



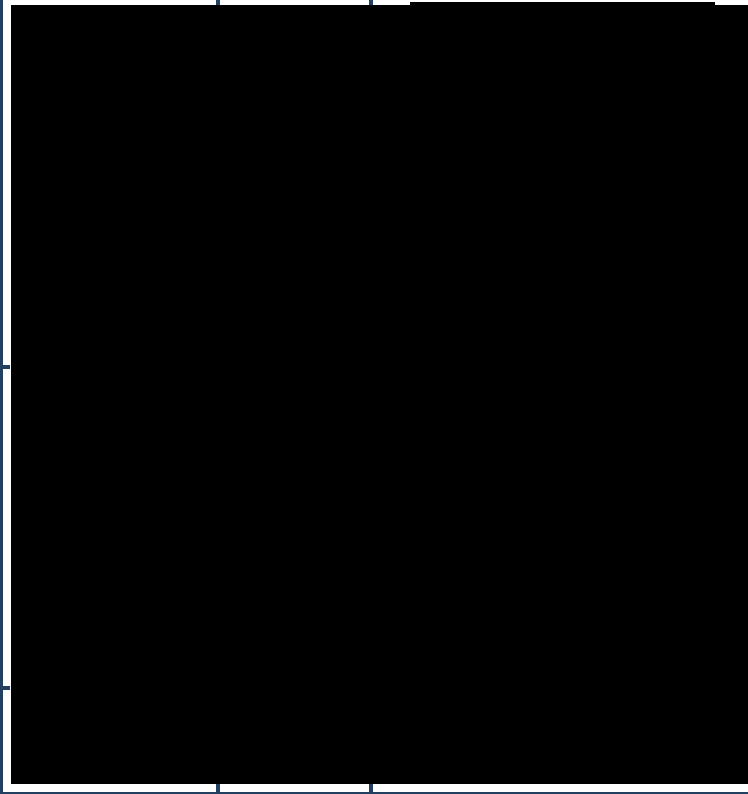
**Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą, z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego**

**ANALIZA KLINICZNA (AK)**  
**– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ**



Kraków, marzec 2021 (uzupełnienie: maj 2021)

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

<b>Analizę kliniczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa os. Mozarta 1/29, 31-232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
<b>Autorzy analizy klinicznej</b>	<b>Imię i nazwisko (inicjały)</b>	<b>Stanowisko</b>	<b>Wkład pracy</b>
			
<b>Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	Chiesi Poland Sp. z o.o. Aleje Jerozolimskie 134 02-305 Warszawa, Polska		
<b>Konflikt interesów</b>	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

## SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	6
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU.....	9
STRESZCZENIE .....	10
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	24
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	24
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	24
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	25
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH .....	26
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO.....	27
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA.....	31
2.6. SELEKCJA INFORMACJI .....	32
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH I OPRACOWAŃ WTÓRNYCH .....	32
2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ .....	35
2.9. SYNTEZA DANYCH .....	36
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO.....	39
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	48
4.1. WSTĘP .....	48
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	48
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU ZŁOŻONEGO: BEKLOMETAZON DIPROPIONIANU/FORMOTEROLU FUMARAN DWUWODNY/GLIKOPIRONIUM, W LECZENIU NIEKONTROLOWANEJ ASTMY .....	54
5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU ZŁOŻONEGO: BEKLOMETAZONU DIPROPIONIANU/FORMOTEROLU FUMARANU DWUWODNEGO/GLIKOPIRONIUM W PORÓWNANIU DO BEKLOMETAZONU DIPROPIONIANU/FORMOTEROLU FUMARANU DWUWODNEGO W LECZENIU NIEKONTROLOWANEJ ASTMY U PACJENTÓW STOSUJĄCYCH ŚREDNIE DAWKI WZIEWNYCH GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW – badanie TRIMARAN .....	56
5.2. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ SCHEMATU GLIKOPIRONIUM + BEKLOMETAZON DIPROPIONIANU/FORMOTEROL W PORÓWNANIU DO BEKLOMETAZONU DIPROPIONIANU/FORMOTEROLU FUMARANU DWUWODNEGO W LECZENIU NIEKONTROLOWANEJ ASTMY U PACJENTÓW STOSUJĄCYCH ŚREDNIE DAWKI WZIEWNYCH GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW – badanie TRISKEL .....	89
5.3. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ BEKLOMETAZONU DIPROPIONIANU/ FORMOTEROLU FUMARANU DWUWODNEGO/ GLIKOPIRONIUM W PORÓWNANIU DO SCHEMATU ICS/LABA/UMEKLIDYNIUM W LECZENIU NIEKONTROLOWANEJ ASTMY U PACJENTÓW STOSUJĄCYCH ŚREDNIE DAWKI WZIEWNYCH GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW – META-ANALIZA SIECIOWA .....	97
5.3.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ BEKLOMETAZONU DIPROPIONIANU/FORMOTEROLU FUMARANU DWUWODNEGO/GLIKOPIRONIUM W PORÓWNANIU DO SCHEMATU ICS/LABA/UMEKLIDYNIUM W LECZENIU NIEKONTROLOWANEJ ASTMY U PACJENTÓW STOSUJĄCYCH ŚREDNIE DAWKI WZIEWNYCH GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW – WYNIKI META-ANALIZY SIECIOWEJ .....	108
5.4. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ SCHEMATÓW ICS/LABA W POŁĄCZENIU Z TIOTROPIUM LUB MONTELUKASTEM W PORÓWNANIU DO ICS/LABA W LECZENIU NIEKONTROLOWANEJ ASTMY U PACJENTÓW STOSUJĄCYCH ŚREDNIE DAWKI WZIEWNYCH GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW .....	121
5.4.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ SCHEMATU ICS/LABA W POŁĄCZENIU Z TIOTROPIUM LUB MONTELUKASTEM W PORÓWNANIU DO ICS/LABA W LECZENIU NIEKONTROLOWANEJ ASTMY U PACJENTÓW STOSUJĄCYCH ŚREDNIE DAWKI WZIEWNYCH GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW – badanie Hoshino i wsp. 2019.....	123

5.4.2. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ SCHEMATU ICS/LABA W POŁĄCZENIU Z TIOTROPIUM W PORÓWNANIU DO ICS/LABA W LECZENIU NIEKONTROLOWANEJ ASTMY U PACJENTÓW STOSUJĄCYCH ŚREDNIE DAWKI WZIEWNYCH GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW – badanie Hoshino i wsp. 2016 .....	134
5.4.3. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ SCHEMATU ICS/LABA W POŁĄCZENIU Z MONTELUKASTEM W PORÓWNANIU DO ICS/LABA W LECZENIU NIEKONTROLOWANEJ ASTMY U PACJENTÓW STOSUJĄCYCH ŚREDNIE DAWKI WZIEWNYCH GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW – badanie Snowise i wsp. 2013 .....	140
5.5. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA BEKLOMETAZONU DIPROPIONIANU/ FORMOTEROLU FUMARANU DWUWODNEGO/GLIKOPIRONIUM W PORÓWNANIU DO BEKLOMETAZONU DIPROPIONIANU/FORMOTEROLU FUMARANU DWUWODNEGO W LECZENIU NIEKONTROLOWANEJ ASTMY U PACJENTÓW STOSUJĄCYCH ŚREDNIE DAWKI WZIEWNYCH GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW – badanie TRIMARAN .....	146
5.6. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA SCHEMATU GLIKOPIRONIUM + BEKLOMETAZON DIPROPIONIANU/FFMOTEROL W PORÓWNANIU DO BEKLOMETAZONU DIPROPIONIANU/FORMOTEROLU FUMARANU DWUWODNEGO W LECZENIU NIEKONTROLOWANEJ ASTMY U PACJENTÓW STOSUJĄCYCH ŚREDNIE DAWKI WZIEWNYCH GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW – badanie TRISKEL .....	150
5.7. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA SCHEMATÓW ICS/LABA W POŁĄCZENIU Z TIOTROPIUM LUB MONTELUKASTEM W PORÓWNANIU DO ICS/LABA W LECZENIU NIEKONTROLOWANEJ ASTMY U PACJENTÓW STOSUJĄCYCH ŚREDNIE DAWKI WZIEWNYCH GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW .....	156
5.7.1. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA SCHEMATU ICS/LABA W POŁĄCZENIU Z TIOTROPIUM LUB MONTELUKASTEM W PORÓWNANIU DO ICS/LABA W LECZENIU NIEKONTROLOWANEJ ASTMY U PACJENTÓW STOSUJĄCYCH ŚREDNIE DAWKI WZIEWNYCH GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW – badanie Hoshino i wsp. 2019 .....	156
5.7.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA SCHEMATU ICS/LABA W POŁĄCZENIU Z TIOTROPIUM W PORÓWNANIU DO ICS/LABA W LECZENIU NIEKONTROLOWANEJ ASTMY U PACJENTÓW STOSUJĄCYCH ŚREDNIE DAWKI WZIEWNYCH GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW – badanie Hoshino i wsp. 2016 .....	157
5.7.3. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA SCHEMATU ICS/LABA W POŁĄCZENIU Z MONTELUKASTEM W PORÓWNANIU DO ICS/LABA W LECZENIU NIEKONTROLOWANEJ ASTMY U PACJENTÓW STOSUJĄCYCH ŚREDNIE DAWKI WZIEWNYCH GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW – badanie Snowise i wsp. 2013 .....	158
5.8. ZESTAWIENIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW ZE ZIDENTYFIKOWANYCH BADAŃ DLA INTERWENCJI WNIOSKOWANEJ I KOMPARATORÓW (GLIKOPIRONIUM, TIOTROPIUM I MONTELUKASTU STOSOWANYCH W POŁĄCZENIU ZE SCHEMATEM ICS/LABA) W LECZENIU NIEKONTROLOWANEJ ASTMY U PACJENTÓW STOSUJĄCYCH ŚREDNIE DAWKI WZIEWNYCH GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW .....	159
6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI .....	190
7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA ZŁOŻONEGO PRODUKTU LECZNICZEGO ZAWIERAJĄCEGO BEKLOMETAZON DIPROPIONIANU/FORMOTEROLU FUMARAN DWUWODNY/GLIKOPIRONIUM .....	190
7.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA ZŁOŻONEGO PRODUKTU LECZNICZEGO ZAWIERAJĄCEGO BEKLOMETAZON DIPROPIONIANU + FORMOTEROLU FUMARAN DWUWODNY + GLIKOPIRONIUM .....	191
8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE .....	198
9. DYSKUSJA .....	198
10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ .....	217
11. WNIOSKI KOŃCOWE .....	221
12. BIBLIOGRAFIA .....	223
13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I RYSUNKÓW .....	237
14. ANEKS .....	250
14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH .....	250
14.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH .....	250
14.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH .....	257
14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA) .....	259

14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ .....	263
14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO .....	265
14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRAISAL</i> ) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH .....	266
14.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z REFERENCJI UWZGLĘDNIONYCH W DODATKOWEJ OCENIE BEZPIECZEŃSTWA ZŁOŻONEGO PRODUKTU LECZNICZEGO ZAWIERAJĄCEGO BEKLOMETAZON DIPROPIONIANU/FORMOTEROLU FUMARAN DWUWODNY/GLIKOPIRONIUM.....	303
14.6. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE .....	351
14.7. WYKRESY PRZEDSTAWIAJĄCE WYNIKI META-ANALIZY SIECIOWEJ .....	362
14.8. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI .....	368
14.9. ANALIZA Z ZASTOSOWANIEM MODELU EFEKTÓW LOSOWYCH (ANG. <i>RANDOM EFFECTS</i> ) .....	370
14.10. ROCZNE WSKAŹNIKI UMIARKOWANYCH I POWAŻNYCH ZAOSTRZEŃ ASTMY (BADANIA UWZGLĘDNIONE W RAMACH META-ANALIZY SIECIOWEJ).....	377
14.11. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ BEKLOMETAZONU DIPROPIONIANU/FORMOTEROLU FUMARANU DWUWODNEGO/GLIKOPIRONIUM W PORÓWNANIU DO BEKLOMETAZONU DIPROPIONIANU/FORMOTEROLU FUMARANU DWUWODNEGO+TIOTROPIUM W LECZENIU NIEKONTROLOWANEJ ASTMY U PACJENTÓW STOSUJĄCYCH WYSOKIE DAWKI WZIEWNYCH GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW – badanie TRIGGER.....	378
14.12. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ BEKLOMETAZONU DIPROPIONIANU/ FORMOTEROLU FUMARANU DWUWODNEGO/ GLIKOPIRONIUM W PORÓWNANIU DO BEKLOMETAZONU DIPROPIONIANU + FORMOTEROLU FUMARANU DWUWODNEGO W LECZENIU NIEKONTROLOWANEJ ASTMY U PACJENTÓW STOSUJĄCYCH ŚREDNIE I WYSOKIE DAWKI WZIEWNYCH GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW – SPULOWANE ANALIZY WYNIKÓW BADAŃ TRIMARAN I TRIGGER.....	394
14.13. ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA META-ANALIZY .....	401
14.13.1. ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA META-ANALIZY DLA BADAŃ DLA TIOTROPIUM STOSOWANEGO WRAZ Z ICS [ŚREDNIE DAWKI] I LABA .....	401
14.13.2. ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA META-ANALIZY DLA BADAŃ DLA MONTELUKASTU STOSOWANEGO WRAZ Z ICS [ŚREDNIE DAWKI] I LABA .....	404
14.14. ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA PORÓWNANIA POŚREDNIEGO .....	407
14.14.1. ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA PORÓWNANIA POŚREDNIEGO Z TIOTROPIUM .....	407
14.14.2. ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA PORÓWNANIA POŚREDNIEGO Z MONTELUKASTEM .....	411
14.15. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) .....	415
14.16. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2 .....	424
14.17. OPIS SKALI I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY ..	425
14.18. TABELY POMOCNICZE .....	431
14.19. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIU REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU, O OBJĘCIU REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU TECHNOLOGII LEKOWEJ O WYSOKIEJ WARTOŚCI KLINICZNEJ ORAZ O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU .....	437
14.20. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMI) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU .....	440

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



## INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ACQ-7	ang. <i>Asthma Control Questionnaire-7</i> ; Kwestionariusz Kontroli Astmy-7
Aerozol <i>extrafine</i>	Aerozol o bardzo małych cząstkach
AUC	ang. <i>Area under curve</i> ; Pole powierzchni pod krzywą
ADP	ang. <i>Adenosine diphosphate</i> ; Difosforan adenozyiny
AE	ang. <i>Adverse event</i> ; Zdarzenie niepożądane
AK	Analiza kliniczna
Ai	Powierzchnia światła dróg oddechowych
Ao	Całkowita powierzchnia dróg oddechowych
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AQLQ	ang. <i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i> ; Kwestionariusz dotyczący jakości życia w astmie
APD	Analiza problemu decyzyjnego
BDP	Beklometazon dipropionianu (dipropionian beklometazonu)
BGR	Diagnostyka Brooks-Gelman-Rubin
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> ; Wskaźnik masy ciała
BSA	Całkowita powierzchnia ciała
BUD	Budezonid
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CRD	ang. <i>Center for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
CrI	ang. <i>Credibile interval</i> ; Współczynnik wiarygodności
DPI	ang. <i>Dry powder inhaler</i> ; Inhalator suchego proszku (inhalator proszkowy)
Dt	ang. <i>Difference between treatments</i> ; Różnica pomiędzy metodami leczenia
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EKG	Elektrokardiografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica dataBASE</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FEM	ang. <i>Fixed effects model</i> ; Model efektów stałych
FeNO	Ułamkowa zawartość tlenu azotu w wydychanym powietrzu

