

## ANALIZA KLINICZNA

Wersja 2.00



### **ENERZAIR® BREEZHALER® W LECZENIU ASTMY OSKRZELOWEJ**



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

# Spis treści

<b>INDEKS SKRÓTÓW</b> .....	<b>5</b>
<b>STRESZCZENIE</b> .....	<b>9</b>
<b>1. WSTĘP</b> .....	<b>12</b>
1.1. Cel analizy klinicznej .....	12
1.2. Definicja problemu decyzyjnego .....	12
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY</b> .....	<b>13</b>
<b>3. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ</b> .....	<b>14</b>
3.1. Schemat przeprowadzania analizy .....	14
3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	14
3.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	15
3.3.1. Przeszukane źródła informacji medycznej .....	15
3.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji.....	16
3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań .....	16
3.5. Ekstrakcja danych .....	17
3.6. Analiza statystyczna.....	17
<b>4. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ</b> .....	<b>19</b>
<b>5. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH</b> .....	<b>21</b>
<b>6. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA PORÓWNANIA BEZPOŚREDNIEGO MF/IND/GLY vs FP/SAL+TIO (BADANIE ARGON)</b> .....	<b>26</b>
6.1. Czynność płuc.....	26
6.2. Kontrola objawów astmy .....	27
6.2.1. Kontrola astmy mierzona kwestionariuszem ACQ-7 .....	27
6.2.2. Zaostrzenia .....	27
6.3. Jakość życia.....	28
6.4. Bezpieczeństwo .....	29
<b>7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA PORÓWNANIA BEZPOŚREDNIEGO MF/IND/GLY vs FP/SAL (BADANIE IRIDIUM)</b> .....	<b>30</b>
7.1. Czynność płuc.....	30
7.2. Kontrola objawów astmy .....	32

7.2.1.	Kontrola astmy mierzona kwestionariuszem ACQ-7 .....	32
7.2.2.	Zaostrzenia .....	32
7.2.3.	Pozostałe parametry kontroli objawów choroby .....	34
7.3.	Jakość życia .....	34
7.4.	Bezpieczeństwo .....	35
<b>8.</b>	<b>POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA .....</b>	<b>37</b>
8.1.	Alerty bezpieczeństwa .....	37
8.2.	Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych .....	39
<b>9.</b>	<b>WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH .....</b>	<b>41</b>
<b>10.</b>	<b>WNIOSKI KOŃCOWE .....</b>	<b>42</b>
<b>11.</b>	<b>OGRANICZENIA.....</b>	<b>43</b>
<b>12.</b>	<b>DYSKUSJA .....</b>	<b>44</b>
<b>13.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>47</b>
<b>14.</b>	<b>SPIS TABEL I RYSUNKÓW .....</b>	<b>50</b>
<b>ANEKS A.</b>	<b>STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ .....</b>	<b>52</b>
A.1.	Strategie wyszukiwania dla MF/IND/GLY .....	52
<b>ANEKS B.</b>	<b>CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>55</b>
B.1.	Badania dla MF/IND/GLY.....	55
B.2.	Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (RoB2).....	59
<b>ANEKS C.</b>	<b>BADANIA WYKLUCZONE .....</b>	<b>66</b>
<b>ANEKS D.</b>	<b>DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH.....</b>	<b>68</b>
<b>ANEKS E.</b>	<b>FORMULARZE DO OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH.....</b>	<b>71</b>
E.1.	Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (RoB2).....	71
E.2.	Formularze do ekstrakcji danych z badania.....	75

## Indeks skrótów

<b>ACQ</b>	Kwestionariusz do oceny kontroli objawów astmy ( <i>Asthma Control Questionnaire</i> )
<b>AE</b>	Zdarzenie niepożądane ( <i>Adverse event</i> )
<b>ADR</b>	Działanie niepożądane leku ( <i>Adverse drug reaction</i> )
<b>AER</b>	Średnia roczna częstość zaostrzeń ( <i>Annual exacerbation rate</i> )
<b>AOTMIT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AQLQ-S</b>	Ustandaryzowany kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów z astmą ( <i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i> )
<b>BID</b>	Dwa razy na dobę ( <i>fac. Bis in die</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności ( <i>Confidence interval</i> )
<b>DPI</b>	Inhalator suchego proszku ( <i>Dry powder inhaler</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>FAS</b>	Analiza wyników FAS ( <i>Full set analysis</i> )
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>FEF</b>	Natężony przepływ wydechowy ( <i>Forced expiratory flow</i> )
<b>FEV1</b>	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa ( <i>Forced expiratory volume in 1 second</i> )
<b>FP</b>	Flutikazonu propionian
<b>FU</b>	Okres dodatkowej obserwacji w badaniu ( <i>Follow-up</i> )
<b>FVC</b>	Natężona pojemność życiowa ( <i>Forced vital capacity</i> )

<b>GLY</b>	Glikopironium ( <i>Glycopyrrolate</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health technology assessment</i> )
<b>HR</b>	Hazard względny ( <i>Hazard ratio</i> )
<b>ICS</b>	Wziewne kortykosteroidy ( <i>Inhaled corticosteroids</i> )
<b>IND</b>	Indakaterol
<b>IRT</b>	Technologia interaktywnej odpowiedzi ( <i>Interactive response technology</i> )
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention to treat</i> )
<b>LABA</b>	Długodziałający $\beta$ 2-agonista ( <i>Long-acting <math>\beta</math>2-agonist</i> )
<b>LAMA</b>	Długodziałający antagonist receptorów muskarynowych ( <i>Long-acting muscarinic antagonist</i> )
<b>LSM</b>	Średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów ( <i>Least squares mean</i> )
<b>MCID</b>	Minimalna różnica istotna klinicznie ( <i>Minimal clinically important difference</i> )
<b>MD</b>	Średnia różnica ( <i>Mean difference</i> )
<b>MDLI</b>	Inhalator płynowy dozujący ( <i>Metred dose liquid inhaler</i> )
<b>MF</b>	Mometazonu furoinian
<b>mITT</b>	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Modified intention to treat</i> )
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
<b>N</b>	Liczebność grupy
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie ( <i>Number needed to harm</i> )
<b>NNT</b>	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> )
<b>OD</b>	Raz dziennie ( <i>Once daily</i> )

<b>OI</b>	Okres interwencji
<b>OR</b>	Iloraz szans ( <i>Odds ratio</i> )
<b>p</b>	Prawdopodobieństwo ( <i>Probability</i> )
<b>PEF</b>	Szczytowy przepływ wydechowy ( <i>Peak expiratory flow</i> )
<b>PICO</b>	Akronim populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe ( <i>Population, intervention, comparator, outcomes</i> )
<b>po</b>	Doustnie ( <i>łac. Per os</i> )
<b>PP</b>	Analiza zgodna z protokołem ( <i>Per protocol</i> )
<b>RCT</b>	Badanie randomizowane ( <i>Randomised controlled trial</i> )
<b>RD</b>	Różnica ryzyka ( <i>Risk difference</i> )
<b>RI</b>	Okres <i>run-in</i> badania ( <i>Run-in</i> )
<b>RoB</b>	Ocena ryzyka błędu systematycznego ( <i>Risk of bias</i> )
<b>RWD</b>	Badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej ( <i>Real-world data</i> )
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenie niepożądane ( <i>Serious adverse event</i> )
<b>SAL</b>	Salmeterol
<b>SAS</b>	Analiza wyników SAS ( <i>Safety analysis set</i> )
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe ( <i>Standard deviation</i> )
<b>SE</b>	Błąd standardowy ( <i>Standard error</i> )
<b>SGRQ</b>	Kwestionariusz do oceny jakości życia Szpitala św. Jerzego ( <i>St. George's respiratory questionnaire</i> )
<b>t-FEV1</b>	Zmiana FEV1 względem wartości wyjściowej ( <i>Trough FEV1</i> )
<b>TIO</b>	Tiotropium
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych

**WHO** Światowa Organizacja Zdrowia  
(*World Health Organization*)

**w.n.** Wartość należna

**Tabela 1.**  
**Indeks skrótów dla leków i schematów leczenia**

Grupa	Substancja czynna
<b>ICS</b> <b>glikokortykosteroidy wziewne (<i>inhaled corticosteroids</i>)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FF – flutikazonu furoinian</li> <li>• FP – flutikazonu propionian</li> <li>• BDP – beklometazon</li> <li>• BUD – budezonid</li> <li>• MF – mometazonu furoinian</li> <li>• CIC - cyklezonid</li> </ul>
<b>LABA</b> <b>długodziałający β2-agonista/beta-2 mimetyk (<i>long-acting β2 agonist</i>)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SAL – salmeterol</li> <li>• FORM – formoterol</li> <li>• IND – indakaterol</li> <li>• VI – wilanterol</li> <li>• OLO – olodaterol</li> </ul>
<b>LAMA</b> <b>długodziałający antagonist receptorów muskarynowych (<i>long-acting muscarinic antagonist</i>)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TIO – tiotropium</li> <li>• UMEC – umeklidinium</li> <li>• GLY – glikopironium</li> <li>• BAKL – bromek aktydyny</li> </ul>
<b>ICS/LABA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>MF/IND – mometazonu furoinian i indakaterol</b></li> <li>• FP/SAL – flutikazonu propionian i salmeterol</li> <li>• FF/VI – flutikazonu furoinian i wilanterol</li> <li>• FP/FORM – flutikazonu propionian i formoterol</li> <li>• BUD/FORM – budezonid i formoterol</li> <li>• BDP/FORM – beklometazon i formoterol</li> <li>• BUD/SAL – budezonid i salmeterol</li> </ul>
<b>LAMA/LABA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• UMEC/VI – umeklidinium i wilanterol</li> <li>• IND/GLY – indakaterol i glikopironium</li> <li>• TIO/OLO – tiotropium i olodaterol</li> <li>• BAKL/FORM – bromek aktydyny i formoterol</li> </ul>
<b>ICS/LABA/LAMA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>MF/IND/GLY – mometazonu furoinian, indakaterol i glikopironium</b></li> <li>• FF/VI/UMEC – flutikazonu furoinian, wilanterol i umeklidinium</li> <li>• BDP/FORM/GLY – beklometazon, formoterol i glikopironium</li> </ul>

Kolorem zielonym oznaczono nowozarejestrowane cząsteczki w leczeniu astmy oskrzelowej, tj. MF/IND (Ateectura® Breezhaler®) oraz MF/IND/GLY (Enerzair® Breezhaler®)

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 produktu leczniczego Enerzair® Breezhaler® (mometazonu fuoroinan/indakaterol/glikopironium, MF/IND/GLY) w podtrzymującym leczeniu astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym  $\beta$ 2-mimetykiem (LABA, *long acting  $\beta$ 2-agonists*) i kortykosteroidem wziewnym (ICS, *inhaled corticosteroids*) podawanym w dużych dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku.

## ■ Metodyka

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.

W ramach niniejszej analizy klinicznej przeprowadzono przeszukanie kluczowych baz informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library) oraz innych źródeł w celu identyfikacji odpowiednich doniesień naukowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo MF/IND/GLY.

## ■ Badania kliniczne włączone do analizy klinicznej

W wyniku przeglądu systematycznego literatury odnaleziono 2 badania randomizowane, ukierunkowane na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa MF/IND/GLY w dawce 160/150/50  $\mu$ g/dobę względem FP/SAL + TIO w dawce 1000/100 + 5  $\mu$ g/dobę (ARGON) oraz względem FP/SAL w dawce 1000/100  $\mu$ g/dobę (IRIDIUM).

## ■ Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### **Porównanie bezpośrednie MF/IND/GLY vs FP/SAL + TIO**

W badaniu ARGON potwierdzono, iż wnioskowana interwencja MF/IND/GLY jest terapią nie gorszą od FP/SAL + TIO w odniesieniu do I-rzędowego punktu końcowego, tj. jakości życia mierzonej kwestionariuszem AQLQ-S w 24 tyg. (MD = 0,073 [-0,027; NR],  $p < 0,001$ ). Również częstość występowania zaostrzeń, w tym umiarkowanych i ciężkich była porównywalna pomiędzy ocenianymi interwencjami.

Wyniki badania ARGON w zakresie pozostałych punktów końcowych wskazują, że stosowanie wnioskowanej interwencji może wiązać się z istotnymi korzyściami w porównaniu ze stosowaniem FP/SAL + TIO w zakresie:

- poprawy wartości parametrów spirometrycznych, w tym:
  - t-FEV1 w 24 tyg.: MD = 96 [46; 146],  $p < 0,001$ ,
  - porannego PEF w 17–24 tyg.: MD = 9,56 [2,83; 16,29],  $p = 0,005$ ,
  - wieczornego PEF w 17–24 tyg.: MD = 9,15 [2,57; 15,72],  $p = 0,006$ ,
  - FVC w 24 tyg.: MD = 95 [41; 148],  $p < 0,001$ ,

- FEF25-75% w 24 tyg.: MD = 89 [19; 159], p = 0,13;
- zmniejszenia częstości zaostrzeń umiarkowanych: *rate ratio*: 0,57 [0,33; 0,98], p = 0,042;
- kontroli astmy mierzonej kwestionariuszem ACQ-7 w 24 tyg.: MD = -0,124 [-0,216; -0,032], p = 0,004;
- poprawy jakości życia mierzonej kwestionariuszem SGRQ w 24 tyg.: MD = -2,00 [-3,90; -0,09], p = 0,040;
- szanse uzyskania minimalnie istotnej klinicznie poprawy jakości życia mierzonej kwestionariuszem AQLQ-S w 24 tyg.: OR = 1,33 [1,03; 1,70], p = 0,013.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie ogólnego profilu bezpieczeństwa pomiędzy ocenianymi interwencjami, w tym w szczególności w zakresie AE ogółem (52% vs 52%), AE związanych z leczeniem (5% vs 4%) czy SAE ogółem (4% vs 4%) oraz AE prowadzących do zaprzestania terapii (1% vs 1%). Nie stwierdzono także istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka występowania szczegółowych zdarzeń niepożądanych.

#### **Porównanie bezpośrednie MF/IND/GLY vs FP/SAL**

Wyniki badania IRIDIUM wskazują, że stosowanie MF/IND/GLY w porównaniu do FP/SAL przyczynia się do istotnej statystycznie:

- poprawy wartości parametrów spirometrycznych, w tym:
  - t-FEV1 w 26 tyg.: MD = 119 [85; 154], p < 0,001 i 52 tyg.: MD = 145 [111; 180]. p < 0,001,
  - porannego PEF w 26 tyg.: MD = 35,3 [30,2; 40,3], p < 0,001 i 52 tyg.: MD = 34,8 [29,5; 40,1], p < 0,001,
  - wieczornego PEF w 26 tyg.: MD = 29,1 [24,2; 34,1], p < 0,001 i 52 tyg.: MD = 29,5 [24,2; 34,7], p < 0,001,
  - FVC w 26 tyg.: MD = 112 [65; 158], p < 0,001 i 52 tyg.: MD = 136 [89; 183], p < 0,001,
  - FEF25-75% w 26 tyg.: MD = 117 [67; 167], p < 0,001 i 52 tyg.: MD = 147 [97; 198], p < 0,001;
- poprawy kontroli astmy mierzonej kwestionariuszem ACQ-7 w 26 tyg.: MD = -0,086 [-0,165; -0,006], p = 0,034;
- zwiększenia częstości uzyskiwania przez pacjentów minimalnie istotnej klinicznie poprawy kontroli astmy mierzonej kwestionariuszem ACQ-7 w 52 tyg.: OR = 1,41 [1,06; 1,86], NNT = 17 [10; 102], p = 0,017;
- zmniejszenia średniej rocznej częstości zaostrzeń ogółem: *rate ratio* = 0,60 [0,50; 0,72], p < 0,001, w tym zaostrzeń ciężkich: *rate ratio* = 0,58 [0,45; 0,73], p < 0,01;
- zmniejszenia odsetka pacjentów w 52 tyg. z zaostrzeniami ogółem: OR = 0,66 [0,52; 0,83], NNT = 10 [7; 21], w tym także z zaostrzeniami ciężkimi: OR = 0,66 [0,51; 0,85], NNT = 13 [8; 33]
- wydłużenia czasu do pierwszego zaostrzenia ogółem: HR = 0,71 [0,60; 0,84], p < 0,001 oraz ciężkiego zaostrzenia: HR = 0,68 [0,54; 0,85], p < 0,001,;
- skrócenia czasu trwania zaostrzenia ogółem: MD = -5,8 dnia [-8,44; -3,16], p < 0,001 oraz ciężkiego zaostrzenia: MD = -3,0 dnia [-4,56; -1,44], p < 0,001,
- zmniejszenia dawki doustnych kortykosteroidów zużytych do leczenia zaostrzeń w 52 tyg. leczenia: MD = -32,6 [-53,5; -11,85];
- zwiększenia odsetka dni wolnych od objawów w ciągu dnia w 52 tyg. leczenia: MD = 3,7 [0,2; 7,2], p = 0,036.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie profilu bezpieczeństwa pomiędzy ocenianymi interwencjami, w tym w szczególności w zakresie AE ogółem (74% vs 79%), AE związanych z leczeniem (8% vs 8%) czy SAE ogółem (7% vs 6%) oraz AE prowadzących do zaprzestania terapii (2% vs 3%). Nie stwierdzono także istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka występowania szczegółowych zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem zaostrzeń astmy, infekcji górnych dróg oddechowych, w tym także pochodzenia wirusowego, które występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie MF/IND/GLY aniżeli w grupie FP/SAL.

## ■ Wnioski końcowe

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują, iż wnioskowana interwencja MF/IND/GLY (Enerzair® Breezhaler®) to opcja terapeutyczna o wyższej skuteczności niż terapia dwuskładnikowa zawierająca wysokie dawki ICS/LABA pod względem poprawy parametrów spirometrycznych, kontroli objawów choroby i redukcji ryzyka zaostrzeń. Ponadto, w porównaniu do terapii trójlekowej (FP/SAL + TIO) potwierdzono jej nie gorszą skuteczność pod względem jakości życia, przy porównywalnym wpływie na redukcję zaostrzeń oraz większej poprawie w zakresie parametrów spirometrycznych i kontroli objawów astmy.

Dodatkowo, zamknięcie terapii w jednym inhalatorze oraz prosty schemat dawkowania (jedna inhalacja na dobę) w praktyce klinicznej może zwiększać skłonność pacjentów do stosowania się do zaleceń lekarzy, poprawiając tym samym efekty terapii.

# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Enerzair® Breezhaler® (mometazonu furoininan/indakaterol/glikopironium, MF/IND/GLY) w podtrzymującym leczeniu astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym  $\beta_2$ -mimetykiem (LABA, *long acting  $\beta_2$ -agonists*) i kortykosteroidem wziewnym (ICS, *inhaled corticosteroids*) podawanym w dużych dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku.

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, punkty końcowe). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 2).

Tabela 2.  
Szczegółowy zakres analizy klinicznej – schemat PICO

Obszar	Definicja
<b>Populacja</b>	Dorośli, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym $\beta_2$ -mimetykiem i kortykosteroidem wziewnym podawanym w dużych dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku.
<b>Interwencja</b>	<b>Enerzair® Breezhaler®</b> (MF/IND/GLY) w dawce 160/150/50 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ .
<b>Komparator</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>flutikazonu propionian/salmeterol + tiotropium</b> (FP/SAL + TIO) w dawce 1000/100 <math>\mu\text{g}/\text{dobę}</math> + 5 <math>\mu\text{g}/\text{dobę}</math></li> <li>• <b>flutikazonu propionian/salmeterol</b> (FP/SAL) w dawce 1000/100 <math>\mu\text{g}/\text{dobę}</math></li> </ul>
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>czynność płuc</b> (parametry spirometryczne), w tym: FEV1, poranny/wieczorny PEF, FVC, FEF25-75%;</li> <li>• <b>kontrola objawów astmy</b>, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ kontrola astmy mierzona kwestionariuszem ACQ-7 i ACQ-5,</li> <li>○ zaostrzenia, w tym: łagodne, umiarkowane, ciężkie, wymagające hospitalizacji oraz zaprzestanie terapii z powodu zaostrzeń,</li> <li>○ terapie ratunkowe,</li> <li>○ nasilenie objawów;</li> </ul> </li> <li>• <b>jakość życia</b> mierzona kwestionariuszem AQLQ-S i SGRQ</li> </ul>
	<p><b>Analiza skuteczności</b></p> <p><b>Analiza bezpieczeństwa</b></p>

## 2. Problem zdrowotny

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

## 3. Metodyka analizy klinicznej

### 3.1. Schemat przeprowadzania analizy

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

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

### 3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego dokonano przeszukania źródeł informacji medycznej.

Do analizy klinicznej włączano badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora i metodyki oraz uwzględniające co najmniej jeden z wymienionych punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 3).

