratunkowych [okazje do użycia/dzień]	1–24	870	-0,1 [-0,2; 0,0]	859	0,1 [0,0; 0,2]	-0,20 [-0,34; -0,06] -0,2 [-0,3; -0,1][†]	<0,001
	21–24	825	-0,2 [-0,3; -0,1]	783	0,2 [0,1; 0,3]	-0,40 [-0,54; -0,26] -0,3 [-0,5; -0,2][†]	<0,001
Zmiana odsetka dni wolnych od terapii ratunkowych [%]	1–24	870	3,5 [1,5; 5,5]	859	2,1 [0,1; 4,1]	1,40 [-1,43; 4,23] 1,4 [-1,3; 4,1][†]	0,315

* – średnia najmniejszych kwadratów (*least square mean*); † – wartość raportowana przez autorów badania

a) Wartość końcowa.

Tabela 21.

Kontrola objawów choroby dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs BUD/FORM (640/18) w badaniu FULFIL – dane ciągłe (podgrupa FULFIL)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/UMEC/VI (92/55/22)		BUD/FORM (640/18)		FF/UMEC/VI vs BUD/FORM	p [†]
		N	Średnia* [95% CI]	N	Średnia* [95% CI]	MD [95% CI]	
E-RS							
Zmiana wyniku ogólnego E-RS [pkt]	21–24	210	-2,63 [-3,30; -1,96]	220	-1,52 [-2,19; -0,86]	-1,11 [-2,05; -0,17] -1,11 [-2,05; -0,16][†]	0,022
	49–52	210	-2,03 [-2,76; -1,30]	220	-0,61 [-1,34; 0,12]	-1,42 [-2,45; -0,39] -1,42 [-2,45; -0,39][†]	0,007
duszności	21–24	210	-1,13 [-1,51; -0,76]	220	-0,50 [-0,87; -0,13]	-0,63 [-1,16; -0,10] -0,64 [-1,16; -0,11][†]	0,018
	49–52	210	-0,96 [-1,36; -0,55]	220	-0,08 [-0,49; 0,33]	-0,88 [-1,46; -0,30] -0,87 [-1,45; -0,03][†]	0,003
Zmiana E-RS w podskali [pkt]: kaszlu i płwociny	21–24	210	-0,83 [-1,03; -0,64]	220	-0,71 [-0,91; -0,52]	-0,12 [-0,40; 0,16] -0,12 [-0,39; 0,15] [†]	0,388
	49–52	210	-0,61 [-0,80; -0,14]	220	-0,44 [-0,64; -0,24]	-0,17 [-0,56; 0,22] -0,17 [-0,45; 0,11] [†]	0,231
objawów z klatki piersiowej	21–24	210	-0,68 [-0,88; -0,48]	220	-0,30 [-0,50; -0,10]	-0,38 [-0,66; -0,10] -0,37 [-0,66; -0,09][†]	0,010
	49–52	210	-0,49 [-0,72; -0,26]	220	-0,08 [-0,31; 0,14]	-0,41 [-0,73; -0,09][†]	0,013
TDI							
Wynik ogólny TDI (focal score) [pkt]	24	198	1,97 [1,56; 2,37] ^a	194	1,70 [1,29; 2,11] ^a	0,27 [-0,31; 0,85] 0,26 [-0,32; 0,84] [†]	0,373
	52	182	1,74 [1,30; 2,17] ^a	173	1,39 [0,95; 1,84] ^a	0,35 [-0,27; 0,97] 0,34 [-0,28; 0,97] [†]	0,279
Terapie ratunkowe							
Użycie terapii ratunkowych [razy/dzień]	1–52	205	-0,1 [-0,3; 0,1]	213	0,1 [0,0; 0,3]	-0,20 [-0,45; 0,05] -0,2 [-0,4; 0,0] [†]	0,019

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/UMEC/VI (92/55/22)		BUD/FORM (640/18)		FF/UMEC/VI vs BUD/FORM	p [†]
		N	Średnia* [95% CI]	N	Średnia* [95% CI]	MD [95% CI]	
	49–52	205	-0,2 [-0,4; 0,0]	213	0,2 [0,0; 0,5]	-0,40 [-0,72; -0,08] -0,5 [-0,8; -0,2] [†]	0,003
Zmiana odsetka dni wolnych od terapii ratunkowych [%]	1–52	205	4,5 [0,7; 8,4]	213	2,2 [-1,6; 6,1]	2,30 [-3,14; 7,74] 2,3 [-2,9; 7,5] [†]	0,387

* – średnia najmniejszych kwadratów (*least square mean*); † – wartość raportowana przez autorów badania

a) Wartość końcowa.

Tabela 22.

Kontrola objawów choroby dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs BUD/FORM (640/18) w badaniu FULFIL – dane dychotomiczne (populacja ITT z badania FULFIL)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/UMEC/VI (92/55/22)	BUD/FORM (640/18)	FF/UMEC/VI vs BUD/FORM		p [†]	
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]		
E-RS							
Spadek wyniku ogólnego E-RS o ≥2 pkt względem wartości wyjściowej	21–24	483/911 (53)	378/899 (42)	1,56 [1,29; 1,87]^a	NNT = 10 [7; 16] NNT = 9 [7; 17][†]	<0,001	
Spadek wyniku E-RS o ≥1 pkt w subskali:	duszności	21–24	410/870 (47)	294/860 (34)	1,72 [1,41; 2,08] 1,73 [1,42; 2,11][†]	NNT = 8 [6; 12]	<0,001
	kaszlu i płwociny	21–24	406/870 (47)	325/860 (38)	1,44 [1,19; 1,74] 1,51 [1,23; 1,84][†]	NNT = 12 [8; 24]	<0,001
	objawów z klatki piersiowej	21–24	346/870 (40)	267/860 (31)	1,47 [1,20; 1,79] 1,57 [1,27; 1,94][†]	NNT = 12 [8; 24]	<0,001
TDI							
Wzrost wyniku ogólnego TDI o ≥1 pkt	24	553/903 (61)	455/888 (51)	1,50 [1,25; 1,81] 1,61 [1,33; 1,95][†]	NNT = 10 [7; 18]	<0,001	

† – wartość raportowana przez autorów badania; – minimalnie klinicznie istotna różnica

a) Rozbieżność wyników pomiędzy publikacją główną a raportem producenta. Wg raportu GSK FF/UMEC/VI: 413/870 (47%), BUD/FORM: 317/860 (37%); OR = 1,59 [1,30; 1,94], p < 0,001.

Tabela 23.

Kontrola objawów choroby dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs BUD/FORM (640/18) w badaniu FULFIL – dane dychotomiczne (podgrupa FULFIL)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/UMEC/VI (92/55/22)	BUD/FORM (640/18)	FF/UMEC/VI vs BUD/FORM		p [†]	
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]		
E-RS							
Spadek wyniku ogólnego E-RS o ≥2 pkt względem wartości wyjściowej	21–24	108/205 (53)	90/213 (42)	1,52 [1,03; 2,24] 1,49 [1,00; 2,23][†]	NNT = 10 [6; 111]	0,049	
	49–52	87/205 (42)	68/213 (32)	1,57 [1,05; 2,34] 1,54 [1,03; 2,32][†]	NNT = 10 [6; 78]	0,038	
Spadek wyniku E-RS o ≥1 pkt	duszności	21–24	104/205 (51)	79/213 (37)	1,75 [1,18; 2,58] 1,68 [1,12; 2,52][†]	NNT = 8 [5; 24]	0,012
		49–52	87/205 (42)	59/213 (28)	1,92 [1,28; 2,90] 1,86 [1,23; 2,80][†]	NNT = 7 [5; 18]	0,003

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/UMEC/VI (92/55/22)	BUD/FORM (640/18)	FF/UMEC/VI vs BUD/FORM		p [†]	
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]		
w subskali:	kaszlu i plwociny	21–24	109/205 (53)	94/213 (44)	1,44 [0,98; 2,11] 1,39 [0,93; 2,07] [†]	0,09 [-0,01; 0,19]	0,111
		49–52	92/205 (45)	62/213 (29)	1,98 [1,32; 2,97] 1,93 [1,26; 2,94][†]	NNT = 7 [5; 16]	0,003
	objawów z klatki piersiowej	21–24	93/205 (45)	72/213 (34)	1,63 [1,10; 2,41] 1,82 [1,19; 2,80][†]	NNT = 9 [5; 45]	0,006
		49–52	76/205 (37)	63/213 (30)	1,40 [0,93; 2,11] 1,51 [0,98; 2,33] [†]	0,07 [-0,02; 0,17]	0,062
TDI							
Wzrost wyniku ogólnego TDI o ≥1 pkt	24	122/204 (60)	112/216 (52)	1,38 [0,94; 2,09] 1,41 [0,95; 2,09] [†]	0,08 [-0,2; 0,17]	0,089	
	52	110/209 (53)	101/218 (46)	1,29 [0,88; 1,88] 1,35 [0,91; 1,99] [†]	0,06 [-0,03; 0,16]	0,132	

† – wartość raportowana przez autorów badania; – minimalnie klinicznie istotna różnica

6.4. Śmiertelność

W badaniu nie poddano ocenie śmiertelności.

6.5. Bezpieczeństwo

6.5.1. Bezpieczeństwo ogólne

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w żadnym z ocenianych punktów końcowych. Różnice w częstości AE ogółem i SAE ogółem nie były istotne statystycznie w fazie podstawowej badania tj. po 24 tyg. leczenia, jak również w fazie kontynuacji, czyli pomiędzy 25. a 52. tyg. leczenia. Utrata z badania ogółem oraz utrata z powodu AE w obydwu była porównywalna. W ciągu 52 tyg. leczenia w każdej grupie odnotowano 6 zgonów, przy czym żaden z nich nie został uznany za związany z leczeniem (Tabela 24).

Tabela 24.
Bezpieczeństwo ogólne dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs BUD/FORM (640/18) w badaniu FULFIL

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/UMEC/VI (92/55/22)	BUD/FORM (640/18)	FF/UMEC/VI vs BUD/FORM		p	
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]		
ogółem	1–24	354/911 (39)	339/899 (38)	1,05 [0,87; 1,27]	0,01 [-0,03; 0,06]	bd	
	25–52	100/210 (48)	122/220 (55)	0,73 [0,50; 1,07]	-0,08 [-0,17; 0,02]	bd	
AE	prowadzące do zaprzestania leczenia	24	34/911 (4)	28/899 (3)	1,21 [0,72; 2,01]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
SAE		ogółem	1–24	49/911 (5)	51/899 (6)	0,95 [0,63; 1,41]	-0,003 [-0,02; 0,02]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/UMEC/VI (92/55/22)	BUD/FORM (640/18)	FF/UMEC/VI vs BUD/FORM		p	
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]		
	25–52	21/210 (10)	28/220 (13)	0,76 [0,42; 1,39]	-0,03 [-0,09; 0,03]	bd	
	52	61/911 (7)	64/899 (7)	0,94 [0,65; 1,35]	-0,004 [-0,03; 0,02]	bd	
Utrata z badania	ogółem	24	45/911 (5)	57/899 (6)	0,77 [0,51; 1,15]	-0,01 [-0,04; 0,01]	bd
	z powodu AE	24	16/911 (2)	19/899 (2)	0,83 [0,42; 1,62]	-0,004 [-0,02; 0,01]	bd
Zgony	ogółem	52	6/911 (1)	6/899 (1)	0,99 [0,32; 3,07]	-0,0001 [-0,008; 0,007]	bd
	związane z leczeniem	52	0/911 (0)	0/899 (0)	nd	nd	bd

Populacja FULFIL – OI = 1–24, 24 tyg.; podgrupa FULFIL – OI = 25–52, 52 tyg.

6.5.2. Bezpieczeństwo szczegółowe

Do najczęściej ($\geq 5\%$) raportowanych zdarzeń niepożądanych w badaniu FULFIL należało: zapalenie jamy nosowo-gardłowej oraz ból głowy. Stosowanie FF/UMEC/VI zamiast BUD/FORM wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia zapalenia jamy nosowo-gardłowej oraz zapalenia płuc w trakcie trwania głównej części badania. Niemniej jednak, w dłuższym horyzoncie czasowym, obejmującym okres do 52 tyg., nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych takich jak zaostrzenie POChP oraz zapalenie płuc. Dodatkowo, w dłuższym horyzoncie czasowym odnotowano istotną statystycznie redukcję częstości raportowania POChP w grupie otrzymującej FF/UMEC/VI niż w grupie BUD/FORM, a także zmniejszenie ryzyka wystąpienia zespołu antycholinergicznego (Tabela 25, Tabela 26, Tabela 27).

Tabela 25.
AE szczegółowe występujące u $\geq 2\%$ pacjentów dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs BUD/FORM (640/18) w badaniu FULFIL

AE szczegółowe	OI [tyg.]	FF/UMEC/VI (92/55/22)	BUD/FORM (640/18)	FF/UMEC/VI vs BUD/FORM		p
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	24	64/911 (7)	43/899 (5)	1,50 [1,01; 2,24]	NNH = 44 [22; 1348]	bd
	52	23/210 (11)	22/220 (10)	1,11 [0,60; 2,05]	0,01 [-0,05; 0,07]	bd
Ból głowy	24	44/911 (5)	53/899 (6)	0,81 [0,54; 1,22]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
	52	17/210 (8)	22/220 (10)	0,79 [0,41; 1,54]	-0,02 [-0,07; 0,04]	bd
Zakażenie górnych dróg oddechowych	24	20/911 (2)	19/899 (2)	1,04 [0,55; 1,96]	0,001 [-0,01; 0,01]	bd
	52	6/210 (3)	10/220 (5)	0,62 [0,22; 1,73]	-0,02 [-0,05; 0,02]	bd
POChP	24	15/911 (2)	23/899 (3)	0,64 [0,33; 1,23]	-0,01 [-0,02; 0,004]	bd
	52	5/210 (2)	22/220 (10)	0,22 [0,08; 0,59]	NNT = 14 [9; 32]	bd
Ból pleców	24	19/911 (2)	18/899 (2)	1,04 [0,54; 2,00]	0,001 [-0,01; 0,01]	bd
	52	4/210 (2)	5/220 (2)	0,83 [0,22; 3,15]	-0,004 [-0,03; 0,02]	bd
Ból mięśni	24	17/911 (2)	13/899 (1)	1,30 [0,63; 2,68]	0,004 [-0,01; 0,02]	bd

AE szczegółowe	OI [tyg.]	FF/UMEC/VI (92/55/22)	BUD/FORM (640/18)	FF/UMEC/VI vs BUD/FORM		p
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
	52	5/210 (2)	6/220 (3)	0,87 [0,26; 2,89]	-0,003 [-0,03; 0,03]	bd
Zapalenie płuc	24	19/911 (2)	7/899 (1)	2,71 [1,14; 6,49]	NNH = 76 [41; 463]	bd
	52	4/210 (2)	4/220 (2)	1,05 [0,26; 4,25]	0,001 [-0,02; 0,03]	bd
Zapalenie gardła	24	15/911 (2)	9/899 (1)	1,66 [0,72; 3,80]	0,01 [-0,004; 0,02]	bd
	52	5/210 (2)	1/220 (<1)	5,34 [0,62; 46,11]	0,02 [-0,003; 0,04]	bd
Ból jamy ustnej i gardła	24	9/911 (1)	10/899 (1)	0,89 [0,36; 2,19]	-0,001 [-0,01; 0,01]	bd
	52	6/210 (3)	1/220 (<1)	6,44 [0,77; 53,96]	0,02 [-0,0002; 0,05]	bd
Zawroty głowy nieukładowe (dizziness)	52	1/210 (<1)	6/220 (3)	0,17 [0,02; 1,43]	-0,02 [-0,05; 0,001]	bd
Wzrost ciśnienia krwi	24	4/911 (<1)	8/899 (1)	0,49 [0,15; 1,64]	-0,005 [-0,01; 0,003]	bd
	52	0/210 (0)	4/220 (2)	0,11 [0,01; 2,14]	-0,02 [-0,04; 0,002]	bd
Duszność	52	0/210 (0)	4/220 (2)	0,11 [0,01; 2,14]	-0,02 [-0,04; 0,002]	bd
Zawroty głowy układowe (vertigo)	52	0/210 (0)	4/220 (2)	0,11 [0,01; 2,14]	-0,02 [-0,04; 0,002]	bd
MACE	24	4/911 (<1)	7/899 (1)	0,56 [0,16; 1,93]	-0,003 [-0,01; 0,004]	bd
	52	5/210 (2)	2/210 (2)	2,54 [0,49; 13,22]	0,014 [-0,01; 0,04]	bd

MACE – ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (*major adverse cardiovascular events*), definiowane jako ostry zawał mięśnia sercowego. Populacja FULFIL – OI = 24 tyg.; podgrupa FULFIL – OI = 52 tyg.

Tabela 26.
AESI szczegółowe dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs BUD/FORM (640/18) w badaniu FULFIL

AESI szczegółowe	OI [tyg.]	FF/UMEC/VI (92/55/22)	BUD/FORM (640/18)	FF/UMEC/VI vs BUD/FORM		p
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
Wpływ na układ naczyniowo-sercowy	24	39/911 (4)	47/899 (5)	0,81 [0,52; 1,25]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
	52	18/210 (9)	22/220 (10)	0,84 [0,44; 1,62]	-0,01 [-0,07; 0,04]	bd
Zapalenie płuc	24	20/911 (2)	7/899 (1)	2,86 [1,20; 6,80]	NNH = 70 [39; 327]	bd
	52	4/210 (2)	4/220 (2)	1,05 [0,26; 4,25]	0,001 [-0,02; 0,03]	bd
Miejscowy wpływ sterydów	24	19/911 (2)	24/899 (3)	0,78 [0,42; 1,43]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd
	52	8/210 (4)	7/220 (3)	1,21 [0,43; 3,38]	0,01 [-0,03; 0,04]	bd
Zespół antycholinergiczny	24	16/911 (2)	17/899 (2)	0,93 [0,47; 1,85]	-0,001 [-0,01; 0,01]	bd
	52	4/210 (2)	12/220 (5)	0,34 [0,11; 1,06]	NNT = 29 [14; 3969]	bd
Nadwrażliwość	24	10/911 (1)	10/899 (1)	0,99 [0,41; 2,38]	-0,0001 [-0,01; 0,01]	bd
	52	3/210 (1)	1/220 (1)	3,17 [0,33; 30,76]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Hiperglikemia/cukrzyca (nowe przypadki)	24	5/911 (1)	4/899 (<1)	1,23 [0,33; 4,61]	0,001 [-0,01; 0,01]	bd
	52	0/210 (0)	4/220 (2)	0,11 [0,01; 2,14]	-0,02 [-0,04; 0,002]	bd
Zmniejszona gęstość mineralna kości	24	4/911 (<1)	6/899 (1)	0,66 [0,18; 2,33]	-0,002 [-0,01; 0,005]	bd
	52	1/210 (<1)	1/220 (<1)	1,05 [0,07; 16,86]	0,0002 [-0,01; 0,01]	bd

AESI szczegółowe	OI [tyg.]	FF/UMEC/VI (92/55/22)	BUD/FORM (640/18)	FF/UMEC/VI vs BUD/FORM		p
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
Zakażenie dolnych dróg oddechowych (bez zapalenia płuc)	24	3/911 (<1)	4/899 (<1)	0,74 [0,16; 3,31]	-0,001 [-0,01; 0,005]	bd
	52	1/210 (<1)	0/220 (0)	3,16 [0,13; 77,94]	0,005 [-0,01; 0,02]	bd
Wpływ na oko	24	1/911 (<1)	4/899 (<1)	0,25 [0,03; 2,20]	-0,003 [-0,01; 0,002]	bd
Zatrzymanie moczu	24	1/911 (<1)	0/899 (0)	2,96 [0,12; 72,85]	0,001 [-0,002; 0,004]	bd
Astma/skurcz oskrzeli	24	0/911 (0)	1/899 (<1)	0,33 [0,01; 8,08]	-0,001 [-0,004; 0,002]	bd

Populacja FULFIL – OI = 24 tyg.; podgrupa FULFIL – OI = 52 tyg.

Tabela 27.

SAE szczegółowe dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs BUD/FORM (640/18) w badaniu FULFIL

SAE szczegółowe	OI [tyg.]	FF/UMEC/VI (92/55/22)	BUD/FORM (640/18)	FF/UMEC/VI vs BUD/FORM		p
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
SAE szczegółowe						
Zaostrzenie POChP	24	12/911 (1)	21/899 (2)	0,56 [0,27; 1,14]	-0,01 [-0,02; 0,002]	bd
Zapalenie płuc	24	9/911 (1)	3/899 (<1)	2,98 [0,80; 11,04]	0,007 [-0,001; 0,01]	bd
SAE szczegółowe (adjudicated)						
Zaostrzenie POChP	24	14/911 (2)	22/899 (2)	0,62 [0,32; 1,22]	-0,01 [-0,02; 0,004]	bd
Zapalenie płuc i/lub zakażenie dróg oddechowych bez zaostrzenia POChP	24	8/911 (1)	3/899 (<1)	2,65 [0,70; 10,01]	0,005 [-0,002; 0,01]	bd

7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA PORÓWNANIA BEZPOŚREDNIEGO FF/UMEC/VI VS UMEC/VI (BADANIE IMPACT)

7.1. Czynność płuc

W badaniu IMPACT wykazano istotną statystycznie korzyść ze stosowania FF/UMEC/VI nad UMEC/VI w odniesieniu do czynności płuc, wyrażonej zwiększeniem t-FEV1 w 52 tyg. leczenia oraz zwiększeniem odsetka pacjentów ze wzrostem t-FEV1 o ≥ 100 ml względem wartości wyjściowych (minimalnie istotna klinicznie różnica) (Tabela 28, Tabela 29).

Tabela 28.
Czynność płuc dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs UMEC/VI (55/22) w badaniu IMPACT – dane ciągłe

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/UMEC/VI (92/55/22)		UMEC/VI (55/22)		FF/UMEC/VI vs UMEC/VI	p [†]
		N	Średnia* [95% CI]	N	Średnia* [95% CI]	MD [95% CI]	
Zmiana t-FEV1 [l]	52	3366	0,094 [0,086; 0,102]	1490	0,040 [0,028; 0,052]	0,054 [0,039; 0,069] 0,054 [0,039; 0,069][†]	<0,001

* – średnia najmniejszych kwadratów (*least square mean*); † – wartość raportowana przez autorów badania

Tabela 29.
Czynność płuc dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs UMEC/VI (55/22) w badaniu IMPACT – dane dychotomiczne

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/UMEC/VI (92/55/22)	UMEC/VI (55/22)	FF/UMEC/VI vs UMEC/VI		p [†]
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	

† – wartość raportowana przez autorów badania; – minimalnie klinicznie istotna różnica

7.2. Jakość życia

W badaniu IMPACT ocenę jakości życia przeprowadzono wykorzystując kwestionariusze: SGRQ (*St. George's Respiratory Questionnaire*), CAT (*COPD Assessment Test*), GRCAL (*Global Rating of Change in Activity Limitation*) oraz GRCCS (*Global Rating of Change in COPD Severity*).

Po 52 tyg. terapii obserwowano poprawę jakości życia pacjentów leczonych FF/UMEC/VI względem UMEC/VI, wyrażoną zmniejszeniem wyniku ogólnego SGRQ oraz CAT (Tabela 30). Ponadto istotną statystycznie korzyść ze stosowania FF/UMEC/VI nad UMEC/VI stwierdzono w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których doszło do spadku wyniku ogólnego SGRQ o ≥ 4 pkt względem wartości wyjściowej oraz spadku wyniku ogólnego CAT o ≥ 2 pkt względem wartości wyjściowej (minimalnie istotne klinicznie różnice) (Tabela 31).

W analizie przeprowadzonej przez autorów badania u pacjentów leczonych FF/UMEC/VI w porównaniu z grupą UMEC/VI stwierdzono większą szansę uzyskania poprawy wyniku w kwestionariuszu ogólnej oceny nasilenia POChP – [redacted].
Taki zależności nie obserwowano w przypadku oceny ograniczenia aktywności mierzonej kwestionariuszem GRCAL (Tabela 31).

Tabela 30.

Jakość życia dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs UMEC/VI (55/22) w badaniu IMPACT – dane ciągłe

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/UMEC/VI (92/55/22)		UMEC/VI (55/22)		FF/UMEC/VI vs UMEC/VI	p [†]
		N	Średnia* [95% CI]	N	Średnia* [95% CI]	MD [95% CI]	
SGRQ							
Zmiana wyniku ogólnego SGRQ [pkt]	52	3318	-5,5 [-5,9; -5,0]	1470	-3,7 [-4,4; -3,0]	-1,80 [-2,63; -0,97] -1,8 [-2,6; -1,0] [†]	<0,001
CAT							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* – średnia najmniejszych kwadratów (*least square mean*); † – wartość raportowana przez autorów badania

Tabela 31.

Jakość życia dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs UMEC/VI (55/22) w badaniu IMPACT – dane dychotomiczne

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/UMEC/VI (92/55/22)	UMEC/VI (55/22)	FF/UMEC/VI vs UMEC/VI		p [†]
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
SGRQ						
Spadek wyniku ogólnego SGRQ o ≥4 pkt względem wartości wyjściowej	52	1723/4108 (42)	696/2050 (34)	1,41 [1,26; 1,57] 1,41 [1,26; 1,57] [†]	NNT = 13 [10; 19]	<0,001
CAT						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
GRCAL						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
GRCCS						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

† – wartość raportowana przez autorów badania; – minimalnie klinicznie istotna różnica

a) Obliczenia własne na podstawie liczby pacjentów z dużą poprawą, poprawą oraz nieznaczną poprawą wyniku.

7.3. Kontrola objawów choroby

W badaniu IMPACT kontrolę objawów choroby oceniano raportując: roczną częstość zaostrzeń (AER), prawdopodobieństwo zaostrzenia i częstość zaostrzeń, a także inne parametry kontroli

objawów choroby, w tym duszność w skali TDI (*Transition Dyspnoea Index*), zatrzymanie zwykłych aktywności przez objawy choroby, użycie terapii ratunkowych oraz częstość nocnego budzenia z powodu POChP.

7.3.1. Zaostrzenia

Wyniki analizy statystycznej dla średniej rocznej częstości zaostrzeń, wskazują na istotną statystycznie przewagę FF/UMEC/VI nad UMEC/VI w odniesieniu do łagodnych, umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń, umiarkowanych zaostrzeń, umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń oraz ciężkich zaostrzeń, jak również zaostrzeń wymagających użycia OCS/SCS oraz zaostrzeń wymagających użycia antybiotykoterapii (Tabela 32).

Raportowane przez autorów prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszego zaostrzenia, niezależnie od stopnia jego nasilenia oraz prawdopodobieństwo wystąpienia kolejnego zaostrzenia (umiarkowanego lub ciężkiego albo ciężkiego) było istotnie statystycznie niższe u pacjentów leczonych FF/UMEC/VI względem UMEC/VI (Tabela 33, Wykres 1). Ponadto prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszego zaostrzenia wymagającego użycia OCS/SCS było również istotnie statystycznie niższe w grupie FF/UMEC/VI. Nie obserwowano różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do prawdopodobieństwa wystąpienia pierwszego zaostrzenia wymagającego antybiotykoterapii (Tabela 33). Przewagę FF/UMEC/VI nad UMEC/VI potwierdzono natomiast w odniesieniu do częstości zaostrzeń ogółem, umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń oraz ciężkich zaostrzeń. Nie obserwowano natomiast różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości umiarkowanych zaostrzeń (Tabela 35).

Tabela 32.

Średnia roczna częstość zaostrzeń dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs UMEC/VI (55/22) w badaniu IMPACT – wartości raportowane przez autorów badania^a

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/UMEC/VI (92/55/22)		UMEC/VI (55/22)		FF/UMEC/VI vs UMEC/VI	p [†]
		N	AER ^a [95% CI]	N	AER ^a [95% CI]	Rate Ratio [95% CI] [†]	
Zaostrzenia w trakcie leczenia							
Zaostrzenia wymagające							

† – wartość raportowana przez autorów badania; AER – średnia roczna częstość zaostrzeń (*Annualized Exacerbations Rate*)

a) Analiza wykorzystująca uogólniony model liniowy (GLM, *generalised linear model*), zakładający negatywny binominalny rozkład oraz kowariany takie jak: przydział do grupy, płeć, historia zaostrzeń (≤ 1 , ≥ 2 umiarkowane/ciężkie zaostrzenia), status palacza, region geograficzny oraz szacowany FEV1 w dniu 1 (*post-bronchodilator*).

b) Raportowane jako łagodne, umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia.

Tabela 33.
Prawdopodobieństwo zaostrzenia dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs UMEC/VI (55/22) w badaniu IMPACT

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/UMEC/VI (92/55/22)		UMEC/VI (55/22)		FF/UMEC/VI vs UMEC/VI		p [†]
		N	% [95% CI] ^a	N	% [95% CI] ^a	HR [95% CI] [†]		
Prawdopodobieństwo pierwszego zaostrzenia w trakcie leczenia								
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■
Prawdopodobieństwo pierwszego zaostrzenia wymagającego:								
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■
Prawdopodobieństwo każdego zaostrzenia:								
[REDACTED]	■	■	■	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	■

† – wartość raportowana przez autorów badania

a) Wartości estymowane na podstawie krzywej Kaplana-Maiera.

b) Raportowane jako łagodne, umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia.

Tabela 34.
Częstość zaostrzeń dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs UMEC/VI (55/22) w badaniu IMPACT – dane dychotomiczne

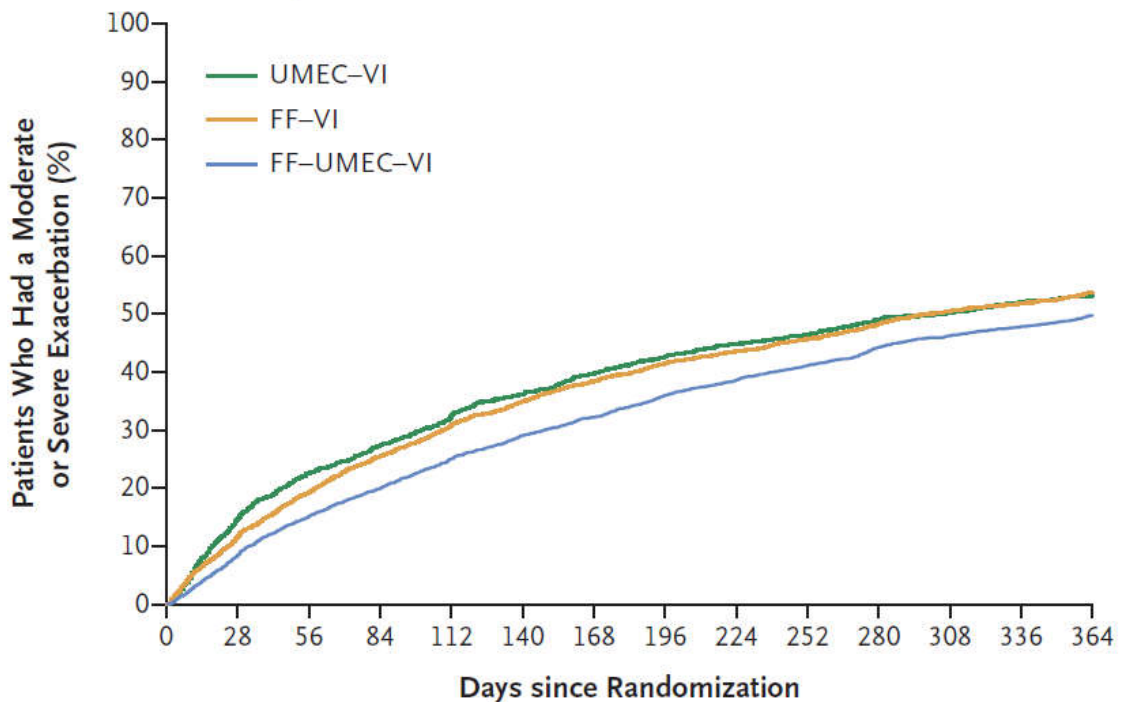
Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/UMEC/VI (92/55/22)	UMEC/VI (55/22)	FF/UMEC/VI vs UMEC/VI		p [†]
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Zaostrzenia w trakcie leczenia						
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■

† – wartość raportowana przez autorów badania

a) Raportowane jako łagodne, umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia.

Wykres 1.
Prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszego umiarkowanego i ciężkiego zaostrzenia (wykres Kaplana-Maiera)

Time-to-First-Event Analysis



No. at Risk

UMEC-VI	2070	1721	1516	1406	1301	1201	1123	1059	1001	971	917	884	851	642
FF-VI	4134	3554	3133	2838	2620	2410	2250	2120	2004	1823	1823	1729	1671	1228
FF-UMEC-VI	4151	3758	3408	3186	2954	2752	2614	2457	2324	2216	2085	1988	1919	1419

Na wykresie zaprezentowano również nie uwzględnione w analizie ramię FF-VI.

7.3.2. Pozostałe parametry kontroli objawów choroby

U pacjentów leczonych FF/UMEC/VI istotnie statystycznie częściej niż u pacjentów leczonych UMEC/VI dochodziło do zmniejszenia odsetka dni z zatrzymaniem codziennych aktywności, zmniejszenia zużycia terapii ratunkowych oraz zmniejszenia częstości budzenia się w nocy z powodu POChP (Tabela 35). Nie obserwowano natomiast zmiany w stopniu nasilenia duszności pomiędzy porównywanymi grupami, aczkolwiek istotnie statystycznie częściej u pacjentów leczonych FF/UMEC/VI dochodziło do wzrostu wyniku ogólnego TDI o ≥ 1 pkt niż u pacjentów z grupy UMEC/VI (minimalnie istotna klinicznie różnica) (Tabela 35, Tabela 36).

Tabela 35.
Kontrola objawów choroby dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs UMEC/VI (55/22) w badaniu IMPACT – dane ciągłe

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/UMEC/VI (92/55/22)		UMEC/VI (55/22)		FF/UMEC/VI vs UMEC/VI MD [95% CI]	p†
		N	Średnia* [95% CI]	N	Średnia* [95% CI]		
TDI							

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/UMEC/VI (92/55/22)		UMEC/VI (55/22)		FF/UMEC/VI vs UMEC/VI	p [†]
		N	Średnia* [95% CI]	N	Średnia* [95% CI]	MD [95% CI]	
Zatrzymanie zwykłych aktywności przez objawy							
Terapie ratunkowe							
Budzenie się w nocy z powodu POChP							

* – średnia najmniejszych kwadratów (*least square mean*); † – wartość raportowana przez autorów badania

a) Wartość końcowa.

Tabela 36.

Kontrola objawów choroby dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs UMEC/VI (55/22) w badaniu IMPACT – dane dychotomiczne

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/UMEC/VI (92/55/22)	UMEC/VI (55/22)	FF/UMEC/VI vs UMEC/VI		p [†]
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
TDI (<i>Transition Dyspnoea Index</i>)						

† – wartość raportowana przez autorów badania; – minimalnie klinicznie istotna różnica

7.4. Śmiertelność

W badaniu IMPACT u pacjentów leczonych FF/UMEC/VI ryzyko zgonu oceniane w ramach analizy przeżycia z wykorzystaniem krzywych Kaplana-Meiera było istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie UMEC/VI (Tabela 37, Wykres 2). W grupie leczonej FF/UMEC/VI niższe były również odsetki zgonów związanych z POChP, z powodów sercowo-naczyniowych oraz z przyczyn oddechowych, przy czym w żadnym przypadku nie odnotowano różnic pomiędzy grupami (Tabela 38), co jednak należy tłumaczyć niewielką liczbą raportowanych zdarzeń aniżeli brakiem rzeczywistego efektu pomiędzy ocenianymi interwencjami.

Tabela 37.
Śmiertelność niezależnie od przyczyny dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs UMEC/VI (55/22) w badaniu IMPACT

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/UMEC/VI (92/55/22)		UMEC/VI (55/22)		FF/UMEC/VI vs UMEC/VI	p [†]
		N	% [95% CI]	N	% [95% CI]	HR [95% CI] [†]	
Śmiertelność w trakcie leczenia							
						0,58 [0,38; 0,88]	

† – wartość raportowana przez autorów badania

Tabela 38.
Śmiertelność w zależności od przyczyny dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs UMEC/VI (55/22) w badaniu IMPACT – punkty dychotomiczne

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/UMEC/VI (92/55/22)	UMEC/VI (55/22)	FF/UMEC/VI vs UMEC/VI		p
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
Zgony związane z POChP	52	18/4151 (<1)	15/2070 (<1)	0,60 [0,30; 1,19]	-0,003 [-0,01; 0,001]	bd
Zgony z powodu sercowo-naczyniowego	52	16/4151 (<1)	15/2070 (<1)	0,53 [0,26; 1,07]	-0,003 [-0,01; 0,001]	bd
Zgony z powodu oddechowego	52	15/4151 (<1)	9/2070 (<1)	0,83 [0,36; 1,90]	-0,001 [-0,004; 0,003]	bd

7.5. Bezpieczeństwo

7.5.1. Bezpieczeństwo ogólne

W badaniu IMPACT nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w częstości występowania AE ogółem oraz AE związanych z leczeniem. Podobnie ryzyko SAE ogółem oraz SAE związanych z leczeniem nie różniło się istotnie pomiędzy porównywanymi grupami. W ramieniu FF/UMEC/VI obserwowano istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia AE prowadzących do zaprzestania leczenia lub utraty z badania, jak również mniejszą utratę z badania ogółem oraz utratę z badania z powodu AE. W grupie FF/UMEC/VI odnotowano istotnie statystycznie niższe ryzyko zgonu niż w ramieniu UMEC/VI. W trakcie leczenia odnotowano łącznie 4 zgony związane z leczeniem w obydwu grupach (Tabela 39).

Tabela 39.
Bezpieczeństwo ogólne dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs UMEC/VI (55/22) w badaniu IMPACT

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/UMEC/VI (92/55/22)	UMEC/VI (55/22)	FF/UMEC/VI vs UMEC/VI		p	
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]		
W trakcie leczenia							
AE	ogółem	52	2897/4151 (70)	1429/2070 (69)	1,04 [0,92; 1,16]	0,01 [-0,02; 0,03]	bd
	związane z leczeniem	52	478/4151 (12)	214/2070 (10)	1,13 [0,95; 1,34]	0,01 [-0,005; 0,03]	bd
	prowadzące do zaprzestania leczenia lub utraty z badania	52	252/4151 (6)	187/2070 (9)	0,65 [0,53; 0,79]	NNT = 34 [23; 66]	bd
SAE	ogółem	52	895/4151 (22)	470/2070 (23)	0,94 [0,82; 1,06]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
	związane z leczeniem	52	64/4151 (2)	27/2070 (1)	1,18 [0,75; 1,86]	0,002 [-0,004; 0,01]	bd
Utrata z badania	ogółem	52	437/4151 (11)	295/2070 (14)	0,71 [0,60; 0,83]	NNT = 27 [19; 52]	bd
	z powodu AE	52	162/4151 (4)	111/2070 (5)	0,72 [0,56; 0,92]	NNT = 69 [39; 309]	bd
Zgony	ogółem	52	50/4151 (1)	39/2070 (2)	0,63 [0,42; 0,97]	NNT = 148 [74; 15767]	bd
	związane z leczeniem	52	3/4151 (<1)	1/2070 (<1)	1,50 [0,16; 14,39]	0,0002 [-0,001; 0,001]	bd

a) Dane po zakończeniu leczenia pochodzą z dłuższego okresu obserwacji niż 52 tyg.

7.5.2. Bezpieczeństwo szczegółowe

Wśród najczęściej raportowanych AE szczegółowych ($\geq 10\%$ w obydwu grupach) znajdowały się wirusowe zakażenia górnych dróg oddechowych, pogorszenie POChP, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc oraz ból głowy. Zasadniczo profil bezpieczeństwa obu interwencji był zbliżony, a istotne statystycznie różnice w odniesieniu do AE szczegółowych oraz AE specjalnego zainteresowania przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 40, Tabela 41). Spośród zdarzeń

zakwalifikowanych jako SAE, w grupie FF/UMEC/VI częściej niż w ramieniu UMEC/VI raportowano zapalenie płuc, natomiast rzadziej pogorszenie POChP (Tabela 42). Warto jednak zaznaczyć, że zapalenie płuc stanowi znane i typowe dla terapii zawierającej ICS zdarzenie niepożądane (szczegóły omówiono w Rozdz. 10.1). W analizie dotyczącej ryzyka zgonu w zależności od przyczyny uzyskano nieistotne statystycznie różnice pomiędzy grupami, co jednak należy tłumaczyć niewielką liczbą zdarzeń (Aneks, Rozdz. C.1).

Tabela 40.
AE raportowane u ≥2% pacjentów dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs UMEC/VI (55/22) w badaniu IMPACT

AE szczegółowe	OI [tyg.]	FF/UMEC/VI (92/55/22)	UMEC/VI (55/22)	FF/UMEC/VI vs UMEC/VI		p
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	52	521/4151 (13)	223/2070 (11)	1,19 [1,01; 1,40]	NNH = 56 [28; 951]	bd
POChP	52	455/4151 (11)	279/2070 (13)	0,79 [0,67; 0,93]	NNT = 40 [24; 131]	bd
Zakażenie górnych dróg oddechowych	52	299/4151 (7)	117/2070 (6)	1,30 [1,04; 1,62]	NNH = 64 [35; 353]	bd
Zapalenie płuc	52	298/4151 (7)	93/2070 (4)	1,64 [1,29; 2,09]	NNH = 36 [25; 66]	bd
Ból głowy	52	233/4151 (6)	103/2070 (5)	1,14 [0,90; 1,44]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
Ból pleców	52	148/4151 (4)	83/2070 (4)	0,89 [0,67; 1,16]	-0,004 [-0,01; 0,01]	bd
Zapalenie oskrzeli	52	152/4151 (4)	73/2070 (3)	1,04 [0,78; 1,38]	0,001 [-0,01; 0,01]	bd
Kandydoza jamy ustnej	52	161/4151 (4)	41/2070 (2)	2,00 [1,41; 2,83]	NNH = 52 [36; 94]	bd
Kaszel	52	145/4151 (3)	58/2070 (3)	1,26 [0,92; 1,71]	0,01 [-0,002; 0,02]	bd
Ból stawów	52	122/4151 (3)	46/2070 (2)	1,33 [0,95; 1,88]	0,01 [-0,001; 0,02]	bd
Zapalenie zatok	52	104/4151 (3)	45/2070 (2)	1,16 [0,81; 1,65]	0,003 [-0,005; 0,01]	bd
Duszność	52	82/4151 (2)	52/2070 (3)	0,78 [0,55; 1,11]	-0,005 [-0,01; 0,003]	bd
Zapalenie gardła	52	82/4151 (2)	48/2070 (2)	0,85 [0,59; 1,22]	-0,003 [-0,01; 0,004]	bd
Grypa	52	117/4151 (3)	50/2070 (2)	1,17 [0,84; 1,62]	0,004 [-0,004; 0,01]	bd
Zakażenie dróg moczowych	52	92/4151 (2)	35/2070 (2)	1,31 [0,89; 1,93]	0,01 [-0,002; 0,01]	bd
Nieżyt nosa	52	89/4151 (2)	33/2070 (2)	1,34 [0,91; 2,00]	0,01 [-0,001; 0,01]	bd
Ból jamy ustnej i gardła	52	99/4151 (2)	39/2070 (2)	1,27 [0,88; 1,85]	0,01 [-0,002; 0,01]	bd
Biegunka	52	88/4151 (2)	46/2070 (2)	0,95 [0,66; 1,37]	-0,001 [-0,01; 0,01]	bd
Zaparcia	52	65/4151 (2)	16/2070 (<1)	2,04 [1,18; 3,54]	NNH = 126 [75; 385]	bd
Mdłości	52	37/4151 (<1)	32/2070 (2)	0,57 [0,36; 0,92]	NNT = 153 [80; 1959]	bd
Nadciśnienie	52	91/4151 (2)	41/2070 (2)	1,11 [0,76; 1,61]	0,002 [-0,01; 0,01]	bd

Tabela 41.
AESI szczegółowe dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs UMEC/VI (55/22) w badaniu IMPACT

AESI szczegółowe	OI [tyg.]	FF/UMEC/VI (92/55/22)	UMEC/VI (55/22)	FF/UMEC/VI vs UMEC/VI		P
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NN(T)(H) [95% CI]	
Zespół antycholinergiczny	52	184/4151 (4)	70/2070 (3)	1,33 [1,001; 1,75]	NNH = 95 [48; 1928]	bd
Astma/skurcz oskrzeli	52	27/4151 (<1)	16/2070 (<1)	0,84 [0,45; 1,56]	-0,001 [-0,01; 0,003]	bd
Wpływ na układ sercowo-naczyniowy	52	450/4151 (11)	224/2070 (11)	1,00 [0,85; 1,19]	0,0002 [-0,02; 0,02]	bd
Arytmia serca	52	153/4151 (4)	81/2070 (4)	0,94 [0,71; 1,24]	-0,002 [-0,01; 0,01]	bd
Niewydolność serca	52	138/4151 (3)	68/2070 (3)	1,01 [0,75; 1,36]	0,0004 [-0,01; 0,01]	bd
Krwotok do OUN i zdarzenia mózgowo-naczyniowe	52	41/4151 (<1)	11/2070 (<1)	1,87 [0,96; 3,64]	NNH = 219 [112; 4537]	bd
Nadciśnienie	52	113/4151 (3)	54/2070 (3)	1,04 [0,75; 1,45]	0,001 [-0,01; 0,01]	bd
Choroba niedokrwienna serca	52	80/4151 (2)	47/2070 (2)	0,85 [0,59; 1,22]	-0,003 [-0,01; 0,004]	bd
Wpływ na oko	52	55/4151 (1)	26/2070 (1)	1,06 [0,66; 1,69]	0,001 [-0,01; 0,01]	bd
Zmniejszona gęstość mineralna kości i towarzyszące złamania	52	98/4151 (2)	37/2070 (2)	1,33 [0,91; 1,95]	0,01 [-0,002; 0,01]	bd
Wpływ na gospodarkę potasową	52	34/4151 (<1)	8/2070 (<1)	2,13 [0,98; 4,61]	NNH = 231 [122; 2012]	bd
Obstrukcja żołądkowo-jelitowa	52	9/4151 (<1)	2/2070 (<1)	2,25 [0,49; 10,41]	0,001 [-0,001; 0,003]	bd
Hiperglikemia/cukrzyca (nowe przypadki)	52	152/4151 (4)	73/2070 (4)	1,04 [0,78; 1,38]	0,001 [-0,01; 0,01]	bd
Nadwrażliwość	52	196/4151 (5)	95/2070 (5)	1,03 [0,80; 1,32]	0,001 [-0,01; 0,01]	bd
Miejscowy wpływ sterydów	52	337/4151 (8)	108/2070 (5)	1,61 [1,28; 2,01]	NNH = 34 [23; 61]	bd
Zapalenie płuc	52	317/4151 (8)	97/2070 (5)	1,68 [1,33; 2,12]	NNH = 33 [23; 57]	bd
Zakażenia dolnych dróg oddechowych (bez zapalenia płuc)	52	200/4151 (5)	108/2070 (5)	0,92 [0,72; 1,17]	-0,004 [-0,02; 0,01]	bd
Drżenie	52	8/4151 (<1)	6/2070 (<1)	0,66 [0,23; 1,92]	-0,001 [-0,004; 0,002]	bd
Zatrzymanie moczu	52	8/4151 (<1)	9/2070 (<1)	0,44 [0,17; 1,15]	-0,002 [-0,01; 0,001]	bd

Tabela 42.
SAE szczegółowe w trakcie leczenia występujące z częstością $\geq 1\%$ dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs UMEC/VI (55/22) w badaniu IMPACT

SAE szczegółowe	OI [tyg.]	FF/UMEC/VI (92/55/22)	UMEC/VI (55/22)	FF/UMEC/VI vs UMEC/VI		P
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NN(T)(H) [95% CI]	
Pogorszenie POChP	52	443/4151 (11)	269/2070 (13)	0,80 [0,68; 0,94]	NNT = 44 [25; 168]	bd
Zapalenie płuc	52	184/4151 (4)	54/2070 (3)	1,73 [1,27; 2,36]	NNH = 54 [36; 111]	bd

8. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO METODĄ MTC

Porównanie pośrednie z dostosowaniem pomiędzy FF/UMEC/VI a komparatorami w populacji ogólnej przeprowadzono metodą MTC w zakresie punktów końcowych takich jak: zmiana t-FEV1, odsetek pacjentów ze zmianą t-FEV1 ≥ 100 ml, zmiana wyniku ogólnego SGRQ, odsetka pacjentów ze zmianą wyniku ogólnego SGRQ o ≥ 4 pkt, średnia roczna częstość zaostrzeń w stopniu co najmniej umiarkowanym, zmiana TDI, zapalenie płuc, utrata z badania, utrata z badania z powodu AE i zgony.

W odniesieniu do punktów końcowych takich jak utrata z badania, zgony i zapalenie płuc uzyskane wyniki cechowały się znaczną niepewnością. W przypadku zgonów oraz zapalenia płuc niepewność uzyskanych wyników związana jest z niewielką liczbą raportowanych zdarzeń w poszczególnych pracach uwzględnionych w porównaniu pośrednim, a to z kolei wynika z faktu, że żadne ze wspomnianych badań nie było ukierunkowane na ocenę zgonów czy zapalenia płuc. W przypadku utraty z badania niepewność uzyskanych wyników można tłumaczyć różnicami w długości okresu obserwacji, który w istotny sposób wpływa na ryzyko utraty z badania. Wobec stwierdzonej heterogeniczności pomiędzy badaniami oraz zbliżonej wartości parametru DIC, jako preferowany wskazano model *random*, który zakłada różnorodność między badaniami.

Wyniki porównania pośredniego zestawiono (Tabela 43) oraz opisano poniżej. Szczegółowe dane uwzględnione w porównaniu pośrednim, sieci przejść pomiędzy interwencjami oraz szczegółowe wyniki dla poszczególnych punktów końcowych zaprezentowano w aneksie (Rozdz. C.5, Rozdz. C.4).

FF/UMEC/VI vs BDP/FORM/BGLY

Wyniki porównania pośredniego wskazują, iż stosowanie FF/UMEC/VI w porównaniu do BDP/FORM/BGLY zapewnia pacjentom lepszą kontrolę czynności płuc wyrażoną wzrostem wartości parametru t-FEV1 oraz wzrostem odsetka pacjentów ze wzrostem t-FEV1 o ≥ 100 ml. W odniesieniu do pozostałych punktów końcowych analizowanych w ramach oceny skuteczności tj. zmiany wyniku ogólnego SGRQ, odsetka pacjentów ze zmianą wyniku ogólnego SGRQ ≥ 4 pkt, średniej rocznej częstości zaostrzeń w stopniu co najmniej umiarkowanym i zmiany wyniku TDI oraz w ramach oceny bezpieczeństwa – zapalenia płuc, utraty z badania, utraty z powodu AE i zgonów FF/UMEC/VI cechował się zbliżonym efektem w porównaniu do BDP/FORM/BGLY.

FF/UMEC/VI vs FP/SAL + TIO

Wyniki porównania pośredniego wskazują, iż FF/UMEC/VI cechuje się istotną statystycznie przewagą nad FP/SAL + TIO w zakresie kontroli czynności płuc wyrażonej wzrostem wartości t-FEV1. W zakresie pozostałych punktów końcowych, dla których możliwe było przeprowadzenie porównania tj. zmiany wyniku ogólnego SGRQ, zmiany wyniku TDI, zapalenia płuc, utraty z badania, utraty z powodu AE i zgonów nie stwierdzono różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami.

FF/UMEC/VI vs FP/SAL + BGLY

Wyniki porównania pośredniego wskazują, iż stosowanie FF/UMEC/VI w porównaniu z FP/SAL + BGLY wiązało się z istotnie statystycznym zwiększeniem wartości parametru t-FEV1. W przypadku zmiany wyniku ogólnego SGRQ, oraz punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa tj. zapalenia płuc, utraty ogółem, utraty z powodu AE oraz zgonów nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami.

FF/UMEC/VI vs BDP/FORM + TIO

Wyniki porównania pośredniego wskazują, iż terapia FF/UMEC/VI w porównaniu z BDP/FORM + TIO wykazuje istotną statystycznie przewagę w odniesieniu do punktów końcowych związanych z kontrolą czynności płuc tj. wzrostem wartości parametru t-FEV1 oraz odsetkiem pacjentów ze wzrostem t-FEV1 o ≥ 100 ml. W zakresie jakości życia oraz kontroli objawów choroby (zmiany wyniku ogólnego SGRQ, odsetka pacjentów ze zmianą wyniku ogólnego SGRQ ≥ 4 pkt oraz średnią roczną częstością zaostrzeń w stopniu co najmniej umiarkowanym) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. FF/UMEC/VI w porównaniu do BDP/FORM + TIO cechował się również podobnym profilem bezpieczeństwa – nie stwierdzono różnic w zakresie częstości występowania zapalenia płuc, utraty ogółem, utraty z powodu AE oraz zgonów.

FF/UMEC/VI vs BUD/FORM + TIO

Wyniki porównania pośredniego wskazują na znamienne statystycznie przewagę FF/UMEC/VI w zakresie czynności płuc (zmiany wartości t-FEV1). W przypadku parametrów oceniających jakość życia terapia FF/UMEC/VI cechowała się zbliżoną skutecznością co terapia BUD/FORM + TIO. W odniesieniu do profilu bezpieczeństwa – utraty ogółem, utraty z powodu AE oraz zgonów – nie odnotowano różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami.

Tabela 43.
Wyniki porównania pośredniego FF/UMEC/VI z komparatorami metodą MTC

Punkt końcowy	Oceniany parametr	Model	FF/UMEC/VI vs BDP/FORM/BGLY	FF/UMEC/VI vs FP/SAL+TIO	FF/UMEC/VI vs FP/SAL+BGLY	FF/UMEC/VI vs BDP/FORM+TIO	FF/UMEC/VI vs BUD/FORM+TIO
Czynność płuc							
Zmiana t-FEV1	WMD [95% CI]	FIXED	0,08 [0,05; 0,11]	0,08 [0,05; 0,11]	0,07 [0,03; 0,1]	0,08 [0,04; 0,12]	0,08 [0,05; 0,12]
Odsetek pacjentów ze wzrostem t-FEV1 o ≥ 100 ml	OR [95% CI]	FIXED	1,73 [1,33; 2,25]	bd	bd	1,72 [1,27; 2,31]	bd
Jakość życia							
Zmiana wyniku ogólnego SGRQ	WMD [95% CI]	FIXED	-0,17 [-1,52; 1,19]	1,44 [-0,87; 3,74]	0,34 [-1,96; 2,64]	0,87 [-0,91; 2,65]	0,12 [-1,92; 2,15]
Odsetek pacjentów ze spadkiem wyniku ogólnego SGRQ o ≥ 4 pkt.	OR [95% CI]	FIXED	1,02 [0,82; 1,28]	bd	bd	1,02 [0,78; 1,35]	0,87 [0,59; 1,27]
Kontrola objawów choroby							
Średnia roczna częstość zaostrzeń w stopniu \geq umiarkowanym	Rate ratio [95% CI]	FIXED	0,93 [0,64; 1,38]	bd	bd	0,93 [0,62; 1,41]	bd
Zmiana wyniku ogólnego w ocenie TDI	WMD [95% CI]	FIXED	-0,39 [-1,23; 0,45]	0,23 [-0,76; 1,22]	bd	bd	bd
Bezpieczeństwo							
Zapalenie płuc	OR [95% CI]	FIXED	1,45 [0,43; 4,64]	0,86 [0,08; 9,39]	18,33 [0,38; 187906,35]	1,59 [0,41; 6,02]	bd
Utrata ogółem	OR [95% CI]	RANDOM	1,23 [0,8; 1,82]	1,6 [0,93; 2,74]	1,79 [0,93; 3,36]	1,41 [0,82; 2,44]	0,87 [0,5; 1,49]
Utrata z powodu AE	OR [95% CI]	FIXED	1,21 [0,67; 2,18]	1,12 [0,52; 2,44]	1,23 [0,54; 2,84]	2,13 [0,79; 6,95]	1,19 [0,44; 3,31]
Zgony	OR [95% CI]	FIXED	0,92 [0,32; 2,65]	0,43 [0,09; 1,96]	7,02 [0,16; 38082,18]	1,15 [0,33; 4,14]	1,4 [0,23; 10,76]

Kolorem zielonym oznaczono istotną statystycznie przewagę FF/UMEC/VI; kolorem niebieskim brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami; kolorem czerwonym zaznaczono istotną przewagę komparatora

9. OCENA INHALATORA ELLIPTA®

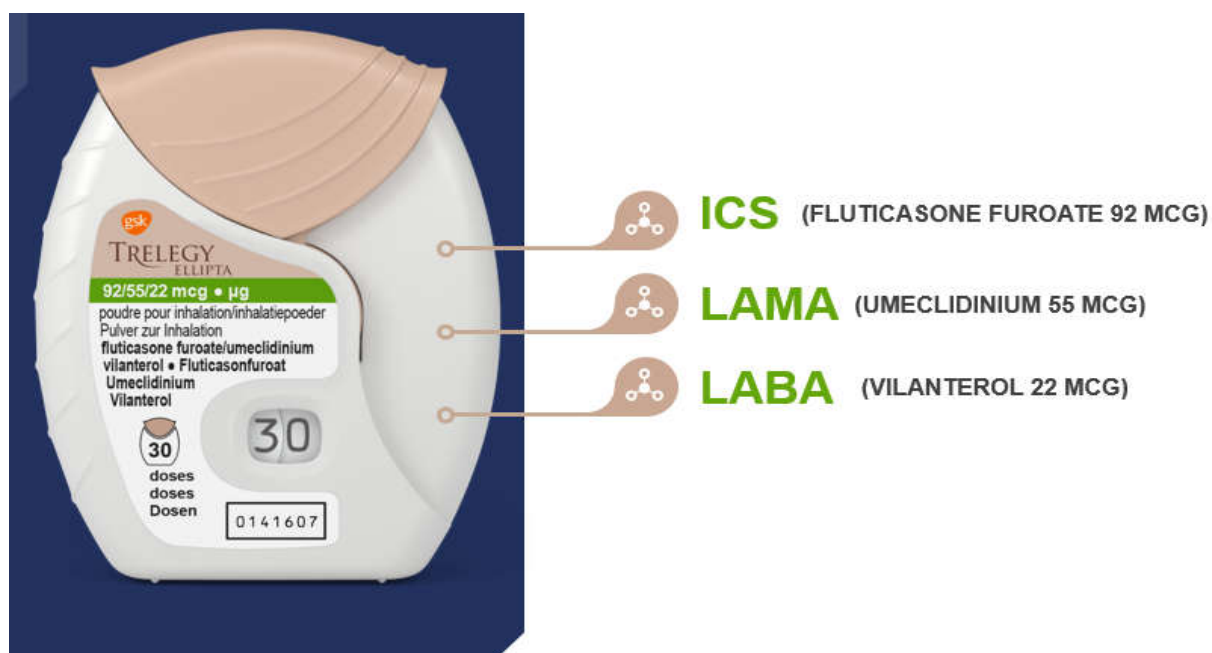
W toku przeszukania baz informacji medycznej nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych odzwierciedlających skuteczność i bezpieczeństwo leku w warunkach rutynowej praktyki klinicznej. Mając na uwadze fakt, iż prawidłowe użycie inhalatora jest nieodzownym elementem skutecznej terapii POChP, wyniki analizy klinicznej uzupełniono o dane z badań, w których dokonywano oceny percepcji inhalatora Ellipta® przez pacjentów.

Odnaleziono 6 prac dotyczących oceny inhalatora Ellipta® przez pacjentów z POChP (Lipson 2017 [14], van der Palen 2016 [84], Riley 2013 [85], Svendsater 2013 [86], Decramer 2014 [53], Maleki-Yazdi 2014 [51]). W ramach wszystkich prac uwzględniano chorych uczestniczących w badaniach RCT, w których za pomocą inhalatora Ellipta® podawano różne substancje lecznicze, w tym m.in. FF/UMEC/VI, UMEC/VI, FF/VI, UMEC, VI, FF, PLC. We wspomnianych pracach analizowano doświadczenia pacjentów w zakresie stopnia zadowolenia z inhalatora Ellipta®, poprawności jego użycia oraz preferencji w porównaniu z alternatywnymi inhalatorami (Tabela 44).