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<b>FEV1</b>	ang. <i>Forced expiratory volume in 1 second</i> ; Natężona objętość wydechu pierwszosekundowa
<b>FF</b>	Formoterolu fumaran dwuwodny
<b>FLT</b>	Flutykazon/ propionian flutykazonu
<b>FLUT</b>	Furoinian flutykazonu
<b>FVC</b>	ang. <i>Forced vital capacity</i> ; Natężona pojemność życiowa płuc
<b>G</b>	Glikopironium
<b>GINA</b>	ang. <i>Global Initiative for Asthma</i> ; Światowa Inicjatywa na Rzecz Zwalczenia Astmy
<b>GOLD</b>	Ang. <i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i> ; Światowa Inicjatywa na Rzecz Walki z Przewlekłą Obturacyjną Chorobą Płuc
<b>HC</b>	ang. <i>Health Canada</i>
<b>HR</b>	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Ryzyko względne
<b>HTA</b>	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
<b>INAHTA</b>	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
<b>IND</b>	Indakterol
<b>ITT</b>	ang. <i>Intention to Treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
<b>IC</b>	ang. <i>Inspiratory capacity</i> ; Pojemność wdechowa
<b>ICS</b>	ang. <i>Inhaled corticosteroids</i> ; Wziewne kortykosteroidy
<b>l</b>	litr
<b>LABA</b>	ang. <i>Long-acting <math>\beta</math>-agonists (long-acting <math>\beta_2</math> adrenergic receptor agonists)</i> ; Długo działający $\beta$ -agoniści (długodziałający agoniści receptorów $\beta_2$ )
<b>LAMA</b>	ang. <i>Long-acting muscarinic antagonist</i> ; Długo działający antagoniści receptorów muskarynowych
<b>LTRA</b>	ang. <i>Leukotriene receptor antagonists</i> ; Antagoniści receptorów leukotrienowych
<b>MACE</b>	ang. <i>Major adverse cardiovascular events</i> ; Poważne (duże) zdarzenia sercowo-naczyniowe
<b>MCMC</b>	ang. <i>Markov chain Monte Carlo</i> ; Symulacja Monte Carlo łańcucha Markowa
<b>MD</b>	ang. <i>Mean Difference</i> ; Średnia różnica
<b>MDI</b>	ang. <i>Metered dose inhaler</i> ; Inhalator z dozownikiem (inhalator dozujący)
<b>MEDLINE</b>	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
<b>MeSH</b>	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
<b>MF</b>	Pirośluzan mometazonu
<b>mg</b>	Miligram
<b>mITT</b>	ang. <i>modified Intention To Treat</i> ; Zmodyfikowana analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
<b>ml</b>	Mililitr
<b>N</b>	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
<b>NICE DSU</b>	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence Decision Support Unit</i> ; Jednostka Wspierania Decyzji (DSU) National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
<b>NMA</b>	ang. <i>Network meta-analysis</i> ; Meta-analiza sieciowa
<b>NNH</b>	ang. <i>Number Needed To Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie
<b>NNT</b>	ang. <i>Number Needed To Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
<b>NYHA</b>	Klasyfikacja ang. <i>New York Heart Association</i> ; Skala NYHA pozwalająca na klasyfikację pacjentów z objawami niewydolności mięśnia sercowego
<b>OR Peto</b>	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
<b>p</b>	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
<b>PEF</b>	ang. <i>Peak expiratory flow</i> ; Szczytowy przepływ wydechowy
<b>PICO</b>	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik
<b>PICOS</b>	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wyniki, badanie
<b>pMDI</b>	ang. <i>Pressurised metered-dose inhaler</i> ; Inhalator ciśnieniowy z dozownikiem
<b>POChP</b>	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
<b>PP</b>	ang. <i>Per Protocol Analysis</i> ; Analiza wyników w grupach zgodnie z protokołem badania
<b>PRISMA</b>	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz
<b>PSUR</b>	ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> ; Okresowe raporty dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych
<b>QT</b>	Odstęp QT
<b>CFC</b>	Odstęp QT skorygowany metodą Fridericii
<b>RB</b>	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
<b>RCT</b>	ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> ; Badanie kliniczne z randomizacją
<b>REM</b>	ang. <i>Random effects model</i> ; Model efektów losowych
<b>RMP</b>	ang. <i>Risk Management Plan</i> ; Plan zarządzania ryzykiem
<b>RR</b>	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
<b>SAL</b>	Salmeterol
<b>SBT</b>	Salbutamol
<b>SD</b>	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
<b>SE</b>	ang. <i>Standard Error</i> ; Błąd standardowy
<b>SGRQ</b>	ang. <i>St George's Respiratory questionnaire</i> ; Kwestionariusz szpitala św. Jerzego
<b>T</b>	Bezwzględna grubość ściany oskrzela



Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<b>TDI</b>	ang. <i>Transition Dyspnea Index</i> ; Wskaźnik duszności przejściowej
<b>TEAE</b>	ang. <i>Treatment-emergent adverse events</i> ; Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
<b>TIO</b>	Tiotropium
<b>TRIGGER</b>	ang. <i>Triple in Asthma High Strength Versus ICS/LABA HS and Tiotropium</i> ; Akronim badania randomizowanego, dotyczącego porównania BDP/FF/G vs BDP/FF vs BDP/FF+tiotropium w populacji pacjentów z niewystarczająco kontrolowaną astmą, pomimo stosowania wysokich dawek ICS+LABA
<b>TRIMARAN</b>	ang. <i>Triple in Asthma With Uncontrolled Patients on Medium Strength of ICS + LABA</i> ; Akronim badania randomizowanego, dotyczącego porównania BDP/FF/G vs BDP/FF w populacji pacjentów z niewystarczająco kontrolowaną astmą, pomimo stosowania średnich dawek ICS+LABA
<b>UMEC</b>	Umeklidynium
<b>URPLWMIpB</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>WA</b>	Powierzchnia ścian dróg oddechowych
<b>WHO</b>	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
<b>VI</b>	Wilanterol
<b>WMD</b>	ang. <i>Weighted Mean Difference</i> ; Średnia ważona różnica
<b>µg</b>	Mikrogram

## ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [150]
<b>Porównanie</b>	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
<b>Refundowana technologia opcjonalna</b>	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
<b>Technologia</b>	Technologię medyczną w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy.
<b>Technologia opcjonalna</b>	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



## STRESZCZENIE

### **Cel analizy klinicznej:**

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Trimbow® (produkt złożony: beklometazon dipropionianu/formoterolu fumaran dwuwodny/glikopironium; 87 mikrogramów + 5 mikrogramów + 9 mikrogramów) w leczeniu podtrzymującym astmy u dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS), u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku.

### **Metody:**

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych i na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [147], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [149] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [150],
- analizę przeprowadzono w oparciu o: randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanej opcji terapeutycznej,
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne),
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* (badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją),
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników korzystano z MS Excel 2016 oraz programu StatsDirect 3.

Na interwencje alternatywne (komparatory) do porównania z produktem leczniczym Trimbow® (beklometazon dipropionianu (BDP)/formoterolu fumaran dwuwodny (FF)/glikopironium (G), roztwór inhalacyjny) stosowanego w leczeniu podtrzymującym astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS), u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku, wybrano:

- częściowo refundowane, składające się z produktów z grup ICS (średnie dawki), LABA oraz nier refundowanych LAMA (tiotropium/ umeklidynium/ glikopironium):
  - ICS (dawki średnie)/LABA + LAMA,
  - ICS (dawki średnie) + LABA + LAMA,
  - ICS (dawki średnie) + LABA/LAMA,
- w pełni refundowane: ICS (średnie dawki)/LABA + LTRA (montelukast).

**W całej Analizie klinicznej przyjęto, że produkty złożone z kilku substancji czynnych podawanych z jednego inhalatora będą zapisywane z użyciem symbolu „/”, natomiast terapie złożone z substancji czynnych podawanych z osobnych inhalatorów będą zapisywane z zastosowaniem symbolu „+”. Średnie dawki ICS odnoszą się do dawek dobowych leków z tej grupy.**

### **Badania włączone do analizy klinicznej:**

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych ostatecznie zidentyfikowano i włączono do analizy:

- 2 randomizowane badania kliniczne (16 referencji), dla analizowanej interwencji z uwagi na podobną metodykę opisane

łącznie<sup>1</sup> w większości referencji:

- TRIMARAN [1]-[16], zawierające bezpośrednie porównanie BDP 100 µg/FF 6 µg/G 10 µg (2 podania [inhalacje] 2x dobę) vs BDP 100 µg/FF 6 µg (2 podania [inhalacje] 2x dobę), przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA (badanie stanowiące podstawę niniejszej analizy klinicznej).
- TRIGGER [1]-[16] zawierające bezpośrednie porównanie BDP 200 µg/FF 6 µg/G 10 µg (2 podania [inhalacje] 2x dobę) vs BDP 200 µg/FF 6 µg (2 podania [inhalacje] 2x dobę) vs BDP 200 µg/FF 6 µg (2 podania [inhalacje] 2x dobę) + tiotropium 2,5 µg (2 podania, 1x dobę) przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA – badanie wykorzystane w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa oraz dodatkowej analizie skuteczności klinicznej ze względu na wykorzystanie wysokich dawek ICS, a zatem dawkowania niezgodnego z zastosowanym w analizowanej prezentacji złożonego produktu leczniczego Trimbow®.
- 4 badania randomizowane dla komparatorów (7 referencji):
  - Hoshino i wsp., 2019 [17] obejmujące porównanie ICS/LABA (budezonid 160 µg / formoterol 4,5 µg, 2 inhalacje dwa razy dziennie) vs ICS/LABA + tiotropium (5 µg raz dziennie) vs ICS/LABA + montelukast (10 mg, raz dziennie),
  - Hoshino i wsp., 2016 [18] obejmujące porównanie ICS (400-800 µg budezonidu/dobę lub ekwiwalent)/LABA (brak danych na temat substancji) vs ICS/LABA + tiotropium (5 µg, raz dziennie),
  - Snowise i wsp., 2013 [19] obejmujące porównanie ICS (propionian flutykazonu 250 µg)/LABA (salmeterol 50 µg) 2x dobę vs ICS/LABA + GSK2190915 300 mg/ dobę vs ICS/LABA + montelukast 10 mg/dobę vs ICS/LABA + placebo,
  - TRISKEL [20]-[23] zawierające między innymi porównanie BDP 100 µg/FF 6 µg (2 podania 2x dobę) +G 20 µg 2x dobę vs BDP/FF (dawka dobową poszczególnych substancji czynnych była zgodna z dobową dawką produktu Trimbow®, ale glikopironium stosowano w postaci dwóch podań w dawce 20 µg [25 µg bromku glikopironium], a nie w postaci 4 podań dawki 10 µg), przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA<sup>2</sup>,
- [REDACTED]
- 9 dokumentów (10 referencji) uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa analizowanej interwencji:
  - Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) Trimbow® [28],
  - Streszczenie oraz pełne Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. *European Public Assessment Report; EPAR*) dla produktu leczniczego Trimbow® [29],
  - podsumowanie Planu Zarządzania Ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*) dla BDP/FF/G (produkt leczniczy Trimbow®) [30],
  - raporty o działaniach niepożądanych dla złożonego produktu leczniczego Trimbow® zidentyfikowane na stronie internetowej *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [31],
  - 2 analizy zbiorcze dotyczące istotnych aspektów bezpieczeństwa stosowania BDP/FF/G w populacji pacjentów z przewlekłą, obturacyjną chorobą płuc (POChP) Scuri i wsp. 2017 [32]-[33] oraz Scuri i wsp. 2017b, 2018 [34],
  - 3 duże badania randomizowane, w których oceniano między innymi bezpieczeństwo stosowania BDP/FF/G w populacji pacjentów z POChP: TRIBUTE [35], TRINITY [36], TROLOGY [37],
- 3 badania nieopublikowane (3 referencje): NCT02975843 [24], NCT03795350 [25], 2019-002238-35 [26].

<sup>1</sup> Badania TRIMARAN i TRIGGER miały identyczną metodologię, a jedyną różnicę stanowiły dawki ICS stosowane w ramach ocenianych schematów terapeutycznych (badanie TRIMARAN – średnie dawki dobowe ICS w grupie badanej i kontrolnej, badanie TRIGGER – wysokie dawki dobowe ICS); z tego względu w większości referencji opisano jednocześnie oba badania, przy czym ich wyniki przedstawiano oddzielnie (za wyjątkiem punktów końcowych, dla których zakładano przeprowadzenie analizy zbiorczej wyników obu badań).

<sup>2</sup> Badanie ze względu na zastosowanie ICS/LABA + glikopironium w dwóch inhalatorach odpowiada założeniom dla komparatora, przy czym jest ono jednocześnie badaniem dla analizowanej interwencji, ponieważ jego celem było ustalenie najlepszej dawki glikopironium, która mogłaby być stosowana w złożonym produkcie leczniczym Trimbow®.

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



#### **WYNIKI:**

#### **Skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo stosowania BDP/FF/G w bezpośrednim porównaniu do BDP/FF, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą, u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia pomimo stosowania produktu złożonego ze średnich dawek ICS i LABA**

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy o akronimie TRIMARAN, oceniające efekty stosowania produktu złożonego z BDP/FF/G względem produktu złożonego z BDP/FF w populacji dorosłych pacjentów (w wieku  $\geq 18$  lat i  $\leq 75$  lat) chorujących na astmę przez co najmniej 1 rok, niekontrolowaną pomimo stosowania terapii średnimi dobowymi dawkami ICS oraz LABA [1], [8]-[13].

Po zakończeniu 2 tygodniowej fazy run-in, pacjentów zrandomizowano do:

- grupy badanej stosującej 100  $\mu$ g BDP/6  $\mu$ g FF/ 10  $\mu$ g G w postaci aerozolu o bardzo drobnych cząstkach w formie dwóch inhalacji 2x dobowo, przy zastosowaniu inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem (pMID), N=579,
- grupy kontrolnej stosującej 100  $\mu$ g BDP/6  $\mu$ g FF w postaci aerozolu o bardzo drobnych cząstkach w formie dwóch inhalacji 2x dobowo, N=576.

Okres leczenia i obserwacji fazy randomizowanej wynosił 52 tygodnie; wizyty kontrolne pacjenci odbywali w 4., 12., 26., 40. i 52. tygodniu terapii.