**Tabela 3.**  
Kryteria włączenia i wykluczenia do/z analizy klinicznej

Obszar	Szczegóły
<b>Kryteria włączenia</b>	
<b>Populacja</b>	Dorośli, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyn ku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym $\beta$ 2-mimetykiem i kortykosteroidem wziewnym podawanym w dużych dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku.
<b>Interwencja</b>	<b>Enerzair® Breezhaler®</b> (MF/IND/GLY) w dawce 160/150/50 $\mu$ g/dobę.
<b>Komparator</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>flutikazonu propionian/salmeterol + tiotropium</b> (FP/SAL + TIO) w dawce 1000/100 <math>\mu</math>g/dobę + 5 <math>\mu</math>g/dobę</li> <li>• <b>flutikazonu propionian/salmeterol</b> (FP/SAL) w dawce 1000/100 <math>\mu</math>g/dobę</li> </ul>
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>czynność płuc</b> (parametry spirometryczne), w tym: FEV1, poranny/wieczorny PEF, FVC, FEF25-75%;</li> <li>• <b>kontrola objawów astmy</b>, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ kontrola astmy mierzona kwestionariuszem ACQ-7 i ACQ-5,</li> <li>○ zaostrzenia, w tym: łagodne, umiarkowane, ciężkie, wymagające hospitalizacji oraz zaprzestanie terapii z powodu zaostrzeń,</li> <li>○ terapie ratunkowe,</li> <li>○ nasilenie objawów;</li> </ul> </li> <li>• <b>jakość życia</b> mierzona kwestionariuszem AQLQ-S i SGRQ;</li> </ul>

Obszar	Szczegóły
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>bezpieczeństwo:</b> AE/SAE ogółem, AE związane z leczeniem, AE prowadzące do zaprzestania terapii, zgony, szczegółowe AE istotne z punktu widzenia profilu bezpieczeństwa</li> </ul>
<b>Metodyka</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania randomizowane (RCT) z zaślepieniem lub bez zaślepienia w układzie równoległym,</li> <li>• Badania z okresem interwencji <math>\geq 12</math> tyg.,</li> <li>• Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,</li> <li>• Badania pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD) oraz przeglądy systematyczne bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję z komparatorami.</li> </ul> <p><i>W przypadku braku zidentyfikowania badań typu RWD dla wnioskowanej interwencji, odstępowano od poszukiwania dowodów naukowych dla komparatorów z tego poziomu wiarygodności.</i></p>
Kryteria wykluczenia	
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania opublikowane wyłącznie w formie abstraktu/posteru</li> <li>• Badania, w których ocenianą interwencję stosowano przy użyciu innego inhalatora niż Breezhaler®</li> </ul>

### 3.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie doniesień naukowych 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 metodykę przeprowadzania analizy i syntezy danych.

Przeszukanie w elektronicznych bazach informacji medycznej przeprowadzono z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających analizowanej populacji oraz interwencji. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, które wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. Nie stosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmujące wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa.

Przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię zostało przeprowadzone przez jednego analityka (MMo). Poprawność przeprowadzonych wyszukiwań (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została zweryfikowana przez drugiego analityka (AST). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 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.

W celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych i wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA) w ramach przeszukania dla ocenianej interwencji uwzględniono następujące źródła informacji medycznej:

- 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 producentów (Novartis),
- Strony agencji regulatorowych (*European Medicines Agency*).

### 3.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja badań dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (MMo, JK). Na poziomie tytułów i abstraktów (etap I) do dalszego etapu kwalifikowano wszystkie doniesienia, które zostały uznane za przydatne przez przynajmniej jednego z analityków. W trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego analityka (AST). Stopień zgodności pomiędzy analitykami w etapie II wynosił 100%.

## 3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, *Risk of Bias 2*) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (ver. 6.0) [4]. Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych),
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników.



Ryzyko błędu systematycznego w każdym z obszarów oceniane jest za pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i pozostałej dokumentacji zgromadzonej w ramach przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem problematyki ocenianego problemu zdrowotnego. Ryzyko błędu systematycznego przyjmuje jedną z trzech wartości: niskie, wysokie lub niejasne (pewne zastrzeżenia). Ostateczna ocena dotycząca wiarygodności metodologicznej całego ocenianego badania uzależniona jest od poszczególnych ocen uzyskanych w każdej z domen, przy założeniu, że najslabiej oceniona domena determinuje ocenę całościową [5].

Ocenę ryzyka błędu systematycznego włączonych do analizy badań dokonało niezależnie dwóch analityków (MMo, KC). W przypadku niezgodności opinii ostateczną ocenę uzgadniano, dążąc do konsensusu. Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. Aneks E).

Niezależnie od oceny ryzyka błędu systematycznego, każde badanie scharakteryzowano również pod względem:

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

### 3.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcję danych z włączonych badań przeprowadził jeden analityk (KC) według opracowywanych formularzy, których wzór zamieszczono w Aneksie (Rozdz. E.2). Poprawność ekstrakcji została sprawdzona przez innego analityka (MMo). W razie niezgodności wyników uzyskanych przez poszczególnych analityków, rozbieżności wyjaśniano na drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (AST).

W pierwszej kolejności ekstrahowano najbardziej precyzyjne dane pochodzące z publikacji głównych i raportów z badań klinicznych, w dalszej kolejności z innych publikacji (np. materiałów konferencyjnych). W przypadku dostępności kilku źródeł dla tego samego punktu końcowego, dane ekstrahowano z publikacji najbardziej kompletnej pod względem raportowanego wyniku.

### 3.6. Analiza statystyczna

Wyniki porównań bezpośrednich dla zmiennych dychotomicznych zaprezentowano w postaci parametrów względnych – ilorazu szans (OR, *odds ratio*) oraz bezwzględnych (RD, NNT, NNH).

Parametry NNT (*number needed to treat*) oraz NNH (*number needed to harm*) prezentowano wyłącznie, gdy różnica była istotna statystycznie, w przeciwnym wypadku podawano bezwzględną różnicę ryzyka (RD, *risk difference*). Dane ciągłe, o ile nie zaznaczono inaczej, przedstawiano w postaci zmiany średniej wyznaczonej metodą najmniejszych kwadratów (LSM, *least squares mean*) względem wartości wyjściowej oraz błędu standardowego (SE, *standard error*). W przypadku braku dostępności w badaniach wyniku w postaci zmiany względem wartości wyjściowej, w miarę możliwości obliczano ją samodzielnie lub prezentowano wartości końcowe. Wyniki porównań dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci średniej różnicy (MD, *mean difference*), punktów końcowych związanych z czasem w postaci hazardów względnych (HR, *hazard ratio*), natomiast punktów końcowych związanych z częstotliwością zdarzeń w postaci współczynnika częstości (*rate ratio*). Wartości parametrów względnych i bezwzględnych wraz z 95% lub 97,5% przedziałem ufności (CI, *confidence interval*) przedstawiono w oparciu obliczenia przeprowadzone przez autorów badań, o ile takie dane były dostępne. W przypadku braku kompletu danych, brakujące parametry oszacowywano samodzielnie. Ponadto, w niniejszej analizie klinicznej przedstawiono również wyniki analiz statystycznych przeprowadzonych przez autorów badań, wyrażonych w postaci wartości p. Za granicę poziomu istotności statystycznej, o ile nie zaznaczono inaczej, przyjmowano wartość 0,05 ( $p \leq 0,05$ ).

[Redacted text block]

## 4. Wyniki wyszukiwania badań

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz innych źródeł informacji naukowej odnaleziono 2 badania RCT (11 publikacji), w których ocenianą interwencją MF/IND/GLY (160/150/50 µg/dobę) porównywano ze zdefiniowanymi komparatorami tj.:

- FP/SAL + TIO w dawce 1000/100 + 5 µg/dobę (ARGON; 7 publikacji)
- FP/SAL w dawce 1000/100 µg/dobę (IRIDIUM; 6 publikacji),

W toku przeszukania systematycznego nie odnaleziono żadnych badań opisujących rzeczywistą praktykę kliniczną ani opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Zestawienie włączonych badań oraz diagramy PRISMA obrazujące proces selekcji badań przedstawiono poniżej (Tabela 2, [REDACTED]), natomiast badania wykluczone zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. Aneks C).

**Tabela 4.**  
Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Publikacja	Szczegóły	Ref.
<b>MF/IND/GLY vs FP/SAL+TIO</b>			
<b>ARGON</b>	CQVM149B2306	Raport Novartis do badania ARGON	[4]
	NCT03158311	Raport Clinicaltrials.gov do badania ARGON	[5]
	EUCTR2017-000136-34	Raport Clinicaltrialsregister.eu do badania ARGON	[6]
	Gessner 2020	Publikacja główna do badania ARGON	[7]
	EMA 2020	Raport EMA dla produktu leczniczego Enerzair® Breezhaler®	[8]
	Gessner 2020a	Korekta do publikacji głównej badania ARGON	[9]
	-	Materiały dostarczone przez Zamawiającego	[10]
<b>MF/IND/GLY vs FP/SAL</b>			
<b>IRIDIUM</b>	CQVM149B2302	Raport Novartis do badania IRIDIUM	[11]
	NCT02571777	Raport Clinicaltrials.gov do badania IRIDIUM	[12]
	EUCTR2015-002899-25	Raport Clinicaltrialsregister.eu do badania IRIDIUM	[13]
	Kerstjens 2020	Publikacja główna do badania IRIDIUM	[14]
	EMA 2020	Raport EMA dla produktu leczniczego Enerzair® Breezhaler®	[8]
	-	Materiały dostarczone przez Zamawiającego	[10]

[Redacted text]

[Redacted text]

## 5. Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania systematycznego odnaleziono 2 wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne fazy III w układzie grup równoległych (podtyp IIA wg AOTMiT), dedykowane ocenie skuteczności i bezpieczeństwa MF/IND/GLY (ARGON, IRIDIUM) u dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą średnich lub wysokich dawek ICS/LABA. Badanie ARGON miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa MF/IND/GLY w dobowej dawce 160/150/50 µg oraz 80/150/50 µg względem trójlekowej terapii złożonej FP/SAL + TIO w dobowej dawce 1000/100 + 5 µg, podawanej z 2 oddzielnych inhalatorów. Z kolei w badaniu IRIDIUM skuteczność MF/IND/GLY w dwóch dawkach (160/150/50 µg/dobę oraz 80/150/50 µg/dobę) porównywano względem trzech różnych schematów zawierających ICS/LABA, tj. MF/IND w dawkach 320/150 µg/dobę oraz 160/150 µg/dobę oraz FP/SAL w dawce 1000/100 µg/dobę. Z uwagi na dotychczasowy brak refundacji MF/IND w warunkach polskich, w niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wyłącznie wyniki porównania wnioskowanej interwencji względem FP/SAL w dawce 1000/100 µg/dobę.

W obydwu badaniach losowy przydział do grup przeprowadzono w sposób prawidłowy, a ukrycie kodu alokacji uzyskano z wykorzystaniem technologii interaktywnej odpowiedzi (IRT, *interactive response technology*). W badaniu IRIDIUM randomizacja została przeprowadzona ze stratyfikacją ze względu na region geograficzny (i/lub kraj), natomiast w badaniu ARGON ze względu na region oraz rodzaj wcześniejszego leczenia. Pacjenci, lekarze oraz osoby oceniające wyniki w badaniu IRIDIUM byli zaślepieni, a prawidłowe maskowanie zapewniono poprzez dostarczenie pacjentom zarówno inhalatora dedykowanego przypisanej interwencji, jaki i inhalatora alternatywnego, zawierającego placebo. W badaniu ARGON zarówno pacjenci, jak i badacze byli świadomi rodzaju stosowanej terapii (MF/IND/GLY vs FP/SAL + TIO), natomiast zaślepieniu podlegała wyłącznie dawka MF/IND/GLY (160/150/50 µg/dobę vs 80/150/50 µg/dobę). Z kolei osoby oceniające wyniki były nieświadome przydziału pacjentów do grup. Wprowadzenie skutecznego zaślepienia nie było możliwe z uwagi na trudności techniczne w zakresie przygotowania placebo odpowiadającego inhalatorowi Respimat®, za pomocą którego podawano TIO w ramieniu FP/SAL + TIO.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu IRIDIUM była zmiana t-FEV1 w 26 tyg. leczenia względem wartości wyjściowej, natomiast w badaniu ARGON – zmiana wyniku jakości życia mierzonej kwestionariuszem AQLQ-S w 24 tyg. leczenia. Dla ww. punktów końcowych w badaniu IRIDIUM testowano hipotezę *superiority*, a w badaniu ARGON – *non-inferiority*. Próg odrzucenia hipotezy zerowej w badaniu ARGON wynosił -0,25 pkt dla różnicy w kwestionariuszu AQLQ-S, co zgodnie z literaturą stanowi połowę minimalnie istotnej klinicznie różnicy (0,5 pkt). Kluczowym II-rzędownym punktem końcowym w badaniu IRIDIUM była kontrola astmy mierzona za pomocą kwestionariusza ACQ-7. Pozostałe punkty końcowe oceniane w badaniach to: inne parametry spirometryczne (np. PEF), zaostrzenia, terapia ratunkowa, nasilenie objawów astmy, a także profil bezpieczeństwa, dla

którego nie podano jednak szczegółów dotyczących sposobu raportowania. Analizy wyników skuteczności w obu badaniach przeprowadzono w populacji FAS (*full analysis set*), tj. u wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę przypisaną terapii, co odpowiada zmodyfikowanej analizie zgodnej z intencją leczenia (mITT, *modified intention-to-treat*). Bezpieczeństwo w badaniu IRIDIUM analizowano w populacji SAS (*safety analysis set*), tj. u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę badanego leku, w tym nieprzydzieleni losowo pacjenci, którzy omyłkowo otrzymali badany lek, co odpowiada analizie zgodnej z protokołem (PP, *per protocol*). W badaniu ARGON bezpieczeństwo oceniano zgodnie z otrzymanym leczeniem (PP).

Do badania IRIDIUM zakwalifikowano łącznie 3 092 dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą średnich lub wysokich dawek ICS/LABA, przy czym w dalszych częściach analizy opisano charakterystykę i wyniki dla dwóch ramion uwzględnionych w niniejszej analizie, tj. 619 pacjentów przydzielonych do grupy MF/IND/GLY 160/150/50  $\mu\text{g}/\text{dobę}$  oraz 618 chorych z grupy FP/SAL 1000/100  $\mu\text{g}/\text{dobę}$ . Z kolei w badaniu ARGON uczestniczyło łącznie 1 426 objawowych dorosłych, z czego w niniejszej analizie uwzględniono grupę 476 chorych otrzymujących MF/IND/GLY 160/150/50  $\mu\text{g}/\text{dobę}$  oraz 476 pacjentów leczonych FP/SAL 1000/100 + 5  $\mu\text{g}/\text{dobę}$ . W obydwu badaniach zbliżone były charakterystyki pacjentów dotyczące średniego wieku (52,1–53,1 lat), odsetka mężczyzn (33–39%) oraz wyjściowego nasilenia objawów astmy wg kwestionariusza ACQ-7 (2,5–2,6 pkt). U wszystkich pacjentów z obu badań w ciągu ostatnich 12 mies. wystąpiło  $\geq 1$  zaostrzenie astmy, a  $\geq 2$  zaostrzenia odnotowano u 17–20% chorych. Średni wyjściowy FEV1 u pacjentów w badaniu IRIDIUM wynosił 55,1–55,4% w. n. ze średnim wzrostem po podaniu leku rozszerzającego oskrzela 26,8–28,4%. Z kolei w badaniu ARGON średnie wyjściowe wartości FEV1 były nieco wyższe (62,2–63,3% w. n.), natomiast jego wzrost po podaniu bronchodylatora był porównywalny (28,3–28,5%). Populacja obydwu badań była nieco szersza niż populacja docelowa pod względem uprzednio stosowanej terapii. Blisko 2/3 pacjentów z badania IRIDIUM stosowała uprzednio średnie dawki ICS/LABA (61–63%), natomiast w badaniu ARGON ww. leczenie otrzymywała wcześniej połowa chorych (48–51%).

Obydwa badania składały się z 3 faz, czyli okresu przed randomizacją, głównej fazy badania oraz dodatkowego okresu obserwacji (*follow-up*), w trakcie którego przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa (Rysunek 2, Rysunek 3). W okresie wstępnym (*run-in*) w badaniu IRIDIUM stosowano FP/SAL w średnich lub wysokich dawkach (500/100  $\mu\text{g}/\text{dobę}$  lub 1000/100  $\mu\text{g}/\text{dobę}$ ), natomiast w badaniu ARGON – FP/SAL wyłącznie w średnich dawkach. Główna faza badania ARGON trwała 24 tyg., a badania IRIDIUM – 52 tyg. W obydwu badaniach pacjenci z grupy interwencji stosowali MF/IND/GLY w dawce 160/150/50  $\mu\text{g}$  raz dziennie, wieczorem, za pomocą inhalatora Breezhaler®, a w badaniu IRIDIUM dodatkowo otrzymywali również placebo z inhalatora Diskus®, dwa razy na dobę (rano i wieczorem). Pacjenci przydzieleni do grupy kontrolnej w badaniu ARGON byli leczeni FP/SAL w dawce 500/50  $\mu\text{g}$  dwa razy na dobę za pomocą inhalatora Diskus® oraz TIO 5  $\mu\text{g}$  raz na dobę (1000/100 + 5  $\mu\text{g}/\text{dobę}$ ), przy użyciu inhalatora Accuhaler®. Z kolei w badaniu IRIDIUM pacjenci w grupie komparatora otrzymywali FP/SAL w dawce 500/50  $\mu\text{g}$  dwa razy na dobę (1000/100  $\mu\text{g}/\text{dobę}$ ) za pomocą inhalatora Diskus® oraz placebo, raz na dobę, wieczorem,

z inhalatora Breezhaler®. Zarówno w badaniu IRIDIUM, jak i ARGON w razie potrzeby pacjenci mogli stosować leczenie ratunkowe (salbutamol, albuterol). Ponadto protokół badania ARGON w przypadku wystąpienia cech niekontrolowanej astmy lub wystąpienia ciężkiego zaostrzenia, dopuszczał możliwość intensyfikacji leczenia (przypisanego na drodze randomizacji) zgodnie z wytycznymi, tzn. lekarz prowadzący mógł podjąć decyzję o zwiększeniu dawki stosowanej terapii i/lub wdrożyć terapię dodatkową (*add-on*), obejmującą OCS, leczenie biologiczne, teofilinę, LTRA lub inne zgodnie z lokalnymi wytycznymi (*step-up*). Z kolei w przypadku, dobrze kontrolowanej choroby, przy stabilnej przez  $\geq 3$  mies. czynności płuc i braku ryzyka wystąpienia zaostrzeń lekarz prowadzący mógł również podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki lub wycofaniu terapii dodatkowych (w ramieniu FP/SAL + TIO) (*step-down*). Ostatecznie jednak w badaniu ARGON u żadnego pacjenta nie wdrożono ww. procedury odnośnie zmiany intensyfikacji leczenia. Dostosowanie dawki ICS oraz LABA nie było dozwolone. Protokół obydwu badań nie dopuszczał możliwości użycia komór inhalacyjnych. Sponsorem badań IRIDIUM była firma Novartis Pharmaceuticals, a badania ARGON – Novartis Pharma AG.