Tabela 44.
Charakterystyka badań dotyczących oceny inhalatora Ellipta® przez pacjentów z POChP

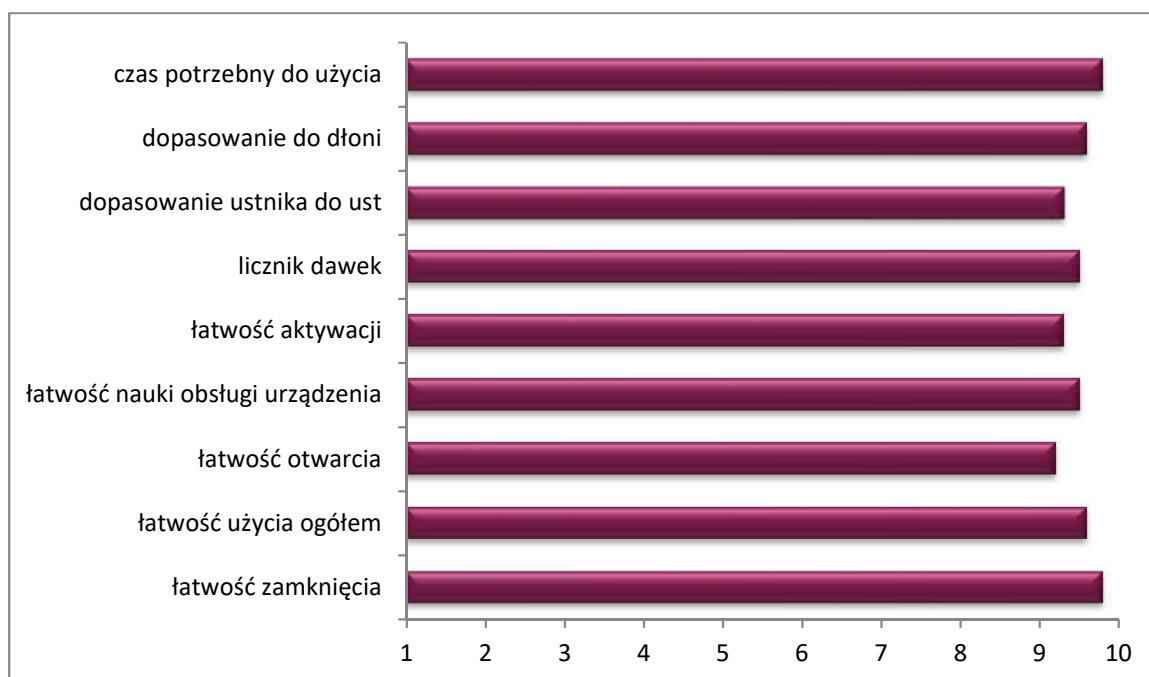
Publikacja	N	Badania	Ocena inhalatora	Poprawność użycia	Preferencje pacjentów
Lipson 2017	1173	FULFIL	-	-	✓
van der Palen 2016	567	van der Palen 2016a (NCT02184624)	-	✓	✓
Svendsater 2013	42	Kerwin 2013 (HZC112206), Martinez 2013 (HZC112207), Dransfield 2013a (HZC102871), Dransfield 2013b (HZC102970)	✓	-	✓
Riley 2013	655	Maltais 2014a (DB2114417), Maltais 2014b (DB214418)	✓	✓	-
Decramer 2014	1632	Decramer 2014a (DB2113360), Decramer 2014b (DB2113374)	-	-	✓
Maleki-Yazdi 2014	875	Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)	-	-	✓

Rysunek 5.
Trelegy® Ellipta®



Ocena inhalatora

W ramach badania Svendsater 2013 z każdym z pacjentów przeprowadzono pogłębiony wywiad oraz poproszono o przeprowadzenie oceny 9 cech inhalatora Ellipta® związanych z łatwością jego użycia. Oceny dokonywano w skali 1–10 pkt, gdzie 10 pkt oznaczało najlepszy wynik. Stopień zadowolenia z inhalatora był bardzo wysoki. Dla każdego z analizowanych aspektów średni wynik w ocenie pacjentów z POChP (N = 42) przekraczał 9 pkt. Szczegółowe wyniki oceny chorych przedstawia Wykres 3.

Wykres 3.**Ocena inhalatora Ellipta® w populacji pacjentów z POChP na podstawie badania Svedsater 2013**

W pracy Riley 2013 oceniano wygodę użycia inhalatora Ellipta® oraz zdolność do określenia liczby dawek leku pozostających w podajniku. Pacjenci opisywali cechy inhalatora za pomocą jednej z 5 możliwych odpowiedzi: bardzo łatwe, łatwe, normalne, trudne, bardzo trudne. Użycie inhalatora oraz określenie liczby dawek leku pozostających w inhalatorze zostało ocenione jako łatwe lub bardzo łatwe przez 99% pacjentów z POChP. Szczegółowe wyniki przedstawia Tabela 45.

Tabela 45.**Ocena inhalatora Ellipta® w populacji pacjentów z POChP na podstawie badania Riley 2013**

Punkt końcowy	Jak oceniasz łatwość użycia inhalatora? [n/N (%)]	Jak oceniasz łatwość określenia liczby dawek leku, które pozostają w inhalatorze? [n/N (%)]
Bardzo łatwe	433/587 (74)	471/587 (80)
Łatwe	147/587 (25)	111/587 (19)
Normalne	6/587 (1)	3/587 (1)
Trudne	1/587 (<1)	1/587 (<1)
Bardzo trudne	0/587 (0)	0/587 (0)

Poprawność użycia inhalatora Ellipta®

W badaniu van der Palen 2016 poprawność użycia inhalatora Ellipta® oceniano na podstawie odsetka pacjentów z co najmniej jednym krytycznym błędem lub co najmniej jednym dowolnym błędem popełnianym podczas inhalacji inhalatorem Ellipta® lub innymi urządzeniami (DISCUS®/Accuhaler®, MDI, Turbuhaler®, Handihaler®, Breezhaler®) po zapoznaniu się z treścią ulotki przeznaczonej dla

pacjenta. Błędy w użyciu inhalatorów oceniane były przez przeszkoloną pielęgniarkę. Wśród pacjentów z POChP odnotowano zarówno istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentów z ≥ 1 krytycznym błędem (definiowanym m.in. jako błąd użycia skutkujący inhalacją znacznie mniejszej, minimalnej lub zerowej ilości substancji czynnej) podczas obsługi inhalatora Ellipta® (Wykres 4, Tabela 46) jak również odsetek pacjentów z ≥ 1 dowolnym błędem (Tabela 46) w porównaniu z pozostałymi inhalatorami. Do najczęściej popełnianych krytycznych błędów wśród pacjentów należało:

- wydech powietrza bezpośrednio do ustnika w przypadku inhalatora Ellipta® (5%),
- niekompletne przesunięcie dźwigni w inhalatorze DISCUS® (33%),
- niewłaściwa koordynacja pomiędzy uwolnieniem dawki a wdechem w przypadku inhalatora MDI (43%),
- niekompletne przesunięcie pokrętła w inhalatorze Turbuhaler® (29%),
- brak „furkotania” kapsułki w przypadku inhalatora Handihaler® i Breezhaler®. (36%/43%).

W pracy Riley 2013 poprawność użycia inhalatora przez pacjentów oceniano na początku badania oraz po upływie 6 tygodni. Na początku badania 98% chorych poprawnie zastosowało inhalator, a po 6 tygodniach badania odsetek ten wynosił 99%. Szczegółowe wyniki badania przedstawia Tabela 47.

Wykres 4.

Odsetek pacjentów z co najmniej jednym krytycznym błędem w obsłudze inhalatora wśród pacjentów z POChP na podstawie badania van der Palen 2016

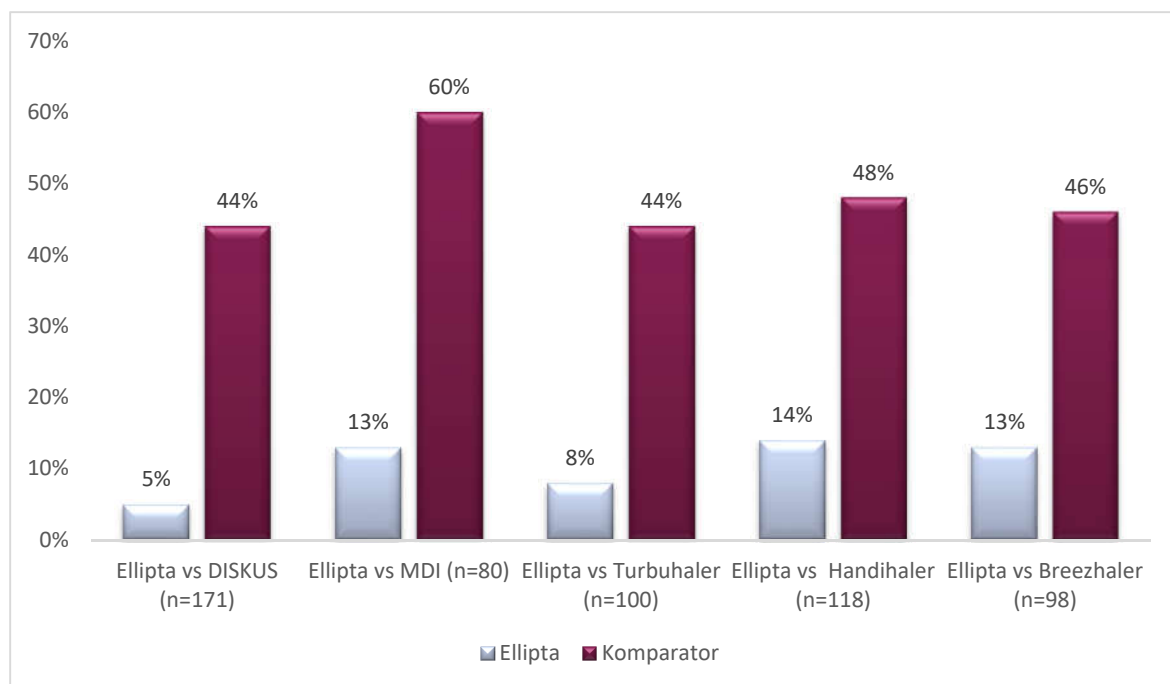


Tabela 46.
Poprawność użycia inhalatora Ellipta® w populacji pacjentów z POChP na podstawie badania van der Palen 2016

Inhalator	Błędy krytyczne n/N (%)	Błędy ogółem n/N (%)
Ellipta® vs DISKUS	9/171 (5) vs 75/171 (44) p<0,001	52/171 (30) vs 112/171 (65) p<0,001
Ellipta® vs MDI	10/80 (13) vs 48/80 (60) p<0,001	25/80 (31) vs 68/80 (85) p<0,001
Ellipta® vs Turbuhaler®	8/100 (8) vs 44/100 (44) p<0,001	31/100 (31) vs 71/100 (71) p<0,001
Ellipta® vs Handihaler®	17/118 (14) vs 57/118 (48) p<0,001	51/118 (43) vs 73/118 (62) p<0,001
Ellipta® vs Breezhaler®	13/98 (13) vs 45/98 (46) p<0,001	30/98 (31) vs 55/98 (56) p<0,001

Tabela 47.
Poprawność użycia inhalatora Ellipta® w populacji pacjentów z POChP na podstawie badania Riley 2013

Punkt końcowy	n/N (%)	
	Rozpoczęcie badania	6. tydzień ^a
Poprawne użycie inhalatora	618/632 (98)	580/587 (99)
Niepoprawne użycie inhalatora	14/632 (2)	6/587 (1)

a) Brak danych dla jednego pacjenta.

Rysunek 6.
Sposób użycia inhalatora Ellipta®



Preferencje pacjentów względem innych inhalatorów

W badaniu FULFIL ocenę inhalatora przeprowadzono przy użyciu kwestionariusza CIPQ (*COPD Inhaler Preference Questionnaire*). Zdecydowana większość pacjentów preferowała użycie inhalatora typu Ellipta® zamiast inhalatora typu Turbuhaler®, w każdej z ocenianych domen: liczby kroków, czasu oraz łatwości użycia (77% vs 23%) (Tabela 48).

W badaniu van der Palen 2016 zdecydowana większość pacjentów oceniała inhalator Ellipta® jako bardzo łatwy lub łatwy w użyciu w porównaniu z innymi inhalatorami – DISKUS® (97% vs 60%), MDI (92% vs 44%), Turbuhaler® (96% vs 55%), Handihaler® (98% vs 38%), Breezhaler® (94% vs 55%). Łatwość użycia inhalatora Ellipta® wśród znacznej ilości pacjentów uzasadniona była obecnością licznika dawek oraz łatwością przygotowania, trzymania i użycia inhalatora. W odniesieniu do ogólnej preferencji urządzenia inhalator Ellipta® również wykazał przewagę nad pozostałymi inhalatorami wśród pacjentów z POChP (Wykres 5). Przewaga inhalatora Ellipta® zauważalna była szczególnie w liczbie kroków użycia, czasie użycia, liczniku dawek, wygodzie ustnika oraz łatwości otwierania inhalatora.

W pracy Svedsater 2013 pacjenci stosujący w ramach badania klinicznego inhalator Ellipta® zostali poproszeni o określenie swoich preferencji dotyczących rodzaju inhalatora w porównaniu z aktualnie używanym przez nich inhalatorem (po zakończeniu badań klinicznych z wykorzystaniem inhalatora Ellipta® pacjenci powrócili do stosowania leków podawanych za pomocą innych inhalatorów dostępnych na rynku). Niemal 90% z POChP wskazało jako preferowany inhalator Ellipta® (Tabela 49). W uzasadnieniu decyzji podawano najczęściej:

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

Z kolei w pracach Decramer 2014 oraz Maleki-Yazdi 2014 przedstawiono wyniki badania ankietowego, w którym pacjenci deklarowali preferowany inhalator w trzech aspektach stosowania: liczby etapów koniecznych do przyjęcia dawki leku, ilości czasu potrzebnego do przyjęcia dawki leku oraz łatwości użycia inhalatora. 4-krotnie więcej pacjentów przedkładała inhalator Ellipta® nad inhalator HandiHaler® we wszystkich ocenianych aspektach. Wyniki były spójne, niezależnie od tego, który z inhalatorów zawierał substancję aktywną (Tabela 50).

Tabela 48.
Preferencje inhalatora dla porównania inhalatorów Ellipta® vs Turbuhaler® w badaniu FULFIL

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Ellipta®	Turbuhaler®	p†
		n/N (%)	n/N (%)	
Liczba kroków użycia	24	869/1131 (77)	262/1131 (23)	<0,01
Czas użycia	24	853/1114 (77)	261/1114 (23)	<0,01
Łatwość użycia	24	906/1173 (77)	267/1173 (23)	<0,01

† – wartość raportowana przez autorów badania.

Wykres 5.

Odsetek pacjentów preferujących inhalator Ellipta® względem innych inhalatorów wśród pacjentów z POChP na podstawie badania van der Palen 2016

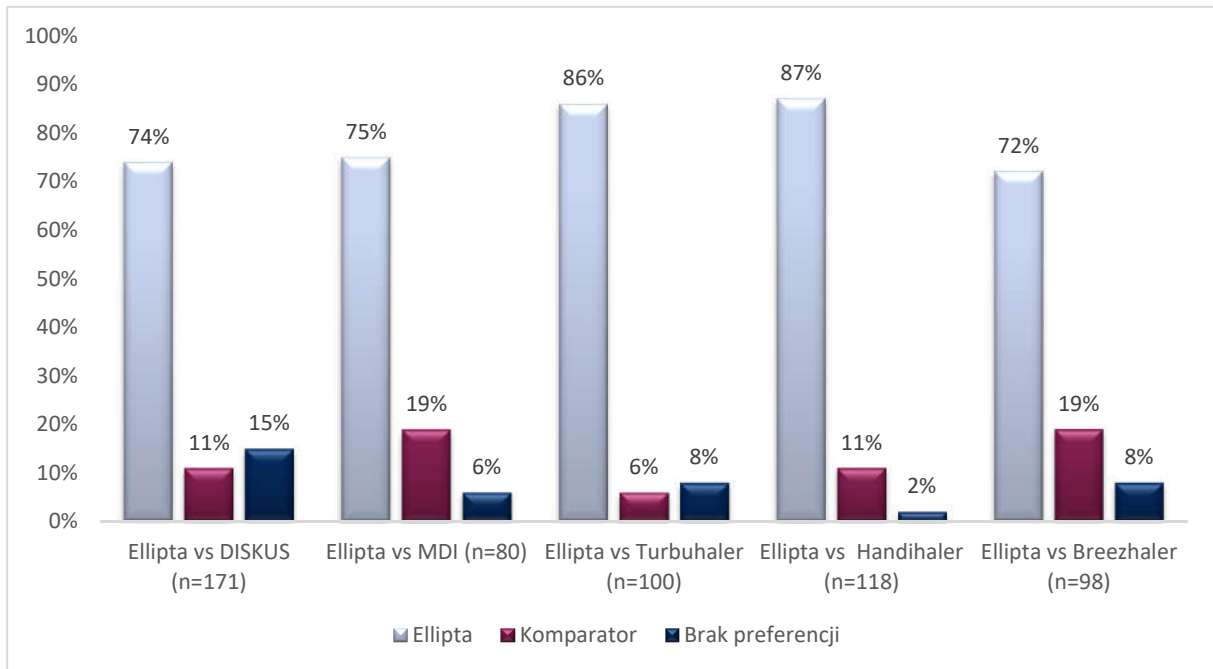


Tabela 49.

Odsetek pacjentów preferujących inhalator Ellipta® względem innych inhalatorów na podstawie pracy Svendsater 2013

Inhalator referencyjny	n/N (%)
Diskus®	18/21 (86)
MDI/HFA	17/20 (85)
HandiHaler®	19/20 (95)
Razem	54/61 (89)

Tabela 50.

Odsetek pacjentów preferujących inhalator Ellipta® względem innych inhalatorów na podstawie prac Decramer 2014 oraz Maleki-Yazdi 2014.

Punkt końcowy		Pacjenci stosujący inhalator HandiHaler® z substancją aktywną*	Pacjenci stosujący inhalator Ellipta® z substancją aktywną*	Razem
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Preferowany pod względem liczby etapów potrzebnych do przyjęcia dawki leku	Ellipta®	497/838 (59)	976/1669 (58)	1473/2507 (59)
	HandiHaler®	133/838 (16)	279/1669 (17)	412/2507 (16)
	brak preferencji	208/838 (25)	414/1669 (25)	622/2507 (25)
Preferowany pod względem ilości czasu potrzebnego do przyjęcia dawki leku	Ellipta®	524/838 (63)	1019/1669 (61)	1543/2507 (62)
	HandiHaler®	103/838 (12)	246/1669 (15)	349/2507 (14)
	brak preferencji	211/838 (25)	404/1669 (24)	615/2507 (25)
Preferowany pod względem	Ellipta®	516/838 (62)	1043/1669 (62)	1559/2507 (62)

Punkt końcowy		Pacjenci stosujący inhalator HandiHaler® z substancją aktywną*	Pacjenci stosujący inhalator Ellipta® z substancją aktywną*	Razem
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
łatwości użycia	HandiHaler®	114/838 (14)	260/1669 (16)	374/2507 (15)
	brak preferencji	208/838 (25)	366/1669 (22)	574/2507 (23)

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

Podsumowanie

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

10. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

W niniejszym rozdziale dokonano poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa preparatów:

- ICS/LABA + LAMA:
 - FP/SAL + TIO
 - FP/SAL + BGLY
 - BDP/FORM + TIO
 - BUD/FORM + TIO
- ICS/LAMA/LABA:
 - BDP/FORM/BGLY (348/20/44 µg)
- LAMA/LABA:
 - UMEC/VI (55/22 µg)
- ICS/LABA:
 - BUD/FORM (640/18 µg)

W tym celu przeszukano strony internetowe urzędów i agencji ds. leków:

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

W toku przeszukania stron internetowych ww. agencji nie uwzględniono zarchiwizowanych komunikatów bezpieczeństwa. W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa dokonano analizy ostrzeżeń i środków ostrożności zawartych w charakterystykach poszczególnych produktów leczniczych. Ostatniego przeszukania dokonano 9 kwietnia 2018 r.

10.1. Alerty bezpieczeństwa

W wyniku przeszukania stron internetowych agencji i urzędów zidentyfikowano łącznie 8 dokumentów, w tym:

- 4 komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania ICS/LABA [87–90],
- 3 komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania preparatów LAMA (TIO) [91–93],
- 1 komunikat dotyczący bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających ICS [94].

Na stronach agencji urzędów URPL, EMA, FDA i MHRA nie odnaleziono żadnych alertów bezpieczeństwa dla preparatów ICS/LAMA/LABA (FF/UMEC/VI, BDP/FORM/BGLY) oraz LAMA/LABA (UMEC/VI).

ICS/LABA

W komunikacie MHRA z października 2007 informowano o zwiększonym ryzyku występowania zapalenia płuc u pacjentów z POChP leczonych ICS w skojarzeniu z LABA. Powyższy wniosek sformułowano na podstawie wyników badania TORCH (*TOwards a Revolution in COPD Health*), w którym obserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia płuc u pacjentów leczonych FP/SAL (preparat Seretide® Accuhaler®) względem PLC. Ponadto na podstawie wspomnianego badania raportowano zwiększoną częstość hospitalizacji z powodu zapalenia płuc u pacjentów z POChP leczonych terapiami zawierającymi ICS. W związku z powyższym MHRA zaleciła fachowemu personelowi medycznemu, aby pacjenci z POChP stosujący ICS byli monitorowani pod kątem wystąpienia zapalenia płuc oraz innych zakażeń dróg oddechowych, a w przypadku ich wystąpienia dalsze leczenie terapiami zawierającymi ICS powinno zostać ponownie rozważone [88].

W komunikacie MHRA z lipca 2008 r. instruowano fachowy personel medyczny o konieczności stosowania spejsera kompatybilnego z inhalatorami u pacjentów leczonych ICS/LABA, u których zdecydowano się na zastosowanie takiego rozwiązania [89].

W komunikacie z lipca 2009 r. MHRA zwracało uwagę, iż terapia zawierająca ICS powinna być wdrażana wyłącznie w wypadku progresji POChP do stadium ciężkiego, zgodnie z ówczesnymi wytycznymi oraz że ICS nie powinien być stosowany w monoterapii, jak również przypomniano o zwiększonym ryzyku występowania zapalenia płuc podczas terapii zawierającej ICS [90].

W najnowszym komunikacie MHRA z lutego 2018 r. informowano o wycofaniu ze sprzedaży i konieczności zwrotu preparatu Seretide® Accuhaler® (FP/SAL) o numerze serii 5K8W z powodu nieprawidłowej produkcji preparatu, skutkującą zmniejszeniem dawki dostarczonej substancji czynnych [87].

LAMA

W komunikacie MHRA z listopada 2010 r. informowano o nieznacznym zwiększeniu śmiertelności niezależnie od przyczyny (*all-cause mortality*) u pacjentów z POChP, stosujących produkt leczniczy Spiriva® Respimat® (tiotropium) oraz jej zmniejszeniu u pacjentów stosujących produkt leczniczy Spiriva® Handihaler® (tiotropium) względem pacjentów leczonych PLC. Przyczyny wyjaśniające powyższą rozbieżność pozostają niejasne. Ponadto w ww. komunikacie zalecono szczególną ostrożność podczas stosowania preparatu Spiriva® Respimat® u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca oraz przypomniano o konieczności nie przekraczania zalecanej dawki dobowej, wynoszącej 10 µg (dawka dostarczana) w przypadku preparatu Spiriva Handihaler® i 2 x 2,5 µg w przypadku preparatu Spiriva® Respimat® [91].

W aktualizacji ww. komunikatu z lutego 2015 r. MHRA na podstawie wyników badania TIOSPIR poinformowała o braku różnic pomiędzy preparatami Spiriva® Handihaler® oraz Spiriva® Respimat® w odniesieniu do śmiertelności pacjentów populacji ogólnej, jak i pacjentów z arytmia serca w wywiadzie. W świetle wyników badania TIOSPIR oraz innych badań klinicznych charakterystyki

produktów leczniczych zawierających tiotropium zostały uzupełnione o ostrzeżenia dotyczące jego stosowania w populacji pacjentów z zaburzeniami rytmu serca [92].

W grudniu 2016 r. URPL skierowała komunikat do fachowych pracowników służby zdrowia dotyczący minimalizacji ryzyka błędów medycznych związanych ze stosowaniem nowego produktu leczniczego, zawierającego tiotropium – Braltus®. Przyczyną potencjalnego ryzyka błędu może być niezrozumienie przez lekarzy instrukcji dawkowania preparatu Braltus®, co wynika z odmiennego sposobu raportowania dawki niż w przypadku innego produktu leczniczego zawierających tiotropium – Spiriva® Handihaler®. W komunikacie podkreślono, iż niezależnie od raportowanej dawki odmierzonej, obydwie preparaty zapewniają pacjentom taką samą dawkę dostarczoną i posiadają taki sam schemat dawkowania [93].

Produkty zawierające ICS przeznaczone do leczenia POChP

W komunikacie z marca 2016 r. komitet działający przy EMA (PRAC – *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) potwierdził, iż pacjenci z POChP leczeni preparatami zawierającymi ICS charakteryzują się zwiększonym ryzykiem wystąpienia zapalenia płuc. Jednakże, w opinii komitetu korzyści wynikające z terapii ICS przewyższają ryzyko związane z leczeniem. Dodatkowo, nie wykazano różnicy w częstości występowania zapalenia płuc pomiędzy poszczególnymi produktami zawierającymi ICS, w związku z czym uznaje się zapalenie płuc za powszechne i akceptowalne działanie niepożądane całej grupy leków zawierających ICS [94].

10.2. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych

W tabeli poniżej zebrano specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w aktualnych Charakterystykach Produktów Leczniczych dla preparatów złożonych: ICS/LAMA/LABA (FF/UMEC/VI, BDP/FORM/BGLY), ICS/LABA (FP/SAL, BUD/FORM, BDP/FORM) + LAMA (TIO, BGLY) i LABA/LAMA (UMEC/VI).

Tabela 51.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
<p>FF/UMEC/VI (Trelegy® Eliipta®, Elebrato® Eliipta®) [95, 96]</p>	<p style="text-align: center;"><u>ICS/LAMA/LABA</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Nie należy stosować FF/UMEC/VI u pacjentów z astmą</u> • <u>Nie należy stosować FF/UMEC/VI w leczeniu ostrych epizodów skurczu oskrzeli lub w zaostrzeniu POChP</u> • <u>Ryzyko zwiększenia nasilenia choroby:</u> w przypadku konieczności zwiększenia częstości stosowania krótko działających leków rozszerzających oskrzela, należy przeprowadzić ponowną ocenę stanu zdrowia oraz zweryfikować sposób leczenia POChP, nie należy przerywać leczenia bez nadzoru lekarza • <u>Ryzyko wystąpienia paradoksalnego skurczu oskrzeli:</u> w przypadku jego wystąpienia należy przerwać leczenie FF/UMEC/VI, ocenić stan pacjenta i w razie konieczności zastosować inne leczenie • <u>Ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności układu krążenia,</u> w tym zaburzeń rytmu serca (np. migotania przedsionków, tachykardii), stąd należy zachować ostrożność stosowania FF/UMEC/VI u pacjentów z niestabilną lub zagrażającą życiu chorobą układu krążenia • <u>Ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów,</u> zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami wątroby oraz u pacjentów leczonych długotrwale wysokimi dawkami • <u>Ryzyko wystąpienia zaburzeń widzenia,</u> w tym m.in. zaćmy, jaskry, chorioretinopatii surowiczej, wynikającej z długotrwałego stosowania ogólnoustrojowego i miejscowego kortykosteroidów • <u>Należy zachować ostrożność podczas stosowania FF/UMEC/VI u pacjentów z napadami drgawkowymi, tyreotoksykozą, u pacjentów szczególnie wrażliwych na działanie agonistów receptora β₂-adrenergicznego, z gruźlicą oraz z przewlekłymi lub nieleczonymi zakażeniami</u> • <u>Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania FF/UMEC/VI u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesaczenia lub z zatrzymaniem moczu:</u> w przypadku wystąpienia objawów należy przerwać leczenie FF/UMEC/VI • <u>Ryzyko wystąpienia zapalenia płuc,</u> w tym zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji, szczególnie u osób palących, w starszym wieku, z niskim wskaźnikiem BMI lub ciężką postacią POChP • <u>Ryzyko wystąpienia hipokaliemii:</u> należy zachować ostrożność w przypadku równoczesnego stosowania innych preparatów mogących powodować hipokaliemię • <u>Ryzyko wystąpienia hiperglikemii:</u> zaleca się dokładnie kontrolować stężenie glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą
<p>BDP/FORM/BGLY (Trimbrow®) [97]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Nie należy stosować BDP/FORM/BGLY w leczeniu ostrych epizodów skurczu oskrzeli lub w leczeniu ostrego zaostrzenia POChP</u> • <u>Ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości,</u> w przypadku wystąpienia reakcji alergicznych, w tym obrzęku naczynioruchowego, pokrzywki lub wysypki należy przerwać leczenie BDP/FORM/BGLY i rozpocząć leczenie alternatywne • <u>Ryzyko wystąpienia paradoksalnego skurczu oskrzeli,</u> w przypadku jego wystąpienia należy zastosować szybko działający lek rozszerzający oskrzela, przerwać leczenie BDP/FORM/BGLY i ocenić stan pacjenta, a w razie konieczności rozpocząć leczenie alternatywne • <u>Ryzyko zwiększenia nasilenia choroby:</u> w przypadku konieczności zwiększenia częstości stosowania krótko działających leków rozszerzających oskrzela, należy przeprowadzić ponowną ocenę stanu zdrowia oraz zweryfikować sposób leczenia POChP, nie należy przerywać leczenia bez nadzoru lekarza • <u>Ryzyko wpływu na układ krążenia:</u> należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania BDP/FORM/BGLY u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca (zwłaszcza z blokiem przedsionkowo-komorowym stopnia III i tachyarytmią), idiopatycznym podzastawkowym zwężeniem aorty, kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory, ciężką chorobą serca, okluzyjnymi chorobami naczyniowymi, nadciśnieniem tętniczym i tętniakiem, ze stwierdzonym lub podejrzanym wydłużeniem odstępu QTc • <u>Ryzyko zaburzeń rytmu serca podczas znieczulenia środkami halogenowymi:</u> należy upewnić się, iż pacjenci nie przyjmowali BDP/FORM/BGLY przez co najmniej 12 h przed rozpoczęciem znieczulenia • <u>Należy zachować ostrożność podczas stosowania BDP/FORM/BGLY u pacjentów z tyreotoksykozą, cukrzycą, guzem chromochłonny i nieleczoną hipokaliemią</u> • <u>Ryzyko wystąpienia zapalenia płuc,</u> w tym zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji, szczególnie u osób palących, w starszym wieku, z niskim wskaźnikiem BMI lub

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
	<p>ciężką postacią POChP</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga, objawów odpowiadających zespołowi Cushinga, zahamowania czynności kory nadnerczy, opóźnienia wzrostu, zmniejszenia gęstości mineralnej kości, zaćmy, jaskry, zaburzeń psychicznych lub zmian w zachowaniu w tym: nadaktywności psychoruchowej, zaburzeń snu, lęku, depresji, agresji; należy zachować ostrożność podczas stosowania BDP/FORM/BGLY u pacjentów z gruźlicą, zakażeniami grzybicznymi i wirusowymi dróg oddechowych • Ryzyko wystąpienia hipokaliemii, należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania BDP/FORM/BGLY u pacjentów z ciężką postacią POChP i u pacjentów stosujących doraźnie ki ka leków rozszerzających oskrzela oraz innych leków mogących powodować hipokaliemię; zaleca się kontrolowanie potasu we krwi • Ryzyko wystąpienia hiperglikemii, zaleca się kontrolowanie stężenia glukozy we krwi • Ryzyko wystąpienia działania przeciwocholinergicznego, należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania BDP/FORM/BGLY u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania, rozrostem gruczołu krokowego lub z zatrzymaniem moczu: w razie wystąpienia objawów należy przerwać leczenie; nie zaleca się stosowania BDP/FORM/BGLY z innymi preparatami przeciwocholinergicznymi • U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ciężkimi zaburzeniami wątroby, BDP/FORM/BGLY należy stosować wyłącznie gdy przewidywane korzyści <u>przeważają nad możliwym ryzykiem</u> • Zaleca się płukanie jamy ustnej i gardła wodą bez jej połknięcia lub wyszczotkowanie zębów po inhalacji BDP/FORM/BGLY w celu zapobiegania zakażeniom jamy ustnej i gardła
	<p style="text-align: center;">LAMA/LABA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie należy stosować UMEC/VI u pacjentów z astmą • Ryzyko wystąpienia paradoksalnego skurczu oskrzeli, w tym zagrażającego życiu, w przypadku jego wystąpienia należy natychmiast przerwać stosowanie leku, a w razie konieczności zastosować inne leczenie • Nie należy stosować UMEC/VI u pacjentów z ostrymi epizodami skurczu oskrzeli • Ryzyko nasilenia (pogorszenia kontroli) choroby, objawiającego się zwiększeniem ilości stosowanych krótko działających leków rozszerzających oskrzela; w przypadku pogorszenia należy przeprowadzić ponowną ocenę pacjenta i zweryfikować sposób leczenia • Ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności układu sercowo-naczyniowego, takich jak: zaburzenie rytmu serca, np. migotanie przedsionków i tachykardia; zaleca się ostrożność podczas stosowania leku u pacjentów z ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego • Należy zachować ostrożność podczas stosowania UMEC/VI u pacjentów z zatrzymaniem moczu lub jaskrą z wąskim kątem przesączania • Ryzyko wystąpienia hipokaliemii, mogącej potencjalnie wywołać działania niepożądane układu sercowo-naczyniowego; zmniejszenie stężenia potasu jest zwykle przemijające i nie wymaga uzupełnienia; należy zachować ostrożność podczas stosowania UMEC/VI wraz z innymi produktami leczniczymi, które mogą wywołać hipokaliemię • Ryzyko wystąpienia hiperglikemii o charakterze przemijającym: u pacjentów z cukrzycą stosujących UMEC/VI należy kontrolować stężenie glukozy w osoczu • Należy zachować ostrożnie stosować podczas stosowania UMEC/VI u pacjentów z napadami drgawkowymi lub tyreotoksykozą oraz wrażliwych na działanie agonistów receptora β_2-adrenergicznego
<p style="text-align: center;">UMEC/VI (Anoro® Eliipta®, Laventair® Eliipta®) [98, 99]</p>	<p style="text-align: center;">ICS/LABA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko zaostrzenia choroby w przypadku nagłego przerwania leczenia: dawkę produktu należy zmniejszać stopniowo, pod kontrolą lekarza • Należy zachować ostrożność podczas stosowania FP/SAL u pacjentów z gruźlicą płuc oraz grzybiczymi, wirusowymi lub innego rodzaju infekcjami dróg oddechowych • Ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca, m.in. częstoskurczu nadkomorowego, skurczów dodatkowych, migotania przedsionków oraz zmniejszenia stężenia potasu we krwi w przypadku stosowania FP/SAL w wysokich dawkach; zaleca się ostrożność podczas stosowania preparatu u pacjentów z zaburzeniami układu krążenia, zaburzeniami serca, z cukrzycą, nadczynnością tarczycy, nieleczoną hipokaliemią i pacjentów ze skłonnością do małego stężenia potasu we krwi

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
<p>Salmeson®, Salmex®, Seretide®, Seretide® Dysk® [100–107, 4, 108]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Ryzyko wystąpienia hiperglikemii</u>: zaleca się ostrożność podczas stosowania preparatu u pacjentów z cukrzycą • <u>Ryzyko wystąpienia paradoksalnego skurczu oskrzeli</u> wraz z nasilającym się świszczącym oddechem bezpośrednio po zastosowaniu preparatu FP/SAL; w przypadku jego wystąpienia należy niezwłocznie przerwać podawanie preparatu, ocenić stan pacjenta i w razie konieczności zastosować inne leczenie • <u>Ryzyko wystąpienia drżenia, kołatania serca i bólu głowy</u> • <u>Ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych typowych dla kortykosteroidów</u>, w tym: zespołu Cushinga, cech wyglądu zewnętrznego charakterystycznego dla zespołu Cushinga, zahamowania czynności kory nadnerczy, zmniejszenia gęstości mineralnej kości, zaćmy, jaskry, objawów psychicznych, zmiany zachowania (w tym pobudzenia psychoruchowego, zaburzeń snu, niepokoju, depresji lub agresji); zalecana jest regularna kontrola stanu pacjenta i zmniejszanie dawki ICS do najmniejszej zapewniającej kontrolę objawów choroby • <u>Ryzyko wystąpienia zaburzeń widzenia</u>, w tym m.in. zaćmy, jaskry, centralnej chorioretinopatii surowiczej, wynikającej z długotrwałego stosowania ogólnoustrojowego i miejscowego kortykosteroidów • <u>Ryzyko zahamowania czynności kory nadnerczy i ostrego przełomu nadnerczowego</u> w przypadku długotrwałego leczenia dużymi dawkami ICS oraz u pacjentów, którzy zmieniają OCS na ICS • <u>Ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych (np. wydłużenia odstępu QTc i kołatania serca)</u>, wynikających ze zwiększenia stężenia FP w osoczu u pacjentów stosujących jednocześnie FP z rytonawirem, ketokonazolem lub innymi silnymi inhibitorami CYP3A • <u>Ryzyko wystąpienia zapalenia dolnych dróg oddechowych</u> (szczególnie zapalenia płuc i oskrzeli): zalecane jest ściśle monitorowanie pacjentów; do czynników ryzyka zapalenia płuc należą: palenie papierosów, starszy wiek, niski wskaźnik BMI i ciężka postać choroby • <u>Ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych</u> w przypadku używania aerozolu wziewnego z komorą inhalacyjną (możliwość zwiększenia ilości leku dostarczonego do płuc) • Ryzyko infekcji jamy ustnej, w tym chrypki, kandydozy jamy ustnej, gardła lub przełyku: zaleca się płukanie jamy ustnej i gardła wodą bez jej połknięcia i/lub wyszczotkowanie zębów po inhalacji FP/SAL
<p>BUD/FORM (BiResp® Spiromax®, Bufomix® Easyhaler®, DuoResp® Spiromax®, Symbicort®, Symbicort® Turbuhaler®) [109–113]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki leku w przypadku decyzji o przerwaniu leczenia BUD/FORM</u> • <u>W przypadku wystąpienia postępującego pogarszania choroby należy zwrócić się do lekarza i rozważyć intensywniejszą terapię kortykosteroidami (np. OCS) lub antybiotykami w razie wystąpienia infekcji</u> • <u>Ryzyko wystąpienia paradoksalnego skurczu oskrzeli</u> z nagłym nasileniem świszczącego oddechu i dusznością: w przypadku jego wystąpienia należy przerwać stosowanie BUD/FORM, podać szybko działający lek rozszerzający oskrzela i o ile to konieczne, rozpocząć alternatywne leczenie • <u>Ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych typowych dla kortykosteroidów</u> w tym: zespołu Cushinga, wyglądu twarzy charakterystycznego w zespole Cushinga, objawów zbliżonych do zespołu Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, zmniejszenia gęstości mineralnej kości, opóźnienie wzrastania dzieci i młodzieży, zaćmy, jaskry, objawów psychicznych lub zmian zachowania (w tym pobudzenia psychoruchowego, zaburzeń snu, niepokoju, depresji, agresji) • <u>Ryzyko wystąpienia zaburzeń widzenia</u> w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego podania kortykosteroidów, w tym zaćmy, jaskry chorioretinopatii surowiczej • <u>Ryzyko wpływu na gęstość kości</u>, szczególnie u pacjentów stosujących duże dawki BUD/FORM długookresowo oraz u których występują czynniki ryzyka osteoporozy • <u>Ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nadnerczy</u>, szczególnie u osób zmieniających leczenie z OCS • <u>Ryzyko wystąpienia ostrego przełomu nadnerczowego</u> w przypadku szybkiego odstawienia kortykosteroidów • <u>Ryzyko wystąpienia objawów alergicznych lub zapalenia stawów</u>, takich jak zapalenie błony śluzowej nosa, wyprysk, ból mięśni i stawów u pacjentów po zamianie z leczenia doustnego OCS na leczenie BUD/FORM: w przypadku ich wystąpienia należy rozpocząć leczenie specjalne lub rzadziej tymczasowe zwiększenie dawki doustnych glikokortykosteroidów • <u>Należy wypłukać jamę ustną i gardło po inhalacji BUD/FORM w celu zminimalizowania ryzyka zakażenia drożdżakami Candida</u> • <u>Ryzyko wystąpienia zapalenia płuc</u>, w tym zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji, szczególnie u osób palących, w starszym wieku, z niskim wskaźnikiem BMI oraz ciężką postacią POChP • <u>Należy unikać jednoczesnego stosowania BUD/FORM z itrakonazolem, rytonawirem lub innymi silnymi inhibitorami CYP3A4</u> • <u>Należy zachować ostrożność pod czas stosowania BUD/FORM u pacjentów z: nadczynnością tarczycy, guzem chromochłonnym nadnerczy, cukrzycą, nieleczoną hipokaliemią, przerostową kardiomiopatią z zawężeniem drogi odpływu, idiopatycznym podzastawkowym zwężeniem aorty, ciężkim nadciśnieniem tętniczym,</u>

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
<p>BDP/FORM (Fostex®, Formodual®) [114, 115]</p>	<p>tętniakiem lub innymi ciężkimi chorobami układu krążenia (w tym niedokrwinną chorobą serca, tachyarytmią, ciężką niewydolnością serca, wydłużonym odstępem QTc), gruźlicą, zakażeniami grzybiczymi i wirusowymi dróg oddechowych</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Należy rozważyć konieczność dodatkowych kontroli stężenia glukozy u pacjentów z cukrzycą</u> • <u>Ryzyko wystąpienia ciężkiej hipokaliemii</u>, wynikającej ze stosowania zbyt dużych dawek agonistów receptora β_2-adrenergicznego; jednoczesne stosowanie BUD/FORM z innymi preparatami, takimi jak pochodne ksantyny, steroidy oraz diuretyki może nasilać działanie hipokaliemiczne • <u>Ryzyko zwiększenia stężenia insuliny, wolnych kwasów tłuszczowych, glicerolu oraz ciała ketonowych</u> we krwi podczas leczenia BUD/FORM <hr/> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Należy zachować ostrożność podczas stosowania BDP/FORM u pacjentów: z zaburzeniami rytmu serca (szczególnie z blokiem przedsionkowo-komorowym stopnia III i tachyarytmią), samoistnym podzastawkowym zwężeniem aorty, przerostową kardiomiopatią z zawężeniem drogi odpływu, ciężką chorobą serca (zwłaszcza ostrym zawałem mięśnia sercowego), niedokrwinną chorobą serca, ciężką niewydolnością serca (w tym zastoinową niewydolnością serca), zarostowymi chorobami naczyń (zwłaszcza stwardnieniem tętnic), ciężkim nadciśnieniem tętniczym i tętniakiem, z rozpoznanym lub podejrzanym wydłużeniem odstępu QTc, tyreotoksykozą, cukrzycą, guzem chromochłonny i niewyrównaną hipokaliemią</u> • <u>Ryzyko wystąpienia ciężkiej hipokaliemii</u>, mogącej ulec zwiększeniu podczas jednoczesnego stosowania z pochodnymi ksantyny, steroidami i lekami moczopędnymi; zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy • <u>Ryzyko wystąpienia zwiększenia stężenia glukozy we krwi</u>: należy kontrolować stężenie glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą • <u>Ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca podczas stosowania środków halogenowymi</u>: należy upewnić się, iż pacjenci nie przyjmowali BDP/FORM przez co najmniej 12 h przed rozpoczęciem znieczulenia • <u>Należy zachować ostrożność podczas stosowania BDP/FORM u pacjentów z gruźlicą oraz grzybiczymi i wirusowymi zakażeniami dróg oddechowych</u> • <u>Zaleca się nie przerywać nagle leczenia BDP/FORM</u> • <u>Ryzyko wystąpienia paradoksalnego skurczu oskrzeli</u> z natychmiastowym nasileniem duszności i świszczącego oddechu, w przypadku jego wystąpienia należy zastosować szybko działający wziewny lek rozszerzający oskrzela, przerwać leczenie BDP/FORM, ocenić stan pacjenta oraz w razie konieczności zastosować leczenie alternatywne • <u>Ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych typowych dla kortykosteroidów</u>, szczególnie u pacjentów stosujących duże dawki długookresowo, w tym: zespołu Cushinga, wystąpienia cech typowych dla zespołu Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, opóźnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zaćmy, jaskry, zaburzeń psychicznych lub zmian w zachowaniu (w tym nadpobudliwości psychoruchowej, zaburzeń snu, lęku, depresji, agresji), • <u>Ryzyko wystąpienia zahamowania czynności nadnerczy oraz ostrego przelomu nadnerczowego</u>: u pacjentów u których zamieniono leczenie doustnymi OCS na wziewne kortykosteroidy ryzyko zaburzeń nadnerczy może utrzymywać się przez dłuższy okres • <u>Należy dokładnie płukać jamę ustną i gardło oraz myć zębów po inhalacji w celu zmniejszenia ryzyka kandydozy jamy ustnej i gardła</u>
<p>TIO (Braltus®, Favynd®, Spiriva®, Spiriva®, Respimat®, Srivasso®) [116–120]</p>	<p>LAMA</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Nie należy stosować preparatu w doraźnym leczeniu ostrych napadów skurczu oskrzeli oraz w mukowiscydozie</u> • <u>Ryzyko wystąpienia natychmiastowej reakcji nadwrażliwości po zastosowaniu produktu leczniczego w postaci proszku do inhalacji</u> • <u>Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych związanych z przeciwcholinergicznym działaniem tiotropium</u>; należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu u pacjentów z jaskrą z wąskim polem przesączania, rozrostem gruczołu krokowego lub niedrożnością szyi pęcherza moczowego • <u>Ryzyko wystąpienia paradoksalnego skurczu oskrzeli</u> z natychmiastowym nasileniem duszności i świszczącego oddechu wywołanego inhalacją produktu: w przypadku jego wystąpienia należy przerwać leczenie TIO, ocenić stan pacjenta oraz w razie konieczności zastosować leczenie alternatywne • <u>Należy zachować ostrożność podczas stosowania TIO u pacjentów z przebyłym niedawno (<6 mies.) zawałem serca, niestabilną, zagrażającą życiu lub wymagającą interwencji arytmia, zmianą leczenia w ciągu ostatniego roku, hospitalizowanych z powodu niewydolności serca (klasa NYHA III lub IV) w ciągu ostatniego roku.</u> • <u>Ryzyko wystąpienia wzrostu stężenia leku w osoczu</u> wraz ze zmniejszeniem czynności nerek: u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 50 ml/min) preparat należy stosować wyłącznie, gdy spodziewana korzyść dla pacjenta przewyższa potencjalne ryzyko

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
<p>BGLY (Enurev® Breezhaler®, Seebri® Breezhaler®, Tovanor® Breezhaler®) [80, 121, 122]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Ryzyko dostania się preparatu do oczu podczas inhalacji</u>, które może spowodować wystąpienie lub zaostrzenie objawów jaskry z wąskim kątem przesączania, ból oka, dyskomfort, przemijające niewyraźne widzenie, widzenie tęczyowej obwódki wokół źródła światła, zmienione widzenie kolorów, zaczerwienienie oczu wywołane przekrwieniem spojówek i obrzękiem rogówki: w przypadku wystąpienia objawów należy przerwać stosowanie produktu • <u>Ryzyko próchnicy zębów</u> spowodowanej przez długie utrzymywanie się suchości w ustach (będącej skutkiem leczenia przeciwcholinergicznego) <hr/> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Nie należy stosować BGLY w leczeniu ostrych incydentów skurczu oskrzeli</u> • <u>Ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości</u>: w razie wystąpienia objawów reakcji alergicznej, w tym obrzęku naczynioruchowego, pokrzywki lub wysypki skórnej należy przerwać leczenie i zastosować leczenie alternatywne • <u>Ryzyko wystąpienia paradoksalnego skurczu oskrzeli</u>, w przypadku jego wystąpienia należy przerwać leczenie i zastosować leczenie alternatywne • <u>Ryzyko wystąpienia działania przeciwcholinergicznego</u>: należy zachować ostrożność podczas stosowania BGLY u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania lub u pacjentów z zatrzymaniem moczu • <u>U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek BGLY należy stosować wyłącznie, gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko oraz ściśle monitorować pacjentów</u> • <u>Należy zachować ostrożność w stosowaniu BGLY u pacjentów z niestabilną chorobą niedokrwinną serca, niewydolnością lewej komory, zawałem serca w wywiadzie, arytmia (inną niż przewlekłe, stabilne migotanie przedsionków), zespołem wydłużonego odstępu QT w wywiadzie</u>

11. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej nie odnaleziono opracowań wtórnych prezentujących wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dla ocenianej interwencji w porównaniu do wskazanych komparatorów.

12. WNIOSKI KOŃCOWE

Odnalezione dowody naukowe wskazują, iż terapia FF/UMEC/VI jest opcją wysoce skuteczną u pacjentów z POChP, która pozwala na efektywną kontrolę choroby.

Porównanie bezpośrednie

Wyniki obu badań są spójne i jednoznacznie wykazują przewagę terapii trójskładnikowej zawierającej ICS, LABA oraz LAMA (FF/UMEC/VI) nad terapią dwulekową złożoną z LABA/LAMA (UMEC/VI), jak również nad schematem zawierającym ICS/LABA (BUD/FORM). Terapia FF/UMEC/VI pozwala na znamienne statystycznie poprawę wartości parametrów czynnościowych płuc (t-FEV1), umożliwia także poprawę jakości życia oraz lepszą kontrolę objawów, w tym zaostrzeń oraz duszności. Ponadto stosowanie FF/UMEC/VI w porównaniu z UMEC/VI wiąże się także z mniejszym ryzykiem zgonu niezależnie od przyczyny.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy FF/UMEC/VI a schematami dwulekowymi pod względem odsetka pacjentów doświadczających AE ogółem oraz SAE ogółem. Ryzyko utraty z badania ogółem oraz utraty z powodu AE było porównywalne jak w przypadku BUD/FORM oraz niższe niż w grupie otrzymującej UMEC/VI.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: zapalenie jamy nosowo-gardłowej, ból głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, pogorszenie POChP oraz zapalenie płuc. W grupie FF/UMEC/VI częściej niż u pacjentów otrzymujących BUD/FORM raportowano zapalenie jamy nosowo-gardłowej oraz zapalenie płuc, z kolei w porównaniu z UMEC/VI odnotowano zwiększone ryzyko zakażenia górnych dróg oddechowych, zapaść, zapalenia płuc oraz kandydozy jamy ustnej. Opisane zdarzenia nie wskazują na żadne nowe sygnały odnośnie do profilu bezpieczeństwa, lecz stanowią odzwierciedlenie znanych i typowych powikłań wziewnej steroidoterapii. Ponadto zgodnie ze stanowiskiem EMA nie stwierdza się różnic pomiędzy poszczególnymi preparatami zawierającymi ICS, które są przeznaczone do leczenia POChP w zakresie ryzyka wystąpienia zapalenia płuc. Terapia FF/UMEC/VI w porównaniu z UMEC/VI zmniejsza ryzyko nasilenia POChP, a także ryzyko nudności.

Porównanie pośrednie

Wyniki porównania pośredniego MTC wskazują, iż stosowanie FF/UMEC/VI zamiast dostępnych trójlekowych opcji terapeutycznych (w tym także zamkniętych w jednym inhalatorze) zapewnia większą poprawę w zakresie czynności płuc, przy porównywalnej skuteczności w zakresie jakości życia, czy kontroli objawów choroby, w tym zaostrzeń oraz duszności. FF/UMEC/VI cechuje się zbliżonym profilem bezpieczeństwa, co dostępne opcje trójlekowe.

Ocena inhalatora

Oceniana w ramach niniejszej analizy klinicznej interwencja podawana jest raz na dobę z wykorzystaniem nowego inhalatora DPI (Ellipta®). Dostępne opracowania wskazują, że inhalator Ellipta® był bardzo dobrze oceniany przez pacjentów, i przez większość z nich wskazywany był jako preferowany w porównaniu z innymi inhalatorami. Do najważniejszych cech wpływających na jego wysoką ocenę należą łatwość obsługi (m.in. brak konieczności umieszczania kapsułki w inhalatorze przed wykonaniem inhalacji oraz brak potrzeby synchronizacji uwolnienia dawki leku z wykonaniem wdechu) oraz możliwość stosowania terapii raz na dobę.

Wyniki dostępnych badań naukowych wskazują, iż terapia FF/UMEC/VI (Trelegy® Ellipta®) to opcja terapeutyczna o udowodnionej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa, która przyczynia się do lepszej kontroli objawów, mniejszej częstości zaostrzeń oraz poprawy jakości życia w porównaniu do terapii dwulekowych tj. LABA/LAMA, a także ICS/LABA. W porównaniu z innymi trójlekowymi opcjami terapeutycznymi, w tym finansowanymi ze środków publicznych w leczeniu POChP, FF/UMEC/VI zapewnia większą poprawę parametrów czynności płuc, przy porównywalnym wpływie na pozostałe punkty końcowe.

Ponadto, w przypadku ocenianej interwencji – uproszczenie dawkowania poprzez redukcję liczby inhalatorów i zmniejszenie liczby dziennych inhalacji, a także zastosowanie bardziej przyjaznego podajnika, poprawia komfort pacjenta oraz przyczynia się do lepszego przestrzegania zaleceń lekarskich (*adherence i compliance*) przez pacjentów, co również może korzystnie wpływać na efekty leczenia. Mając na uwadze powyżej opisane cechy inhalatora oraz uproszczony schemat dawkowania ocenianej interwencji (1 inhalacja na dobę) można z dużą dozą prawdopodobieństwa przyjąć, że korzyści z terapii obserwowane w warunkach badań randomizowanych, w praktyce klinicznej mogą okazać się jeszcze większe. Wynika to przede wszystkim z faktu, iż w ramach badań eksperymentalnych wymogi formalne wymuszają w sposób sztuczny *compliance* nawet w stosunku do terapii o skomplikowanym schemacie dawkowania, natomiast w praktyce klinicznej łatwość i intuicyjność zastosowania urządzenia mają znacznie większe znaczenie i w większym stopniu wpływają na ostateczne efekty terapii. Tym samym względna różnica efektów terapii pomiędzy Trelegy® Ellipta® a komparatorami może być jeszcze większa aniżeli, ta którą wykazano w ramach niniejszej analizy klinicznej.

13. OGRANICZENIA

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

1. Populacja badań dla FF/UMEC/VI jest szersza aniżeli populacja docelowa. Należy jednak zauważyć, iż FF/UMEC/VI został dopuszczony do obrotu przez EMA, głównie na podstawie badania FULFIL, w którym wykazano przewagę tego leku nad BUD/FORM. W związku z brakiem dowodów naukowych na przewagę FF/UMEC/VI nad LABA/LAMA (badanie IMPACT było w toku, gdy EMA podejmowała decyzję o dopuszczeniu do obrotu ocenianej interwencji) wskazanie rejestracyjne (populacja docelowa) leku zostało ograniczone do pacjentów z POChP, z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia ICS w skojarzeniu z LABA.
2. Nie odnaleziono badań porównujących w sposób bezpośredni ocenianą interwencję ze wskazanymi komparatorami zaliczanymi do grona trójlekowych terapii złożonych – ICS + LABA + LAMA. Wobec czego do oceny względnych efektów terapii pomiędzy ocenianymi opcjami terapeutycznymi wykorzystano porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą MTC. Uzyskane w ten sposób wyniki należy interpretować mając na uwadze ograniczenia wynikające z natury zastosowanej metody. Tym niemniej, stanowi ono najlepszy dostępny sposób oceny efektywności klinicznej FF/UMEC/VI względem terapii opcjonalnych.
3. Odnalezione i uwzględnione w porównaniu pośrednim badania kliniczne także zostały przeprowadzone w populacji szerszej aniżeli populacja docelowa, a główne różnice dotyczyły zróżnicowanego stopnia nasilenia obturacji wg GOLD, zróżnicowanej historii zaostżeń oraz stosowania wcześniejszej terapii ICS w skojarzeniu z LABA. Warto jednak zauważyć, iż w większości prac populację stanowili pacjenci o nasileniu obturacji od umiarkowanego do ciężkiego.
4. W wyniku przeszukania baz informacji medycznych dla ocenianej interwencji nie odnaleziono badań dotyczących efektywności rzeczywistej. Wynika to z faktu, że Trelegy® Ellipta® jest lekiem nowym, zarejestrowanym pod koniec 2017 r., dla którego nie zostały jeszcze opublikowane tego typu prace. Należy jednak podkreślić fakt, iż zarówno badanie FULFIL jak i IMPACT zostało zaprojektowane w sposób najlepiej oddający warunki praktyki klinicznej – w okresie *run-in* pacjenci mieli możliwość kontynuowania ich dotychczasowego leczenia do czasu randomizacji, aby w miarę naturalnie oddać zamianę leczenia (*switch*) w praktyce klinicznej. Co więcej, w badaniu FULFIL zostali uwzględnieni pacjenci z powszechnie występującymi chorobami współtowarzyszącymi (np. zaburzeniami kardiowaskularnymi), którzy zazwyczaj są wykluczani z innych badań. Dodatkowo wyniki analizy klinicznej zostały uzupełnione o ocenę preferencji wyboru inhalatora, co stanowi jeden z ważniejszych aspektów terapii POChP.
5. Część badań zakwalifikowanych do porównania pośredniego (np. GLISTEN, CLIMB, Cazzola 2007) to próby kliniczne o krótkim horyzoncie czasowym, zaprojektowane do oceny parametrów czynnościowych płuc, natomiast niewystarczające do oceny np. zaostżeń choroby, dlatego

uzyskane wyniki porównania pośredniego mogą być w tym zakresie mniej wiarygodne. Warto jednak zaznaczyć, że w ramach niniejszej analizy klinicznej uwzględniono także inne punkty końcowe będące miernikami skuteczności terapii POChP, np. t-FEV1, którego wartość może być oceniana w ramach krótkookresowych badań.



7. W trakcie ekstrakcji danych napotkano na rozbieżności pomiędzy prezentowanymi danymi w poszczególnych dokumentach źródłowych, a także w obrębie tych samych dokumentów źródłowych (np. liczba zgonów w badaniu GLISTEN), każdorazowo w takiej sytuacji rozstrzygające znaczenie miały dane z publikacji głównych, opisy tekstowe, lub stosowano podejście konserwatywne przy prezentacji danych.
8. W związku z tym, iż Trelegy® Eliipta® i Trimbaw® są lekami stosunkowo nowymi i nie opublikowano do tej pory wszystkich wyników w postaci publikacji pełnotekstowych, część danych została zaczerpnięta z raportów firm farmaceutycznych (m.in. odsetek pacjentów ze zmianą t-FEV1 o ≥ 100 ml względem wartości wyjściowych w badaniu IMPACT).
9. W przypadku niektórych punktów końcowych dane odczytywano z wykresów, co może wiązać się z niepewnością odczytu wyników.