#### **Skuteczność kliniczna 100 $\mu$ g BDP/6 $\mu$ g FF/10 $\mu$ g G w porównaniu z 100 $\mu$ g BDP/6 $\mu$ g FF (badanie TRIMARAN)**

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie produktu złożonego z 100  $\mu$ g BDP/6  $\mu$ g FF/10  $\mu$ g G w porównaniu do 100  $\mu$ g BDP/6  $\mu$ g FF, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA **wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ):**

- większą poprawą porannej wartości FEV1 przed podaniem leków, w 26. tygodniu terapii,
- mniejszym rocznym wskaźnikiem umiarkowanych i poważnych zaostrzeń choroby,
- mniejszym ryzykiem wystąpienia umiarkowanych i poważnych zaostrzeń choroby w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie,
- większą poprawą szczytowego FEV1, w 26. tygodniu terapii,
- większą poprawą średniego porannego PEF, w 26. tygodniu terapii,
- większym wydłużeniem czasu do wystąpienia pierwszego:
  - umiarkowanego lub poważnego zaostrzenia choroby,
  - umiarkowanego zaostrzenia choroby,
- większą poprawą:
  - wartości FEV1 przed przyjęciem leku podczas 4. i 40. tygodnia terapii,
  - szczytowego FEV1 na wszystkich wizytach tj. w 1 dniu oraz 4., 12., 40. i 52. tygodniu terapii,
  - AUC 0 –3 godz. dla FEV1 na wszystkich wizytach tj. w 1 dniu oraz 4., 12., 26., 40. i 52. tygodniu terapii,
  - średniego porannego PEF po 52 tygodniach;
  - średniego wieczornego PEF po 26 i 52 tygodniach,
  - uśrednionego porannego PEF we wszystkich przedziałach okresu obserwacji, tj. pomiędzy: 1-4, 5-12, 13-26, 27-40 i 41-52 tygodniem terapii,
  - uśrednionego wieczornego PEF we wszystkich przedziałach okresu obserwacji, tj. pomiędzy: 1-4, 5-12, 13-26, 27-40 i 41-52 tygodniem terapii,
- większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie w zakresie FEV1 po 26 tygodniach terapii.

Przeprowadzona analiza wykazała, że w przypadku rocznego wskaźnika umiarkowanych zaostrzeń choroby widoczny jest trend na korzyść pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA, leczonych 100  $\mu$ g BDP/6  $\mu$ g FF/10  $\mu$ g G w porównaniu do 100  $\mu$ g BDP/6  $\mu$ g FF, przy czym różnica **ta nie była istotna statystycznie ( $p > 0,05$ )** [1].

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



**Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ )** pomiędzy grupą stosującą 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu do 100 µg BDP/6 µg FF w zakresie:

- porannej wartości FEV1 przed podaniem leków w 12. i 52. tygodniu terapii,
- kontroli objawów astmy w kwestionariuszu ACQ-7 na wszystkich wizytach tj. w 4., 12., 26., 40. i 52. tygodniu terapii,
- dziennego wyniku objawów astmy we wszystkich przedziałach okresu obserwacji, tj. pomiędzy: 1-4, 5-12, 13-26, 27-40 i 41-52 tygodniem terapii,
- stosowania leków ratunkowych (średniej liczby dziennych podań wziewnych, odsetka dni bez konieczności stosowania leków ratunkowych) we wszystkich przedziałach okresu obserwacji, tj. pomiędzy: 1-4, 5-12, 13-26, 27-40 i 41-52 tygodniem terapii,
- odsetka dni wolnych od objawów astmy we wszystkich przedziałach okresu obserwacji, tj. pomiędzy: 1-4, 5-12, 13-26, 27-40 i 41-52 tygodniem terapii,
- odsetka dni z kontrolą astmy we wszystkich przedziałach okresu obserwacji, tj. pomiędzy: 1-4, 5-12, 13-26, 27-40 i 41-52 tygodniem terapii,
- dziennej liczby stosowanych podań leków ratunkowych w tygodniach terapii 1-26 jak również 1-52,
- odsetka dni bez konieczności stosowania leków ratunkowych w tygodniach terapii 1-26 jak również 1-52,
- całkowitego wyniku kontroli codziennych objawów astmy w tygodniach terapii 1-26 jak również 1-52,
- odsetka dni wolnych od objawów astmy w tygodniach terapii 1-26 jak również 1-52,
- odsetka dni z kontrolą astmy w tygodniach terapii 1-26 jak również 1-52,
- prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie w zakresie FEV1 w 52. tygodniu terapii,
- prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie w zakresie ACQ-7 po 26. i 52. tygodniu terapii [1].

**Zestawienie wyników dla głównych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej BDP/FF/G w porównaniu z BDP/FF, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA [1], [3], [10].**

Punkt końcowy	100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G vs 100 µg BDP/6 µg FF	
	MD/RR [95% CI]*	Wartość p*
Zmiana porannej wartości FEV1 przed podaniem leków, w 26 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [ml] – główny punkt końcowy	MD=57 [15; 99]	<b>0,0080</b>
Zmiana porannej wartości FEV1 przed podaniem leków, w 52 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [ml]	MD=38	>0,05
Roczny wskaźnik umiarkowanych i poważnych zaostrzeń astmy [95% CI] – główny punkt końcowy	RR=0,85 [0,73; 0,99]	<b>0,033</b>
Zmiana szczytowego FEV1 w 26 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [ml] – kluczowy drugorzędowy punkt końcowy	MD=84 [40; 129]	<b>0,0002</b>
Zmiana szczytowego FEV1 w 52 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [ml]	MD=66	<b>&lt;0,01</b>
Zmiana porannego PEF w ciągu 26 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [l/min.] – kluczowy drugorzędowy punkt końcowy	MD=8,5 [3,6; 13,3]	<b>0,0006</b>
Zmiana średniego porannego PEF po 52 tygodniach terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [l/min.]	MD=10,3 [4,8; 15,7]	<b>0,0002</b>
Zmiana średniego wieczornego PEF po 26 tygodniach terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [l/min.]	MD=	<b>&lt;0,0001</b>
Zmiana średniego wieczornego PEF po 52 tygodniach terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [l/min.]	MD=	<b>&lt;0,0001</b>
Roczny wskaźnik poważnych zaostrzeń astmy [95% CI] – kluczowy drugorzędowy punkt końcowy (spulowana)	RR=0,77 [0,64; 0,93]	<b>0,0076</b>

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	100 µg BDP/6 µg FF/10 µg vs 100 µg BDP/6 µg FF	
	MD/RR [95% CI]*	Wartość p*
<b>analiza wyników badań TRIMARAN i TRIGGER)</b>		
<b>Roczny wskaźnik umiarkowanych zaostrzeń astmy [95% CI]</b>	RR=1,05 [0,84; 1,30]	0,68

MD – średnia skorygowana (adjustowana) różnica; RR (ang. *rate ratio*) – wskaźnik częstości (adjustowany); \*Wartości podane w publikacji referencyjnej.

#### Profil bezpieczeństwa BDP 100 µg/FF 6 µg/G 10 µg w porównaniu z BDP 100 µg/FF 6 µg

Większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych cechowała się łagodnym lub umiarkowanym stopniem nasilenia. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej należały zaostrzenia astmy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie produktu złożonego z 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu do 100 µg BDP/6 µg FF, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym ryzykiem wystąpienia zaostrzenia astmy, w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie produktu złożonego z 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu do 100 µg BDP/6 µg FF, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym ryzykiem wystąpienia:

- dysfonii,
- suchości w ustach,

w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie produktu złożonego z 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu do 100 µg BDP/6 µg FF, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych ogółem,
- zapalenia jamy ustnej i gardła,
- bólu głowy,
- wirusowej infekcji dróg oddechowych,
- zapalenia oskrzeli,
- zapalenia gardła,
- wirusowej infekcji górnych dróg oddechowych,
- nadciśnienia,
- infekcji górnych dróg oddechowych,
- działań niepożądanych ogółem (związanych z zastosowanym leczeniem),
- kaszlu związanego z zastosowanym leczeniem,
- kandydozy jamy ustnej związanej z zastosowanym leczeniem,
- wydłużenia odcinka QT w EKG, związanego z zastosowanym leczeniem,
- skurczów mięśni związanych z zastosowanym leczeniem,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych,
- ciężkiego zaostrzenia astmy,
- ciężkiego zapalenia płuc,
- ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
- poważnych zdarzeń niepożądanych,
- poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych,

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii,
  - zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu,
- w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie.

W badaniu TRIMARAN poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe wystąpiły ogółem u 5 pacjentów; żadne z nich nie zostało uznane za związane z zastosowanym leczeniem.

Żaden z 3 zgonów stwierdzonych w grupie badanej nie został oceniony jako związany z zastosowanym leczeniem.

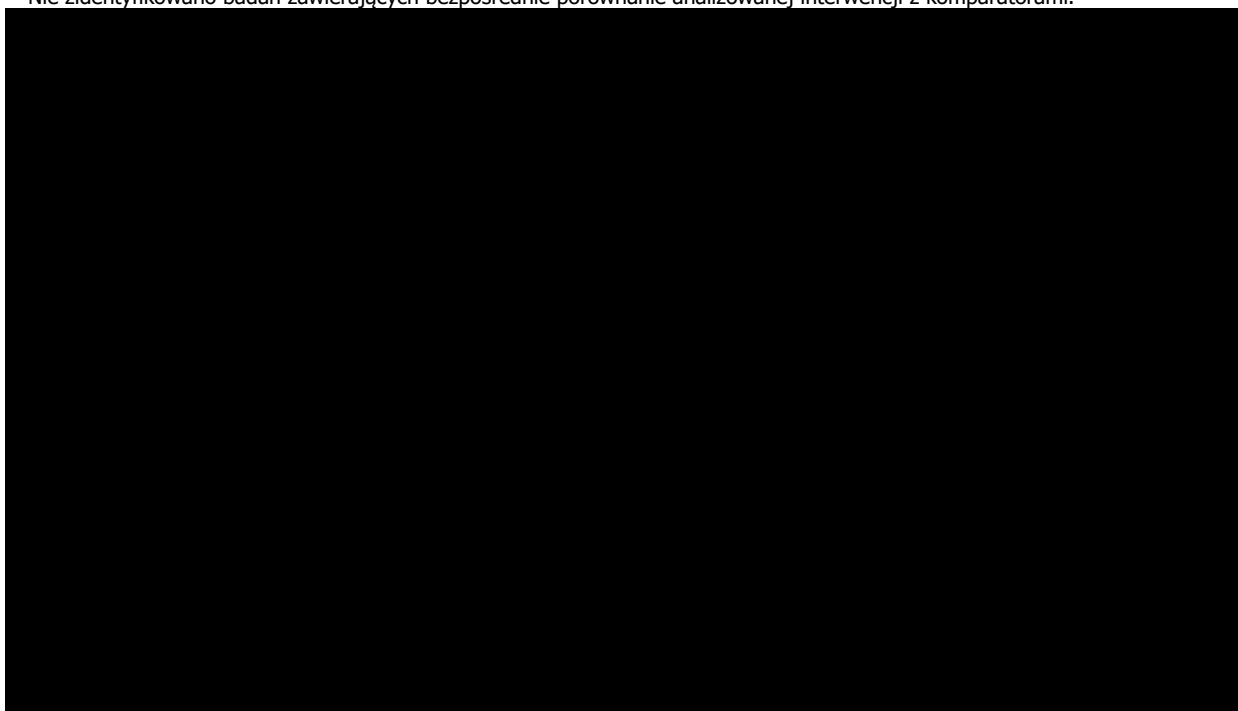
**Zestawienie wyników dla najważniejszych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa BDP/FF/G w porównaniu z BDP/FF, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA [1], [3], [10].**

Punkt końcowy	100 µg BDP/6 µg FF/10 µg vs 100 µg BDP/6 µg FF		
	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Zdarzenia niepożądane	0,94 [0,89; 1,01]	>0,05	-
Działania niepożądane (związane z zastosowanym leczeniem)	1,15 [0,64; 2,09]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane	1,27 [0,74; 2,18]	>0,05	-
Ciężkie działania niepożądane (związane z zastosowanym leczeniem)	Peto OR=7,36 [0,15; 371,10]	>0,05	-
Poważne zdarzenia niepożądane	0,89 [0,57; 1,39]	>0,05	-
Poważne zdarzenia niepożądane sercowo-naczyniowe	3,99 [0,60; 26,48]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii	0,80 [0,23; 2,73]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	Peto OR=7,39 [0,77; 71,18]	>0,05	-

\*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

#### **Skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo stosowania BDP/FF/G w porównaniu z komparatorami**

Nie zidentyfikowano badań zawierających bezpośrednie porównanie analizowanej interwencji z komparatorami.



Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.

---



W przypadku pozostałych komparatorów (tj. tiotropium, glikopironium, montelukastu, stosowanych w połączeniu z ICS [średnie dawki] i LABA), ze względu na istotne różnice w projektach badań, sposobie przedstawienia wyników a także charakterystyce pacjentów w nich uczestniczących nie było możliwe przeprowadzenia porównania pośredniego z analizowaną interwencją.

W poniższej tabeli dokonano zatem zestawienia wyników i wniosków ze zidentyfikowanych badań z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności dla komparatorów: glikopironium, tiotropium i montelukastu stosowanych w połączeniu ze schematem ICS [średnie dawki]/+ LABA w porównaniu z ICS/LABA, w populacji pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS).