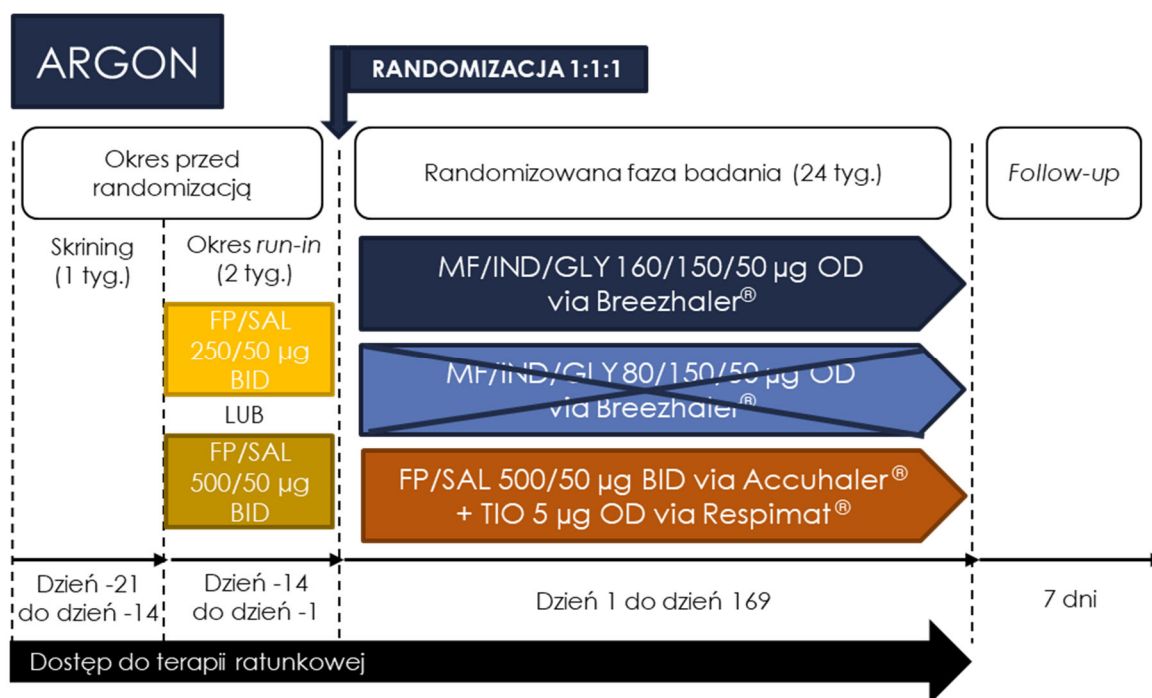
Ryzyko błędu systematycznego w badaniu IRIDIUM oceniono jako niskie, natomiast w badaniu ARGON zidentyfikowano pewne zastrzeżenia w domenie przy pomiarze punktu końcowego, które wynikało z braku zastosowania w badaniu zaślepienia (Tabela 5).

Podsumowanie najważniejszych informacji dotyczących metodyki badań oraz charakterystyki wyjściowej pacjentów zaprezentowano w Tabeli 6, Tabela 7, natomiast szczegółowe charakterystyki badań zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. B.1).

**Tabela 5.**  
Skrócona ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach dla MF/IND/GLY na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

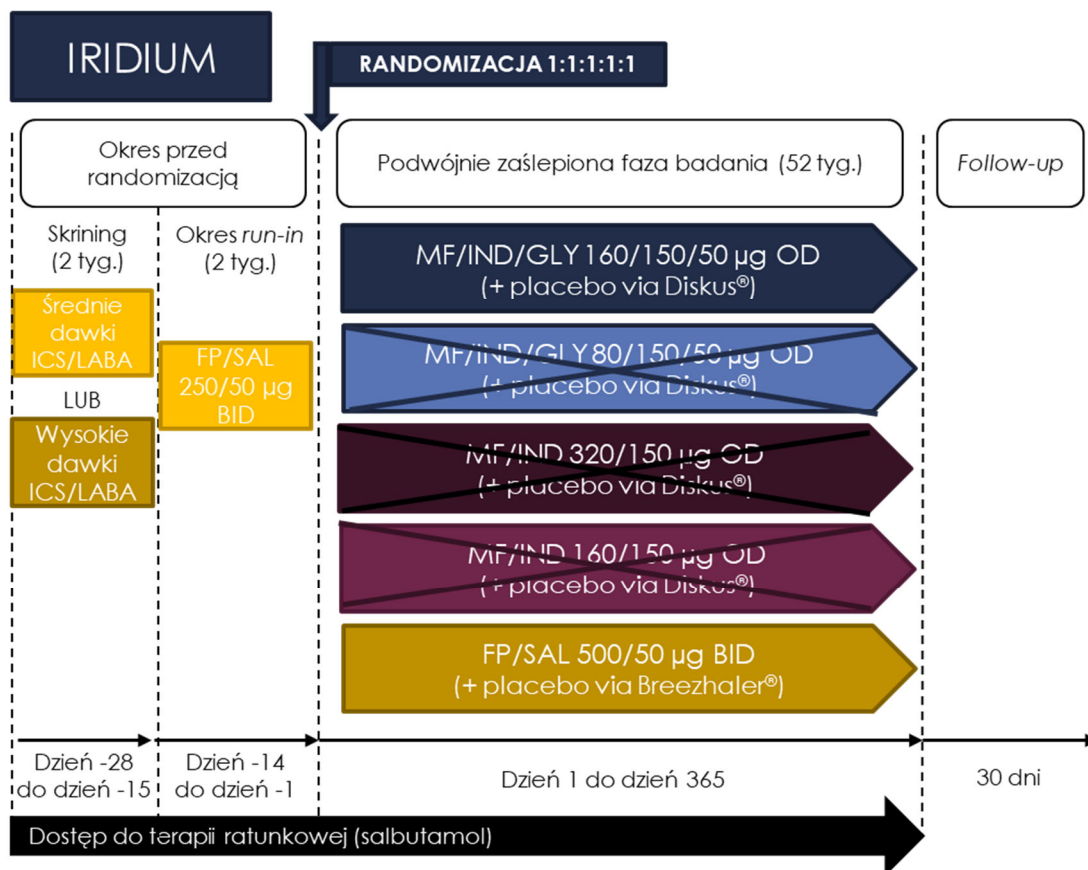
Domena	Obszar	IRIDIUM	ARGON
1	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie	Niskie
2	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie	Niskie
3	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie	Niskie
4	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie	Pewne zastrzeżenia
5	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie	Niskie
Ogólne ryzyko błędu		Niskie	Pewne zastrzeżenia

**Rysunek 2.**  
**Schemat badania ARGON**



Przekreśleniem oznaczono ramię nie uwzględnione w analizie klinicznej.

**Rysunek 3.**  
**Schemat badania IRIDIUM**



Przekreśleniem oznaczono ramiona nie uwzględnione w analizie klinicznej.



**Tabela 6.**  
Charakterystyka badań zakwalifikowanych do analizy klinicznej w zakresie metodyki

Badanie	Porównanie (dawka [µg/dobę])	Metodyka			Liczebność	Okres badania [tyg.]	Okres raportowania danych [tyg.]	Testowana hipoteza	Analiza wyników	RoB2
		RCT	Z	Układ						
<b>IRIDIUM</b>	MF/IND/GLY (160/150/50) vs FP/SAL (1000/100)	TAK	TAK	Równoległy	619 vs 618	RI: 2; OI: 52 FU:4	4, 12, 26, 52	<i>Superiority</i>	FAS	Niskie
<b>ARGON</b>	IND/ /GLY/MF (160/150/50) vs FP/SAL+TIO (1000/100+5)	TAK	Częściowe	Równoległy	476 vs 476	RI: 2; OI: 24, FU:1	8, 16, 24	<i>Non-inferiority<sup>a</sup> / Superiority</i>	FAS	Pewne zastrzeżenia

FAS – full analysis set; FU – follow-up; OI – okres interwencji; RI – run-in; Z – zaślepienie  
a) Dotyczy wyłącznie I-rzędowego punktu końcowego.

**Tabela 7.**  
Charakterystyka badań zakwalifikowanych do analizy klinicznej w zakresie charakterystyki wyściowej pacjentów

Badanie	Porównanie (dawka [µg/dobę])	Średni wiek [lata]	Odsetek [%]			ACQ-7, średnia	FEV1		Wcześniejsze leczenie astmy	
			Mężczyzn	Pacjentów z ≥2 zaostrzeniami	Pacjentów z ≥3 zaostrzeniami		Przed podaniem leku rozszerzającego [% w.n]	Po podaniu leku rozszerzającego [% wzrost]	Średnia dawka ICS+LABA	Wysoka dawka ICS+LABA
<b>IRIDIUM</b>	MF/IND/GLY (160/150/50) vs FP/SAL (1000/100)	52,1 vs 52,9	38 vs 33	17 vs 20	4 vs 5	2,5 vs 2,5	55,1 vs 55,4	26,8 vs 28,4	63 vs 61	36 vs 39
<b>ARGON</b>	IND/ /GLY/MF (160/150/50) vs FP/SAL+TIO (1000/100+5)	52,7 vs 53,1	39 vs 36	21 vs 20	bd vs bd	2,6 vs 2,6	62,2 vs 63,3	28,5 vs 28,3	48 vs 51	51 vs 49

## 6. Wyniki analizy klinicznej dla porównania bezpośredniego MF/IND/GLY vs FP/SAL+TIO (badanie ARGON)

### 6.1. Czynność płuc

W badaniu ARGON zaobserwowano istotnie statystycznie większą poprawę wszystkich ocenianych parametrów spirometrycznych (t-FEV1, poranny/wieczorny PEF, FVC, FEF25-75%) w grupie stosującej MF/IND/GLY w porównaniu z grupą FP/SAL + TIO w 24 tyg. okresie leczenia (Tabela 8).

Tabela 8. Parametry czynnościowe płuc dla porównania MF/IND/GLY vs FP/SAL+TIO w wysokich dawkach w badaniu ARGON

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MF/IND/GLY		FP/SAL+TIO		MF/IND/GLY vs FP/SAL+TIO	p <sup>a</sup>
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI] <sup>a</sup>	
<b>t-FEV1 [ml]</b>							
Zmiana t-FEV1	24	438	334 (21)	425	238 (21)	<b>96 [46; 146]</b>	<0,001
<b>Poranny PEF [l/min]</b>							
Zmiana porannego PEF	17-24	bd	35,85 (bd)	bd	26,29 (bd)	<b>9,56 [2,83; 16,29]</b>	0,005
<b>Wieczorny PEF [l/min]</b>							
Zmiana wieczornego PEF	17-24	bd	31,86 (bd)	bd	22,71 (bd)	<b>9,15 [2,57; 15,72]</b>	0,006
<b>FVC [ml]</b>							
Zmiana FVC	24	438	280 (22)	425	186 (22)	<b>95 [41; 148]</b>	<0,001
<b>FEF25-75% [ml]</b>							
Zmiana FEF25-75%	24	438	375 (28)	425	286 (28)	<b>89 [19; 159]</b>	0,013

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

## 6.2. Kontrola objawów astmy

### 6.2.1. Kontrola astmy mierzona kwestionariuszem ACQ-7

W badaniu ARGON odnotowano istotnie statystycznie większą redukcję nasilenia objawów astmy mierzonej kwestionariuszem ACQ-7 w grupie stosującej MF/IND/GLY w porównaniu z FP/SAL + TIO w 24 tyg. okresie leczenia (Tabela 10), przy braku różnic pomiędzy grupami w odsetku pacjentów, którzy uzyskali minimalnie istotną klinicznie poprawę wyniku w kwestionariuszu ACQ-7 (Tabela 11).

**Tabela 10.**  
Kontrola astmy mierzona kwestionariuszem ACQ-7 dla porównania dla porównania MF/IND/GLY vs FP/SAL+TIO w wysokich dawkach w badaniu ARGON

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MF/IND/GLY		FP/SAL+TIO		MF/IND/GLY vs FP/SAL+TIO	p <sup>a</sup>
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI] <sup>a</sup>	
Zmiana wyniku ACQ-7 [pkt]	24	454	-1,172 (0,045)	447	-1,048 (0,046)	<b>-0,124 [-0,216; -0,032]</b>	0,004

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

**Tabela 11.**  
Odsetek pacjentów, u których uzyskano istotną klinicznie poprawę kontroli astmy w kwestionariuszu ACQ-7 (MCID ACQ-7) dla porównania INDGLY/MF vs FP/SAL+TIO w wysokich dawkach w badaniu ARGON

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MF/IND/GLY	FP/SAL+TIO	MF/IND/GLY vs FP/SAL+TIO		p <sup>a</sup>
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] <sup>a</sup>	RD [95%CI]	
<b>MCID ACQ-7</b>	24	387/454 (85)	375/447 (84)	1,11 [0,85; 1,46]	0,01 [-0,03; 0,06]	0,227

MCID – minimalna, klinicznie istotna różnica (*minimal clinically important difference*) – w przypadku kwestionariusza ACQ-7 minimalnie istotna klinicznie poprawa definiowana jest jako poprawa o  $\geq 0,5$  pkt względem wartości wyjściowej.

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

### 6.2.2. Zaostrzenia

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami MF/IND/GLY i FP/SAL + TIO w zakresie średniej rocznej częstości występowania zaostrzeń, z wyjątkiem zdarzeń określonych jako umiarkowane, które rzadziej raportowano u pacjentów otrzymujących MF/IND/GLY (Tabela 12).

**Tabela 12.**  
Średnia roczna częstość zaostrzeń choroby dla porównania MF/IND/GLY vs FP/SAL+TIO w wysokich dawkach w badaniu ARGON

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MF/IND/GLY		FP/SAL+TIO		MF/IND/GLY vs FP/SAL+TIO	p <sup>a</sup>
		N	AER [95% CI]	N	AER [95% CI]	Rate Ratio [95% CI] <sup>a</sup>	
<b>Zaostrzenia ogółem</b>	24	bd	0,70 [bd]	bd	0,86 [bd]	0,81 [0,62; 1,06]	0,123
<b>Łagodne zaostrzenia</b>	24	bd	bd	bd	bd	0,72 [0,44; 1,18]	0,190
<b>Umiarkowane zaostrzenia</b>	24	bd	bd	bd	bd	<b>0,57 [0,33; 0,98]</b>	0,042
<b>Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia</b>	24	bd	0,51 [bd]	bd	0,58 [bd]	0,88 [0,65; 1,19]	0,414
<b>Ciężkie zaostrzenia</b>	24	bd	0,36 [bd]	bd	0,32 [bd]	1,14 [0,79; 1,64]	0,494

AER – średnia roczna częstość zaostrzeń (*Annualized Exacerbations Rate*)

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

### 6.3. Jakość życia

Jakość życia mierzona kwestionariuszem AQLQ-S była I-rzędowym punktem w badaniu ARGON, dla którego testowano hipotezę *non-inferiority*. W ramach badania potwierdzono, że terapia MF/IND/GLY jest nie gorsza (*non-inferiority*) od FP/SAL + TIO pod względem wpływu na jakość życia pacjentów z astmą mierzoną kwestionariuszem AQLQ-S w 24 tyg. leczenia (Tabela 13). Ponadto, w grupie stosującej MF/IND/GLY obserwowano istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia mierzoną kwestionariuszem SGRQ (Tabela 13) oraz większe prawdopodobieństwo uzyskiwania minimalnie istotnej klinicznie poprawy wyniku w kwestionariuszu AQLQ-S (Tabela 14).

Tabela 13.  
Jakość życia dla porównania MF/IND/GLY vs FP/SAL+TIO w wysokich dawkach w badaniu ARGON

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MF/IND/GLY		FP/SAL+TIO		MF/IND/GLY vs FP/SAL+TIO	p <sup>a</sup>
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI] <sup>a</sup>	
<b>AQLQ-S [pkt]</b>							
Zmiana wyniku AQLQ-S	24	453	0,827 (0,069)	435	0,753 (0,069)	0,073 [-0,027; NR] <sup>b</sup> 0,073 [-0,027; 0,173] <sup>c</sup>	<0,001 <sup>b</sup> 0,152 <sup>c</sup>
<b>SGRQ [pkt]</b>							
Zmiana wyniku SGRQ	24	bd	-13,29 (bd)	bd	-11,3 (bd)	<b>-2,00 [-3,90; -0,09]</b>	0,040

NR – nie osiągnięto (*not reached*).

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

b) Wartość MD [97,5% CI] i wartość p dla hipotezy *non-inferiority* (jednostronna hipoteza alternatywna). Próg dla odrzucenia hipotezy zerowej wynosił -0,25 pkt.

c) Wartość MD [95% CI] i wartość p dla hipotezy *superiority* (obustronna hipoteza alternatywna).

Tabela 14.  
Odsetek pacjentów, u których uzyskano istotną klinicznie poprawę jakości życia mierzoną kwestionariuszem AQLQ (MCID AQLQ-S) dla porównania MF/IND/GLY vs FP/SAL+TIO w wysokich dawkach w badaniu ARGON

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MF/IND/GLY	FP/SAL+TIO	MF/IND/GLY vs FP/SAL+TIO		p <sup>a</sup>
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] <sup>a</sup>	RD [95% CI]	
MCID AQLQ-S	24	333/454 (73)	299/441 (68)	<b>1,33 [1,03; 1,70]</b>	0,06 [-0,004; 0,12]	0,013

MCID – minimalna, klinicznie istotna różnica (*minimal clinically important difference*) – w przypadku kwestionariusza AQLQ minimalnie istotna klinicznie poprawa definiowana jest jako poprawa o  $\geq 0,5$  pkt względem wartości wyjściowej.

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

## 6.4. Bezpieczeństwo

Ryzyko wystąpienia AE ogółem, SAE ogółem, AE związanych z leczeniem, AE prowadzących do przerwania terapii oraz zgonów było porównywalne dla MF/IND/GLY oraz FP/SAL + TIO (Tabela 16). Nie odnotowano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w analizie uwzględniającej rodzaj zdarzenia (Tabela 17).

Tabela 16. Ogólna ocena profilu bezpieczeństwa dla porównania MF/IND/GLY vs FP/SAL+TIO w wysokich dawkach w badaniu ARGON

Punkt końcowy	MF/IND/GLY	FP/SAL+TIO	INDGLY/MF vs FP/SAL+TIO		p
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	
<b>AE</b>					
Ogółem	249/476 (52)	245/475 (52)	1,03 [0,80; 1,33]	0,01 [-0,06; 0,07]	bd
Związane z leczeniem	26/476 (5)	19/475 (4)	1,39 [0,76; 2,54]	0,01 [-0,01; 0,04]	bd
SAE ogółem	18/476 (4)	19/475 (4)	0,94 [0,49; 1,82]	-0,002 [-0,03; 0,02]	bd
AE prowadzące do zaprzestania terapii	3/476 (1)	3/475 (1)	1,00 [0,20; 4,97]	-0,00001 [-0,01; 0,01]	bd
Zgon <sup>a</sup>	0/476 (0)	1/475 (<1)	0,33 [0,01; 8,17]	-0,002 [-0,01; 0,004]	bd

a) Zgon niezwiązany z astmą.