14. DYSKUSJA

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest schorzeniem o charakterze progresywnym polegającym na trwałym ograniczeniu przepływu w dolnych drogach oddechowych. Zwykle związana jest z odpowiedzią zapalną dróg oddechowych na działanie szkodliwych cząstek lub gazów, stąd szczególnie wysokim ryzykiem obarczone są osoby regularnie palące wyroby tytoniowe. Ze względu na przewlekły charakter oraz uciążliwość objawów POChP w znaczący sposób obniża jakość życia oraz ma niekorzystny wpływ na aktywność zawodową i społeczną pacjenta. Jest ona często przyczyną absencji chorobowych, a także hospitalizacji, zwłaszcza u pacjentów z ciężką postacią choroby. Dodatkowo, POChP jako choroba mająca charakter postępujący, wywiera niekorzystny wpływ na długość życia pacjenta. Obecnie jest to jedna z najczęściej występujących chorób układu oddechowego, a liczba chorych cały czas wzrasta w niepokojąco szybkim tempie. Według danych WHO w 2015 roku liczba odnotowanych zgonów spowodowanych POChP wynosiła 3,17 miliona i stanowiła czwartą, co do częstości, przyczynę raportowanych na świecie zgonów. Najnowsze dane epidemiologiczne wskazują, iż w 2020 roku będzie ona już trzecią co do częstości przyczyną zgonów. Niemniej jednak, POChP jest schorzeniem, któremu można zapobiegać i którego postęp można spowolnić dzięki zastosowaniu odpowiedniego leczenia.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej u pacjentów stanowiących populację docelową jedną z preferowanych z opcji jest terapia złożona z LAMA, LABA i ICS, która aktualnie w Polsce może być realizowana wyłącznie za pomocą odrębnych inhalatorów (2 lub 3 urządzeń), gdyż żadna z zarejestrowanych trójlekowych opcji terapeutycznych zawartych w jednym podajniku (FF/UMEC/VI – Trelegy® Ellipta® oraz BDP/FORM/BGLY – Trimbrow®) nie jest finansowana ze środków publicznych. Stanowi to istotne ograniczenie w optymalnej opiece nad pacjentem z POChP, gdyż wykazano, że minimalizacja liczby stosowanych inhalatorów oraz uproszczenie schematów dawkowania przez zmniejszenie liczby dziennych inhalacji pozwala na poprawę zjawiska *compliance* i *adherence*, które stanowią jeden z kluczowych warunków skutecznego leczenia POChP [123]. Wydaje się zatem, iż istnieje uzasadniona potrzeba kliniczna (*clinical unmet need*) zwiększenia dostępności, poprzez finansowanie ze środków publicznych trójlekowych preparatów w jednym inhalatorze przeznaczonych do leczenia pacjentów z POChP, a ich wprowadzenie do praktyki klinicznej ma szansę przyczynić się do poprawy efektów terapeutycznych i komfortu pacjenta. Odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby terapeutyczne może więc być Trelegy® Ellipta® – produkt zarejestrowany w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z POChP w stopniu umiarkowanym do ciężkiego z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia wziewnym kortykosteroidem w skojarzeniu z długodziałającym β_2 -agonistą (ICS + LABA). Co istotne, lek ten jest nie tylko produktem złożonym podawanym z jednego inhalatora, lecz także jest stosowany raz na dobę w przeciwieństwie do innego preparatu złożonego podawanego z jednego inhalatora – BDP/FORM/BGLY, który jest podawany dwa razy na

dobę w dwóch inhalacjach). Ponadto lek podawany jest z nowego inhalatora DPI (Ellipta®), który cechuje się niewielkimi rozmiarami oraz łatwością użycia.

Wobec powyższego celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Trelegy® Ellipta® (FF/UMEC/VI) w leczeniu POChP w ramach podtrzymującego leczenia u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) stopnia umiarkowanego do ciężkiego, z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia wziewnym kortykosteroidem w skojarzeniu z długo działającym β 2-agonistą (ICS + LABA). Analiza problemu decyzyjnego wykazała, iż komparatorami dla ocenianej interwencji będą opcje aktualnie refundowane w Polsce, dla których dostępne są dowody naukowe tj. FP/SAL + TIO, FP/SAL + BGLY, BUD/FORM + TIO, BDP/FORM + TIO, oraz jako komparator dodatkowy: trójlekowy preparat złożony z grupy ICS/LABA/LAMA podawany z jednego inhalatora – BDP/FORM/BGLY (Trimbow®) (niefinansowany ze środków publicznych). Dodatkowo przeprowadzono porównanie z dwulekowymi opcjami terapeutycznymi z grupy ICS/LABA (BUD/FORM) oraz LABA/LAMA (UMEC/VI), co pozwoliło na wykazanie przewagi terapii trójlekowej nad opcjami dwulekowymi, a w konsekwencji stanowi uzasadnienie dla stworzenia oddzielnej grupy limitowej.

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia [1, 2]. W jego wyniku odnaleziono 22 badania RCT, w tym 2 badania dla FF/UMEC/VI (porównanie względem BUD/FORM i UMEC/VI) oraz 8 badań dedykowanych ocenie skuteczności trójlekowych terapii złożonych. Z uwagi na brak badań porównujących w sposób bezpośredni ocenianą interwencję względem wybranych komparatorów uwzględniono również 12 innych badań, umożliwiających utworzenie sieci przejść na potrzeby porównania pośredniego z dostosowaniem metodą MTC. Niniejsza analiza kliniczna potwierdziła, że stosowanie FF/UMEC/VI w populacji pacjentów z POChP wiąże się z poprawą czynności płuc, umożliwia kontrolę objawów choroby, a także przyczynia się do poprawy jakości życia, przy korzystnym profilu bezpieczeństwa.

Główne badania kliniczne dedykowane ocenianej interwencji FF/UMEC/VI, tj. FULFIL, IMPACT to prace zaprojektowane zgodnie z zaleceniami EMA i FDA, w których odpowiednio długi okres interwencji umożliwił wiarygodną ocenę wpływu terapii na ryzyko i częstość zaostrzeń, podczas gdy część badań dla komparatorów uwzględnionych w niniejszej analizie klinicznej jako I-rzędowy punkt końcowy uwzględniało surogaty, w tym głównie t-FEV1 [81, 124]. Zarówno FULFIL, jak i IMPACT przeprowadzone zostały w populacji szerszej niż populacja docelowa – postać POChP od umiarkowanej do ciężkiej raportowano u ok. 85% pacjentów, a wcześniejszą terapię z wykorzystaniem ICS w skojarzeniu z LABA u ok. 27%. Nie stanowi to jednak istotnego ograniczenia – przede wszystkim ze względu na fakt, że zdecydowana większość pacjentów uczestniczących w obu badaniach cechowała się obturacją oskrzeli na poziomie umiarkowanym do ciężkiego, a ograniczenie chorych do populacji po niepowodzeniu wcześniejszej terapii ICS/LABA miało charakter raczej administracyjny aniżeli kliniczny. Trelegy® Ellipta® został dopuszczony przez EMA, głównie na podstawie badania FULFIL, w którym wykazano jego przewagę nad BUD/FORM. W związku

z brakiem dowodów naukowych na przewagę FF/UMEC/VI względem LABA/LAMA (badanie IMPACT było w toku, gdy EMA podejmowała decyzję o dopuszczeniu do obrotu ocenianej interwencji) EMA dokonała ograniczenia we wskazaniu ocenianej interwencji. Należy jednak zauważyć, iż skuteczność FF/UMEC/VI nie jest uzależniona od rodzaju wcześniejszej terapii, co potwierdzają wyniki analizy w warstwach przeprowadzonej przez autorów badania FULFIL, które wskazują, że redukcja średniej rocznej częstości zaostrzeń w podgrupie uprzednio stosującej ICS/LABA była zbliżona (*Rate ratio* = 0,37 [0,20; 0,71]) do tej w całej populacji badania (*Rate ratio* = 0,69 [0,55; 0,87]).

Wyniki badań dla ocenianej interwencji w ramach porównania bezpośredniego są spójne i jednoznacznie potwierdzają przewagę FF/UMEC/VI zarówno nad UMEC/VI, jak i BUD/FORM w zakresie ocenianych punktów końcowych. Terapia FF/UMEC/VI pozwala na znamienne poprawę w zakresie czynności płuc wyrażoną poprawą wartości parametrów spirometrycznych, takich jak t-FEV1. Ponadto prowadzi do istotnej poprawy jakości życia mierzonej m.in. skalą SGRQ i CAT. Stosowanie FF/UMEC/VI prowadzi także do lepszej kontroli objawów choroby ocenianej skalą TDI, a także wyrażonej m.in. zmniejszeniem rocznej częstości zaostrzeń w stopniu umiarkowanym i ciężkim, zmniejszeniem odsetka pacjentów z zaostrzeniami POChP, czy też zmniejszeniem zużycia terapii ratunkowej. Wyniki badania IMPACT wykazały również, iż FF/UMEC/VI przyczynia się do zmniejszenia odsetka dni z zatrzymaniem zwykłych aktywności przez objawy oraz częstości budzenia się w nocy z powodu POChP. Co ważne, raportowano także istotnie statystycznie mniejsze ryzyko zgonu u pacjentów leczonych FF/UMEC/VI względem UMEC/VI. Warto w tym miejscu zaznaczyć, że do tej pory dla żadnej z aktualnie stosowanych opcji terapeutycznych przeznaczonych do leczenia podtrzymującego POChP, nie wykazano wpływu na przeżycie całkowite, z wyjątkiem FF/UMEC/VI.

W związku z brakiem badań umożliwiających porównanie bezpośrednie FF/UMEC/VI ze wskazanymi komparatorami oraz brakiem badań przeprowadzonych w populacji docelowej dla komparatorów (dostępne prace przeprowadzone w populacji szerszej tj. populacji mieszanej pod względem stopnia nasilenia POChP i wcześniejszego leczenia), konieczne było przeprowadzenie wnioskowania pośredniego z dostosowaniem metodą MTC, [REDACTED]. Decyzję o przeprowadzeniu porównania pośredniego poprzedzono oceną homogeniczności dostępnych badań, w której dostrzeżono niejednorodność, m.in. w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji (największe rozbieżności dotyczyły stopnia kontroli objawów choroby oraz odsetka pacjentów stosującego wcześniejsze leczenie ICS/LABA) oraz definicji niektórych punktów końcowych (m.in. zaburzeń kardiowaskularnych, użycia terapii ratunkowych). W zakresie metodyki główna rozbieżność dotyczyła okresu leczenia. Tym niemniej wobec ograniczonej liczby dowodów naukowych umożliwiających ocenę względnych efektów terapii pomiędzy FF/UMEC/VI a trójlekowymi terapiami złożonymi konieczne było przeprowadzenie wnioskowania pośredniego w oparciu o najlepsze dostępne dane. Analogiczne podejście zostało przyjęte w innych opublikowanych opracowaniach wtórnych [82, 83]. Tym samym zastosowane podejście wydaje się być w pełni uzasadnione i stanowi najlepszy sposób wnioskowania i prezentacji wyników. [REDACTED]

[REDACTED]

Przewagę FF/UMEC/VI nad komparatorami odnotowano w zakresie punktów końcowych związanych z czynnością płuc – zmianą t-FEV1 względem wartości wyjściowych oraz odsetkiem pacjentów ze zmianą t-FEV1 ≥ 100 ml względem wartości wyjściowych. W przypadku pozostałych efektów nie wykazano istotnych statystycznie różnic, aczkolwiek z uwagi na krótki okres obserwacji w części badań włączonych do porównania pośredniego uzyskane wyniki mogą być obarczone niepewnością. Dotyczy to zwłaszcza zdarzeń klinicznych, takich jak zaostrzenia, dla których 12-tygodniowy okres leczenia jest zbyt krótki, podczas gdy w zupełności wystarcza do wykazania efektów leczenia odnośnie wpływu na parametry spirometryczne. W zakresie kilku punktów końcowych stwierdzono niepewność uzyskanych wyników. W przypadku utraty z badania wynikająca prawdopodobnie z długości okresu obserwacji, a w przypadku zgonów i zapalenia płuc najpewniej z powodu z niewielkiej liczby zdarzeń raportowanych w poszczególnych pracach, gdyż większość uwzględnionych prac nie była ukierunkowana na ocenę tego typu zdarzeń.

Zebrane dane pozwalają uznać FF/UMEC/VI za terapię o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Wyniki porównania bezpośredniego FF/UMEC/VI z BUD/FORM oraz UMEC/VI wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w odniesieniu do ogólnego profilu bezpieczeństwa, w tym zdarzeń niepożądanych ogółem jak również ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem. Dodatkowo FF/UMEC/VI w porównaniu z UMEC/VI charakteryzuje się istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia AE prowadzących do zaprzestania leczenia lub utraty z badania, utraty z badania ogółem oraz utraty z badania z powodu AE. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych (>5%) należało zapalenie jamy nosowo-gardłowej, ból głowy, wirusowe zakażenia górnych dróg oddechowych, pogorszenie POChP, zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie płuc. Co prawda wśród ww. AE pacjenci leczeni FF/UMEC/VI istotnie statystycznie częściej doświadczali wirusowego zakażenia dróg oddechowych, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenia płuc, kandydozy jamy ustnej i zapań niż pacjenci leczeni UMEC/VI, jednakże są to charakterystyczne AE ściśle związane ze wziewną sterydoterapią, co było wielokrotnie opisywane w literaturze naukowej [88, 125]. Dodatkowo, odsetek pacjentów, u których wystąpiły powyższe zdarzenia, a także odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w stopniu ciężkim nie był wysoki. Na stronach wybranych agencji zajmujących się monitorowaniem bezpieczeństwa leków nie odnaleziono żadnych alertów dotyczących FF/UMEC/VI.

[REDACTED]

[REDACTED]

W toku przeszukania baz informacji medycznych dla ocenianej interwencji nie odnaleziono badań dotyczących efektywności rzeczywistej, co wynika z faktu, że Trelegy® Ellipta® jest lekiem nowym,

zarejestrowanym pod koniec 2017 r. na terenie Europy dla którego nie przeprowadzono tego typu badań. Należy jednak podkreślić fakt, iż zarówno badanie FULFIL jak i IMPACT zostało zaprojektowane sposób najlepiej odzwierciedlający warunki kliniki praktycznej – w okresie *run-in* pacjenci kontynuowali dotychczasowe leczenie do czasu randomizacji, aby zmiana terapii dokonywana po randomizacji odpowiadała zmianie leczenia (*switch*) w praktyce klinicznej. Co więcej, w badaniu FULFIL zostali uwzględnieni pacjenci z powszechnie występującymi chorobami współtowarzyszącymi (m.in. z zaburzeniami kardiowaskularnymi), którzy zazwyczaj są wykluczani z innych badań. Ponadto mając na uwadze fakt, iż wielkość efektu terapeutycznego w warunkach randomizowanego badania klinicznego może być odmienna od efektywności terapeutycznej w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej szczególnie ważnego znaczenia nabiera uproszczenie schematu dawkowania oraz łatwość użycia inhalatora, co zwiększa skłonność pacjentów do stosowania się do zaleceń. W przypadku POChP niestosowanie się do zaleceń lekarskich (*non-adherence* i *non-compliance*) może skutkować nie tylko brakiem oczekiwanego efektu terapeutycznego, lecz także następową intensyfikacją leczenia oraz zwiększeniem nakładów finansowanych ze strony płatnika publicznego. Oceniany w ramach niniejszej analizy FF/UMEC/VI jest preparatem złożonym podawanym z jednego inhalatora, a co więcej przeznaczony jest do użycia jedynie raz na dobę. Inhalator – Ellipta® jest dodatkowo bardzo dobrze oceniany przez pacjentów, a w porównaniu z innymi urządzeniami wskazywany był jako ten preferowany przez 4-krotnie więcej pacjentów niż inne inhalatory. Analiza preferencji inhalatora typu Ellipta® i Turbuhaler® w badaniu FULFIL wykazała zdecydowaną przewagę inhalatora Ellipta® w każdej z ocenianych domen: liczbie kroków, czasu oraz łatwości użycia. W innych pracach autorzy szczególnie podkreślają brak konieczności umieszczenia kapsułki leku przed wykonaniem inhalacji, brak konieczności synchronizacji uwolnienia dawki z wykonaniem wdechu, widoczny licznik dawek, a przede wszystkim poczucie pacjentów, że prawidłowo wykonali inhalację, tj. że całkowita dawka leku została dostarczona do płuc [86]. Biorąc pod uwagę korzyści płynące z zastosowania nowatorskiego i łatwego w użyciu podajnika, w połączeniu ze zmniejszeniem liczby inhalatorów oraz możliwością stosowania terapii raz na dobę, można z dużą dozą prawdopodobieństwa przyjąć, że korzyści z terapii obserwowane w warunkach badań randomizowanych, w praktyce klinicznej mogą okazać się jeszcze większe. W warunkach badania eksperymentalnego, narzucone formalne wymogi (monitorowanie, szkolenie pacjentów, nadzór) wymuszają w sposób sztuczny *compliance* nawet w stosunku do terapii o skomplikowanym schemacie dawkowania, natomiast w praktyce klinicznej łatwość i intuicyjność zastosowania urządzenia mają znacznie większe znaczenie i w większym stopniu wpływają na ostateczne efekty terapii.

Podsumowując, w populacji pacjentów z POChP FF/UMEC/VI (Trelegy® Ellipta®) stanowi opcję terapeutyczną o udowodnionej skuteczności klinicznej i korzystnym profilu bezpieczeństwa. Preparat ten w porównaniu z BUD/FORM i UMEC/VI zapewnia większą poprawę parametrów opisujących czynność płuc, poprawę jakości życia oraz umożliwia bardziej skuteczną kontrolę objawów choroby. W porównaniu z innymi terapiami trójlekowymi pozwala na znaczną poprawę w zakresie czynności płuc – wyrażoną za pomocą parametru t-FEV1, przy porównywalnej skuteczności w odniesieniu do innych punktów końcowych, w tym kontroli objawów choroby, zaostrzeń czy jakości życia. Ponadto,

można przypuszczać, iż dzięki umieszczeniu 3 substancji czynnych w jednym wygodnym w użyciu podajniku, korzyści ze stosowania preparatu Trelegy® Ellipta® będą znacznie większe aniżeli te obserwowane w ramach eksperymentalnych prób klinicznych. Ułatwienie dostępu do preparatu, szczególnie w przypadku osób w podeszłym wieku, stosujących nierzadko jednocześnie wiele terapii, będzie miało szczególne znaczenie nie tylko ze względu na uproszczenie schematu dawkowania, ale i łatwość użycia inhalatora.

15. BIBLIOGRAFIA

1. Wytyczne AOTM 2016. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2012/Rozporzadzenie_MZ_minimalne_wymagania_03042_012_pol.pdf.
3. [Redacted]
4. ChPL Seretide Dysk (flutykazonu propionian/salmeterol). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Seretide_50_125_250_zaw.pdf (28.3.2018).
5. Obwieszczenie Ministra z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2018/32/journal/4593.
6. Haggins J, Green S. (2011) Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration Dostęp: http://handbook.cochrane.org/chapter_8/8_assessing_risk_of_bias_in_included_studies.htm.
7. Shea B, Reeves B, Hamel C, Moher D, Tugwell P, Welch V, Henry D. (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ (Clinical research ed.)* 358:.
8. Decision Support Unit. (2011) A generalised linear modelling framework for pairwise an network meta-analysis of randomised controller trials. Dostęp: <http://scharr.dept.shef.ac.uk/nicedsu/wp-content/uploads/sites/7/2017/05/TSD2-General-meta-analysis-corrected-2Sep2016v2.pdf> (12.3.2018).
9. University of Cambridge. DIC: Deviance Information Criteria. Dostęp: <https://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/software/bugs/the-bugs-project-dic/> (12.3.2018).
10. Lunn D, Thomas A, Best N. (2000) A Bayesian modelling framework: Concepts, structure, and extensibility. *Statistics and Computing* 10(4):325–337.
11. Rücker G, Schwarzer G. (2015) Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Med Res Methodol* 15:58.
12. University of Cambridge. WinBUGS. Dostęp: <https://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/software/bugs/the-bugs-project-winbugs/> (12.3.2018).
13. Bremner P, Birk R, Brealey N, Ismaila AS, Zhu C-Q, Lipson DA. (2018) Single-inhaler fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus fluticasone furoate/vilanterol plus umeclidinium using two inhalers for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized noninferiority study. *Respiratory Research* 19(1):19.
14. Lipson DA, Barnacle H, Birk R, Brealey N, Locantore N, Lomas DA, Ludwig-Sengpiel A, Mohindra R, Tabberer M, Zhu C-Q, Pascoe SJ. (2017) FULFIL Trial: once-daily triple therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 196(4):438–446.
15. Tabberer M, Lomas DA, Birk R, Brealey N, Zhu C-Q, Pascoe S, Locantore N, Lipson DA. (2018) Once-daily triple therapy in patients with COPD: patient-reported symptoms and quality of life. *Advance in therapy* 35(1):56–71.
16. Hilton E, Brealey N, Birk R, Zhu C-Q, Criner G. (2017) Improvements in exacerbation rates with single inhaler triple therapy versus dual ics/laba therapy in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease (COPD): subgroup analyses of the phase III fulfil study. *Thorax* 72:P272.
17. Lomas D, Lipson D, Birk R, Brealey N, Zhu C-Q, Tabberer M. (2016) LATE-BREAKING ABSTRACT: Single inhaler therapy (ICS/LAMA/LABA) in patients with advanced COPD: Results of the FULFIL trial. *European Respiratory Journal* 48:PA4629.
18. Tabberer M, Lomas D, Barnacle H, Birk R, Brealey N. (2017) Single inhaler, once-daily, triple therapy (ics/lama/laba) in patients with advanced COPD: health-related Quality of life (hrqol) and activity outcome results from the fulfil trial. *COPD Advances in therapy* 195:A6742.
19. Tabberer M, Lomas D, Barnacle H, Birk R, Brealey N. (2017) Single inhaler triple therapy (ics/lama/laba) in patients with advanced COPD: patients reported symptom and inhaler preference results from the fulfil trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 195:A5484.

20. GlaxoSmithKline. (2016) A Phase III, 24 week, randomised, double blind, double dummy, parallel group study (with an extension to 52 weeks in a subset of subjects) comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose triple combination FF/UMEC/VI administered once daily in the morning via a dry powder inhaler with budesonide/formoterol 400mcg/12mcg administered twice-daily via a reservoir inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease - Clinical Study Report CTT116853.
21. clinicaltrialsregister.eu. Phase III, 24 week, randomized, double blind, double dummy, parallel group study (with an extension to 52 weeks in a subset of subjects) comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose triple combination FF/UMEC/VI administered one daily in the morning via a dry powder inhaler with budesonide/formoterol 400mcg/12mcg administered twice-daily via a reservoir inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (EudraCT number 2013-003073-10). Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003073-10/IT> (18.4.2018).
22. A Phase III, 24 Week, Randomized, Double Blind, Double Dummy, Parallel Group Study (With an Extension to 52 Weeks in a Subset of Subjects) Comparing the Efficacy, Safety and Tolerability of the Fixed Dose Triple Combination FF/UMEC/VI Administered Once Daily in the Morning Via a Dry Powder Inhaler With Budesonide/Formoterol 400mcg/12mcg Administered Twice-Daily Via a Reservoir Inhaler in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (NCT02345161). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02345161> (18.4.2018).
23. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner G, Day NC. (2018) Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *The New England Journal of Medicine*.
24. Pascoe SJ, Lipson DA, Locantore N, Barnacle H, Brealey N, Mohindra R, Dransfield MT, Pavord I, Barnes N. (2016) A phase III randomised controlled trial of single-dose triple therapy in COPD: the IMPACT protocol. *European Respiratory Journal* 48(2):320–330.
25. GlaxoSmithKline. (2017) A phase III, 52 week, randomised, double-blind, 3-arm parallel group study, comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose triple combination FF/UMEC/VI with the fixed dose dual combinations of FF/VI and UMEC/VI, all administered once-daily in the morning via a dry powder inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease - Clinical Study Report CTT116855.
26. ClinicalTrials.gov. A Study Comparing the Efficacy, Safety and Tolerability of Fixed Dose Combination (FDC) of FF/UMEC/VI With the FDC of FF/VI and UMEC/VI; Administered Once-daily Via a Dry Powder Inhaler (DPI) in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (NCT02164513). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02164513> (18.4.2018).
27. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I, Montagna I, Francisco C, Cohuet G, Vezzoli S, Scuri M, Vestbo J. (2016) Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *The Lancet* 388(10048):963–973.
28. clinicaltrialsregister.eu. A 52-week, double-blind, randomized, multinational, multicentre, 2-arm parallel-group, active-controlled clinical trial of fixed combination of beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate plus glycopyrrolate bromide administered via pMDI (CHF 5993) versus fixed combination of beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate administered via pMDI in patients with chronic obstructive pulmonary disease (Eudra CT 2013-001057-27). Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-001057-27> (18.4.2018).
29. ClinicalTrials.gov. Efficacy of Fixed Combination of Beclometasone + Formoterol + Glycopyrrolate Versus Foster® in COPD (NCT01917331). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01917331> (18.4.2018).
30. Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C, Cohuet G, Vezzoli S, Scuri M, Singh D. (2017) 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. *The Lancet* 389(10082):1919–1929.
31. Scuri M, Singh D, Papi A, Corradi M, Montagna I. (2017) 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* 195:A6449.
32. Scuri M, Vestbo J, Papi A, Corradi M, Montagna I. (2017) P271 Effect of extrafine single inhaler triple therapy on lung function and use of rescue medication: results from trinity study. *Thorax* 72:A230.
33. Scuri M, Vestbo J, Papi A, Corradi M, Montagna I. (2017) 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* 195:A6450.
34. Scuri M, Spinola M, Vezzoli S, Muraro A, Petruzzelli S, Vestbo J. (2017) Efficacy of Chf5993, a novel triple extrafine combination treatment in COPD patients at high risk of exacerbations: a sub-group analysis of the trinity study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 195:A7710.
35. Vestbo J, Corradi M, Montagna I, Cohuet G, Vezzoli S. (2016) LATE-BREAKING ABSTRACT: 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. *European Respiratory Journal*.

36. clinicaltrialsregister.eu. A 52-week, double blind, double dummy, randomized, multinational, multicentre, 3-arm parallel group, active controlled clinical trial of fixed combination of beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate plus glycopyrrolate bromide administered via pMDI (CHF 5993) versus tiotropium bromide and versus fixed combination of beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate administered via pMDI and tiotropium bromide in patients with chronic obstructive pulmonary disease (EudraCT number 2013-000063-91). Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-000063-91/HU> (18.4.2018).
37. ClinicalTrials.gov. Efficacy of fixed combination of beclometasone+formoterol+glycopyrrolate in chronic obstructive pulmonary disease (NCT01911364). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01911364> (18.4.2018).
38. 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. (2018) Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *The Lancet* 391(10125):1076–1084.
39. ClinicalTrials.gov. 52-week, Double Blind, Randomized, 2 Active Parallel Arms Study of Fixed Combination CHF 5993 Administered vs Ultibro® in COPD Patients (NCT02579850). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02579850> (18.4.2018).
40. Lee S-D, Xie C, Yunus F, Itoh Y, Ling X, Yu W, Kiatboonsri S. (2016) Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium compared with tiotropium alone in patients with severe or very severe COPD: A randomized, multicentre study in East Asia: ICS/LABA + tiotropium in COPD in Asia. *Respirology* 21(1):119–127.
41. ClinicalTrials.gov. Efficacy and tolerability of Symbicort as an add-on treatment to Spiriva compare with Spiriva alone in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (SECURE 1) (NCT01397890). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01397890> (18.4.2018).
42. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, Kessler R. (2009) Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 180(8):741–750.
43. ClinicalTrials.gov. Evaluation of efficacy and safety of Symbicort® as an add-on treatment to Spiriva® in patients with severe COPD (NCT00496470). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00496470> (18.4.2018).
44. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, Balter M, O'Donnell D, McIvor A, Sharma S, Bishop G, Anthony J, Cowie R, Field S, Hirsch A, i in. (2007) Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 146(8):545–555.
45. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, FitzGerald M, Maltais F. (2004) The Canadian optimal therapy of COPD trial: design, organization and patient recruitment. *Canadian Respiratory Journal* 11(8):581–585.
46. Cazzola M, Andò F, Santus P, Ruggeri P, Di Marco F, Sanduzzi A, D'Amato M. (2007) A pilot study to assess the effects of combining fluticasone propionate/salmeterol and tiotropium on the airflow obstruction of patients with severe-to-very severe COPD. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 20(5):556–561.
47. Frith PA, Thompson PJ, Ratnavadivel R, Chang CL, Bremner P, Day P, Frenzel C, Kurstjens N, the Glisten Study Group. (2015) Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with COPD: the GLISTEN study—a randomised controlled trial. *Thorax* 70(6):519–527.
48. ClinicalTrials.gov. Efficacy, tolerability and safety of NVA237 in patients with chronic obstructive pulmonary disease (NCT01513460). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01513460> (18.4.2018).
49. Caverley PM., Kuna P, Monso E, Constantini M, Petruzzelli S. (2010) Beclomethasone/formoterol in the management of COPD: A randomised controlled trial. *Respiratory Medicine* 104(12):1858–1868.
50. ClinicalTrials.gov. Efficacy and safety study of Beclometasone/Formoterol single inhaler in patients with COPD (NCT00476099). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00476099> (18.4.2018).
51. Maleki-Yazdi RM, Kaelin T, Richard N, Zvarich M, Church A. (2014) Efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg and tiotropium 18 mcg in chronic obstructive pulmonary disease: Results of a 24-week, randomized, controlled trial. *Respiratory Medicine* 108(12):1752–1760.
52. ClinicalTrials.gov. The purpose of this study is to evaluate the spirometric effect (Trough FEV1) of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg once daily compared with Tiotropium 18 mcg once daily over a 24-week treatment period in subjects with COPD (NCT01777334). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01777334> (18.4.2018).
53. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, Kaelin T, Richard N. (2014) Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *The Lancet Respiratory Medicine* 2(6):472–86.

54. ClinicalTrials.gov. A Multicenter Trial Comparing the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 With GW642444 and With Tiotropium Over 24 Weeks in Subjects With COPD (NCT01316900). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01316900> (18.4.2018).
55. ClinicalTrials.gov. A Multi-center Trial Comparing the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 With GSK573719 and With Tiotropium Over 24 Weeks in Subjects With COPD (NCT01316913). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01316913> (18.4.2018).
56. Kerwin EM, Kalberg CJ, Galkin DV, Zhu C-Q, Church A, Riley JH, Fahy WA. (2017) Umeclidinium/vilanterol as step-up therapy from tiotropium in patients with moderate COPD: a randomized, parallel-group, 12-week study. *International Journal of COPD* 12:745–755.
57. ClinicalTrials.gov. The purpose of the this study is evaluate the spirometric effect (trough FEV1) of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg once daily compared with Tiotropium 18mcg once daily over a a 12-week treatment period in subjects with COPD who continue to have symptoms on Tiotropium (NCT01899742). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01899742> (18.4.2018).
58. Singh D, Worsley S, Zhu C-Q, Hardaker L, Church A. (2015) Umeclidinium/vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol in COPD: a randomised trial. *BMC Pulmonary Medicine* 15:91.
59. ClinicalTrials.gov. A study to evaluate the efficacy and safety of Umeclidinium Bromide/Vilanterol compared with Fluticasone Pripionate/Salmeterol over 12 weeks in subjectes with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (NCT01822899). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01822899> (18.4.2018).
60. Wedzicha JA, Calverley PMA, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. (2008) The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 177(1):19–26.
61. Seemungal T, Stockley R, Calverley P, Hagan G, Wedzicha JA. (2007) Investigating new standards for prophylaxis in reduction of exacerbations - the INSPiRE study methodology. *COPD: Journal od Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 4(3):177–183.
62. Calverley PMA, Stockley RA, Seemungal TA, Hagan G, Willits LR. (2011) Reported pneumonia in patients with COPD. Findings from the INSPiRE study. *Chest* 139(3):505–512.
63. ClinicalTrials.gov. SERETIDE 50/500mcg versus Tiotropium Bromide on exacerbation rates in severe chronic obstructive pulmonary disease (NCT00361959). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00361959> (18.4.2018).
64. Singh D, Nicolini G, Bindi E, Corradi M, Guastalla D. (2014) Extrafine Beclomethasone/formoterol compared to Fluticasone/salmeterol combination therapy in COPD. *BMC Pulmonary Medicine* 14:43.
65. ClinicalTrials.gov. A 12-week, Multicentre, Multinational, Randomized, Double-blind, Double-dummy, 2-arm Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Foster® 100/6 (Beclomethasone Dipropionate 100 µg Plus Formoterol 6 µg/Actuation), 2 Puffs b.i.d., Versus Seretide® 500/50 (Fluticasone 500 µg Plus Salmeterol 50 µg/Actuation), 1 Inhalation b.i.d., in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (NCT01245569). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01245569> (18.4.2018).
66. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner D, Sandstorm T, Taylor AF. (2013) Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *The Lancet Respiratory Medicine* 1:199–209.
67. ClinicalTrials.gov. Effect of QVA149 Versus NVA237 and Tiotropium on Chronic Obstructive Pulmonary Disorder (COPD) Exacerbations (SPARK) (NCT01120691). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01120691> (18.4.2018).
68. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Hentley M, Banerji D. (2013) Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *The European Respiratory Journal* 42(6):1484–1494.
69. Hashimoto S, Ikeuchi H, Kitawaki T, Ikeda K, Banerji D. (2016) Efficacy and safety of indacaterol/glycopyrronium in Japanese patients with COPD: a subgroup analysis from the SHINE study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 11(1):2543–2551.
70. Chapman KR, Bateman ED, Chen H, Hu H, Fogel R, Banerji D. (2015) QVA149 improves lung function, dyspnea, and health status independent of previously prescribed medications and COPD severity: a subgroup analysis from SHINE and ILLUMINATE studies. *Journal of the COPD Foundation* 2(1):48–60.
71. ClinicalTrials.gov. A 26-week Treatment Multi-center, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo and Active Controlled (Open Label) Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of QVA149 (110/50 µg q.d.) in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (NCT1202188). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01202188> (18.4.2018).
72. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman K, Vestbo J, Roche N. (2016) Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *The New England Journal of Medicine* 374(23):2222–34.
73. Wedzicha JA, Zhong N, Ichinose M, Fogel R, Thach C, Patalano F, Banerji D. (2017) Indacaterol/glycopyrronium versus salmeterol/fluticasone in Asian patients with COPD at a high risk of exacerbations: results from the FLAME study. *International Journal of COPD* 12:339–349.

74. ClinicalTrials.gov. QVA vs. Salmeterol/Fluticasone, 52-week exacerbation study, FLAME (eFFect of indacaterol Glycopyrronium Vs Fluticasone Salmeterol on COPD exacerbations) (NCT01782326). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01782326> (18.4.2018).
75. Zhong N, Wang C, Zhou X, Zhang N, Humphries M. (2015) LATERN: a randomized study od QVA I 49 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *Interational Journal of COPD* 10(4):1015–1026.
76. Zhong N, Wang C, Zhou X, Zhang N, Humphries M. (2016) Efficacy and safety of Indacaterol/Glycopyrronium (IND/GLY) versus Salmeterol/Fluticasone in chinese patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: the Chinese cohort from the LANTERN study. *CODP: Journal od Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 13(6):686–692.
77. ClinicalTrials.gov. A 26-week Treatment Randomized, Double-blind, Double Dummy, Parallel-group Study to Assess the Efficacy and Safety of QVA149 (Indacaterol / Glycopyrronium Bromide) Compared to Fluticasone/Salmeterol in Patients With Moderate to Severe COPD (NCT01709903). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01709903> (18.4.2018).
78. Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, Alagappan VKT, D'Andrea P, Chen H, Banerji D. (2012) Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLIMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *2012* 1(1):51–60.
79. ClinicalTrials.gov. A 26-week Treatment, Multi-center, Randomized, Doubleblind, Double Dummy, Parallel-group Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of QVA149 Compared to Fluticasone/Salmeterol in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (NCT01315249). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01315249> (18.4.2018).
80. CHPL Tovonor Breezhaler (glikopironium 44 ug). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002690/WC500133840.pdf.
81. EMA. (2012) Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/08/WC500130880.pdf (9.5.2018).
82. Kew KM, Dias S, Cates CJ. (2014) Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 26(3):.
83. Tricco AC, Striffler L, Veroniki A-A, Yazdi F, Khan PA, Scott A, Ng C, Antony J, Mrklas K, D'Souza J, Cardoso R, Straus SE. (2015) Comparative safety and effectiveness of long-acting inhaled agents for treating chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 5(10):e009183.
84. van der Palen J, Thomas M, Chrystyn H, Sharma RK, van der Valk P. (2016) A randomised open-label cross-over study of inhaler errors, preference and time to achieve correct inhaler use in patients with COPD or asthma: comparison of ELLIPTA with other inhaler devices. *Primary Care Respiratory Medicine* 26:16079.
85. Riley J, Tabberer M, Richard N. Use of a new dry powder inhaler to deliver umeclidinium/vilanterol in the treatment of COPD [poster P4145].
86. Svedsater H, Dale P, Garrill K, Walker R, Woepse MW. (2013) Qualitative assessment of attributes and ease of use of the ELLIPTA™ dry powder inhaler for delivery of maintenance therapy for asthma and COPD. *BMC Pulmonary Medicine* 13:72.
87. (2018) Alert MHRA. Class 2 Medicines Recall: Seretide Accuhaler 50 microgram/250 microgram/dose inhalation powder, pre-dispensed. Dostęp: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5a8d8f1bed915d1ddaadb533/EL__18_A04_Final.pdf (9.4.2018).
88. (2007) Alert MHRA. Inhaled corticosteroids: pneumonia. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/inhaled-corticosteroids-pneumonia> (9.4.2018).
89. (2008) Alert MHRA. Inhaled medicines containing corticosteroid. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/inhaled-medicines-containing-corticosteroid> (9.4.2018).
90. (2009) Alert MHRA. Long-acting β -agonists: use in chronic obstructive pulmonary disease. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/long-acting-agonists-use-in-chronic-obstructive-pulmonary-disease> (9.4.2018).
91. (2010) Alert MHRA. Tiotropium. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/tiotropium> (9.4.2018).
92. (2015) Alert MHRA. Tiotropium delivered via Respimat compared with Handihaler: no significant difference in mortality in TIOSPIR trial. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/tiotropium-delivered-via-respimat-compared-with-handihaler-no-significant-difference-in-mortality-in-tiospir-trial> (9.4.2018).
93. (2016) Alert URPL. Bezpośredni komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący minimalizacji ryzyka błędów medycznych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Braltus (bromek tiotropium, 10 mcg, proszek do inhalacji, kapsułko twarde). Dostęp: http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/komunikat%20Braltus_1.pdf (9.4.2018).

94. (2016) Alert EMA. PRAC reviews known risk of pneumonia with inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Inhaled_corticosteroids_Article_31/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500203472.pdf (18.6.2018).
95. ChPL Trelegy Ellipta (furoinian flutykazonu/umeklidynium/wilanterol). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004363/WC500241428.pdf (28.3.2017).
96. ChPL Elebrato Ellipta (furoinian flutykazonu/umeklidynium/wilanterol). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004781/WC500242284.pdf (28.3.2018).
97. ChPL Trimbrow (beklometazonu dipropionian/formoterol/glikopironioium). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004257/WC500233163.pdf (28.3.2018).
98. ChPL Anoro Ellipta (umeklidynium/wilanterol). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002751/WC500168424.pdf (29.3.2018).
99. ChPL Laventair Ellipta (umeklidynium/wilanterol). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003754/WC500168263.pdf (29.3.2018).
100. ChPL Aerivio Spiromax (flutykazonu propionian/salmeterol). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002752/WC500212329.pdf http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004267/WC500212409.pdf (28.3.2018).
101. ChPL Airexar Spiromax (flutykazonu propionian/salmeterol). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160818135588/anx_135588_pl.pdf (28.3.2018).
102. ChPL Lifsar Pulmojet (flutykazonu propionian/salmeterol). Dostęp: <https://www.leki-informacje.pl/content/lifsar-pulmojet> (28.3.2018).
103. ChPL AirFluSal Forspiro (flutykazonu propionian/salmeterol). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/30_AirFluSal_Forspiro.pdf (28.3.2018).
104. ChPL Asaris (flutykazonu propionian/salmeterol). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/34_Asaris_proszek_do_inhalacji_100_50mcg_250_50mcg_500_50mcg.pdf (28.3.2018).
105. ChPL Combaterol (flutykazonu propionian/salmeterol). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/34_Combaterol_aerazol_zawiesina_25_125mg_25_250mg.pdf (28.3.2018).
106. ChPL Salmeson (flutykazonu propionian/salmeterol). Dostęp: <https://www.leki-informacje.pl/content/salmeson-0> (28.3.2018).
107. ChPL Salmex (flutykazonu propionian/salmeterol). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/38_Salmex.pdf (28.3.2018).
108. ChPL Seretide (flutykazonu propionian/salmeterol). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Seretide_50_125_250_zaw.pdf (28.3.2018).
109. ChPL BiResp Spiromax (budezonid/formoterol). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003890/WC500167100.pdf (29.3.2018).
110. ChPL Bufomix Easyhaler (budezonid/formoterol) (320/9 µg). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25n_BufomixEasyhaler_320.pdf (29.3.2018).
111. ChPL DuoResp Spiromax (budezonid/formoterol). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002348/WC500167182.pdf (29.3.2018).
112. ChPL Symbicort (budezonid/formoterol). Dostęp: pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADMANgA3ADcANQAtADIAMAAXADcAMQAwADIANwAwADAAMAaAwADAAMAAtADMAOQA1ADgAXwBCAC0AMgAwADEANwAxADEAMA3ADAAMA AwADEANQA0AC4AcABkAGYA (29.3.2018).
113. ChPL Symbicort Turbohaler (budezonid/formoterol) (80/4,5 µg). Dostęp: pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADIANA5ADMAOQAAtADIAMAAXADcAMQAwADIANwAwADAAMAaAwADAAMAAtADMAOQA1ADkAXwBCAC0AMgAwADEANwAxADEAMA3ADAAMA AwADIAMAAXAC4AcABkAGYA (29.3.2018).

114. ChPL Fostex (beklometazonu dipropionian/formoterol) (84,6/5 µg). Dostęp: pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADMANQAwADQAOQAtADIAMAAxAdcAMA A2ADIAMAAwADAAMAAwADAAMAAtADIAOQA1ADIAXwBBAC0AMgAwADEANwAwADcAMQAYADAAMA wADcANQA3AC4AcABkAGYA (28.3.2018).
115. ChPL Formodual (beklometazonu dipropionian/formoterol). Dostęp: pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADEAMgA4ADkAMgAtADIAMAAxAdcAMAA2 ADIAMAAwADAAMAAwADAAMAAtADIAOQA1ADEAXwBBAC0AMgAwADEANwAwADcAMQAYADAAMAA wADcANQA3AC4AcABkAGYA (28.3.2018).
116. ChPL Braltus (tiotropium). Dostęp: pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADMAMgA5ADYAMgAtADIAMAAxADYAMQA xADAAMwAwADAAMAAwADAAMAAtADQANwA3AF8ARAAtADIAMAAxADYAMQAxADIANQAwADAAMAA wADIANAAuAHAZABmAA== (29.3.2018).
117. ChPL Srivasso (tiotropium). Dostęp: pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADMANAA4ADIAMQAtADIAMAAxADYAMAA 1ADAAOQAwADAAMAAwADAAMAAtADYAMAA3AF8ATQAtADIAMAAxADYAMAA2ADAANwAwADYAMQ A4ADAANAAuAHAZABmAA== (29.3.2018).
118. ChPL Spiriva (tiotropium). Dostęp: pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADMANAA4ADIAMQAtADIAMAAxADYAMAA 1ADAAOQAwADAAMAAwADAAMAAtADYAMAA3AF8ATQAtADIAMAAxADYAMAA2ADAANwAwADYAMQ A4ADAANAAuAHAZABmAA== (29.3.2018).
119. ChPL Spiriva Respimat (tiotropium). Dostęp: pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADIAMQA3ADMAOAtADIAMAAxAdcAMAA5 ADIANwAwADAAMAAwADAAMAAtADEAMgAwADQAXwBNAC0AMgAwADEANwAxADAAMQAYADAAMAA wADYAMQA2AC4AcABkAGYA (29.3.2018).
120. ChPL Favynd (tiotropium). Dostęp: pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADMANAA4ADIAMAAtADIAMAAxADYAMAA1 ADAAOQAwADAAMAAwADAAMAAtADYAMAA3AF8ATQAtADIAMAAxADYAMAA2ADAANwAwADYAMQA 4ADAAMwAuAHAZABmAA== (29.3.2018).
121. ChPL Seebri Breezhaler (bromek glikopironium). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002430/WC500133769.pdf (28.3.2018).
122. ChPL Enurev Breezhaler (bromek glikopironium). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002691/WC500133698.pdf (28.3.2018).
123. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2018 report). Dostęp: http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf (22.5.2018).
124. U.S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). (2007) Guidance for Industry Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Developing Drugs for Treatment.
125. Crim C, Calverley PMA, Anderdon JA, Celli B, Ferguson GT. (2009) Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *European Respiratory Journal* 34:641–647.
126. Schroeder M, Guyot P, Thanos A, Haeussler K, Miikkulainen K. Comparative efficacy of a new single inhaler triple therapy versus alternative triple therapy combinations in patients in COPD: a systematic literature review and network meta-analysis. *COPD* 11; 21.06 2018; Birmingham, UK. .
127. Feldman GJ, Sousa AR, Lipson DA, Tombs L, Barnes N, Riley JH, Patel S, Naya I, Compton C, Alcázar Navarrete B. (2017) Comparative efficacy of once-daily umeclidinium/vilanterol and tiotropium/olodaterol therapy in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: a randomized study. *Advances in Therapy* 34(11):2518–2533.
128. Feldman G, Maltais F, Khindri S, Vahdati-Bolouri M, Church A, Fahy WA, Trivedi R. (2016) A randomized, blinded study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium 62.5µg compared with tiotropium 18µg in patients with COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 719.
129. Rheault T, Khindri S, Vahdati-Bolouri M, Church A, Fahy WA. (2016) A randomised, open-label study of umeclidinium versus glycopyrronium in patients with COPD. *ERJ Open Research* 2(2):00101-2015.

130. Vestbo J, Leather D, Diar Bakerly N, New J, Gibson JM, McCorkindale S, Collier S, Crawford J, Frith L, Harvey C, Svedsater H, Woodcock A. (2016) Effectiveness of fluticasone furoate–vilanterol for COPD in clinical practice. *New England Journal of Medicine* 375(13):1253–1260.

16. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

16.1. Spis tabel

Tabela 1.	Indeks skrótów dla leków i schematów leczenia.....	10
Tabela 2.	Szczegółowy zakres analizy klinicznej schemat PICO	15
Tabela 3.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań	19
Tabela 4.	Badania włączone do analizy klinicznej.....	30
Tabela 5.	Charakterystyka głównych badań klinicznych dla FF/UMEC/VI	38
Tabela 6.	Charakterystyka i ocena homogeniczności badań w zakresie metodyki	41
Tabela 7.	Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla włączonych badań.....	42
Tabela 8.	Charakterystyka i ocena homogeniczności badań w zakresie populacji.....	44
Tabela 9.	Charakterystyka i ocena homogeniczności badań w zakresie interwencji i komparatorów	47
Tabela 10.	Charakterystyka i ocena homogeniczności w zakresie punktów końcowych.....	51
Tabela 11.	Czynność płuc dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs BUD/FORM (640/18) w badaniu FULFIL – dane ciągłe	54
Tabela 12.	Czynność płuc dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs BUD/FORM (640/18) w badaniu FULFIL – dane dychotomiczne.....	55
Tabela 13.	Jakość życia dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs BUD/FORM (640/18) w badaniu FULFIL – dane ciągłe (populacja ITT z badania FULFIL).....	56
Tabela 14.	Jakość życia dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs BUD/FORM (640/18) w badaniu FULFIL – dane ciągłe (podgrupa FULFIL).....	56
Tabela 15.	Jakość życia dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs BUD/FORM (640/18) w badaniu FULFIL – dane dychotomiczne (populacja ITT z badania FULFIL).....	57
Tabela 16.	Jakość życia dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs BUD/FORM (640/18) w badaniu FULFIL – dane dychotomiczne (podgrupa FULFIL).....	57
Tabela 17.	Średnia częstość zaostrzeń choroby dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs BUD/FORM (640/18) w badaniu FULFIL (populacja ITT z badania FULFIL). Analiza z dostosowaniem - wartości raportowane przez autorów ^a	59
Tabela 18.	Ryzyko zaostrzeń dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs BUD/FORM (640/18) w badaniu FULFIL	59
Tabela 19.	Średnia roczna częstość zaostrzeń choroby dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs BUD/FORM (640/18) w badaniu FULFIL (podgrupa pacjentów po niepowodzeniu ICS + LABA) - wartości raportowane przez autorów	60
Tabela 20.	Kontrola objawów choroby dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs BUD/FORM (640/18) w badaniu FULFIL – dane ciągłe (populacja ITT z badania FULFIL).....	60
Tabela 21.	Kontrola objawów choroby dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs BUD/FORM (640/18) w badaniu FULFIL – dane ciągłe (podgrupa FULFIL).....	61
Tabela 22.	Kontrola objawów choroby dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs BUD/FORM (640/18) w badaniu FULFIL – dane dychotomiczne (populacja ITT z badania FULFIL)	62
Tabela 23.	Kontrola objawów choroby dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs BUD/FORM (640/18) w badaniu FULFIL – dane dychotomiczne (podgrupa FULFIL)	62
Tabela 24.	Bezpieczeństwo ogólne dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs BUD/FORM (640/18) w badaniu FULFIL.....	63
Tabela 25.	AE szczegółowe występujące u $\geq 2\%$ pacjentów dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs BUD/FORM (640/18) w badaniu FULFIL.....	64
Tabela 26.	AESI szczegółowe dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs BUD/FORM (640/18) w badaniu FULFIL	65
Tabela 27.	SAE szczegółowe dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs BUD/FORM (640/18) w badaniu FULFIL	66
Tabela 28.	Czynność płuc dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs UMEC/VI (55/22) w badaniu IMPACT – dane ciągłe	67

Tabela 29. Czynność płuc dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs UMEC/VI (55/22) w badaniu IMPACT – dane dychotomiczne	67
Tabela 30. Jakość życia dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs UMEC/VI (55/22) w badaniu IMPACT – dane ciągłe	68
Tabela 31. Jakość życia dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs UMEC/VI (55/22) w badaniu IMPACT – dane dychotomiczne	68
Tabela 32. Średnia roczna częstość zaostrzeń dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs UMEC/VI (55/22) w badaniu IMPACT – wartości raportowane przez autorów badania ^a	69
Tabela 33. Prawdopodobieństwo zaostrzenia dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs UMEC/VI (55/22) w badaniu IMPACT	70
Tabela 34. Częstość zaostrzeń dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs UMEC/VI (55/22) w badaniu IMPACT – dane dychotomiczne	70
Tabela 35. Kontrola objawów choroby dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs UMEC/VI (55/22) w badaniu IMPACT – dane ciągłe	71
Tabela 36. Kontrola objawów choroby dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs UMEC/VI (55/22) w badaniu IMPACT – dane dychotomiczne	72
Tabela 37. Śmiertelność niezależnie od przyczyny dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs UMEC/VI (55/22) w badaniu IMPACT	73
Tabela 38. Śmiertelność w zależności od przyczyny dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs UMEC/VI (55/22) w badaniu IMPACT – punkty dychotomiczne	73
Tabela 39. Bezpieczeństwo ogólne dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs UMEC/VI (55/22) w badaniu IMPACT	74
Tabela 40. AE raportowane u $\geq 2\%$ pacjentów dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs UMEC/VI (55/22) w badaniu IMPACT	75
Tabela 41. AESI szczegółowe dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs UMEC/VI (55/22) w badaniu IMPACT	76
Tabela 42. SAE szczegółowe w trakcie leczenia występujące z częstością $\geq 1\%$ dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs UMEC/VI (55/22) w badaniu IMPACT	76
Tabela 43. Wyniki porównania pośredniego FF/UMEC/VI z komparatorami metodą MTC	79
Tabela 44. Charakterystyka badań dotyczących oceny inhalatora Ellipta® przez pacjentów z POChP	80
Tabela 45. Ocena inhalatora Ellipta® w populacji pacjentów z POChP na podstawie badania Riley 2013	82
Tabela 46. Poprawność użycia inhalatora Ellipta® w populacji pacjentów z POChP na podstawie badania van der Palen 2016	84
Tabela 47. Poprawność użycia inhalatora Ellipta® w populacji pacjentów z POChP na podstawie badania Riley 2013	84
Tabela 48. Preferencje inhalatora dla porównania inhalatorów Ellipta® vs Turbuhaler® w badaniu FULFIL	85
Tabela 49. Odsetek pacjentów preferujących inhalator Ellipta® względem innych inhalatorów na podstawie pracy Svedsater 2013	86
Tabela 50. Odsetek pacjentów preferujących inhalator Ellipta® względem innych inhalatorów na podstawie prac Decramer 2014 oraz Maleki-Yazdi 2014.	86
Tabela 51. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL	91
.....	120
.....	123
.....	126
.....	129
.....	130
.....	131
.....	132
.....	132
Tabela 60. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT na podstawie Cochrane Handbook	179
Tabela 61. Zgony szczegółowe dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs UMEC/VI (55/22) w badaniu IMPACT	185

Tabela 62.	Dane do obliczeń własnych dla surowego AER w badaniu FULFIL	185
Tabela 63.	Średnia roczna częstość zaostrzeń choroby dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs BUD/FORM (640/18) w badaniu FULFIL (populacja ITT z badania FULFIL) – obliczenia własne ^a	186
Tabela 64.	Dane do obliczeń własnych dla surowego AER w badaniu IMPACT.....	186
Tabela 65.	Średnia roczna częstość zaostrzeń dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs UMEC/VI (55/22) w badaniu IMPACT – obliczenia własne ^a	186
Tabela 66.	Wyniki porównania bezpośredniego w zakresie zmiany t-FEV1.....	187
Tabela 67.	Wyniki porównania bezpośredniego w zakresie odsetka pacjentów ze wzrostem t-FEV1 ≥100 ml	188
Tabela 68.	Wyniki porównania bezpośredniego w zakresie zmiany wyniku ogólnego SGRQ.....	188
Tabela 69.	Wyniki porównania bezpośredniego w zakresie odsetka pacjentów ze spadkiem wyniku ogólnego SGRQ o ≥4 pkt.....	189
Tabela 70.	Wyniki porównania bezpośredniego w zakresie średniej rocznej częstości zaostrzeń w stopniu co najmniej umiarkowanym	190
Tabela 71.	Wyniki porównania bezpośredniego w zakresie zmiany wyniku ogólnego w ocenie TDI	191
Tabela 72.	Wyniki porównania bezpośredniego w zakresie utraty z badania.....	191
Tabela 73.	Wyniki porównania bezpośredniego w zakresie utraty z powodu AE	192
Tabela 74.	Wyniki porównania bezpośredniego w zakresie zgonów.....	193
Tabela 75.	Wyniki porównania bezpośredniego w zakresie zapalenia płuc	194
Tabela 76.	Dane uwzględnione w porównaniu pośrednim metodą MTC w odniesieniu do zmiany t-FEV1	196
Tabela 77.	Dane uwzględnione w porównaniu pośrednim metodą MTC dla odsetka pacjentów ze wzrostem t-FEV1 o ≥100 ml.....	198
Tabela 78.	Dane uwzględnione w porównaniu pośrednim metodą MTC dla zmiany wyniku ogólnego SGRQ.....	200
Tabela 79.	Dane uwzględnione w porównaniu pośrednim metodą MTC dla odsetka pacjentów ze spadkiem wyniku ogólnego SGRQ o ≥ 4 pkt.	202
Tabela 80.	Dane uwzględnione w porównaniu pośrednim metodą MTC dla średniej rocznej częstości zaostrzeń w stopniu co najmniej umiarkowanym	204
Tabela 81.	Dane uwzględnione w porównaniu pośrednim metodą MTC dla zmiany wyniku ogólnego w ocenie TDI.....	206
Tabela 82.	Dane uwzględnione w porównaniu pośrednim metodą MTC dla utraty z badania	208
Tabela 83.	Dane uwzględnione w porównaniu pośrednim metodą MTC dla utraty z powodu AE.....	211
Tabela 84.	Dane uwzględnione w porównaniu pośrednim metodą MTC dla zgonów.....	213
Tabela 85.	Dane uwzględnione w porównaniu pośrednim metodą MTC dla zapalenia płuc.....	216
Tabela 86.	Szczegółowe wyniki porównania pośredniego metodą MTC.....	218
Tabela 87.	Opis skali używanych w badaniach i definicje punktów końcowych	220
Tabela 88.	Lista badań wykluczonych z analizy w etapie I (analiza efektywności klinicznej).....	224
Tabela 89.	Lista badań wykluczonych z analizy w etapie II (analiza efektywności rzeczywistej / Opracowań wtórnych)	243
Tabela 90.	Formularz do oceny Ryzyka Błędu Systematycznego (<i>Risk of Bias</i> , RoB) badań RCT zaproponowany przez Cochrane.....	251
Tabela 91.	Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane	251
Tabela 92.	Formularz do ekstrakcji charakterystyk	254
Tabela 93.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych	256
Tabela 94.	Formularz do ekstrakcji danych ciągłych.....	256
Tabela 95.	Formularz do ekstrakcji danych opisujących częstotliwość zdarzeń	256
Tabela 96.	Formularz do ekstrakcji danych opisujących czas do wystąpienia zdarzenia.....	257
	258

16.2. Spis wykresów

Wykres 1.	Prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszego umiarkowanego i ciężkiego zaostrzenia (wykres Kaplana-Maiera)	71
	73
Wykres 3.	Ocena inhalatora Ellipta® w populacji pacjentów z pacjentów z POChP na podstawie badania Svendsater 2013	82
Wykres 4.	Odsetek pacjentów z co najmniej jednym krytycznym błędem w obsłudze inhalatora wśród pacjentów z POChP na podstawie badania van der Palen 2016	83
Wykres 5.	Odsetek pacjentów preferujących inhalator Ellipta® względem innych inhalatorów wśród pacjentów z POChP na podstawie badania van der Palen 2016	86

16.3. Spis rysunków

	30
	33
Rysunek 3.	Schemat badania FULFIL.....	35
Rysunek 4.	Schemat badania IMPACT	37
Rysunek 5.	Trelegy® Ellipta®	81
Rysunek 6.	Sposób użycia inhalatora Ellipta®.....	84
Rysunek 7.	Sieć przejść w zakresie zmiany t-FEV1.....	198
Rysunek 8.	Sieć przejść w zakresie odsetka pacjentów ze wzrostem t-FEV1 o ≥ 100 ml.....	199
Rysunek 9.	Sieć przejść w zakresie zmiany wyniku ogólnego SGRQ.....	202
Rysunek 10.	Sieć przejść w zakresie odsetka pacjentów ze spadkiem wyniku ogólnego SGRQ o ≥ 4 pkt.	204
Rysunek 11.	Sieć przejść w zakresie średniej rocznej częstości zaostrzeń w stopniu co najmniej umiarkowanym	206
Rysunek 12.	Sieć przejść w zakresie zmiany wyniku ogólnego w ocenie TDI	208
Rysunek 13.	Sieć przejść w zakresie utraty z badania.....	210
Rysunek 14.	Sieć przejść w zakresie utraty z powodu AE	213
Rysunek 15.	Sieć przejść w zakresie zgonów.....	215
Rysunek 16.	Sieć przejść w zakresie zapalenia płuc	217

ANEKS A. STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ PIERWOTNYCH I WTÓRNYCH

A.1. Etap I (Analiza efektywności klinicznej)

[Redacted content: A table with multiple rows and columns, where the text is obscured by black bars. The table structure is maintained, including a shaded header row and horizontal grid lines.]