**Tabela 1. Zestawienie najważniejszych wyników (dotyczących spirometrii [FEV1, FVC, PEF], zaostrzeń astmy, jakości życia, nasilenia objawów choroby, stosowanych terapii doraźnych i ogólnego bezpieczeństwa), z badań zidentyfikowanych dla interwencji wnioskowanej (produkt złożony z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium) i komparatorów stosowanych w populacji pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS).**

Interwencja /badanie [ref]	Podstawowe dane badania	Skuteczność	Bezpieczeństwo	Ogólne wnioski
<p><b>Badanie TRISKEL Glikopironium + ICS/LABA [20]- [23]</b></p>	<p><u>Metodyka badania:</u> Randomizowane, podwójnie zaślepienie, fazy II, w układzie grup skrzyżowanych</p> <p><u>Uwzględniona populacja:</u> Pacjenci z astmą, niewystarczająco kontrolowaną pomimo terapii średnimi dawkami ICS oraz LABA, N=211</p> <p><u>Porównanie:</u> Glikopironium (3 różne dawki, w tym rekomendowana) + beklometazon dipropionianu/formoterol vs beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaran dwuwodny</p> <p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 42 dni (6 tygodni; po 1 tygodniu na każdy oceniany schemat, 1 tydzień okresu wymywania pomiędzy schematami)</p>	<p><u>Wyniki badań spirometrycznych:</u></p> <p>100 µg BDP/6 µg FF (2 podania 2x dobowe) + 20 µg G (2x dobowe) vs 100 µg BDP/6 µg FF (2 podania 2x dobowe) wiąże się z istotnie statystycznie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zwiększeniem szczytowego FEV1 w 42 dniu;</li> <li>- zwiększeniem FEV1 przed podaniem leku w dniu 14 i 42;</li> <li>- zwiększeniem FEV1 12 godzin po podaniu leku w dniu 42;</li> <li>- zwiększeniem szczytowego FEV1 w dniu 1;</li> <li>- zwiększeniem dziennego porannego PEF;</li> <li>- zwiększeniem dziennego wieczornego PEF;</li> <li>- zwiększeniem FVC przed zastosowaniem leku w dniu 14 i 42.</li> </ul> <p><u>Nasilenie objawów astmy i zużycie leków ratunkowych [doraźnych]:</u> Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy 100 µg BDP/6 µg FF (2 podania 2x dobowe) + 20 µg G (2x dobowe) a 100 µg BDP/6 µg FF (2 podania 2x dobowe) w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- poziomie kontroli astmy wg ACQ-7;</li> <li>- nasilenia objawów astmy;</li> <li>- zużycia leków ratunkowych</li> </ul>	<p>100 µg BDP/6 µg FF (2 podania 2x dobowe) + 20 µg G (2x dobowe) vs 100 µg BDP/6 µg FF (2 podania 2x dobowe) wiąże się z istotnym statystycznie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zwiększeniem skurczowego ciśnienia krwi w dniu 14 i 42;</li> <li>- zwiększeniem rozkurczowego ciśnienia krwi w dniu 42 (różnica nieistotna klinicznie);</li> <li>- skróceniem CFC przed zastosowaniem leku w dniu 42;</li> <li>- skróceniem zespołu QRS przed zastosowaniem leku w dniu 42.</li> </ul> <p>W przypadku pozostałych parametrów związanych z ciśnieniem krwi, EKG, odsetkiem zdarzeń niepożądanych ciężkich, nieciężkich i poszczególnych nie odnotowano różnic pomiędzy schematem trójlekowym a dwulekowym.</p>	<p>Uzyskane wyniki wskazują na znacznie większą poprawę funkcji płuc w przypadku zastosowania terapii trójlekowej (BDP/FF+G) w porównaniu z terapią dwulekową, przejawiającą się zwiększeniem wartości FEV1, FVC oraz PEF, przy ogólnie porównywalnym profilu bezpieczeństwa (z wyjątkiem wpływu na ciśnienie krwi).</p>
<p><b>Badanie Hoshino i wsp., 2019 [17]</b></p>	<p><u>Metodyka badania:</u> randomizowane (pseudo-randomizacja).</p> <p><u>Uwzględniona populacja:</u> Pacjenci dorośli z udokumentowaną historią astmy trwającą dłużej niż 3 miesiące, z obecnymi objawami choroby na etapie odbywania wizyty skriningowej, pomimo stosowania ICS/LABA, N=102</p> <p><u>Porównanie:</u> Tiotropium lub montelukast stosowane w połączeniu ze schematem ICS [budezonid, średnie dawki] / LABA [formoterol] vs ICS/LABA</p> <p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u></p>	<p><u>Wyniki badań spirometrycznych:</u></p> <p>Po 48 tygodniach zastosowanie schematu ICS/LABA + tiotropium vs ICS/LABA wiąże się z istotnie statystycznie (p&lt;0,05) większą poprawą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wartości FEV<sub>1</sub>,</li> <li>- FEV<sub>1</sub> wyrażonej jako % wartości przewidywanej (należnej).</li> </ul> <p>Po 48 tygodniach zastosowanie schematu ICS/LABA + tiotropium vs ICS/LABA wiąże się z brakiem istotnych statystycznie (p&gt;0,05) różnic w zakresie zmiany:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wartości FVC,</li> <li>- osiąganego odsetka przewidywanej wartości FVC,</li> <li>- wartości FEV<sub>1</sub>/ FVC.</li> </ul> <p><u>Nasilenie objawów astmy i zużycie leków ratunkowych [doraźnych]:</u> Po 48 tygodniach zastosowanie schematu ICS/LABA + tiotropium vs ICS/LABA, wiąże się z istotnie statystycznie (p&lt;0,05) większą poprawą jakości życia w domenie AQLQ dotyczącej objawów,</p>	<p>Montelukast i tiotropium były dobrze tolerowane i nie wystąpiły żadne ciężkie zdarzenia niepożądane związane z lekiem.</p> <p>Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z montelukastem, pogrupowanymi według układów i narządów, były:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zakażenia,</li> <li>- zaburzenia żołądkowo-jelitowe,</li> <li>- zaburzenia skórne.</li> </ul> <p>Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z tiotropium były:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pleśniawki jamy ustnej,</li> <li>- ból gardła,</li> </ul>	<p>Uzyskane wyniki wskazują, iż dodanie montelukastu lub tiotropium do ICS / LABA może przynieść dodatkowe korzyści w odniesieniu do czynności płuc i nasilenia zapalenia dróg oddechowych lub ich przebudowy u pacjentów z astmą.</p>

Interwencja /badanie [ref]	Podstawowe dane badania	Skuteczność	Bezpieczeństwo	Ogólne wnioski
	<p>Okres leczenia wynosił 48 tygodni (+ 4 tygodnie leczenia schematem ICS/LABA w fazie wstępnej). Okres obserwacji wynosił 56 tygodni (dodatkowo 4-tygodniowy okres zbierania wyników).</p>	<p>Zastosowanie schematu ICS/LABA + tiotropium wiąże się ze statystycznie istotną (<math>p &lt; 0,05</math>) redukcją odsetka pacjentów z zaostrzeniami astmy, w stosunku do stanu wyjściowego; w grupie ICS/LABA nie osiągnięto analogicznego efektu.</p> <p>Po 48 tygodniach zastosowanie schematu ICS/LABA + tiotropium vs ICS/LABA, wiąże się z brakiem istotnych statystycznie (<math>p &gt; 0,05</math>) różnic w zakresie jakości życia w domenach AQLQ dotyczących:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- aktywności,</li> <li>- emocji,</li> <li>- wpływu środowiska.</li> </ul> <p><u>Wyniki badań spirometrycznych:</u></p> <p>Po 48 tygodniach zastosowanie schematu ICS/LABA + montelukast, vs ICS/LABA, wiąże się z istotnie statystycznie (<math>p &lt; 0,05</math>) większą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- poprawą wartości <math>FEV_1</math>,</li> <li>- <math>FEV_1</math> wyrażonej jako % wartości przewidywanej (należnej),</li> </ul> <p>Po 48 tygodniach zastosowanie schematu ICS/LABA + montelukast vs ICS/LABA wiąże się z brakiem istotnych statystycznie (<math>p &gt; 0,05</math>) różnic w zakresie zmiany:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wartości FVC,</li> <li>- osiąganego odsetka przewidywanej wartości FVC,</li> <li>- wartości <math>FEV_1 / FVC</math>.</li> </ul> <p><u>Nasilenie objawów astmy i zużycie leków ratunkowych [doraźnych]:</u></p> <p>Po 48 tygodniach zastosowanie schematu ICS/LABA + montelukast, vs ICS/LABA wiąże się z istotnie statystycznie (<math>p &lt; 0,05</math>) większą poprawą jakości życia w domenie AQLQ dotyczącej objawów.</p> <p>Zastosowanie schematu ICS/LABA + montelukast wiąże się ze statystycznie istotną (<math>p &lt; 0,05</math>) redukcją odsetka pacjentów z zaostrzeniami astmy, w stosunku do stanu wyjściowego; w grupie ICS/LABA nie osiągnięto analogicznego efektu.</p> <p>Po 48 tygodniach zastosowanie schematu ICS/LABA + montelukast vs ICS/LABA wiąże się z brakiem istotnych statystycznie (<math>p &gt; 0,05</math>) różnic w zakresie jakości życia w domenach AQLQ dotyczących:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- aktywności,</li> <li>- emocji,</li> <li>- wpływu środowiska.</li> </ul>	<p>- kaszel i dyskomfort w krtani.</p>	
<p><b>Badanie Hoshino i wsp., 2016 [18]</b></p>	<p><u>Metodyka badania:</u>                      randomizowane, otwarte, przeprowadzone w układzie grup równoległych</p> <p><u>Uwzględniona populacja:</u></p>	<p><u>Wyniki badań spirometrycznych:</u></p> <p>Po 48 tygodniach zastosowanie schematu ICS/LABA + tiotropium vs ICS/LABA wiąże się z istotnie statystycznie (<math>p &lt; 0,05</math>) większą poprawą <math>FEV_1</math> wyrażonej jako % wartości przewidywanej (należnej).</p>	<p>Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna w grupie badanej i kontrolnej. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były:</p>	<p>Uzyskane wyniki wskazują, iż dodanie tiotropium do terapii ICS/LABA pozwala na redukcję ograniczenia przepływu powietrza w</p>

Interwencja /badanie [ref]	Podstawowe dane badania	Skuteczność	Bezpieczeństwo	Ogólne wnioski
	<p>Pacjenci dorośli w wieku 20-75 lat, z udokumentowaną historią astmy, niekontrolowana pomimo stosowania ICS/LABA, N=65</p> <p><b>Porównanie:</b> Tiotropium stosowane w połączeniu ze schematem ICS [średnie dawki, budezonid]/LABA [brak danych] vs ICS/LABA</p> <p><b>Okres leczenia/obserwacji:</b> Okres leczenia wynosił 48 tygodni (+ 4 tygodnie leczenia schematem ICS/LABA w fazie wstępnej). Okres obserwacji wynosił 52 tygodnie.</p>	<p>Po 48 tygodniach zastosowanie schematu ICS/LABA + tiotropium vs ICS/LABA wiąże się z brakiem istotnych statystycznie (<math>p&gt;0,05</math>) różnic w zakresie zmiany:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wartości FEV<sub>1</sub>,</li> <li>- wartości FVC,</li> <li>- osiąganego odsetka przewidywanej wartości FVC,</li> <li>- wartości FEV<sub>1</sub>/ FVC.</li> </ul> <p><b>Nasilenie objawów astmy i zużycie leków ratunkowych [doraźnych]:</b> Po 48 tygodniach zastosowanie schematu ICS/LABA + montelukast, vs ICS/LABA, wiąże się z istotnie statystycznie (<math>p&lt;0,05</math>) większą poprawą jakości życia w domenie AQLQ dotyczącej objawów.</p> <p>Po 48 tygodniach zastosowanie schematu ICS/LABA + tiotropium vs ICS/LABA, wiąże się z brakiem istotnych statystycznie (<math>p&gt;0,05</math>) różnic w zakresie jakości życia w domenie AQLQ dotyczących:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- aktywności,</li> <li>- emocji,</li> <li>- wpływu środowiska.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zapalenie błony śluzowej nosa i gardła,</li> <li>- zapalenie oskrzeli,</li> <li>- zaostrenie astmy,</li> <li>- zapalenie żołądka i jelit,</li> <li>- ból głowy.</li> </ul> <p>Trzech pacjentów przerwało udział w badaniu po otrzymaniu tiotropium z powodu wystąpienia działań niepożądanych (dwóch pacjentów z kaszlem i jeden pacjent z suchością jamy ustnej i nosa).</p>	<p>drogach oddechowych i zmniejszenie grubości ich ścian.</p> <p>Podawanie razem: tiotropium i ICS plus LABA może mieć dodatkowe działanie ochronne rozszerzające oskrzela i ograniczające ich przebudowę.</p>
<p><b>Badanie Snowise i wsp, 2013 [19]</b></p>	<p><b>Metodyka badania:</b> randomizowane, podwójnie zaślepiene przeprowadzone w układzie grup skrzyżowanych.</p> <p><b>Uwzględniona populacja:</b> Dorośli pacjenci z astmą niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania ICS/LABA, N=145.</p> <p><b>Porównanie:</b> Montelukast stosowany w połączeniu ze schematem ICS [średnie dawki flutykazonu]/ LABA [salmeterol] vs ICS/LABA vs ICS/LABA+GKS2190915</p> <p><b>Okres leczenia/obserwacji:</b> Badanie obejmowało 6-tygodniowe okresy leczenia każdym ze schematów, w których pierwsze 3 tygodnie uznano za okres <i>wash-out</i>, a do analizy skuteczności wykorzystano tylko dane z ostatnich 3 tygodni każdego okresu leczenia. Do analizy profilu bezpieczeństwa wykorzystywano dane z całości okresu przyjmowania danej interwencji. Całkowity czas trwania udziału w badaniu wyniósł do 23 tygodni</p>	<p><b>Wyniki badań spirometrycznych:</b> Zastosowanie FLT 250 µg/SAL 50 µg 2x/dobę + montelukastu 10 mg 1x/dobę vs FLT 250 µg/SAL 50 µg 2x/dobę, wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie wyników badań spirometrycznych (widoczny niewielki trend na korzyść montelukastu).</p> <p>Zastosowanie FLT 250 µg/SAL 50 µg 2x/dobę + montelukastu 10 mg 1x/dobę vs FLT 250 µg/SAL 50 µg 2x/dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie (<math>p&gt;0,05</math>) różnic w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- FEV1 (ang. <i>trough FEV1</i>);</li> <li>- porannego oraz wieczornego PEF.</li> </ul> <p><b>Nasilenie objawów astmy i zużycie leków ratunkowych [doraźnych]:</b> Zastosowanie FLT 250 µg/SAL 50 µg 2x/dobę + montelukastu 10 mg 1x/dobę vs FLT 250 µg/SAL 50 µg 2x/dobę wiąże się z istotnie statystycznie (<math>p&lt;0,05</math>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- niższą dzienną oraz 24-godzinną punktacją nasilenia objawów astmy;</li> <li>- niższym dziennym oraz 24-godzinnym zużyciem SABA.</li> </ul> <p>Zastosowanie FLT 250 µg/SAL 50 µg 2x/dobę + montelukastu 10 mg 1x/dobę vs FLT 250 µg/SAL 50 µg 2x/dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie (<math>p&gt;0,05</math>) różnic w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odsetka dni, nocy oraz 24-godzinnych okresów bez objawów astmy;</li> <li>- odsetka dni, nocy oraz 24-godzinnych okresów bez stosowania leczenia ratunkowego;</li> <li>- nocnej punktacji objawów astmy;</li> <li>- nocnego zużycia SABA;</li> <li>- odsetka nocy bez przebudzeń z powodu astmy;</li> <li>- całkowitego wyniku w kwestionariuszu jakości życia AQLQ;</li> <li>- całkowitego wyniku w kwestionariuszu kontroli objawów astmy ACQ.</li> </ul>	<p>Zastosowanie FLT 250 µg/SAL 50 µg 2x/dobę + montelukastu 10 mg 1x/dobę w porównaniu do FLT 250 µg/SAL 50 µg 2x/dobę wiązało się z brakiem istotnych statystycznie (<math>p&gt;0,05</math>) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Większość notowanych zdarzeń niepożądanych cechowała się nasileniem łagodnym do umiarkowanego, została oceniona przez badaczy jako niezwiązana z zastosowanym leczeniem i ustąpiła. Nie odnotowano różnic pomiędzy grupami w zakresie wyników badań biochemicznych, analizy moczu lub parametrów czynności życiowych. Jedynie u kilku pacjentów odnotowano przekroczenie norm w przypadku wyników klinicznych badań laboratoryjnych.</p>	<p>Uzyskane wyniki wskazują, iż dodanie montelukastu do ICS / LABA wiąże się z poprawą nasilenia objawów astmy, jednak nie odnotowano istotnych różnic (a jedynie trend) pomiędzy grupami w zakresie parametrów oddechowych.</p>