Tabela 17. Szczegółowa ocena profilu bezpieczeństwa dla porównania MF/IND/GLY vs FP/SAL+TIO w wysokich dawkach w badaniu ARGON

Punkt końcowy	MF/IND/GLY	FP/SAL+TIO	MF/IND/GLY vs FP/SAL+TIO		p
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
<b>AE<sup>a</sup></b>					
Astma (zaostrenie)	115/476 (24)	126/475 (27)	0,88 [0,66; 1,18]	-0,02 [-0,08; 0,03]	bd
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	34/476 (7)	43/475 (9)	0,77 [0,48; 1,24]	-0,02 [-0,05; 0,02]	bd
Zapalenie oskrzeli	22/476 (5)	19/475 (4)	1,16 [0,62; 2,18]	0,01 [-0,02; 0,03]	bd
Zapalenie gardła	17/476 (4)	10/475 (2)	1,72 [0,78; 3,80]	0,01 [-0,01; 0,04]	bd
Infekcja górnych dróg oddechowych	10/476 (2)	9/475 (2)	1,11 [0,45; 2,76]	0,002 [-0,02; 0,02]	bd
Ból głowy	15/476 (3)	9/475 (2)	1,68 [0,73; 3,89]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Wirusowa infekcja dróg oddechowych	9/476 (2)	6/475 (1)	1,51 [0,53; 4,27]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
Wirusowa infekcja górnych dróg oddechowych	11/476 (2)	10/475 (2)	1,10 [0,46; 2,62]	0,002 [-0,02; 0,02]	bd
<b>SAE</b>					
Astma (zaostrenie)	3/476 (1)	2/475 (<1)	1,50 [0,25; 9,02]	0,002 [-0,01; 0,01]	bd
Zapalenie płuc	5/476 (1)	0/475 (0)	11,09 [0,61; 201,18]	<b>NNH=95 [48; 2126]</b>	bd
Tachykardia nadkomorowa	1/476 (<1)	0/475 (0)	3,00 [0,12; 73,83]	0,002 [-0,004; 0,01]	bd
<b>SAE specjalnego zainteresowania (zdarzenia sercowo-naczyniowe)</b>					
Blok przedsionkowo-komorowy (drugiego stopnia)	0/476 (0)	0/475 (0)	nd	nd	bd
Zawał mięśnia sercowego	0/476 (0)	1/475 (<1)	0,33 [0,01; 8,17]	-0,002 [-0,01; 0,004]	bd
Tachykardia	0/476 (0)	1/475 (<1)	0,33 [0,01; 8,17]	-0,002 [-0,01; 0,004]	bd
Zwężenie tętnicy szyjnej	0/476 (0)	1/475 (<1)	0,33 [0,01; 8,17]	-0,002 [-0,01; 0,004]	bd
Udar krwotoczny	0/476 (0)	1/475 (<1)	0,33 [0,01; 8,17]	-0,002 [-0,01; 0,004]	bd

a) Raportowane u >2% pacjentów w którymkolwiek z ramion badania ARGON.

## 7. Wyniki analizy klinicznej dla porównania bezpośredniego MF/IND/GLY vs FP/SAL (Badanie IRIDIUM)

### 7.1. Czynność płuc

W badaniu IRIDIUM stwierdzono istotną statystycznie przewagę MF/IND/GLY nad FP/SAL w odniesieniu do wszystkich ocenianych parametrów spirometrycznych (t-FEV1, poranny/wieczorny PEF, t-FVC, FEF25-75%) zarówno w 26 tyg., jak i 52 tyg. leczenia (Tabela 18). Co istotne, obserwowana różnica pomiędzy ocenianymi interwencjami dla I-rzędowego punktu końcowego, jakim był t-FEV1 była również istotna klinicznie (MD >100 ml).

**Tabela 18.**  
Parametry czynnościowe płuc dla porównania MF/IND/GLY vs FP/SAL w wysokich dawkach w badaniu IRIDIUM

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MF/IND/GLY		FP/SAL		MF/IND/GLY vs FP/SAL	p <sup>a</sup>
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI] <sup>a</sup>	
<b>t-FEV1 [ml]</b>							
Zmiana t-FEV1	26	541	320 (11,1)*	506	201 (12,6)*	<b>119 [85; 154]</b>	<0,001
	52	532	321 (23,8)*	492	176 (13,1)*	<b>145 [111; 180]</b>	<0,001
<b>Poranny PEF [l/min]</b>							
Zmiana porannego PEF	26	596	47,7 (1,93)	584	12,5 (1,95)	<b>35,3 [30,2; 40,3]</b>	<0,001
	52	594	47,5 (2,03)	577	12,7 (2,05)	<b>34,8 [29,5; 40,1]</b>	<0,001
<b>Wieczorny PEF [l/min]</b>							
Zmiana wieczornego PEF	26	596	39,6 (1,87)	586	12,7 (2,05)	<b>29,1 [24,2; 34,1]</b>	<0,001
	52	593	38,7 (1,97)	578	9,2 (1,99)	<b>29,5 [24,2; 34,7]</b>	<0,001
<b>FEV1 godzinę po podaniu dawki [ml]</b>							
Zmiana FEV1	26	bd	bd	bd	bd	<b>155 [117; 194]</b>	<0,001
	52	bd	bd	bd	bd	<b>172 [133; 212]</b>	<0,001
<b>t-FVC [ml]</b>							
Zmiana t-FVC	26	bd	bd	bd	bd	<b>112 [65; 158]</b>	<0,001
	52	bd	bd	bd	bd	<b>136 [89; 183]</b>	<0,001
<b>t-FEF25-75% [ml/s]</b>							
Zmiana t-FEF25-75%	26	bd	bd	bd	bd	<b>117 [67; 167]</b>	<0,001
t-FEF25-75% (wartość końcowa)	52	614	1354 (19,0)	607	1207 (19,4)	<b>147 [97; 198]</b>	<0,001

\*Wartość miary odchylenia odczytana z wykresu.  
a) Wartość raportowana przez autorów badania.

[Redacted text]

[Redacted text]

## 7.2. Kontrola objawów astmy

### 7.2.1. Kontrola astmy mierzona kwestionariuszem ACQ-7

W badaniu IRIDIUM w grupie MF/IND/GLY uzyskano istotnie statystycznie lepszą kontrolę astmy mierzoną w 26 tyg. terapii kwestionariuszem ACQ-7 w porównaniu z grupą FP/SAL (Tabela 19). Ponadto, u pacjentów leczonych MF/IND/GLY istotnie statystycznie większe niż w ramieniu kontrolnym było prawdopodobieństwo uzyskania minimalnie istotnej klinicznie poprawy wyniku ACQ-7 po 52 tyg. leczenia (Tabela 20).

Tabela 19.

Kontrola astmy mierzona kwestionariuszem ACQ dla porównania MF/IND/GLY vs FP/SAL w wysokich dawkach w badaniu IRIDIUM

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MF/IND/GLY		FP/SAL		MF/IND/GLY vs FP/SAL	p <sup>a</sup>
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI] <sup>a</sup>	
<b>ACQ-7 [pkt]</b>							
Zmiana wyniku ACQ-7	26	566	-0,975 (bd)	562	-0,889 (bd)	<b>-0,086 [-0,165; -0,006]</b>	0,034
<b>ACQ-5 [pkt]</b>							
Zmiana wyniku ACQ-5	26	567	-1,051 (bd)	562	-1,003 (bd)	-0,048 [-0,145; 0,049]	0,330
	52	552	-1,230 (bd)	550	-1,140 (bd)	-0,090 [-0,187; 0,008]	0,071

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

Tabela 20.

Odsetek pacjentów, u których uzyskano istotną klinicznie poprawę kontroli astmy wg kwestionariusza ACQ-7 dla porównania MF/IND/GLY vs FP/SAL w wysokich dawkach w badaniu IRIDIUM

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MF/IND/GLY	FP/SAL	MF/IND/GLY vs FP/SAL		p <sup>a</sup>
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] <sup>a</sup>	RD/NNT [95% CI]	
<b>MCID ACQ-7</b>	26	403/566 (71)	379/562 (67)	1,21 [0,93; 1,57]	0,04 [-0,02; 0,09]	0,151
	52	435/552 (79)	398/547 (73)	<b>1,41 [1,06; 1,86]</b>	<b>NNT = 17 [10; 102]</b>	0,017

MCID – minimalna, klinicznie istotna różnica (*minimal clinically important difference*) – w przypadku kwestionariusza ACQ-7 minimalnie istotna klinicznie poprawa definiowana jest jako poprawa o  $\geq 0,5$  pkt względem wartości wyjściowej.

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

### 7.2.2. Zaostrzenia

Wyniki badania IRIDIUM wskazują, że w grupie MF/IND/GLY w porównaniu z grupą FP/SAL istotnie statystycznie niższa była średnia roczna częstość zaostrzeń zarówno analizowanych łącznie, jak również z uwzględnieniem stopnia ciężkości (Tabela 21). W grupie MF/IND/GLY niższe było również ryzyko zaostrzeń (Tabela 22) oraz krótszy czas do ich pierwszego wystąpienia (Tabela 23). Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic pod względem czasu do wystąpienia pierwszej hospitalizacji oraz czasu do zaprzestania leczenia z powodu zaostrzenia. Z kolei czas trwania poszczególnych typów zaostrzeń był istotnie statystycznie krótszy w grupie MF/IND/GLY w porównaniu z FP/SAL (Tabela 24).



**Tabela 21.**  
Średnia roczna częstość zaostrzeń choroby dla porównania MF/IND/GLY vs FP/SAL w wysokich dawkach w badaniu IRIDIUM

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MF/IND/GLY		FP/SAL		MF/IND/GLY vs FP/SAL	p <sup>a</sup>
		N	AER [95% CI]	N	AER [95% CI]	Rate ratio [95% CI] <sup>a</sup>	
Zaostrzenia ogółem	52	615	0,74 [0,64; 0,85]	612	1,23 [1,08; 1,39]	<b>0,60 [0,50; 0,72]</b>	<0,001
Umiarkowane i ciężkie zaostrzenia	52	615	0,46 [0,39; 0,54]	612	0,72 [0,63; 0,82]	<b>0,64 [0,52; 0,78]</b>	<0,001
Ciężkie zaostrzenia	52	615	0,26 [0,22; 0,31]	612	0,45 [0,39; 0,53]	<b>0,58 [0,45; 0,73]</b>	<0,001

AER – średnia roczna częstość zaostrzeń (*Annualized Exacerbations Rate*)

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

**Tabela 22.**  
Ryzyko zaostrzenia astmy dla porównania MF/IND/GLY vs FP/SAL w wysokich dawkach w badaniu IRIDIUM

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MF/IND/GLY	FP/SAL	MF/IND/GLY vs FP/SAL		p
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT [95% CI]	
Zaostrzenia ogółem	52	247/615 (40)	309/612 (50)	<b>0,66 [0,52; 0,83]</b>	<b>10 [7; 21]</b>	bd
Łagodne zaostrzenie	52	91/615 (15)	119/612 (19)	<b>0,72 [0,53; 0,97]</b>	<b>22 [12; 228]</b>	bd
Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie	52	186/615 (30)	243/612 (40)	<b>0,66 [0,52; 0,83]</b>	<b>11 [7; 25]</b>	bd
Ciężkie zaostrzenie	52	134/615 (22)	182/612 (30)	<b>0,66 [0,51; 0,85]</b>	<b>13 [8; 33]</b>	bd

**Tabela 23.**  
Czas do pierwszego zaostrzenia astmy, czas do pierwszej hospitalizacji z powodu zaostrzenia oraz czas do zaprzestania leczenia z powodu zaostrzenia astmy dla porównania MF/IND/GLY vs FP/SAL w wysokich dawkach w badaniu IRIDIUM

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MF/IND/GLY		FP/SAL		MF/IND/GLY vs FP/SAL	p <sup>a</sup>
		N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	HR [95% CI] <sup>a</sup>	
<b>Czas do pierwszego zaostrzenia astmy [dni]</b>							
Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie	52	615	366 (2–416)	612	365 (1–416)	<b>0,70 [0,58; 0,84]</b>	<0,001
Ciężkie zaostrzenie	52	615	366 (2–416)	612	366 (1–416)	<b>0,68 [0,54; 0,85]</b>	<0,001
Zaostrzenia ogółem	52	615	363 (2–416)	612	278 (1–416)	<b>0,71 [0,60; 0,84]</b>	<0,001
<b>Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu zaostrzenia [dni]</b>							
Hospitalizacja	52	615	367 (2–416)	612	367 (1–416)	1,00 [0,37; 2,66]	0,996
<b>Czas do zaprzestania leczenia z powodu zaostrzenia astmy [dni]</b>							
Zaprzestanie leczenia	52	615	367 (11–416)	612	367 (2–416)	0,28 [0,08; 1,03]	0,055

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

**Tabela 24.**  
Czas trwania zaostrzeń astmy w dniach dla porównania MF/IND/GLY vs FP/SAL w wysokich dawkach w badaniu IRIDIUM

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MF/IND/GLY		FP/SAL		MF/IND/GLY vs FP/SAL	p <sup>a</sup>
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie	52	615	4,5 (10,73)	612	8,1 (20,63)	<b>-3,6 [-5,44; -1,76]</b>	<0,001
Ciężkie zaostrzenie	52	615	2,8 (7,31)	612	5,8 (18,24)	<b>-3,0 [-4,56; -1,44]</b>	<0,001
Zaostrzenia ogółem	52	615	7,0 (16,02)	612	12,8 (29,21)	<b>-5,8 [-8,44; -3,16]</b>	<0,001

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

### 7.2.3. Pozostałe parametry kontroli objawów choroby

Istotną statystycznie różnicę na korzyść MF/IND/GLY względem FP/SAL odnotowano dla zmniejszenia średniej dawki doustnych kortykosteroidów użytych do leczenia zaostrzeń, zwiększenia odsetka dni wolnych objawów w ciągu dnia oraz zwiększenia odsetka poranków wolnych od objawów w ciągu dnia (Tabela 25). W przypadku pozostałych punktów końcowych, w tym częstości występowania ciężkich powikłań astmy, wartości uzyskiwane w obydwu grupach były porównywalne (Tabela 25, Tabela 26).

**Tabela 25.**  
Pozostałe parametry kontroli objawów astmy dla porównania MF/IND/GLY vs FP/SAL w wysokich dawkach w badaniu IRIDIUM

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MF/IND/GLY		FP/SAL		MF/IND/GLY vs FP/SAL	p <sup>a</sup>
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI] <sup>a</sup>	
<b>Terapia ratunkowa</b>							
Zmiana średniej liczby inhalacji lekiem ratunkowym	52	607	-0,88 (0,058)	597	-0,76 (0,058)	-0,12 [-0,27; 0,03]	0,117
Zmiana odsetka dni wolnych od terapii ratunkowej	26	590	22,5 (1,32)	579	19,6 (1,33)	2,9 [-0,5; 6,3]	0,095
	52	583	25,0 (1,36)	578	21,8 (1,36)	3,2 [-0,03; 6,6]	0,075
Dawka doustnych kortykosteroidów użytych do leczenia zaostrzeń [mg] <sup>c</sup>	52	615	53,4 (169,76) <sup>b</sup>	612	86,0 (199,79) <sup>b</sup>	<b>-32,6 [-53,35; -11,85]<sup>d</sup></b>	bd
<b>Nasilenie objawów</b>							
Zmiana średniej dziennego nasilenia objawów	52	566	-0,86 (0,043)	558	-0,78 (0,044)	-0,08 [-0,19; 0,04]	0,179
Zmiana odsetka dni wolnych od objawów	52	566	22,4 (1,35)	558	18,9 (1,36)	3,5 [-0,1; 7,0]	0,055
Zmiana odsetka dni wolnych od objawów w ciągu dnia	52	594	22,5 (1,32)	578	18,8 (1,34)	<b>3,7 [0,2; 7,2]</b>	0,038
Zmiana odsetka poranków wolnych od objawów	52	599	19,5 (1,33)	586	15,6 (1,34)	<b>3,8 [0,2; 7,4]</b>	0,036
Zmiana odsetka nocy bez przerwania snu	52	599	18,0 (1,11)	586	16,9 (1,12)	1,1 [-1,9; 4,0]	0,467

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

b) Średnia arytmetyczna (SD).

c) Równoważne dawki prednizonu.

d) Obliczenia własne.

**Tabela 26.**  
Wyniki dla złożonego punktu końcowego dotyczącego ciężkich powikłań astmy dla porównania MF/IND/GLY vs FP/SAL w wysokich dawkach w badaniu IRIDIUM

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MF/IND/GLY	FP/SAL	MF/IND/GLY vs FP/SAL		p
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	
<b>Ciężkie powikłania astmy</b>	52	9/616 (1)	7/618 (1)	1,29 [0,48; 3,50]	0,003 [-0,01; 0,02]	bd

Złożony punkt końcowy dotyczący ciężkich powikłań astmy był oceniany przez niezależną komisję orzekającą (*independent adjudication committee*) i definiowano go jako wystąpienie co najmniej jednego z następujących zdarzeń: hospitalizacja związana z astmą, intubacja związana z astmą lub zgon związany z astmą.

### 7.3. Jakość życia

W badaniu IRIDIUM nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w jakości życia pomiędzy ocenianymi interwencjami (Tabela 27).

Tabela 27.

Jakość życia mierzona kwestionariuszem AQLQ-S dla porównania MF/IND/GLY vs FP/SAL w wysokich dawkach w badaniu IRIDIUM

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MF/IND/GLY		FP/SAL		MF/IND/GLY vs FP/SAL	p <sup>a</sup>
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI] <sup>a</sup>	
Zmiana wyniku AQLQ-S [pkt]	52	552	0,87 (0,035)	546	0,81 (0,036)	0,06 [-0,04; 0,16]	0,232

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

## 7.4. Bezpieczeństwo

Ryzyko wystąpienia AE ogółem, SAE ogółem, AE prowadzących do zaprzestania terapii oraz AE związanych z leczeniem było porównywalne w obu grupach. W żadnym z ramion badania nie odnotowano zgonów (Tabela 28). W analizie uwzględniającej rodzaj zdarzenia w grupie MF/IND/GLY istotnie statystycznie rzadziej w porównaniu z FP/SAL raportowano zaostrzenia astmy, infekcje górnych dróg oddechowych oraz wirusowe infekcje górnych dróg oddechowych (Tabela 29).

Nie odnotowano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w analizie uwzględniającej rodzaj zdarzenia

Tabela 28.

Bezpieczeństwo ogólne dla porównania MF/IND/GLY vs FP/SAL w wysokich dawkach w badaniu IRIDIUM

Punkt końcowy		MF/IND/GLY	FP/SAL	MF/IND/GLY vs FP/SAL		p
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	
AE	Ogółem	458/616 (74)	487/618 (79)	0,78 [0,60; 1,02]	0,02 [-0,09; 0,003]	bd
	Związane z leczeniem <sup>a</sup>	51/616 (8)	51/618 (8)	1,00 [0,67; 1,50]	0,0003 [-0,03; 0,03]	bd
	SAE ogółem	46/616 (7)	39/618 (6)	1,20 [0,77; 1,86]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd
AE prowadzące do zaprzestania terapii	Ogółem	13/616 (2)	21/618 (3)	0,61 [0,30; 1,24]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
	Zaostrzenie choroby	3/616 (<1)	10/618 (2)	0,30 [0,08; 1,09]	-0,01 [-0,02; 0,0001]	bd
Zgon	Ogółem	2/616 (<1)	0/618 (0)	5,03 [0,24; 105,04]	0,003 [-0,002; 0,01]	bd
	Związany z leczeniem	0/616 (0)	0/618 (0)	nd	nd	bd

OKRES OBSERWACJI: 58 tyg.

a) Raportowane jako zdarzenia podejrzewane o związek z leczeniem.

Tabela 29.