■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
[Redacted]		
[Redacted]		

[Redacted]

■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
[Redacted]		
[Redacted]		

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		

ANEKS B. CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

B.1. FF/UMEC/VI

FULFIL				
Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy III, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo FF/UMEC/VI w porównaniu z BUD/FORM u pacjentów z zaawansowaną, objawową POChP i ryzykiem zaostrzeń.				
Najważniejsze kryteria włączenia				
1. Zdiagnozowana POChP wg GOLD. 2. Wiek ≥ 40 lat. 3. Pacjenci należący do grupy D wg GOLD: • ≥ 10 w skali CAT • FEV1 < 50% lub FEV1 = 50–80% z historią zaostrzeń w ostatnim roku (≥ 2 umiarkowane lub ≥ 1 ciężkie). 4. FEV1/FVC < 0,7 po podaniu BD. 5. Pacjenci stosujący terapię podtrzymującą POChP przez okres ≥ 3 mies.				
Najważniejsze kryteria wykluczenia				
1. Zdiagnozowana astma, POChP spowodowane niedoborem α -1antytrypsyny lub inne zaburzenia oddychania. 2. Aktywne zapalenie płuc lub nieopanowane ciężkie zaostrzenie w ciągu 14 dni przed skringiem. 3. Aktywna infekcja dróg oddechowych na 7 dni przed skringiem. 4. Nieprawidłowości w obrazie RTG. 5. Resekcja płuca w ciągu 12 mies. przed skringiem.				
Oceniane punkty końcowe				
I-rzędowy PK: zmiana t-FEV1 względem wartości początkowych w 24. tyg.; zmiana wyniku ogólnego w skali SGRQ w 24 tyg. Pozostałe PK: parametry spirometryczne (m.in. t-FEV1); jakość życia (m.in. w skali SGRQ; CAT, DAQ, GRCCS, GRCAL); duszność w skali TDI, użycie terapii ratunkowej, zaostrzenia, nasilenie objawów w skali E-RS i EXACT, preferencje inhalatora, farmakokinetyka; bezpieczeństwo.				
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa: MedDRA 19.0				
Charakterystyka populacji				
Cecha populacji	FULFIL		Podgrupa FULFIL ^a	
	FF/UMEC/VI	BUD/FORM	FF/UMEC/VI	BUD/FORM
Liczba pacjentów	911	899	210	220
Wiek w latach, średnia (SD)	64,2 (8,6)	63,7 (8,7)	63,7 (7,8)	63,3 (8,4)
Odsetek mężczyzn [%]	74	74	75	74
FEV1, średnia (SD) [l] ^b	1,3 (0,5) ^c (N=909) / 1,3 (0,5) ^d (N=908)	1,2 (0,5) ^c (N=899) / 1,3 (0,5) ^d (N=897)	1,3 (0,5) ^c (N=209) / 1,4 (0,5) ^d (N=208)	1,3 (0,5) ^c (N=220) / 1,4 (0,5) ^d (N=219)
FEV1, średnia (SD) [% w.n.] ^b	42,5 (13,0) ^c (N=909) / 45,5 (13,0) ^d (N=908)	41,8 (13,5) ^c (N=899) / 45,1 (13,6) ^d (N=897)	44,1 (13,4) ^c (N=209) / 47,1 (13,3) ^d (N=208)	41,7 (14,1) ^c (N=220) / 45,4 (14,9) ^d (N=219)
Ocena objawów w skali CAT [pkt], średnia (SD)	17,6 (6,4)	17,8 (6,2)	18,1 (6,3)	17,7 (5,9)
Ocena jakości życia w skali SGRQ [%] – wynik ogólny, średnia (SD) ^b	51,8 (16,3)	50,8 (16,7)	53,0 (16,1)	50,8 (15,5)
Ocena nasilenia w skali EXACT [pkt] –	13,2 (5,8)	13,0 (5,9)	13,5 (5,4)	13,0 (5,6)

FULFIL					
wynik ogólny, średnia (SD) ^b					
Próba rozkurczowa, średnia [%]	bd	bd	bd	bd	
Ograniczenie przepływu powietrza wg GOLD [%]	Łagodne	10	10	6	10
	Umiarkowane	66	68	68	70
	Ciężkie	23	20	24	19
	Bardzo ciężkie	1	<1	1	<1
Odsetek pacjentów z ≥1 zaostrzeniem POChP [%]	Bez względu na nasilenie	bd	bd	bd	bd
	Ciężki lub umiarkowany	66	65	71	67
Dotychczasowe leczenie POChP [% pacjentów]*	ICS + LABA + LAMA	28	28	bd	bd
	ICS + LABA	29	29	bd	bd
	LAMA + LABA	11	9	bd	bd
Status palacza [% pacjentów]	Obecny	44	44	45	44
	Były	56	56	55	56
Interwencja i komparator					
Schemat badania	FF/UMEC/VI		BUD/FORM		
Dawka dobową dostarczana (uwalniana) [µg]	92/55/22 (100/62,5/25)		640/18 (800/24)		
Schemat dawkowania [µg]	92/55/22 x1 inh. QD		320/9 x 1 inh. BID		
Typ inhalatora	DPI (Ellipta®)		DPI (Turbuhaler®)		
Użycie spejsera	bd		bd		
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: sa butamol Leczenie dodatkowe: ogólnoustrojowe CS (≤14 dni), antybiotyki (≤14 dni), mukolityki, tlenoterapia, faza podtrzymująca rehabilitacji oddechowej, inne leki niezbędne przy leczeniu zaostrzeń.				
Okres interwencji [tyg.]	ITT: 24; EXT (Podgrupa FULFIL): 52				
Okres obserwacji [tyg.]	27/55 (RI: 2.; OI: 24/52.; FU: 1)				
Metodyka					
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA				
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority				
Randomizacja	TAK, metoda komputerowa				
Ukrycie kodu alokacji	TAK				
Zaślepienie	Pacjenci i lekarze: TAK Osoby oceniające wyniki: bd				
Utrata z badania, n (%)	Przerwanie terapii: FF/UMEC/VI: 71 (8); BUD/FORM: 117 (13) Utrata z badania FF/UMEC/VI: 45 (5); BUD/FORM: 57 (6) przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.				
Metoda analizy wyników	mITT ^e z uwzględnieniem pacjentów, którzy otrzymali ≥1 dawkę przypisaną terapii				
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Europa, Azja, Meksyk)				

FULFIL	
Sponsor badania	GlaxoSmithKline
Komentarz	

-

* W tabeli przedstawiono wybrane rodzaje wcześniejszego leczenia

- a) Podgrupę FULFIL stanowiło 430 pacjentów włączonych do populacji ITT, którzy jako pierwsi wyrazili zgodę na udział w badaniu przez okres 52 tyg. (Zgodę na dalszy udział w badaniu wyrażono przed randomizacją). Analizę w tej populacji przeprowadzono w celu uzyskania dodatkowych danych dot. bezpieczeństwa i skuteczności terapii;
- b) dane dostępne dla części (N) pacjentów;
- c) przed podaniem BD;
- d) po podaniu BD;
- e) analizę mITT przeprowadzono dla wszystkich głównych PK dot. skuteczności i bezpieczeństwa. Dodatkowo przeprowadzono analizę dla subpopulacji EXT.

IMPACT

Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy III, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo FF/UMEC/VI w porównaniu z FF/VI i UMEC/VI u pacjentów z POChP.

Najważniejsze kryteria włączenia

1. Wiek ≥ 40 lat.
2. Palacze lub byli palacze ≥ 10 paczkolet.
3. Zdiagnozowana, objawowa POChP, kat. D GOLD.
4. ≥ 10 w skali CAT.
5. FEV1 $< 50\%$ oraz ≥ 1 umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie w ciągu ostatnich 12 mies. lub FEV1 = 50–80% oraz ≥ 2 umiarkowane lub ≥ 1 ciężkie (wymagające hospitalizacji) zaostrzenie w ciągu ostatnich 12 mies.
6. FEV1/FVC $< 0,7$ po podaniu BD.
7. Pacjenci otrzymujący terapie podtrzymującą POChP przez okres ≥ 3 mies.

Najważniejsze kryteria wykluczenia

1. Zdiagnozowana astma, POChP spowodowane niedoborem α -1antytrypsyny lub inne zaburzenia oddychania.
2. Aktywne zapalenie płuc lub nieopanowane ciężkie zaostrzenie w ciągu 14 dni przed skringiem.
3. Aktualnie stosowane doustne lub podawane parenteralnie CS, inne leki eksperymentalne lub terapia tlenowa, oraz czas ≤ 30 dni od ostatniej dawki doustnych/ogólnoustrojowych CS.
4. Aktywna infekcja dróg oddechowych na 7 dni przed skringiem lub niezakończona w ciągu 14 dni infekcja dróg oddechowych.
5. Nieprawidłowości w obrazie RTG.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: roczna częstość umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń.

Pozostałe PK: parametry spirometryczne (m.in. t-FEV1); jakość życia (m.in. w skali SGRQ, CAT, GRCAL, GRCCS), zaostrzenia; duszność w skali TDI, użycie terapii ratunkowej, objawy choroby, śmiertelność, farmakokinetyka, bezpieczeństwo.

Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa: MedDRA 20

Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
Liczba pacjentów	4151 ^a	2070 ^b
Wiek w latach, średnia (SD)	65,3 (8,2)	65,2 (8,3)
Odsetek mężczyzn [%]	67	66
FEV1, średnia (SD) [l] ^c	1,2 (0,5) ^d (N=4146) / 1,3 (0,5) ^e (N=4145)	1,2 (0,5) ^d (N= 2069) / 1,3 (0,5) ^e (N= 2069)
FEV1, średnia (SD) [% w.n.] ^c	41,9 (14,6) ^d (N=4144) / 45,7 (15,0) ^e (N=4145)	41,8 (14,4) ^d (N=2068) / 45,4 (14,7) ^e (N=2069)
Ocena objawów w skali CAT [pkt], średnia (SD) ^c	20,1 (6,1) (N=4142)	20,2 (6,2) (N=2061)
Ocena jakości życia w skali SGRQ [%] – wynik ogólny, średnia (SD) ^c	50,8 (16,8)	50,2 (16,7)

IMPACT		
Ocena nasilenia w skali EXACT [pkt] – wynik ogólny, średnia (SD)	bd	bd
Próba rozkurczowa, średnia [%] ^c	10,4 (12,4) (N=4144)	9,9 (12,0) (N=2068)
Ograniczenie przepływu powietrza wg GOLD [%]	Łagodne	<1
	Umiarkowane	37
	Ciężkie	47
	Bardzo ciężkie	16
Odsetek pacjentów z ≥1 zaostrzeniem POChP [%]	Bez względu na nasilenie	bd
	Ciężki lub umiarkowany	~100
Dotychczasowe leczenie POChP [% pacjentów]*	ICS + LABA + LAMA	34
	ICS + LABA	27
	LAMA + LABA	8
Status palacza [% pacjentów]	Obecny	35
	Były	65
Interwencja i komparator		
Schemat badania	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
Dawka dobową dostarczana (uwalniana) [µg]	92/55/22 (100/62,5/25)	55/22 (62,5/25)
Schemat dawkowania [µg]	92/55 x 1 inh. QD	55/22 x 1 inh. QD
Typ inhalatora	DPI (Ellipta®)	DPI (Ellipta®)
Użycie spejsera	bd	bd
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: salbutamol Leczenie dodatkowe: ogólnoustrojowe CS (≤14 dni), antybiotyki (≤14 dni), mukolityki, tlenoterapia, faza podtrzymująca rehabilitacji oddechowej, inne leki konieczne przy leczeniu zaostrzeń i zapalenia płuc	
Okres interwencji [tyg.]	52	
Okres obserwacji [tyg.]	55 (RI: 2; OI: 52; FU: 1)	
Metodyka		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
Randomizacja	TAK, metoda komputerowa	
Ukrycie kodu alokacji	TAK	
Zaślepienie	Pacjenci i lekarze: TAK Osoby oceniające wyniki: bd	
Utrata z badania, n (%)	Przerwanie terapii FF/UMEC/VI: 758 (18); UMEC/VI: 566 (27) Utrata z badania FF/UMEC/VI: 437 (11); UMEC/VI: 295 (14) przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.	
Metoda analizy wyników	mITT z uwzględnieniem pacjentów, którzy otrzymali ≥1 dawkę przypisaną terapii	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Europa, Azja, Ameryka Płn., Ameryka Płd., Australia i Nowa Zelandia)	

IMPACT	
Sponsor badania	GlaxoSmithKline
Komentarz	
Badanie IMPACT to badanie 3-ramienne. Z uwagi na zakres niniejszej analizy klinicznej w opisie nie uwzględniono grupy otrzymującej FF/VI.	

* W tabeli przedstawiono wybrane rodzaje wcześniejszego leczenia

a) do ramienia FF/UMEC/VI zrandomizowano 4155 pacjentów;

b) do ramienia UMEC/VI zrandomizowano 2073 pacjentów;

c) dane dostępne dla części (N) pacjentów;

d) przed podaniem BD;

e) po podaniu BD.

B.2. FP/SAL + TIO lub BGLY

OPTIMAL
Wieloośrodkowe badanie fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania złożonej terapii TIO + SAL oraz TIO + FP/SAL w porównaniu z TIO u pacjentów z POChP.
Najważniejsze kryteria włączenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 35 lat. 2. Umiarkowana lub ciężka postać POChP wg GOLD 2001. 3. ≥ 1 zaostrzenie w okresie 12 mies. wymagające zastosowania antybiotyku i/lub OCS. 4. Palacze lub byli palacze ≥ 10 paczkolet. 5. Wartość FEV1/FVC $< 0,7$ i FEV1 $< 65\%$ w.n. i po podaniu BD.
Najważniejsze kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Astma, zdiagnozowana przed 40 r.ż.. 2. Przewlekła niewydolność serca ze współwystępującą dysfunkcją lewej komory. 3. Przewlekłe stosowanie doustnego prednizonu. 4. Zaostrzenia wymagające zastosowania doustnych lub dożylnych antybiotyków lub steroidów w okresie 28 dni przed rozpoczęciem badania. 5. Zaawansowana jaskra. 6. Poważna niedrożność dróg moczowych. 7. Przebyty przeszczep płuc lub operacja zmniejszająca objętość płuc. 8. Obustronne rozszerzenie oskrzeli.
Oceniane punkty końcowe
<p>I-rzędowy PK: odsetek pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie w ciągu 52 tyg..</p> <p>Pozostałe PK: zaostrzenia; hospitalizacje spowodowane POChP oraz z dowolnej przyczyny; jakość życia w skali SGRQ, duszność w skali TDI; parametry spirometryczne (FEV1); bezpieczeństwo.</p>
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa: bd

Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	TIO	FP/SAL + TIO
Liczba pacjentów	156	145
Wiek w latach, średnia (SD)	68,1 (8,9)	67,5 (8,9)
Odsetek mężczyzn [%]	54	58
FEV1, średnia (SD) [l]	1,0 (0,4) ^a / 1,1 (0,4) ^b	1,05 (0,4) ^a / 1,1 (0,4) ^b
FEV1, średnia (SD) [% w.n.]	38,7 (12,9) ^a / 42,1 (13,5) ^b	39,4 (11,9) ^a / 42,2 (12,2) ^b
Ocena objawów w skali CAT [pkt], średnia (SD)	bd	bd
Ocena jakości życia w skali SGRQ [%] – wynik ogólny, średnia (SD)	bd	bd

OPTIMAL			
Ocena nasilenia w skali EXACT [pkt] – wynik ogólny, średnia (SD)	bd	bd	
Próba rozkurczowa, średnia [%]	bd	bd	
Ograniczenie przepływu powietrza wg GOLD [%]	Łagodne		
	Umiarkowane		
	Ciężkie	bd	bd
	Bardzo ciężkie		
Odsetek pacjentów z ≥1 zaostrzeniem POChP [%]	Bez względu na nasilenie	bd	bd
	Ciężki lub umiarkowany	100	100
Dotychczasowe leczenie POChP [% pacjentów]*	ICS + LABA + LAMA	bd	bd
	ICS + LABA	52	46
	LAMA + LABA	bd	bd
Status palacza [% pacjentów]	Obecny	27	32
	Były	73	68
Interwencja i komparator			
Schemat badania	TIO	FP/SAL + TIO	
Dawka dobową dostarczana (uwalniana) [µg]	10 (18)	880/84 (1000/100) + 10 (18)	
Schemat dawkowania	10 x 1 inh. QD	220/21 x 2 inh. BID + 10 x 1 inh. QD	
Typ inhalatora	DPI (HandiHaler®)	pMDI + DPI (HandiHaler®)	
Użycie spejsera	bd	TAK (Aerochamber plus)	
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: salbutamol Leczenie dodatkowe: tlenoterapia, antyleukotrieny, metyloksantyny		
Okres interwencji [tyg.]		52	
Okres obserwacji [tyg.]		52	
Metodyka			
Typ i podtyp badania (wg AOTM)		IIA	
Testowana hipoteza wyjściowa		Superiority	
Randomizacja		TAK, metoda komputerowa	
Ukrycie kodu alokacji		TAK	
Zaślepienie		Pacjenci i lekarze: TAK Osoby oceniające wyniki: TAK	
Utrata z badania, n (%)		Przerwanie terapii TIO: 44 (28); FP/SAL + TIO: 22 (15); Utrata z badania TIO: 30 (19); FP/SAL + TIO: 15 (10); przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.	
Metoda analizy wyników		mITT – pacjenci, którzy otrzymali ≥1 dawkę przypisaną terapii	
Lokalizacja badania		Wieloośrodkowe (Kanada)	
Sponsor badania		The Canadian Institutes of Health Research and The Ontario Thoracic Society	

OPTIMAL**Komentarz**

Badanie OPTIMAL to badanie 3-ramienne. Z uwagi na zakres niniejszej analizy klinicznej w opisie nie uwzględniono grupy otrzymującej TIO + SAL

* W tabeli przedstawiono wybrane rodzaje wcześniejszego leczenia

a) przed podaniem BD;

b) po podaniu BD.

Cazzola 2007

Pilotażowe badanie randomizowane oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii FP/SAL + TIO u pacjentów z ciężką lub bardzo ciężką POChP.

Najważniejsze kryteria włączenia

1. Dobrze kontrolowana POChP wg kryteriów GOLD 2005.
2. Wiek ≥ 50 .
3. Palacze i byli palacze ≥ 20 paczkolet.
4. FEV1/FVC < 70% po podaniu BD.
5. FEV1 < 50%

Najważniejsze kryteria wykluczenia

1. Zdiagnozowana astma.
2. Niestabilna choroba uk. oddechowego wymagająca leczenia doustnymi lub podawanymi drogą parenteralną CS na 4 tyg. przed badaniem.
3. Infekcja dróg oddechowych w ciągu 4 tyg. przed skringiem.
4. Niestabilna dusznica lub arytmie.
5. Jednoczesne przyjmowanie leków mogących mieć wpływ na POChP.
6. Nadużywanie a alkoholu.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: średnia zmiana FEV1 względem wartości początkowych po 3 mies. leczenia.

Pozostałe PK: duszność w skali VAS; użycie terapii ratunkowej; bezpieczeństwo.

Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa: *International Conference on Harmonization criteria*

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	FP/SAL	TIO	FP/SAL + TIO
Liczba pacjentów	30	30	30
Wiek w latach, średnia [95% CI]	64,4 [58,8; 70,0]	66,1 [59,9; 72,2]	66,9 [59,0; 74,8]
Odsetek mężczyzn [%]	87	93	87
FEV1, średnia [95% CI] [l]	bd	bd	bd
FEV1, średnia [95% CI] [% w.n.]	36,9 [31,4; 42,4]	38,5 [32,2; 44,8]	39,0 [34,4; 43,6]
Ocena objawów w skali CAT [pkt], średnia (SD)	bd	bd	bd
Ocena jakości życia w skali SGRQ [%] – wynik ogólny, średnia (SD)	bd	bd	bd
Ocena nasilenia w skali EXACT [pkt] – wynik ogólny, średnia (SD)	bd	bd	bd
Próba rozkurczowa, średnia [95% CI] [%]	11,5 [8,7; 14,3]	13,1 [9,0; 17,2]	12,8 [8,1; 17,5]
Ograniczenie przepływu powietrza wg GOLD [%]	Łagodnie / Umiarkowane	0	0
	Ciężkie / Bardzo ciężkie	100	100
Odsetek pacjentów z ≥ 1 zaostrzeniem	Bez względu na nasilenie	bd	bd

Cazzola 2007			
POChP [%]	Ciężki lub umiarkowany		
Dotychczasowe leczenie POChP [% pacjentów]*	ICS + LABA + LAMA		
	ICS + LABA	bd	bd
	LAMA + LABA		
Status palacza [% pacjentów]	Obecny	93	83
	Były	7	17
Interwencja i komparator			
Schemat badania	FP/SAL	TIO	FP/SAL + TIO
Dawka dobową dostarczana (uwalniana) [µg]	920/94 (1000/100)	10 (18)	920/94 (1000/100) + 10 (18)
Schemat dawkowania	460/47 x 1 inh. BID	10 x 1 inh. QD	460/47 x 1 inh. BID + 10 x 1 inh. QD
Typ inhalatora	DPI (Diskus)	DPI (HandiHaler®)	DPI (Diskus) + DPI (HandiHaler®)
Użycie spejsera	bd	bd	bd
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: salbutamol Leczenie dodatkowe: teofilina (kontynuacja leczenia jeśli stała dawka przez okres 1 mies. przed skringiem)		
Okres interwencji [tyg.]	12		
Okres obserwacji [tyg.]	14 (RI: 2; OI: 12)		
Metodyka			
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA		
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>		
Randomizacja	TAK, metoda komputerowa		
Ukrycie kodu alokacji	bd		
Zaślepienie	Pacjenci i lekarze: TAK Osoby oceniające wyniki: bd		
Utrata z badania, n (%)	FP/SAL: 4 (13); TIO: 4 (13); FP/SAL + TIO: 1 (3); przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.		
Metoda analizy wyników	bd		
Lokalizacja badania	(bd) Włochy		
Sponsor badania	bd		
Komentarz			
-			

* W tabeli przedstawiono wybrane rodzaje wcześniejszego leczenia

GLISTEN

Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo FP/SAL + BGLY w porównaniu do FP/SAL + TIO oraz FP/SAL u pacjentów POChP.

Najważniejsze kryteria włączenia

1. Wiek ≥ 40 lat.
2. Palacze obecni lub byli ≥ 10 paczkolet.
3. Zdiagnozowana POChP stopnia umiarkowanego lub ciężkiego wg GOLD 2010.
4. FEV1/FVC $< 0,7$ po podaniu BD.
5. FEV1 = 30–80%.

Najważniejsze kryteria wykluczenia

1. Infekcja dolnych dróg oddechowych lub zaostrzenie w ciągu 6 tyg. przed skринingiem.
2. Istotna klinicznie współtowarzyszająca choroba płuc.
3. Astma lub niedobór $\alpha 1$ -antytrypsyny w wywiadzie.
4. Klinicznie istotna choroba nerek lub układu naczyniowo-sercowego.
5. Choroba, która może być pogłębiona przez terapię lekami antycholinergicznymi.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: t-FEV1 po 12 tyg. względem wartości początkowych.

Pozostałe PK: parametry spirometryczne (t-FEV1); jakość życia w skali SGRQ; użycie terapii ratunkowej; noce bez przebudzeń; dni z utrzymaniem „normalnej” aktywności; bezpieczeństwo.

Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa: MedDRA 15.1

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	FP/SAL + BGLY	FP/SAL + TIO	FP/SAL
Liczba pacjentów	257 ^a	258	257
Wiek w latach, średnia (SD)	68,2 (8,4)	68,0 (7,7)	67,8 (8,5)
Odsetek mężczyzn [%]	63	62	68
FEV1, średnia (SD) [l]	1,5 (0,5) ^b	1,5 (0,5) ^b	1,6 (0,5) ^b
FEV1, średnia (SD) [% w.n.]	57,4 (14,0) ^b	56,9 (13,8) ^b	57,4 (13,6) ^b
Ocena objawów w skali CAT [pkt], średnia (SD)	bd	bd	bd
Ocena jakości życia w skali SGRQ [%] – wynik ogólny, średnia (SD)	bd	bd	bd
Ocena nasilenia w skali EXACT [pkt] – wynik ogólny, średnia (SD)	bd	bd	bd
Próba rozkurczowa, średnia [%]	21,1 (16,5)	23,5 (16,5)	22,4 (14,7)
Ograniczenie przepływu powietrza wg GOLD [%]	Łagodne	0	0
	Umiarkowane	67	68
	Ciężkie	33	32
	Bardzo ciężkie	0	0
Odsetek pacjentów z ≥ 1 zaostrzeniem POChP [%]	Bez względu na nasilenie	35	36
	Ciężki lub umiarkowany	bd	bd
Dotychczasowe leczenie POChP [% pacjentów]*	ICS + LABA + LAMA	bd	bd
	ICS + LABA	56	60
	LAMA + LABA	bd	bd

GLISTEN				
Status palacza [% pacjentów]	Obecny	65	64	64
	Były	35	36	36
Interwencja i komparator				
Schemat badania	FP/SAL + BGLY	FP/SAL + TIO	FP/SAL	
Dawka dobową dostarczana (uwalniana) [µg]	920/94 (1000/100) + 44 (50)	920/94 (1000/100) + 10 (18)	920/94 (1000/100)	
Schemat dawkowania [µg]	460/47 x 1 inh. BID + 44 x 1 inh. QD	460/47 x 1 inh. BID + 10 x 1 inh. QD	460/47 x 1 inh. BID	
Typ inhalatora	DPI (Accuhaler®) + DPI (Breezhaler®)	DPI (Accuhaler®) + DPI (HandiHaler®)	DPI (Accuhaler®)	
Użycie spejsera	bd	bd	bd	
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: salbutamol Leczenie dodatkowe: bd			
Okres interwencji [tyg.]	12			
Okres obserwacji [tyg.]	13 (RI: 1; OI: 12)			
Metodyka				
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA			
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority dla I-rz. PK: FP/SAL + BGLY vs FP/SAL Non-inferiority dla porównania FP/SAL + BGLY vs FP/SAL + TIO			
Randomizacja	TAK, minimalizacja			
Ukrycie kodu alokacji	bd			
Zaślepienie	Niepełne, możliwość odślepienia ze względu na różnice w preparatach zawierających TIO oraz PLC			
Utrata z badania, n (%)	FP/SAL + BGLY: 29 (11); FP/SAL + TIO: 32 (12); FP/SAL: 46 (22); przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.			
Metoda analizy wyników	Sk: I-rz. PK: PP – pacjenci mITT bez istotnego naruszenia protokołu lub innych odstępstw Pozostałe PK: mITT – pacjenci, którzy otrzymali ≥1 dawkę przypisaną terapii Bp: mITT – pacjenci, którzy otrzymali ≥1 dawkę przypisaną terapii			
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Australia, Nowa Zelandia)			
Sponsor badania	Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Limited			
Komentarz				
-				

* W tabeli przedstawiono wybrane rodzaje wcześniejszego leczenia

a) do ramienia FP/SAL + BGLY zrandomizowano 258 pacjentów;

b) po podaniu BD.

B.3. BUD/FORM + TIO

SECURE-1

Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy IV przeprowadzone we wschodniej Azji w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa BUD/FORM + TIO w porównaniu z TIO u pacjentów z ciężką lub bardzo ciężką POChP.

Najważniejsze kryteria włączenia

Kryteria fazy RI:

1. Wiek ≥ 40 lat.
2. Zdiagnozowana POChP.
3. Objawy POChP obecne od ≥ 2 lat.
4. ≥ 1 zaostrzenie wymagające użycia OCS i/lub antybiotyku w ostatnim roku.
5. Palacze lub byli palacze ≥ 10 paczkolet.
6. FEV1 $\leq 50\%$
7. FEV1/FVC $< 70\%$ przed podaniem BD.

Kryteria randomizacji:

1. Całkowita liczba objawów (*total symptom score*) ≥ 2 objawy w ciągu dnia wpisane do dziennika w okresie $\geq 50\%$ dni w okresie RI;
2. Dostępne wyn ki porannego PEF z ≥ 7 z 10 ostatnich dni RI.

Najważniejsze kryteria wykluczenia

1. Zdiagnozowana astma lub sezonowy alergiczny nieżyt nosa w wywiadzie przed ukończeniem 40 r.ż.
2. ≥ 1 zaostrzenie wymagające hospitalizacji w ciągu 4 tyg. przed lub podczas okresu RI.
3. Stosowanie ogólnoustrojowych CS w ciągu 4 tyg. i/lub ICS w ciągu 2 tyg. przed okresem RI.
4. Istotne klinicznie zaburzenia sercowo-naczyniowe; istotna klinicznie choroba dróg oddechowych inna niż POChP.
5. Stosowanie nieselektywnych beta-blokerów.
6. Jaskra wąskiego kąta, rozrost gruczołu krokowego, niedrożność szyi pęcherza.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: średnia zmiana t-FEV1 względem wartości początkowych (pomiar w 1, 6 i 12 tyg.)

Pozostałe PK: parametry spirometryczne (FEV1, FVC, IC, PEF); zaostrzenia; czas do przerwania terapii; jakość życia w skali SGRQ; ocena w skali BCSS; użycie terapii ratunkowej; bezpieczeństwo.

Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa: MedDRA 13.1

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	BUD/FORM + TIO	TIO
Liczba pacjentów	287 ^a	290 ^b
Wiek w latach, średnia (SD)	66,6 (8,0)	66,9 (8,5)
Odsetek mężczyzn [%]	97	94
FEV1, średnia (SD) [l]	bd	bd
FEV1, średnia (SD) [% w.n.]	35,8 (11,3) ^c	37,0 (10,6) ^c
Ocena objawów w skali CAT [pkt], średnia (SD)	bd	bd
Ocena jakości życia w skali SGRQ [%] – wynik ogólny, średnia (SD)	bd	bd
Ocena nasilenia w skali EXACT [pkt] – wynik ogólny, średnia (SD)	bd	bd
Próba rozkurczowa, średnia [%]	bd	bd
	Łagodne	0
Ograniczenie przepływu powietrza wg GOLD [%]	Umiarkowane	8
	Ciężkie	74
	Bardzo ciężkie	17
		7
		75
		19

SECURE-1			
Odsetek pacjentów z ≥ 1 zaostrzeniem POChP [%]	Bez względu na nasilenie	100	100
	Ciężki lub umiarkowany	bd	bd
Dotychczasowe leczenie POChP [% pacjentów]*	ICS + LABA + LAMA		
	ICS + LABA	bd	bd
	LAMA + LABA		
Status palacza [% pacjentów]	Obecny		
	Były	bd	bd
Interwencja i komparator			
Schemat badania	BUD/FORM + TIO		TIO
Dawka dobową dostarczana (uwalniana) [μ g]	640/18 (800/24) + 10 (18)		10 (18)
Schemat dawkowania [μ g]	160/4,5 x 2 inh. BID + 10 x 1 inh. QD		10 x 1 inh. QD
Typ inhalatora	DPI (Turbuhaler®) + DPI (HandiHaler®)		DPI (HandiHaler®)
Użycie spejsera	bd		bd
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: salbutamol Leczenie dodatkowe: bd		
Okres interwencji [tyg.]	12		
Okres obserwacji [tyg.]	14 (RI: 2; OI: 12)		
Metodyka			
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA		
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority		
Randomizacja	TAK, brak informacji nt. metody randomizacji		
Ukrycie kodu alokacji	bd		
Zaślepienie	NIE		
Utrata z badania, n (%)	BUD/FORM + TIO: 23 (8); TIO: 31 (11); przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.		
Metoda analizy wyników	Sk: mITT – pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę przypisaną terapii, u których wykonano ≥ 1 ocenę skuteczności post-baseline Bp: mITT – pacjenci, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę leku, dla których dostępny jest ≥ 1 wynik		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Azja)		
Sponsor badania	AstraZeneca		
Komentarz			
-			

* W tabeli przedstawiono wybrane rodzaje wcześniejszego leczenia

a) do ramienia BUD/FORM + TIO zrandomizowano 287 pacjentów; 1 pacjent przyjmował terapię TIO;

b) do ramienia TIO zrandomizowano 291 pacjentów; 3 pacjentów otrzymywało terapię BUD/FORM + TIO;

c) dane dla 286 pacjentów;

d) przed podaniem BD.

CLIMB

Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy IV oceniające skuteczność i bezpieczeństwo złożonej terapii BUD/FORM + TIO względem TIO u pacjentów z POChP.

Najważniejsze kryteria włączenia

1. Wiek ≥ 40 lat.
2. Pacjenci zakwalifikowani do leczenia ICS/LABA.
3. Zdiagnozowana POChP.
4. Objawy POChP obecne od ≥ 2 lat.
5. ≥ 1 zaostrzenie wymagające podania ogólnoustrojowych CS i/lub antybiotyków w ciągu ostatnich 12 mies.
6. Palacze lub byli palacze ≥ 10 paczkolet.
7. FEV1 $\leq 50\%$
8. FEV1/VC $< 70\%$ przed podaniem BD.

Najważniejsze kryteria wykluczenia

1. Pogorszenie POChP wymagające hospitalizacji oraz podania doustnych lub wziewnych sterydów i/lub antybiotyków podczas okresu RI lub w ciągu 4 tyg. przed wizytą 2.
2. Stosowanie ICS w ciągu 2 tyg. przed wizytą 2.
3. Stosowanie OCS lub CS podawanych parenteralnie w ciągu 4 tyg. przed wizytą 2.
4. Zdiagnozowana astma lub inna istotna klinicznie choroba, która w ocenie badacza może wpłynąć na wyniki badania.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: średnia zmiana t-FEV1 względem wartości początkowych (pomiar w 1, 6 i 12 tyg.)

Pozostałe PK: parametry spirometryczne (FEV1, FVC, IC); jakość życia w skali SGRQ, objawy POChP, użycie terapii ratunkowej, zaostrzenia, bezpieczeństwo.

Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa: bd

Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	TIO	BUD/FORM + TIO
Liczba pacjentów	331	329
Wiek w latach, średnia (zakres)	62,5 (41-82)	62,4 (40-85)
Odsetek mężczyzn [%]	74	76
FEV1, średnia (SD) [l]	1,1 (0,3)	1,1 (0,3)
FEV1, średnia (SD) [% w.n.]	37,7 (8,5)	38,1 (8,7)
Ocena objawów w skali CAT [pkt], średnia (SD)	bd	bd
Ocena jakości życia w skali SGRQ [%] – wynik ogólny, średnia (SD)	bd	bd
Ocena nasilenia w skali EXACT [pkt] – wynik ogólny, średnia (SD)	bd	bd
Próba rozkurczowa, średnia [%]	5,2 (7,0)	5,9 (7,5)
Ograniczenie przepływu powietrza wg GOLD [%]	Łagodne	0
	Umiarkowane	25
	Ciężkie	64
	Bardzo ciężkie	11
Odsetek pacjentów z ≥ 1 zaostrzeniem POChP [%]	Bez względu na nasilenie	100
	Ciężki lub umiarkowany	bd
Dotychczasowe leczenie POChP	ICS + LABA + LAMA	40
	ICS + LABA	45

CLIMB			
[% pacjentów]*	LAMA + LABA	40	40
Status palacza [% pacjentów]	Obecny	46	42
	Były	54	58
Interwencja i komparator			
Schemat badania	BUD/FORM + TIO		TIO
Dawka dobowo dostarczana (uwalniana) [µg]	640/18 (800/24) + 10 (18)		10 (18)
Schemat dawkowania [µg]	320/9 x 1 inh. BID + 10 x 1 inh. QD		10 x 1 inh. QD
Typ inhalatora	DPI (Turbuhaler®) + DPI (HandiHaler®)		DPI (HandiHaler®)
Użycie spejsera	bd		bd
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: terbutalina Leczenie dodatkowe: bd		
Okres interwencji [tyg.]	12		
Okres obserwacji [tyg.]	14 (RI:2; OI: 12)		
Metodyka			
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA		
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>		
Randomizacja	TAK, metoda komputerowa		
Ukrycie kodu alokacji	bd		
Zaślepienie	Pacjenci i lekarze: TAK Osoby oceniające wyniki: TAK		
Utrata z badania, n (%)	BUD/FORM + TIO: 29 (9); TIO: 26 (8), przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.		
Metoda analizy wyników	Sk: mITT – pacjenci, dla których przeprowadzono ocenę skuteczności przed i po randomizacji BP: mITT – pacjenci, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę przypisaną terapii.		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Australia, Europa, Kanada)		
Sponsor badania	AstraZeneca		
Komentarz			
-			

* W tabeli przedstawiono wybrane rodzaje wcześniejszego leczenia

B.4. FP/SAL

INSPIRE			
Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy IV oceniające skuteczność FP/SAL w porównaniu z TIO u pacjentów z POChP.			
Najważniejsze kryteria włączenia			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek = 40–80 lat. 2. Palacze lub byli palacze ≥ 10 paczkolet. 3. Zaostrzenia POChP w wywiadzie. 4. $FEV_1 < 50\%$ i $FEV_1/FVC \leq 0,7$ po podaniu BD. 5. Próba rozkurczowa $\leq 10\%$ (po podaniu 400 μg salbutamolu). 6. Ocena mMRC ≥ 2. 			
Najważniejsze kryteria wykluczenia			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Zaostrzenie POChP w okresie 6 tyg. przed RI, jeśli zaostrzenie wystąpiło w okresie RI pacjent po 6 tyg. od zakończenia jego leczenia mógł powtórzyć okres RI. 2. Zaburzenia oddychania inne niż związane z POChP. 3. Pacjenci wymagający długoterminowej terapii tlenem (≥ 12 h/dobę). 			
Oceniane punkty końcowe			
<p>I-rzędowy PK: Liczba zaostrzeń wymagających terapii OCS i/lub antybiotykami lub wymagających hospitalizacji.</p> <p>Pozostałe PK: parametry spirometryczne (FEV_1 po podaniu BD); jakość życia w skali SGRQ; przerwanie udziału w badaniu; zgony; bezpieczeństwo.</p>			
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa: bd			
Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	FP/SAL	TIO	
Liczba pacjentów	658	665	
Wiek w latach, średnia (SD)	64	65	
Odsetek mężczyzn [%]	81	84	
FEV1, średnia [l]	1,1 ^a	1,1 ^a	
FEV1, średnia (SD) [% w.n.]	39,1 ^a	39,4 ^a	
Ocena objawów w skali CAT [pkt], średnia (SD)	bd	bd	
Ocena jakości życia w skali SGRQ [%] – wynik ogólny, średnia (SD)	48,6 ^b	49,1 ^b	
Ocena nasilenia w skali EXACT [pkt] – wynik ogólny, średnia (SD)	bd	bd	
Próba rozkurczowa, średnia [%]	2,3	2,6	
Ograniczenie przepływu powietrza wg GOLD [%]	Łagodne / Umiarkowane	3	4
	Ciężkie	82	81
	Bardzo ciężkie	15	15
Odsetek pacjentów z ≥ 1 zaostrzeniem POChP [%]	Bez względu na nasilenie	85	88
	Ciężki lub umiarkowany	bd	bd

INSPIRE		
Dotychczasowe leczenie POChP [% pacjentów]*	ICS + LABA + LAMA	
	ICS + LABA	bd
	LAMA + LABA	bd
Status palacza [% pacjentów]	Obecny	38
	Były	62
Interwencja i komparator		
Schemat badania	FP/SAL	TIO
Dawka dobową dostarczana (uwalniana) [µg]	920/94 (1000/100)	10 (18)
Schemat dawkowania [µg]	460/47 x1 inh. BID	10 x 1inh. QD
Typ inhalatora	DPI (Diskus/Accuhaler®)	DPI (HandiHaler®)
Użycie spejsera	bd	bd
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: salbutamol Leczenie dodatkowe: mukolityki, ketotyfen, OCS i antybiotyki w leczeniu zaostrzenia	
Okres interwencji [tyg.]	104	
Okres obserwacji [tyg.]	~106 (RI: 2; OI: 104; FU: bd)	
Metodyka		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>	
Randomizacja	TAK, metoda komputerowa	
Ukrycie kodu alokacji	TAK	
Zaślepienie	Pacjenci i lekarze: TAK Osoby oceniające wyniki: bd	
Utrata z badania, n (%)	FP/SAL: 232 (35); TIO:279 (42); przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.	
Metoda analizy wyników	mITT z uwzględnieniem wszystkich pacjentów, którzy przyjęli ≥1 dawkę przypisaną terapii.	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Europa)	
Sponsor badania	GlaxoSmithKline Ltd.	
Komentarz		
-		

* W tabeli przedstawiono wybrane rodzaje wcześniejszego leczenia

a) po podaniu BD;

b) ocena dokonana po okresie RI.

B.5. UMEC/VI

Decramer 2014a (DB2113360)		
Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania złożonego preparatu UMEC/VI w dawce 125/25 oraz 62,5/25, TIO oraz VI u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką POChP.		
Najważniejsze kryteria włączenia		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 40 lat. 2. Zdiagnozowana umiarkowana do bardzo ciężkiej POChP wg ATS/ERS. 3. Palacze lub byli palacze ≥ 10 paczkolet. 4. $FEV_1/FVC < 0,70$ i $FEV_1 \leq 70\%$ w.n. po podaniu BD. 5. Dusznosc w skali mMRC ≥ 2. 		
Najważniejsze kryteria wykluczenia		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Hospitalizacja z powodu POChP lub zapalenia płuc w okresie 12 tyg. przed badaniem. 2. Astma lub inne zaburzenia uk. oddechowego (np. niedobór $\alpha 1$-antytrypsyny, aktywna gruźlica, rozszerzenie oskrzeli, sarkoidoza, zwłóknienie płuc, nadciśnienie płucne, choroby śródmiąższowe płuc). 3. Inne niekontrolowane choroby istotne klinicznie. 4. Istotne klinicznie nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych, EKG. 		
Oceniane punkty końcowe		
<p>I-rzędowy PK: zmiana t-FEV1 względem wartości początkowych w dniu 169.</p> <p>Pozostałe PK: parametry spirometryczne (FEV1, FVC); dusznosc w skali TDI oraz SOBDA; jakość życia w skali SGRQ; użycie terapii ratunkowej; zaostrzenia; bezpieczeństwo.</p>		
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa: MedDRA		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	UMEC/VI	TIO
Liczba pacjentów	212	208 ^a
Wiek w latach, średnia (SD)	63,0 (8,7)	62,6 (9,4)
Odsetek mężczyzn [%]	70	67
FEV1, średnia [l]	1,3 (0,5) ^b	1,3 (0,5) ^b
FEV1, średnia (SD) [% w.n.]	48,0 (12,9) ^{cd}	47,8 (13,4) ^{cd}
Ocena objawów w skali CAT [pkt], średnia (SD)	bd	bd
Ocena jakości życia w skali SGRQ [%] – wynik ogólny, średnia (SD)	bd	bd
Ocena nasilenia w skali EXACT [pkt] – wynik ogólny, średnia (SD)	bd	bd
Próba rozkurczowa, średnia [%]	12,4 (15,0) ^e	10,8 (13,6) ^e
Ograniczenie przepływu powietrza wg GOLD [%] ^f	Łagodne	0
	Umiarkowane	49
	Ciężkie	40
	Bardzo ciężkie	10
Odsetek pacjentów z ≥ 1 zaostrzeniem POChP [%]	Bez względu na nasilenie	bd
	Umiarkowany	30
	Ciężki	15
Dotychczasowe	ICS + LABA + LAMA	bd

Decramer 2014a (DB2113360)			
leczenie POChP [% pacjentów]*	ICS + LABA		
	LAMA + LABA		
Status palacza [% pacjentów]	Obecny	46	48
	Były	54	52
Interwencja i komparator			
Schemat badania	UMEC/VI	TIO	
Dawka dobową dostarczana (uwalniana) [µg]	55/22 (62,5/25)	10 (18)	
Schemat dawkowania [µg]	55/22 x 1 inh./QD	10 x 1 inh./QD	
Typ inhalatora	DPI (Ellipta®)	DPI (HandiHaler®)	
Użycie spejsera	bd	bd	
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: salbutamol Leczenie dodatkowe: ICS w stałej dawce (FP ≤ 1000 µg/dobę lub odpowiednik)		
Okres interwencji [tyg.]	24		
Okres obserwacji [tyg.]	~26 (RI: 1 ^g ; OI: 24; FU:1)		
Metodyka			
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA		
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority		
Randomizacja	TAK, metoda komputerowa		
Ukrycie kodu alokacji	TAK		
Zaślepienie	Pacjenci i lekarze: możliwość odślepienia ze względu na różnice w preparatach zawierających TIO oraz PLC Osoby oceniające wyniki: bd		
Utrata z badania, n (%)	UMEC/VI: 31 (15); TIO: 31 (15); przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.		
Metoda analizy wyników	mITT z uwzględnieniem wszystkich pacjentów, którzy przyjęli ≥1 dawkę przypisaną terapii		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA, Europa, Meksyk, Peru)		
Sponsor badania	GlaxoSmithKline		
Komentarz			

Badanie Decramer 2014a to badanie 4-ramienne. Z uwagi na zakres niniejszej analizy klinicznej w opisie nie uwzględniono grup otrzymujących UMEC/VI (125/25) oraz VI.

* W tabeli przedstawiono wybrane rodzaje wcześniejszego leczenia

a) do ramienia TIO zrandomizowano 209 pacjentów;

b) przed podaniem BD

c) po podaniu BD;

d) dane dostępne dla 206 pacjentów w ramieniu TIO oraz 211 pacjentów w ramieniu UMEC/VI;

e) dane dostępne dla 203 pacjentów w ramieniu TIO oraz 211 w ramieniu UMEC/VI;

f) dane niedostępne dla 2 pacjentów w ramieniu TIO oraz 1 pacjenta w ramieniu UMEC/VI;

g) czas trwania RI wynosił od 7–10 dni.

Decramer 2014b (DB2113374)

Wieloośrodkowe randomizowane badanie fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania złożonego preparatu UMEC/VI w dawce 125/25 oraz 62,5/25, TIO oraz UMEC u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką POChP.

Najważniejsze kryteria włączenia

1. Wiek ≥ 40 lat.
2. Zdiagnozowana umiarkowana do bardzo ciężkiej POChP wg ATS/ERS.
3. Palacze lub byli palacze ≥ 10 paczkolet.
4. $FEV_1/FVC < 0,70$ i $FEV_1 \leq 70\%$ w.n. po podaniu BD.
5. Duszność w skali mMRC ≥ 2 .

Najważniejsze kryteria wykluczenia

1. Hospitalizacja z powodu POChP lub zapalenia płuc w okresie 12 tyg. przed badaniem.
2. Astma lub inne zaburzenia uk. oddechowego (np. niedobór $\alpha 1$ -antytrypsyny, aktywna gruźlica, rozszerzenie oskrzeli, sarkoidoza, zwłóknienie płuc, nadciśnienie płucne, choroby śródmiąższowe płuc).
3. Inne niekontrolowane choroby istotne klinicznie.
4. Istotne klinicznie nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych, EKG.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: zmiana t-FEV1 względem wartości początkowych w dniu 169.

Pozostałe PK: parametry spirometryczne (FEV_1 , FVC); duszność w skali TDI oraz SOBDA; jakość życia w skali SGRQ; użycie terapii ratunkowej; zaostrzenia; bezpieczeństwo.

Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa: MedDRA

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	UMEC/VI	TIO
Liczba pacjentów	217 ^a	215
Wiek w latach, średnia (SD)	65,0 (8,6)	65,2 (8,3)
Odsetek mężczyzn [%]	65	71
FEV1, średnia [l]	1,2 (0,5) ^b	1,2 (0,4) ^b
FEV1, średnia (SD) [% w.n.]	47,7 (13,5) ^{cd}	47,4 (13,1) ^{cd}
Ocena objawów w skali CAT [pkt], średnia (SD)	bd	bd
Ocena jakości życia w skali SGRQ [%] – wynik ogólny, średnia (SD)	bd	bd
Ocena nasilenia w skali EXACT [pkt] – wynik ogólny, średnia (SD)	bd	bd
Próba rozkurczowa, średnia [%]	14,9 (15,0) ^d	15,5 (15,6) ^d
Ograniczenie przepływu powietrza wg GOLD [%] ^e	Łagodne	0
	Umiarkowane	49
	Ciężkie	38
	Bardzo ciężkie	12
Odsetek pacjentów z ≥ 1 zaostrzeniem POChP [%]	Bez względu na nasilenie	bd
	Umiarkowany	28
	Ciężki	4
Dotychczasowe leczenie POChP [% pacjentów]*	ICS + LABA + LAMA	
	ICS + LABA	bd
	LAMA + LABA	bd

Decramer 2014b (DB2113374)			
Status palacza [% pacjentów]	Obecny	42	47
	Były	58	53
Interwencja i komparator			
Schemat badania	UMEC/VI	TIO	
Dawka dobową dostarczana (uwalniana) [µg]	55/22 (62,5/25)	10 (18)	
Schemat dawkowania [µg]	55/22 x 1 inh./QD	10 x 1 inh./QD	
Typ inhalatora	DPI (Ellipta®)	DPI (HandiHaler®)	
Użycie spejsera	bd	bd	
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: salbutamol Leczenie dodatkowe: ICS w stałej dawce (FP ≤1000 µg/dobę lub odpowiednik)		
Okres interwencji [tyg.]	24		
Okres obserwacji [tyg.]	~26 (RI: 1 ^f ; OI: 24; FU:1)		
Metodyka			
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA		
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority		
Randomizacja	TAK, metoda komputerowa		
Ukrycie kodu alokacji	TAK		
Zaślepienie	Pacjenci i lekarze: możliwość odślepienia ze względu na różnice w preparatach zawierających TIO oraz PLC Osoby oceniające wyniki: bd		
Utrata z badania, n (%)	UMEC/VI: 55 (25); TIO: 39 (18); przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.		
Metoda analizy wyników	mITT z uwzględnieniem wszystkich pacjentów, którzy przyjęli ≥1 dawkę przypisaną terapii		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Ameryka Płd., Ameryka Płn., Australia, Azja, Europa, Afryka Płd.)		
Sponsor badania	GlaxoSmithKline		
Komentarz			
Badanie Decramer 2014b to badanie 4-ramienne. Z uwagi na zakres niniejszej analizy klinicznej w opisie nie uwzględniono grup otrzymujących UMEC/VI (125/25) oraz VI.			

* W tabeli przedstawiono wybrane rodzaje wcześniejszego leczenia

a) do ramienia UMEC/VI zrandomizowano 218 pacjentów;

b) przed podaniem BD;

c) po podaniu BD;

d) dane dostępne dla 214 pacjentów w ramieniu TIO oraz 216 pacjentów w ramieniu UMEC/VI;

e) dane niedostępne dla 1 pacjenta w ramieniu TIO oraz 1 pacjenta w ramieniu UMEC/VI;

f) czas trwania RI wynosił od 7–10 dni.

Kerwin 2017

Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo UMEC/VI w porównaniu z TIO u pacjentów z POChP.

Najważniejsze kryteria włączenia

Kryteria włączenia do fazy RI:

1. Wiek ≥ 40 lat.
2. Zdiagnozowana POChP wg ATS/ERS.
3. FEV1 = 50–70% w.n. po podaniu BD.
4. Duszność w skali mMRC ≥ 1 .
5. Pacjenci przyjmujący TIO przez przynajmniej 3 mies. przed skringiem TIO.

Kryteria włączenia do fazy randomizowanej:

1. Duszność w skali mMRC ≥ 1 .
2. Pacjenci, którzy nie doświadczyli umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń oraz infekcji dolnych dróg oddechowych wymagających antybiotykoterapii pomiędzy wizytą skringową, a randomizacyjną.
3. *Compliance* dla TIO w stopniu = 80%–120% podczas okresu RI.

Najważniejsze kryteria wykluczenia

1. Stosowanie leczenia POChP innego niż TIO w ciągu przynajmniej 3 mies. przed skringiem.
2. Zdiagnozowana astma lub inna choroba uk. oddechowego klinicznie istotna w ocenie badacza.
3. >1 umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie w ciągu ostatnich 12 mies..

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: zmiana t-FEV1 względem wartości początkowych w dniu 85.

Pozostałe PK: parametry spirometryczne (FEV1, FVC); użycie terapii ratunkowej; duszność w skali TDI; jakość życia w skali SGRQ; ocena w skali CAT; bezpieczeństwo.

Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa: MedDRA 18.0

Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	UMEC/VI	TIO
Liczba pacjentów	247	247
Wiek w latach, średnia (SD)	64,5 (8,7)	64,3 (8,7)
Odsetek mężczyzn [%]	66	65
FEV1, średnia [l]	1,8 (0,4) ^a	1,7 (0,4) ^a
FEV1, średnia (SD) [% w.n.]	bd	bd
Ocena objawów w skali CAT [pkt], średnia (SD)	16,7 (6,2)	16,4 (6,5)
Ocena jakości życia w skali SGRQ [%] – wynik ogólny, średnia (SD)	41,3 (14,4) ^b	42,3 (14,8) ^b
Ocena nasilenia w skali EXACT [pkt] – wynik ogólny, średnia (SD)	bd	bd
Próba rozkurczowa, średnia [%]	8,2 (12,2)	7,7 (10,0)
Ograniczenie przepływu powietrza wg GOLD [%]	Łagodne	0
	Umiarkowane	100
	Ciężkie	0
	Bardzo ciężkie	0
Odsetek pacjentów z ≥ 1 zaostrzeniem POChP [%]	Bez względu na nasilenie	bd
	Ciężki lub umiarkowany	35
Dotychczasowe leczenie POChP	ICS + LABA + LAMA	bd
	ICS + LABA	bd

Kerwin 2017		
[% pacjentów]*	LAMA + LABA	
Status palacza [% pacjentów]	Obecny	52
	Były	48
Interwencja i komparator		
Schemat badania	UMEC/VI	TIO
Dawka dobowo dostarczana (uwalniana) [µg]	55/22 (62,5/25)	10 (18)
Schemat dawkowania [µg]	55/22 x 1 inh. QD	10 x 1 inh./QD
Typ inhalatora	DPI (Ellipta®)	DPI (HandiHaler®)
Użycie spejsera	bd	bd
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: salbutamol. Leczenie dodatkowe: bd	
Okres interwencji [tyg.]	12	
Okres obserwacji [tyg.]	~17 (RI: 4; OI: 12; FU:1)	
Metodyka		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>	
Randomizacja	TAK, metoda komputerowa	
Ukrycie kodu alokacji	TAK	
Zaślepienie	Pacjenci i lekarze: możliwość odślepienia ze względu na różnice w preparatach zawierających TIO oraz PLC Osoby oceniające wyniki: bd	
Utrata z badania, n (%)	UMEC/VI: 17 (7); TIO: 16 (6); przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.	
Metoda analizy wyników	mITT z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę przypisaną terapii	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Afryka pld., Argentyna, Europa, USA)	
Sponsor badania	GlaxoSmithKline	
Komentarz		
-		

* W tabeli przedstawiono wybrane rodzaje wcześniejszego leczenia

a) po podaniu BD;

b) dane dostępne dla 242 pacjentów z ramienia UMEC/VI oraz 245 pacjentów z ramienia TIO.

Maleki-Yazdi 2014	
Wieloośrodkowe, badanie randomizowane fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania UMEC/VI względem TIO u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką POChP.	
Najważniejsze kryteria włączenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 40 lat. 2. Zdiagnozowana POChP wg ATS/ERS. 3. Palacze lub byli palacze ≥ 10 paczkolet. 4. FEV1/FVC $< 0,7$ i FEV1 $\leq 70\%$ w.n. po podaniu BD. 5. Dusznosc w skali mMRC ≥ 2. 	

Maleki-Yazdi 2014

Najważniejsze kryteria wykluczenia

1. Astma lub niedobór α 1-antytrypsyny.
2. Inne choroby istotne klinicznie.
3. Alergia bądź nadwrażliwość na leki będące antagonistami receptorów muskarynowych, antycholinergicznymi, β 2-agonistów, laktozę, mleko lub stearynian magnezu.
4. Istotne klinicznie nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych lub EKG.
5. Hospitalizacja w związku z POChP lub zapaleniem płuc w ciągu ostatnich 12 tyg.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: zmiana t-FEV1 względem wartości początkowych w 169 dniu terapii.

Pozostałe PK: parametry spirometryczne (FEV1, FVC); jakość życia (SGRQ), użycie terapii ratunkowej, zaostrenia bezpieczeństwa.

Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa: MedDRA 16.0

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	UMEC/VI	TIO
Liczba pacjentów	454	451
Wiek w latach, średnia (SD)	61,9 (8,4)	62,7 (8,5)
Odsetek mężczyzn [%]	68	67
FEV1, średnia (SD) [l]	1,4 (0,5) ^a	1,4 (0,5) ^a
FEV1, średnia (SD) [% w.n.]	46,2 (13,0) ^a	46,5 (12,8) ^a
Ocena objawów w skali CAT [pkt], średnia (SD)	bd	bd
Ocena jakości życia w skali SGRQ [%] – wynik ogólny, średnia (SD)	bd	bd
Ocena nasilenia w skali EXACT [pkt] – wynik ogólny, średnia (SD)	bd	bd
Próba rozkurczowa, średnia [%]	bd	bd
Stopień ciężkości POChP [% pacjentów]	Łagodne	0
	Umiarkowane	41
	Ciężkie	46
	Bardzo ciężkie	14
Odsetek pacjentów z \geq 1 zaostreniem POChP [%]	Bez względu na nasilenie	bd
	Ciężki lub umiarkowany	bd
Dotychczasowe leczenie POChP [% pacjentów]*	ICS + LABA + LAMA	
	ICS + LABA	bd
	LAMA + LABA	bd
Status palacza [% pacjentów]	Obecny	59
	Były	41
Interwencja i komparator		
Schemat badania	UMEC/VI	TIO
Dawka dobowo dostarczana (uwalniana) [μ g]	55/22 (62,5/25)	10 (18)
Schemat dawkowania [μ g]	55/22 x1 inh. QD	10 x 1inh. QD

Maleki-Yazdi 2014		
Typ inhalatora	DPI (Ellipta®)	DPI (HandiHaler®)
Użycie spejsera	bd	bd
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: salbutamol Leczenie dodatkowe: ICS w stałej dawce, tlenoterapia (np. ≤12 h/dobę), faza podtrzymująca programu rehabilitacji oddechowej	
Okres interwencji [tyg.]	24	
Okres obserwacji [tyg.]	~26 (RI: 1 ^b ; OI: 24; FU: 1)	
Metodyka		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
Randomizacja	TAK, metoda komputerowa	
Ukrycie kodu alokacji	TAK	
Zaślepienie	Pacjenci i lekarze: możliwość odślepienia ze względu na różnice w preparatach zawierających TIO oraz PLC Osoby oceniające wyniki: bd	
Utrata z badania, n (%)	UMEC/VI: 53 (12); TIO: 63 (14); przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.	
Metoda analizy wyników	mITT z uwzględnieniem chorych, którzy przyjęli ≥1 dawkę przypisaną terapii.	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Argentyna, Europa, Kanada, USA)	
Sponsor badania	GlaxoSmithKline	
Komentarz		
-		

* W tabeli przedstawiono wybrane rodzaje wcześniejszego leczenia

a) po podaniu BD;

b) czas trwania RI wynosił 7–10 dni.