Interwencja /badanie [ref]	Podstawowe dane badania	Skuteczność	Bezpieczeństwo	Ogólne wnioski
<p><b>Badanie TRIGGER [1]- [16]*</b></p>	<p><u>Metodyka badania:</u> Randomizowane, podwójnie zaślepienie, fazy III, w układzie grup równoległych</p> <p><u>Uwzględniona populacja:</u> Pacjenci z astmą, niewystarczająco kontrolowaną pomimo terapii wysokimi dawkami ICS oraz LABA, N=1473.</p> <p><u>Porównanie:</u> Glikopironium / beklometazon dipropionianu (wysoka dawka dobowy)/formoterolu fumaran vs tiotropium+beklometazon dipropionianu (wysoka dawka dobowy)/formoterolu fumaran dwuwodnego</p> <p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 52 tygodnie fazy RCT</p>	<p><u>Zaostrzenia astmy:</u> 200 µg BDP/6 µg FF/G 8 µg /10 µg G (2 podania 2x dobę) vs 200 µg BDP/6 µg FF (2 podania 2x dobę) + tiotropium wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic (p&gt;0,05) w zakresie:                      - rocznego wskaźnika umiarkowanych i poważnych zaostrzeń astmy;                      - rocznego wskaźnika umiarkowanych zaostrzeń astmy;                      - ryzyka wystąpienia poważnego lub umiarkowanego zaostrzenia;                      - czasu do wystąpienia pierwszego poważnego lub umiarkowanego zaostrzenia;                      - czasu do wystąpienia pierwszego umiarkowanego zaostrzenia.</p> <p><u>Wyniki badań spirometrycznych:</u> 200 µg BDP/6 µg FF/G 8 µg /10 µg G (2 podania 2x dobę) vs 200 µg BDP/6 µg FF (2 podania 2x dobę) + tiotropium wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic (p&gt;0,05) w zakresie:                      - porannej wartości FEV1 przed podaniem leków na wszystkich wizytach;                      - <u>szczytowego FEV1 na wszystkich wizytach;</u>                      - <u>AUC 0-3 godz. Dla FEV1 na wszystkich wizytach;</u>                      - <u>porannego i wieczornego PEF na poszczególnych wizytach i w większości przedziałów okresu obserwacji;</u>                      - <u>prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi w zakresie FEV1 w 26 i 52 tygodniu terapii.</u></p> <p><u>Nasilenie objawów astmy i zużycie leków ratunkowych [doraźnych]:</u> 200 µg BDP/6 µg FF/G 8 µg /10 µg G (2 podania 2x dobę) vs 200 µg BDP/6 µg FF (2 podania 2x dobę) + tiotropium wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic (p&gt;0,05) w zakresie:                      - wyników w kwestionariuszu ACQ na wszystkich wizytach;                      - kontroli dziennych objawów astmy we wszystkich przedziałach okresu obserwacji;                      - <u>odsetka dni wolnych od objawów astmy we wszystkich przedziałach okresu obserwacji;</u>                      - <u>odsetka dni z kontrolą astmy we wszystkich przedziałach okresu obserwacji;</u>                      - <u>liczby stosowanych dziennie podań leków ratunkowych we wszystkich przedziałach okresu obserwacji;</u>                      - <u>odsetka dni bez stosowania leków ratunkowych we wszystkich przedziałach okresu obserwacji;</u>                      - <u>prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi w zakresie ACQ-7 w 26 i 52 tygodniu terapii.</u></p>	<p>200 µg BDP/6 µg FF/G 8 µg /10 µg G (2 podania 2x dobę) vs 200 µg BDP/6 µg FF (2 podania 2x dobę) + tiotropium wiąże się z istotnie statystycznie (p&lt;0,05):                      - niższym ryzykiem wystąpienia kaszlu.</p> <p>W przypadku pozostałych, poszczególnych zdarzeń niepożądanych jak i zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych, zgonów, działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, zdarzeń prowadzących do przerwania terapii nie odnotowano istotnych statystycznie różnic (p&gt;0,05) w zakresie ryzyka występowania pomiędzy schematem zawierającym glikopironium, a tiotropium.</p>	<p>Uzyskane wyniki wskazują na podobną skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania terapii trójlekowej (BDP/FF/G) w porównaniu z terapią trójlekową, zawierającą tiotropium wraz z BDP/FF.</p>

AQLQ - Kwestionariusz dotyczący jakości życia w astmie; ICS - wziewny glikokortykosteroid; LABA - długo działający b2-agonista; FVC: natężona pojemność życiowa; FEV<sub>1</sub>- natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; PEF – szczytowy przepływ wydechowy; SAL - salmeterol; FLT - flutykazon/ propionian flutykazonu; FF – formoterolu fumaran; BDP – beklometazon, G- glikopironium  
 \*badanie TRIGGER uwzględniono w zestawieniu, ponieważ jako jedyne zawierało bezpośrednie porównanie analizowanej interwencji względem tiotropium, w populacji zbliżonej do analizowanej (różnicę stanowiła stosowana wysoka dawka ICS przed i w trakcie badania; niemniej jednak w obu ramionach badawczych stosowano takie same bazowe ICS i LABA, co pozwala porównać efektywność dodania glikopironium i tiotropium do schematu dwulekowego)

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Podsumowując, zastosowanie produktu złożonego beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium w porównaniu do beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego w populacji dorosłych pacjentów z astmą niewystarczająco kontrolowaną pomimo stosowania ICS+LABA istotnie poprawia funkcjonowanie płuc i zmniejsza ryzyko występowania zaostrzeń oraz łagodzi ich przebieg, a także w porównaniu ze stanem wyjściowym poprawia związaną ze zdrowiem jakość życia pacjentów z astmą. Dodatkowo, jest to interwencja dobrze tolerowana przez pacjentów i cechująca się korzystnym profilem bezpieczeństwa, który jest porównywalny do obserwowanego w przypadku terapii dwulekowej (ICS/LABA).

W analizowanych badaniach wykazano także, iż dodanie montelukastu lub tiotropium do schematu ICS [średnie dawki] / LABA może przynieść dodatkowe korzyści w odniesieniu do czynności płuc i nasilenia zapalenia dróg oddechowych lub ich przebudowy u pacjentów z astmą. Należy jednak zauważyć, iż w jednym z badań o relatywnie krótkim okresie leczenia (6 tygodni) włączenie montelukastu do strategii ICS [średnie dawki] / LABA pozwalało jedynie na redukcję nasilenia objawów astmy, jednak nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupą badaną i kontrolną w zakresie parametrów oddechowych.

W przypadku badania TRIGGER bezpośrednio porównującego zastosowanie glikopironium względem tiotropium (dodanych do ICS w wysokich dawkach/LABA), nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy obydwoema schematami zarówno w zakresie skuteczności jak i bezpieczeństwa. Biorąc pod uwagę, iż:

- w obu ramionach w badaniu TRIGGER stosowano takie same ICS i LABA, co w interwencji wnioskowanej, a jedyną różnicę stanowiła dobową dawkę ICS (wysoka, zamiast średniej),
- badania TRIGGER i TRIMARAN miały praktycznie taką samą metodykę i oceniano w nich takie same, identycznie zdefiniowane punkty końcowe,
- przeprowadzenie porównania pośredniego na podstawie zidentyfikowanych badań dla tiotropium w rozpatrywanej populacji było niemożliwe, a zestawienie wyników również należy traktować z ostrożnością, że względu na istotne różnice pomiędzy badaniami dotyczące zarówno sposobu raportowania danych jak i definicji części punktów końcowych,

zasadnym wydaje się ekstrapolowanie wyników z badania TRIGGER dotyczących bezpośredniego porównania glikopironium z tiotropium na populację wnioskowaną, tj., założenie takiej samej efektywności terapeutycznej obu schematów leczenia w populacji pacjentów stosujących ICS średnia dawki/LABA.

#### ***Badania o niższej wiarygodności:***

Nie zidentyfikowano badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania produktu złożonego z BDP/FF/G w rozpatrywanym wskazaniu.

#### ***Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa BDP/FF/G***

Publikacje uwzględnione w dodatkowej analizie bezpieczeństwa odnosiły się do zastosowania produktu złożonego zawierającego BDP/GFF/G w populacji dorosłych pacjentów z astmą niekontrolowaną pomimo zastosowania średnich lub wysokich dawek ICS i LABA oraz chorych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą, obturacyjną chorobą płuc (POChP) [28]-[37].

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi występującymi, odpowiednio, u pacjentów z POChP lub astmą, przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Trimbow® były: dysfonia (0,3% i 1,5%) i kandydoza jamy ustnej (0,8% i 0,3%), które zwykle związane są z wziewnym podawaniem glikokortykosteroidów, skurcze mięśni (0,4% i 0,2%), które można przypisać długo działającemu agonistce receptorów beta-2, i suchość w jamie ustnej (0,4% i 0,5%), co jest typowym działaniem związanym z lekami przeciwcholinergicznymi [28].

Większość odnotowanych w populacji chorych z astmą zdarzeń niepożądanych cechowała się łagodnym lub umiarkowanym stopniem nasilenia. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały zaostrzenia astmy. Wykazano, że zastosowanie produktu złożonego z 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G (a więc zawierającego wysoką dawkę ICS) w porównaniu do 200 µg BDP/6 µg FF, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) mniejszym ryzykiem wystąpienia: zdarzeń niepożądanych (ogółem), zaostrzenia astmy oraz poważnych zdarzeń niepożądanych** w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie. Także zastosowanie produktu złożonego z 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu do 200 µg BDP/6 µg FF+2,5 µg tiotropium, w populacji pacjentów z

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA **więzało się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym ryzykiem wystąpienia kaszlu związanego z zastosowanym leczeniem**, w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie. Co ważne, zarówno zdarzenia o charakterze sercowo-naczyniowym, jak i zgony określone zostały jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem [1].

Wyniki w populacji pacjentów z astmą, jak również POChP wskazują, że profil bezpieczeństwa stosowania BDP/FF/G jest akceptowalny i dobrze poznany na podstawie danych z dużych badań RCT, o wysokiej jakości metodologicznej.

Do najczęściej raportowanych TEAE w czasie stosowania produktu złożonego BDP/GFF/G (100 µg/6 µg /10 µg G, 2 podania, 2x dobę) w populacji pacjentów z POChP należały: zaostrzenia POChP, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zapalenie płuc, duszność, kaszel, nadciśnienie, ból głowy, ból pleców i wirusowe zakażenie dróg oddechowych [29], [35], [36], [37]. Co istotne, większość TEAE charakteryzowała się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem [29], [35], [36], [37] i zazwyczaj wynikała z przebiegu POChP czy też podeszłego wieku pacjentów (średnio >63 lat) uczestniczących w badaniach i występujących chorób współistniejących (co najmniej jedno schorzenie współistniejące u >80% chorych). Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem takie jak kandydoza jamy ustnej, suchość w ustach i skurcze mięśni notowano relatywnie rzadko - były one typowe dla leków z grupy ICS, LABA i LAMA podawanych drogą wziewną.

#### ***Opracowania (badania) wtórne:***

Nie zidentyfikowano opracowań wtórnych (przeeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA) dotyczących zastosowania produktu złożonego z BDP/FF/G w rozpatrywanym wskazaniu.

#### ***Wnioski z analizy klinicznej:***

**Złożony trójskładnikowy produkt leczniczy Trimbow® jest preparatem o dobrej skuteczności klinicznej i korzystnym profilu bezpieczeństwa w leczeniu dorosłych pacjentów z astmą niewystarczająco kontrolowaną pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA, u których w poprzedzającym roku wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie choroby. Zastosowanie analizowanej interwencji, w porównaniu ze schematem dwulekowym zawierającym ICS (średnie dawki)/LABA prowadzi do istotnej poprawy wskaźników spirometrycznych, a także obniża roczny wskaźnik zaostrzeń choroby, w tym ciężkich, potencjalnie zagrażających życiu i generujących wysokie koszty leczenia. Dzięki możliwości podania trzech aktywnych składników o odmiennych mechanizmach działania w jednym inhalatorze, zastosowanie analizowanej interwencji może zwiększać stopień przestrzegania zaleceń terapii, zmniejszyć ryzyko pominięcia podania któregoś ze składników oraz ułatwić możliwość weryfikacji poprawności techniki inhalacji przez lekarza. Profil bezpieczeństwa produktu Trimbow® jest korzystny i ogólnie porównywalny z terapią dwulekową zawierającą ICS/LABA. Biorąc pod uwagę korzystny stosunek skuteczności klinicznej do bezpieczeństwa, refundacja produktu Trimbow® pozwoli zaspokoić potrzebę pacjentów z astmą na skuteczną i łatwą do stosowania opcję terapeutyczną, pozwalającą uzyskać kontrolę choroby.**

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących produkt leczniczy Trimbow® względem komparatorów, tj. tiotropium, umeklidynium, glikopironium czy montelukastu, stosowanych wraz z ICS w średnich dawkach i LABA, podawanych za pomocą więcej niż jednego inhalatora, co stanowi istotne ograniczenie analizy.

**W przypadku pozostałych komparatorów, przeprowadzenie porównania pośredniego było niemożliwe, jednakże wyniki badań RCT wskazują, że dodanie tiotropium czy montelukastu do ICS (w średnich dawkach)/LABA przynosi korzyści kliniczne dla pacjentów, w tym poprawę wskaźników spirometrycznych czy objawów astmy w kwestionariuszu AQLQ. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę podobny mechanizm działania preparatów z grupy LAMA oraz ekstrapolując wyniki badań dotyczących porównania glikopironium dodanego do wysokich dawek**



Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



**ICS/LABA i tiotropium dodanego do wysokich dawek ICS/LABA, można przypuszczać, że efektywność schematów trójlekowych zawierających glikopironium i tiotropium jest porównywalna. W świetle braku danych wskazujących (porównań bezpośrednich jak i pośrednich) na przewagę leków z grupy LAMA nad montelukastem czy przewagi wnioskowanej interwencji nad glikopironium+ICS/LAMA stosowanym w postaci co najmniej dwóch inhalatorów, zasadnym wydaje się konserwatywne założenie porównywalnego efektu klinicznego tych substancji.**

## 1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Trimbow® (produkt złożony: beklometazon dipropionianu/formoterolu fumaran dwuwodny/glikopironium; 87 mikrogramów + 5 mikrogramów + 9 mikrogramów<sup>4</sup>) w leczeniu podtrzymującym astmy u dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS), u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku. Przedmiot analizy stanowi prezentacja złożonego produktu leczniczego Trimbow® zawierająca średnie [w przeliczeniu na dobę] dawki ICS.