AE szczegółowe dla porównania MF/IND/GLY vs FP/SAL w wysokich dawkach w badaniu IRIDIUM

Punkt końcowy	MF/IND/GLY	FP/SAL	MF/IND/GLY vs FP/SAL		p
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
<b>AE</b>					
Astma (zaostrzenie)	247/616 (40)	309/618 (50)	<b>0,67 [0,53; 0,84]</b>	<b>NNT=11 [7; 23]</b>	bd
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	64/616 (10)	83/618 (13)	0,75 [0,53; 1,06]	-0,03 [-0,07; 0,01]	bd
Zapalenie oskrzeli	49/616 (8)	55/618 (9)	0,88 [0,59; 1,32]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd
Infekcja górnych dróg oddechowych	33/616 (5)	52/618 (8)	<b>0,62 [0,39; 0,97]</b>	<b>NNT=33 [18; 422]</b>	bd
Ból głowy	23/616 (4)	25/618 (4)	0,92 [0,52; 1,64]	-0,003 [-0,02; 0,02]	bd
Wirusowa infekcja górnych dróg oddechowych	21/616 (3)	47/618 (8)	<b>0,43 [0,25; 0,73]</b>	<b>NNT=24 [15; 61]</b>	bd

Punkt końcowy	MF/IND/GLY	FP/SAL	MF/IND/GLY vs FP/SAL		p
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
<b>Wirusowa infekcja dróg oddechowych</b>	18/616 (3)	22/618 (4)	0,82 [0,43; 1,54]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
<b>Bakteryjna infekcja górnych dróg oddechowych</b>	17/616 (3)	29/618 (5)	0,58 [0,31; 1,06]	-0,02 [-0,04; 0,002]	bd
<b>SAE</b>					
<b>Astma (zaostrenie)</b>	9/616 (1)	9/618 (1)	1,00 [0,40; 2,54]	0,00005 [-0,01; 0,01]	bd
<b>Zapalenie płuc</b>	3/616 (<1)	5/618 (1)	0,60 [0,14; 2,52]	-0,003 [-0,01; 0,01]	bd
<b>Infekcja dolnych dróg oddechowych</b>	1/616 (<1)	2/618 (<1)	0,50 [0,05; 5,54]	-0,002 [-0,01; 0,004]	bd
<b>Kamica żółciowa</b>	3/616 (<1)	1/618 (<1)	3,02 [0,31; 29,11]	0,003 [-0,003; 0,01]	bd
<b>Zatorowość płucna</b>	1/616 (<1)	0/618 (0)	3,01 [0,12; 74,15]	0,002 [-0,003; 0,01]	bd
<b>AE szczególnego zainteresowania (MACE)</b>					
<b>MACE ogółem</b>	2/616 (<1)	1/618 (<1)	2,01 [0,18; 22,22]	0,002 [-0,004; 0,01]	bd
<b>Rewaskularyzacja wieńcowa</b>	1/616 (<1)	1/618 (<1)	1,00 [0,06; 16,08]	0,00001 [-0,004; 0,004]	bd
<b>Niewydolność serca wymagająca hospitalizacji</b>	1/616 (<1)	0/618 (0)	3,01 [0,12; 74,15]	0,002 [-0,003; 0,01]	bd
<b>Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem</b>	1/616 (<1)	0/618 (0)	3,01 [0,12; 74,15]	0,002 [-0,003; 0,01]	bd
<b>Udar niezakończony zgonem</b>	0/616 (0)	0/618 (0)	nd	nd	bd

OKRES OBSERWACJI: 58 tyg.

MACE – poważne sercowo–naczyniowe zdarzenia niepożądane (*major adverse cardiovascular events*).

Astma (zaostrenia) oraz MACE były oceniane przez niezależną komisję orzekającą (*independent adjudication committee*).

## 8. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji i komparatorów. Celem przeszukania skorzystano ze stron internetowych następujących urzędów i agencji ds. leków:

- Polski Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejska Agencja Leków (EMA),
- Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA),
- Światowa Organizacja Zdrowia (WHO).

W ramach poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa analizowano również ostrzeżenia i środków ostrożności znajdujące się w charakterystykach poszczególnych produktów leczniczych. Ostatniego przeszukania alertów bezpieczeństwa dokonano w dniu 18 listopada 2020 r.

### 8.1. Alerty bezpieczeństwa

#### **Mometazonu furoinian / indakaterol / glikopironium**

Na stronie URPL, EMA oraz FDA nie znaleziono żadnych informacji związanych z bezpieczeństwem stosowania indakaterolu, mometazonu oraz glikopironium, ani w monoterapii, ani w terapii skojarzonej.

Według danych zgromadzonych przez WHO w latach 2010–2020 zgłoszono łącznie 3 451 działań niepożądanych (ADR, *adverse drug reactions*) związanych ze stosowaniem indakaterolu, natomiast w latach 1988–2020 – 14 334 ADR związanych ze stosowaniem mometazonu, a w latach 1971-2020 – 4 573 ADR związanych ze stosowaniem glikopironium. Najczęstsze kategorie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem trzech substancji obejmowały zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zaburzenia uogólnione oraz stany w miejscu podania (Tabela 30).

#### **Flutikazonu propionian / salmeterol**

Na stronie FDA odnaleziono komunikat dotyczący bezpieczeństwa FP/SAL z 20 grudnia 2017 r., w którym potwierdzono, iż terapia skojarzona ICS/LABA (w tym FP/SAL) nie powoduje zwiększenia ryzyka występowania działań niepożądanych związanych z astmą w porównaniu z monoterapią ICS. Powyższe stanowisko zostało opracowane na podstawie wyników 4 badań RCT, w których nie obserwowano zwiększonego ryzyka hospitalizacji związanej z astmą, intubacji oraz zgonu z powodu astmy u pacjentów stosujących ICS/LABA względem ICS. Ponadto, w ww. badaniach wykazano, iż

terapia skojarzona ICS/LABA była bardziej skuteczna w zapobieganiu napadom astmy niż ICS, a informacje te zostały dodane do ulotek produktów leczniczych zawierających ICS/LABA. W komunikacie FDA zalecono również, aby pracownicy służby zdrowia zapoznali się z najnowszymi ulotkami produktów ICS/LABA w obszarze zaleceń do ich stosowania [15].

Na stronach URPL i EMA nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania FP/SAL.

Według danych zgromadzonych przez WHO w latach 1991-2020 zgłoszono łącznie 35 893 ADR związanych ze stosowaniem flutykazonu propionianu, natomiast w latach 1989-2020 – 8 182 ADR związanych ze stosowaniem salmeterolu. Najczęstsze kategorie działań niepożądanych dla obydwu substancji obejmowały: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zaburzenia uogólnione i stany w miejscu podania (Tabela 30).

### Tiotropium

Na stronie agencji URPL, EMA oraz FDA nie znaleziono żadnych informacji związanych z bezpieczeństwem stosowania tiotropium.

Według danych zgromadzonych przez WHO w latach 2003-2020 zgłoszono łącznie 70 352 ADR związanych ze stosowaniem tiotropium. Najczęstsze kategorie działań niepożądanych to: urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (Tabela 30).

**Tabela 30.**  
Wybrane działania niepożądane wg kategorii dla poszczególnych opcji terapeutycznych na podstawie danych WHO (stan na dzień 18.11.2020 r.)

Kategoria	IND (2010-2020)	MF (1998-2020)	GLY (1971-2020)	FP (1991-2020)	SAL (1989-2020)	TIO (2003-2020)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	34	58	36	217	65	249
Zaburzenia sercowe	423	243	509	875	887	2815
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	3	21	8	62	37	50
Zaburzenia błędnika i choroby uszu	34	180	40	512	58	649
Choroby endokrynologiczne	9	143	8	720	28	109
Choroby oczu	80	776	442	2061	200	3706
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	355	929	875	3336	920	7404
Zaburzenia uogólnione oraz stany w miejscu podania	877	6729	1305	12285	2654	13447
Zaburzenia funkcji wątroby i dróg żółciowych	36	25	21	64	23	178
Zaburzenia układu immunologicznego	51	362	149	1275	192	591
Zakażenia i zarażenia	446	793	382	2849	603	6055
Urazy, zatrucia, powikłania po zabiegach	329	6602	793	8755	550	29724
Badania laboratoryjne	260	440	479	1948	389	3284
Zaburzenia metabolizmu i żywienia	102	123	124	540	150	1126

Kategoria	IND (2010-2020)	MF (1998-2020)	GLY (1971-2020)	FP (1991-2020)	SAL (1989-2020)	TIO (2003-2020)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	215	393	280	1538	679	2585
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	144	61	79	243	66	1892
Zaburzenia układu nerwowego	380	1937	677	6035	1493	5718
Ciąża, połóg i okołoporodowe	2	29	12	85	46	8
Zaburzenia psychiczne	136	613	260	2368	545	2317
Zaburzenia funkcji nerek i dróg moczowych	87	78	280	248	93	2069
Zaburzenia układu rozrodczego i choroby piersi	25	85	19	176	55	454
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1397	2992	1619	11442	2839	18873
Choroby skóry i tkanki podskórnej	214	1846	509	2745	764	2533
Procedury chirurgiczne i medyczne	15	102	44	712	91	490
Choroby naczyniowe	122	208	215	695	248	1198

Dane raportowane niezależnie od postaci farmaceutycznej i dawki.

## 8.2. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania preparatów zawarte w aktualnych ChPL przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 31).

Tabela 31. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL dla poszczególnych interwencji

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
Enerzair Breezhaler® [16]	MF/IND/GLY
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie należy stosować MF/IND/GLY do leczenia ostrych objawów astmy.</li> <li>Nie należy przerywać leczenia MF/IND/GLY nagle i bez nadzoru lekarza.</li> <li>Ryzyko wystąpienia natychmiastowych reakcji nadwrażliwości po podaniu produktu leczniczego, takich jak: obrzęk naczynioruchowy (w tym trudności w oddychaniu lub przełykaniu, obrzęk języka, warg oraz twarzy), pokrzywka lub wysypka skórna: w przypadku wystąpienia należy natychmiast przerwać terapię oraz wdrożyć leczenie alternatywne.</li> <li>Ryzyko wystąpienia paradoksalnego skurczu oskrzeli: w przypadku wystąpienia należy natychmiast przerwać leczenie i wdrożyć leczenie alternatywne.</li> <li>Ryzyko zwiększonego tętna, ciśnienia tętniczego krwi, zmian w zapisie EKG (spłaszczenie załamka T, wydłużenie odstępu QT oraz obniżenie odcinka ST) i/ lub innych objawów: w przypadku wystąpienia może być konieczne przerwanie leczenia. Należy zachować ostrożność podczas stosowania MF/IND/GLY u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego (choroba niedokrwienna serca, ostry zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca, nadciśnienie tętnicze, choroba naczyń mózgowych zespół wydłużonego odstępu QT), chorobami przebiegającymi z drgawkami lub tyreotoksykozą oraz u pacjentów wrażliwych na działanie <math>\beta_2</math>-agonistów oraz u chorych leczonych terapiami powodującymi wydłużenie odstępu QT.</li> <li>Ryzyko wystąpienia hipokaliemii.</li> <li>Ryzyko zwiększenia stężenia glukozy w osoczu: u pacjentów z cukrzycą należy uważnie kontrolować stężenie glukozy w osoczu.</li> <li>Należy zachować ostrożność w stosowaniu MF/IND/GLY u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania lub zatrzymaniem moczu oraz z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, z gruźlicą płuc lub z przewlekłymi albo nieleczonymi zakażeniami.</li> <li>Ryzyko wystąpienia kandydozy jamy ustnej i gardła: należy płukać jamę ustną i gardło wodą, bez jej polykania lub myć zęby po inhalacji przepisanej dawki.</li> <li>Ryzyko wystąpienia działań ogólnoustrojowych, takich jak: zespół Cushinga, objawy zespołu Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, opóźnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćma, jaskra, szereg objawów psychicznych, nadmierna aktywność psychoruchowa, zaburzenia snu, lęk, depresja, agresja (zwłaszcza u dzieci): należy dostosować dawkę produktu tak, aby dawka kortykosteroidu wziewnego była najmniejszą możliwą dawką pozwalającą na utrzymanie kontroli objawów astmy.</li> </ul>

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ryzyko wystąpienia zaburzeń widzenia: należy rozważyć skierowanie do okulisty w celu ustalenia przyczyn zaburzeń widzenia takich jak jaskra, zaćma lub centralna surowicza chorioretinopatia, zgłaszanych po zastosowaniu preparatów zawierających kortykosteroidy.</li> </ul>
<p><b>Salfumix Easyhaler®, Symflusal®, AirFluSal Forspiro®, Salmex®, Seretide Dysk®, Seretide®, Asaris®, Combotoeroi® [17–24]</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>FP/SAL</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nie należy stosować FP/SAL do leczenia ostrych objawów astmy.</li> <li>Nie należy rozpoczynać leczenia FP/SAL w trakcie zaostrzenia astmy lub gdy nastąpiło znaczące lub ostre pogorszenie przebiegu choroby.</li> <li>Nie należy przerywać nagle leczenia FP/SAL z powodu ryzyka wystąpienia zaostrzenia astmy.</li> <li>Ryzyko zaostrzenia choroby podstawowej lub wystąpienia objawów niepożądanych związanych z astmą: należy poinformować pacjenta o możliwości pogorszenia objawów astmy po rozpoczęciu leczenia oraz należy zasięgnąć porady lekarskiej.</li> <li>Ryzyko wystąpienia nagłego, postępującego nasilenia objawów astmy oskrzelowej: należy rozważyć zwiększenie dawki kortykosteroidów, lekarz powinien zweryfikować dotychczasowe leczenie.</li> <li>Ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca, w tym częstoskurczu nadkomorowego, skurczy dodatkowych, migotania przedsionków oraz przemijającego zmniejszenie stężenia potasu w surowicy krwi: FP/SAL należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności układu krążenia lub rytmu serca, z cukrzycą nadczynnością tarczycy, nieleczoną hipokaliemią i ze skłonnością do występowania małych stężeń jonów potasowych w surowicy.</li> <li>Ryzyko wystąpienia paradoksalnego skurczu oskrzeli objawiającego się nasilającymi świstami oraz dusznością bezpośrednio po przyjęciu leku: w przypadku wystąpienia należy natychmiast przerwać leczenie, ocenić stan pacjenta i w razie konieczności zastosować leczenie alternatywne.</li> <li>Ryzyko wystąpienia działań ogólnoustrojowych takich jak: zespół Cushinga, cushingoidalne rysy twarzy, zahamowanie czynności kory nadnerczy, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćma, jaskra, nadmierna aktywność psychoruchowa, zaburzenia snu, lęk, depresja, agresja (zwłaszcza u dzieci): należy dostosować dawkę produktu tak, aby dawka kortykosteroidu wziewnego była najmniejszą możliwą dawką pozwalającą na utrzymanie kontroli objawów astmy.</li> <li>Ryzyko wystąpienia zaburzeń widzenia: należy rozważyć skierowanie do okulisty w celu ustalenia przyczyn zaburzeń widzenia takich jak jaskra, zaćma lub centralna surowicza chorioretinopatia, zgłaszanych po zastosowaniu preparatów zawierających kortykosteroidy.</li> <li>Ryzyko wystąpienia ostrego przełomu nadnerczowego oraz zahamowania czynności kory nadnerczy.</li> <li>Należy unikać jednoczesnego podawania FP z rytonawirem, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych.</li> <li>Należy unikać jednoczesnego stosowania SAL z ketokonazolem lub innymi silnymi inhibitorami CYP3A4, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych.</li> <li>Należy ostrożnie stosować FP/SAL u pacjentów z przebytą lub czynną gruźlicą płuc oraz zakażeniami dróg oddechowych.</li> <li>Ryzyko zwiększenia stężenia glukozy we krwi.</li> </ul>
<p><b>Spiriva Respimat® [25]</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>TIO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ryzyko wystąpienia świszczącego oddechu oraz trudności w oddychaniu.</li> <li>Nie należy stosować TIO do leczenia początkowego ostrych napadów skurczu oskrzeli oraz w doraźnym łagodzeniu ostrych objawów choroby.</li> <li>Nie należy stosować w monoterapii.</li> <li>Ryzyko wystąpienia natychmiastowych reakcji nadwrażliwości.</li> <li>Należy zachować ostrożność w stosowaniu TIO u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania, rozrostem gruczołu krokowego lub zwężeniem szyi pęcherza moczowego, a także niedawno przebyłym zawałem serca (&lt;6 mies.), jakąkolwiek niestabilną lub zagrażającą życiu arytmia serca lub wymagającą interwencji albo zmiany leków w ciągu ostatniego roku.</li> <li>Ryzyko wystąpienia odruchowego zwężenia skurczu oskrzeli.</li> <li>U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek stopnia umiarkowanego do ciężkiego należy stosować TIO wyłącznie, gdy spodziewana korzyść z leczenia przewyższa jego ryzyko.</li> <li>Ryzyko wystąpienia lub zaostrzenia objawów jaskry z wąskim kątem przesączania, bólu oka, dyskomfortu, przemijającego niewyraźnego widzenia, widzenia tęczęwej obwódki wokół źródła światła lub zmienionego widzenia kolorów z jednoczesnym zaczerwienieniem oczu spowodowanym przekrwieniem spojówek i obrzękiem rogówki w przypadku dostania się TIO do oka: należy przerwać leczenie i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.</li> <li>Ryzyko wystąpienia próchnicy zębów z powodu suchości błony śluzowej jamy ustnej podczas długotrwałego stosowania TIO.</li> <li>Nie należy stosować TIO częściej niż raz na dobę.</li> <li>Nie jest zalecane stosowanie TIO u pacjentów z mukowiscydozą.</li> </ul>



## 9. Wyniki opracowań wtórnych

W wyniku przeszukania systematycznego nie odnaleziono żadnych opracowań wtórnych, spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej.

## 10. Wnioski końcowe

Wyniki porównania bezpośredniego potwierdzają, iż wnioskowana interwencja MF/IND/GLY jest terapią nie gorszą od FP/SAL + TIO w odniesieniu do I-rzędowego punktu końcowego, tj. jakości życia mierzonej kwestionariuszem AQLQ-S w 24 tyg. leczenia. Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami pod względem wpływu na częstość występowania zaostrzeń, w tym umiarkowanych lub ciężkich. W grupie MF/IND/GLY odnotowano natomiast istotnie statystycznie większą niż w ramieniu FP/SAL + TIO poprawę parametrów spirometrycznych (t-FEV1, FVC, PEF, FEF25–75%), poprawę kontroli astmy mierzoną kwestionariuszem ACQ-7, a także lepszą jakość życia mierzoną kwestionariuszem SGRQ, przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa obydwu terapii.

W bezpośrednim porównaniu wykazano istotną statystycznie przewagę terapii trójskładnikowej MF/IND/GLY nad terapią dwuskładnikową ICS/LABA (FP/SAL) pod względem poprawy parametrów spirometrycznych (t-FEV1, FVC, PEF, FEF25–75%), zmniejszeniu ryzyka i częstości występowania zaostrzeń, w tym ciężkich, a w dłuższym horyzoncie czasowym również większym prawdopodobieństwem uzyskania istotnej klinicznie poprawy kontroli astmy wg kwestionariusza ACQ-7, przy porównywalnym wpływie obu schematów na profil bezpieczeństwa i jakość życia.

**Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują, iż wnioskowana interwencja MF/IND/GLY (Enerzair® Breezhaler®) to opcja terapeutyczna o wyższej skuteczności niż terapia dwuskładnikowa zawierająca wysokie dawki ICS/LABA pod względem poprawy parametrów spirometrycznych, kontroli objawów choroby i redukcji ryzyka zaostrzeń. Ponadto, w porównaniu do terapii trójlekowej (FP/SAL + TIO) potwierdzono jej nie gorszą skuteczność pod względem jakości życia, przy porównywalnym wpływie na redukcję zaostrzeń oraz większej poprawie w zakresie parametrów spirometrycznych i kontroli objawów astmy.**

**Dodatkowo, zamknięcie terapii w jednym inhalatorze oraz prosty schemat dawkowania (jedna inhalacja na dobę) w praktyce klinicznej może zwiększać skłonność pacjentów do stosowania się do zaleceń lekarzy, poprawiając tym samym efekty terapii.**

## 11. Ograniczenia

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

1. Odnalezione badania (ARGON, IRIDIUM) dla wnioskowanej interwencji przeprowadzono w populacji szerszej niż populacja docelowa pod względem uprzednio stosowanej dawki ICS/LABA. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] Ponadto, ww. badania były podstawą do rejestracji leków na terenie UE przez EMA we wskazaniu rejestracyjnym zgodnym z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym.
2. W badaniu ARGON nie zastosowano zaślepienia dla porównania ocenianej interwencji z FP/SAL + TIO, co wynikało z trudności technicznych związanych z zaślepieniem inhalatora Respimat® w którym podawano tiotropium. W tym przypadku podwójne zaślepienie prowadziłoby do konieczności stosowania dwóch inhalatorów w każdej grupie i podawania badanych interwencji 2 razy na dobę, co automatycznie uniemożliwiłoby ocenę korzyści wynikających z różnic w częstotliwości dawkowaniu i liczbie inhalatorów.
3. W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej nie odnaleziono żadnych badań typu RWD oraz opracowań wtórnych, porównujących bezpośrednio wnioskowaną interwencję z komparatorami, przy czym najpewniej wynika to z faktu, iż Enerzair® Breezhaler® jest stosunkowo nowym lekiem, który został zarejestrowany na terenie Unii Europejskiej 3 lipca 2020 r. Należy jednak zauważyć, iż jedno z badań dla ocenianej interwencji (ARGON) zostało zaprojektowane w sposób odzwierciedlający rzeczywistą praktykę kliniczną, tj. lekarz prowadzący w przypadku braku kontroli astmy mógł podjąć decyzję o zwiększeniu dawki stosowanej terapii i/lub wdrożyć terapię dodatkową (*step-up*). Jednocześnie w przypadku zmniejszenia nasilenia objawów i stabilnej czynności płuc mógł również zadecydować o zmniejszeniu dawki lub wycofaniu terapii doustnymi kortykosteroidami lub TIO (*step-down*), co stanowi praktykę zgodną z obowiązującymi wytycznymi w zakresie leczenia astmy oskrzelowej.
4. Podczas ekstrakcji danych napotymano na pewne rozbieżności pomiędzy prezentowanymi danymi w poszczególnych dokumentach źródłowych, przy czym każdorazowo w takiej sytuacji preferowany był wynik o większej precyzji.
5. W przypadku niektórych punktów końcowych dane odczytywano z wykresów, co może być związane z niepewnością odczytu wyników.

## 12. Dyskusja

Astma oskrzelowa jest heterogenną chorobą, zwykle charakteryzującą się przewlekłym zapaleniem dolnych dróg oddechowych [26]. Jest obecnie jedną z najczęściej występujących chorób układu oddechowego zarówno w Polsce, jak i na świecie. Wg danych NFZ w Polsce na astmę choruje blisko 2 mln osób [27–29]. Choć rokowanie w przypadku stwierdzenia astmy oskrzelowej jest zasadniczo korzystne, to jednak ulega ono pogorszeniu w przypadkach niekontrolowanej choroby [30]. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, u pacjentów z niekontrolowaną astmą zalecana jest intensyfikacja leczenia. W populacji pacjentów nieskutecznie leczonych wysokimi dawkami ICS/LABA, poprawę można osiągnąć poprzez dodanie do ICS/LABA, tzw. terapii dodatkowych (*add on therapy*), w tym m.in. tiotropium, a więc leku z grupy LAMA [1]. Należy jednak zauważyć, iż aktualnie żaden preparat zawierający w swoim składzie tiotropium nie jest finansowany ze środków publicznych w astmie, a chorzy wymagający terapii trójlekowej zmuszeni są do jego zakupu ze środków własnych. Ponadto, istotnym utrudnieniem dla polskich pacjentów jest także fakt, że terapia trójlekowa ICS + LABA + LAMA dotychczas musiała być dostarczana z co najmniej dwóch różnych inhalatorów, co zgodnie ze stanowiskiem organizacji i towarzystw naukowych zajmujących się tematyką chorób płuc, może zmniejszać *adherence* (stosowanie zalecanej terapii) oraz *compliance* (stosowanie terapii zgodnie z zalecanym schematem dawkowania), a w konsekwencji może przekładać się na gorszą skuteczność leczenia. Tym samym, uprawnione jest stwierdzenie, że polscy pacjenci z populacji docelowej są aktualnie w stanie niezaspokojonych potrzeb terapeutycznych (*therapeutic unmet need*), a odpowiedzią na nie może być refundacja terapii trójskładnikowej MF/IND/GLY (Enerzair® Breezhaler®).

Ocenę efektywności terapeutycznej wnioskowanej interwencji przeprowadzono względem następujących komparatorów: terapii trójlekowej ICS/LABA + LAMA (FP/SAL + TIO) oraz terapii dwuskładnikowej ICS/LABA (FP/SAL). Ponadto FP/SAL jest opcją najczęściej stosowaną spośród preparatów z grupy ICS/LABA [31].

Analizę kliniczną przeprowadzono 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]. W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 2 badania RCT dla ocenianej interwencji, w tym 1 w ramach którego MF/IND/GLY porównano względem terapii trójlekowej FP/SAL + TIO (ARGON) oraz 1 dla porównania MF/IND/GLY względem FP/SAL (IRIDIUM). Obydwa badania przeprowadzono w populacji nieco szerszej niż populacja docelowa, pod względem uprzednio stosowanej dawki ICS/LABA, przy czym nie stanowi to istotnego ograniczenia i nie wpływa na wnioskowanie, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki porównania bezpośredniego w badaniu ARGON wskazują, że terapia MF/IND/GLY jest nie gorsza niż terapia trójlekowa FP/SAL + TIO, co potwierdzono dla I-rzędowego punktu końcowego, tj. jakości życia mierzonej kwestionariuszem AQLQ-S w 24 tyg. leczenia, a także w analizie dla II-rzędowego punktu końcowego, którym były zaostrzenia astmy. Ponadto, wyniki dla wybranych II-rzędowych punktów końcowych wskazują, że wnioskowana interwencja może przynosić większe korzyści niż terapia FP/SAL + TIO. Istotną statystycznie poprawę wyników na korzyść MF/IND/GLY odnotowano m.in. dla parametrów spirometrycznych (t-FEV1, FVC, PEF, FEF25–75%), kontroli astmy mierzonej kwestionariuszem ACQ-7, a także jakości życia mierzonej kwestionariuszem SGRQ. W grupie MF/IND/GLY również znacząco częściej dochodziło do uzyskania minimalnie istotnej klinicznie poprawy jakości życia mierzonej kwestionariuszem AQLQ-S niż u pacjentów leczonych FP/SAL + TIO.

Również w porównaniu z terapią dwuskładnikową ICS/LABA (FP/SAL), zastosowanie terapii MF/IND/GLY wiązało się istotnymi statystycznie korzyściami, w tym poprawą parametrów spirometrycznych (t-FEV1, FVC, PEF, FEF25–75%), zmniejszeniem ryzyka i częstości występowania zaostrzeń (w tym ciężkich), a w dłuższym okresie leczenia również częstszym uzyskiwaniem istotnej klinicznie poprawy kontroli astmy mierzonej kwestionariuszem ACQ-7, przy porównywalnym wpływie na profil bezpieczeństwa i jakość życia.

Przewaga schematu MF/IND/GLY nad schematem FP/SAL wynika w dużej mierze z faktu, że oceniana interwencja oprócz leków z grupy ICS oraz LABA zawiera również preparat z grupy LAMA, której efektywność w leczeniu astmy była już wcześniej opisywana [32]. Dostępne dowody naukowe wskazują jednak, że stosowanie schematu MF/IND/GLY może przynosić większe korzyści niż dostępna obecnie (aczkolwiek nier refundowana w Polsce) terapia trójlekowa tj. FP/SAL + TIO. Prawdopodobnie uzyskano to dzięki redukcji liczby inhalatorów oraz uproszczeniu schematu dawkowania, bowiem Enerzair® Breezhaler® jest pierwszą terapią trójskładnikową, zamkniętą w jednym inhalatorze i stosowaną raz na dobę, co może wpływać na poprawę *compliance* i *adherence* pacjentów, a w konsekwencji przekładać się na większą skuteczność leczenia [33, 34]. Ponadto, preparat ten zawiera w swoim składzie mometazonu furoinian, który jest uznawany za najsilniejszy ze stosowanych wziewnie kortykosteroidów, co przekłada się na wyższy potencjał leku w zakresie kontroli objawów astmy [35]. Jednocześnie w produkcie leczniczym Enerzair® Breezhaler® mometazonu furoinian został zawarty w obniżonej nominalnej dawce, dzięki czemu ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych z podawaniem wysokich dawek kortykosteroidów jest znacząco zredukowane.

Dane dotyczące bezpieczeństwa zaprezentowane w badaniu ARGON wskazują, że terapia MF/IND/GLY cechuje się porównywalnym profilem bezpieczeństwa do FP/SAL + TIO, na co wskazuje brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do AE ogółem oraz szczegółowych AE. Na stronach agencji zajmujących się bezpieczeństwem terapii również nie odnaleziono żadnych alertów dotyczących bezpieczeństwa wnioskowanej terapii.

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej nie odnaleziono żadnych badań typu RWD dla ocenianej interwencji, co najpewniej wynika to z faktu, iż Enerzair® Breezhaler® jest stosunkowo nowym lekiem, który został zarejestrowany na terenie Unii Europejskiej 3 lipca 2020 r. Należy jednak zauważyć, iż w jednym z badań dla ocenianej interwencji (ARGON) zastosowany schemat postępowania odzwierciedlał rzeczywistą praktykę kliniczną, tj. lekarz prowadzący w przypadku braku kontroli astmy mógł podjąć decyzję o zwiększeniu dawki stosowanej terapii i/lub wdrożyć terapię dodatkową (*step-up*). Jednocześnie w przypadku zmniejszenia nasilenia objawów i stabilnej czynności płuc mógł również zdecydować o zmniejszeniu dawki lub wycofaniu terapii doustnymi kortykosteroidami lub TIO (*step-down*) [26].

Zebrane w ramach niniejszej analizy klinicznej wyniki wskazują, że wnioskowana interwencja MF/IND/GLY jest opcją skuteczną i bezpieczną w leczeniu astmy. Wykazano jej przewagę nie tylko względem terapii dwuskładnikowej ICS/LABA, ale zaobserwowano również pewne korzyści w porównaniu z dostępną obecnie terapią trójlekową. Ponadto stanowi pierwszą terapię trójskładnikową, stosowaną raz na dobę i pozwalającą uzyskać dobrą kontrolę objawów astmy, przy uproszczonym schemacie dawkowania. Co więcej, terapia ta podawana jest za pomocą znanego i preferowanego przez pacjentów inhalatora Breezhaler®, który wykorzystywany jest w przypadku leczenia za pomocą monoterapii ICS (produkt Miflonide® Breezhaler®), ICS/LABA (produkt leczniczy Atractura® Breezhaler®), jak również ICS/LABA/LAMA (produkt leczniczy Enerzair® Breezhaler®), co zapewnia pacjentom możliwość prowadzenia terapii (niemal we wszystkich stopniach zaawansowania choroby, tj. od łagodnej do ciężkiej postaci choroby) z jednego rodzaju urządzenia, co może przyczynić się do poprawy kontroli astmy w praktyce klinicznej.

## 13. Bibliografia

1. Wytyczne AOTM 2016. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](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://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20120000388/O/D20120388.pdf>.
3. [Redacted]
4. (2020) Multicenter, partially-blinded, randomized, 24-week, parallel-group, non-inferiority, open-label active controlled study to compare the efficacy and safety of QVM149 with a free triple combination of salmeterol/fluticasone plus tiotropium in patients with uncontrolled asthma (CQVM149B2306). Dostęp: <https://www.novctrd.com/ctrdweb/trialresult/trialresults/pdf?trialResultId=17698> (19.8.2020).
5. Study to compare QVM149 and free triple combination of salmeterol/fluticasone + tiotropium (ARGON) (NCT03158311). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03158311> (21.7.2020).
6. (2020) A multicenter, partially-blinded, randomized, 24-week, parallel-group, non-inferiority, open-label active controlled study to compare the efficacy and safety of QVM149 with a free triple combination of salmeterol/fluticasone + tiotropium in patients with uncontrolled asthma (EUCTR 2017-000136-34). Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000136-34/results> (21.7.2020).
7. Gessner C, Kornmann O, Maspero J, van Zyl-Smit R, Krüll M, Salina A, Gupta P, Bostel S, Fucile S, Conde LG, Pfister P. (2020) Fixed-dose combination of indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate once-daily versus salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with uncontrolled asthma: A randomised, Phase IIIb, non-inferiority study (ARGON). *Respir. Med.* 170:106021.
8. EMA. (2020) Assessment report. Atecura Breezhaler. International non-proprietary name: indacaterol / mometasone furoate. Procedure No. EMEA/H/C/005067/0000. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/atecura-breezhaler-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/atecura-breezhaler-epar-public-assessment-report_en.pdf) (12.8.2020).
9. Gessner C, Kornmann O, Maspero J, van Zyl-Smit R, Krull M, Salina A, Gupta P, Bostel S, Fucile S, Conde L, Pfister P. (2020) Corrigendum to “Fixed-dose combination of indacaterol/glycopyrronium/ mometasone furoate once-daily versus salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with uncontrolled asthma: A randomised, Phase IIIb, non-inferiority study (ARGON)” [*Respir. Med.* 170 (Aug-Sep 2020) 106021]. *Respir. Med.* [ahead of print].
10. [Redacted]
11. (2020) A multicenter, randomized, 52-week, double-blind, parallelgroup, active controlled study to compare the efficacy and safety of QVM149 with QMF149 in patients with asthma (CQVM149B2302). Dostęp: <https://www.novctrd.com/ctrdweb/trialresult/trialresults/pdf?trialResultId=17671> (19.8.2020).
12. Study to compare the efficacy and safety of QVM149 with QMF149 in patients with asthma (NCT02571177). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02571177> (16.7.2020).
13. (2020) A multicenter, randomized, 52-week, double-blind, parallel-group, active controlled study to compare the efficacy and safety of QVM149 with QMF149 in patients with asthma (EUCTR2015-002899-25). Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002899-25/results> (19.8.2020).

14. Kerstjens HAM, Maspero J, Chapman KR, van Zyl-Smit RN, Hosoe M, Tanase A-M, Lavecchia C, Pethe A, Shu X, D'Andrea P, IRIDIUM trial investigators. (2020) Once-daily, single-inhaler mometasone-indacaterol-glycopyrronium versus mometasone-indacaterol or twice-daily fluticasone-salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study. *Lancet Respir. Med.* 8(10):1000–1012.
15. (2017) Alert FDA. FDA reviews finds no significant increase in risk of serious asthma outcomes with long-acting beta agonists (LABAs) used in combination with inhaled corticosteroids. Dostęp: <https://www.fda.gov/media/109953/download> (12.8.2020).
16. ChPL Enerzair Breezhaler (Mometazonu furoinian/indakaterol/glikopironium). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enerzair-breezhaler-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enerzair-breezhaler-epar-product-information_pl.pdf).
17. ChPL Salflumix Easyhaler (Flutikazonu propionian/salmeterol). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=38959>.
18. ChPL Symflusal (Flutikazonu propionian/salmeterol). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=30220>.
19. ChPL AirFluSal Forspiro (Flutikazonu propionian/salmeterol). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=35603>.
20. ChPL Salmex (Flutikazonu propionian/salmeterol). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=29126-c>.
21. ChPL Seretide (Flutikazonu propionian/salmeterol). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=10500>.
22. ChPL Seretide Dysk (Flutikazonu propionian/salmeterol). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9740>.
23. ChPL Asaris (Flutikazonu propionian/salmeterol). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=29123>.
24. ChPL Combaterol (Flutikazonu propionian/salmeterol). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=37916>.
25. ChPL Spiriva Respimat (Tiotropium). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=21738>.
26. GINA. (2020) Wytyczne GINA. Globalna Strategia Zarządzania i Zapobiegania Astmie z 2020 r. Dostęp: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report\\_20\\_06\\_04-1-wms.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf).
27. Ministerstwo Zdrowia. (2017) Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski. Dostęp: <http://mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2019/06/polska-1.pdf>.
28. Ministerstwo Zdrowia. (2017) Mapy potrzeb zdrowotnych: wnioski i rekomendacje. Dostęp: [http://mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2019/02/05\\_oddechowe\\_przewlekłe.pdf](http://mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2019/02/05_oddechowe_przewlekłe.pdf).
29. Kuprys-Lipinska I, Łęcka D, Dąbrowiecki P. (2015) Raport. Astma ciężka. Sytuacja pacjentów w Polsce. Dostęp: [https://www.astma-alergia-pochp.pl/download/Raport\\_Astma\\_Ciezka\\_maj%202015.pdf](https://www.astma-alergia-pochp.pl/download/Raport_Astma_Ciezka_maj%202015.pdf).
30. (2013) Adult asthma - ERS. European Lung White Book Dostęp: <https://www.erswhitebook.org/chapters/adult-asthma/> (5.8.2020).
31. NFZ. (2020) NFZ o zdrowiu. Astma. Dostęp: [https://www.nia.org.pl/wp-content/uploads/2020/05/nfz\\_o\\_zdrowiu\\_astma.pdf](https://www.nia.org.pl/wp-content/uploads/2020/05/nfz_o_zdrowiu_astma.pdf).
32. Kerstjens HAM, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, Sigmund R, Seibold W, Moroni-Zentgraf P, Bateman ED. (2012) Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N. Engl. J. Med.* 367(13):1198–1207.
33. Saini SD, Schoenfeld P, Kaulback K, Dubinsky MC. (2009) Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. *Am J Manag Care* 1(15):e22-23.
34. Averell CM, Stanford RH, Laliberté F, Wu JW, Germain G, Duh MS. (2019) Medication adherence in patients with asthma using once-daily versus twice-daily ICS/LABAs. *J. Asthma* <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/02770903.2019.1663429?needAccess=true>:1–10:
35. Yang D, Wang J, Bunjhoo H, Xiong W, Xu Y, Zhao J. (2013) Comparison of the efficacy and safety of mometasone furoate to other inhaled steroids for asthma: a meta-analysis. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 31(1):26–35.