Singh 2015
Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy IIIb oceniające skuteczność i bezpieczeństwo UMEC/VI w porównaniu z FP/SAL u pacjentów z POChP.
Najważniejsze kryteria włączenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥40 lat. 2. Zdiagnozowana POChP wg GOLD. 3. Palacze lub byli palacze ≥10 paczkolet. 4. FEV1 = 30–70% w.n. po podaniu BD. 5. FEV1/FVC < 70% po podaniu BD. 6. Duszność w skali mMRC ≥2.
Najważniejsze kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Astma lub inne schorzenia uk. oddechowego. 2. Hospitalizacji z powodu zapalenia płuc na 12 tyg. przed skringiem. 3. ≥1 zaostrzenie wymagające OCS, antybiotyków i/lub hospitalizacji w ciągu 12 mies. przed skringiem.
Oceniane punkty końcowe
I-rzędowy PK: zmiana średniej ważonej FEV1 0–24h względem wartości początkowych w dniu 84.
Pozostałe PK: parametry spirometryczne (FEV1, FVC); duszność w skali TDI; jakość życia w skali SGRQ; ocena w skali CAT oraz EQ-5D; bezpieczeństwo.
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa: MedDRA

Singh 2015			
Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	UMEC/VI	FP/SAL	
Liczba pacjentów	358	358 ^a	
Wiek w latach, średnia (SD)	61,8 (7,9)	61,4 (8,1)	
Odsetek mężczyzn [%]	73	71	
FEV1, średnia [l]	1,4 (0,46) ^b / 1,6 (0,5) ^c	1,6 (0,5) ^b / 1,6 (0,5) ^c	
FEV1, średnia (SD) [% w.n.]	50,2 (10,9) ^c	51,1 (10,5) ^c	
Ocena objawów w skali CAT [pkt], średnia (SD)	18,5 (6,7)	17,2 (7,0)	
Ocena jakości życia w skali SGRQ [%] – wynik ogólny, średnia (SD)	46,6 (16,5) ^d	44,0 (15,8) ^e	
Ocena nasilenia w skali EXACT [pkt] – wynik ogólny, średnia (SD)	bd	bd	
Próba rozkurczowa, średnia [%]	10,7 (12,6)	10,9 (12,6)	
Ograniczenie przepływu powietrza wg GOLD [%]	Łagodne	0	0
	Umiarkowane / Ciężkie	100	100
	Bardzo ciężkie	0	0
Odsetek pacjentów z ≥1 zaostrzeniem POChP [%]	Bez względu na nasilenie	bd	bd
	Ciężki lub umiarkowany	0	0
Dotychczasowe leczenie POChP [% pacjentów]*	ICS + LABA + LAMA		
	ICS + LABA	bd	bd
	LAMA + LABA		
Status palacza [% pacjentów]	Obecny	57	61
	Były	43	39
Interwencja i komparator			
Schemat badania	UMEC/VI	FP/SAL	
Dawka dobowo dostarczana (uwalniana) [µg]	55/22 (62,5/25)	920/94 (1000/100)	
Schemat dawkowania [µg]	55/22 x 1 inh. QD	460/47 x1 inh. BID	
Typ inhalatora	DPI (Ellipta®)	DPI (Diskus®)	
Użycie spejsera	bd	bd	
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: salbutamol Leczenie dodatkowe: terapia tlenowa (≤12 h/dzień), mukolityki		
Okres interwencji [tyg.]	12		
Okres obserwacji [tyg.]	~15 (RI: 1-2; OI: 12; FU:1)		
Metodyka			
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA		
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority		

Singh 2015	
Randomizacja	TAK, metoda komputerowa
Ukrycie kodu alokacji	TAK
Zaślepienie	Pacjenci i lekarze: TAK Osoby oceniające wyniki: bd
Utrata z badania, n (%)	UMEC/VI: 24 (7); FP/SAL: 18 (5); przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.
Metoda analizy wyników	mITT z uwzględnieniem chorych, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę przypisaną terapii
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Europa)
Sponsor badania	GlaxoSmithKline
Komentarz	
-	

* W tabeli przedstawiono wybrane rodzaje wcześniejszego leczenia

- do ramienia FP/SAL zrandomizowano 359 pacjentów;
- przed podaniem BD;
- po podaniu BD;
- dane dostępne dla n = 354;
- dane dostępne dla n = 353.

B.6. BDP/FORM

Calverley 2010
Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo BDP/FORM w porównaniu z BUD/FORM oraz FORM u pacjentów z POChP.
Najważniejsze kryteria włączenia
<ol style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 40 lat. Objawowa POChP zdiagnozowana ≥ 2 lata wcześniej wg GOLD. Palacze lub byli palacze ≥ 20 paczkolet. FEV1 = 30–50% oraz FEV1 < 70 l po podaniu BD. FEV1/FVC $\leq 0,7$ przed podaniem BD ≥ 1 zaostrzenie wymagające interwencji medycznej (OCS i/lub antybiotykoterapia i/lub hospitalizacja) w ciągu 2–12 mies. przed skrinowaniem. Pacjenci stabilni klinicznie na 2 mies. przed badaniem. Próba rozkurczowa <12% (zmiana FEV1 po 30 min. po podaniu 200 μg salbutamolu).
Najważniejsze kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> Zdiagnozowana astma, alergiczny nieżyt nosa lub inna atopia w wywiadzie. Zmienność objawów z dnia na dzień, zaostrzenie objawów w nocy i nad ranem (objawy wskazujące na astmę). Pacjenci otrzymujący długoterminową terapię tlenem. Infekcje dolnych dróg oddechowych. Hospitalizacja związana z zaostrzeniem POChP w ciągu 2 mies. przed skrinowaniem lub podczas okresu RI. Terapia doustnymi, dożylnymi lub o przedłużonym działaniu (<i>depot</i>) CS iantibiotykami, długo działającymi lekami przeciwhistaminowymi. Zmiany dawki teofiliny o modyfikowanym uwalnianiu w ciągu 2 mies. przed skrinowaniem oraz podczas okresu RI.
Oceniane punkty końcowe
<p>I-rzędowy PK: zmiana t-FEV1 względem wartości początkowych w 48 tyg.; średnia liczba zaostrzeń w pacjento-latach. Pozostałe PK: parametry spirometryczne (FEV1, FVC, PEF, FEF_{25-75%}); jakość życia w skali SGRQ; 6-MWT; BODE index, zastosowanie terapii ratunkowej, bezpieczeństwo.</p>
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa: MedDRA

Calverley 2010			
Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	BDP/FORM	BUD/FORM	
Liczba pacjentów	232 ^a	238 ^b	
Wiek w latach, średnia (SD)	63,0 (9,0)	64,1 (9,1)	
Odsetek mężczyzn [%]	79	82	
FEV1, średnia (SD) [l]	1,1 (0,3) ^c	1,2 (0,3) ^c	
FEV1, średnia (SD) [% w.n.]	41,9 (5,6) ^c	42,3 (6,0) ^c	
Ocena objawów w skali CAT [pkt], średnia (SD)	bd	bd	
Ocena jakości życia w skali SGRQ [%] – wynik ogólny, średnia (SD)	60,4 (19,5)	57,2 (18,6)	
Ocena nasilenia w skali EXACT [pkt] – wynik ogólny, średnia (SD)	bd	bd	
Próba rozkurczowa, średnia [%]	2,9 (3,6)	2,5 (4,0)	
Ograniczenie przepływu powietrza wg GOLD [%]	Łagodne	0	0
	Umiarkowane	0	0
	Ciężkie	100	100
	Bardzo ciężkie	0	0
Odsetek pacjentów z ≥1 zaostrzeniem POChP [%]	Bez względu na nasilenie	100	100
	Ciężki lub umiarkowany	bd	bd
Dotychczasowe leczenie POChP [% pacjentów]*	ICS + LABA + LAMA	bd	bd
	ICS + LABA	6	11
	LAMA + LABA	bd	bd
Status palacza [% pacjentów]	Obecny	39	36
	Były	61	64
Interwencja i komparator			
Schemat badania	BDP/FORM	BUD/FORM	
Dawka dobową dostarczana (uwalniana) [µg]	338,4/20 (400/24)	640/18 (800/24)	
Schemat dawkowania [µg]	84,6/5 x 2 inh. BID	160/4,5 x 2 inh. BID	
Typ inhalatora	pMDI	DPI	
Użycie spejsera	bd	bd	
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: Sa butamol Leczenie dodatkowe: bd		
Okres interwencji [tyg.]	48		
Okres obserwacji [tyg.]	52 (RI: 4; OI: 48)		
Metodyka			
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA		
Testowana hipoteza wyjściowa	Non-inferiority dla porównania BDP/FORM vs BUD/FORM ^d		
Randomizacja	Tak, komputerowa		

Calverley 2010	
Ukrycie kodu alokacji	TAK
Zasłepienie	Pacjenci i lekarze: TAK Osoby oceniające wyniki: TAK
Utrata z badania, n (%)	BDP/FORM: 31 (13); BUD/FORM: 30 (12); przyczyny utraty z badania opisane w sposób niejasny.
Metoda analizy wyników	Sk: mITT – pacjenci, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę przypisaną terapii, u których wykonano ≥ 1 ocenę skuteczności post-baseline / PP – pacjenci mITT bez istotnych naruszeń protokołu Bp: mITT – pacjenci, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę leku
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Europa)
Sponsor badania	Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Komentarz	
Badanie Calverley 2010 to badanie 3-ramienne. Z uwagi na zakres niniejszej analizy klinicznej w opisie nie uwzględniono grupy otrzymującej FORM.	

* W tabeli przedstawiono wybrane rodzaje wcześniejszego leczenia
a) Do ramienia BDP/FORM zrandomizowano 237 pacjentów;
b) Do ramienia BUD/FORM zrandomizowano 242 pacjentów;
c) Przed podaniem BD
d) Dla porównania BDP/FORM vs FORM testowano hipotezę *superiority*

FUTURE
Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy III porównujące skuteczność złożonych terapii BDP/FORM i FP/SAL u pacjentów POChP.
Najważniejsze kryteria włączenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 40 lat. 2. Zdiagnozowana POChP stopnia umiarkowanego lub ciężkiego. 3. Palacze lub byli palacze ≥ 10 paczkolet. 4. Regularne stosowanie BD w ciągu ostatnich 2 mies. 5. FEV1 < 60% po podaniu BD. 6. FVC/FEV1 < 0,7. 7. Próba rozkurczowa $\geq 5\%$ (po podaniu 400 μg salbutamolu). 8. BDI ≤ 10. 9. ≤ 1 zaostrzenie wymagające podania ogólnoustrojowego CS lub antybiotyku w ciągu ostatnich 12 mies.
Najważniejsze kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Zdiagnozowana astma lub inna klinicznie istotna choroba mogąca wpłynąć na ocenę wyników badania.
Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: TDI po 12 tyg.; pole pod krzywą t-FEV1 ($AUC_{0-30\text{min}}$);

Pozostałe PK: Parametry spirometryczne (FEV1, FVC), jakość życia w skali SGRQ; objawy POChP, 6MWT; bezpieczeństwo.

Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa: bd

Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	BDP/FORM	FP/SAL
Liczba pacjentów	211	207 ^a
Wiek w latach, średnia (SD)	63,8 (8,2)	63,7 (8,6)
Odsetek mężczyzn [%]	74	69
FEV1, średnia (SD) [l]	1,1 (0,3) ^b / 1,3 (0,3) ^c	1,1 (0,3) ^b / 1,3 (0,3) ^c
FEV1, średnia (SD) [% w.n.]	46,5 (9,6) ^c	46,4 (9,8) ^c

FUTURE			
Ocena objawów w skali CAT [pkt], średnia (SD)	bd	bd	
Ocena jakości życia w skali SGRQ [%] – wynik ogólny, średnia (SD)	47,0 (16,7)	45,2 (16,5)	
Ocena nasilenia w skali EXACT [pkt] – wynik ogólny, średnia (SD)	bd	bd	
Próba rozkurczowa, średnia [%]	17,5 (11)	17,8 (11)	
Ograniczenie przepływu powietrza wg GOLD [%]	Łagodne	0	0
	Umiarkowane / Ciężkie	100	100
	Bardzo ciężka	0	0
Odsetek pacjentów z ≥ 1 zaostrzeniem POChP [%]	Bez względu na nasilenie	45	48
	Ciężki lub umiarkowany	bd	bd
Dotychczasowe leczenie POChP [% pacjentów]*	ICS + LABA + LAMA		
	ICS + LABA	bd	bd
	LAMA + LABA		
Status palacza [% pacjentów]	Obecny	50	42
	Były	50	58
Interwencja i komparator			
Schemat badania	BDP/FORM	FP/SAL	
Dawka dobową dostarczana (uwalniana) [μ g]	338,4/20 (400/24)	920/94 (1000/100)	
Schemat dawkowania [μ g]	84,6/5 x 2 inh. BID	460/47 x1 inh. BID	
Typ inhalatora	pMDI	DPI (Accuhaler®)	
Użycie spejsera	bd	bd	
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: salbutamol Leczenie dodatkowe: brak		
Okres interwencji [tyg.]	12		
Okres obserwacji [tyg.]	14 (RI: 2; OI: 12)		
Metodyka			
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA		
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Equivalence</i> dla parametru TDI / <i>superiority</i> dla parametru AUC _{0-30min} .		
Randomizacja	TAK, metoda komputerowa		
Ukrycie kodu alokacji	bd		
Zaślepienie	Pacjenci i lekarze: TAK Osoby oceniające wyniki: TAK		
Utrata z badania, n (%)	BDP/FORM: 19 (9); FP/SAL: 27 (13); przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.		
Metoda analizy wyników	mITT		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Europa)		
Sponsor badania	Chiesi Farmaceutici S.p.A.,		

FUTURE**Komentarz**

-

* W tabeli przedstawiono wybrane rodzaje wcześniejszego leczenia

a) do ramienia FP/SAL zrandomizowano 208 pacjentów;

b) przed podaniem BD;

c) po podaniu BD.

B.7. INDA/BGLY**FLAME**

Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy III oceniające skuteczność INDA/BGLY w porównaniu z FP/SAL u pacjentów z POChP.

Najważniejsze kryteria włączenia

1. Wiek ≥ 40 lat.
2. POChP.
3. mMRC stopnia ≥ 2 .
4. Palacze lub byli palacze ≥ 10 paczkolet.
5. FEV1 = 25–60% w.n. po podaniu BD.
6. FEV1 < 0,7 po podaniu BD.
7. ≥ 1 zaostrzenie w ciągu ostatnich 12 mies. wymagające zastosowania ogólnoustrojowych CS i/lub antybiotyków.

Najważniejsze kryteria wykluczenia

1. Astma lub inne zaburzenia uk. oddechowego (np. niedobór $\alpha 1$ -antytrypsyny).
2. Inne choroby istotne klinicznie.
3. Istotne klinicznie nieprawidłowości w zapisie EKG oraz w zakresie badań laboratoryjnych.
4. Zaostrzenie wymagające podania antybiotyków i/lub ogólnoustrojowych CS i/lub hospitalizacji w ciągu 6 tyg. przed badaniem.

Oceniane punkty końcowe**I-rzędowy PK:** roczna częstość zaostrzeń.**Pozostałe PK:** zaostrzenia; parametry spirometryczne (t-FEV1, FVC); jakość życia w skali SGRQ; objawy POChP, użycie terapii ratunkowej; bezpieczeństwo.**Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa:** MedDRA**Charakterystyka populacji**

Cecha populacji	INDA/BGLY	FP/SAL
Liczba pacjentów	1680	1682
Wiek w latach, średnia (SD)	64,6 (7,9)	64,5 (7,7)
Odsetek mężczyzn [%]	77	75
FEV1, średnia [l]	1,0 (0,3) ^a / 1,2 (0,3) ^b	1,0 (0,3) ^a / 1,2 (0,4) ^b
FEV1, średnia (SD) [% w.n.]	44,0 (9,5) ^b	44,1 (9,9) ^b
Ocena objawów w skali CAT [pkt], średnia (SD)	16,9 (7,1)	16,6 (7,0)
Ocena jakości życia w skali SGRQ [%] – wynik ogólny, średnia (SD)	47,3 (15,8)	47,2 (15,9)
Ocena nasilenia w skali EXACT [pkt] – wynik ogólny, średnia (SD)	bd	bd
Próba rozkurczowa, średnia [%]	22,2 (16,0)	22,5 (16,0)
Ograniczenie	Łagodne	0

FLAME			
przepływu powietrza wg GOLD [%]]	Umiarkowane	33	34
	Ciężkie	58	58
	Bardzo ciężkie	8	7
Odsetek pacjentów z ≥1 zaostrzeniem POChP [%]	Bez względu na nasilenie	bd	bd
	Umiarkowany	~100	~100
Dotychczasowe leczenie POChP [% pacjentów]*	ICS + LABA + LAMA		
	ICS + LABA	bd	bd
	LAMA + LABA		
Status palacza [% pacjentów]	Obecny	40	40
	Były	60	60
Interwencja i komparator			
Schemat badania		INDA/BGLY	FP/SAL
Dawka dobową dostarczana (uwalniana) [µg]		85/54 (110/63)	920/94 (1000/100)
Schemat dawkowania [µg]		85/54 x1 inh. QD	460/47 x1 inh. BID
Typ inhalatora		DPI	DPI (Accuhaler®)
Użycie spejsera		bd	bd
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: salbutamol Leczenie dodatkowe: bd		
Okres interwencji [tyg.]	52		
Okres obserwacji [tyg.]	~61 (S: 1; RI: 4; OI: 52; FU: ~4)		
Metodyka			
Typ i podtyp badania (wg AOTM)		IIA	
Testowana hipoteza wyjściowa		Non-inferiority / Superiority ^c	
Randomizacja		TAK, metoda komputerowa	
Ukrycie kodu alokacji		TAK	
Zaślepienie		Pacjenci i lekarze: TAK Osoby oceniające wyniki: TAK	
Utrata z badania, n (%)		INDA/BGLY: 280 (17); FP/SAL: 322 (19); przyczyny utraty z badania opisane niejasno.	
Metoda analizy wyników		Sk: mITT – pacjenci, którzy przyjęli ≥1 dawkę przypisaną terapii bez istotnego naruszenia GCP PP – pacjenci mITT bez istotnych naruszeń protokołu Bp: mITT – pacjenci, którzy przyjęli ≥1 dawkę leku	
Lokalizacja badania		Wieloośrodkowe (Afryka, Azja, Europa, Ameryka Płd., Ameryka Płn.)	
Sponsor badania		Novartis	
Komentarz			
-			

* W tabeli przedstawiono wybrane rodzaje wcześniejszego leczenia

a) przed podaniem BD;

b) po podaniu BD;

c) hipotezę *superiority* testowano po wykazaniu, że INDA/BGLY jest nie gorszy (*non-inferior*) od FP/SAL.

ILLUMINATE

Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo INDA/BGLY w porównaniu z FP/SAL u pacjentów z POChP.

Najważniejsze kryteria włączenia

1. Wiek ≥ 40 lat.
2. Zdiagnozowana umiarkowana lub ciężka POChP (stopnia II lub III wg GOLD 2012).
3. Palacze lub byli palacze ≥ 10 paczkolet.
4. FEV1 = 40–80% w.n. po podaniu BD.
5. FEV1/FVC $< 0,7$.

Najważniejsze kryteria wykluczenia

1. ≥ 1 zaostrzenie wymagające leczenia antybiotykami, ogólnoustrojowymi CS lub hospitalizacji w ciągu ostatnich 12 mies.
2. Inne istotne klinicznie choroby i/lub nieprawidłowości w wyn kach laboratoryjnych i/lub EKG.
3. Infekcja dróg oddechowych w ciągu ostatnich 4 tyg.
4. Astma, niedobór α -1antytrypsyny lub inna współistniejąca choroba płuc.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: pole pod krzywą FEV1 (AUC_{0-12h}) w 26 tyg.

Pozostałe PK: parametry spirometryczne (FEV1, FVC); duszność w skali TDI; jakość życia w skali SGRQ; użycie terapii ratunkowej; objawy POChP; bezpieczeństwo.

Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa: MedDRA

Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	INDA/BGLY	FP/SAL	
Liczba pacjentów	258 ^a	264	
Wiek w latach, średnia (SD)	63,2 (8,2)	63,4 (7,7)	
Odsetek mężczyzn [%]	70	72	
FEV1, średnia (SD) [l]	1,5 (0,5) ^b / 1,7 (0,5) ^c	1,4 (0,4) ^b / 1,7 (0,4) ^c	
FEV1, średnia (SD) [% w.n.]	51,1 (11,3) ^b / 60,5 (10,5) ^c	50,7 (11,6) ^b / 60,0 (10,7) ^c	
Ocena objawów w skali CAT [pkt], średnia (SD)	bd	bd	
Ocena jakości życia w skali SGRQ [%] – wynik ogólny, średnia (SD)	bd	bd	
Ocena nasilenia w skali EXACT [pkt] – wynik ogólny, średnia (SD)	bd	bd	
Próba rozkurczowa, średnia [%] (SD)	20,5 (15,4)	20,3 (13,0)	
Ograniczenie przepływu powietrza wg GOLD [%]	Łagodne	0	0
	Umiarkowane	80	80
	Ciężkie	20	20
	Bardzo ciężkie	0	0
Odsetek pacjentów z ≥ 1 zaostrzeniem POChP [%]	Bez względu na nasilenie	0	<1
	Ciężki lub umiarkowany	0	0
Dotychczasowe leczenie POChP [% pacjentów]*	ICS + LABA + LAMA	bd	bd
	ICS + LABA	28	33
	LAMA + LABA	8	13

ILLUMINATE			
Status palacza [% pacjentów]	Obecny	48	48
	Były	52	52
Interwencja i komparator			
Schemat badania	INDA/BGLY	FP/SAL	
Dawka dobową dostarczana (uwalniana) [µg]	85/54 (110/63)	920/94 (1000/100)	
Schemat dawkowania [µg]	85/54 x1 inh. QD	460/47 x1 inh. BID	
Typ inhalatora	DPI (Breezhaler®)	DPI (Accuhaler®)	
Użycie spejsera	bd	bd	
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: salbutamol Leczenie dodatkowe: leki antyhistaminowe		
Okres interwencji [tyg.]	26		
Okres obserwacji [tyg.]	~33 (W: 1; RI: 2; OI: 26; FU: ~4)		
Metodyka			
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA		
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority		
Randomizacja	TAK, metoda komputerowa		
Ukrycie kodu alokacji	TAK		
Zaślepienie	Pacjenci i lekarze: TAK Osoby oceniające wyniki: TAK		
Utrata z badania, n (%)	INDA/BGLY: 44 (17); FP/SAL: 47 (18) Przyczyny utraty opisane prawidłowo		
Metoda analizy wyników	mITT – pacjenci, którzy przyjęli ≥1 dawkę leku		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Europa, Korea)		
Sponsor badania	Novartis Pharma AG		
Komentarz			
-			

* W tabeli przedstawiono wybrane rodzaje wcześniejszego leczenia

a) do ramienia INDA/BGLY zrandomizowano 259 pacjentów;

b) przed podaniem BD;

c) po podaniu BD.

LANTERN	
Wieloośrodkowe randomizowane badanie fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo INDA/BGLY w porównaniu z FP/SAL u pacjentów z POChP.	
Najważniejsze kryteria włączenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥40 lat. 2. Zdiagnozowana POChP stopnia II lub III (wg GOLD 2010). 3. Ocena mMRC ≥2 4. Palacze lub byli palacze z historią ≥10 paczko-lat. 5. FEV1 ≥30-<80% po podaniu BD. 6. FEV1/FVC < 0,7po podaniu BD. 	

LANTERN			
Najważniejsze kryteria wykluczenia			
1. ≥ 2 zaostrzenia wymagające antybiotykoterapii i/lub podania OCS i/lub hospitalizacji w ciągu roku przed skrininigem lub podczas okresu RI. 2. Klinicznie istotne nieprawidłowości w zapisie EKG. 3. Inne choroby istotne klinicznie. 4. Pacjenci wymagający tlenoterapii >12 h/dobę. 5. Infekcja dróg oddechowych w ciągu 4 tyg. przed skrininigem. 6. Astma lub niedobór $\alpha 1$ -antytrypsyny w wywiadzie. 7. Objawy ze strony uk. oddechowego obecne przed 40 r.ż.			
Oceniane punkty końcowe			
I-rzędowy PK: średnia zmiana t-FEV1 względem wartości początkowych w 26 tyg. Pozostałe PK: parametry spirometryczne (FEV1, FVC); duszność w skali TDI; jakość życia w skali SGRQ, użycie terapii ratunkowej, objawy POChP, zaostrzenia, bezpieczeństwo			
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa: MedDRA			
Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	INDA/BGLY	FP/SAL	
Liczba pacjentów	372	369 ^a	
Wiek w latach, średnia (SD)	64,8 (7,8)	65,3 (7,9)	
Odsetek mężczyzn [%]	92	90	
FEV1, średnia [l]	1,3 (0,4) ^b	1,3 (0,4) ^b	
FEV1, średnia (SD) [% w.n.]	51,6 (12,8) ^b	52,0 (12,9) ^b	
Ocena objawów w skali CAT [pkt], średnia (SD)	13,7 (5,9)	13,8 (6,8)	
Ocena jakości życia w skali SGRQ [%] – wynik ogólny, średnia (SD)	39,3 (15,4)	38,8 (15,5)	
Ocena nasilenia w skali EXACT [pkt] – wynik ogólny, średnia (SD)	bd	bd	
Próba rozkurczowa, średnia [%]	25,3 (16,9)	22,8 (16,7)	
Ograniczenie przepływu powietrza wg GOLD [%]	Łagodne	<1	<1
	Umiarkowane	52	53
	Ciężkie	47	46
	Bardzo ciężkie	0	0
Odsetek pacjentów z ≥ 1 zaostrzeniem POChP [%]	Bez względu na nasilenie	16	25
	Ciężki lub umiarkowany	bd	bd
Dotychczasowe leczenie POChP [% pacjentów]*	ICS + LABA + LAMA		
	ICS + LABA	bd	bd
	LAMA + LABA		
Status palacza [% pacjentów]	Obecny	26	26
	Były	74	74
Interwencja i komparator			
Schemat badania	INDA/BGLY	FP/SAL	
Dawka dobowo dostarczana (uwalniana) [μ g]	85/54 (110/63)	920/94 (1000/100)	

LANTERN		
Schemat dawkowania [µg]	85/54 x1 inh. QD	460/47 x1 inh. BID
Typ inhalatora	DPI (Breezhaler®)	DPI (Accuhaler®)
Użycie spejsera	bd	bd
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: bd Leczenie dodatkowe: bd	
Okres interwencji [tyg.]	26	
Okres obserwacji [tyg.]	~33 (S: 1; RI: 2; OI: 26; FU: ~4)	
Metodyka		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA	
Testowana hipoteza wyjściowa	Non-inferiority / superiority	
Randomizacja	TAK, metoda komputerowa	
Ukrycie kodu alokacji	TAK	
Zaślepienie	Pacjenci i lekarze: TAK Osoby oceniające wyniki: TAK	
Utrata z badania, n (%)	INDA/BGLY: 29 (8); FP/SAL: 39 (11); przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.	
Metoda analizy wyników	Sk: mITT pacjenci mITT pacjenci, którzy przyjęli ≥1 dawkę leku PP – pacjenci mITT pacjenci, którzy przyjęli ≥1 dawkę leku bez istotnych naruszeń protokołu Bp: mITT – pacjenci, którzy przyjęli ≥1 dawkę leku	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Ameryka Płd., Azja)	
Sponsor badania	Novartis Pharma AG	
Komentarz		
-		

* W tabeli przedstawiono wybrane rodzaje wcześniejszego leczenia

a) do ramienia FP/SAL zrandomizowano 372 pacjentów;

b) po podaniu BD.

SHINE	
Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania złożonego preparatu INDA/BGLY w porównaniu z obiema substancjami podawanymi osobno, a także z TIO i PLC u pacjentów z POChP.	
Najważniejsze kryteria włączenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥40 lat. 2. Zdiagnozowana POChP (st. II lub III wg GOLD 2008). 3. Palacze lub byli palacze ≥10 paczkołat. 4. FEV1 ≥ 30% i < 80% w.n. po podaniu BD. 5. FEV1/FVC < 70% po podaniu BD. 	
Najważniejsze kryteria wykluczenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Inne klinicznie istotne choroby i nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych, EKG. 2. Zaostrzenie POChP wymagające antybiotykoterapii, systemowych kortykosteroidów lub hospitalizacji w ciągu 6 tyg. przed badaniem. 3. Infekcja dróg oddechowych 4 tyg. przed okresem RI. 4. Zdiagnozowana astma i/lub niedobór α1-antytrypsyny. 	

SHINE			
Oceniane punkty końcowe			
I-rzędowy PK: zmiana t-FEV1 względem wartości początkowych w 26 tyg.			
Pozostałe PK: duszność w skali TDI; jakość życia w skali SGRQ; użycie terapii ratunkowej; parametry spirometryczne (FEV1, FVC); bezpieczeństwo			
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa: MedDRA			
Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	INDA/BGLY	TIO	
Liczba pacjentów	474 ^a	480 ^a	
Wiek w latach, średnia (SD)	64,0 (8,9)	63,5 (8,7)	
Odsetek mężczyzn [%]	76	75	
FEV1, średnia [l]	1,3 (0,5) ^{b/} 1,5 (0,5) ^c	1,3 (0,5) ^{b/} 1,5 (0,5) ^c	
FEV1, średnia (SD) [% w.n.]	55,7 (13,2) ^c	55,1 (13,5) ^c	
Ocena objawów w skali CAT [pkt], średnia (SD)	bd	bd	
Ocena jakości życia w skali SGRQ [%] – wynik ogólny, średnia (SD)	bd	bd	
Ocena nasilenia w skali EXACT [pkt] – wynik ogólny, średnia (SD)	bd	bd	
Próba rozkurczowa, średnia [%]	20,4 (16,8)	20,6 (17,5)	
Ograniczenie przepływu powietrza wg GOLD [%]	Łagodne	0	0
	Umiarkowane	66	62
	Ciężkie	34	38
	Bardzo ciężkie	0	0
Odsetek pacjentów z ≥1 zaostrzeniem POChP [%]	Bez względu na nasilenie	26	24
	Ciężki lub umiarkowany	bd	bd
Dotychczasowe leczenie POChP [% pacjentów]*	ICS + LABA + LAMA		
	ICS + LABA	bd	bd
	LAMA + LABA		
Status palacza [% pacjentów]	Obecny	41	39
	Były	60	61
Interwencja i komparator			
Schemat badania	INDA/BGLY	TIO	
Dawka dobową dostarczana (uwalniana) [µg]	85/54 (110/63)	10 (18)	
Schemat dawkowania [µg]	85/54 x 1 inh./QD	10 x 1 inh./QD	
Typ inhalatora	DPI (Breezhaler®)	DPI (HandiHaler®)	
Użycie spejsera	bd	bd	
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: salbutamol Leczenie dodatkowe: ICS w stałej dawce		
Okres interwencji [tyg.]	26		

SHINE	
Okres obserwacji [tyg.]	33 (S:1; RI: 2; OI: 26; FU: 4)
Metodyka	
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Non-inferiority dla porównania INDA/BGLY vs TIO Superiority dla porównania INDA/BGLY vs PLC, INDA, BGLY</i>
Randomizacja	TAK, metoda komputerowa
Ukrycie kodu alokacji	TAK
Zaślepienie	Pacjenci i lekarze: możliwość odślepienia ze względu na różnice w preparatach zawierających TIO oraz PLC Osoby oceniające wyniki: możliwość odślepienia ze względu na różnice w preparatach zawierających TIO oraz PLC
Utrata z badania, n (%)	INDA/GLY: 38 (8); TIO: 42 (9) przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.
Metoda analizy wyników	mITT z uwzględnieniem chorych, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę przypisaną terapii.
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Afryka Płd., Azja, Europa, Kanada, USA)
Sponsor badania	Novartis Pharma AG
Komentarz	
Badanie SHINE to badanie 5-ramienne. Z uwagi na zakres niniejszej analizy klinicznej w opisie nie uwzględniono grup otrzymujących INDA, PLC oraz BGLY.	

* W tabeli przedstawiono wybrane rodzaje wcześniejszego leczenia

a) zrandomizowano: 475 pacjentów do INDA/BGLY, 483 pacjentów do TIO,

b) przed podaniem BD;

c) po podaniu BD;

d) w ciągu ostatniego roku zaostrzenie wystąpiło u 26% pacjentów w ramieniu INDA/BGLY, u 24% pacjentów w ramieniu TIO nie podano informacji o nasileniu zaostrzeń.

SPARK	
Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo INDA/BGLY w porównaniu z TIO i BGLY u pacjentów z POChP.	
Najważniejsze kryteria włączenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 40 lat. 2. Pacjenci ze zdiagnozowaną POChP stadium III lub IV (wg GOLD 2008). 3. FEV1 < 50% w.n. po podaniu BD. 4. FEV1/FVC < 0,7 po podaniu BD. 5. ≥ 1 zaostrzenie wymagające podania ogólnoustrojowych CS i/lub antybiotyków. 6. Palacze lub byli palacze ≥ 10 paczkolet. 	
Najważniejsze kryteria wykluczenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Astma lub niedobór α-1 antytrypsyny. 2. Zaostrzenie wymagające zastosowania doustnych lub dożylnych CS, antybiotyków lub hospitalizacji w okresie 6 tyg. przed rozpoczęciem badania. 3. Infekcja dróg oddechowych w okresie 4 tyg. przed rozpoczęciem badania. 4. Współistniejące choroby płuc, np. aktywna gruźlica płuc, klinicznie istotne rozszerzenie oskrzeli, sarkoidoza, śródmiąższowe choroby płuc lub nadciśnienie płucne. 5. Pacjenci uczestniczący w aktywnej fazie nadzorowanego programu rehabilitacji płucnej. 6. Istotnie klinicznie, nieprawidłowe, wyniki badań laboratoryjnych lub EKG. 	

SPARK			
Oceniane punkty końcowe			
I-rzędowy PK: częstość umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń.			
Pozostałe PK: zaostrzenia; parametry spirometryczne (FEV1); jakość życia w skali SGRQ; użycie terapii ratunkowej; bezpieczeństwo.			
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa: MedDRA			
Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	INDA/BGLY	TIO	
Liczba pacjentów	729 ^a	737 ^a	
Wiek w latach, średnia (SD)	63,1 (8,1)	63,6 (7,8)	
Odsetek mężczyzn [%]	76	75	
FEV1, średnia [l]	0,91 (0,3) ^b / 1,04 (0,3) ^c	0,89 (0,3) ^b / 1,04 (0,3) ^c	
FEV1, średnia (SD) [% w.n.]	37,0 (8,1) ^c	37,4 (8,1) ^c	
Ocena objawów w skali CAT, średnia (SD)	bd	bd	
Ocena jakości życia w skali SGRQ, średnia ^d	53 (18)	52 (17)	
Ocena nasilenia w skali EXACT, średnia (SD)	bd	bd	
Próba rozkuczowa, średnia [%]	17,2 (19,6)	18,9 (19,3)	
Ograniczenie przepływu powietrza wg GOLD [%]	Łagodne	0	0
	Umiarkowane	0	0
	Ciężkie ^e	79	79
	Bardzo ciężkie	21	21
Odsetek pacjentów z ≥1 zaostrzeniem POChP [%]	Bez względu na nasilenie	99	99
	Ciężki lub umiarkowany	bd	bd
Dotychczasowe leczenie POChP [% pacjentów]*	ICS + LABA + LAMA		
	ICS + LABA	bd	bd
	LAMA + LABA		
Status palacza [% pacjentów]	Obecny	38	37
	Były	62	63
Interwencja i komparator			
Schemat badania	INDA/BGLY	TIO	
Dawka dobową dostarczana (uwalniana) [µg]	85/54 (110/63)	10 (18)	
Schemat dawkowania [µg]	85/43 x 1 inh./QD	10 x 1 inh./QD	
Typ inhalatora	DPI (Breezhaler®)	DPI (HandiHaler®)	
Użycie spejsera	bd	bd	
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: salbutamol Leczenie dodatkowe: ICS w stałej dawce		
Okres interwencji [tyg.]	64		
Okres obserwacji [tyg.]	~71-81 (S: 1; RI: 2; OI: 64-76; FU:4)		

SPARK	
Metodyka	
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>
Randomizacja	TAK, metoda komputerowa
Ukrycie kodu alokacji	TAK
Zaślepienie	Pacjenci i lekarze: brak zaślepienia w grupie TIO, Osoby oceniające wyniki: brak zaślepienia w grupie TIO
Utrata z badania, n (%)	INDA/BGLY: 171 (23%); TIO: 183 (25%); przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.
Metoda analizy wyników	Sk: mITT – pacjenci, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę przypisaną terapii z zachowaniem zasad GCP analizy wrażliwości wykonano w populacjach: mITT – pacjenci zrandomizowani bez imputacji wyników; PP – mITT, którzy przyjęli leczenie zgodnie z protokołem Bp: mITT – pacjenci, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę leku z zachowaniem zasad GCP
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Afryka, Ameryka Płd., Ameryka Płn., Azja, Europa)
Sponsor badania	Novartis Pharma AG
Komentarz	
Badanie SPARK to badanie 3-ramienne. Z uwagi na zakres niniejszej analizy klinicznej w opisie nie uwzględniono grupy otrzymującej BGLY.	

* W tabeli przedstawiono wybrane rodzaje wcześniejszego leczenia

a) do ramienia INDA/BGLY zrandomizowano 741 pacjentów, do ramienia TIO 742 pacjentów;

b) przed podaniem BD;

c) po podaniu BD;

d) dane dotyczą 727 pacjentów w grupie INDA/BGLY oraz 730 w grupie TIO;

e) w tym 2 pacjentów z umiarkowanie-ciężką obturacją oskrzeli, autorzy nie podali informacji nt. grupy, do której byli przypisani.

B.8. BDP/FORM/BGLY

TRIBUTE
Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy III oceniające skuteczność BDP/FORM/BGLY w porównaniu z INDA/BGLY u pacjentów z POChP.
Najważniejsze kryteria włączenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 40 lat. 2. Zdiagnozowana, objawowa POChP stopnia ciężkiego i bardzo ciężkiego wg GOLD 2014 . 3. FEV1/FVC $< 0,7$ (po podaniu 400 μg sa butamolu). 4. FEV1 $< 50\%$. 5. ≥ 1 udokumentowane umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie w ciągu ostatnich 12 mies. 6. Ocena CAT ≥ 10. 7. Stosowanie ICS + LABA, ICS + LAMA, LAMA + LABA lub LAMA w monoterapii przez przynajmniej 2 mies. przed skrininigem.
Najważniejsze kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Zdiagnozowana astma wymagająca stosowania doustnych lub wziewnych CS. 2. Klinicznie istotne choroby sercowo-naczyniowe lub nieprawidłowości w wynkach laboratoryjnych. 3. Aktywna choroba mogąca mieć, w ocenie badacza, wpływ na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii. 4. Wcześniejsze stosowanie ICS + LABA + LAMA.

TRIBUTE		
Oceniane punkty końcowe		
I-rzędowy PK: roczna częstość umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń.		
Pozostałe PK: zaostrzenia; parametry spirometryczne (t-FEV1 i FVC) jakość życia w skali SGRQ; użycie terapii ratunkowej; ocena w skali EXACT oraz CAT.		
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa: MedDRA 18.0		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	BDP/FORM/BGLY	INDA/BGLY
Liczba pacjentów	764	768
Wiek w latach, średnia (SD)	64,4 (7,7)	64,5 (7,7)
Odsetek mężczyzn [%]	72	72
FEV1, średnia [l]	1,1 (0,3) ^a	1,1 (0,3) ^a
FEV1, średnia (SD) [% w.n.]	36,4 (8,0) ^a	36,4 (8,1) ^a
Ocena objawów w skali CAT [pkt], średnia (SD)	bd	bd
Ocena jakości życia w skali SGRQ [%] – wynik ogólny, średnia (SD)	bd	bd
Ocena nasilenia w skali EXACT [pkt] – wynik ogólny, średnia (SD)	bd	bd
Próba rozkurczowa, średnia [%]	8,4 (13,5)	8,8 (13,5)
Ograniczenie przepływu powietrza wg GOLD [%]	Łagodne	
	Umiarkowane	bd
	Ciężkie	bd
	Bardzo ciężkie	
Odsetek pacjentów z ≥1 zaostrzeniem POChP [%]	Bez względu na nasilenie	bd
	Ciężki lub umiarkowany	100
Dotychczasowe leczenie POChP [% pacjentów]*	ICS + LABA + LAMA	0
	ICS + LABA	61
	LAMA + LABA	24
Status palacza [% pacjentów]	Obecny	46
	Były	54
Interwencja i komparator		
Schemat badania	BDP/FORM/BGLY	INDA/BGLY
Dawka dobowo dostarczana (uwalniana) [µg]	348/20/44 (400/24/50)	85/54 (110/63)
Schemat dawkowania [µg]	87/5/9 x 2 inh. BID	85/54 x1 inh. QD
Typ inhalatora	pMDI	DPI (Breezhaler®)
Użycie spejsera	bd	bd
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: salbutamol, terbutalina Leczenie dodatkowe: bd	
Okres interwencji [tyg.]	52	

TRIBUTE	
Okres obserwacji [tyg.]	54 (RU: 2; OI 52)
Metodyka	
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
Randomizacja	TAK, metoda komputerowa
Ukrycie kodu alokacji	TAK
Zaślepienie	Pacjenci i lekarze: TAK Osoby oceniające wyniki: TAK
Utrata z badania, n (%)	BDP/FORM/BGLY: 98 (13); INDA/BGLY: 120 (16) Przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo
Metoda analizy wyników	Sk: mITT – pacjenci, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę przypisaną terapii, u których wykonano ≥ 1 ocenę skuteczności post-baseline / PPb – pacjenci mITT bez istotnych naruszeń protokołu Bp: mITT – pacjenci, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę przypisaną terapii
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Europa, Argentyna, Meksyk, Chile)
Sponsor badania	Chiesi Farmaceutici
Komentarz	
-	

* W tabeli przedstawiono wybrane rodzaje wcześniejszego leczenia
a) po podaniu BD;
b) w ramach analizy wrażliwości.

TRILOGY	
Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo BDP/FORM/BGLY w porównaniu z BDP/FORM u pacjentów z POChP.	
Najważniejsze kryteria włączenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 40 lat. 2. Zdiagnozowana, objawowa POChP wg. GOLD 2013. 3. FEV1 < 50% po podaniu BD. 4. FEV1/FVC < 0,7. 5. ≥ 1 umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie w ciągu ostatnich 12 mies. 6. Stosowanie ICS + LABA lub ICS + LAMA lub LAMA przez ≥ 2 mies. przed skringiem. 7. CAT < 10. 8. BDI < 10. 	
Najważniejsze kryteria wykluczenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Zdiagnozowana astma, alergiczne zapalenie nosa lub atopie w wywiadzie. 2. Zaostrzenie w ciągu 4 tyg. przed skringiem lub w trakcie okresu RI. 3. Klinicznie istotne choroby sercowo-naczyniowe lub nieprawidłowości w wynkach laboratoryjnych. 4. Aktywna, niekontrolowana choroba współtowarzysząca mogąca mieć, w ocenie badacza, wpływ na ocenę efektywności i bezpieczeństwa terapii. 5. Wcześniejsze stosowanie ICS + LABA + LAMA. 	
Oceniane punkty końcowe	
<p>I-rzędowy PK: zmiana t-FEV1 względem wartości początkowych po 26 tyg., zmiana FEV1 po 2h od inhalacji leku rozszerzającego oskrzela względem wartości początkowych po 26 tyg., ocena TDI po 26 tyg.</p> <p>Pozostałe PK: parametry spirometryczne (t-FEV1); jakość życia w skali SGRQ; duszność w skali TDI; użycie terapii ratunkowej; umiarkowane i ciężkie zaostrzenia; bezpieczeństwo.</p>	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa: MedDRA 16.0	

TRILOGY		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	BDP/FORM/BGLY	BDP/FORM
Liczba pacjentów	687	680
Wiek w latach, średnia (SD)	63,3 (7,9)	63,8 (8,2)
Odsetek mężczyzn [%]	74	77
FEV1, średnia (SD) [l]	1,1 (0,3) ^a	1,1 (0,3) ^a
FEV1, średnia (SD) [% w.n.]	36,9 (8,4) ^a	36,2 (8,6) ^a
Ocena objawów w skali CAT [pkt], średnia (SD)	20,8 (5,9)	20,8 (5,7)
Ocena jakości życia w skali SGRQ [%] – wynik ogólny, średnia (SD)	bd	bd
Ocena nasilenia w skali EXACT [pkt] – wynik ogólny, średnia (SD)	bd	bd
Próba rozkurczowa, średnia [%]	10,4 (14,2)	10,4 (14,1)
Ograniczenie przepływu powietrza wg GOLD [%]	Łagodne	
	Umiarkowane	bd
	Ciężkie	bd
	Bardzo ciężkie	
Odsetek pacjentów z ≥1 zaostrzeniem POChP [%]	Bez względu na nasilenie	bd
	Ciężki lub umiarkowany	100
Dotychczasowe leczenie POChP [% pacjentów]*	ICS + LABA + LAMA	0
	ICS + LABA	74
	LAMA + LABA	14
Status palacza [% pacjentów]	Obecny	47
	Były	53
Interwencja i komparator		
Schemat badania	BDP/FORM/BGLY	BDP/FORM
Dawka dobową dostarczana (uwalniana) [µg]	348/20/44 (400/24/50)	338,4/20 (400/24)
Schemat dawkowania	87/5/11 x 2 inh. BID	84,6/5 x 2 inh. BID
Typ inhalatora	pMDI	pMDI
Użycie spejsera	Tak (AeroChamber Plus)	Tak (AeroChamber Plus)
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: salbutamol Leczenie dodatkowe: bd	
Okres interwencji [tyg.]	52	
Okres obserwacji [tyg.]	54 (RI: 2; OI: 52)	
Metodyka		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	

TRILOGY	
Randomizacja	TAK, metoda komputerowa
Ukrycie kodu alokacji	TAK
Zaślepienie	Pacjenci i lekarze: TAK Osoby oceniające wyniki: TAK
Utrata z badania, n (%)	BDP/FORM/BGLY: 85 (12); BDP/FORM: 103 (15); przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.
Metoda analizy wyników	Sk: mITT – pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę przypisaną terapii, u których wykonano ≥ 1 ocenę skuteczności post-baseline Bp: mITT – pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę przypisaną terapii
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe Europa, Argentyna, Meksyk)
Sponsor badania	Chiesi Farmaceutici SpA
Komentarz	
-	

* W tabeli przedstawiono wybrane rodzaje wcześniejszego leczenia
a) po podaniu BD.

TRINITY
Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy III, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo BDP/FORM/BGLY w porównaniu z TIO oraz BDP/FORM+TIO u pacjentów z POChP.
Najważniejsze kryteria włączenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 40 lat. 2. Zdiagnozowana, objawowa POChP wg GOLD 2013. 3. FEV1 < 50%. 4. FEV1/FVC < 0,7. 5. ≥ 1 umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie w ciągu ostatnich 12 mies. 6. Stosowanie ICS + LABA lub ICS + LAMA lub LAMA przez ≥ 2 mies. przed skringiem. 7. CAT < 10.
Najważniejsze kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 8. Zdiagnozowana astma, alergiczne zapalenie nosa lub atopie w wywiadzie. 9. Zaostrzenie w ciągu 4 tyg. przed skringiem lub w trakcie okresu RI. 10. Klinicznie istotne choroby sercowo-naczyniowe lub nieprawidłowości w wyn. kach laboratoryjnych. 11. Aktywna choroba mogąca mieć, w ocenie badacza, wpływ na ocenę efektywności i bezpieczeństwa terapii. 12. Wcześniejsze stosowanie ICS + LABA + LAMA.
Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: roczna częstość umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń;

Pozostałe PK: parametry spirometryczne (t-FEV1, pojemność wdechowa); umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia; jakość życia w skali SGRQ; użycie terapii ratunkowej; bezpieczeństwo.

Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa: MedDRA 16.0

Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	BDP/FORM/BGLY	TIO	BDP/FORM+TIO
Liczba pacjentów	1077	1076	537
Wiek w latach, średnia (SD)	63,4 (8,7)	63,3 (8,4)	62,6 (8,9)
Odsetek mężczyzn [%]	77	77	74
FEV1, średnia (SD) [l]	1,1 (0,3) ^a	1,1 (0,3)	1,1 (0,3)
FEV1, średnia (SD) [% w.n.]	36,6 (8,3) ^a	36,6 (8,1)	36,7 (8,3)

TRINITY				
Ocena objawów w skali CAT [pkt], średnia (SD)	21,5 (5,8)	21,6 (5,8)	21,7 (6,0)	
Ocena jakości życia w skali SGRQ [%] – wynik ogólny, średnia (SD)	bd	bd	bd	
Ocena nasilenia w skali EXACT [pkt] – wynik ogólny, średnia (SD)	bd	bd	bd	
Próba rozkurdzowa, średnia [%]	7,8 (14,0)	7,3 (13,6)	8,6 (14,7)	
Ograniczenie przepływu powietrza wg GOLD [%]	Łagodne			
	Umiarkowane	bd	bd	bd
	Ciężkie			
	Bardzo ciężkie			
Odsetek pacjentów z ≥1 zaostrzeniem POChP [%]	Bez względu na nasilenie	bd	bd	bd
	Ciężki lub umiarkowany	100	100	100
Umiarkowane / ciężkie zaostrzenie w ostatnim roku [% pacjentów]	0	0	0	0
	≥1	100	100	100
Dotychczasowe leczenie POChP [% pacjentów]*	ICS + LABA + LAMA	0	0	0
	ICS + LABA	74	75	70
	LAMA + LABA	12	12	14
Status palacza [% pacjentów]	Obecny	48	47	50
	Były	52	53	50
Interwencja i komparator				
Schemat badania	BDP/FORM/BGLY	TIO	BDP/FORM+TIO	
Dawka dobową dostarczana (uwalniana) [µg]	348/20/44 (400/24/50)	10 (18)	338,4/20 + 10 (400/24 + 18)	
Schemat dawkowania [µg]	87/5/11 x 2 inh. BID	10 x 1 inh. QD	84,6/5 x 2 inh. BID + 10 x 1 inh. QD	
Typ inhalatora	pMDI	DPI (HandiHaler®)	pMDI + DPI (HandiHaler®)	
Użycie spejsera	Tak (AeroChamber Plus)	Tak (AeroChamber Plus)	Tak (AeroChamber Plus)	
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: salbutamol Leczenie dodatkowe: bd			
Okres interwencji [tyg.]	52			
Okres obserwacji [tyg.]	54 (RI: 2; OI: 52)			
Metodyka				
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA			
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority dla porównania BDP/FORM/BGLY vs TIO Non-inferiority dla porównania BDP/FORM/BGLY vs BDP/FORM+TIO			
Randomizacja	TAK, metoda komputerowa			
Ukrycie kodu alokacji	TAK			

TRINITY	
Zaślepienie	Pacjenci i lekarze: TAK Osoby oceniające wyniki: bd
Utrata z badania, n (%)	BDP/FORM/BGLY: 93 (9%);TIO: 161 (15%); BDP/FORM+TIO: 43 (8); przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.
Metoda analizy wyników	SK: mITT – pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę przypisaną terapii, u których wykonano ≥ 1 ocenę skuteczności post-baseline PP – pacjenci z mITT, bez istotnego naruszenia protokołu (analiza II-rzędowych pk dla testowanej hipotezy non-inferiority) BP: mITT – pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę przypisaną terapii
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Europa, Meksyk, Argentyna)
Sponsor badania	Chiesi Farmaceutici SpA.
Komentarz	
-	

* W tabeli przedstawiono wybrane rodzaje wcześniejszego leczenia
b) po podaniu BD;

B.9. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy

Tabela 60.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT na podstawie Cochrane Handbook

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
			Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników				
FF/UMEC/VI								
	Ryzyko	N	N	N	NJ	N	N	
FULFIL	Uzasadnienie	Randomizacja z zastosowaniem RAMOS, IVRS. Stratyfikacja ze względu na status palacza	Centralny system (IVRS)	Badanie podwójnie zaślepienie, zastosowano <i>double-dummy</i>	Brak informacji	Analiza mITT, niska utrata z badania w obu grupach, opis prawidłowy, zastosowano analizę MMRM.	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	N	N	NJ	N	N	
IMPACT	Uzasadnienie	Randomizacja z zastosowaniem RAMOS IVRS	Centralny system (IVRS)	Badanie podwójnie zaślepienie, zastosowano identycznie wyglądające inhalatory DPI.	Brak informacji	Analiza mITT, niska utrata z badania w obu grupach, opis prawidłowy, zastosowano analizę MMRM.	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań	Nie stwierdzono
FP/SAL + TIO/BGLY								
	Ryzyko	N	N	N	N	N	N	
Aaron 2007	Uzasadnienie	Randomizacja metodą blokową ze stratyfikacją ze względu na ośrodek.	System centralny	Badanie podwójnie zaślepienie. Preparaty zawierające SAL, FP/SAL, PLC były identyczne	Oceniający wyniki zostali zaślepieni	Analiza mITT, niska i porównywalna utrata z badania w obu grupach - opis prawidłowy. W przypadku pacjentów utraconych badania założono, że nie wystąpiło u nich zaostrzenie, przy czym wykonano dodatkowo 2 analizy wrażliwości z założeniami: 1) wszyscy utraceni pacjenci mieli zaostrzenie; 2) zaostrzenia występowały z częstością identyczną jak w grupie, która ukończyła badanie.	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań	Nie stwierdzono
Cazzola 2007	Ryzyko	N	NJ	N	NJ	NJ	N	N
	Uzasadnienie	Randomizacja	Brak informacji	Badanie podwójnie	Brak informacji	Brak wystarczających informacji na	Zaprezentowano	Nie

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
			Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników				
	komputerowa metodą blokową		zaślepienie, zastosowano <i>double-dummy</i>		temat wykonanej analizy. Niska utrata z badania w obu grupach, opis prawidłowy. Brak informacji nt. sposobu implementacji danych utraconych.	najważniejsze wyniki badań	stwierdzono	
	Ryzyko	N	NJ	W	W	W	N	N
GLISTEN	Uzasadnienie	Minimalizacja ze stratyfikacją ze względu na: stopień ciężkości POChP (umiarkowana vs ciężka) oraz status palacza (obecny vs były palacz)	Brak informacji	Możliwość odślepienia ze względu na różnice w preparatach zawierających TIO oraz PLC	Możliwość odślepienia ze względu na różnice w preparatach zawierających TIO oraz PLC	Analiza dla I-rz. PK PP. Nierównomierna utrata w ramionach badania, opis prawidłowy. Brak informacji nt. sposobu implementacji danych utraconych.	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań	Nie stwierdzono
BUD/FORM + TIO								
	Ryzyko	NJ	NJ	W	W	NJ	N	N
SECURE-1	Uzasadnienie	Brak informacji nt. metody randomizacji	Brak informacji	Brak zaślepienia	Brak zaślepienia	Analiza mITT, niska utrata z badania w obu grupach, opis prawidłowy. Brak informacji nt. sposobu implementacji danych utraconych.	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań	Nie stwierdzono
BUD/FORM								
	Ryzyko	N	NJ	N	N	NJ	N	N
CLIMB	Uzasadnienie	Randomizacja z zastosowaniem komputerowo wygenerowanej listy	Brak informacji	Badanie podwójnie zaślepienie, zastosowano <i>double-dummy</i>	Oceniający wyniki zostali zaślepieni	Analiza mITT, niska utrata z badania w obu grupach, opis prawidłowy. Brak informacji nt. sposobu implementacji danych utraconych.	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań	Nie stwierdzono
FP/SAL								
	Ryzyko	N	N	N	NJ	W	N	N
INSPIRE	Uzasadnienie	Randomizacja metoda blokową z zastosowaniem RAMOS IVRS ze stratyfikacją ze względu na ośrodek i status palacza	Centralny system IVRS	Badanie podwójnie zaślepienie, zastosowano <i>double-dummy</i>	Brak informacji	Analiza mITT, utrata z badania nierównomierna, różnica istotna statystycznie, opis przyczyn utraty z badania prawidłowy, zastosowano analizę MMRM	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań	Nie stwierdzono
Decramer 2014a	Ryzyko	N	N	W	NJ	N	N	N
	Uzasadnienie	Randomizacja	Centralny	Możliwość	Brak informacji	Analiza mITT, niska utrata z badania	Zaprezentowano	Nie

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
			Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników				
(DB2113360)	komputerowa z zastosowaniem RAMOS IVRS ze stratyfikacją ze względu na ośrodek	system IVRS	odślepienia ze względu na różnice w preparatach zawierających TIO oraz PLC		w obu grupach, opis prawidłowy, zastosowano analizę MMRM, nie imputowano utraconych danych do analizy.	najważniejsze wyniki badań	stwierdzono	
	Ryzyko	N	N	W	NJ	N	N	
Decramer 2014b (DB2113374)	Uzasadnienie	Randomizacja komputerowa z zastosowaniem RAMOS IVRS ze stratyfikacją ze względu na ośrodek	Centralny system IVRS	Możliwość odślepienia ze względu na różnice w preparatach zawierających TIO oraz PLC	Brak informacji	Analiza mITT, niska utrata z badania w obu grupach, opis prawidłowy, zastosowano analizę MMRM, nie imputowano utraconych danych do analizy.	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	N	W	NJ	N	N	
Kerwin 2017	Uzasadnienie	Randomizacja metoda komputerową z zastosowaniem IVRS	Centralny system IVRS	Możliwość odślepienia ze względu na różnice w preparatach zawierających TIO oraz PLC	Brak informacji	Analiza mITT, niska utrata z badania w obu grupach, opis prawidłowy, zastosowano analizę MMRM.	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	N	W	NJ	N	N	
Maleki-Yazdi 2014	Uzasadnienie	Randomizacja z zastosowaniem RAMOS IVRS.	System IVRS. Personel nie znał kodu alokacji.	Możliwość odślepienia ze względu na różnice w preparatach zawierających TIO oraz PLC	Brak informacji	Analiza mITT, niska utrata z badania w obu grupach, opis prawidłowy, zastosowano analizę MMRM.	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	N	N	NJ	N	N	
Singh 2015	Uzasadnienie	Randomizacja z zastosowaniem RAMOS IVRS	Centralny system IVRS	Badanie podwójnie zaślepione, zastosowano <i>double-dummy</i>	Brak informacji	Analiza mITT, niska utrata z badania w obu grupach, opis prawidłowy, zastosowano analizę MMRM	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań	Nie stwierdzono

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
			Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników				
BDP/FORM								
	Ryzyko	N	N	N	N	NJ	N	
Calverley 2010	Uzasadnienie	Randomizacja metoda blokową ze stratyfikacją ze względu na ośrodek.	Centralny system IVRS	Badanie podwójnie zaślepienie, zastosowano <i>double-dummy</i>	Oceniający wyniki zostali zaślepieni	Analiza mITT/PP, niska utrata z badania w obu grupach, opis niejasny, zastosowano metodę ekstrapolacji ostatniej obserwacji (LOCF).	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	NJ	N	N	N	N	
FUTURE	Uzasadnienie	Randomizacja komputerowa metodą blokową ze stratyfikacją ze względu na kraj.	Brak informacji	Badanie podwójnie zaślepienie, zastosowano <i>double-dummy</i>	Oceniający wyniki zostali zaślepieni	Analiza ITT, niska utrata z badania w obu grupach, opis prawidłowy, zastosowano metodę ekstrapolacji ostatniej obserwacji (LOCF).	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań	Nie stwierdzono
INDA/BGLY								
	Ryzyko	N	N	N	N	NJ	N	
FLAME	Uzasadnienie	Randomizacja z zastosowaniem IRT ze stratyfikacją ze względu na status palacza, stopień zaburzenia przepływu powietrza, stosowane ICS	Centralny system IRT	Badanie podwójnie zaślepienie, zastosowano <i>double-dummy</i>	Oceniający wyniki zostali zaślepieni	Analiza mITT/PP, niska utrata z badania w obu grupach, opis niejasny, zastosowano analizę MMRM.	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	N	N	N	N	N	
ILLUMINATE	Uzasadnienie	Zastosowano randomizację z zastosowaniem IRT ze stratyfikacją ze względu na status palacza.	System IRT. Zapewniono ukrycie kodu randomizacji.	Badanie podwójnie zaślepienie, zastosowano <i>double-dummy</i>	Oceniający wyniki zostali zaślepieni	Analiza mITT, niska utrata z badania w obu grupach, opis prawidłowy, zastosowano metodę ekstrapolacji ostatniej obserwacji (LOCF).	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	N	N	N	N	N	
LANTERN	Uzasadnienie	Randomizacja z zastosowaniem IRT ze stratyfikacją ze względu na status palacza i wcześniejsze stosowanie ICS	Centralny system IRT	Badanie podwójnie zaślepienie, zastosowano <i>double-dummy</i>	Oceniający wyniki zostali zaślepieni	Analiza skuteczności mITT/PP, niska utrata z badania w obu grupach, opis prawidłowy, zastosowano metodę ekstrapolacji ostatniej obserwacji (LOCF)	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań	Nie stwierdzono

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
			Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników				
	Ryzyko	N	N	W	W	N	N	N
SHINE	Uzasadnienie	Randomizacja z zastosowaniem IRT ze stratyfikacją ze względu na status palacza oraz stosowanie ICS.	Centralny system IRT	Brak zaślepienia w ramieniu TIO	Brak zaślepienia w ramieniu TIO	Analiza mITT, niska utrata z badania w obu grupach, opis prawidłowy, zastosowano metodę ekstrapolacji ostatniej obserwacji (LOCF)	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	N	W	W	N	N	N
SPARK	Uzasadnienie	Randomizacja z zastosowaniem IVRS lub IWR ze stratyfikacją ze względu na status palacza.	Centralny system IVRS lub IWR	Brak zaślepienia w ramieniu TIO	Brak zaślepienia w ramieniu TIO	Analiza mITT, niska utrata z badania w obu grupach, opis prawidłowy, zastosowano metodę ekstrapolacji ostatniej obserwacji (LOCF)	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań	Nie stwierdzono
BDP/FORM/BGLY								
	Ryzyko	N	N	N	N	N	N	N
TRIBUTE	Uzasadnienie	Randomizacja z zastosowaniem IRT ze stratyfikacją ze względu na kraj oraz stopień zaburzenia przepływu powietrza (FEV1<30% lub FEV1 = 30-50%, przy czym 20% pacjentów musi wykazywać FEV1<30%)	Centralny system IRT	Badanie podwójnie zaślepienie, zastosowano <i>double-dummy</i>	Oceniający wyniki zostali zaślepieni	Analiza mITT/PP, niska utrata z badania w obu grupach, opis prawidłowy, zastosowano analizę MMRM.	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań	Nie stwierdzono

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
			Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników				
	Ryzyko	N	N	N	NJ	N	N	
TRINITY	Uzasadnienie	Randomizacja z zastosowaniem IRT ze stratyfikacją ze względu na kraj oraz stopień zaburzenia przepływu powietrza (FEV1<30% lub FEV1 = 30-50%, przy czym 20% pacjentów musi wykazywać FEV1<30%)	Centralny system IRT	Badanie podwójnie zaślepienie, zastosowano <i>double-dummy</i>	Brak informacji	Analiza mITT/PP, niska utrata z badania w obu grupach, opis prawidłowy, zastosowano analizę MMRM.	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	N	N	N	N	N	
TRILOGY	Uzasadnienie	Randomizacja z zastosowaniem IRT ze stratyfikacją ze względu na kraj oraz stopień zaburzenia przepływu powietrza (FEV1<30% lub FEV1 = 30-50%, przy czym 20% pacjentów musi wykazywać FEV1<30%)	Centralny system IRT	Badanie podwójnie zaślepienie, zastosowano identycznie wyglądające inhalatory DPI.	Oceniający wyniki zostali zaślepieni	Analiza mITT, niska utrata z badania w obu grupach, opis prawidłowy, zastosowano analizę MMRM.	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań	Nie stwierdzono

System do randomizacji pacjentów: IVRS – interaktywny system odpowiedzi głosowych (*Interactive Voice Response System*); IRT – technologia interaktywnych odpowiedzi (*Interactive response technology*), RAMOS – automatyczny system randomizacji (*Registration and Medication Ordering System*); Metody imputacji brakujących danych: LOCF – metoda przeniesienia ostatniej obserwacji (*last observation carried forward*); MMRM – model mieszany pomiarów powtarzanych (*Mixed Model Repeated Measures*).