## 2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

### 2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku [147], a także Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 roku [150].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome*), odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/technologii opcjonalnych, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS; ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study* – populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/technologie opcjonalne, wyniki zdrowotne (O), badania (S),

<sup>4</sup> Każda dostarczona dawka (rozpylenie opuszczające ustnik) zawiera 87 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego i 9 mikrogramów glikopironium (w postaci 11 mikrogramów glikopironiowego bromku); każda odmierzona dawka (rozpylenie opuszczające zawór) zawiera 100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego i 10 mikrogramów glikopironium (w postaci 12,5 mikrograma glikopironiowego bromku).



- marzec 2021 najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

## 2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [147] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA (ang. *Health Technology Assessment*) dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (██████████). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) i Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, meta-analiz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych i baz danych

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*®,
- *Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD),
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE),
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA),
- *European Medicines Agency* (EMA),
- *Health Canada* (HC).

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 16.02-8.03.2021. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych, o ile takie odnaleziono, przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA oraz analiz zbiorczych, planowano przedstawić w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

### **2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH**

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych (o ile takie odnaleziono). Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (██████████). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) i EMTREE (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*®,
- *Cochrane Library*,

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 16.02-8.03.2021. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

#### **2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO**

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- **(P) populację pacjentów** (ang. *population*), którą stanowią dorośli pacjenci z astmą, z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo

działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich [dobowych] dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS), u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku.

- **(I) interwencję wnioskowaną** (ang. *intervention*): którą stanowi podawanie w ramach terapii podtrzymującej beklometazonu dipropionianu (BDP)/formoterolu fumaranu dwuwodnego (FF)/glikopironium (G) (87 mikrogramów [odpowiada średniej dawce glikokortykosteroidu wziewnego z uwzględnieniem zalecanego dawkowania dobowego] + 5 mikrogramów + 9 mikrogramów<sup>5</sup>) w postaci produktu złożonego, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Trimbow® [28].
- **(C) komparatory/refundowane technologie opcjonalne** (ang. *komparsom*), które stanowią schematy trójlekowe:
  - częściowo refundowane, składające się z produktów z grup ICS (średnie dawki), LABA oraz nierefundowanych LAMA (tiotropium/ umeklidynium/ glikopironium):
    - ICS (dawki średnie)/LABA + LAMA,
    - ICS (dawki średnie) + LABA + LAMA,
    - ICS (dawki średnie) + LABA/LAMA,
  - w pełni refundowane: ICS (dawki średnie)/LABA + LTRA (montelukast).
- **(O) punkty końcowe** – wyniki (ang. *outcomes*) z zakresu skuteczności klinicznej obejmują: osiągnięcie choroby całkowicie kontrolowanej (np. zgodnie z wytycznymi GINA – w ciągu ostatnich 8 tygodni - 7 tygodni całkowicie kontrolowanych, a także brak zaostrzeń astmy oraz zgłoszeń do izby przyjęć w trybie nagłym i działań niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem), ocenę częstości występowania zaostrzeń (w tym zaostrzeń umiarkowanych i ciężkich), ocenę czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia (w tym umiarkowanego i ciężkiego), ocenę częstości stosowania terapii ratunkowej (leków stosowanych doraźnie), ocenę parametrów wentylacyjnych (np. FEV<sub>1</sub>, PEF, FVC), odsetek dni z kontrolą astmy, odsetek dni całkowicie wolnych od objawów astmy, ocenę nasilenia codziennych objawów astmy, ocenę jakości życia oraz stanu funkcjonalnego chorego (np. SF-36, HAQ [ang. *Health Related Quality of Life*], kwestionariusz szpitala św. Jerzego, ACQ-7 (ang. *Asthma Control Questionnaire 7*); w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa punkty końcowe obejmują ryzyko: wystąpienia poszczególnych zdarzeń/ działań niepożądanych (w tym zdarzeń/działań niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych ogółem oraz wystąpienia poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu, zgonu z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych.

<sup>5</sup> Każda dostarczona dawka (rozpylenie opuszczające ustnik) zawiera 87 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego i 9 mikrogramów glikopironium (w postaci 11 mikrogramów glikopironiowego bromku); Każda odmierzona dawka (rozpylenie opuszczające zawór) zawiera 100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego i 10 mikrogramów glikopironium (w postaci 12,5 mikrograma glikopironiowego bromku).

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



- **(S) rodzaj badań klinicznych** (ang. *study*) – randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne, uwzględniające porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa interwencji wnioskowanej względem komparatora, jak również badania o niższej wiarygodności (jednoramienne, obserwacyjne) dedykowane wnioskowanej interwencji.

**W całej Analizie klinicznej przyjęto, że:**

- **produkty złożone z kilku substancji czynnych podawanych z jednego inhalatora będą zapisywane z użyciem symbolu „/”,**
- **terapię złożoną z substancji czynnych podawanych z osobnych inhalatorów będą zapisywane z zastosowaniem symbolu „+”,**
- **zapis „/+” oznacza, że poszukiwano danych substancji niezależnie od prezentacji, tj. w postaci produktu złożonego lub oddzielnych inhalatorów,**
- **średnie dawki ICS odnoszą się do dawek dobowych leków z tej grupy,**
- **przy określeniu mocy dobowych dawek ICS wykorzystano przeliczniki przedstawione w raporcie GINA 2020 [Tabela 142].**

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim i polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację docelową stanowili dorośli pacjenci z astmą leczeni analizowaną interwencją zgodnie z dawkowaniem zawartym w ChPL Trimbow® [28],
- randomizowane badania kliniczne oraz badania o niższej wiarygodności dotyczące interwencji wnioskowanej (w dowolnej postaci – publikacji pełnotekstowych, abstraktów).

W przypadku braku badań uwzględniających porównanie interwencji wnioskowanej tj. produktu złożonego z BDP/FF/G z komparatorami, planowano przeprowadzenie rozszerzonego przeszukania pod kątem dostępności badań (w postaci pełnotekstowej, abstraktów) zawierających porównanie glikopironium /+ ICS (dowolny w średnich dawkach)/+LABA (dowolny) vs komparator w rozpatrywanej populacji.

W przypadku braku badań dotyczących bezpośredniego porównania z komparatorami, planowano rozważenie przeprowadzenia porównania pośredniego lub w przypadku dostępności, wykorzystanie już przeprowadzonych opracowań wtórnych opartych na przeglądzie systematycznym, zawierających takie porównanie.

Kryteria przyjęte dla wyszukania badań klinicznych dla komparatorów, w celu rozważenia możliwości wykonania porównania pośredniego uwzględnione w niniejszym opracowaniu:

- badania w języku: angielskim i polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację docelową stanowili dorośli pacjenci z astmą,
- randomizowane badania kliniczne:
  - w przypadku badań obejmujących porównania ICS/+ LABA vs ICS/+ LABA /+ komparator (glikopironium, tiotropium, umeklidynium, montelukast) pod uwagę brano wyłącznie badania opublikowane w postaci pełnych tekstów,
  - poszukiwano badań, w których wspólnym komparatorem byłby schemat ICS (średnie dawki)/+LABA.

W analizie nie brano pod uwagę:

- badań, w których interwencję wnioskowaną stosowano:
  - w schemacie dawkowania niezgodnym z zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Trimbrow® [28],
  - w populacji pacjentów z innymi schorzeniami niż astma (w przypadku badań przeprowadzonych w populacji pacjentów z różnymi schorzeniami, chorzy z astmą powinni stanowić ponad 50% osób),
  - w populacji pacjentów, co do których nie podano informacji na temat jednoczesnego/wcześniejszego stosowania ICS+LABA,
  - w populacji pediatrycznej,
- badań:
  - w których stosowano schematy leczenia z wykorzystaniem niskich lub wysokich dobowych dawek ICS /+ LABA,
  - w których nie podano informacji, iż pacjenci stosowali wcześniej schemat ICS/+ LABA,
  - w których oceniano jedynie trzeciorzędowe, nieistotne klinicznie punkty końcowe,
  - oceniających jedynie właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne wnioskowanej interwencji,
  - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach,
  - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych,
  - oceniających efektywność kosztową - opracowań farmakoekonomicznych i kosztowych;
  - przeprowadzonych w warunkach *in vitro*,
  - analizujących jedynie aspekty kosztowe,
- opracowań przeglądowych (niebędących: raportem HTA, przeglądem systematycznym, meta-analizą, analizą zbiorczą).

## 2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach randomizowanych, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej zarówno w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych jak również w innych wskazaniach (przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc, POChP) oraz dawkach analizowanej interwencji innych niż zalecane w rozpatrywanej w niniejszej analizie prezentacji produktu Trimbow® (tj. uwzględniono również badania dotyczące produktu Trimbow® z odpowiednikiem wysokich dawek ICS). Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EPAR – ang. *European Public Assessment Reports*, w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), publikowane przez agencję EMA (ang. *European Medicines Agency*),
- amerykańskiej agencji FDA (ang. *Food and Drug Administration*),
- URPLW MiPB (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (ang. *World Health Organisation*) poprzez *The Uppsala Monitoring Centre*,
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w badaniach obserwacyjnych oraz opracowaniach wtórnych, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego w różnych wskazaniach. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

W przypadku badań pierwotnych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączano randomizowane badania kliniczne, dotyczące zastosowania analizowanej interwencji względem dowolnego komparatora przez co najmniej 26 tygodni, przeprowadzone w populacji pacjentów z innym schorzeniem niż wnioskowane (np. POChP) lub z zastosowaniem schematu dawkowania analizowanej interwencji innego



Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



niż zalecany w ChPL (odpowiednik wysokich dawek ICS), opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowych.

## 2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły i streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDAKTOR]. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej [REDAKTOR]). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (98%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności i ich przydatności do analizy.

## 2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH I OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzonych na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego



Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por. tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii, proponowaną przez AOTMiT [147].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*, zgodnie z wytycznymi AOTMiT z września 2016 [147], [149]. Ocena oparta na kategoriach (ang. *domain-based evaluation*) jest to narzędzie dwuczęściowe, uwzględniające siedem określonych kategorii, takich jak: dobór próby, utajenie kodu randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego, niekompletne dane dotyczące wyników, wybiórcze publikowanie wyników oraz inne kwestie nieuwzględnione w powyższych kategoriach. Każda z kategorii narzędzia służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy, by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień jak: abstrakty konferencyjne, protokoły z badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze do badań itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *high risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *unclear risk of bias*) [149].

Ocenę jakości metodologii przeglądów systematycznych (o ile takie zidentyfikowano) planowano przeprowadzić zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)

opublikowanymi w 2016 roku [147], w oparciu o aktualną skalę AMSTAR (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). Najnowsza skala AMSTAR 2 [153] zawiera łącznie 16 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego, uwzględniającego badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Każde z pytań zawiera pomocnicze podpunkty, których spełnienie przez przegląd determinuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. Na pytania można udzielić odpowiedzi: „tak” lub „nie”, a dodatkowo niektóre z nich uwzględniają również odpowiedź „częściowo tak”. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi „tak” lub „częściowo tak”, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Spśród 16 ocenianych pozycji, autorzy skali AMSTAR 2 wyróżnili 7 kluczowych domen, mających szczególne znaczenie przy ocenie przeglądu systematycznego:

- realizację przeglądu na podstawie wcześniej zarejestrowanego protokołu (pytanie 2.),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania badań pierwotnych (pytanie 4.),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu, analizowanych na podstawie pełnych tekstów (pytanie 7.),
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) dla każdego włączonego do przeglądu badania (pytanie 9.),
- ocenę poprawności zastosowanej metody meta-analizy (pytanie 11.),
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędu systematycznego na interpretację wyników przeglądu (pytanie 13.),
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i omówienie jego prawdopodobnego wpływu na wyniki przeglądu (pytanie 15.) [153].

Końcowa jakość (wiarygodność) przeglądu systematycznego wg autorów skali AMSTAR 2 oceniana jest jako:

- wysoka – w przypadku, gdy brakuje negatywnych odpowiedzi lub występuje jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań,
- umiarkowana – w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań,
- niska – w przypadku, gdy występuje jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań,
- krytycznie niska – w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować

przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań [153].

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.18, Tabele pomocnicze).

Wiarygodność zewnętrzną wyników uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. *compliance*).

## 2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków (██████████) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

- dane jakościowe:
  - kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania,
  - charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
  - charakterystykę interwencji,
  - definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
  - okres obserwacji,
  - podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi [ang. *superiority*] czy badanie wykazujące, że wnioskowana interwencja jest co najmniej równie skuteczna, co wybrany komparator [ang. *non-inferiority*]).
- dane ilościowe:
  - dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń

- w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił badany punkt końcowy,
- o dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (ang. *standard deviation*, SD) lub błędu standardowego (ang. *standard error*, SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

## 2.9. SYNTEZA DANYCH

### 2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat* – liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm* – liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat* – liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm* – liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności [95% CI] oraz wartości p [151].

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej [ważonej] różnicy (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) lub średniej różnicy (MD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności [95% CI] oraz wartości p. W sytuacji, gdy w publikacji referencyjnej podawano różnicę pomiędzy grupami w postaci WMD lub średniej różnicy (ang. *Mean Difference*, MD) wraz z [95% CI], odstępowano od przeprowadzenia obliczeń własnych.

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*, HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności [95% CI] oraz wartości p. Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto  $p < 0,05$  (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami  $< 0,05$ ).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/HR/WMD oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ( $p < 0,05$ ).

### **2.9.2. SYNTEZA ILOŚCIOWA (W TYM META-ANALIZA)**

Agregację wyników planowano przeprowadzić dla tych prób klinicznych, które charakteryzowały się:

- podobnym poziomem wiarygodności badań klinicznych,
- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji,
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego,
- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. W pierwszym etapie oceniano badania pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji wnioskowanej oraz refundowanej technologii opcjonalnej, punktów końcowych i metodyki. Wyniki badań ocenionych na tej podstawie jako jednorodne, włączane były do meta-analizy. W dalszej kolejności przeprowadzano analizę heterogeniczności statystycznej w oparciu o wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy są homogenne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość p przy teście *Cochran Q* była większa lub równa 0,1 ( $p \geq 0,1$ ). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



(wartość  $p < 0,1$ ), przeprowadzono kumulację wyników tych badań metodą *random effects*. W innych przypadkach przeprowadzano kumulację wyników metodą *fixed effects*.

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2016,
- StatsDirect®.

### 2.9.3. PORÓWNANIE POŚREDNIE

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. *head-to-head*) planowano posłużyć się metodą porównania pośredniego (ang. *adjusted indirect comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora [167], [169]-[172].

Pomimo doniesień na temat niskiej wiarygodności przeprowadzenia porównania pośredniego [168] większość opublikowanych doniesień naukowych świadczy, iż wyniki porównania pośredniego w zadowalający sposób odzwierciedlają wyniki otrzymane w ramach bezpośredniego porównania skuteczności klinicznych interwencji medycznych [170], [171], [172].