## 14. Spis tabel i rysunków

### Spis tabel

Tabela 1.	Indeks skrótów dla leków i schematów leczenia.....	8
Tabela 2.	Szczegółowy zakres analizy klinicznej – schemat PICO .....	12
Tabela 3.	Kryteria włączania i wykluczenia do/z analizy klinicznej.....	14
Tabela 4.	Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej .....	19
Tabela 5.	Skrócona ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach dla MF/IND/GLY na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration .....	23
Tabela 6.	Charakterystyka badań zakwalifikowanych do analizy klinicznej w zakresie metodyki .....	25
Tabela 7.	Charakterystyka badań zakwalifikowanych do analizy klinicznej w zakresie charakterystyki wyjściowej pacjentów.....	25
Tabela 8.	Parametry czynnościowe płuc dla porównania MF/IND/GLY vs FP/SAL+TIO w wysokich dawkach w badaniu ARGON.....	26
Tabela 9.	t-FEV1 dla porównania MF/IND/GLY vs FP/SAL+TIO w wysokich dawkach w badaniu ARGON – wyniki w podgrupach ze względu na wcześniejszą wielkość dawki .....	26
Tabela 10.	Kontrola astmy mierzona kwestionariuszem ACQ-7 dla porównania dla porównania MF/IND/GLY vs FP/SAL+TIO w wysokich dawkach w badaniu ARGON .....	27
Tabela 11.	Odsetek pacjentów, u których uzyskano istotną klinicznie poprawę kontroli astmy w kwestionariuszu ACQ-7 (MCID ACQ-7) dla porównania INDGLY/MF vs FP/SAL+TIO w wysokich dawkach w badaniu ARGON .....	27
Tabela 12.	Średnia roczna częstość zaostrzeń choroby dla porównania MF/IND/GLY vs FP/SAL+TIO w wysokich dawkach w badaniu ARGON .....	27
Tabela 13.	Jakość życia dla porównania MF/IND/GLY vs FP/SAL+TIO w wysokich dawkach w badaniu ARGON .....	28
Tabela 14.	Odsetek pacjentów, u których uzyskano istotną klinicznie poprawę jakości życia mierzoną kwestionariuszem AQLQ (MCID AQLQ-S) dla porównania MF/IND/GLY vs FP/SAL+TIO w wysokich dawkach w badaniu ARGON .....	28
Tabela 15.	Jakość życia dla porównania MF/IND/GLY vs FP/SAL+TIO w wysokich dawkach w badaniu ARGON – wyniki w podgrupach ze względu na wcześniejszą wielkość dawki.....	28
Tabela 16.	Ogólna ocena profilu bezpieczeństwa dla porównania MF/IND/GLY vs FP/SAL+TIO w wysokich dawkach w badaniu ARGON .....	29
Tabela 17.	Szczegółowa ocena profilu bezpieczeństwa dla porównania MF/IND/GLY vs FP/SAL+TIO w wysokich dawkach w badaniu ARGON .....	29
Tabela 18.	Parametry czynnościowe płuc dla porównania MF/IND/GLY vs FP/SAL w wysokich dawkach w badaniu IRIDIUM.....	30
Tabela 19.	Kontrola astmy mierzona kwestionariuszem ACQ dla porównania MF/IND/GLY vs FP/SAL w wysokich dawkach w badaniu IRIDIUM.....	32
Tabela 20.	Odsetek pacjentów, u których uzyskano istotną klinicznie poprawę kontroli astmy wg kwestionariusza ACQ-7 dla porównania MF/IND/GLY vs FP/SAL w wysokich dawkach w badaniu IRIDIUM.....	32
Tabela 21.	Średnia roczna częstość zaostrzeń choroby dla porównania MF/IND/GLY vs FP/SAL w wysokich dawkach w badaniu IRIDIUM .....	33
Tabela 22.	Ryzyko zaostrzenia astmy dla porównania MF/IND/GLY vs FP/SAL w wysokich dawkach w badaniu IRIDIUM .....	33
Tabela 23.	Czas do pierwszego zaostrzenia astmy, czas do pierwszej hospitalizacji z powodu zaostrzenia oraz czas do zaprzestania leczenia z powodu zaostrzenia astmy dla porównania MF/IND/GLY vs FP/SAL w wysokich dawkach w badaniu IRIDIUM .....	33
Tabela 24.	Czas trwania zaostrzeń astmy w dniach dla porównania MF/IND/GLY vs FP/SAL w wysokich dawkach w badaniu IRIDIUM .....	33
Tabela 25.	Pozostałe parametry kontroli objawów astmy dla porównania MF/IND/GLY vs FP/SAL w wysokich dawkach w badaniu IRIDIUM .....	34

Tabela 26. Wyniki dla złożonego punktu końcowego dotyczącego ciężkich powikłań astmy dla porównania MF/IND/GLY vs FP/SAL w wysokich dawkach w badaniu IRIDIUM .....	34
Tabela 27. Jakość życia mierzona kwestionariuszem AQLQ-S dla porównania MF/IND/GLY vs FP/SAL w wysokich dawkach w badaniu IRIDIUM.....	35
Tabela 28. Bezpieczeństwo ogólne dla porównania MF/IND/GLY vs FP/SAL w wysokich dawkach w badaniu IRIDIUM.....	35
Tabela 29. AE szczegółowe dla porównania MF/IND/GLY vs FP/SAL w wysokich dawkach w badaniu IRIDIUM .....	35
Tabela 30. Wybrane działania niepożądane wg kategorii dla poszczególnych opcji terapeutycznych na podstawie danych WHO (stan na dzień 18.11.2020 r.).....	38
Tabela 31. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL dla poszczególnych interwencji .....	39
Tabela 32. Strategia wyszukiwania dla MF/IND/GLY w MEDLINE (przez Pubmed).....	52
Tabela 33. Strategia wyszukiwania dla MF/IND/GLY w EMBASE (przez Embase) .....	52
Tabela 34. Strategia wyszukiwania dla MF/IND/GLY w The Cochrane Library.....	53
Tabela 35. Strategia i wyniki wyszukiwania dla MF/IND/GLY w innych źródłach informacji medycznej.....	53
Tabela 36. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania IRIDIUM na podstawie Cochrane Handbook.....	59
Tabela 37. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania ARGON na podstawie Cochrane Handbook.....	62
Tabela 38. Zestawienie badań wykluczonych dla przeszukania MF/IND/GLY .....	66
Tabela 39. Definicje punktów końcowych.....	68
Tabela 40. Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration .....	71
Tabela 41. Formularz do ekstrakcji charakterystyk badań .....	75
Tabela 42. Formularz do ekstrakcji danych ciągłych.....	76
Tabela 43. Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych .....	76

## Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat selekcji badań dla MF/IND/GLY zgodnie z PRISMA (przeszukanie 1).....	20
Rysunek 2. Schemat badania ARGON .....	24
Rysunek 3. Schemat badania IRIDIUM.....	24
Rysunek 4. Wyniki porównania MF/IND/GLY vs FP/SAL w podgrupach.....	31





[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. Badania dla MF/IND/GLY

IRIDIUM			
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo MF/IND/GLY w porównaniu do MF/IND oraz FLU/SAL u dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą średnich lub wysokich dawek ICS+LABA			
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek 18-75 lat;</li> <li>2. Astma zdiagnozowana co najmniej 1 rok przed skringiem;</li> <li>3. FEV1 &lt;80% w.n. oraz wzrost FEV1 o co najmniej 12% (200 ml) po podaniu salbutamolu lub albuterolu;</li> <li>4. Pacjenci objawowi w momencie rozpoczęcia badania;</li> <li>5. ACQ-7 <math>\geq 1,5</math> pkt;</li> <li>6. <math>\geq 1</math> zaostrzenie astmy wymagające wizyty lekarza, wizyty na izbie przyjęć, hospitalizacji lub ogólnoustrojowego leczenia kortykosteroidami w ciągu 12 mies. przed skringiem;</li> <li>7. Leczenie średnimi lub wysokimi dawkami ICS+LABA przez ostatnie 3 mies. oraz stabilna dawka ICS+LABA co najmniej 1 mies. przed skringiem.</li> </ol>		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Palenie wyrobów tytoniowych w ciągu 6 mies. przed skringiem lub historia palenia dłuższa niż 10 paczkolet</li> <li>2. Przewlekła choroba płuc inna niż astma;</li> <li>3. Zaostrzenie astmy wymagające wizyty na izbie przyjęć, hospitalizacji lub ogólnoustrojowego leczenia kortykosteroidami w ciągu 6 tyg. od skringu;</li> <li>4. Infekcja dróg oddechowych lub pogorszenie astmy w ciągu 4 tyg. przed skringiem lub w okresie <i>run-in</i>;</li> <li>5. Klinicznie istotne choroby współistniejące.</li> </ol>	
Oceniane punkty końcowe			
<p><b>I-rzędowy PK:</b> zmiana t-FEV1 w 26. tyg. względem wartości wyjściowej</p> <p><b>II-rzędowe PK:</b> zmiana wyn ku ACQ-7 w 26. oraz 52. tyg. względem wartości wyjściowej, parametry spirometryczne (m.in. FEV1), zaostrzenia astmy, terapia ratunkowa, nasilenie objawów, jakość życia mierzona kwestionariuszem AQLQ-S, profil bezpieczeństwa</p>			
Charakterystyka populacji <sup>a</sup>			
Cecha populacji		MF/IND/GLY w wysokiej dawce (160/150/50 µg)	FP/SAL w wysokiej dawce (1000/100 µg)
Liczba pacjentów		619	618
Wiek, średnia (SD)		52,1 (12,91)	52,9 (12,23)
Odsetek mężczyzn [%]		38	33
Zaostrzenie astmy wymagające leczenia w ciągu 12 mies. poprzedzających badanie [% pacjentów]	1	83	80
	$\geq 2$	17	20
	$\geq 3$	4	5
ACQ-7, średnia (SD) [pkt]		2,5 (0,61) <sup>b</sup>	2,5 (0,56) <sup>c</sup>
FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, średnia (SD) [l]		1,6 (0,59)	1,6 (0,58)
FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, średnia (SD) [% w.n.]		55,1 (13,47)	55,4 (13,40)
FEV1 po podaniu salbutamolu, średnia (SD) [% wzrost]		26,8 (21,31)	28,4 (21,91)
Status palacza [% pacjentów]	Obecny	0	0
	Były	18	20
Wcześniejsza terapia astmy [% pacjentów]	Średnia dawka ICS+LABA	63	61

IRIDIUM		
Wysoka dawka ICS+LABA	36	39
Niska dawka ICS+LABA lub nieleczony ICS+LABA	<1	<1
Interwencja i komparator <sup>a</sup>		
Schemat badania	MF/IND/GLY	FP/SAL
Dawka dobową uwalnianą [µg]	160/150/50	1000/100
Schemat dawkowania [µg]	160/150/50 x1 inh. OD	500/50 x1 inh. BID
Typ inhalatora	DPI (Breezhaler®)	DPI (Diskus®)
Użycie komory inhalacyjnej	niedozwolone	niedozwolone
Kointerwencje	<b>Leczenie ratunkowe:</b> salbutamol (100 µg) / albuterol (90 µg) podawane za pomocą inhalatora MDI	
Okres interwencji [tyg.]	52	
Okres obserwacji [tyg.]	58 (RI: 2, OI: 52, FU:4°)	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA	
Randomizacja	Tak, ze stratyfikacją względem regionu, kraju bądź obu	
Ukrycie kodu alokacji	Tak (IRT, <i>interactive response technology</i> )	
Zaślepienie	<b>Pacjenci i lekarze:</b> TAK <b>Osoby oceniające wyniki:</b> TAK	
Utrata z badania	<b>Przerwanie terapii:</b> MF/IND/GLY – 59 (10%); FP/SAL – 62 (10%), <b>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:</b> MF/IND/GLY – 3 (<1%); FP/SAL – 4 (1%) <b>Utrata z badania:</b> MF/IND/GLY – 1 (<1%); FP/SAL – 1 (<1%) Opis prawidłowy	
Metody implementacji danych utraconych	Brak implementacji (model MMRM)	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i> z hierarchią testowania hipotez	
Metoda analizy wyników	SK: FAS – wszyscy pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali ≥1 dawkę przypisaną terapii (odpowiada analizie mITT) BP: SAS – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ≥1 dawkę terapii (odpowiada analizie PP)	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Ameryka Południowa, Kanada, Europa, Azja, RPA)	
Sponsor badania	Novartis Pharmaceuticals	

FAS – full analysis set; mITT – modified intention-to-treat; SAS – safety analysis set; PP – per-protocol

a) Badanie IRIDIUM zaprojektowano jako badanie pięcioramienne, pozostałe ramiona stanowiły MF/IND/GLY w dawce 150/50/80 µg, MF/IND w dawkach 80/150 µg i 160/150 µg. Z uwagi na fakt, iż ww. ramiona nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszej analizy, nie zostały one uwzględnione w opisie charakterystyki.

b) Dane dla N = 618.

c) Dane dla N = 617.

c) 30 dni.



**ARGON**

Wieloośrodkowe, randomizowane, częściowo zaślepienie badanie fazy IIIb, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo MF/IND/GLY w porównaniu do FLU/SAL+TIO u dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą średnich lub wysokich dawek ICS+LABA

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>2. Astma zdiagnozowana co najmniej 6 mies. przed skринingiem, leczona średnimi lub wysokimi dawkami ICS/LABA;</li> <li>3. FEV1 <math>&lt; 85\%</math> w.n. oraz wzrost FEV1 o co najmniej 12% (200 ml) po podaniu salbutamolu lub albuterolu lub pozytywny wynik testu prowokacyjnego oskrzeli w ciągu ostatnich 5 lat;</li> <li>4. Pacjenci objawowi w momencie rozpoczęcia badania (ACQ-7 <math>\geq 1,5</math> pkt);</li> <li>5. <math>\geq 1</math> zaostrzenie astmy wymagające wizyty lekarza, wizyty na izbie przyjęć lub hospitalizacji oraz ogólnoustrojowego leczenia kortykosteroidami przez co najmniej 3 dni w ciągu 12 mies. przed skринingiem.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Palenie tytoniu liczone jako <math>&gt; 20</math> paczkołat w wywiadzie</li> <li>2. POChP lub inna przewlekła choroba płuc;</li> <li>3. Zespół długiego QT lub wydłużony odstęp QTc w wywiadzie;</li> <li>4. Zaostrzenie astmy wymagające wizyty na izbie przyjęć, hospitalizacji lub ogólnoustrojowego leczenia kortykosteroidami w ciągu 6 tyg. od skринingu;</li> <li>5. Infekcja dróg oddechowych lub klinicznie istotne pogorszenie astmy w ciągu 4 tyg. przed skринingiem lub pomiędzy w okresie wstępnym;</li> <li>6. Klinicznie istotne choroby współistniejące.</li> </ol>

**Oceniane punkty końcowe**

**I-rzędowy PK:** zmiana wyniku jakości życia w kwestionariuszu AQLQ-S w 24 tyg. względem wartości wyjściowej

**II-rzędowe PK:** zmiana względem wartości początkowych punktacji ACQ-7 oraz AQLQ-S, odsetek pacjentów, którzy uzyskali MCID w kwestionariuszach AQLQ-S oraz ACQ-7 w ciągu 24 tyg., parametry spirometryczne (m.in. t-FEV1), profil bezpieczeństwa

**Eksploracyjne PK:** zaostrzenia astmy, jakość życia mierzona kwestionariuszem SGRQ, parametry spirometryczne (PEF)

**Charakterystyka populacji<sup>a</sup>**

Cecha populacji	MF/IND/GLY w wysokiej dawce (160/150/50 $\mu\text{g}$ )	FP/SAL w wysokiej dawce + TIO (1000/100 $\mu\text{g}$ + 5 $\mu\text{g}$ )
<b>Liczba pacjentów</b>	476	476
<b>Wiek, średnia (SD)</b>	52,7 (13,34)	53,1 (13,08)
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>	39	36
<b>Zaostrzenie astmy wymagające leczenia w ciągu 12 miesięcy poprzedzających badanie [% pacjentów]</b>	1	80
	$\geq 2$	20
	$\geq 3$	bd
<b>ACQ-7, średnia (SD) [pkt]</b>	2,6 (0,53)	2,6 (0,53)
<b>FEV1, średnia (SD) [l]</b>	bd	bd
<b>FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, średnia (SD) [% w.n.]</b>	62,2 (14,01)	63,3 (13,91)
<b>FEV1 po podaniu leku rozszerzającego, średnia (SD) [% wzrost]</b>	28,5 (17,56)	28,3 (17,89)
<b>Status palacza [% pacjentów]</b>	Obecny	2
	Były	24
<b>Wcześniejsza terapia astmy [% pacjentów]</b>	Średnia dawka ICS+LABA	51
	Wysoka dawka ICS+LABA	49
	Niska dawka ICS+LABA lub nie leczony ICS+LABA	0

**Interwencja i komparator<sup>a</sup>**

Schemat badania	MF/IND/GLY	FP/SAL+TIO
<b>Dawka dobową uwalnianą [<math>\mu\text{g}</math>]</b>	160/150/50	1000/100 + 5
<b>Schemat dawkowania [<math>\mu\text{g}</math>]</b>	160/150/50 x1 inh. OD	500/50 x1 inh. BID + 5 x 1 inh. OD
<b>Typ inhalatora</b>	DPI (Breezhaler®)	DPI (Accuhaler®) + MDLI (Respimat®)

ARGON		
Użycie komory inhalacyjnej	niedozwolone	niedozwolone
Kointerwencje	<p><b>Leczenie ratunkowe:</b> salbutamol, albuterol</p> <p>W przypadku niekontrolowanej astmy lub wystąpienia ciężkiego zaostrzenia, lekarz prowadzący mógł podjąć decyzję o zwiększeniu dawki stosowanej terapii i/lub wdrożyć terapię dodatkową (<i>add-on</i>), obejmującą doustne kortykosterydy, leczenie biologiczne, teofilinę, leki przeciwleukotrienowe lub inne zgodnie z lokalnymi wytycznymi (<i>step-up</i>). Lekarz prowadzący mógł również podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki lub wycofaniu terapii doustnymi kortykosteroidami lub TIO (w ramieniu FP/SAL + TIO), jeżeli objawy pacjenta były dobrze kontrolowane, a czynność płuc – stabilna przez <math>\geq 3</math> mies. i nie występowało ryzyko wystąpienia zaostrzenia (<i>step-down</i>). Dostosowanie dawki ICS oraz LABA nie było dozwolone.</p>	
Okres interwencji [tyg.]	24	
Okres obserwacji [tyg.]	27 (RI: 2, OI: 24, FU:1)	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA	
Randomizacja	Tak, ze stratyfikacją względem wcześniejszego leczenia (dawki średniej/wysokiej ICS) oraz regionu	
Ukrycie kodu alokacji	Tak (IRT, <i>interactive response technology</i> )	
Zaslepienie	Częściowe <b>Pacjenci i lekarze:</b> NIE (w porównaniu MF/IND/GLY <sup>b</sup> vs FP/SAL+TIO) <b>Osoby oceniające wyniki:</b> TAK	
Utrata z badania	<p><b>Przerwanie terapii:</b> MF/IND/GLY – 16 (3 %); FP/SAL+TIO – 27 (6%)  <b>Utrata z badania:</b> MF/IND/GLY – 1 (&lt;1%); FP/SAL+TIO – 1 (&lt;1)                      Opis prawidłowy</p>	
Metody implementacji danych utraconych	Brak implementacji (model MMRM, w przypadku punktów końcowych AQLQ-S, ACQ-7 oraz t-FEV1)	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Non-inferiority</i> <sup>c</sup> / <i>Superiority</i>	
Metoda analizy wyników	SK: FAS – wszyscy pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali $\geq 1$ dawkę przypisaną terapii (odpowiada analizie mITT) BP: PP – analiza zgodna z otrzymanym leczeniem	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Ameryka Południowa, Europa, Meksyk, Azja, RPA)	
Sponsor badania	Novartis Pharma AG	

MDLI – inhalator płynowy dozujący (*metred dose liquid inhaler*)

a) Badanie ARGON zaprojektowano jako badanie trójramienne. W trzecim ramieniu pacjenci otrzymywali MF/IND/GLY w dawce 150/50/80  $\mu\text{g}$ . Z uwagi na fakt, iż ww. ramię nie spełniało kryteriów włączenia do niniejszej analizy, nie zostało ono uwzględnione w opisie charakterystyki.

b) Zaslepieniu podlegała dawka MF/IND/GLY.

c) Dla I-rzędowego punktu końcowego. Próg dla odrzucenia hipotezy *non-inferiority* wynosił -0,25 pkt w kwestionariuszu AQLQ-S.