ANEKS C. SZCZEGÓŁOWE WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

C.1. Szczegółowe wyniki bezpieczeństwa w badaniu IMPACT

Tabela 61.
Zgony szczegółowe dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs UMEC/VI (55/22) w badaniu IMPACT

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/UMEC/VI (92/55/22)	UMEC/VI (55/22)	FF/UMEC/VI vs UMEC/VI		p
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
Zgony w trakcie leczenia^a						
Zgony ogółem	52	50/4151 (1)	39/2070 (2)	0,63 [0,42; 0,97]	NNT = 148 [74; 15767]	bd
Zgony z powodu sercowo-naczyniowego	52	16/4151 (<1)	15/2070 (<1)	0,53 [0,26; 1,07]	-0,003 [-0,01; 0,001]	bd
Zgony z powodu oddechowego	52	15/4151 (<1)	9/2070 (<1)	0,83 [0,36; 1,90]	-0,001 [-0,004; 0,003]	bd
Zgony z powodu nowotworu	52	4/4151 (<1)	2/2070 (<1)	1,00 [0,18; 5,45]	-0,000003 [-0,002; 0,002]	bd
Zgony z nieznanego powodu	52	11/4151 (<1)	11/2070 (<1)	0,50 [0,22; 1,15]	-0,003 [-0,01; 0,001]	bd
Inne przyczyny zgonów	52	4/4151 (<1)	2/2070 (<1)	1,00 [0,18; 5,45]	-0,000003 [-0,002; 0,002]	bd
Zgony związane z POChP	52	18/4151 (<1)	15/2070 (<1)	0,60 [0,30; 1,19]	-0,003 [-0,01; 0,001]	bd

a) Zestawienie wszystkich zgonów wg klasyfikacji uwzględniającej główną przyczynę zgonu na podstawie stanowiska Komitetu ds. punktów końcowych w badaniu IMPACT.

C.2. Szczegółowe dane dla zaostżeń

Tabela 62.
Dane do obliczeń własnych dla surowego AER w badaniu FULFIL

Punkt końcowy	FF/UMEC/VI (92/55/22)		BUD/FORM (640/18)	
	Całkowita liczba zdarzeń	Pacjentolata	Całkowita liczba zdarzeń	Pacjentolata
Populacja FULFIL				
Zaostrzenia ogółem	125	407,0	173	389,3
Umiarkowane i ciężkie zaostrzenia	114	407,0	154	389,3
Podgrupa FULFIL				
Zaostrzenia ogółem	46	196,9	83	194,6
Umiarkowane i ciężkie zaostrzenia	43	196,9	76	194,6

Tabela 63.

Średnia roczna częstość zaostrzeń choroby dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs BUD/FORM (640/18) w badaniu FULFIL (populacja ITT z badania FULFIL) – obliczenia własne^a

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/UMEC/VI (92/55/22)		BUD/FORM (640/18)		FF/UMEC/VI vs BUD/FORM	p [†]
		N	AER	N	AER	Rate Ratio [95% CI]	
Populacja FULFIL							
Zaostrzenia ogółem ^b	24	907	0,31	892	0,44	0,69 [0,55; 0,87]	<0,001
Umiarkowane i ciężkie zaostrzenia	24	907	0,28	892	0,40	0,71 [0,56; 0,90]	0,002
Podgrupa FULFIL							
Zaostrzenia ogółem ^a	52	210	0,23	219	0,43	0,55 [0,38; 0,79]	0,003
Umiarkowane i ciężkie zaostrzenia	52	210	0,22	219	0,39	0,56 [0,39; 0,81]	0,006

† – wartość raportowana przez autorów badania; AER – średnia roczna częstość zaostrzeń (*Annualized Exacerbations Rate*)

a) Obliczenia własne na podstawie danych surowych - całkowita liczba zdarzeń i pacjentolata.

b) Raportowane jako łagodne, umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia.

Tabela 64.

Dane do obliczeń własnych dla surowego AER w badaniu IMPACT

Punkt końcowy	FF/UMEC/VI (92/55/22)		UMEC/VI (55/22)	
	Całkowita liczba zdarzeń	Pacjentolata	Całkowita liczba zdarzeń	Pacjentolata
Zaostrzenia w trakcie leczenia				
██████████	██	██████	██	██████
██████████	██	██████	██	██████
██████████	██	██████	██	██████
██████████	██	██████	██	██████
Zaostrzenia wymagające				
██████████	██	██████	██	██████
antybiotykoterapii (z/bez OCS/SCS)	2836	3714,9	1415	1698,3

Tabela 65.

Średnia roczna częstość zaostrzeń dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs UMEC/VI (55/22) w badaniu IMPACT – obliczenia własne^a

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/UMEC/VI (92/55/22)		UMEC/VI (55/22)		FF/UMEC/VI vs UMEC/VI	p [†]
		N	AER ^a	N	AER ^a	Rate Ratio [95% CI]	
Zaostrzenia w trakcie leczenia							
██████████	█	██	██	██	██	██████████	██
██████████	█	██	██	██	██	██████████	██
██████████	█	██	██	██	██	██████████	██

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/UMEC/VI (92/55/22)		UMEC/VI (55/22)		FF/UMEC/VI vs UMEC/VI	p [†]
		N	AER ^a	N	AER ^a	Rate Ratio [95% CI]	
Zaostrzenia wymagające							

† – wartość raportowana przez autorów badania; AER – średnia roczna częstość zaostrzeń (*Annualized Exacerbations Rate*)

a) Obliczenia własne na podstawie danych surowych, takich jak całkowita liczba zdarzeń i pacjentolat.

b) Raportowane jako łagodne, umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia.

C.3. Wyniki porównania bezpośredniego

C.3.1. Zmiana t-FEV1 względem wartości wyjściowych

Tabela 66.

Wyniki porównania bezpośredniego w zakresie zmiany t-FEV1

Porównanie	Badanie	MD [95% CI]	TH
FF/UMEC/VI vs BUD/FORM	FULFIL	0,171 [0,148; 0,194]	-
FF/UMEC/VI vs UMEC/VI	IMPACT	0,054 [0,039; 0,069]	-
BDP/FORM/BGLY vs BDP/FORM	TRILOGY	0,063 [0,033; 0,093]	-
BDP/FORM/BGLY vs BDP/FORM + TIO	TRINITY	-0,003 [-0,034; 0,028]	-
BDP/FORM/BGLY vs TIO	TRINITY	0,061 [0,036; 0,086]	-
BDP/FORM + TIO vs TIO	TRINITY	0,064 [0,033; 0,095]	-
BDP/FORM/BGLY vs INDA/BGLY	TRIBUTE	0,021 [-0,004; 0,046]	-
BUD/FORM + TIO vs TIO	CLIMB	0,065 [0,037; 0,093]	-
FP/SAL + BGLY vs FP/SAL + TIO	GLISTEN	0,002 [-0,026; 0,030]	-
FP/SAL + BGLY vs FP/SAL	GLISTEN	0,101 [0,073; 0,129]	-
FP/SAL + TIO vs FP/SAL	GLISTEN	0,099 [0,071; 0,127]	-
	Cazzola 2007	0,046 [0,015; 0,077]	-
	Metaanaliza	0,073 [0,021; 0,125]	p = 0,012; I² = 84%
FP/SAL + TIO vs TIO	Cazzola 2007	0,045 [0,012; 0,078]	-
FP/SAL vs TIO	Cazzola 2007	-0,001 [-0,032; 0,030]	-
	Kerwin 2017	0,088 [0,044; 0,132]	-
	Decramer 2014a	0,090 [0,039; 0,141]	-
	Decramer 2014b	0,059 [0,009; 0,109]	-
	Maleki-Yazdi 2014	0,112 [0,080; 0,144]	-
Metaanaliza	0,094 [0,073; 0,115]	p = 0,359; I² = 7%	

Porównanie	Badanie	MD [95% CI]	TH
UMEC/VI vs FP/SAL	Singh 2015	0,089 [0,053; 0,125]	-
INDA/BGLY vs FP/SAL	FLAME	0,063 [0,041; 0,085]	-
	ILLUMINATE	0,103 [0,031; 0,175]	-
	Metaanaliza	0,066 [0,045; 0,088]	p = 0,299; I² = 7%
BDP/FORM vs BUD/FORM	Calverly 2014	0,000 [-0,050; 0,050]	-
BDP/FORM vs FP/SAL	FUTURE	0,020 [-0,030; 0,070]	-
INDA/BGLY vs TIO	SPARK	0,060 [0,030; 0,090]	-
	SHINE	0,070 [0,040; 0,100]	-
	Metaanaliza	0,065 [0,043; 0,087]	p = 0,649; I² = 0%

C.3.2. Odsetek pacjentów ze wzrostem t-FEV1 o ≥ 100 ml względem wartości wyjściowych

Tabela 67.

Wyniki porównania bezpośredniego w zakresie odsetka pacjentów ze wzrostem t-FEV1 ≥ 100 ml

Porównanie	Badanie	OR	TH
FF/UMEC/VI vs BUD/FORM	FULFIL	3,84 [3,12; 4,73]	-
FF/UMEC/VI vs UMEC/VI	IMPACT	1,63 [1,45; 1,83]	-
BDP/FORM/BGLY vs BDP/FORM + TIO	TRINITY	0,95 [0,77; 1,18]	-
BDP/FORM/BGLY vs TIO	TRINITY	1,61 [1,34; 1,93]	-
BDP/FORM + TIO vs TIO	TRINITY	1,69 [1,36; 2,10]	-
BDP/FORM/BGLY vs INDA/BGLY	TRIBUTE	1,20 [0,93; 1,57]	-
UMEC/VI vs TIO	Kerwin 2017	1,83 [1,24; 2,70]	-
	Decramer 2014a	2,00 [1,35; 2,97]	-
	Decramer 2014b	1,42 [0,97; 2,08]	-
	Maleki-Yazdi 2014	2,07 [1,59; 2,70]	-
	Metaanaliza	1,86 [1,57; 2,21]	p = 0,44; I² = 0%
UMEC/VI vs FP/SAL	Singh 2015	1,95 [1,43; 2,65]	-
INDA/BGLY vs TIO	SHINE	2,06 [1,59; 2,67]	-

C.3.3. Zmiana wyniku ogólnego SGRQ względem wartości wyjściowych

Tabela 68.

Wyniki porównania bezpośredniego w zakresie zmiany wyniku ogólnego SGRQ

Porównanie	Badanie	MD [95% CI]	TH
FF/UMEC/VI vs BUD/FORM	FULFIL	-2,30 [-3,56; -1,04]	-

Porównanie	Badanie	MD [95% CI]	TH
FF/UMEC/VI vs UMEC/VI	IMPACT	-1,80 [-2,63; -0,97]	-
BDP/FORM/BGLY vs BDP/FORM	TRILOGY	-1,69 [-3,20; -0,18]	-
BDP/FORM/BGLY vs BDP/FORM + TIO	TRINITY	1,58 [0,11; 3,05]	-
BDP/FORM/BGLY vs TIO	TRINITY	-1,60 [-2,82; -0,38]	-
BDP/FORM + TIO vs TIO	TRINITY	-3,18 [-4,65; -1,71]	-
BDP/FORM/BGLY vs INDA/BGLY	TRIBUTE	-1,63 [-2,85; -0,41]	-
	CLIMB	-2,13 [-4,11; -0,15]	-
	SECURE-1	-5,20 [-8,37; -2,03]	-
BUD/FORM + TIO vs TIO	Metaanaliza	-2,99 [-4,67; -1,31]	p = 0,11; I² = 61%
FP/SAL + BGLY vs FP/SAL + TIO	GLISTEN	1,10 [-0,80; 2,99]	-
FP/SAL + BGLY vs FP/SAL	GLISTEN	-2,16 [-4,05; -0,26]	-
FP/SAL + TIO vs FP/SAL	GLISTEN	-3,25 [-5,16; -1,34]	-
FP/SAL vs TIO	INSPIRE	-2,80 [-5,24; -0,36]	-
UMEC/VI vs TIO	Kerwin 2017	-0,20 [-2,07; 1,67]	-
	Decramer 2014a	0,75 [-2,12; 3,62]	-
	Decramer 2014b	-0,17 [-2,85; 2,51]	-
	Maleki-Yazdi 2014	-2,10 [-3,61; -0,59]	-
	Metaanaliza	-0,93 [-1,93; 0,08]	p = 0,21; I² = 34%
UMEC/VI vs FP/SAL	Singh 2015	0,54 [-1,19; 2,27]	-
INDA/BGLY vs FP/SAL	FLAME	-1,20 [-2,34; -0,06]	-
	ILLUMINATE	-1,23 [-5,16; 2,70]	-
	LANTERN	-0,69 [-3,84; 2,46]	-
	Metaanaliza	-1,15 [-2,18; -0,12]	p = 0,96; I² = 0%
BDP/FORM vs BUD/FORM	Calverly 2010	0,53 [-1,81; 2,87]	-
BDP/FORM vs FP/SAL	FUTURE	-2,12 [-4,77; 0,53]	-
INDA/BGLY vs TIO	SPARK	-2,69 [-4,85; -0,53]	-
	SHINE	-2,34 [-3,35; -1,33]	-
	Metaanaliza	-2,40 [-3,32; -1,49]	p = 0,77; I² = 0%

C.3.4. Odsetek pacjentów ze spadkiem wyniku ogólnego SGRQ o ≥ 4 pkt względem wartości wyjściowych

Tabela 69.

Wyniki porównania bezpośredniego w zakresie odsetka pacjentów ze spadkiem wyniku ogólnego SGRQ o ≥ 4 pkt

Porównanie	Badanie	OR	TH
FF/UMEC/VI vs BUD/FORM	FULFIL	1,40 [1,16; 1,69]	-

Porównanie	Badanie	OR	TH
FF/UMEC/VI vs UMEC/VI	IMPACT	1,41 [1,26; 1,57]	-
BDP/FORM/BGLY vs BDP/FORM	TRILOGY	1,36 [1,09; 1,69]	-
BDP/FORM/BGLY vs BDP/FORM + TIO	TRINITY	0,95 [0,77; 1,17]	-
BDP/FORM/BGLY vs TIO	TRINITY	1,30 [1,10; 1,55]	-
BDP/FORM + TIO vs TIO	TRINITY	1,38 [1,12; 1,70]	-
BDP/FORM/BGLY vs INDA/BGLY	TRIBUTE	1,20 [0,98; 1,48]	-
UMEC/VI vs TIO	Kerwin 2017	0,82 [0,58; 1,18]	-
	Decramer 2014a	0,89 [0,59; 1,33]	
	Decramer 2014b	0,96 [0,64; 1,43]	
	Maleki-Yazdi 2014	1,42 [1,09; 1,85]	
	Metaanaliza	1,02 [0,77; 1,36]	
INDA/BGLY vs TIO	SPARK	1,29 [1,02; 1,62]	-
	SHINE	1,35 [1,04; 1,76]	-
	Metaanaliza	1,31 [1,11; 1,56]	p = 0,77; I² = 0%
INDA/BGLY vs FP/SAL	FLAME	1,25 [1,09; 1,43]	-
	ILLUMINATE	1,29 [0,88; 1,89]	-
	Metaanaliza	1,25 [1,10; 1,43]	p = 0,87; I² = 0%
FP/SAL vs TIO	INSPIRE	1,27 [1,00; 1,63]	-
BDP/FORM vs BUD/FORM	Calverley 2010	1,22 [0,80; 1,87]	-
BDP/FORM vs FP/SAL	FUTURE	1,44 [0,97; 2,13]	-
BUD/FORM + TIO vs TIO	SECURE-1	1,72 [1,23; 2,39]	-

C.3.5. Średnia roczna częstość zaostrzeń w stopniu co najmniej umiarkowanym

Tabela 70.

Wyniki porównania bezpośredniego w zakresie średniej rocznej częstości zaostrzeń w stopniu co najmniej umiarkowanym

Porównanie	Badanie	Rate ratio	TH
FF/UMEC/VI vs BUD/FORM	FULFIL	0,71 [0,56; 0,90]	-
BDP/FORM/BGLY vs BDP/FORM	TRILOGY	0,80 [0,69; 0,93]	-
BDP/FORM/BGLY vs BDP/FORM + TIO	TRINITY	1,01 [0,87; 1,18]	-
BDP/FORM/BGLY vs TIO	TRINITY	0,80 [0,71; 0,90]	-
BDP/FORM + TIO vs TIO	TRINITY	0,79 [0,68; 0,92]	-
BDP/FORM/BGLY vs INDA/BGLY	TRIBUTE	0,85 [0,74; 0,97]	-
INDA/BGLY vs TIO	SPARK	0,91 [0,83; 1,01]	-
	SHINE	1,02 [0,78; 1,33]	-
	Metaanaliza	0,93 [0,85; 1,01]	p = 0,44 I² = 0%
INDA/BGLY vs FP/SAL	FLAME	0,87 [0,81; 0,94]	-

Porównanie	Badanie	Rate ratio	TH
	LANTERN	0,64 [0,45; 0,90]	-
	Metaanaliza	0,78 [0,58; 1,05]	p = 0,08 I² = 67%
FP/SAL vs TIO	INSPIRE	0,97 [0,91; 1,04]	-
BDP/FORM vs BUD/FORM	Calverley 2010	0,97 [0,81; 0,98]	-

C.3.6. Zmiana wyniku ogólnego w ocenie TDI względem wartości wyjściowych

Tabela 71.

Wyniki porównania bezpośredniego w zakresie zmiany wyniku ogólnego w ocenie TDI

Porównanie	Badanie	MD [95% CI]	TH
FF/UMEC/VI vs BUD/FORM	FULFIL	0,57 [0,30; 0,84]	-
FF/UMEC/VI vs UMEC/VI	IMPACT	0,09 [-0,19; 0,37]	-
BDP/FORM/BGLY vs BDP/FORM	TRILOGY	0,22 [-3,33; 3,77]	-
FP/SAL + TIO vs TIO	OPTIMAL	0,06 [-0,84; 0,96]	-
UMEC/VI vs TIO	Kerwin 2017	0,40 [-0,04; 0,84]	-
	Decramer 2014a	-0,10 [-0,65; 0,45]	-
	Decramer 2014b	0,20 [-0,51; 0,91]	-
	Metaanaliza	0,20 [-0,11; 0,51]	p = 0,39; I² = 0%
UMEC/VI vs FP/SAL	Singh 2015	-0,10 [-0,47; 0,27]	-
INDA/BGLY vs FP/SAL	LANTERN	0,14 [-0,61; 0,89]	-
	ILLUMINATE	0,76 [-0,30; 1,82]	-
	Metaanaliza	0,35 [-0,26; 0,96]	p = 0,35; I² = 0%
INDA/BGLY vs TIO	SHINE	0,63 [0,41; 0,85]	-
BDP/FORM vs FP/SAL	FUTURE	0,17 [-0,47; 0,81]	-

C.3.7. Utrata z badania

Tabela 72.

Wyniki porównania bezpośredniego w zakresie utraty z badania

Porównanie	Badanie	OR	TH
FF/UMEC/VI vs BUD/FORM	FULFIL	0,77 [0,51; 1,15]	-
FF/UMEC/VI vs UMEC/VI	IMPACT	0,71 [0,60; 0,83]	-
BDP/FORM/BGLY vs BDP/FORM	TRILOGY	0,80 [0,59; 1,09]	-
BDP/FORM/BGLY vs BDP/FORM + TIO	TRINITY	1,10 [0,75; 1,61]	-
BDP/FORM/BGLY vs TIO	TRINITY	0,53 [0,40; 0,69]	-
BDP/FORM + TIO vs TIO	TRINITY	0,48 [0,34; 0,69]	-
BDP/FORM/BGLY vs INDA/BGLY	TRIBUTE	0,79 [0,60; 1,06]	-

Porównanie	Badanie	OR	TH
BUD/FORM + TIO vs TIO	CLIMB	0,89 [0,51; 1,55]	-
	SECURE-1	0,73 [0,41; 1,29]	-
	Metaanaliza	0,81 [0,55; 1,20]	p = 0,62; I² = 0%
FP/SAL + BGLY vs FP/SAL + TIO	GLISTEN	0,89 [0,52; 1,53]	-
FP/SAL + BGLY vs FP/SAL	GLISTEN	0,45 [0,28; 0,74]	-
FP/SAL + TIO vs FP/SAL	GLISTEN	0,51 [0,32; 0,82]	-
	Cazzola 2007	0,22 [0,02; 2,14]	-
	Metaanaliza	0,49 [0,31; 0,77]	p = 0,49; I² = 0%
FP/SAL + TIO vs TIO	Cazzola 2007	0,22 [0,02; 2,14]	-
	OPTIMAL	0,48 [0,25; 0,94]	-
	Metaanaliza	0,45 [0,24; 0,85]	p = 0,52; I² = 0%
FP/SAL vs TIO	Cazzola 2007	1,00 [0,23; 4,43]	-
	INSPIRE	0,75 [0,60; 0,94]	-
	Metaanaliza	0,76 [0,61; 0,94]	p = 0,71 ; I² = 0%
UMEC/VI vs TIO	Kerwin 2017	1,07 [0,53; 2,16]	-
	Decramer 2014a	0,98 [0,57; 1,69]	-
	Decramer 2014b	1,49 [0,93; 2,36]	-
	Maleki Yazdi 2014	0,81 [0,55; 1,20]	-
Metaanaliza	1,04 [0,81; 1,32]	p = 0,28, I² = 22%	
UMEC/VI vs FP/SAL	Singh 2015	1,36 [0,72; 2,55]	-
INDA/BGLY vs TIO	SPARK	0,92 [0,72; 1,16]	-
	SHINE	0,91 [0,58; 1,44]	-
	Metaanaliza	0,92 [0,74; 1,13]	p = 0,99; I² = 0%
INDA/BGLY vs FP/SAL	FLAME	0,84 [0,71; 1,01]	-
	LANTERN	0,72 [0,44; 1,19]	-
	ILLUMINATE	0,94 [0,60; 1,49]	-
	Metaanaliza	0,84 [0,72; 0,99]	p = 0,74; I² = 0%
BDP/FORM vs BUD/FORM	Calverley 2010	1,06 [0,62; 1,82]	-
BDP/FORM vs FP/SAL	FUTURE	0,66 [0,36; 1,23]	-

C.3.8. Utrata z badania z powodu AE

Tabela 73.
Wyniki porównania bezpośredniego w zakresie utraty z powodu AE

Porównanie	Badanie	OR	TH
FF/UMEC/VI vs BUD/FORM	FULFIL	0,83 [0,42; 1,62]	-

Porównanie	Badanie	OR	TH
FF/UMEC/VI vs UMEC/VI	IMPACT	0,72 [0,56; 0,92]	-
BDP/FORM/BGLY vs BDP/FORM	TRILOGY	1,17 [0,61; 2,26]	-
BDP/FORM/BGLY vs BDP/FORM + TIO	TRINITY	1,30 [0,46; 3,67]	-
BDP/FORM/BGLY vs TIO	TRINITY	0,49 [0,25; 0,96]	-
BDP/FORM + TIO vs TIO	TRINITY	0,38 [0,14; 0,99]	-
BDP/FORM/BGLY vs INDA/BGLY	TRIBUTE	0,89 [0,50; 1,57]	-
BUD/FORM + TIO vs TIO	CLIMB	0,80 [0,31; 2,05]	-
	SECURE-1	0,51 [0,05; 5,60]	-
	Metaanaliza	0,75 [0,31; 1,80]	p = 0,73; I² = 0%
FP/SAL + BGLY vs FP/SAL + TIO	GLISTEN	0,88 [0,44; 1,77]	-
FP/SAL + BGLY vs FP/SAL	GLISTEN	0,67 [0,35; 1,31]	-
FP/SAL + TIO vs FP/SAL	GLISTEN	0,76 [0,40; 1,45]	-
FP/SAL + TIO vs TIO	OPTIMAL	0,53 [0,10; 2,95]	-
FP/SAL vs TIO	INSPIRE	1,03 [0,72; 1,47]	-
UMEC/VI vs TIO	Kerwin 2017	1,26 [0,33; 4,73]	-
	Decramer 2014a	0,99 [0,38; 2,53]	-
	Decramer 2014b	1,87 [0,87; 4,01]	-
	Maleki Yazdi 2014	1,29 [0,63; 2,62]	-
	Metaanaliza	1,37 [0,90; 2,11]	p = 0,76; I² = 0%
UMEC/VI vs FP/SAL	Singh 2015	1,20 [0,36; 3,98]	-
INDA/BGLY vs TIO	SPARK	1,28 [0,86; 1,90]	-
	SHINE	0,50 [0,17; 1,48]	-
	Metaanaliza	1,14 [0,79; 1,64]	p = 0,11; I² = 60%
INDA/BGLY vs FP/SAL	FLAME	0,88 [0,69; 1,13]	-
	LANTERN	0,60 [0,28; 1,29]	-
	ILLUMINATE	0,85 [0,47; 1,54]	-
	Metaanaliza	0,85 [0,68; 1,06]	p = 0,64; I² = 0%
BDP/FORM vs BUD/FORM	Calverley 2010	1,55 [0,54; 4,43]	-
BDP/FORM vs FP/SAL	FUTURE	0,65 [0,11; 3,95]	-

C.3.9. Zgony

Tabela 74.
Wyniki porównania bezpośredniego w zakresie zgonów

Porównanie	Badanie	OR	TH
FF/UMEC/VI vs BUD/FORM	FULFIL	0,66 [0,18; 2,33]	-

Porównanie	Badanie	OR	TH
FF/UMEC/VI vs UMEC/VI	IMPACT	0,63 [0,42; 0,97]	-
BDP/FORM/BGLY vs BDP/FORM	TRILOGY	0,86 [0,40; 1,81]	-
BDP/FORM/BGLY vs BDP/FORM + TIO	TRINITY	1,25 [0,55; 2,86]	-
BDP/FORM/BGLY vs TIO	TRINITY	0,68 [0,38; 1,22]	-
BDP/FORM + TIO vs TIO	TRINITY	0,55 [0,25; 1,20]	-
BDP/FORM/BGLY vs INDA/BGLY	TRIBUTE	0,76 [0,39; 1,47]	-
BUD/FORM + TIO vs TIO	CLIMB	3,03 [0,12; 74,59]	-
	SECURE-1	0,20 [0,02; 1,70]	-
	Metaanaliza	0,45 [0,10; 2,03]	p = 0,17; I² = 48%
FP/SAL + BGLY vs FP/SAL + TIO	GLISTEN	0,33 [0,01; 8,19]	-
FP/SAL + BGLY vs FP/SAL	GLISTEN	0,33 [0,01; 8,16]	-
FP/SAL + TIO vs FP/SAL	GLISTEN	1,00 [0,06; 16,01]	-
FP/SAL + TIO vs TIO	OPTIMAL	1,64 [0,45; 5,93]	-
FP/SAL vs TIO	INSPIRE	0,54 [0,32; 0,94]	-
UMEC/VI vs TIO	Kerwin 2017	3,01 [0,12; 74,30]	-
	Decramer 2014a	2,97 [0,12; 73,36]	-
	Decramer 2014b	0,49 [0,04; 5,45]	-
	Maleki Yazdi 2014	0,39 [0,08; 2,04]	-
	Metaanaliza	0,74 [0,26; 2,15]	p = 0,55; I² = 0%
UMEC/VI vs FP/SAL	Singh 2015	3,01 [0,12; 74,10]	-
INDA/BGLY vs TIO	SPARK	0,93 [0,52; 1,65]	-
	SHINE	0,34 [0,03; 3,24]	-
	Metaanaliza	0,86 [0,50; 1,50]	p = 0,39; I² = 0%
INDA/BGLY vs FP/SAL	FLAME	1,00 [0,57; 1,77]	-
	LANTERN	4,99 [0,24; 104,22]	-
	ILLUMINATE	0,34 [0,01; 8,38]	-
	Metaanaliza	1,04 [0,61; 1,79]	p = 0,47; I² = 0%
BDP/FORM vs BUD/FORM	Calverley 2010	0,51 [0,09; 2,79]	-
BDP/FORM vs FP/SAL	FUTURE	2,96 [0,12; 73,01]	-

C.3.10. Zapalenie płuc

Tabela 75.
Wyniki porównania bezpośredniego w zakresie zapalenia płuc

Porównanie	Badanie	OR	TH
FF/UMEC/VI vs BUD/FORM	FULFIL	2,86 [1,20; 6,80]	-

Porównanie	Badanie	OR	TH
FF/UMEC/VI vs UMEC/VI	IMPACT	1,68 [1,33; 2,12]	-
BDP/FORM/BGLY vs BDP/FORM	TRILOGY	1,27 [0,68; 2,38]	-
BDP/FORM/BGLY vs BDP/FORM + TIO	TRINITY	1,17 [0,59; 2,32]	-
BDP/FORM/BGLY vs TIO	TRINITY	1,48 [0,82; 2,68]	-
BDP/FORM + TIO vs TIO	TRINITY	1,27 [0,61; 2,64]	-
BDP/FORM/BGLY vs INDA/BGLY	TRIBUTE	1,04 [0,61; 1,79]	-
FP/SAL + BGLY vs FP/SAL + TIO	GLISTEN	0,20 [0,01; 4,17]	-
FP/SAL + BGLY vs FP/SAL	GLISTEN	0,20 [0,01; 4,15]	-
FP/SAL + TIO vs FP/SAL	GLISTEN	1,00 [0,14; 7,13]	-
UMEC/VI vs FP/SAL	Singh 2015	0,33 [0,01; 8,19]	-
INDA/BGLY vs TIO	SPARK	0,98 [0,60; 1,60]	-
INDA/BGLY vs FP/SAL	FLAME	0,65 [0,46; 0,93]	-
	LANTERN	0,29 [0,08; 1,07]	-
	ILLUMINATE	0,11 [0,01; 2,09]	-
	Metaanaliza	0,59 [0,42; 0,82]	p = 0,26; I² = 25%
FP/SAL vs TIO	INSPIRE	2,20 [1,33; 3,62]	-
UMEC/VI vs TIO	Maleki Yazdi 2014	0,33 [0,03; 3,18]	-
BDP/FORM vs BUD/FORM	Calverley 2010	0,73 [0,23; 2,32]	-
BDP/FORM vs FP/SAL	FUTURE	0,14 [0,01; 2,70]	-

C.4. Dane z badań klinicznych uwzględnione w porównaniu pośrednim metodą MTC

C.4.1. Zmiana t-FEV1 względem wartości wyjściowych

Tabela 76.
Dane uwzględnione w porównaniu pośrednim metodą MTC w odniesieniu do zmiany t-FEV1

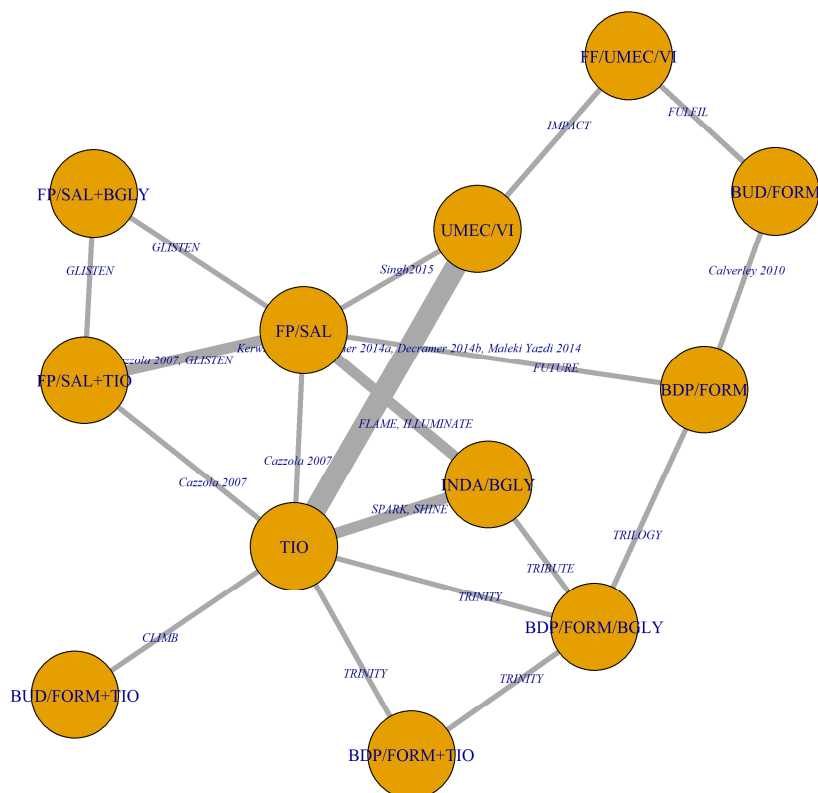
Badanie	Ramię	OI [tyg.]	N	t-FEV1	SE	[95% CI]	SD
FULFIL	FF/UMEC/VI	24	911	0,142	0,008	–	–
	BUD/FORM		899	-0,029	0,009	–	–
IMPACT	FF/UMEC/VI	52	3366	0,094	0,0042	–	–
	UMEC/VI		1490	0,04	0,0063	–	–
TRILOGY	BDP/FORM/BGLY	52	687	0,071	0,011*	[0,05; 0,093]	–
	BDP/FORM		680	0,008	0,011*	[-0,014; 0,030]	–
TRINITY	BDP/FORM/BGLY	52	1077	0,082	0,009*	[0,065; 0,100]	–
	BDP/FORM+TIO		538	0,085	0,013*	[0,061; 0,110]	–
	TIO		1074	0,021	0,009*	[0,003; 0,039]	–
TRIBUTE	BDP/FORM/BGLY	52	688	-0,029	0,009*	[-0,047; -0,012]	–
	INDA/BGLY		652	-0,05	0,009*	[-0,066; -0,031]	–
CLIMB	BUD/FORM+TIO	12	323	0,064	0,011*	–	0,198
	TIO		327	-0,001	0,009*	–	0,168
GLISTEN	FP/SAL+BGLY	12	257	0,089	0,01	–	–
	FP/SAL+TIO		258	0,087	0,01	–	–
	FP/SAL		257	-0,012	0,01	–	–
Cazzola 2007	FP/SAL+TIO	12	29	0,186	0,012*	[0,162; 0,210]	–
	FP/SAL		26	0,140	0,01*	[0,119; 0,161]	–
	TIO		26	0,141	0,012*	[0,115; 0,165]	–
Kerwin 2017	UMEC/VI	12	224	0,074	0,016	–	–
	TIO		225	-0,014	0,016	–	–
Singh 2015	UMEC/VI	12	333	0,151	0,013	–	–
	FP/SAL		338	0,062	0,013	–	–
Decramer 2014a	UMEC/VI	24	207	0,211	0,018	–	–
	TIO		203	0,121	0,019	–	–
Decramer 2014b	UMEC/VI	24	217	0,208	0,018	–	–
	TIO		215	0,149	0,018	–	–
SPARK	INDA/BGLY	64	549	1,05 ^a	0,011	–	–
	TIO		530	0,99 ^a	0,011	–	–

Badanie	Ramię	OI [tyg.]	N	t-FEV1	SE	[95% CI]	SD
FLAME	INDA/BGLY	52	1597	0,015	0,008	–	–
	FP/SAL		1595	-0,048	0,008	–	–
SHINE	INDA/BGLY	26	387	1,46 ^a	0,011	–	–
	TIO		382	1,39 ^a	0,011	–	–
ILLUMINATE	INDA/BGLY	26	259	1,601 ^a	0,027	–	–
	FP/SAL		264	1,498 ^a	0,025	–	–
Maleki-Yazdi 2014	UMEC/VI	24	454	0,205	0,011	–	–
	TIO		451	0,093	0,012	–	–
Calverley 2010	BDP/FORM	48	232	0,08	0,018	–	0,28
	BUD/FORM		238	0,08	0,018	–	0,28
FUTURE	BDP/FORM	12	211	0,08	0,018	[0,04; 0,11]	–
	FP/SAL		207	0,06	0,018	[0,03; 0,10]	–

* W pierwszej kolejności korzystano z danych dla błędu standardowego. W przypadku jego braku, korzystano z oszacowań własnych na podstawie innych danych – 95% CI lub SD.

a) W przypadku, gdy w badaniu nie raportowano danych dot. średniej zmiany względem wartości wyjściowych, a wartości wyjściowe pomiędzy ramionami były zgodne, korzystano wówczas z danych końcowych uzyskanych w najdłuższym dostępnym punkcie czasowym.

Rysunek 7.
Sieć przejść w zakresie zmiany t-FEV1



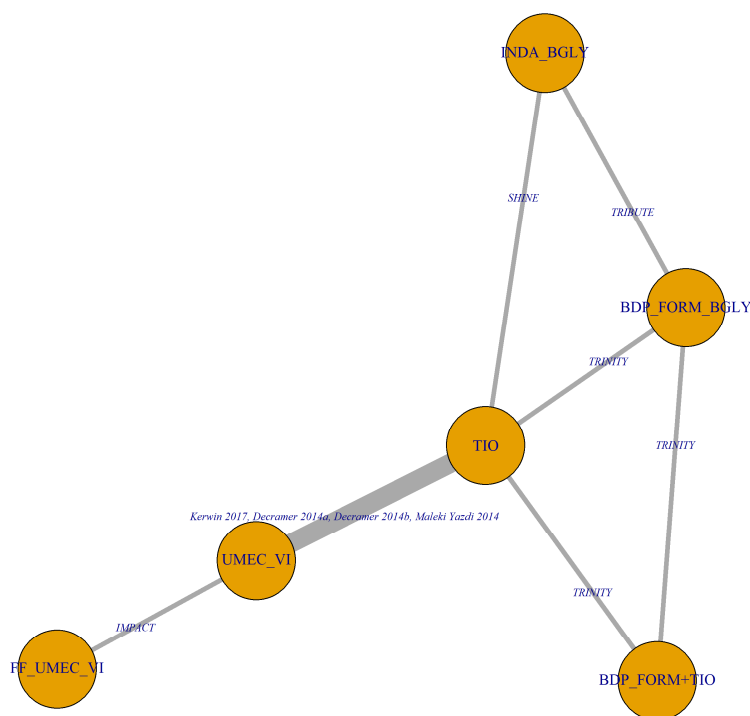
C.4.2. Odsetek pacjentów ze wzrostem t-FEV1 o ≥ 100 ml względem wartości wyjściowych

Tabela 77.
Dane uwzględnione w porównaniu pośrednim metodą MTC dla odsetka pacjentów ze wzrostem t-FEV1 o ≥ 100 ml

Badanie	Ramię	OI [tyg.]	N	n
IMPACT	FF/UMEC/VI	52	4138	1561
	UMEC/VI		2068	561
TRINITY	BDP/FORM/BGLY	52	1077	408
	BDP/FORM+TIO		538	210
	TIO		1074	295
TRIBUTE	BDP/FORM/BGLY	52	764	145
	INDA/BGLY		768	125

Badanie	Ramię	OI [tyg.]	N	n
Kerwin 2017	UMEC/VI	12	224	99
	TIO		225	68
Singh 2015	UMEC/VI	12	333	192
	FP/SAL		338	139
Decramer 2014a	UMEC/VI	24	207	121
	TIO		201	83
Decramer 2014b	UMEC/VI	24	212	116
	TIO		213	98
SHINE	INDA/BGLY	26	474	305
	TIO		480	224
Maleki-Yazdi 2014	UMEC/VI	24	454	275
	TIO		451	192

Rysunek 8.
Siec przejść w zakresie odsetka pacjentów ze wzrostem t-FEV1 o ≥ 100 ml



C.4.3. Zmiana wyniku ogólnego SGRQ względem wartości wyjściowych

Tabela 78.

Dane uwzględnione w porównaniu pośrednim metodą MTC dla zmiany wyniku ogólnego SGRQ

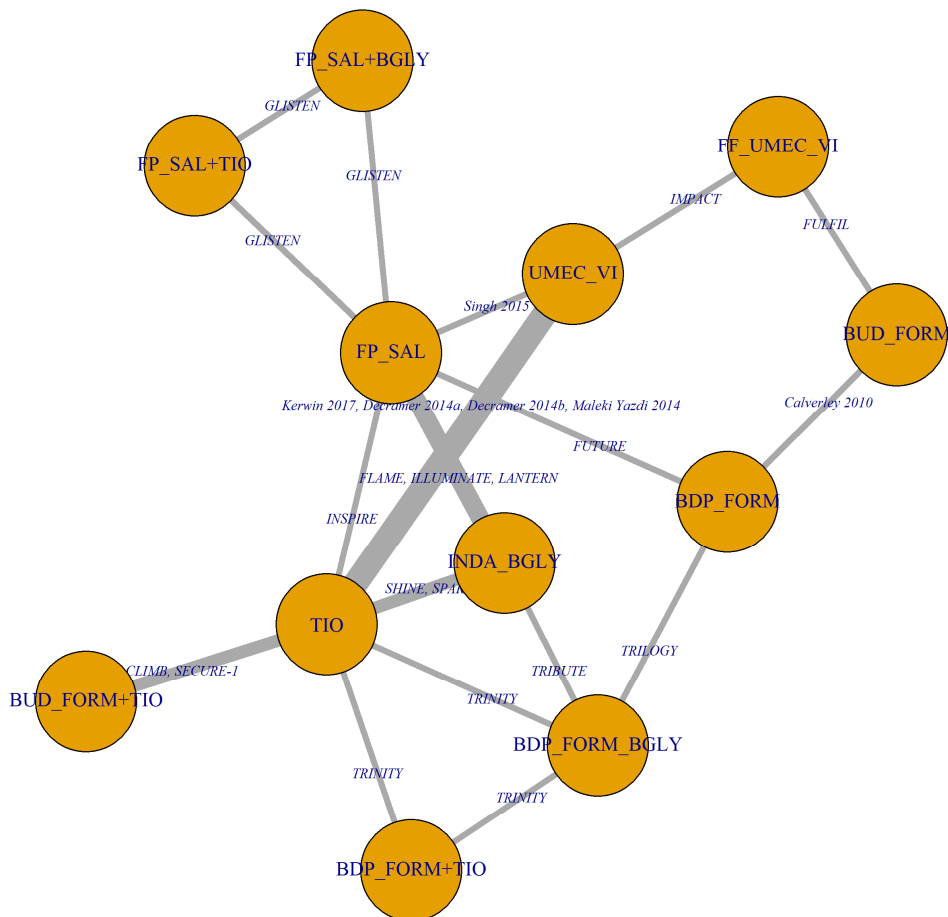
Badanie	Ramię	OI [tyg.]	N	SGRQ	SE	[95% CI]	SD
FULFIL	FF/UMEC/VI	24	846	-6,6	0,45	–	–
	BUD/FORM		791	-4,3	0,46	–	–
IMPACT	FF/UMEC/VI	52	3318	-5,5	0,23	–	–
	UMEC/VI		1470	-3,7	0,35	–	–
TRILOGY	BDP/FORM/BGLY	52	559	-5,12	0,54*	[-6,18; -4,06]	–
	BDP/FORM		532	-3,43	0,55*	[-4,51; -2,35]	–
TRINITY	BDP/FORM/BGLY	52	899	-5,74	0,44*	[-6,6; -4,88]	–
	BDP/FORM+TIO		463	-7,32	0,61*	[-8,51; -6,12]	–
	TIO		860	-4,14	0,44*	[-5,01; -3,27]	–
TRIBUTE	BDP/FORM/BGLY	52	667	-3,48	0,44*	[-4,34; -2,63]	–
	INDA/BGLY		654	-1,85	0,44*	[-2,7; -0,97]	–
CLIMB	BUD/FORM+TIO	12	315	-4,12	0,72*	–	12,81
	TIO		320	-1,99	0,71*	–	12,77
GLISTEN	FP/SAL+BGLY	12	257	-2,806	0,677	–	–
	FP/SAL+TIO		258	-3,902	0,692	–	–
	FP/SAL		257	-0,652	0,687	–	–
Kerwin 2017	UMEC/VI	12	225	-4,41	0,68	–	–
	TIO		232	-4,21	0,67	–	–
Singh 2015	UMEC/VI	12	329	-5,1	0,626	–	–
	FP/SAL		336	-5,64	0,619	–	–
Decramer 2014a	UMEC/VI	24	207	-6,87	1,02	–	–
	TIO		203	-7,62	1,05	–	–
Decramer 2014b	UMEC/VI	24	217	-9,95	0,98	–	–
	TIO		215	-9,78	0,95	–	–
SPARK	INDA/BGLY	64	600	43,39a	0,778	–	–
	TIO		579	46,08a	0,778	–	–
FLAME	INDA/BGLY	52	1602	-3,1	0,41	–	–
	FP/SAL		1593	-1,9	0,41	–	–
LANTERN	INDA/BGLY	26	354	31,74a	1,14	–	–
	FP/SAL		342	32,43a	1,13	–	–
SHINE	INDA/BGLY	26	474	-10,03	0,36*	[-10,71; -9,31]	–
	TIO		480	-7,69	0,37*	[-8,4; -6,96]	–
ILLUMINATE	INDA/BGLY	26	211	35,45a	1,448	–	–

Badanie	Ramię	OI [tyg.]	N	SGRQ	SE	[95% CI]	SD
INSPIRE	FP/SAL	104	216	36,68a	1,386	–	–
	FP/SAL		431	46,6a	0,89*	[44,8; 48,3]	–
	TIO		389	49,4a	0,87*	[47,6; 51]	–
Maleki-Yazdi 2014	UMEC/VI	24	454	-7,27	0,538	–	–
	TIO		451	-5,17	0,548	–	–
Calverley 2010	BDP/FORM	48	232	-3,75	0,91*	–	13,91
	BUD/FORM		238	-4,28	0,77*	–	11,92
FUTURE	BDP/FORM	12	211	-5,92	0,94*	[-7,75; -4,08]	–
	FP/SAL		207	-3,8	0,97*	[-5,7; -1,9]	–
SECURE-1	BUD/FORM+TIO	12	287	-10	1,15	–	–
	TIO		290	-4,8	1,14	–	–

* W pierwszej kolejności korzystano z danych dla błędu standardowego. W przypadku jego braku, korzystano z oszacowań własnych na podstawie innych danych – 95% CI lub SD.

a) W przypadku, gdy w badaniu nie raportowano danych dot. średniej zmiany względem wartości wyjściowych, a wartości wyjściowe pomiędzy ramionami były zgodne, korzystano wówczas z danych końcowych uzyskanych w najdłuższym dostępnym punkcie czasowym.

Rysunek 9.
Sieć przejść w zakresie zmiany wyniku ogólnego SGRQ



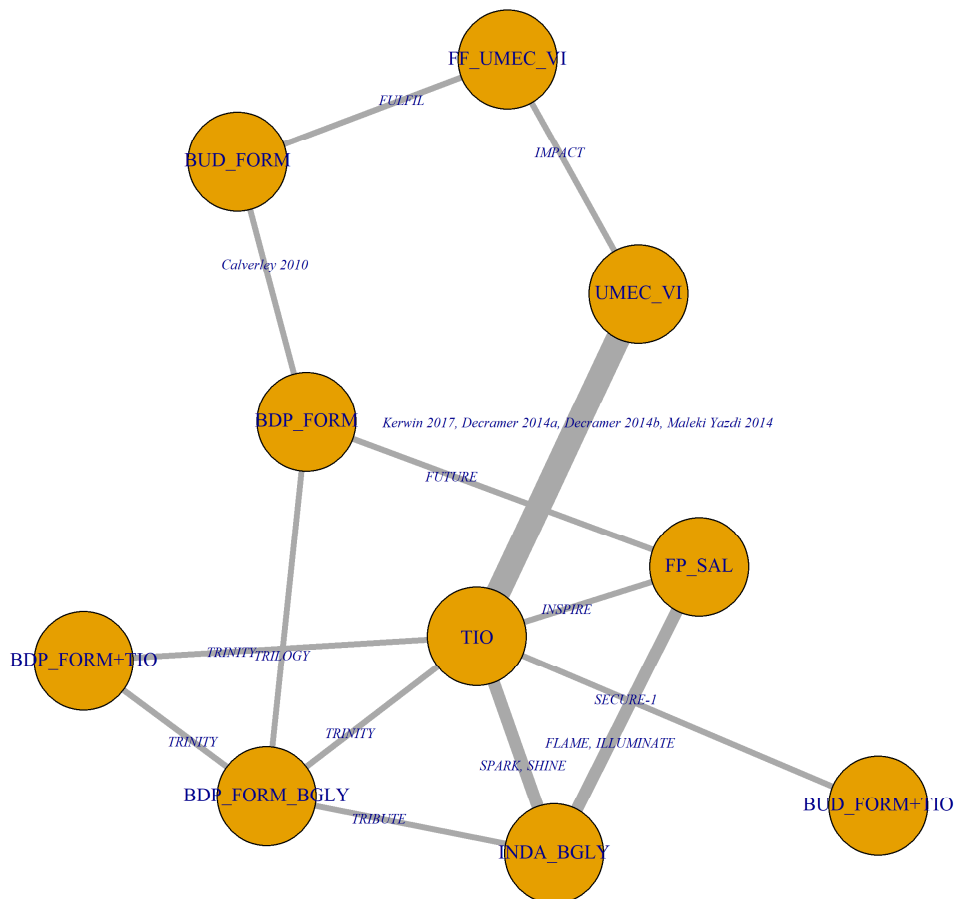
C.4.4. Odsetek pacjentów ze spadkiem wyniku ogólnego SGRQ o ≥ 4 pkt. względem wartości wyjściowych

Tabela 79.
Dane uwzględnione w porównaniu pośrednim metodą MTC dla odsetka pacjentów ze spadkiem wyniku ogólnego SGRQ o ≥ 4 pkt.

Badanie	Ramię	OI [tyg.]	N	n
FULFIL	FF/UMEC/VI	24	904	448
	BUD/FORM		893	368
IMPACT	FF/UMEC/VI	52	4108	1723

Badanie	Ramię	OI [tyg.]	N	n
	UMEC/VI		2050	696
TRILOGY	BDP/FORM/BGLY	52	687	297
	BDP/FORM		680	244
TRINITY	BDP/FORM/BGLY	52	1077	494
	BDP/FORM+TIO		538	254
	TIO		1074	423
TRIBUTE	BDP/FORM/BGLY	52	764	311
	INDA/BGLY		768	279
Kerwin 2017	UMEC/VI	12	242	104
	TIO		245	117
Decramer 2014a	UMEC/VI	24	192	94
	TIO		177	92
Decramer 2014b	UMEC/VI	24	191	103
	TIO		189	104
SPARK	INDA/BGLY	64	600	340
	TIO		579	292
FLAME	INDA/BGLY	52	1602	788
	FP/SAL		1593	696
SHINE	INDA/BGLY	26	474	302
	TIO		480	271
ILLUMINATE	INDA/BGLY	26	211	117
	FP/SAL		216	106
INSPIRE	FP/SAL	104	603	193
	TIO		626	169
Maleki-Yazdi 2014	UMEC/VI	24	454	237
	TIO		451	196
Calverley 2010	BDP/FORM	48	232	59
	BUD/FORM		238	52
FUTURE	BDP/FORM	12	211	95
	FP/SAL		207	75
SECURE-1	BUD/FORM+TIO	12	287	171
	TIO		290	134

Rysunek 10.
Sieć przejść w zakresie odsetka pacjentów ze spadkiem wyniku ogólnego SGRQ o ≥ 4 pkt.