Metoda ta polega na porównaniu pośrednim efektywności klinicznej dwóch substancji aktywnych, które oceniono w odrębnych badaniach pierwotnych lub meta-analizach, w których wykorzystano taki sam komparator (substancję referencyjną) w grupach kontrolnych. W takiej sytuacji wspólny komparator stanowił rodzaj pomostu umożliwiającego odniesienie do siebie wyników badań klinicznych dotyczących pośrednio porównywanych substancji aktywnych.

By pośrednio porównać ze sobą efektywność kliniczną substancji badanych A i C odniesiono do siebie efekt kliniczny wspomnianych interwencji medycznych w grupach kontrolnych, będących referencją w stosunku do A i C (ta sama substancja B w dwóch różnych badaniach klinicznych), tak by następnie adekwatnie do tych wartości obliczyć wypadkowy efekt kliniczny w odniesieniu do grup badanych, otrzymujących substancję A i C.

Wykonując porównanie pośrednie opierano się na modelu Buchera. W modelu tym dla obliczenia porównania pośredniego dla leku A vs C wykorzystywani dane przy posiadanych porównaniach bezpośrednich dla A vs B i C vs B.

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



W obliczeniach posłużono się następującymi przekształceniami:

$$E_{A/C} = E_{A/B} - E_{C/B}$$
$$\text{var}(E_{A/C}) = \text{var}(E_{A/B}) + \text{var}(E_{C/B})$$

, gdzie:

$E_{A/C}$  - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu interwencji C,

$E_{A/B}$  - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$E_{C/B}$  - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji C w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$\text{var}(E_{i/j})$  - to wariancja wypadkowego efekty klinicznego porównywanych interwencji  $i$  oraz  $j$ .

Przy określeniu wyników porównania pośredniego zmiennych dychotomicznych lub zmiennych typu czas do zdarzenia przy określeniu wypadkowych efektów klinicznych (RB/RR, OR lub HR) uwzględniono transformację logarytmiczną, tj. uwzględniono zlogarytmowane wartości parametrów efektywności ( $E_{i/j}$  z powyższego wzoru).

### **Porównanie pośrednie oparte na opracowaniach wtórnych**

W przypadku zidentyfikowania wiarygodnych i aktualnych opracowań wtórnych, opartych na przeglądzie systematycznym, zawierających porównanie pośrednie (proste i/lub sieciowe) analizowanej interwencji i komparatora/komparatorów, dopuszczono możliwość ich wykorzystania w niniejszej Analizie klinicznej i odstąpienia od przeprowadzenia własnego, oddzielnego porównania pośredniego.

## **3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO**

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie pacjentów z astmą) pod względem informacji z zakresu: etiologii, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej oraz opisu wyboru komparatorów znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa [152].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

**(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią dorośli chorzy, z astmą, u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas stosowania produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku.**

Astma oskrzelowa, według najnowszej definicji GINA (Światowa Inicjatywa Na Rzecz Astmy, ang. *Global Initiative for Asthma*), jest chorobą manifestującą się przewlekłym stanem zapalnym dróg oddechowych,



z którego wynikają występujące w wywiadzie objawy o zmiennym nasileniu takie jak: świsty, duszności, kaszel oraz ucisk w klatce piersiowej. Wymienionym objawom towarzyszy także zmienna obturacja dróg oddechowych [154], [155].

Astma ciężka charakteryzuje się brakiem adekwatnej kontroli objawów, pomimo przestrzegania zoptymalizowanej strategii terapeutycznej [161]. Ciężka postać choroby związana jest również z częstszymi, w porównaniu do łagodniejszych postaci choroby, zaostrzeniami, a co za tym idzie większym ryzykiem zgonu spowodowanego atakiem astmy, jak również zwiększoną liczbą hospitalizacji i/ lub wizyt na oddziałach ratunkowych i znacznym obciążeniem ekonomicznym [163], [164], [165]. Definicja astmy ciężkiej jest tożsama z 4 i 5 stopniem leczenia astmy według klasyfikacji GINA [162].

Astma oskrzelowa cechuje się stosunkowo wysokim wskaźnikiem chorobowości; w skali globalnej dotyka ona bowiem około 300 milionów osób. Do roku 2025 liczba ta zwiększyć może się jednak o kolejne 100 milionów. W roku 2019, według danych Narodowego Funduszu Zdrowia, w populacji polskiej liczba osób chorych na astmę oskrzelową wynosiła 2 170 000 (z czego 31,4% stanowiła populacja pediatryczna, tj. osoby poniżej 18 roku życia). Największe wartości wskaźnika chorobowości dotyczyły osób po 71 roku życia i wynosiły 7 200/ 100 000 w przypadku mężczyzn i 8 400/ 100 000 dla kobiet. Z kolei biorąc pod uwagę chorobowość w poszczególnych regionach kraju najniższe wartości odnotowano w województwie dolnośląskim (4 200/100 000 ludności), podczas gdy najwyższe dotyczyły obszaru Wielkopolski (ponad 7 000/ 100 000 ludności). Należy jednak zwrócić także uwagę, iż wyniki badań odnoszących się do tego problemu sugerują istotne niedorozpoznanie astmy w populacji polskiej, które sięgać może nawet 70% przypadków [154].

Zapadalność na astmę szacowana jest na 1,5 – 2,2 przypadku/ 1 000 osób/ rok, przy czym wyższe wartości obserwowane są wśród płci żeńskiej [154]. Biorąc pod uwagę dane Głównego Urzędu Statystycznego [157] dotyczące liczebności populacji polskiej z 2018 roku (38 413 000 osób) oszacować można, iż w Polsce rocznie diagnozuje się 57 619 – 84 509 przypadków astmy. Nie zidentyfikowano jednak bezpośrednich danych odnoszących się do wskaźnika zapadalności na astmę w całej populacji polskiej. Dostępne są jedynie dane dotyczące zapadalności na omawiane schorzenie na terenie województwa śląskiego. Na tym obszarze, według danych z lat 2006-10, wskaźnik zapadalności wahał się pomiędzy 267,5 i 650 na 100 000 ludności, przy czym wskaźniki te osiągały najwyższe wartości w południowej i centralnej części województwa [161]. Należy jednak podkreślić, iż astma jest chorobą, w przypadku której wskaźniki zapadalności są trudne do określenia. Wynika to, między innymi, z charakterystycznych dla omawianego schorzenia okresów remisji i nawrotów, których występowanie utrudnia rozróżnienie pomiędzy faktycznymi nowymi przypadkami choroby oraz pacjentami (ang. *incident case*) u których, po długim okresie braku aktywności choroby, ponownie wystąpiły jej objawy (ang. *prevalent case*) [159].



Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Nie zidentyfikowano badań polskich dotyczących odsetka pacjentów, u których, pomimo leczenia ICS + LABA, nie uzyskuje się kontroli objawów choroby. [REDACTED]

**(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi stosowanie beklometazonu dipropionianu, formoterolu fumaranu dwuwodnego i glikopironium w postaci produktu złożonego - aerozolu inhalacyjnego (produkt leczniczy Trimbow®).**

Dawkowanie złożonego produktu leczniczego Trimbow® we wnioskowanej populacji pacjentów przedstawiono zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [28].

Dawki poszczególnych składników aktywnych opuszczające zawór oraz opuszczające ustnik podczas podawania złożonego produktu leczniczego Trimbow® przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 2. Dawki poszczególnych składników aktywnych opuszczające zawór oraz opuszczające ustnik podczas podawania złożonego produktu leczniczego Trimbow® [28].**

Dawka	Trimbow®, 87 mikrogramów + 5 mikrogramów + 9 mikrogramów
Rozpylenie opuszczające ustnik (dawka dostarczona)	87 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego i 9 mikrogramów glikopironium (w postaci 11 mikrogramów glikopironiowego bromku).
Rozpylenie opuszczające zawór (dawka odmierzona)	100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego i 10 mikrogramów glikopironium (w postaci 12,5 mikrograma glikopironiowego bromku).

### **Dorośli**

Zalecana dawka złożonego produktu leczniczego Trimbow® to dwie inhalacje podawane dwa razy na dobę. Maksymalna dawka złożonego produktu leczniczego Trimbow® to dwie inhalacje podawane dwa razy na dobę.

Pacjentom należy zalecić, aby przyjmowali produkt leczniczy Trimbow® codziennie, nawet w przypadku braku objawów.

Jeśli w okresie między dawkami wystąpią objawy, należy zastosować leczenie wziewne, krótko działającym agonistą receptorów beta-2 w celu natychmiastowego złagodzenia objawów.

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Trimbow® zawiera beklometazonu dipropionian, formoterol i glikopironium (BDP/FF/G) w postaci roztworu tworzącego aerozol o bardzo drobnych cząstkach (ang. *extrafine*) beklometazonu dipropionianu - powoduje to silniejsze działanie niż po podaniu w postaci aerozolu o większych cząstkach (100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu w postaci aerozolu bardzo drobnocząstkowego w produkcie leczniczym Trimbow® odpowiada 250 mikrogramom beklometazonu dipropionianu w postaci aerozolu o większych cząstkach).

Uwzględniając zalecane dobowe dawkowanie Trimbow®, w przypadku ICS (BDP) stanowi to ekwiwalent średnich dobowych dawek ICS.

### **Stopniowe zmniejszanie dawki**

Lekarz powinien regularnie ponownie oceniać stan pacjentów, aby zapewnić, że stosowane u nich dawki beklometazonu/formoterolu/glikopironium pozostają optymalne i są zmieniane wyłącznie na podstawie zalecenia lekarza. Dawki należy zmniejszyć do najmniejszych dawek, które zapewniają utrzymanie skutecznej kontroli objawów astmy.

### **Szczególne grupy pacjentów**

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (65 lat i starszych).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek można stosować złożony produkt leczniczy Trimbow® w zalecanej dawce. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową chorobą nerek wymagającą dializy, zwłaszcza związanymi ze znacznym zmniejszeniem masy ciała, stosowanie złożonego produktu leczniczego Trimbow® należy rozważyć tylko wtedy, gdy przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak istotnych danych dotyczących stosowania złożonego produktu leczniczego Trimbow® u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u tych pacjentów.

**(C) Komparator (ang. *comparator*) – technologię opcjonalną** stanowią schematy trójlekowe:

- częściowo refundowane, składające się z produktów z grup ICS (średnie dawki), LABA oraz nier refundowanych LAMA (tiotropium/ umeklidynium/ glikopironium):
  - ICS (dawki średnie)/LABA + LAMA,
  - ICS (dawki średnie) + LABA + LAMA,

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



- ICS (dawki średnie) + LABA/LAMA,
- w pełni refundowane: ICS (dawki średnie)/LABA + LTRA (montelukast).

Wytyczne praktyki klinicznej [178], [181], [182], [155] jako opcję preferowaną u pacjentów z niepowodzeniem terapii ICS (w średnich dawkach)/LABA wskazują eskalację dawki ICS (do wysokiej dawki dobowej)/LABA; jak wskazują opinie ekspertów oraz analiza rynku sprzedaży leków w Polsce [152], jest to postępowanie najczęściej stosowane w Polsce. Wspomniane wytyczne, w ramach opcji alternatywnych wymieniają dodanie do ICS (średnie dawki)/LABA trzeciego leku o odmiennym mechanizmie działania, w tym LAMA, LTRA czy teofiliny.

Jako że komparatorami dla interwencji wnioskowanej powinny być terapie, które w praktyce zostaną przez nią zastąpione, z grona opcji alternatywnych wykluczono ICS (wysokie dawki)/LABA gdyż:

- jest to schemat dwulekowy, w przeciwieństwie do trójlekowego, jakim jest analizowana interwencja; biorąc pod uwagę, że lekarze przy doborze terapii w pierwszej kolejności rozważają wybór schematu rekomendowanego, można oczekiwać, że schematy trójlekowe wybierają w specyficznych sytuacjach klinicznych, np. gdy zwiększenie dawki ICS jest niemożliwe lub nieodpowiednie; stąd właściwymi komparatorami dla analizowanej interwencji będą inne schematy trójlekowe, określane w wytycznych jako opcje alternatywne,

Również wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w 2021 roku wśród 56 lekarzy w Polsce (pulmonologów, alergologów i lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej), którego celem było poznanie potrzeb oraz preferencji lekarzy w diagnozowaniu i leczeniu przypadków astmy ciężkiej i trudnej, wskazuje, że zastosowanie Trimbow® pozwala, zdaniem respondentów, na zastąpienie głównie schematów trójlekowych: ICS/LABA + tiotropium oraz ICS + LABA + tiotropium [204].

Spośród schematów trójlekowych jako komparatory rozważano dodanie LAMA, LTRA lub teofiliny do ICS (średnie dawki)/LABA.

Interwencja wnioskowana, czyli preparat Trimbow®, zawiera w swoim składzie ICS (beklometazon), LABA (fumaran formoterolu) oraz glikopironium należące do LAMA, stąd też z uwagi na mechanizm działania najodpowiedniejszym komparatorem będą inne schematy zawierające w swoim składzie ICS (średnie dawki)/LABA oraz LAMA. W Polsce dostępne są następujące nierefundowane leki z grupy LAMA: glikopironium, tiotropium, umeklidynium oraz aklidyna (aklidynium). Aklidynę wykluczono jednakże z grona komparatorów dla Trimbow®, ponieważ:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- nie jest wymieniana przez najnowsze wytyczne GINA [200] jako opcja w terapii astmy, w przeciwieństwie do tiotropium, umeklidynium, glikopironium,

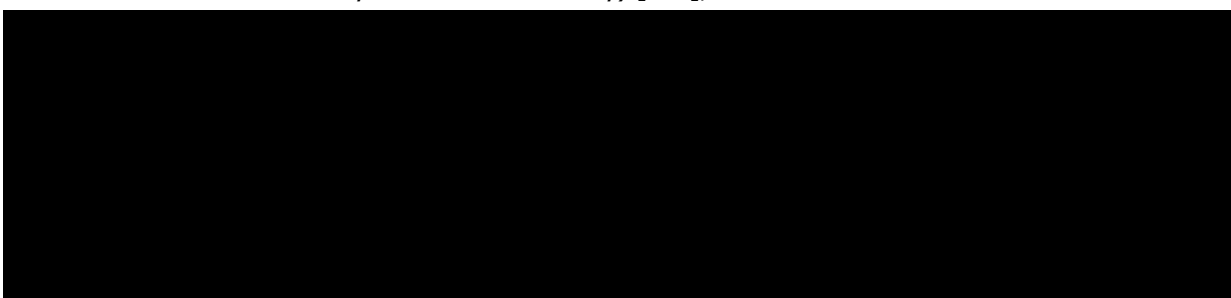
Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



- nie zidentyfikowano żadnych badań pierwotnych (zarówno RCT jak i o niższej wiarygodności), dotyczących zastosowania aklidyny w populacji pacjentów z astmą, co świadczy o praktycznym braku wykorzystania tego leku w rozpatrywanej populacji pacjentów z astmą.