## B.2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (RoB2)

Tabela 36.  
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania IRIDIUM na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
<b>Szczegóły badania</b>	
Referencja	IRIDIUM
<b>Projekt badania</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
<b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>	
Interwencja	MF/IND/GLY Komparator: FP/SAL
<b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>	Pierwszorzędowy punkt końcowy: zmiana t-FEV1 w 26. tyg. względem wartości wyjściowej
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	MD [95% CI] = 119 [85; 154]
<b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
<b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):</b>	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
<b>Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input checked="" type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem	
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem	
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		I
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja komputerowa z zastosowaniem technologii interaktywnej odpowiedzi, stratyfikacją ze względu na region, kraj bądź oba	I
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Zaślepienie pacjentów, lekarzy oraz osób oceniających wyniki. Stosowano placebo identyczne z interwencją.	N
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza skuteczności: FAS – wszyscy pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali ≥1 dawkę przypisanej terapii (odpowiada analizie mITT)	I
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	W badaniu odnotowano wysoką utratę danych z badania dla pierwszorzędnego punktu końcowego (>5%)	I
3.2. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</b> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Do analizy wyników wykorzystano model mieszany dla powtarzanego pomiaru (MMRM), którego zastosowanie znosi konieczność implementacji brakujących danych do uzyskania wiarygodnego wyniku.	I
3.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</b> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</b> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>	-	Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	tFEV1 jest punktem końcowym zgodnym z wytycznymi Europejskiej Agencji Leków dotyczącymi badań klinicznych w leczeniu astmy (CPMP/EWP/2922/01). Okres 26 tyg. uznano za prawidłowy, ponieważ na podstawie badań farmakokinetycznych i farmakodynamicznych lek powinien wykazywać swoje działanie już po 4 tyg. stosowania. FEV1 oceniano na podstawie przeprowadzonej spirometrii, zgodnie z techniką opisaną w protokole.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji, jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	N
4.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</b> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Osoba oceniająca wyniki była zaślepiona (badacz)	N
4.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</b> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI:</b> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>	-	Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Ocenę pierwszorzędnego punktu końcowego dokonano zgodnie z protokołem po 26 tyg. od rozpoczęcia leczenia.	I

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
<b>Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...</b>		
<b>5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?</b>	Pomiar I-rzędowego punktu końcowego odbywał się zgodnie z techniką i w czasie zdefiniowanym w protokole.	N
<b>5.3 ...wielu możliwych analiz danych?</b>	Opublikowano wyniki dla wszystkich zdefiniowanych w protokole możliwych analiz (tj. LSM dla wartości końcowej oraz zmiany względem wartości wyjściowej)	N
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie</b>		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

**Tabela 37.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego badania ARGON na podstawie Cochrane Handbook**

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
<b>Szczegóły badania</b>	
Referencja	ARGON
<b>Projekt badania</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
<b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>	
Interwencja	MF/IND/GLY
Komparator:	FP/SAL+TIO
<b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>	Pierwszorzędowy punkt końcowy: zmiana AQLQ-S w 24. tyg. względem wartości wyjściowej
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	MD [95% CI] = 0,073 [-0,038; NR]
<b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
<b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):</b>	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
  - nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)**
- Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
  - Protokół badania
  - Plan analizy statystycznej (SAP)
  - Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
  - Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
  - "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
  - Abstrakty konferencyjne dot. badania
  - Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
  - Wniosek do komisji etyki badań
  - Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
  - Osobista komunikacja z badaczem
  - Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		I
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja komputerowa z zastosowaniem technologii interaktywnej odpowiedzi, stratyfikacja względem wcześniejszego leczenia (dawki średniej/wysokiej ICS) oraz regionu	I
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		I
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Brak zaślepienia w przypadku porównania MF/IND/GLY vs FP/SAL + TIO	I
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Nie stwierdzono	PN
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
2.5. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</b> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza skuteczności: FAS – wszyscy pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali ≥1 dawkę przypisaną terapii (odpowiada analizie mITT)	I
2.7. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</b> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>	-	Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	W badaniu odnotowano wysoką utratę danych z badania dla pierwszorzędowego punktu końcowego (>5%)	I
3.2. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</b> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Do analizy wyników wykorzystano model mieszany dla powtarzanego pomiaru (MMRM), którego zastosowanie znosi konieczność implementacji brakujących danych do uzyskania wiarygodnego wyn. ku.	I
3.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</b> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</b> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>	-	Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Stosowano ustandaryzowany kwestionariusz AQLQ-S. Próg dla odrzucenia hipotezy <i>non-inferiority</i> wynosił -0,25 pkt (50% MCID) i był zgodny z literaturą.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji, jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	N
4.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</b> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Brak zaślepienia osoby oceniającej (pacjenci)	I
4.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</b> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Wiedza o alokacji może mieć wpływ na sposób oceny jakości życia przez pacjenta	T



Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była <b>T/PT/ BI</b> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	Nie stwierdzono	<b>PN</b>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>	-	Pewne zastrzeżenia
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Oceny pierwszorzędowego punktu końcowego dokonano zgodnie z protokołem po 24 tyg. od rozpoczęcia leczenia.	<b>T</b>
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Oceniano zgodnie ze zdefiniowanym protokołem ustandaryzowanym kwestionariuszem oraz zgodnie z czasem zdefiniowanym w protokole	<b>N</b>
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	Nie stwierdzono	<b>N</b>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Niskie</b>
<b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia</b>		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

## Aneks C. Badania wykluczone

**Tabela 38.**  
**Zestawienie badań wykluczonych dla przeszukania MF/IND/GLY**

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacja
1.	Beier 2019	Interwencja	Oceniana interwencja w niezgodnej dawce (MF/IND/GLY 80/150/50 µg/dobę)	The efficacy of the combination indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate is independent of time of dosing in patients with asthma	American journal of respiratory and critical care medicine. 2019;199:A1277
2.	EUCTR2017-000644-17-NL 2017	Interwencja	Oceniana interwencja w niezgodnej dawce (MF/IND/GLY 80/150/50 µg/dobę)	Assess efficacy and safety of QVM149 administered once daily in the morning or in the evening during 14 days versus placebo in patients with asthma	<a href="http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000644-17-NL">http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000644-17-NL</a>
3.	NCT03108027 2017	Interwencja	Oceniana interwencja w niezgodnej dawce (MF/IND/GLY 80/150/50 µg/dobę)	Assess Bronchodilator Effect QVM149 Dosed Either in the Morning or Evening Compared to Placebo in Patients With Asthma (QVM149)	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03108027">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03108027</a>
4.	NCT04259164 2020	Komparator	Niezgodny komparator (MF/IND)	Anti-inflammatory Effects Glycopyrronium	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04259164">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04259164</a>
5.	Chapman 2019	Metodyka	Analiza zbiorcza dla 2 badań, trwających 14 dni i 21 dni	Lung function normalization with indacaterol/ glycopyrronium/ mometasone furoate in patients with asthma	European Respiratory Journal 2019; 54:PA2359
6.	Chapman 2019	Metodyka	Analiza zbiorcza dla 2 badań, trwających 14 dni i 21 dni	Indacaterol/ glycopyrronium/ mometasone furoate combination consistently shows lung function benefits in patients with asthma	European Respiratory Journal 2019; 54:PA3720
7.	EUCTR2016-005164-34-BG 2017	Metodyka	Krótki okres obserwacji (21 dni)	Assess bronchodilator effect and safety of two doses of QVM149 compared to a fixed dose combination of salmeterol/fluticasone in patients with asthma	<a href="http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005164-34-BG">http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005164-34-BG</a>
8.	NCT04206761 2019	Metodyka	Krótki okres obserwacji (14 dni)	Investigating the Effects of QVM149 on MRI Ventilation Defects	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04206761">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04206761</a>
9.	Watz 2019	Metodyka	Krótki okres obserwacji (21 dni)	The combination of indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate is superior to high-dose salmeterol/fluticasone propionate in improving lung function in patients with asthma	American journal of respiratory and critical care medicine. 2019;199:A7081
10.	Watz 2020	Metodyka	Krótki okres obserwacji (21 dni)	Letter to the editor: Indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate compared with salmeterol/fluticasone propionate in patients with asthma: A randomized controlled cross-over study	Respiratory Research 2020; 21:87

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacja
11.	PER-024-16 2016	Punkty końcowe	Brak wyników	Safety and Efficacy Study of QVM149 in Asthmatic Patients	<a href="http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-024-16">http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-024-16.</a>

## Aneks D. Definicje punktów końcowych

**Tabela 39.**  
**Definicje punktów końcowych**

Badanie	Definicja
<b>t-FEV1</b>	
<b>ARGON</b>	Maksymalna ilość powietrza wydychana z płuc w czasie pierwszej sekundy natężonego wydechu mierzona jako średnia pomiarów z 15 i 45 min przed podaniem wieczornej dawki.
<b>IRIDIUM</b>	Maksymalna ilość powietrza wydychana z płuc w czasie pierwszej sekundy natężonego wydechu mierzona jako średnia z dwóch pomiarów wykonanych 23h i 15 min oraz 23h i 45 min po podaniu dawki wieczornej leku.
<b>t-FVC</b>	
<b>ARGON</b>	Całkowita objętość powietrza wydychanego w trakcie spirometrii.
<b>IRIDIUM</b>	Całkowita objętość powietrza wydychanego w trakcie spirometrii, mierzona jako średnia z dwóch pomiarów wykonanych 45 min oraz 15 min przed podaniem wieczornej dawki.
<b>PEF</b>	
<b>ARGON</b>	Pomiar PEF odbywał się dwa razy na dobę (rano i wieczorem) z pomocą urządzenia mini Peak Flow Meter.
<b>IRIDIUM</b>	Pomiar PEF wykonywano 2 razy dziennie (rano i wieczorem, przed przyjęciem dawek) za pomocą urządzenia mini Peak Flow Meter. Każdy z pacjentów wykonywał 3 kolejne pomiary w ciągu 10 minut. Jako wynik ostateczny uwzględniano najlepszy z 3 pomiarów.
<b>FEF25-75%</b>	
<b>ARGON</b>	Nie zdefiniowano.
<b>IRIDIUM</b>	Przepływy (lub prędkość) powietrza wychodzącego z płuc podczas środkowej części wymuszonego wydechu, mierzona jako średnia z dwóch pomiarów wykonanych 23h i 15 min oraz 23h i 45 min po podaniu dawki wieczornej leku.
<b>Ciężkie zaostrzenie astmy</b>	
<b>ARGON</b>	Nasilenie objawów astmy (takich jak duszność, kaszel, świszczący oddech lub ucisk w klatce piersiowej) wymagające zastosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów przez co najmniej trzy kolejne dni i/lub konieczność wizyty na ostrym dyżurze (lub miejscowej równoważnej strukturze), hospitalizacja lub zgon z powodu astmy.
<b>IRIDIUM</b>	
<b>Umiarkowane zaostrzenie astmy</b>	
<b>ARGON</b>	Wystąpienie dwóch lub więcej z poniższych objawów: 1. Stopniowy wzrost co najmniej jednego z objawów astmy, takich jak duszność, kaszel, świszczący oddech lub ucisk w klatce piersiowej. Objawy wykraczające poza typowy dla pacjenta zakres codziennej astmy i utrzymujące się przez co najmniej dwa kolejne dni. 2. Zwiększone stosowanie terapii ratunkowej zdefiniowane jako: a. Zwiększenie o $\geq 50\%$ stosowania krótko działających $\beta 2$ -agonistów (SABA) i $> 8$ inhalacji w 2 z 3 kolejnych dni względem wartości wyjściowej, lub b. Nocne przebudzenia wymagające użycia SABA przez co najmniej 2 z 3 kolejnych nocy
<b>IRIDIUM</b>	3. Pogorszenie czynności płuc utrzymujące się przez dwa kolejne dni lub dłużej (ale nie na tyle poważne by stosować ogólnoustrojowe kortykosteroidy przez dłużej niż 2 dni lub by konieczna była hospitalizacja), zdefiniowane jako: a. Zmniejszenie FEV1 o $\geq 20\%$ względem wartości wyjściowej lub b. Zmniejszenie o $\geq 20\%$ porannego lub wieczornego PEF względem wartości wyjściowych w 2 z 3 kolejnych dni, lub c. Przewidywany PEF $< 60\%$ względem wartości wyjściowych.
<b>Łagodne zaostrzenie astmy</b>	
<b>ARGON</b>	Wystąpienie jednego z poniższych objawów:

Badanie	Definicja
<b>IRIDIUM</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pogorszenie co najmniej jednego z objawów astmy, takich jak duszność, kaszel, świszczący oddech lub ucisk w klatce piersiowej.</li> <li>2. Zwiększone stosowanie terapii ratunkowej</li> <li>3. Pogorszenie czynności płuc utrzymujące się przez dwa kolejne dni lub dłużej (ale nie na tyle poważne by zastosować kortykosteroidy układowe lub by konieczna była hospitalizacja), zdefiniowane jako: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Zmniejszenie FEV1 o <math>\geq 20\%</math> względem wartości wyjściowej lub</li> <li>b. Zmniejszenie o <math>\geq 20\%</math> porannego lub wieczornego PEF względem wartości wyjściowych w 2 z 3 kolejnych dni, lub</li> <li>c. Przewidywany PEF <math>&lt; 60\%</math> względem wartości wyjściowych.</li> </ol> </li> </ol>
<b>ACQ</b>	
<b>ARGON</b>	Kwestionariusz mierzący kontrolę objawów astmy, składający się z 7 pytań (5 dotyczących oceny objawów, 1 dotyczący stosowania terapii ratunkowej oraz 1 dotyczący FEV1). Pytania 1–5 oceniano w 7-punktowej skali, gdzie 0 oznacza całkowitą kontrolę objawów, natomiast 6 – całkowity brak kontroli. Pytanie 6 oceniano w 7-punktowej skali, gdzie 0 oznacza brak stosowania terapii ratunkowej, natomiast 6 – $> 16$ zainhalowań terapii ratunkowej przez większość dni. Pytanie 7 było oceniane przez badacza w oparciu o badanie spirometryczne, gdzie 0 oznacza FEV1 $> 95\%$ w.n., 1 – FEV1 = 90–95% w.n., 2 – FEV1 = 80–89% w.n., 3 – FEV1 = 70–79% w.n., 4 – FEV1 = 60–69% w.n., 5 – FEV1 = 50–59% w.n. i 6 – FEV1 $< 50\%$ w.n. Wynik kwestionariusza był liczony jako średnia ze wszystkich pytań.
<b>IRIDIUM</b>	
<b>MCID ACQ</b>	
<b>ARGON</b>	Poprawa wyniku ACQ o $\geq 0,5$ pkt względem wartości wyjściowej (spadek o $\geq 0,5$ pkt).
<b>IRIDIUM</b>	
<b>Zainhalowania terapii ratunkowej</b>	
<b>IRIDIUM</b>	Nie zdefiniowano.
<b>Dni wolne od terapii ratunkowej</b>	
<b>IRIDIUM</b>	Każdy dzień, w którym pacjent nie zainhalował się ani razu terapią ratunkową w czasie dnia i nocy.
<b>Dawka doustnych kortykosteroidów użytych do leczenia zaostrzeń</b>	
<b>IRIDIUM</b>	Ogólnoustrojowe kortykosteroidy wdrażano zgodnie z oceną badacza lub lekarza prowadzącego oraz zgodnie z krajowymi i międzynarodowymi wytycznymi.
<b>Dzienne nasilenie objawów</b>	
<b>IRIDIUM</b>	Dni wolne od objawów astmy w ciągu dnia, bez nocnych przebudzenia oraz bez objawów o poranku (po przebudzeniu). Ocenę dni wolnych od objawów przeprowadzano w oparciu o uzupełniony 2 razy dziennie o tej samej porze (rano i wieczorem) dzienniczek pacjenta, w ramach którego uwzględniano objawy takie jak duszność, świszczący oddech, kaszel, ucisk w klatce piersiowej i ich wpływ na życie codzienne.
<b>Dni wolne od objawów w ciągu dnia</b>	
<b>IRIDIUM</b>	Dni, w trakcie których wartość w dzienniczku dotycząca objawów, uzupełniana na koniec danego dnia wynosiła 0/4 pkt w odniesieniu do duszności, świstów wydechowych, kaszlu, ucisk w klatce piersiowej oraz wpływ na życie codzienne i gdzie 0 oznacza brak problemów, a 4 – bardzo poważne problemy.
<b>Noce bez przerywania snu</b>	
<b>IRIDIUM</b>	Noce, po których pacjenci na pytanie „Jak spałeś ostatniej nocy?” odpowiadali „Nie obudziłem się z powodu jakichkolwiek problemów z oddychaniem” z wynikiem nasilenia objawów od 0 – brak problemów do 4 – bardzo poważne problemy.
<b>Ciężkie powikłania astmy</b>	
<b>IRIDIUM</b>	Złożony punkt końcowy dotyczący ciężkich powikłań astmy był oceniany przez niezależną komisję orzekającą ( <i>independent adjudication committee</i> ) i definiowano go jako wystąpienie co najmniej jednego z następujących zdarzeń: hospitalizacja związana z astmą, intubacja związana z astmą lub zgon związany z astmą.
<b>AQLQ-S</b>	
<b>ARGON</b>	Kwestionariusz składający się z 32 pytań dotyczących jakości życia z astmą, przeznaczony do pomiaru zaburzeń czynnościowych w astmie. Pacjenci proszeni są o odpowiedź na każde pytanie w 7-punktowej skali, gdzie 1 oznacza całkowicie ograniczoną aktywność/problemy przez cały czas, a 7 – brak ograniczeń w aktywności/brak problemów, na podstawie doświadczeń z ostatnich 2 tygodni. Ogólny wynik AQLQ-S to średnia z odpowiedzi na wszystkie 32 pytania.
<b>IRIDIUM</b>	
<b>MCID AQLQ-S</b>	
<b>ARGON</b>	Poprawa wyniku ACQ o $\geq 0,5$ pkt względem wartości wyjściowej (wzrost o $\geq 0,5$ pkt).
<b>IRIDIUM</b>	

Badanie	Definicja
<b>SGRQ</b>	
<b>ARGON</b>	Kwestionariusz 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).

## Aneks E. Formularze do oceny wiarygodności badan klinicznych

### E.1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (RoB2)

Tabela 40.  
Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
<b>Szczegóły badania</b>	
Referencja	<input type="text"/>
<b>Projekt badania</b>	
<input type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
<b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>	
Interwencja	<input type="text"/> Komparator: <input type="text"/>
<b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>	<input type="text"/>
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	<input type="text"/>
<b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>	
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
<b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):</b>	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
<b>Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)</b>	
<input type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)	
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)	
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)	
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania	
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań	
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem	
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem	
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T / PT / PN / N / BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T / PT / PN / N / BI
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</b> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT:</b> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.5. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</b> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
2.7. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</b> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND / T / PT / PN / N / BI



Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>	
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	T / PT / PN / N / BI
3.2. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</b> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	ND / T / PT / PN / N
3.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</b> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND / T / PT / PN / N / BI
3.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</b> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	T / PT / PN / N / BI
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	T / PT / PN / N / BI
4.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</b> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / T / PT / PN / N / BI
4.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</b> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / T / PT / PN / N / BI
4.5. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI:</b> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>	
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnym planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	T / PT / PN / N / BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	T / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

5.3 ... wielu możliwych analiz danych?

T / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu

Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia

**OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia**

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

## E.2. Formularze do ekstrakcji danych z badania

Tabela 41.  
Formularz do ekstrakcji charakterystyk badań

Akronim badania	
Opis + cel	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1.	1.
Oceniane punkty końcowe	
I-rzędowy PK:	
II-rzędowe PK:	
Charakterystyka populacji <sup>a</sup>	
Cecha populacji	
Liczba pacjentów	
Wiek, średnia (SD)	
Odsetek mężczyzn [%]	
Zaostrzenie astmy wymagające leczenia w ciągu 12 mies. poprzedzających badanie [% pacjentów]	1 ≥2
ACQ-7, średnia (SD) [pkt]	
FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, średnia (SD) [l]	
FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, średnia (SD) [% w.n.]	
FEV1 po podaniu salbutamolu, średnia (SD) [% wzrost]	
Status palacza [% pacjentów]	Obecny
	Były
Wcześniejsza terapia astmy [% pacjentów]	Średnia dawka ICS+LABA
	Wysoka dawka ICS+LABA
	Niska dawka ICS+LABA lub nieleczony ICS+LABA
Interwencja i komparator	
Schemat badania	
Dawka dobową uwalnianą [µg]	
Schemat dawkowania [µg]	
Typ inhalatora	
Użycie komory inhalacyjnej	
Kointerwencje	
Okres interwencji [tyg.]	
Okres obserwacji [tyg.]	
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	
Randomizacja	
Ukrycie kodu alokacji	

<b>Akronim badania</b>
<b>Zaślepienie</b>
<b>Utrata z badania</b>
<b>Metody implementacji danych utraconych</b>
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>
<b>Metoda analizy wyników</b>
<b>Lokalizacja badania</b>
<b>Sponsor badania</b>

**Tabela 42.**  
**Formularz do ekstrakcji danych ciągłych**

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Interwencja		Komparator		Porównanie	p
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI]	

**Tabela 43.**  
**Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych**

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Interwencja	Komparator	Porównanie		p
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	