C.4.5. Średnia roczna częstość zastrzeżeń w stopniu co najmniej umiarkowanym

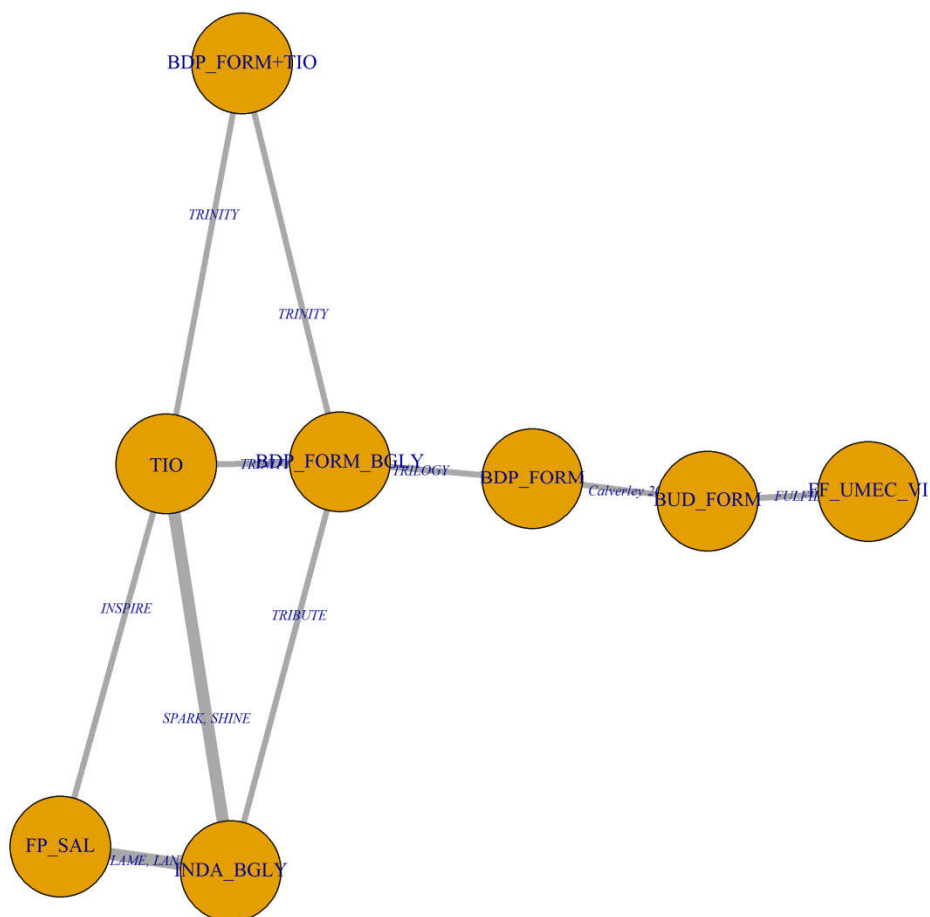
Tabela 80.
Dane uwzględnione w porównaniu pośrednim metodą MTC dla średniej rocznej częstości zastrzeżeń w stopniu co najmniej umiarkowanym

Badanie	Ramię	OI [tyg.]	N	AER	Całkowita liczba zdarzeń	Pacjento-lata
FULFIL	FF/UMEC/VI	24	907	0,22	114	407
	BUD/FORM		892	0,34	154	389,3
TRILOGY	BDP/FORM/BGLY	52	687	0,45	309 ^a	687,0 ^a
	BDP/FORM		680	0,56	381 ^a	680,0 ^a

Badanie	Ramię	OI [tyg.]	N	AER	Całkowita liczba zdarzeń	Pacjento-lata
TRINITY	BDP/FORM/BGLY	52	1077	0,457	492 ^a	1077,0 ^a
	BDP/FORM+TIO		538	0,452	243 ^a	538,0 ^a
	TIO		1074	0,571	613 ^a	1074,0 ^a
TRIBUTE	BDP/FORM/BGLY	52	764	0,5	382 ^a	764,0 ^a
	INDA/BGLY		768	0,59	453 ^a	768,0 ^a
SPARK	INDA/BGLY	64	729	0,84	812	896,7 ^a
	TIO		737	0,93	898	906,5 ^a
FLAME	INDA/BGLY	52	1651	0,98	1265	1651,0 ^a
	FP/SAL		1656	1,19	1452	1656,0 ^a
LANTERN	INDA/BGLY	26	372	0,3	53	179,2
	FP/SAL		369	0,46	81	174,9
SHINE	INDA/BGLY	26	474	0,46	109 ^a	237,0 ^a
	TIO		480	0,45	108 ^a	240,0 ^a
INSPIRE	FP/SAL	104	658	1,28	1684 ^a	1316,0 ^a
	TIO		665	1,32	1756 ^a	1330,0 ^a
Calverley 2010	BDP/FORM	48	232	0,414	88 ^a	213,4 ^a
	BUD/FORM		238	0,423	93 ^a	219,0 ^a

a) Obliczenia własne

Rysunek 11.
Sieć przejść w zakresie średniej rocznej częstości zaostrzeń w stopniu co najmniej umiarkowanym



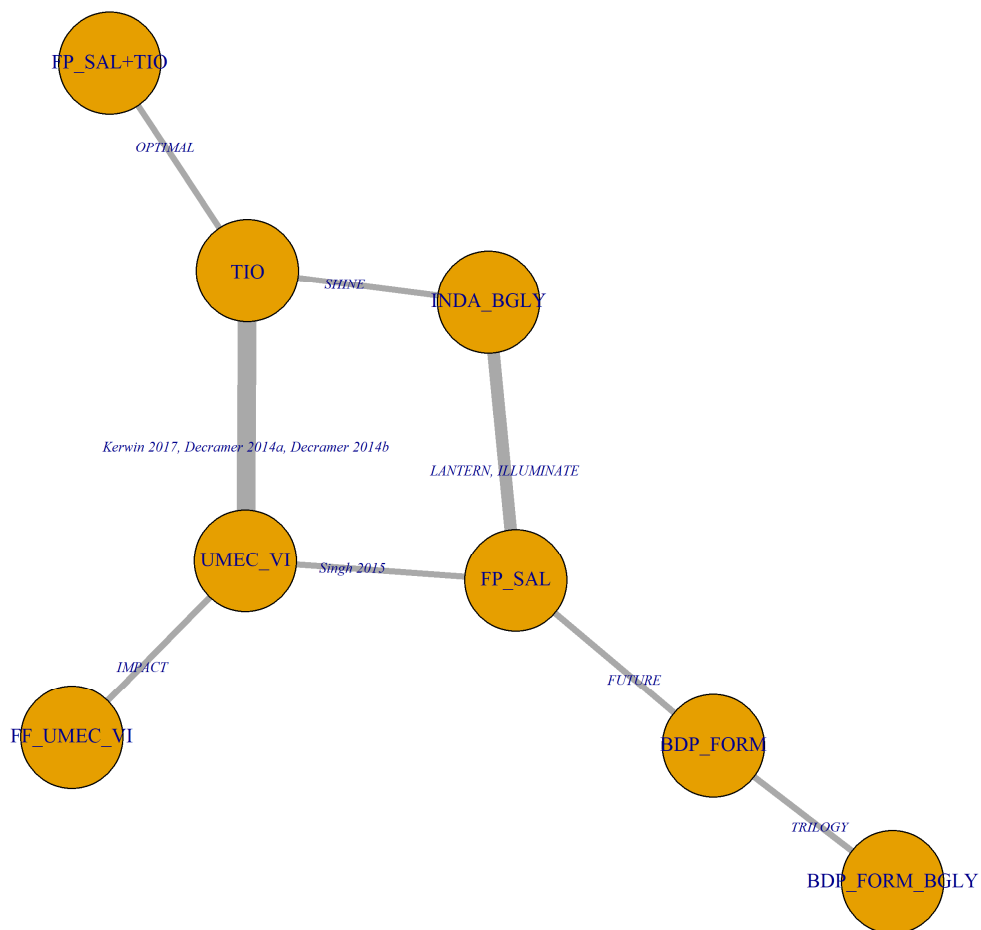
C.4.6. Zmiana wyniku ogólnego w ocenie TDI względem wartości wyjściowych

Tabela 81.
Dane uwzględnione w porównaniu pośrednim metodą MTC dla zmiany wyniku ogólnego w ocenie TDI

Badanie	Ramię	OI [tyg.]	N	TDI	SE	[95% CI]	SD
IMPACT	FF/UMEC/VI	52	1549	0,98	0,08	–	–
	UMEC/VI		670	0,89	0,12	–	–
TRILOGY	BDP/FORM/BGLY	52	687	2,03	0,11*	[1,81; 2,25]	–
	BDP/FORM		680	1,81	0,11*	[1,59; 2,04]	–

Badanie	Ramię	OI [tyg.]	N	TDI	SE	[95% CI]	SD
OPTIMAL	FP/SAL+TIO	52	145	1,84	0,32*	–	3,86
	TIO		156	1,78	0,33*	–	4,08
Kerwin 2017	UMEC/VI	12	226	2,3	0,16	–	–
	TIO		233	1,9	0,16	–	–
Singh 2015	UMEC/VI	12	334	2	0,14	–	–
	FP/SAL		338	2,1	0,13	–	–
Decramer 2014a	UMEC/VI	24	207	2,3	0,2	–	–
	TIO		203	2,4	0,2	–	–
Decramer 2014b	UMEC/VI	24	217	2,3	0,3	–	–
	TIO		215	2,1	0,2	–	–
LANTERN	INDA/BGLY	52	372	2,91	0,27	–	–
	FP/SAL		369	2,77	0,27	–	–
SHINE	INDA/BGLY	26	474	2,44	0,08*	[2,28; 2,59]	–
	TIO		480	1,81	0,08*	[1,64; 1,96]	–
ILLUMINATE	INDA/BGLY	26	212	2,36	0,388	–	–
	FP/SAL		213	1,6	0,376	–	–
FUTURE	BDP/FORM	12	211	1,32	0,23*	[0,87; 1,77]	–
	FP/SAL		207	1,15	0,23*	[0,7; 1,6]	–

Rysunek 12.
Sieć przejść w zakresie zmiany wyniku ogólnego w ocenie TDI



C.4.7. Utrata z badania

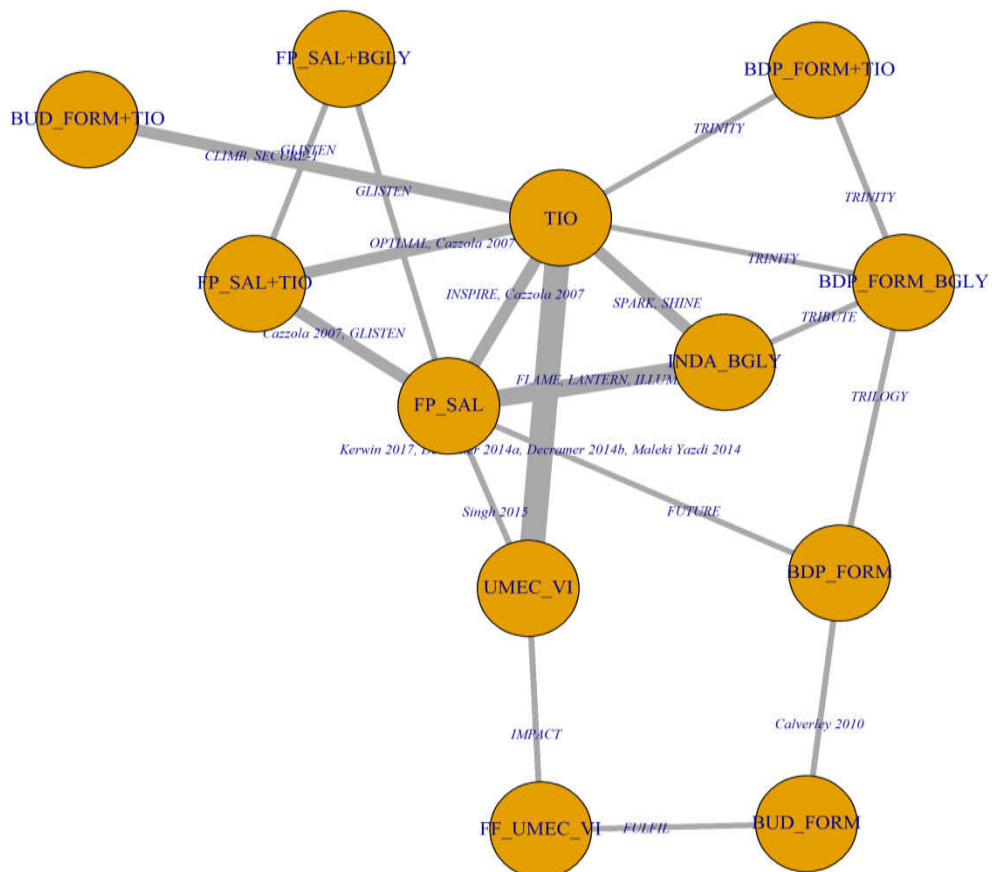
Tabela 82.
Dane uwzględnione w porównaniu pośrednim metodą MTC dla utraty z badania

Badanie	Ramię	OI [tyg.]	N	n
FULFIL	FF/UMEC/VI	24	911	45
	BUD/FORM		899	57
IMPACT	FF/UMEC/VI	52	4151	437
	UMEC/VI		2070	295

Badanie	Ramię	OI [tyg.]	N	n
TRILOGY	BDP/FORM/BGLY	52	687	85
	BDP/FORM		681	102
TRINITY	BDP/FORM/BGLY	52	1078	92
	BDP/FORM+TIO		538	42
	TIO		1075	161
TRIBUTE	BDP/FORM/BGLY	52	764	98
	INDA/BGLY		768	120
CLIMB	BUD/FORM+TIO	12	329	26
	TIO		331	29
GLISTEN	FP/SAL+BGLY	12	258	29
	FP/SAL+TIO		258	32
	FP/SAL		257	56
Cazzola 2007	FP/SAL+TIO	12	30	1
	FP/SAL		30	4
	TIO		30	4
OPTIMAL	FP/SAL+TIO	52	145	15
	TIO		156	30
Kerwin 2017	UMEC/VI	12	247	17
	TIO		247	16
Singh 2015	UMEC/VI	12	358	24
	FP/SAL		358	18
Decramer 2014a	UMEC/VI	24	212	31
	TIO		209	31
Decramer 2014b	UMEC/VI	24	218	54
	TIO		215	39
SPARK	INDA/BGLY	64	741	171
	TIO		742	183
FLAME	INDA/BGLY	52	1680	280
	FP/SAL		1682	322
LANTERN	INDA/BGLY	26	372	29
	FP/SAL		372	39
SHINE	INDA/BGLY	26	475	38
	TIO		483	42
ILLUMINATE	INDA/BGLY	26	259	44
	FP/SAL		264	47
INSPIRE	FP/SAL	104	658	232

Badanie	Ramię	OI [tyg.]	N	n
	TIO		665	279
Maleki-Yazdi 2014	UMEC/VI	24	454	53
	TIO		451	63
Calverley 2010	BDP/FORM	48	237	31
	BUD/FORM		242	30
FUTURE	BDP/FORM	12	211	19
	FP/SAL		208	27
SECURE-1	BUD/FORM+TIO	12	287	23
	TIO		291	31

Rysunek 13.
Sieć przejść w zakresie utraty z badania



C.4.8. Utrata z powodu AE

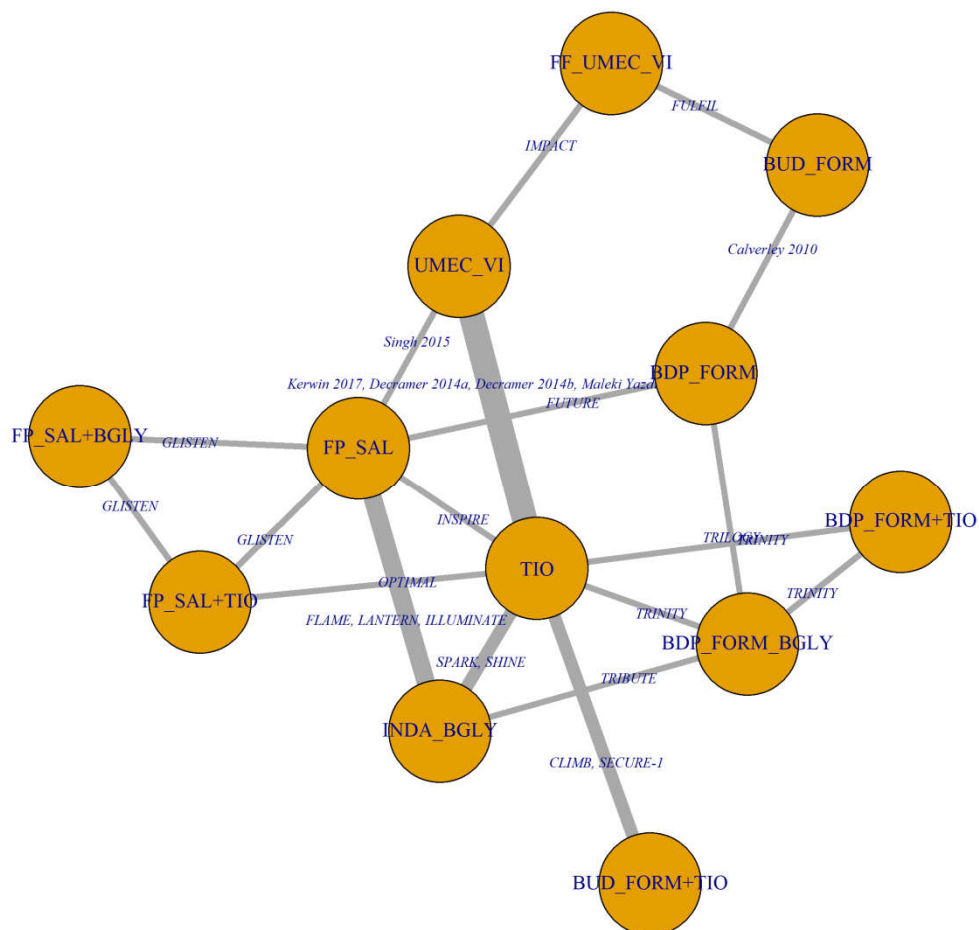
Tabela 83.

Dane uwzględnione w porównaniu pośrednim metodą MTC dla utraty z powodu AE

Badanie	Ramię	OI [tyg.]	N	n
FULFIL	FF/UMEC/VI	24	911	16
	BUD/FORM		899	19
IMPACT	FF/UMEC/VI	52	4151	162
	UMEC/VI		2070	111
TRILOGY	BDP/FORM/BGLY	52	687	20
	BDP/FORM		681	17
TRINITY	BDP/FORM/BGLY	52	1078	13
	BDP/FORM+TIO		538	5
	TIO		1075	26
TRIBUTE	BDP/FORM/BGLY	52	764	23
	INDA/BGLY		768	26
CLIMB	BUD/FORM+TIO	12	329	8
	TIO		331	10
GLISTEN	FP/SAL+BGLY	12	258	16
	FP/SAL+TIO		258	18
	FP/SAL		257	23
OPTIMAL	FP/SAL+TIO	52	145	2
	TIO		156	4
Kerwin 2017	UMEC/VI	12	247	5
	TIO		247	4
Singh 2015	UMEC/VI	12	358	6
	FP/SAL		358	5
Decramer 2014a	UMEC/VI	24	212	9
	TIO		209	9
Decramer 2014b	UMEC/VI	24	218	20
	TIO		215	11
SPARK	INDA/BGLY	64	741	59
	TIO		742	47
FLAME	INDA/BGLY	52	1680	129
	FP/SAL		1682	145
LANTERN	INDA/BGLY	26	372	11
	FP/SAL		372	18
SHINE	INDA/BGLY	26	475	5

Badanie	Ramię	OI [tyg.]	N	n
	TIO		483	10
ILLUMINATE	INDA/BGLY	26	259	22
	FP/SAL		264	26
INSPIRE	FP/SAL	104	658	67
	TIO		665	66
Maleki-Yazdi 2014	UMEC/VI	24	454	18
	TIO		451	14
Calverley 2010	BDP/FORM	48	237	9
	BUD/FORM		242	6
FUTURE	BDP/FORM	12	211	2
	FP/SAL		208	3
SECURE-1	BUD/FORM+TIO	12	287	1
	TIO		291	2

Rysunek 14.
Sieć przejść w zakresie utraty z powodu AE



C.4.9. Zgony

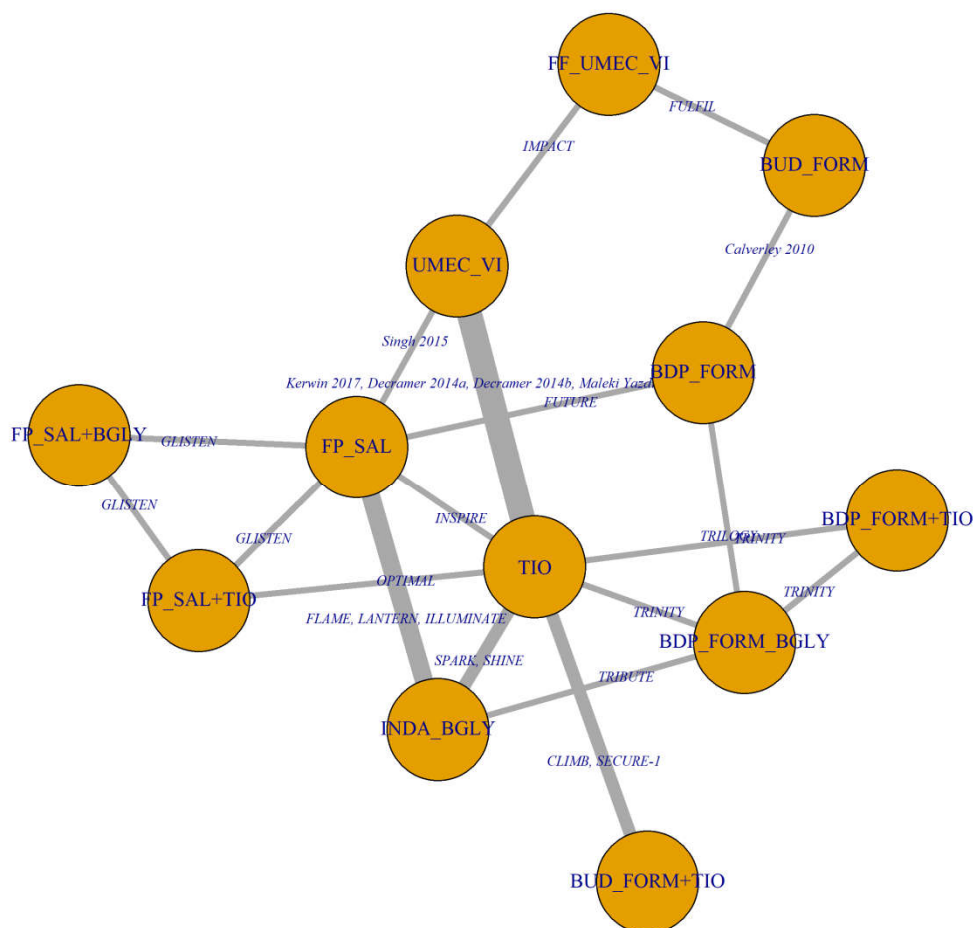
Tabela 84.
Dane uwzględnione w porównaniu pośrednim metodą MTC dla zgonów

Badanie	Ramię	OI [tyg.]	N	n
FULFIL	FF/UMEC/VI	24	911	4
	BUD/FORM		899	6
IMPACT	FF/UMEC/VI	52	4151	50
	UMEC/VI		2070	39

Badanie	Ramię	OI [tyg.]	N	n
TRILOGY	BDP/FORM/BGLY	52	687	13
	BDP/FORM		680	15
TRINITY	BDP/FORM/BGLY	52	1077	20
	BDP/FORM+TIO		537	8
	TIO		1076	29
TRIBUTE	BDP/FORM/BGLY	52	764	16
	INDA/BGLY		768	21
CLIMB	BUD/FORM+TIO	12	329	1
	TIO		331	0
GLISTEN	FP/SAL+BGLY	12	258	0
	FP/SAL+TIO		258	1
	FP/SAL		257	1
OPTIMAL	FP/SAL+TIO	52	145	6
	TIO		156	4
Kerwin 2017	UMEC/VI	12	247	1
	TIO		247	0
Singh 2015	UMEC/VI	12	358	1
	FP/SAL		358	0
Decramer 2014a	UMEC/VI	24	212	1
	TIO		209	0
Decramer 2014b	UMEC/VI	24	218	1
	TIO		215	2
SPARK	INDA/BGLY	64	729	23
	TIO		737	25
FLAME	INDA/BGLY	52	1678	24
	FP/SAL		1680	24
LANTERN	INDA/BGLY	26	372	2
	FP/SAL		369	0
SHINE	INDA/BGLY	26	474	1
	TIO		480	3
ILLUMINATE	INDA/BGLY	26	258	0
	FP/SAL		264	1
INSPIRE	FP/SAL	104	658	21
	TIO		665	38
Maleki-Yazdi 2014	UMEC/VI	24	454	2
	TIO		451	5

Badanie	Ramię	OI [tyg.]	N	n
Calverley 2010	BDP/FORM	48	237	2
	BUD/FORM		242	4
FUTURE	BDP/FORM	12	211	1
	FP/SAL		207	0
SECURE-1	BUD/FORM+TIO	12	289	1
	TIO		289	5

Rysunek 15.
Sieć przejść w zakresie zgonów



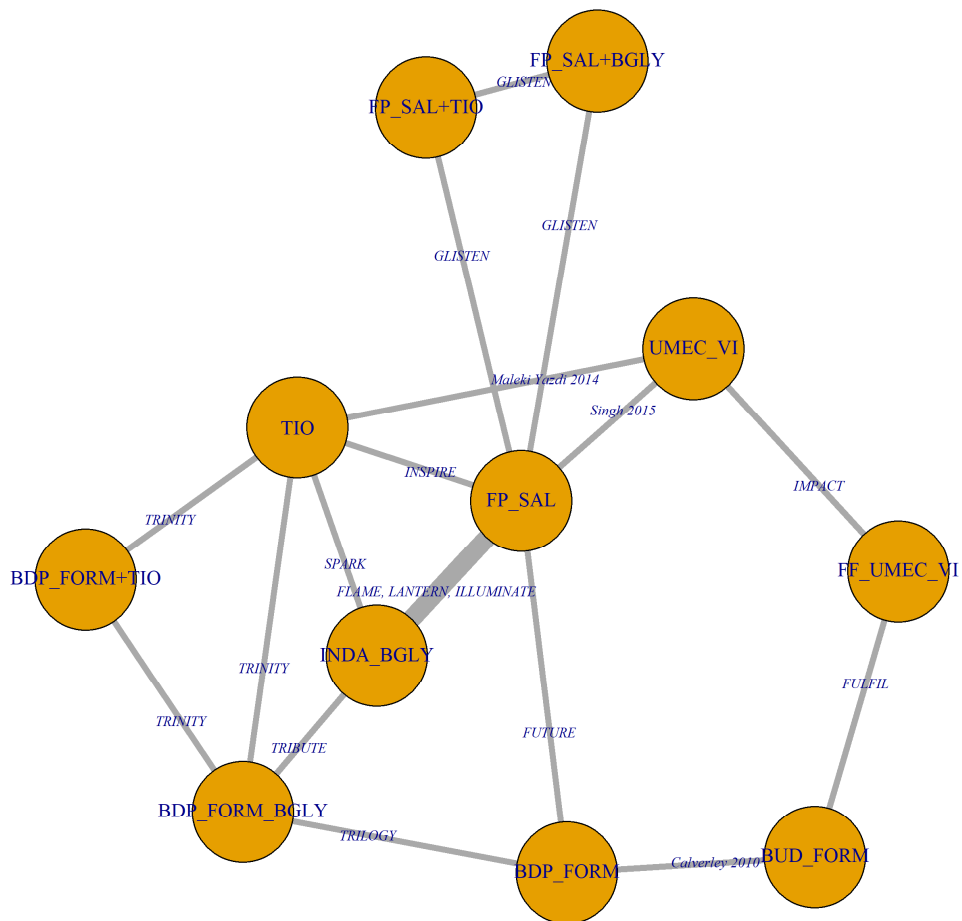
C.4.10. Zapalenie płuc

Tabela 85.

Dane uwzględnione w porównaniu pośrednim metodą MTC dla zapalenia płuc

Badanie	Ramię	OI [tyg.]	N	n
FULFIL	FF/UMEC/VI	24	911	20
	BUD/FORM		899	7
IMPACT	FF/UMEC/VI	52	4151	317
	UMEC/VI		2070	97
TRILOGY	BDP/FORM/BGLY	52	687	23
	BDP/FORM		680	18
TRINITY	BDP/FORM/BGLY	52	1077	28
	BDP/FORM+TIO		537	12
	TIO		1076	19
TRIBUTE	BDP/FORM/BGLY	52	764	28
	INDA/BGLY		768	27
GLISTEN	FP/SAL+BGLY	12	257	0
	FP/SAL+TIO		258	2
	FP/SAL		257	2
Singh 2015	UMEC/VI	12	358	0
	FP/SAL		358	1
SPARK	INDA/BGLY	64	729	33
	TIO		737	34
FLAME	INDA/BGLY	52	1678	53
	FP/SAL		1680	80
LANTERN	INDA/BGLY	26	372	3
	FP/SAL		369	10
ILLUMINATE	INDA/BGLY	26	258	0
	FP/SAL		264	4
INSPIRE	FP/SAL	104	658	50
	TIO		665	24
Maleki-Yazdi 2014	UMEC/VI	24	454	1
	TIO		451	3
Calverley 2010	BDP/FORM	48	236	5
	BUD/FORM		242	7
FUTURE	BDP/FORM	12	211	0
	FP/SAL		208	3

Rysunek 16.
Sieć przejść w zakresie zapalenia płuc



C.5. Szczegółowe wyniki porównania pośredniego metodą MTC

Tabela 86.
Szczegółowe wyniki porównania pośredniego metodą MTC

Punkt końcowy	Oceniany parametr	Model	Wartość parametru DIC	FF/UMEC/VI vs BDP/FORM/BGLY	FF/UMEC/VI vs FP/SAL+TIO	FF/UMEC/VI vs FP/SAL+BGLY	FF/UMEC/VI vs BDP/FORM+TIO	FF/UMEC/VI vs BUD/FORM+TIO
Czynność płuc								
Zmiana t-FEV1	WMD [95% CI]	FIXED	214,5	0,08 [0,05; 0,11]	0,08 [0,05; 0,11]	0,07 [0,03; 0,1]	0,08 [0,04; 0,12]	0,08 [0,05; 0,12]
		RANDOM	213,9	0,08 [0,04; 0,12]	0,09 [0,04; 0,13]	0,07 [0,02; 0,13]	0,08 [0,03; 0,13]	0,08 [0,03; 0,14]
Odsetek pacjentów ze wzrostem t-FEV1 o ≥ 100 ml	OR [95% CI]	FIXED	144,8	1,73 [1,33; 2,25]	bd	bd	1,72 [1,27; 2,31]	bd
		RANDOM	144,4	1,66 [0,64; 4,03]	bd	bd	1,67 [0,61; 4,34]	bd
Jakość życia								
Zmiana wyniku ogólnego SGRQ	WMD [95% CI]	FIXED	128,4	-0,17 [-1,52; 1,19]	1,44 [-0,87; 3,74]	0,34 [-1,96; 2,64]	0,87 [-0,91; 2,65]	0,12 [-1,92; 2,15]
		RANDOM	126,8	-0,19 [-2,67; 2,31]	1,38 [-2,22; 4,93]	0,28 [-3,29; 3,83]	0,8 [-2,27; 3,83]	0,18 [-2,89; 3,34]
Odsetek pacjentów ze spadkiem wyniku ogólnego SGRQ o ≥ 4 pkt.	OR [95% CI]	FIXED	297,5	1,02 [0,82; 1,28]	bd	bd	1,02 [0,78; 1,35]	0,87 [0,59; 1,27]
		RANDOM	296,5	0,98 [0,63; 1,45]	bd	bd	0,99 [0,6; 1,6]	0,85 [0,47; 1,49]
Kontrola objawów choroby								
Średnia roczna częstość zaostrzeń w stopniu ≥ umiarkowanym	Rate ratio [95% CI]	FIXED	199,9	0,93 [0,64; 1,38]	bd	bd	0,93 [0,62; 1,41]	bd
		RANDOM	201,0	0,9 [0,46; 1,76]	bd	bd	0,9 [0,43; 1,9]	bd
Zmiana wyniku ogólnego w ocenie TDI	WMD [95% CI]	FIXED	4,2	-0,39 [-1,23; 0,45]	0,23 [-0,76; 1,22]	bd	bd	bd
		RANDOM	5,9	-0,38 [-2,08; 1,27]	0,22 [-1,3; 1,7]	bd	bd	bd

Punkt końcowy	Oceniany parametr	Model	Wartość parametru DIC	FF/UMEC/VI vs BDP/FORM/BGLY	FF/UMEC/VI vs FP/SAL+TIO	FF/UMEC/VI vs FP/SAL+BGLY	FF/UMEC/VI vs BDP/FORM+TIO	FF/UMEC/VI vs BUD/FORM+TIO
Bezpieczeństwo								
Zapalenie płuc	OR [95% CI]	FIXED	186,3	1,45 [0,43; 4,64]	0,86 [0,08; 9,39]	18,33 [0,38; 187906,35]	1,59 [0,41; 6,02]	bd
		RANDOM	187,5	1,3 [0,22; 6,72]	0,64 [0,03; 10,46]	13,96 [0,17; 81103]	1,38 [0,17; 8,96]	bd
Utrata ogółem	OR [95% CI]	FIXED	349,8	1,23 [0,9; 1,68]	1,61 [1,01; 2,58]	1,8 [1,05; 3,17]	1,44 [0,94; 2,23]	0,87 [0,54; 1,41]
		RANDOM	350,9	1,23 [0,8; 1,82]	1,6 [0,93; 2,74]	1,79 [0,93; 3,36]	1,41 [0,82; 2,44]	0,87 [0,5; 1,49]
Utrata z powodu AE	OR [95% CI]	FIXED	280,0	1,21 [0,67; 2,18]	1,12 [0,52; 2,44]	1,23 [0,54; 2,84]	2,13 [0,79; 6,95]	1,19 [0,44; 3,31]
		RANDOM	281,4	1,17 [0,54; 2,44]	1,09 [0,41; 2,79]	1,19 [0,42; 3,35]	2 [0,65; 7,16]	1,13 [0,36; 3,55]
Zgony	OR [95% CI]	FIXED	223,2	0,92 [0,32; 2,65]	0,43 [0,09; 1,96]	7,02 [0,16; 38082,18]	1,15 [0,33; 4,14]	1,4 [0,23; 10,76]
		RANDOM	224,7	0,99 [0,26; 3,96]	0,47 [0,08; 2,93]	6,11 [0,14; 10011,29]	1,23 [0,25; 6,38]	1,5 [0,19; 15,41]

Kolorem zielonym oznaczono istotną statystycznie przewagę FF/UMEC/VI; kolorem niebieskim brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami; kolorem czerwonym zaznaczono istotną przewagę komparatora

ANEKS D. DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH

Tabela 87.
Opis skali używanych w badaniach i definicje punktów końcowych

Punkt końcowy	Badanie	Definicja PK / opis skali	MCID	Poprawę oznacza wynik
Czynność płuc				
Zmiana t-FEV1	FULFIL	Maksymalna ilość powietrza wydmuchnięta z płuc w czasie pierwszej sekundy natężonego wydechu przed poranną dawką leku. Wartość wyjściowa została uzyskana przed podaniem pierwszej dawki w dniu 1. Zmiana względem wartości wyjściowych została obliczona jako różnica pomiędzy wartością t-FEV1 w 24 tyg. (w 52 tyg. dla podgrupy badania) a wartością wyjściową.		
	IMPACT	Maksymalna ilość powietrza wydmuchnięta z płuc w czasie pierwszej sekundy natężonego wydechu mierzona przed poranną dawką leku. Wartość wyjściowa została uzyskana przed podaniem pierwszej dawki w dniu 1 (pomiędzy 6:00 a 11:00 po wstrzymaniu leczenia ratunkowego o ≥ 4 h).		
	TRILOGY, TRIBUTE, TRINITY	Maksymalna ilość powietrza wydmuchnięta z płuc w czasie pierwszej sekundy natężonego wydechu mierzona przed poranną dawką leku. Wartość wyjściowa została uzyskana przed podaniem pierwszej dawki w dniu 1 (wizyta 2).		
	CLIMB	Maksymalna ilość powietrza wydmuchnięta z płuc w czasie pierwszej sekundy natężonego wydechu mierzona przed podaniem dawki leku. Wartość wyjściowa została uzyskana przed podaniem pierwszej dawki w dniu 1. Zmiana względem wartości wyjściowych została obliczona jako różnica pomiędzy wartością t-FEV1 z okresu 12 tyg. (wartość średnia w 1., 6. i 12. tyg.) a wartością wyjściową.		
	GLISTEN	Maksymalna ilość powietrza wydmuchnięta z płuc w czasie pierwszej sekundy natężonego wydechu mierzona jako średnia wartości po 23h i 15 min oraz 23h i 45 min po podaniu porannej dawki leku. Wartość wyjściowa została uzyskana jako średnia wyników pomiaru 45 i 15 min. przed podaniem pierwszej dawki w dniu 1 (wizyta 3.). Zmiana względem wyjściowych została obliczona jako różnica pomiędzy wartością z okresu 12 tyg. a wartością wyjściową.	≥ 100 ml	rosnący
	Cazzola 2007	Maksymalna ilość powietrza wydmuchnięta z płuc w czasie pierwszej sekundy natężonego wydechu przed podaniem dawki leku. Pomiaru dokonywano trzykrotnie z wybraniem wartości najwyższej.		
	Maleki-Yazdi 2014, Decramer 2014a, Decramer 2014b	Maksymalna ilość powietrza wydmuchnięta z płuc w czasie pierwszej sekundy natężonego wydechu mierzona przed poranną dawką leku. Wartość wyjściowa została uzyskana jako średnia wartości 23 i 24h po podaniu porannej dawki leku. Zmiana względem wartości wyjściowych została obliczona jako różnica pomiędzy wartościami średniej dla 24tyg. a wartością wyjściową.		
Kerwin 2017	Maksymalna ilość powietrza wydmuchnięta z płuc w czasie pierwszej sekundy natężonego wydechu mierzona jako średnia wartości 23 i 24h po podaniu dawki leku. Wartość wyjściowa została uzyskana jako średnia wartości 23 i 24h po podaniu dawki ostatniej dawki TIO przed randomizacją. Zmiana względem wartości wyjściowych została obliczona jako różnica pomiędzy wartościami średniej dla 12 tyg. a wartością wyjściową.			

Punkt końcowy	Badanie	Definicja PK / opis skali	MCID	Poprawę oznacza wynik
	Singh 2015	Maksymalna ilość powietrza wydmuchnięta z płuc w czasie pierwszej sekundy natężonego wydechu mierzona 23 i 24h po porannej dawce leku. Wartość wyjściowa została uzyskana przed randomizacją. Zmiana względem wartości wyjściowych została obliczona jako różnica pomiędzy średnią wartości uzyskanych w 23 i 24h po porannej dawce leku w dniu 84 a wartością wyjściową		
	SPARK	Maksymalna ilość powietrza wydmuchnięta z płuc w czasie pierwszej sekundy natężonego wydechu mierzona 45 i 15 min. przed podaniem dawki leku. Pomiaru dokonywano trzykrotnie – z wybraniem wartości najwyższej. Zmiana względem wartości wyjściowych została obliczona jako średnia wartości wyjściowych w 45 i 15 min. przed podaniem leku oraz średniej wartości w dniu 64.		
	FLAME	Maksymalna ilość powietrza wydmuchnięta z płuc w czasie pierwszej sekundy natężonego wydechu mierzona jako średnia wartości uzyskanych 45 i 15 min. przed podaniem dawki leku. Wartość wyjściowa została uzyskana przed podaniem pierwszej dawki w dniu 1. Zmiana względem wartości wyjściowych została obliczona jako różnica pomiędzy wartością t-FEV1 w 52 tyg., a wartością wyjściową.		
	Calverley 2010	Maksymalna ilość powietrza wydmuchnięta z płuc w czasie pierwszej sekundy natężonego wydechu mierzona przed podaniem dawki leku.		
	SHINE	Maksymalna ilość powietrza wydmuchnięta z płuc w czasie pierwszej sekundy natężonego wydechu mierzona jako średnią z wartości uzyskanych 23h 15 min i 23h 45 min po podaniu leku.		
	ILLUMINATE	Maksymalna ilość powietrza wydmuchnięta z płuc w czasie pierwszej sekundy natężonego wydechu mierzona jako średnia wartość 45 i 15 min. przed podaniem dawki leku.		
	FUTURE	Maksymalna ilość powietrza wydmuchnięta z płuc w czasie pierwszej sekundy natężonego wydechu mierzona przed podaniem dawki leku (co najmniej 12 h po wcześniejszej wieczornej dawce i 6 h po wcześniejszym użyciu salbutamolu).		
Jakość życia				
SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire)	FULFIL, IMPACT	Skala oceny jakości życia dla pacjentów z objawami oddechowymi. Składa się z 40 pytań w trzech domenach: objawów, aktywności i wpływ na życie, wynik mieszczący się w zakresie 0–100 (0 – wysoka jakość życia; 100 – niska jakość życia).	≥4 pkt	malejący
CAT (COPD Assessment Test)	FULFIL, IMPACT	Wynik końcowy CAT oznacza wartość współczynnika wpływu POChP na codzienne życie pacjenta, mieszcząca się w zakresie 0–40. Skala składa się z 8 pytań, ocenianych w skali 0–5 (0 – brak wpływu; 5 – wysoki wpływ).	≥2 pkt	malejący
DAQ (Daily Activity Question)	FULFIL	Trzypunktowa skala do oceny wpływu POChP na codzienne aktywności (0 – mniejsza liczba aktywności niż zazwyczaj, 1 – brak wpływu na liczbę aktywności; 2 – większa liczba aktywności niż zwykle).	bd	rosnący
GRCCS (Global Rating of Change in COPD Severity)	IMPACT FULFIL	Czteropunktowa skala do samooceny nasilenia POChP przez pacjenta (łagodne, umiarkowane, ciężkie, bardzo ciężkie nasilenie), zmiana nasilenia oceniana w 7 punktowej skali Likerta (duża poprawa, poprawa, lekka poprawa, brak zmian, lekkie pogorszenie, duże pogorszenie).	bd	rosnący
GRCAL (Global	FULFIL, IMPACT	Czteropunktowa skala do samooceny ograniczenia aktywności przez pacjenta (brak ograniczenia, lekkie	bd	rosnący

Punkt końcowy	Badanie	Definicja PK / opis skali	MCID	Poprawę oznacza wynik
Rating of Change in Activity Limitation)		ograniczenie, ograniczenie, ciężkie ograniczenie), zmiana ograniczenia oceniana w 7 punktowej skali Likerta (duża poprawa, poprawa, lekka poprawa, brak zmian, lekkie pogorszenie, duże pogorszenie).		
Kontrola objawów choroby				
Zaostrzenie	TRIBUTE, TRINITY, TRILOGY,	Utrwalone pogorszenie objawów oddechowych wymagające leczenia ogólnoustrojowymi CS i/lub antybiotykami i/lub wymagające hospitalizacji		
	Calverley 2010	Potrzeba leczenia doustnymi CSi/lub antybiotykami i/lub wizyty/przyjęcia do szpitala	nd	nd
	OPTIMAL	Poważna zmiana w standardowym leczeniu, zdefiniowana jako krótkoterminowe użycie doustnych / dożylnych CS i/lub doustnych / dożylnych antybiotyków ^a		
Zaostrzenia wykorzystujące opiekę medyczną	INSPIRE	Zaostrzenia wymagające leczenia doustnymi CS i/lub antybiotykami lub hospitalizacji	nd	nd
Łagodne zaostrzenia	FULFIL, IMPACT	Pogorszenie objawów COPD, z którymi pacjent sam sobie radzi (np. zwiększając użycie albuterolu) i które nie są związane ze stosowaniem CS lub antybiotyków	nd	nd
Umiarkowane zaostrzenia	FULFIL, IMPACT	Pogorszenie objawów COPD wymagające leczenia doustnymi lub ogólnoustrojowymi GKS i/lub antybiotykami	nd	nd
	FLAME, LANTERN, SPARK	Pogorszenie objawów COPD wymagające leczenia ogólnoustrojowymi GKS i/lub antybiotykami		
Poważne zaostrzenia	FULFIL,	Pogorszenie objawów COPD wymagające hospitalizacji	nd	nd
	IMPACT, TRIBUTE, TRINITY, TRILOGY	Pogorszenie objawów COPD wymagające hospitalizacji lub zakończone zgonem		
	FLAME	Pogorszenie objawów COPD wymagające hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym trwającej >24h i leczenia ogólnoustrojowymi CS i/lub antybiotykami		
	LANTERN	Pogorszenie objawów COPD wymagające hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym trwającej >24h		
	SPARK	Pogorszenie objawów COPD wymagające hospitalizacji lub leczenia ratunkowego		
E-RES (Evaluating Respiratory Symptoms)	FULFIL	Skala do oceny nasilenia objawów POChP w trzech domenach: duszności, kaszlu i płwociny oraz objawów z klatki piersiowej, składająca się z 11 z 14 pytań skali EXACT.	≥2 pkt	malejący
TDI (Transition Dyspnoea Index)	FULFIL, IMPACT, TRILOGY, Kerwin 2017, Decramer 2014a,	Skala do oceny zmiany duszności w czasie, wyn k mieszczący się w zakresie -6 (duże pogorszenie) do 6 (duża poprawa). Ogólny wynik TDI (<i>focal score</i>) raportowany jako suma trzech indywidualnych wyników TDI, podzielony przez 2 (zakres wyn ków równy -9 – 9).	≥1 pkt	rosnący

Punkt końcowy	Badanie	Definicja PK / opis skali	MCID	Poprawę oznacza wynik
	Decramer 2014b, FUTURE, OPTIMAL, Singh 2015, SHINE, LANTERN, ILLUMINATE			
	FULFIL, IMPACT	Liczba okazji do użycia terapii ratunkowych na dzień.	bd	malejący
Terapie ratunkowe	TRILOGY, TRINITY, TRIBUTE, CLIMB, GLISTEN, INSPIRE Singh 2015, SPARK Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014, Calverley 2010, FUTURE, SHINE, ILLUMINATION, LANTERN, FLAME, SECURE-1, Cazzola 2007	Liczba inhalacji terapii ratunkowych na dzień	bd	malejący
Zatrzymanie zwykłych aktywności przez objawy	IMPACT	Raportowane jako odsetek dni, w którym doszło do zatrzymania zwykłych aktywności przez objawy choroby.	bd	malejący
Budzenie się w nocy	IMPACT	Raportowane jako liczba obudzeń na noc z powodu objawów COPD	bd	malejący
Preferencje inhalatora				
CIPQ (COPD Inhaler® Preference Questionnaire)	FULFIL	Kwestionariusz do oceny preferencji inhalatora, składający się z trzech pytań dotyczących liczby kroków, czasu oraz łatwości użycia.	nd	nd
Śmiertelność				
Śmiertelność	IMPACT	Raportowana jako śmiertelność niezależnie od przyczyny, występująca do 7 dni od ostatniej dawki terapii.	nd	malejący

MCID – minimalnie istotna klinicznie różnica

a) Definicja punktu końcowego odnosiła się do zaostrzeń wymagających hospitalizacji.

ANEKS E. BADANIA WYKLUCZONE Z ANALIZY KLINICZNEJ

E.1. Etap I (Analiza efektywności klinicznej)

Tabela 88.
Lista badań wykluczonych z analizy w etapie I (analiza efektywności klinicznej)

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
1.	Ponsioen 2006	Populacja	Pacjenci z kaszlem o różnej etiologii	The efficacy of fluticasone in cough: a randomized, double-blind, placebo-controlled.	Huisarts en wetenschap. 2006;49:62-67
2.	Kerwin 2017	Interwencja	Niezgodna droga podania BGLY	Efficacy and safety of glycopyrrolate/eFlow CS (nebulized glycopyrrolate) in moderate-to-very-severe COPD: results from the glycopyrrolate for obstructive lung disease via electronic nebulizer (GOLDEN) 3 and 4 randomized controlled trials	Respiratory medicine. 2017;(no pagination)
3.	Martinez 2013	Interwencja	Niezgodna interwencja (FF/VI vs FF vs PLC)	Fluticasone furoate/vilanterol (100/25; 200/25 ?g) improves lung function in COPD: a randomised trial	Respiratory medicine. 2013;107:550-559
4.	Dahl 2013	Interwencja	Niezgodna interwencja (porównanie INDA i BGLY w jednym lub osobnych inhalatorach)	Efficacy and safety of QVA149 compared to the concurrent administration of its monocomponents indacaterol and glycopyrronium: the BEACON study	International journal of chronic obstructive pulmonary disease. 2013;8:501-508
5.	Leidy 2014	Interwencja	Niezgodna interwencja (ocena nowych opcji terapeutycznych w COPD)	Performance of the EXAcerbations of chronic pulmonary disease tool patient-reported outcome measure in three clinical trials of chronic obstructive pulmonary disease	Annals of the american thoracic society. 2014;11:316-325
6.	Hoshino 2015	Interwencja	Niezgodna interwencja (FP/SAL vs TIO+INDA)	Comparison of airway dimensions with once daily tiotropium plus indacaterol versus twice daily Advair in chronic obstructive pulmonary disease	Pulmonary pharmacology & therapeutics. 2015;30:128-133
7.	Altaf 2016	Interwencja	Terapia FP/SAL i BUD/FORM w niezgodnym dawkowaniu	Health related quality of life assessment using st. george's respiratory questionnaire in chronic obstructive pulmonary disease patients on combined inhaled corticosteroids and bronchodilators	International journal of pharmacy and pharmaceutical sciences. 2016;8:445-449
8.	Gotfried 2012	Interwencja	Terapia INDA w niezgodnym dawkowaniu	Efficacy of indacaterol 75 µg once-daily on dyspnea and health status: Results of two double-blind, placebo-controlled 12-week studies	COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2012;9:629-636

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
9.	Imran 2015	Interwencja	Interwencja stosowana w pojedynczych dawkach	Combinations of long acting β -agonists to tiotropium: A randomized, double-blind, placebo-controlled, active-drug controlled, parallel design academic clinical trial in moderate COPD male patients	Archives of Pharmacy Practice. 2015;6:19-23
10.	Nicolini 1970	Interwencja	Niezgodna interwencja (terapia oddechowa)	Comparison of Intermittent Positive Pressure Breathing and Temporary Positive Expiratory Pressure in Patients With Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Archivos de Bronconeumologia. 1970;50:18-24
11.	Ichinose 2017	Interwencja	Terapia TIO/OLO w niezgodnym dawkowaniu	Long-term safety and efficacy of combined tiotropium and olodaterol in Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease	Respiratory Investigation. 2017;55:121-129
12.	NA 2017	Interwencja	Terapia BGLY i FORM w niezgodnym dawkowaniu	Correction to Results, Table, and Figure in: Efficacy and Safety of Glycopyrrolate/Formoterol Metered Dose Inhaler Formulated Using Co-Suspension Delivery Technology in Patients With COPD. (Chest (2017) 151(2) (340–357) (S0012369216625515) (10.1016/j.chest.2016.11.028))	Chest. 2017;151:1410
13.	Rutten-van Molken 1995	Interwencja	Niezgodna interwencja (terapia LABA/ICS vs LABA/LAMA vs LABA+PLC)	Costs and effects of inhaled corticosteroids and bronchodilators in asthma and chronic obstructive pulmonary disease.	Am J Respir Crit Care Med. 1995 Apr;151(4):975-82.
14.	Jones 1997	Interwencja	Terapia SAL w niezgodnym dawkowaniu	Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol.	Am J Respir Crit Care Med. 1997 Apr;155(4):1283-9.
15.	Yilmazel Ucar 2014	Interwencja	Niezgodna interwencja (terapia BUD vs sterydy pozajelitowe)	Two different dosages of nebulized steroid versus parenteral steroid in the management of COPD exacerbations: a randomized control trial.	Med Sci Monit. 2014 Mar 28;20:513-20.
16.	Nicolini 2012	Interwencja	Pojedyncze dawki interwencji	Short Term Effects of Tiotropium on COPD Patients Treated with Long Acting Bronchodilators.	Tanaffos. 2012;11(1):26-31.
17.	Rheault 2016	Interwencja	Niezgodna interwencja (UMEC vs BGLY)	A randomised, open-label study of umecclidinium versus glycopyrronium in patients with COPD.	ERJ Open Res. 2016 Apr 27;2(2).
18.	Boyd 1997	Interwencja	Terapia SAL w niezgodnych dawkach	An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	Eur Respir J. 1997 Apr;10(4):815-21.
19.	Cazzola 2001	Interwencja	Pojedyncze dawki interwencji	Onset of action of single doses of formoterol administered via Turbuhaler in patients with stable COPD.	Pulm Pharmacol Ther. 2001;14(1):41-5
20.	Scherr 2012	Interwencja	Terapia BUD+TIO w niezgodnym dawkowaniu	Response to add-on inhaled corticosteroids in COPD based on airway hyperresponsiveness to mannitol.	Chest. 2012 Oct;142(4):919-926.
21.	Kerwin 2017	Interwencja	Terapia BGLY w niezgodnym dawkowaniu	Efficacy and safety of glycopyrrolate/eFlow((R)) CS (nebulized glycopyrrolate) in moderate-to-very-severe COPD: Results from the glycopyrrolate for obstructive lung disease via electronic nebulizer (GOLDEN) 3 and 4 randomized controlled trials.	Respir Med. 2017 Nov;132:238-250.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
22.	To 2012	Interwencja	Niezgodna interwencja (INDA vs PLC)	Assessing efficacy of indacaterol in moderate and severe COPD patients: a 12-week study in an Asian population.	Respir Med. 2012 Dec;106(12):1715-21.
23.	Ferguson 2017	Interwencja	Terapia BGLY w niezgodnym dawkowaniu	Long-term safety of glycopyrrolate/eFlow((R)) CS in moderate-to-very-severe COPD: Results from the Glycopyrrolate for Obstructive Lung Disease via Electronic Nebulizer (GOLDEN) 5 randomized study.	Respir Med. 2017 Nov;132:251-260.
24.	Mehta 2013	Interwencja	Niezgodna interwencja (terapia UMEC+werapamil vs UMEC/VI+werapamil)	Effect of verapamil on systemic exposure and safety of umeclidinium and vilanterol: a randomized and open-label study.	Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2013;8:159-67.
25.	Troosters 2016	Interwencja	Niezgodna interwencja (aktywność fizyczna w połączeniu z farmakologią)	Enhancing exercise tolerance and physical activity in COPD with combined pharmacological and non-pharmacological interventions: PHYSACTO randomised, placebo-controlled study design.	BMJ Open. 2016 Apr 13;6(4):e010106.
26.	Molino 2017	Interwencja	Terapia TIO w niezgodnym dawkowaniu	Effects of combination therapy indacaterol/glycopyrronium versus tiotropium on moderate to severe COPD: evaluation of impulse oscillometry and exacerbation rate.	Multidiscip Respir Med. 2017 Sep 27;12:25.
27.	Magnussen 2014	Interwencja	Niezgodna interwencja (redukcja dawki ICS)	Stepwise withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD patients receiving dual bronchodilation: WISDOM study design and rationale.	Respir Med. 2014 Apr;108(4):593-9.
28.	Chapman 2011	Interwencja	Niezgodna interwencja (INDA vs PLC)	Long-term safety and efficacy of indacaterol, a long-acting beta(2)-agonist, in subjects with COPD: a randomized, placebo-controlled study.	Chest. 2011 Jul;140(1):68-75.
29.	Cheng 2014	Interwencja	FP/SAL w niezgodnym dawkowaniu	Chronic obstructive pulmonary disease treated with inhaled medium- or high-dose corticosteroids: a prospective and randomized study focusing on clinical efficacy and the risk of pneumonia.	Drug Des Devel Ther. 2014 May 28;8:601-7.
30.	Trivedi 2014	Interwencja	Terapia UMEC w niezgodnym dawkowaniu	Umeclidinium in patients with COPD: a randomised, placebo-controlled study.	Eur Respir J. 2014 Jan;43(1):72-81.
31.	Dahl 2001	Interwencja	Niezgodna interwencja (FORM vs PLC)	Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease.	Am J Respir Crit Care Med. 2001 Sep 1;164(5):778-84.
32.	Koser 2010	Interwencja	Niezgodna interwencja (porównanie FP/SAL w różnych inhalatorach)	Safety and efficacy of fluticasone propionate/salmeterol hydrofluoroalkane 134a metered-dose-inhaler compared with fluticasone propionate/salmeterol diskus in patients with chronic obstructive pulmonary disease.	Open Respir Med J. 2010 Oct 21;4:86-91.
33.	Wise 2013	Interwencja	Niezgodna interwencja (TIO różne dawki)	The Tiotropium Safety and Performance in Respimat Trial (TIOSPIR), a large scale, randomized, controlled, parallel-group trial-design and rationale.	Respir Res. 2013 Apr 2;14:40.
34.	Aalbers 2002	Interwencja	Niezgodna interwencja (FORM vs PLC)	Formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled, 3-month trial.	Eur Respir J. 2002 May;19(5):936-43.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
35.	Donohue 2013	Interwencja	Niezgodna interwencja (UMEC/VI vs UMEC vs VI vs PLC)	Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD.	Respir Med. 2013 Oct;107(10):1538-46.
36.	Cazzola 2000	Interwencja	Niezgodna interwencja (FP/SAL vs SAL vs SAL+TEO)	Additive effects of salmeterol and fluticasone or theophylline in COPD.	Chest. 2000 Dec;118(6):1576-81.
37.	Donohue 2002	Interwencja	Niezgodna interwencja (TIO vs SAL vs PLC)	A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol.	Chest. 2002 Jul;122(1):47-55.
38.	Kinoshita 2012	Interwencja	Niezgodna interwencja (INDA vs PLC)	Efficacy and safety of indacaterol 150 and 300 microg in chronic obstructive pulmonary disease patients from six Asian areas including Japan: a 12-week, placebo-controlled study.	Respirology. 2012 Feb;17(2):379-89..
39.	Bogdan 2011	Interwencja	Niezgodna interwencja (FORM vs PLC)	Efficacy and safety of inhaled formoterol 4.5 and 9 mug twice daily in Japanese and European COPD patients: phase III study results.	BMC Pulm Med. 2011 Nov 15;11:51.
40.	Briggs 2005	Interwencja	Niezgodna interwencja (TIO vs SAL)	Improved daytime spirometric efficacy of tiotropium compared with salmeterol in patients with COPD.	Pulm Pharmacol Ther. 2005;18(6):397-404.
41.	Celli 2014	Interwencja	Terapia UMEC, UMEC/VI i VI w niezgodnym dawkowaniu	Once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg in COPD: a randomized, controlled study.	Chest. 2014 May;145(5):981-991.
42.	Yao 2014	Interwencja	Niezgodna interwencja (INDA vs PLC)	Effect of once-daily indacaterol in a predominantly Chinese population with chronic obstructive pulmonary disease: a 26-week Asia-Pacific study.	Respirology. 2014 Feb;19(2):231-238.
43.	Korn 2011	Interwencja	Niezgodna interwencja (INDA vs SAL)	Indacaterol once-daily provides superior efficacy to salmeterol twice-daily in COPD: a 12-week study.	Respir Med. 2011 May;105(5):719-26.
44.	Dransfield 2013	Interwencja	Niezgodna interwencja (VI vs FF/VI)	Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials.	Lancet Respir Med. 2013 May;1(3):210-23.
45.	Buhl 2011	Interwencja	Niezgodna interwencja (INDA vs TIO)	Blinded 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD.	Eur Respir J. 2011 Oct;38(4):797-803.
46.	Ferguson 2016	Interwencja	Terapia INDA i INDA/BGLY w niezgodnym dawkowaniu	Long-Term Maintenance Bronchodilation With Indacaterol/Glycopyrrolate Versus Indacaterol in Moderate-to-Severe COPD Patients: The FLIGHT 3 Study.	Chronic Obstr Pulm Dis. 2016 Aug 18;3(4):716-728.
47.	Kornmann 2011	Interwencja	Niezgodna interwencja (INDA vs SAL vs PLC)	Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison.	Eur Respir J. 2011 Feb;37(2):273-9.
48.	Vogelmeier 2017	Interwencja	Niezgodna interwencja (terapia INDA/BGLY vs poprzednie terapie)	Efficacy and safety of direct switch to indacaterol/glycopyrronium in patients with moderate COPD: the CRYSTAL open-label randomised trial.	Respir Res. 2017 Jul 18;18(1):140.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
49.	Welte 2008	Interwencja	Terapia FORM w niezgodnym dawkowaniu	Once versus twice daily formoterol via Novolizer for patients with moderate to severe COPD--a double-blind, randomised, controlled trial.	Pulm Pharmacol Ther. 2008;21(1):4-13.
50.	Dal Negro 2003	Interwencja	Terapia FP/SAL w niezgodnym dawkowaniu	Salmeterol & fluticasone 50 microg/250 microg bid in combination provides a better long-term control than salmeterol 50 microg bid alone and placebo in COPD patients already treated with theophylline.	Pulm Pharmacol Ther. 2003;16(4):241-6.
51.	Koch 2014	Interwencja	Niezgodna interwencja (terapia OLO vs FORM vs PLC)	Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat(R) versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies.	Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014 Jul 5;9:697-714.
52.	Hanania 2003	Interwencja	Niezgodna interwencja (FP/SAL vs FP vs SAL vs PLC)	The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 microg)/salmeterol (50 microg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD.	Chest. 2003 Sep;124(3):834-43.
53.	Vogelmeier 2008	Interwencja	Niezgodna interwencja (FORM+TIO vs FORM vs TIO vs PLC)	Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study.	Respir Med. 2008 Nov;102(11):1511-20.
54.	Dahl 2010	Interwencja	Niezgodna interwencja (INDA vs FORM vs PLC)	Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD.	Thorax. 2010 Jun;65(6):473-9.
55.	Tashkin 2009	Interwencja	Niezgodna interwencja (FORM+TIO vs TIO)	Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD.	COPD. 2009 Feb;6(1):17-25.
56.	Chapman 2014	Interwencja	Niezgodna interwencja (BGLY vs TIO)	A blinded evaluation of the efficacy and safety of glycopyrronium, a once-daily long-acting muscarinic antagonist, versus tiotropium, in patients with COPD: the GLOW5 study.	BMC Pulm Med. 2014 Jan 17;14:4.
57.	Feldman 2016	Interwencja	Niezgodna interwencja (UMEC vs TIO)	A randomized, blinded study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium 62.5 mug compared with tiotropium 18 mug in patients with COPD.	Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016 Apr 7;11:719-30.
58.	Tashkin 2017	Interwencja	Terapia BGLY i FORM w niezgodnym dawkowaniu	Corrigendum to "A multicenter, randomized, double-blind dose-ranging study of glycopyrrolate/formoterol fumarate fixed-dose combination metered dose inhaler compared to the monocomponents and open-label tiotropium dry powder inhaler in patients with moderate-to-severe COPD" [Respir. Med. 120 November 2016 16-24].	Respir Med. 2017 Aug;129:164.
59.	Kerwin 2012	Interwencja	Niezgodna interwencja (BGLY vs PLC vs TIO)	Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study.	Eur Respir J. 2012 Nov;40(5):1106-14.
60.	Donohue 2010	Interwencja	Niezgodna interwencja (INDA vs TIO vs PLC)	Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium.	Am J Respir Crit Care Med. 2010 Jul 15;182(2):155-62.
61.	Vogelmeier 2011	Interwencja	Niezgodna interwencja (TIO vs SAL)	Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD.	N Engl J Med. 2011 Mar 24;364(12):1093-1103.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
62.	Fabbri 2009	Interwencja	Niezgodna interwencja (terapia SAL vs TIO + roflumilast lub PLC)	Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials.	Lancet. 2009 Aug 29;374(9691):695-703.
63.	Yildiz 2016	Interwencja	Pojedyncze dawki interwencji	Bronchodilator efficacy of 18 mug once-daily tiotropium inhalation via Discair((R)) versus HandiHaler((R)) in adults with chronic obstructive pulmonary disease: randomized, active-controlled, parallel-group, open-label, Phase IV trial.	Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016 Nov 22;11:2859-2867.
64.	Zheng 2015	Interwencja	Terapia UMEC/VI w niezgodnym dawkowaniu	Efficacy and safety of once-daily inhaled umeclidinium/vilanterol in Asian patients with COPD: results from a randomized, placebo-controlled study.	Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015 Sep 2;10:1753-67.
65.	Ferguson 2017	Interwencja	Niezgodna interwencja (BUD/FORM vs FORM)	Effect of budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler on exacerbations versus formoterol in chronic obstructive pulmonary disease: The 6-month, randomized RISE (Revealing the Impact of Symbicort in reducing Exacerbations in COPD) study.	Respir Med. 2017 Nov;132:31-41.
66.	Mahler 2002	Interwencja	Niezgodna interwencja (FP/SAL vs FP vs SAL vs PLC)	Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease.	Am J Respir Crit Care Med. 2002 Oct 15;166(8):1084-91.
67.	Sousa 2016	Interwencja	Niezgodna interwencja (terapia UMEC+ICS/LABA vs PLC+ICS/LABA)	The effect of umeclidinium added to inhaled corticosteroid/long-acting beta2-agonist in patients with symptomatic COPD: a randomised, double-blind, parallel-group study.	NPJ Prim Care Respir Med. 2016 Jun 23;26:16031
68.	Sethi 2016	Interwencja	Pojedyncze dawki interwencji	Efficacy of Formoterol Fumarate Delivered by Metered Dose Inhaler Using Co-Suspension Delivery Technology Versus Foradil(R) Aerolizer(R) in Moderate-To-Severe COPD: A Randomized, Dose-Ranging Study.	Chronic Obstr Pulm Dis. 2016 Nov 17;4(1):21-33.
69.	Calverley 2003	Interwencja	Niezgodna interwencja (FP/SAL vs FP vs SAL vs PLC)	Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial.	Lancet. 2003 Feb 8;361(9356):449-56.
70.	Vincken 2014	Interwencja	Terapia INDA+BGLY w niezgodnym dawkowaniu	Efficacy and safety of coadministration of once-daily indacaterol and glycopyrronium versus indacaterol alone in COPD patients: the GLOW6 study.	Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014 Feb 24;9:215-28.
71.	Mahler 2016	Interwencja	Terapia BGLY i INDA w niezgodnym dawkowaniu	Long-term safety of glycopyrrolate: A randomized study in patients with moderate-to-severe COPD (GEM3).	Respir Med. 2016 Jun;115:39-45.
72.	Anzueto 2009	Interwencja	Terapia FP/SAL w niezgodnym dawkowaniu	Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50) on COPD exacerbations and impact on patient outcomes.	COPD. 2009 Oct;6(5):320-9.
73.	Schermer 2007	Interwencja	Terapia FP/SAL w niezgodnym dawkowaniu	Lower inhaled steroid requirement with a fluticasone/salmeterol combination in family practice patients with asthma or COPD.	Fam Pract. 2007 Apr;24(2):181-8.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
74.	Donohue 2014	Interwencja	Terapia UMEC i UMEC/VI w niezgodnym dawkowaniu	Safety and tolerability of once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg and umeclidinium 125 mcg in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from a 52-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study.	Respir Res. 2014 Jul 11;15:78.
75.	Ferguson 2008	Interwencja	Terapia FP/SAL w niezgodnym dawkowaniu	Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50 microg) or salmeterol (50 microg) on COPD exacerbations.	Respir Med. 2008 Aug;102(8):1099-108.
76.	Mansori 2010	Interwencja	Niezgodna interwencja (terapia teofiliną i ipratropium + SAL lub FP/SAL)	The effect of inhaled salmeterol, alone and in combination with fluticasone propionate, on management of COPD patients.	Clin Respir J. 2010 Oct;4(4):241-7.
77.	Decramer 2013	Interwencja	Niezgodna interwencja (INDA vs TIO)	Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study.	Lancet Respir Med. 2013 Sep;1(7):524-33.
78.	Kardos 2007	Interwencja	Niezgodna interwencja (FP/SAL vs SAL)	Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease.	Am J Respir Crit Care Med. 2007 Jan 15;175(2):144-9.
79.	Rossi 2014	Interwencja	Niezgodna interwencja (INDA vs FP/SAL)	INSTEAD: a randomised switch trial of indacaterol versus salmeterol/fluticasone in moderate COPD.	Eur Respir J. 2014 Dec;44(6):1548-56.
80.	Calverley 2007	Interwencja	Niezgodna interwencja (FP/SAL vs FP vs SAL vs PLC)	Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease.	N Engl J Med. 2007 Feb 22;356(8):775-89.
81.	Singh 2015	Interwencja	Niezgodna interwencja (TIO/OLO vs TIO vs PLC)	Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life.	Respir Med. 2015 Oct;109(10):1312-9.
82.	Mineshita 2014	Interwencja	Terapia FP/SAL+TIO w niezgodnym dawkowaniu	The application of impulse oscillation system for the evaluation of treatment effects in patients with COPD.	Respir Physiol Neurobiol. 2014 Oct 1;202:1-5.
83.	Calverley 2003	Interwencja	Niezgodna interwencja (BUD/FORM vs BUD vs FORM vs PLC)	Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease.	Eur Respir J. 2003 Dec;22(6):912-9.
84.	D'Urzo 2014	Interwencja	Niezgodna interwencja (BAKL/FORM vs BAKL vs FORM vs PLC)	Efficacy and safety of fixed-dose combinations of acclidinium bromide/formoterol fumarate: the 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study.	Respir Res. 2014 Oct 14;15:123.
85.	Lapperre 2009	Interwencja	Niezgodna interwencja (FP vs FP/SAL vs PLC)	Effect of fluticasone with and without salmeterol on pulmonary outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial.	Ann Intern Med. 2009 Oct 20;151(8):517-27.
86.	Tang 2010	Interwencja	Niezgodna interwencja (FP/SAL vs albuterol vs ipratropium)	Salmeterol/fluticasone treatment reduces circulating C-reactive protein level in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease.	Chin Med J (Engl). 2010 Jul;123(13):1652-7.
87.	Betsuyaku 2013	Interwencja	Terapia FP/SAL w niezgodnym dawkowaniu	A study to assess COPD Symptom-based Management and to Optimise treatment Strategy in Japan (COSMOS-J) based on GOLD 2011.	Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2013;8:453-9.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
88.	ZuWallack 2014	Interwencja	Niezgodna interwencja (porównanie TIO+OLO vs OLO)	Efficacy and safety of combining olodaterol Respimat((R)) and tiotropium HandiHaler((R)) in patients with COPD: results of two randomized, double-blind, active-controlled studies.	Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014 Oct 14;9:1133-44.
89.	Szafranski 2003	Interwencja	Niezgodna interwencja (BUD/FORM vs FORM vs BUD vs PLC)	Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease.	Eur Respir J. 2003 Jan;21(1):74-81.
90.	Singh 2013	Interwencja	Niezgodna interwencja (BDP/FORM vs FORM)	A trial of beclomethasone/formoterol in COPD using EXACT-PRO to measure exacerbations.	Eur Respir J. 2013 Jan;41(1):12-7.
91.	Kalberg 2016	Interwencja	Niezgodna interwencja (UMEC/VI vs TIO+INDA)	Dual Bronchodilator Therapy with Umeclidinium/Vilanterol Versus Tiotropium plus Indacaterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Trial.	Drugs R D. 2016 Jun;16(2):217-27.
92.	Buhl 2015	Interwencja	Niezgodna interwencja (INDA/BGLY vs TIO+FORM)	Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with the free combination of once-daily tiotropium plus twice-daily formoterol in patients with moderate-to-severe COPD (QUANTIFY): a randomised, non-inferiority study.	Thorax. 2015 Apr;70(4):311-9.
93.	Ohar 2014	Interwencja	Terapia FP/SAL w niezgodnym dawkowaniu	Fluticasone propionate/salmeterol 250/50 mug versus salmeterol 50 mug after chronic obstructive pulmonary disease exacerbation.	Respir Res. 2014 Sep 24;15:105.
94.	Donohue 2015	Interwencja	Terapia FP/SAL w niezgodnym dawkowaniu	Improvements in lung function with umeclidinium/vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol in patients with moderate-to-severe COPD and infrequent exacerbations.	Respir Med. 2015 Jul;109(7):870-81.
95.	Zhong 2012	Interwencja	Niezgodna interwencja (BUD/FORM vs BUD)	Efficacy and safety of budesonide/formoterol via a dry powder inhaler in Chinese patients with chronic obstructive pulmonary disease.	Curr Med Res Opin. 2012 Feb;28(2):257-65.
96.	Tashkin 2008	Interwencja	Niezgodna interwencja (BUD/FORM vs BUD vs FORM vs PLC)	Efficacy and safety of budesonide and formoterol in one pressurized metered-dose inhaler in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease: results of a 6-month randomized clinical trial.	Drugs. 2008;68(14):1975-2000.
97.	Sharafkhaneh 2012	Interwencja	Niezgodna interwencja (BUD/FORM vs FORM)	Effect of budesonide/formoterol pMDI on COPD exacerbations: a double-blind, randomized study.	Respir Med. 2012 Feb;106(2):257-68.
98.	Hoshino 2011	Interwencja	Terapia FP/SAL+TIO w niezgodnym dawkowaniu	Effects of adding salmeterol/fluticasone propionate to tiotropium on airway dimensions in patients with chronic obstructive pulmonary disease.	Respirology. 2011 Jan;16(1):95-101..
99.	Rennard 2009	Interwencja	Niezgodna interwencja (BUD/FORM vs FORM vs PLC)	Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol in one hydrofluoroalkane pressurized metered-dose inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from a 1-year randomized controlled clinical trial.	Drugs. 2009;69(5):549-65.
100.	Siler 2016	Interwencja	Terapia FP/SAL w niezgodnym dawkowaniu	Efficacy and Safety of Umeclidinium Added to Fluticasone Propionate/Salmeterol in Patients with COPD: Results of Two Randomized, Double-Blind Studies.	COPD. 2016;13(1):1-10.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
101.	Jung 2012	Interwencja	Terapia FP/SAL+TIO w niezgodnym dawkowaniu	Comparison of tiotropium plus fluticasone propionate/salmeterol with tiotropium in COPD: a randomized controlled study.	Respir Med. 2012 Mar;106(3):382-9.
102.	Fukuchi 2013	Interwencja	Niezgodna interwencja (BUD/FORM vs FORM)	Budesonide/formoterol via Turbuhaler(R) versus formoterol via Turbuhaler(R) in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: phase III multinational study results.	Respirology. 2013 Jul;18(5):866-73.
103.	Hoshino 2013	Interwencja	Niezgodna interwencja (dawkowanie niezgodne z ChPL)	Effects of tiotropium and salmeterol/fluticasone propionate on airway wall thickness in chronic obstructive pulmonary disease.	Respiration. 2013;86(4):280-7.
104.	Verhoeven 2002	Interwencja	Niezgodna interwencja (Porównanie FP z PLC)	Effects of fluticasone propionate in COPD patients with bronchial hyperresponsiveness.	Thorax. 2002 Aug;57(8):694-700.
105.	Weir 1999	Interwencja	Niezgodna interwencja (BUD vs PLC)	A double-blind placebo-controlled study of the effect of inhaled beclomethasone dipropionate for 2 years in patients with nonasthmatic chronic obstructive pulmonary disease.	Clin Exp Allergy. 1999 Jun;29 Suppl 2:125-8.
106.	Kesten 2007	Interwencja	Niezgodna interwencja (TIO vs PLC)	Premature discontinuation of patients: a potential bias in COPD clinical trials.	Eur Respir J. 2007 Nov;30(5):898-906.
107.	Hagedorn 2013	Interwencja	Niezgodna interwencja (FP/SAL vs FP+SAL)	Influence of salmeterol/fluticasone via single versus separate inhalers on exacerbations in severe/very severe COPD.	Respir Med. 2013 Apr;107(4):542-9.
108.	Hoshino 2014	Interwencja	Niezgodna interwencja (TIO vs INDA vs TIO+INDA)	Computed tomography assessment of airway dimensions with combined tiotropium and indacaterol therapy in COPD patients.	Respirology. 2014 Apr;19(3):403-10.
109.	Sacchetta A 2008	Język publikacji	Język włoski	Long term therapy and outcome of chronic obstructive pulmonary disease with or without co-morbidity: the TORCH study.	Italian journal of medicine. 2008;2:11-15
110.	Fattore G 2005	Język publikacji	Język włoski	Cost-analysis of four treatment strategies in the management of moderate-to-severe COPD: an application of non-parametric bootstrap.	Pharmacoeconomics - italian research articles. 2005;7:135-143
111.	Allegra L. 2007	Język publikacji	Język włoski	TORCH study: An invitation to clinical considerations	GIMT - Giornale Italiano delle Malattie del Torace. 2007;61:15-23
112.	Roisman G. 2007	Język publikacji	Język francuski	Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone- salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease. A randomized trial	Revue de Pneumologie Clinique. 2007;63:390-391
113.	Corhay J.L. 2015	Język publikacji	Język francuski	Anoro® Eliпта™. Once-daily umeclidinium/vilanterol combination for the treatment of COPD	Revue Medicale de Liege. 2015;70:148-155
114.	NA 2016	Język publikacji	Język francuski	Seebri Neohaler and Utibron Neohaler for COPD	Medical Letter on Drugs and Therapeutics. 2016;58:39-41

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
115.	NA 2016	Język publikacji	Język francuski	Glycopyrrolate/formoterol (bevespi aerosphere) for COPD	Medical Letter on Drugs and Therapeutics. 2016;58:130-133
116.	Osztovits 2010	Język publikacji	Język węgierski	[Safety of tiotropium therapy in chronic obstructive lung diseases (COPD)].	Orv Hetil. 2010 May 2;151(18):749-50.
117.	Nitschmann 2007	Język publikacji	Język niemiecki	[Impact of COPD therapy on patient survival: the TORCH Study (Towards a Revolution in COPD Health)].	Internist (Berl). 2007 Dec;48(12):1450-2.
118.	Seeger 2004	Język publikacji	Język niemiecki	[Inhalation combination therapy in chronic obstructive lung disease. TRISTAN-study].	Internist (Berl). 2004 Jun;45(6):727-8.
119.	Corhay 2016	Język publikacji	Język francuski	[Study of the month : FLAME study in chronic obstructive pulmonary disease].	Rev Med Liege. 2016 Sep;71(9):400-406.
120.	Gillissen 2011	Język publikacji	Język niemiecki	[Prevention in chronic obstructive pulmonary disease. POET-COPD (prevention of exacerbations with tiotropium in COPD)].	Internist (Berl). 2011 Dec;52(12):1492-4.
121.	Corhay 2007	Język publikacji	Język francuski	[Clinical study of the month: the TORCH study (Towards a Revolution in COPD Health)].	Rev Med Liege. 2007 Apr;62(4):230-4.
122.	Vestbo 2004	Język publikacji	Język norweski	[Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease].	Ugeskr Laeger. 2004 Jan 19;166(4):271-4.
123.	NA 2015	Język publikacji	Język francuski	Tiotropium/olodaterol (Stiolto Respimat) for COPD.	Med Lett Drugs Ther. 2015 Nov 23;57(1482):161-2.
124.	Homedes N 2016	Metodyka	Niezgodna metodyka (przekrojowe badanie opisowe)	Health and ethical consequences of outsourcing pivotal clinical trials to Latin America: a cross-sectional, descriptive study	PloS one. 2016;11:
125.	Jones CDS 2010	Metodyka	Niezgodna metodyka (badanie typu cross-over)	The combined effect of tiotropium and formoterol on the functional status of patients with moderate-to-severe COPD	University of texas at arlington. 2010;:144 p
126.	Berbecaru-lovan 2015	Metodyka	Zbyt krótki okres interwencji (ok. 9 tyg.)	Efficacy of indacaterol, a modern ultralong-acting bronchodilator, in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease	Farmacia. 2015;63:306-312
127.	NA 2016	Metodyka	Ocena farmakokinetyki UMEC	A Novel Method for Studying the Pharmacokinetics of Umeclidinium After Application to the Axilla or Palm of Healthy Male Subjects	Clinical and translational science. 2016;9:183-191
128.	Pascoe S 2015	Metodyka	Analiza zbiorcza badań oceniających terapię FF/VI vs VI	Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials	The lancet respiratory medicine. 2015;3:435-442

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
129.	Ansari 2010	Metodyka	Badanie niekontrolowane	Does antioxidant ascorbic acid supplementation delay lung function deterioration in stable patients with chronic obstructive? Pulmonary disease	Rawal Medical Journal. 2010;35:133-136
130.	Dusser 2016	Metodyka	Analiza zbiorcza względem nasilenia choroby (GOLD) badania TIOSPIR	Differences in outcomes between GOLD groups in patients with COPD in the TIOSPIR@trial	International Journal of COPD. 2016;11:133-145
131.	NA 2016	Metodyka	Badanie typu cross-over	Erratum to Triple therapy with salmeterol/fluticasone propionate 50/250 plus tiotropium bromide improve lung function versus individual treatments in moderate-to-severe Japanese COPD patients: A randomized controlled trial – Evaluation of airway ssgaw after treatment with triple (Int J Chron Obstruct Pulmon Dis., (2015) 10, (2393-2404))	International Journal of COPD. 2016;11:1031-1033
132.	Maltais 2016	Metodyka	Badanie typu cross-over	Erratum: Effects of a combination of umeclidinium/vilanterol on exercise endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Two randomized, double-blind clinical trials (Therapeutic Advances in Respiratory Disease (2014) 8 (169-181))	Therapeutic Advances in Respiratory Disease. 2016;10:289
133.	Weir 1993	Metodyka	Niezgodny okres interwencji (3 tyg.)	Effects of high dose inhaled beclomethasone dipropionate, 750 micrograms and 1500 micrograms twice daily, and 40 mg per day oral prednisolone on lung function, symptoms, and bronchial hyperresponsiveness in patients with non-asthmatic chronic airflow obstruction.	Thorax. 1993 Apr;48(4):309-16.
134.	D'Urzo 2014	Metodyka	Analiza zbiorcza badań GLOW 1 i 2	Once daily glycopyrronium for the treatment of COPD: pooled analysis of the GLOW1 and GLOW2 studies.	Curr Med Res Opin. 2014 Mar;30(3):493-508.
135.	Caillaud 2007	Metodyka	Niezgodny okres interwencji (3 tyg.)	A dose-ranging study of tiotropium delivered via Respimat Soft Mist Inhaler or HandiHaler in COPD patients.	Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2007;2(4):559-65.
136.	Cazzola 1995	Metodyka	Niezgodna metodyka (badanie typu cross-over)	Salmeterol and formoterol in partially reversible severe chronic obstructive pulmonary disease: a dose-response study.	Respir Med. 1995 May;89(5):357-62.
137.	Bateman 2010	Metodyka	Analiza zbiorcza badań dla TIO	Efficacy and safety of tiotropium Respimat SMI in COPD in two 1-year randomized studies.	Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2010 Aug 9;5:197-208.
138.	Voshaar 2008	Metodyka	Analiza zbiorcza badań dla tiotropium i ipratropium	A randomized study of tiotropium Respimat Soft Mist inhaler vs. ipratropium pMDI in COPD.	Respir Med. 2008 Jan;102(1):32-41.
139.	Bai 2017	Metodyka	Analiza zbiorcza badań TONADO	Lung function and long-term safety of tiotropium/olodaterol in East Asian patients with chronic obstructive pulmonary disease.	Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017 Nov 20;12:3329-3339.
140.	Hosoe 2011	Metodyka	Niezgodna metodyka (badania typu cross-over)	Efficacy, safety and pharmacokinetics of indacaterol in Caucasian and Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease: a comparison of data from two randomized, placebo-controlled studies.	Clin Drug Investig. 2011;31(4):247-55.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
141.	Rennard 2008	Metodyka	Niezgodny okres interwencji (7 dni)	A dose-ranging study of indacaterol in obstructive airways disease, with a tiotropium comparison.	Respir Med. 2008 Jul;102(7):1033-44.
142.	Cazzola 2007	Metodyka	Niezgodny okres interwencji (2 dni)	Doppler echocardiographic assessment of the effects of inhaled long-acting beta2-agonists on pulmonary artery pressure in COPD patients.	Pulm Pharmacol Ther. 2007;20(3):258-64.
143.	Mehta 2014	Metodyka	Niezgodna metodyka (badanie typu cross-over)	Pharmacokinetics of fluticasone propionate and salmeterol delivered as a combination dry powder via a capsule-based inhaler and a multi-dose inhaler.	Pulm Pharmacol Ther. 2014 Oct;29(1):66-73.
144.	Singh 2017	Metodyka	Niezgodna metodyka (badanie typu cross-over)	Bronchodilator efficacy of extrafine glycopyrronium bromide: the Glyco 2 study.	Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017 Jul 7;12:2001-2014.
145.	Ismaila 2017	Metodyka	Analiza ekonomiczna	Once-Daily Triple Therapy in Patients with Advanced COPD: Healthcare Resource Utilization Data and Associated Costs from the FULFIL Trial.	Adv Ther. 2017 Sep;34(9):2163-2172.
146.	Goyal 2014	Metodyka	Ocena farmakokinetyki UMEC i VI	Population pharmacokinetics of inhaled umeclidinium and vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease.	Clin Pharmacokinet. 2014 Jul;53(7):637-48.
147.	Barnes 2010	Metodyka	Niezgodny okres interwencji (14 dni)	Integrating indacaterol dose selection in a clinical study in COPD using an adaptive seamless design.	Pulm Pharmacol Ther. 2010 Jun;23(3):165-71.
148.	Mahler 2016	Metodyka	Analiza zbiorcza badań SHINE i ILLUMINATE	Efficacy of Indacaterol/Glycopyrronium in Patients with COPD Who Have Increased Dyspnea with Daily Activities.	Chronic Obstr Pulm Dis. 2016 Sep 9;3(4):758-768.
149.	Casaburi 2014	Metodyka	Niezgodna metodyka (badanie typu cross-over)	Effects of tiotropium on hyperinflation and treadmill exercise tolerance in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease.	Ann Am Thorac Soc. 2014 Nov;11(9):1351-61.
150.	Van de Maele 2010	Metodyka	Niezgodny okres interwencji (14 dni)	Cardiovascular safety of QVA149, a combination of Indacaterol and NVA237, in COPD patients.	COPD. 2010 Dec;7(6):418-27.
151.	Sin 2008	Metodyka	Niezgodny okres interwencji (4 tyg.)	The effects of fluticasone with or without salmeterol on systemic biomarkers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease.	Am J Respir Crit Care Med. 2008 Jun 1;177(11):1207-14.
152.	Inui 2015	Metodyka	Niezgodny okres interwencji (8 tyg.)	Effects of indacaterol versus tiotropium on respiratory mechanics assessed by the forced oscillation technique in patients with chronic obstructive pulmonary disease.	Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015 Jun 17;10:1139-46.
153.	Ichinose 2016	Metodyka	Analiza zbiorcza badań dla TIO+OLO	The efficacy and safety of combined tiotropium and olodaterol via the Respimat((R)) inhaler in patients with COPD: results from the Japanese sub-population of the Tonado((R)) studies.	Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016 Aug 29;11:2017-27.
154.	Singh 2016	Metodyka	Analiza zbiorcza badań dla TIO/OLO	Effects of tiotropium + olodaterol versus tiotropium or placebo by COPD disease severity and previous treatment history in the OTEMTO(R) studies.	Respir Res. 2016 Jun 18;17(1):73.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
155.	Worth 2011	Metodyka	Analiza zbiorcza badań dla INDA	Cardio- and cerebrovascular safety of indacaterol vs formoterol, salmeterol, tiotropium and placebo in COPD.	Respir Med. 2011 Apr;105(4):571-9.
156.	Buhl 2017	Metodyka	Analiza zbiorcza badań TONADO	Long-term general and cardiovascular safety of tiotropium/olodaterol in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease.	Respir Med. 2017 Jan;122:58-66.
157.	Cazzola 2016	Metodyka	Niezgodna metodyka (badanie typu cross-over)	Onset of action of budesonide/formoterol Spiromax((R)) compared with budesonide/formoterol Turbuhaler((R)) in patients with COPD.	Pulm Pharmacol Ther. 2016 Aug;39:48-53.
158.	Nielsen 2013	Metodyka	Analiza ekonomiczna	Cost effectiveness of adding budesonide/formoterol to tiotropium in COPD in four Nordic countries.	Respir Med. 2013 Nov;107(11):1709-21.
159.	Starkie HJ 2011	Punkty końcowe	Ocena i walidacja algorytmu przełożenia wyników EQ-5D na SGRQ.	Predicting EQ-5D values using the SGRQ	Value in health. 2011;14:354-360
160.	Contoli 2017	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych\	Long-term effects of inhaled corticosteroids on sputum bacterial and viral loads in COPD.	Eur Respir J. 2017 Oct 5;50(4). pii: 50/4/1700451.
161.	Kunz 2017	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Airway inflammation in COPD after long-term withdrawal of inhaled corticosteroids.	Eur Respir J. 2017 Jan 3;49(1). pii: 13993003.00839-2016.
162.	Bouloukaki 2016	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Tiotropium Respimat Soft Mist Inhaler versus HandiHaler to improve sleeping oxygen saturation and sleep quality in COPD.	Sleep Breath. 2016 May;20(2):605-12.
163.	Sarac 2016	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Compare the efficacy and safety of long-acting anticholinergic and a combination of inhaled steroids and long-acting beta-2 agonist in moderate chronic obstructive pulmonary disease.	Tuberk Toraks. 2016 Jun;64(2):112-8.
164.	Singh 2016	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Prevention of clinically important deteriorations in COPD with umeclidinium/vilanterol.	Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016 Jun 24;11:1413-24.
165.	Cheng 2016	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Effectiveness using higher inhaled corticosteroid dosage in patients with COPD by different blood eosinophilic counts.	Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016 Sep 21;11:2341-2348.
166.	Nelson 2007	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Cardiac safety profile of nebulized formoterol in adults with COPD: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo- and active-controlled trial.	Clin Ther. 2007 Oct;29(10):2167-78.
167.	Rabe 2014	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Effect of ADRB2 polymorphisms on the efficacy of salmeterol and tiotropium in preventing COPD exacerbations: a prespecified substudy of the POET-COPD trial.	Lancet Respir Med. 2014 Jan;2(1):44-53.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
168.	Bourbeau 2007	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Effect of salmeterol/fluticasone propionate on airway inflammation in COPD: a randomised controlled trial.	Thorax. 2007 Nov;62(11):938-43.
169.	Roche 2017	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Blood Eosinophils and Response to Maintenance Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treatment. Data from the FLAME Trial.	Am J Respir Crit Care Med. 2017 May 1;195(9):1189-1197.
170.	Tzani 2011	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Effects of beclomethasone/formoterol fixed combination on lung hyperinflation and dyspnea in COPD patients.	Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2011;6:503-9.
171.	Lin 2017	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Long-term treatment with budesonide/formoterol attenuates circulating CRP levels in chronic obstructive pulmonary disease patients of group D.	PLoS One. 2017 Aug 23;12(8):e0183300.
172.	Watz 2016	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial.	Lancet Respir Med. 2016 May;4(5):390-8.
173.	Fabbri LM 2011	Typ publikacji	Komentarz do badania	Tiotropium reduced exacerbations more than salmeterol in moderate-to-very severe COPD	Annals of internal medicine. 2011;155:JC1-3
174.	Macheras P 2014	Typ publikacji	Komentarz do badania	Comment and reply on: a randomized crossover trial investigating the ease of use and preference of two dry powder inhalers in patients with asthma of chronic obstructive pulmonary disease	Expert opinion on drug delivery. 2014;11:823-824
175.	Lofdahl C G 2004	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny	Reducing the impact of COPD exacerbations: clinical efficacy of budesonide/formoterol	European respiratory review. 2004;13:14-21
176.	NA 2013	Typ publikacji	Podsumowanie i komentarz do badań	Indacaterol vs. tiotropium for severe COPD	Drug and therapeutics bulletin. 2013;51:122-123
177.	Wise RA 2017	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania TIOSPIR	Discordance in investigator-reported and adjudicated sudden death in TIOSPIR	ERS monograph. 2017;3:
178.	Wheeler K 2016	Typ publikacji	Komentarz do badania	Umeclidinium triple therapy for patients with COPD: two studies	Drug topics. 2016;160:
179.	Balkissoon R 2012	Typ publikacji	Komentarz do badania	Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomised, double-blind comparison	COPD: journal of chronic obstructive pulmonary disease. 2012;9:441
180.	Jenkins CR 2012	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania TORCH	Seasonality and determinants of moderate and severe COPD exacerbations in the TORCH study	The european respiratory journal. 2012;39:38-45
181.	Alexander MJ 2016	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny	Is Combination Long-acting Beta-Agonist and Long-acting Muscarinic Antagonist Therapy the Future of COPD Therapy?	Clinical pulmonary medicine. 2016;23:288-289

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
182.	Vogelmeier C 2013	Typ publikacji	Analiza w podgrupach badania POET-COPD	Effect of tiotropium vs. salmeterol on exacerbations: GOLD II and maintenance therapy na<U+FFFD>ve patients	Respiratory medicine. 2013;107:75-83
183.	Mahler D.A. 2002	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny	Inhaled salmeterol/fluticasone propionate combination in chronic obstructive pulmonary disease	American Journal of Respiratory Medicine. 2002;1:283-284
184.	Rabe K.F. 2007	Typ publikacji	Praca pogładowa	Treating COPD - The TORCH trial, P values, and the Dodo	New England Journal of Medicine. 2007;356:851-854
185.	Schünemann H. 2007	Typ publikacji	Komentarz do badań	Salmeterol and fluticasone propionate did not reduce mortality in chronic obstructive pulmonary disease	Evidence-Based Medicine. 2007;12:114
186.	Kaplan A. 2007	Typ publikacji	Komentarz do badań	Effects of tiotropium combined with either salmeterol or salmeterol/fluticasone in moderate to severe COPD	Primary Care Respiratory Journal. 2007;16:258-260
187.	Frith P.A. 2010	Typ publikacji	Komentarz do badania	Combination therapy with long-acting β -agonists plus inhaled corticosteroids is no more effective than LABA monotherapy for mortality outcomes and severe exacerbations in moderate to very severe COPD and is associated with serious adverse effects	Evidence-Based Medicine. 2010;15:78-79
188.	Sharafkhaneh A 2012	Typ publikacji	Komentarz do badania	Effect of budesonide/formoterol pMDI on COPD exacerbations: A double-blind, randomized study	COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2012;9:85
189.	Horne R. 2013	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny	Is once enough? understanding the preferences of COPD and asthma patients for once- versus twice-daily treatment	Primary Care Respiratory Journal. 2013;22:140-142
190.	Lai M.-S. Chang C.-H. 2013	Typ publikacji	Komentarz do badania	Review: Inhaled medications vary substantively in their effects on mortality in COPD	Annals of Internal Medicine. 2013;158:2
191.	Verhamme 2014	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny	Tiotropium and the risk of death in COPD	New England Journal of Medicine. 2014;370:481-482
192.	Matera. 2014	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny	Muscarinic receptor antagonists for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease	Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2014;15:961-977
193.	Verhamme 2014	Typ publikacji	Odpowiedź autorów	Use of tiotropium Respimat versus HandiHaler and mortality in patients with COPD	European Respiratory Journal. 2014;43:1818-1819
194.	Suissa 2015	Typ publikacji	Komentarz do badania	Long-acting β -agonists with vs without inhaled corticosteroids for COPD	JAMA - Journal of the American Medical Association. 2015;313:305

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
195.	Ruxandra 2015	Typ publikacji	Opinia eksperta	Efficacy of indacaterol as a single therapy versus salmeterol/fluticasone therapy in patients with milder chronic obstructive pulmonary disease	Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2015;16:1539-1541
196.	Mathioudakis. 2015	Typ publikacji	List do wydawcy	The risk of tachyarrhythmias in patients with moderate-to-severe chronic kidney disease receiving tiotropium bromide	International Journal of Cardiology. 2015;197:105-106
197.	Cazzola 2015	Typ publikacji	Praca poglądowa	Cardiovascular disease in patients with COPD	The Lancet Respiratory Medicine. 2015;3:593-595
198.	Donohue J.F. 2015	Typ publikacji	Komentarz do badania	Low doses of long-acting β -agonists/long-acting muscarinic agents with large effects: The flight study	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2015;192:1028-1030
199.	Mosley J.F. 2016	Typ publikacji	Praca poglądowa	Tiotropium bromide/olodaterol (Stiolto respimat): Once-daily combination therapy for the maintenance of COPD	P and T. 2016;41:97-102
200.	Brusselle G. 2016	Typ publikacji	Komentarz do badań	Vilanterol fluticasone and mortality in comorbid COPD GOLD B	The Lancet. 2016;387:1791-1792
201.	Girodet P.-O. 2016	Typ publikacji	List do wydawcy	Effectiveness of fluticasone furoate-vilanterol in COPD	New England Journal of Medicine. 2016;375:2605-2606
202.	Chalmers J.D. 2017	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny	10 years since TORCH: Shining a new light on the risks of inhaled corticosteroids in COPD	European Respiratory Journal. 2017;50:
203.	Bjermer 2017	Typ publikacji	Analiza ekonomiczna	Indacaterol/glycopyrronium is cost-effective compared to salmeterol/fluticasone in COPD: FLAME-based modelling in a Swedish population	Respiratory Research. 2017;18:
204.	Calverley 2017	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania TIOSPIR	Determinants of exacerbation risk in patients with COPD in the TIOSPIR study	International Journal of COPD. 2017;12:3391-3405
205.	Kerstjens 2010	Typ publikacji	Komentarz do badania	Randomised controlled trial: Uplifting results of tiotropium in moderate COPD (GOLD stage 2).	Evid Based Med. 2010 Apr;15(2):44-5.
206.	Anzueto 2018	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania TIOSPIR	Demographic Characteristics and Clinical Outcomes in Patients from Latin America Versus the Rest of the World: A TIOSPIR((R)) Post-Hoc Analysis.	Arch Bronconeumol. 2018 Jan 6. pii: S0300-2896(17)30427-1.
207.	NA 2015	Typ publikacji	Komentarz do badań	Hot topics from the Assemblies.	Breathe (Sheff). 2015 Mar;11(1):81-2.
208.	Calverley 2006	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania TRISTAN	The severity of airways obstruction as a determinant of treatment response in COPD.	Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2006;1(3):209-18.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
209.	Ernst 2008	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny	Pneumonia in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease.	Curr Infect Dis Rep. 2008 May;10(3):223-8.
210.	McGarvey 2007	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania TORCH	Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee.	Thorax. 2007 May;62(5):411-5.
211.	Cates 2011	Typ publikacji	Artykuł wstępny	Safety of tiotropium.	BMJ. 2011 Jun 14;342:d2970.
212.	Jenkins 2013	Typ publikacji	Artykuł wstępny	Tiotropium Respimat increases the risk of mortality.	Thorax. 2013 Jan;68(1):5-7.
213.	Anthonisen 2007	Typ publikacji	Komentarz do badania	Tiotropium and the treatment of chronic obstructive pulmonary disease.	Can Respir J. 2007 Nov-Dec;14(8):460-2.
214.	Murphy 2014	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny	Turning a molecule into a medicine: the development of indacaterol as a novel once-daily bronchodilator treatment for patients with COPD.	Drugs. 2014 Sep;74(14):1635-57.
215.	Donohue 2003	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania Donohue 2002	Tolerance to bronchodilating effects of salmeterol in COPD.	Respir Med. 2003 Sep;97(9):1014-20.
216.	Beeh 2013	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania POET-COPD	Characterisation of exacerbation risk and exacerbator phenotypes in the POET-COPD trial.	Respir Res. 2013 Oct 29;14:116.
217.	Sethi 2017	Typ publikacji	Erratum do badania	Erratum: Erratum: Efficacy of Formoterol Fumarate Delivered by Metered Dose Inhaler Using Co-Suspension Delivery Technology Versus Foradil(R) Aerolizer(R) in Moderate-To-Severe COPD: A Randomized, Dose-Ranging Study.	Chronic Obstr Pulm Dis. 2017 Apr 15;4(3):258.
218.	Wise 2015	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania TIOSPIR	Safety and efficacy of tiotropium Respimat versus HandiHaler in patients naive to treatment with inhaled anticholinergics: a post hoc analysis of the TIOSPIR trial.	NPJ Prim Care Respir Med. 2015 Nov 5;25:15067.
219.	D'Urzo 2012	Typ publikacji	Critical appraisal	Four-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease.	Can Fam Physician. 2012 Aug;58(8):848-9.
220.	Wise 2013	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny	Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD.	N Engl J Med. 2013 Oct 17;369(16):1491-501.
221.	Pakhale 2003	Typ publikacji	Komentarz do badania	Combined salmeterol and fluticasone for COPD.	Lancet. 2003 May 10;361(9369):1652; author reply 1652-3.
222.	Hyde 2003	Typ publikacji	Komentarz do badania	Combined salmeterol and fluticasone for COPD.	Lancet. 2003 May 10;361(9369):1652; author reply 1652-3.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
223.	Vestbo 2004	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania TORCH	The TORCH (towards a revolution in COPD health) survival study protocol.	Eur Respir J. 2004 Aug;24(2):206-10.
224.	Kunz 2015	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania Lapperre 2009	Relapse in FEV1 Decline After Steroid Withdrawal in COPD.	Chest. 2015 Aug;148(2):389-396. doi: 10.1378/chest.14-3091.
225.	Suissa 2008	Typ publikacji	Praca poglądowa	Medications to modify lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease: some hopeful signs.	Am J Respir Crit Care Med. 2008 Aug 15;178(4):322-3.
226.	Marchand 2003	Typ publikacji	List do wydawcy	Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol.	Eur Respir J. 2003 Mar;21(3):559-60; author reply 560.
227.	Vestbo 2009	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania TORCH	Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD.	Thorax. 2009 Nov;64(11):939-43.
228.	Anzueto 2015	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania TIOSPIR	The Tiotropium Safety and Performance in Respimat(R) (TIOSPIR(R)) Trial: Spirometry Outcomes.	Respir Res. 2015 Sep 15;16:107.
229.	Crim 2009	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania TORCH	Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results.	Eur Respir J. 2009 Sep;34(3):641-7.
230.	Zhong 2016	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania TIOSPIR	TIOtropium Safety and Performance In Respimat((R)) (TIOSPIR(TM)): Analysis of Asian cohort of COPD patients.	Respirology. 2016 Nov;21(8):1397-1403.
231.	McDonough 2010	Typ publikacji	Komentarz do badania	TORCH study results: pharmacotherapy reduces lung function decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease.	Hosp Pract (1995). 2010 Apr;38(2):92-3.
232.	Beeh 2009	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania POET-COPD	Study design considerations in a large COPD trial comparing effects of tiotropium with salmeterol on exacerbations.	Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2009;4:119-25. Epub 2009 Apr 15.
233.	Anzueto 2015	Typ publikacji	List do wydawcy	Efficacy of an inhaled corticosteroid/long-acting beta2-agonist combination in symptomatic COPD patients in GOLD groups B and D.	Eur Respir J. 2015 Jul;46(1):255-8.
234.	Rhee 2017	Typ publikacji	Protokół do badania	Efficacy and safety of indacaterol/glycopyrronium fixed-dose combination in mild-to-moderate COPD patients symptomatic on tiotropium in Korea: study protocol for a randomized controlled trial.	Trials. 2017 Feb 22;18(1):80.
235.	Calverley 2010	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania TORCH	Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results.	Thorax. 2010 Aug;65(8):719-25.
236.	Ferguson 2009	Typ publikacji	Analiza w podgrupach badania TORCH	Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the TOWARDS a Revolution in COPD Health study.	Chest. 2009 Dec;136(6):1456-1465.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
237.	Bourbeau 2016	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania wykluczonego Lin 2017	Behaviour-change intervention in a multicentre, randomised, placebo-controlled COPD study: methodological considerations and implementation.	BMJ Open. 2016 Apr 4;6(4):e010109
238.	Jones 2011	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania TORCH	Health status in the TORCH study of COPD: treatment efficacy and other determinants of change.	Respir Res. 2011 May 31;12:71.
239.	Celli 2008	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania TORCH	Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study.	Am J Respir Crit Care Med. 2008 Aug 15;178(4):332-8.
240.	Vogelmeier 2015	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania POET-COPD	Tiotropium and Salmeterol in COPD Patients at Risk of Exacerbations: A Post Hoc Analysis from POET-COPD((R)).	Adv Ther. 2015 Jun;32(6):537-47.
241.	Tashkin 2011	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania Tashkin 2009	Combined treatment with formoterol and tiotropium is more efficacious than treatment with tiotropium alone in patients with chronic obstructive pulmonary disease, regardless of smoking status, inhaled corticosteroid use, baseline severity, or gender.	Pulm Pharmacol Ther. 2011 Feb;24(1):147-52.
242.	Buhl 2015	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania Singh 2015	Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4).	Eur Respir J. 2015 Apr;45(4):969-79.
243.	Ferguson 2016	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania Singh 2015	Efficacy and safety of tiotropium + olodaterol maintenance treatment in patients with COPD in the TONADO((R)) and OTEMTO((R)) studies: a subgroup analysis by age.	Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016 Oct 31;11:2701-2710.
244.	NA 2016	Typ publikacji	Erratum do badania	Erratum: Triple therapy with salmeterol/fluticasone propionate 50/250 plus tiotropium bromide improve lung function versus individual treatments in moderate-to-severe Japanese COPD patients: a randomized controlled trial - Evaluation of Airway sGaw after treatment with triPLE [Corrigendum].	Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016 May 17;11:1031-1033.
245.	Tashkin 2010	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny	Budesonide and formoterol in a single pressurized metered-dose inhaler for treatment of COPD.	Expert Rev Respir Med. 2010 Dec;4(6):703-14.
246.	Hanania 2017	Typ publikacji	Faza przedłużona wykluczonego badania Martinez 2017	Long-term safety and efficacy of glycopyrrolate/formoterol metered dose inhaler using novel Co-Suspension Delivery Technology in patients with chronic obstructive pulmonary disease.	Respir Med. 2017 May;126:105-115.
247.	Wedzicha 2014	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania FORWARD	Extrafine beclomethasone/formoterol in severe COPD patients with history of exacerbations.	Respir Med. 2014 Aug;108(8):1153-62.
248.	Brown 2007	Typ publikacji	List do wydawcy	Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone salmeterol for chronic obstructive pulmonary disease: possible confounding effect of treatment withdrawal?	Ann Intern Med. 2007 Dec 18;147(12):882.
249.	Maltais 2013	Typ publikacji	List do wydawcy	Effect of fluticasone propionate/salmeterol plus tiotropium versus tiotropium on walking endurance in COPD.	Eur Respir J. 2013 Aug;42(2):539-41.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
250.	NA 2009	Typ publikacji	Podsumowanie badania dla pacjentów	Summaries for patients. Effect of treatment with fluticasone with and without salmeterol on airway inflammation and lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial.	Ann Intern Med. 2009 Oct 20;151(8):121.
251.	Geisler LS 1988	-	Brak dostępu do publikacji	Bronchodilating effect of formoterol metered-dose aerosol in three different dosages.	Atemwegs- und lungenkrankheiten. 1988;14:S101-S104
252.	Serby 2002	-	Brak dostępu do publikacji	Tiotropium: 1-Yr studies versus placebo/ipratropium	European respiratory review. 2002;12:40-42
253.	Mirici A 2004	-	Brak dostępu do publikacji	Comparison of cost-effectiveness of bronchodilator drugs via inhaler or nebulizer route in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease	Turkish respiratory journal. 2004;5:169-174
254.	Rizzato G 2005	-	Brak dostępu do publikacji	COPD: immediate and sustained deterioration after withdrawal of fluticasone in patients under therapy with salmeterol + fluticasone.	Internista. 2005;13:225-230
255.	Ulubay G 2005	-	Brak dostępu do publikacji	Three Regimens of Inhaled Bronchodilators for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: comparison of Pulmonary Function and Cardiopulmonary Exercise Test Parameters	Turkish respiratory journal. 2005;6:89-94
256.	Kurotori Y 2016	-	Brak dostępu do publikacji	Safety and effectiveness of tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) post-marketing surveillances of tiotropium 18 mug dry powder inhaler and tiotropium 2.5 mug soft mist inhaler.	Therapeutic research. 2016;37:963-988
257.	Mitsunobu F. 2004	-	Brak dostępu do publikacji	The Treatment of COPD by Inhaled Corticosteroids: Comparison of Beclomethasone Dipropionate, Fluticasone Propionate and Budesonide	Japanese Journal of Chest Diseases. 2004;63:144-150

E.2. Etap II (Analiza efektywności rzeczywistej / Opracowań wtórnych)

Tabela 89.

Lista badań wykluczonych z analizy w etapie II (analiza efektywności rzeczywistej / Opracowań wtórnych)

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
1.	Ni 2017	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	Umeclidinium bromide versus placebo for people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;:

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
2.	Kew 2014	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis	Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014;:
3.	Tan 2016	Typ publikacji	Przegląd systematyczny oceniający skuteczność schematów trójlekowych (brak wyników)	Inhaled corticosteroids with combination inhaled long-acting beta2-agonists and long-acting muscarinic antagonists for chronic obstructive pulmonary disease	Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016;:
4.	Cazzola 2014	Typ publikacji	Praca poglądowa	Triple combinations in chronic obstructive pulmonary disease - Is three better than two?	Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2014;15:2475-2478
5.	Aaron 2014	Typ publikacji	Praca poglądowa	Management and prevention of exacerbations of COPD	BMJ (Online). 2014;349:
6.	De Soyza 2015	Typ publikacji	Praca poglądowa	Large trials, new knowledge: The changing face of COPD management	European Respiratory Journal. 2015;45:1692-1703
7.	Crisafulli 2016	Typ publikacji	Badanie RWD oceniające dysfunkcję małych dróg oddechowych u pacjentów COPD w zależności od stanu GOLD	Prevalence of Small-Airway Dysfunction among COPD Patients with Different GOLD Stages and Its Role in the Impact of Disease	Respiration. 2016;93:32-41
8.	Simeone 2017	Typ publikacji	Badanie oceniające skuteczność schematów trójlekowych bez wyszczególniania substancji	Initiation of triple therapy maintenance treatment among patients with COPD in the US	International Journal of COPD. 2017;12:73-83
9.	Zhu 2017	Typ publikacji	Przegląd systematyczny oceniający skuteczność schematów lekowych bez wyszczególniania substancji leczniczych	Discovering the relative efficacy of inhaled medications for chronic obstructive pulmonary disease: Multiple treatment comparisons	Cellular Physiology and Biochemistry. 2017;41:1532-1546
10.	Hanania 2017	Typ publikacji	Praca poglądowa	Safety of inhaled long-acting anti-muscarinic agents in COPD	Postgraduate Medicine. 2017;129:500-512
11.	Tashkin 2017	Typ publikacji	Praca poglądowa	Triple therapy for chronic obstructive pulmonary disease management: Are our expectations fulfilled?	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2017;196:402-404
12.	Singh 2017	Typ publikacji	Odpowiedź na artykuł	Triple therapy in chronic obstructive pulmonary disease	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2017;196:1082-1083
13.	Montuschi 2016	Typ publikacji	Praca poglądowa	Triple inhaled therapy for chronic obstructive pulmonary disease.	Drug Discov Today. 2016 Nov;21(11):1820-1827.
14.	Lal 2017	Typ publikacji	Praca poglądowa	Spotlight on fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol in COPD: design, development, and potential place in therapy.	Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016 Dec 30;12:135-140.

ANEKS F. KODY DO MODELI WYKORZYSTANYCH DO PRZEPROWADZENIA MTC

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted table content]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



I

[Redacted text]





ANEKS G. FORMULARZE DO OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH I EKSTRAKЦИИ DANYCH Z BADANIA

G.1. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane

Tabela 90.
Formularz do oceny Ryzyka Błędu Systematycznego (*Risk of Bias, RoB*) badań RCT zaproponowany przez Cochrane

Ocena w skali RoB dla randomizowanych badań klinicznych		
Kryterium - domena	Ocena autora przeglądu	Ocena
Proces randomizacji (błąd selekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwie najdokładniej metodę wykorzystaną do opracowania sekwencji przydziału chorych do grup tak, aby umożliwić ocenę jej skuteczności, to jest wygenerowania wyjściowo porównywalnych grup. (badania quasi-RCT muszą być ocenione jako „wysokiego ryzyka”)
Ukrycie kodu alokacji (błąd selekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwie najdokładniej metodę wykorzystaną do utajnienia informacji o przydziale chorych do grup tak, aby umożliwić ocenę możliwości przewidzenia przydziału chorych do grup przed lub w trakcie alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu (błąd wykonania)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać wszystkie metody wykorzystane do zaślepienia uczestników badania i badaczy co do badanego i stosowanego u chorych leczenia. Należy podać wszelkie informacje czy metoda zaślepienia była efektywna.
Zaślepienie osób oceniających wyniki (błąd detekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać wszystkie metody wykorzystane do zaślepienia osób oceniających wyniki co do stosowanego u chorych leczenia. Należy podać wszelkie informacje czy metoda zaślepienia była efektywna.
Niekompletność wyników (błąd utraty)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać w jakim stopniu dane dla każdego głównego punktu końcowego były kompletne oraz jak przedstawiały się wyłączenia chorych z badania z poszczególnych przyczyn.
Selektywne raportowanie wyników (błąd raportowania)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwość selektywnego raportowania wyników.
Inny rodzaj błędu (błąd nieuwzględniony powyżej)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać inne aspekty badania mogące być źródłem błędów.

Tabela 91.
Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane

Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB	
PROCES RANDOMIZACJI	
Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego procesu randomizacji.	
Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów selekcji.	W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób losowy wykorzystując kod randomizacji wygenerowany za pomocą metody opisanej jako:

Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB	
	<ul style="list-style-type: none"> • Tabela liczb losowych (<i>random number table</i>); • System komputerowy (<i>computer random number generator</i>); • Rzut monetą (<i>coin tossing</i>); • Tasowanie kart lub kopert (<i>shuffling cards or envelopes</i>); • Rzut kośćmi (<i>throwing dice</i>); • Losowanie, np. poprzez ciągnięcie słomek (<i>drawing of lots</i>); • Minimalizacja*. <p>*Minimalizacja przeprowadzona z pominięciem losowej selekcji jest poprawną metodą przydziału pacjentów do grup.</p>
Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów selekcji.	<p>W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób nielosowy, wykorzystując kod wygenerowany za pomocą metody opartej na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selekcji na podstawie parzystych lub nieparzystych dat urodzenia; • Selekcji na podstawie daty rejestracji; • Selekcji na podstawie numeru kartoteki. <p>Inne, rzadziej stosowane, metody obarczone wysokim ryzykiem błędów selekcji to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selekcja na podstawie oceny lekarza; • Selekcja na podstawie preferencji uczestnika; • Selekcja na podstawie wyników testów laboratoryjnych; • Selekcja na podstawie dostępności interwencji.
Kryteria określające nieznaną ryzyko błędów selekcji.	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji.
UKRYCIE KODU ALOKACJI	
Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego ukrycia kodu alokacji.	
Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów selekcji.	<p>Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci nie znają przydziału do grupy, poprzez zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Centralnego systemu alokacji (telefonicznie, internetowo, alokacja kontrolowana przez aptekę); • Ponumerowanych opakowań leków nieróżniących się wyglądem; • Ponumerowanych, nieprzeźroczystych i zabezpieczonych kopert.
Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów selekcji.	<p>Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci mogą poznać przydział do grupy. Podczas przydziału do grup zastosowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Otwarty system alokacji (np. listy kodów); • Koperty zawierające kod alokacji nie zostały odpowiednio zabezpieczone (np. koperty nie są ponumerowane, zabezpieczone lub są przeźroczyste); • System oparty na dacie urodzenia; • System oparty na numerze kartoteki; • Jakikolwiek inny proces niegwarantującym poufności procesu alokacji.
Kryteria określające nieznaną ryzyko błędów selekcji.	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji. Sytuacja taka ma miejsce w przypadku braku opisu szczegółów procesu alokacji (np. kody przydzielone za pomocą kopert, jednak brak informacji dotyczącej ich numerowania, nieprzeźroczystości i zabezpieczenia).
ZAŚLEPIENIE UCZESTNIKÓW I PERSONELU	
Błędy wykonania wynikające ze znajomości kodów alokacji przez uczestników badania i lekarzy.	
Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów wykonania.	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak lub niekompletne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie nie wpływa na wynik badania; • Podwójne zaślepienie przeprowadzone poprawnie, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.
Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów wykonania.	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie wpływa na wynik badania;

Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB	
	<ul style="list-style-type: none"> • Podwójne zaślepienie przeprowadzone niepoprawnie, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obarczony jest błędem wykonania.
Kryteria określające nieznanie ryzyko błędów wykonania.	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów wykonania; • W badaniu nie poruszono tematu wpływu podwójnego zaślepienia na wyniki.
ZAŚLEPIENIE OSÓB OCENIAJĄCYCH WYNIKI	
Błędy detekcji wynikające ze znajomości kodu alokacji przez osoby oceniające wyniki badań.	
	<p>Którekolwiek z poniższych:</p>
Kryteria określające niskie ryzyko błędów detekcji.	<ul style="list-style-type: none"> • Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie osoby oceniającej wyniki w przypadku, gdy zaślepienie nie wpływa na wynik badania; • Poprawne zaślepienie osób oceniających wyniki badań, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.
	<p>Którekolwiek z poniższych:</p>
Kryteria określające wysokie ryzyko błędów detekcji.	<ul style="list-style-type: none"> • Brak zaślepienia osób oceniających wyniki w przypadku, gdy zaślepienie wpływa na wynik badania; • Zaślepienie osób oceniających wyniki badań przeprowadzone w sposób niepoprawny, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obarczony jest błędem detekcji.
	<p>Którekolwiek z poniższych:</p>
Kryteria określające nieznanie ryzyko błędów detekcji.	<ul style="list-style-type: none"> • Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów detekcji; • W badaniu nie poruszono tematu zaślepienia osób oceniających wyniki.
NIEKOMPLETNOŚĆ WYNIKÓW WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	
Błąd z utraty wynikający z niekompletności danych włączonych do analizy.	
	<p>Którekolwiek z poniższych:</p>
Kryteria określające niskie ryzyko błędów utraty.	<ul style="list-style-type: none"> • Brak utraty z badania; • Przyczyny utraty z badania nie są związane z ocenianym wynikiem; • Utrata z badania rozłożona jest w sposób równomierny w analizowanych grupach, przyczyny utraty z badania są podobne; • W przypadku dychotomicznych punktów końcowych odsetek brakujących wyników jest niewielki w porównaniu z obserwowanym ryzykiem zdarzeń i nie wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji; • W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników nie wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji; • Imputacja przeprowadzona przy użyciu poprawnych metod.
	<p>Którekolwiek z poniższych:</p>
Kryteria określające wysokie ryzyko błędów utraty.	<ul style="list-style-type: none"> • Przyczyny utraty z badania mogą być związane z ocenianym wynikiem (nierównomierna utrata w grupach badanych, nierównomierny rozkład przyczyny utraty w grupach badanych); • W przypadku dychotomicznych punktów końcowych brakujące wyniki wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji; • W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji; • W analizie „as treated” zastosowana interwencja jest przeprowadzona z odstępstwami w stosunku do interwencji przypisanej podczas randomizacji; • Potencjalnie błędne przeprowadzenie imputacji.
	<p>Którekolwiek z poniższych:</p>
Kryteria określające nieznanie ryzyko błędów utraty.	<ul style="list-style-type: none"> • Brak dostatecznych informacji dotyczących utraty lub wykluczenia z badania by określić ryzyko błędów utraty (brak informacji na temat liczby randomizowanych pacjentów, brak informacji na temat przyczyn utraty z badania); • W badaniu nie poruszono tematu wpływu niekompletności danych na oceniany wynik.
RAPORTOWANIE WYNIKÓW	
Błędy raportowania wynikające z wybiórczego sposobu opisywania i przedstawiania wyników.	

Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB	
Kryteria określające niskie ryzyko błędów raportowania.	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dostępny protokół badania wymienia pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe istotne z punktu widzenia analizy. Wyniki prezentowane są w sposób z góry założony w protokole; • Pomimo, iż protokół badania jest niedostępny wyniki wszystkich istotnych punktów końcowych są dostępne w raporcie z badania.
Kryteria określające wysokie ryzyko błędów raportowania.	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Raport nie zawiera wyników wszystkich pierwszorzędowych punktów końcowych; • Wyniki jednego lub więcej pierwszorzędowych punktów końcowych podawane są w podzbiorach danych, lub przy użyciu miar i metod niesprecyzowanych w protokole; • Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych nie został z góry sprecyzowany w protokole. Nie dotyczy to uzasadnionych przypadków np. oceny nieprzewidzianych działań niepożądanych; • Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych podany jest w sposób niekompletny, przez co nie można wykorzystać go w meta-analizie; • Wyniki istotnych punktów końcowych oczekiwanych z perspektywy podejmowanej tematyki nie są zawarte w raporcie z badań.
Kryteria określające nieznanie ryzyko błędów raportowania.	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć badanie do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów raportowania. Sytuacja ta dotyczy większości badań.
INNE RODZAJE OGRANICZEŃ BADAŃ Błędy nieuwzględnione powyżej.	
Kryteria określające niskie ryzyko błędów.	Badanie wydaje się być pozbawione innych błędów.
Kryteria określające wysokie ryzyko błędów.	<p>Istnieje przynajmniej jeden czynnik wskazujący istnienie błędów, np.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potencjalne źródła błędów wynikające ze sposobu zaprojektowania badań; • Potencjalne ryzyko sfałszowania badań; • Inne.
Kryteria określające nieznanie ryzyko błędów.	<p>Istnieje prawdopodobieństwo błędów, jednak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak dostatecznych informacji pozwalających ocenić wagę istniejących błędów; • Brak przesłanek lub dowodów świadczących o tym, że zidentyfikowany problem prowadzi do błędów.

G.2. Formularze do ekstrakcji danych z badania

Tabela 92.
Formularz do ekstrakcji charakterystyk

Nazwa badania (rok) / AKRONIM
Opis + cel
Najważniejsze kryteria włączenia
1)
Najważniejsze kryteria wykluczenia
1)
Oceniane punkty końcowe
I-rzędowy PK: Pozostałe PK: Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa:

Nazwa badania (rok) / AKRONIM		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	Interwencja	Komparator
Liczba pacjentów		
Wiek w latach, średnia (SD)		
Odsetek mężczyzn [%]		
FEV1, średnia (SD) [l] ^b		
FEV1, średnia (SD) [% w.n.] ^b		
Ocena objawów w skali CAT [pkt], średnia (SD)		
Ocena jakości życia w skali SGRQ [%] – wynik ogólny, średnia (SD) ^b		
Ocena nasilenia w skali EXACT [pkt] – wynik ogólny, średnia (SD) ^b		
Próba rozkurczowa, średnia [%]		
Ograniczenie przepływu powietrza wg GOLD [%]	Łagodne	
	Umiarkowane	
	Ciężkie	
	Bardzo ciężkie	
Odsetek pacjentów z ≥1 zaostreniem POChP [%]	Bez względu na nasilenie	
	Ciężki lub umiarkowany	
Dotychczasowe leczenie POChP [% pacjentów]*	ICS + LABA + LAMA	
	ICS + LABA	
	LAMA + LABA	
Status palacza [% pacjentów]	Obecny	
	Były	
Interwencja i komparator		
Schemat badania	Interwencja	Komparator
Dawka dobowo dostarczana (uwalniana) [µg]		
Schemat dawkowania [µg]		
Typ inhalatora		
Użycie spejsera		
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: Leczenie dodatkowe:	
Okres interwencji [tyg.]		
Okres obserwacji [tyg.]		

Nazwa badania (rok) / AKRONIM	
Metodyka	
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	
Testowana hipoteza wyjściowa	
Randomizacja	
Ukrycie kodu alokacji	
Zaślepienie	Pacjenci i lekarze: Osoby oceniające wyniki:
Utrata z badania, n (%)	Przerwanie terapii: Utrata z badania:
Metoda analizy wyników	
Lokalizacja badania	
Sponsor badania	
Komentarz	

Tabela 93.
Formularz do ekstrakcji danych dichotomicznych

Badanie/Punkt końcowy	OI [tyg.]	Interwencja	Kontrola	Porównanie		p/TH ^a
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	

a) Wartości p dla porównania dwóch interwencji raportowane przez autorów badania. W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności.

Tabela 94.
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie/Punkt końcowy	OI [tyg.]	Interwencja		Kontrola		Porównanie	p/TH ^a
		N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]	MD [95% CI]	

a) Wartości p dla porównania dwóch interwencji raportowane przez autorów badania. W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności.

Tabela 95.
Formularz do ekstrakcji danych opisujących częstotliwość zdarzeń

Badanie/Punkt końcowy	OI [tyg.]	Interwencja		Kontrola		Porównanie	p/TH ^a
		N	AER	N	AER	Rate Ratio [95% CI]	

a) Wartości p dla porównania dwóch interwencji raportowane przez autorów badania. W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności.

Tabela 96.
Formularz do ekstrakcji danych opisujących czas do wystąpienia zdarzenia

Badanie/Punkt końcowy	OI [tyg.]	Interwencja		Kontrola		Porównanie	p/TH ^a
		N	% [95% CI]	N	% [95% CI]	HR [95%CI]	

a) Wartości p dla porównania dwóch interwencji raportowane przez autorów badania. W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności.



[REDACTED]



[Redacted text block]



[Redacted text block]



[REDACTED]



[REDACTED]



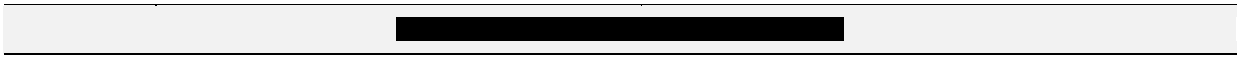
[REDACTED]



[REDACTED]



[REDACTED]



[REDACTED]



[REDACTED]



[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]



[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

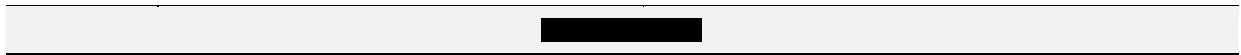
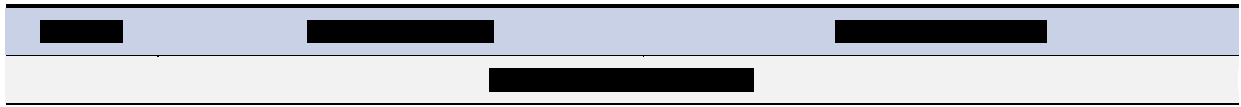
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]





[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]





[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]

[Redacted text block]

--	--	--

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[REDACTED]



<p data-bbox="199 1164 311 1198">-</p>	



[Redacted text block]

[Large redacted text block]



[Redacted text block]