Z grona komparatorów wykluczono także teofilinę ponieważ:

- lek może również być dołączany do wnioskowanej technologii w celu uzyskania wyższych korzyści klinicznych (sama terapia ICS (dawki średnie)/LABA nie będzie zastępowana w przypadku braku kontroli astmy; przejście na złożony produkt leczniczy Trimbow® nastąpiłoby po zakończeniu leczenia zaostrzenia i uzyskaniu kontroli astmy) [152],



- zastąpienie tego schematu przez Trimbow® wiązałyby się ze wzrostem dopłaty pacjentów do leczenia o średnio 24 PLN miesięcznie, co może nie być akceptowalne przez większość pacjentów [152].

Po uwzględnieniu wytycznych praktyki klinicznej, opcji refundowanych i stosowanych w praktyce w analizowanym wskazaniu w Polsce, analizy rynku sprzedaży oraz kopreskrypcji, jak również opinii ekspertów klinicznych za najbardziej adekwatne komparatory dla złożonego produktu leczniczego Trimbow® stosowanego w leczeniu podtrzymującym astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku, uznano:

- trójlekowe schematy częściowo refundowane, składające się z produktów z grup ICS (średnie dawki), LABA oraz nierefundowanych LAMA (tiotropium/ umeklidynium/ glikopironium) wybrane, przede wszystkim, z uwagi na: wytyczne praktyki klinicznej, opinie ekspertów, jak również fakt, iż schematy te zawierają leki z grup analogicznych jak analizowana interwencja:
  - ICS (dawki średnie)/LABA + LAMA,
  - ICS (dawki średnie) + LABA + LAMA,
  - ICS (dawki średnie) + LABA/LAMA,

w przypadku których **nierefundowane w astmie** substancje czynne należą do grup limitowych:

- 201.2, (Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe), w ramach której:

- glikopironium refundowane jest we wskazaniu: przewlekła obturacyjna choroba płuc – leczenie podtrzymujące u pacjentów powyżej 18 roku życia (poziom odpłatności – 30%),
- tiotropium refundowane jest m.in. w POChP, w tym w ciężkiej postaci POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1 <50% oraz ujemną próbą rozkurczową (poziom odpłatności 30% lub ryczałt),
- umeklidynium refundowane we wskazaniu przewlekła obturacyjna choroba płuc – leczenie podtrzymujące u pacjentów powyżej 18 roku życia (poziom odpłatności 30%),
- 201.3, (Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o długim działaniu) w ramach której preparaty zawierające indakaterol/glikopironium, wilanterol/umeklidynium i olodaterol/tiotropium refundowane są we wskazaniu przewlekła obturacyjna choroba płuc – leczenie podtrzymujące u pacjentów powyżej 18 roku życia (poziom odpłatności – 30%),
- trójlekowy schemat w pełni refundowany; wybrany, przede wszystkim, z uwagi na: opinie ekspertów, analizę rynku sprzedaży leków jak również wyniki analizy kopreskrypcji, a zatem szerokie wykorzystanie w praktyce klinicznej: ICS (dawki średnie)/LABA + LTRA (montelukast; grupa limitowa 204.0).

Status refundacyjny preparatów zawierających leki z grup ICS (dawki średnie) i LABA przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 3. Status refundacyjny preparatów zawierających leki z grup ICS (dawki średnie) i LABA [156].**

Grupa limitowa	Substancja/substancje czynne	Produkty lecznicze	Refundowane wskazania	Poziom odpłatności
<b>198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe</b>	Formoteroli fumaras	Zafiron®, Foradil®	<b>Astma;</b> Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryczałt, bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. i kobiet w ciąży we wskazaniach objętych refundacją.
	Formoteroli fumaras dihydricus	Oxodil PPH®		
	Formoterolum	Atimos®, Forastmin®, Formoterol Easyhaler®, Oxis Turbuhaler®, Zafiron®		
	Salmeterolum	Pulmoterol®, Pulveril®, Serevent®, Serevent Dysk®		
<b>199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z</b>	Beclometasonum + Formoterolum	Fostex®, Bufomix Easyhaler®, DuoResp Spiromax	<b>Astma;</b> Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryczałt, b bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. i kobiet w ciąży we

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Grupa limitowa	Substancja/substancje czynne	Produkty lecznicze	Refundowane wskazania	Poziom odpłatności
<b>kortykosteroidami w średnich dawkach</b>	Budesonidum + Formoteroli fumaras dihydricus	Airbufo Forspiro® Symbicort Turbuhaler®,		wskazaniach objętych refundacją.
	Fluticasoni propionas + Salmeterolum	AirFluSal Forspiro®, Asaris®, Comboterol®, Salfumix Easyhaler®, Salmex®		
<b>200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole</b>	Budesonidum	Budelin Novolizer 200®, Budesonide Easyhaler®, Budezonid LEK-AM®, Budair®, Miflonide Breezhaler®, Pulmicort Turbuhaler®, Ribuspir®	<b>Astma;</b> Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryczałt, bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. i kobiet w ciąży we wskazaniach objętych refundacją.
			Wskazanie pozarejesacyjne ( <i>off label</i> ) objęte refundacją: wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia	30%
	Ciclesonidum	Alvesco®	<b>Astma;</b> Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryczałt, bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. i kobiet w ciąży we wskazaniach objętych refundacją.
	Fluticasonum	Flixotide®		
Mometasonum	Asmanex Twisthaler®			
<b>200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w średnich dawkach</b>	Budesonidum	BDS N®, Benodil®, Budixon Neb®, Pulmicort®	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji  <b>Zarejestrowane wskazania:</b> m.in. leczenie: <b>astmy</b> , gdy stosowanie inhalatorów ciśnieniowych lub proszkowych jest niezadowolające lub niewłaściwe; ciężkiego pseudokrupu (ostrego podgłośniowego zapalenia krtani) w czasie hospitalizacji; zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), gdy stosowanie budezonidu w postaci zawiesiny do nebulizacji jest właściwe; lek nie jest wskazany do stosowania w celu zmniejszenia objawów ostrego ataku astmy lub stanu astmatycznego i bezdechu.	Ryczałt, bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. i kobiet w ciąży we wskazaniach objętych refundacją.
			Fluticasoni propionas	

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Grupa limitowa	Substancja/substancje czynne	Produkty lecznicze	Refundowane wskazania	Poziom odpłatności
	Fluticasonum	Flixotide®	<b>Astma;</b> Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	

### (O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*):

- w zakresie skuteczności klinicznej:
  - osiągnięcie choroby całkowicie kontrolowanej (np. zgodnie z wytycznymi GINA – w ciągu ostatnich 8 tygodni - 7 tygodni całkowicie kontrolowanych, a także brak zaostrzeń astmy oraz zgłoszeń do izby przyjęć w trybie nagłym i działań niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem),
  - ocena częstości występowania zaostrzeń (w tym zaostrzeń umiarkowanych i ciężkich),
  - ocena czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia (w tym umiarkowanego i ciężkiego),
  - ocena częstości stosowania terapii ratunkowej (leków stosowanych doraźnie);
  - ocena parametrów wentylacyjnych (np. FEV<sub>1</sub>, PEF, FVC),
  - odsetek dni z kontrolą astmy,
  - odsetek dni całkowicie wolnych od objawów astmy,
  - ocena nasilenia codziennych objawów astmy,
  - ocena jakości życia oraz stanu funkcjonalnego chorego (np. SF-36, HAQ [ang. *Health Related Quality of Life*], kwestionariusz szpitala św. Jerzego, ACQ-7 (ang. *Asthma Control Questionnaire 7*),
- w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa, ocena ryzyka:
  - wystąpienia poszczególnych zdarzeń/ działań niepożądanych (w tym zdarzeń/ działań niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych),
  - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń/ działań niepożądanych ogółem i poszczególnych zdarzeń/ działań niepożądanych (w tym zdarzeń/ działań niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych),
  - zgonu z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.



Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



## **4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH**

### **4.1. WSTĘP**

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków [REDAKTOWANE]. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej ([REDAKTOWANE]).

### **4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH**

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA, rozdział 14.1.3).

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą.  
 Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



**Tabela 4. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, opracowania (badania) wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo), dotyczących stosowania produktu leczniczego Trimbow® (produkt złożony: beklometazon dipropionianu/formoterolu fumaran dwuwodny/glikopironium) w leczeniu astmy.**

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
<b>Randomizowane badania kliniczne</b>			
Dorośli pacjenci z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (ICS) i długo działających agonistów receptorów $\beta_2$ (LABA)	Beklometazon dipropionianu (BDP) 100 $\mu$ g/formoterolu fumaran (FF) 6 $\mu$ g/ glikopironium (G) 10 $\mu$ g vs BDP 100 $\mu$ g/FF 6 $\mu$ g  W obu grupach interwencji stosowano w postaci 2 podań, 2x dobę. W obu grupach stosowano produkty złożone, a leki podawano w postaci aerozolu o bardzo małych cząsteczkach za pomocą inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem (pMID)	bezpośrednie	Badania o akronimie TRIMARAN i TRIGGER* [1]-[16] - opisane w większości referencji razem, ze względu na identyczną metodykę; jedyna różnica polegała na dawkowaniu BDP, czyli wziewnego glikokortykosteroidu
Dorośli pacjenci z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA	BDP 200 $\mu$ g/FF 6 $\mu$ g/G 10 $\mu$ g vs BDP 200 $\mu$ g/FF 6 $\mu$ g+tiotropium 2,5 $\mu$ g vs BDP 200 $\mu$ g/FF 6 $\mu$ g  W obu grupach interwencję stosowano w postaci 2 podań, 2x dobę, a tiotropium w postaci 2 podań 1x dobę.  W obu grupach stosowano produkty złożone, a leki podawano w postaci aerozolu o bardzo małych cząsteczkach za pomocą pMID.	bezpośrednie	
<b>Badanie spełniające jednocześnie kryteria włączenia dla interwencji wnioskowanej (częściowo) i komparatora</b>			
Dorośli pacjenci z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA	Badanie w układzie grup krzyżowych.  Oceniano 4 schematy terapii: A – jedno podanie 12,5 $\mu$ g glikopirołanu czyli bromku glikopironium (odpowiada 10 $\mu$ g glikopironium) 2xdobę + 1 podanie placebo 2x dobę+ 2 podania BDP 100 $\mu$ g i FF 6 $\mu$ g 2x dobę (BDP/FF w postaci złożonego produktu leczniczego Foster®) – całkowita dobową dawkę wynosiła więc 25 $\mu$ g glikopirołanu (odpowiada 20 $\mu$ g glikopironium)+400 $\mu$ g BDP+24 $\mu$ g FF.	bezpośrednie	Badanie o akronimie TRISKEL <sup>6</sup> [20]-[23]

<sup>6</sup> Badanie ze względu na zastosowanie ICS/LABA + glikopironium w dwóch inhalatorach odpowiada założeniom dla komparatora, przy czym jest ono jednocześnie badaniem dla analizowanej interwencji, ponieważ jego celem było ustalenie najlepszej dawki glikopironium, która mogłaby być stosowana w złożonym produkcie leczniczym Trimbow®.

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
	<p>vs</p> <p>B - jedno podanie 25 µg glikopirolanu (odpowiada 20 µg glikopironium) 2xdobę + 1 podanie placebo 2x dobę+ 2 podania BDP 100 µg i FF 6 µg 2x dobę (BDP/FF w postaci złożonego produktu leczniczego Foster®) – całkowita dobową dawkę wynosiła więc 50 µg glikopirolanu (odpowiada 40 µg glikopironium)+400 µg BDP+24 µg FF <b>[dawkowanie dobowe analogiczne jak dla produktu Trimbow]</b></p> <p>vs</p> <p>C – 2 podania 25 µg glikopirolanu (odpowiada 20 µg glikopironium) 2xdobę + 2 podania BDP 100 µg i FF 6 µg 2x dobę (BDP/FF w postaci złożonego produktu leczniczego Foster®) – całkowita dobową dawkę wynosiła więc 100 µg glikopirolanu (odpowiada 80 µg glikopironium)+400 µg BDP+24 µg FF.</p> <p>vs</p> <p>D - 2 podania placebo 2x dobę+ 2 podania BDP 100 µg i FF 6 µg 2x dobę (BDP/FF w postaci złożonego produktu leczniczego Foster®) – całkowita dobową dawkę wynosiła więc 400 µg BDP+24 µg FF.</p>		
<b>Badania dotyczące bezpośredniego porównania interwencji wnioskowanej i komparatora</b>			
Nie zidentyfikowano			
<b>Badania RCT zidentyfikowane dla komparatorów, uwzględniające porównanie z potencjalnymi komparatorami pośrednimi (ICS/+LABA), finalnie wykorzystane jedynie do zestawienia wyników</b>			
<p>Pacjenci ambulatoryjni z udokumentowaną historią astmy trwającą dłużej niż 3 miesiące, z obecnymi objawami choroby na etapie odbywania wizyty skriningowej, pomimo stosowania ICS/LABA</p>	<p>Podczas 4-tygodniowego okresu wstępnego wszystkim pacjentom podawano budesonid / formoterol w dawce 160 / 4,5 µg, 2 inhalacje dwa razy dziennie.</p> <p>Pod koniec okresu wstępnego do opisanego powyżej schematu leczenia dodawano:</p> <p>- <u>grupa badana:</u></p> <p>-- ramię 1: doustny montelukast w dawce 10 mg, raz dziennie;</p> <p>-- ramię 2: wziewne tiotropium w dawce 5 µg raz dziennie;</p> <p>- <u>grupa kontrolna:</u> brak dodatkowego leku (chorzy stosowali podawany w fazie wstępnej budesonid / formoterol).</p>	bezpośrednie	Badanie Hoshino i wsp., 2019 [17]

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Pacjenci ambulatoryjni z udokumentowaną historią astmy w wieku 20-75 lat, niekontrolowaną pomimo stosowania ICS/LABA	Po 4-tygodniowym okresie wstępnym pacjentów losowo przydzielano do dwóch grup: - <u>grupa badana</u> : do stosowanego wyjściowo schematu ICS/LABA dodawano tiotropium w dawce 5 µg, raz dziennie, - <u>grupa kontrolna</u> – brak dodatkowego leku (tj. kontynuacja leczenia podtrzymującego schematem ICS/LABA).	bezpośrednie	Badanie Hoshino i wsp., 2016 [18]
Dorosłe pacjentki z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania ICS/LABA	Pacjenci zostali losowo przydzieleni do terapii: - propionian flutykazonu/ salmeterol w dawce 250/50 µg inhalacja dwa razy dziennie + tabletki 100 mg GSK2190915 i tabletki 200 mg GSK2190915 (rano) i kapsułka placebo (wieczorem); - propionian flutykazonu/ salmeterol w dawce 250/50 µg inhalacja dwa razy na dobę plus dwie tabletki placebo (rano) i kapsułka montelukastu w dawce 10 mg (wieczorem); - propionian flutykazonu/ salmeterol w dawce 250/50 µg inhalacja dwa razy dziennie plus dwie tabletki placebo (rano) i kapsułka placebo (wieczorem).	bezpośrednie	Badanie Snowise i wsp., 2013 [19]
<b>Opracowania (badania) wtórne</b>			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Populacja	Źródło	Interwencja	Rodzaj badania/publikacji
<b>Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa – opracowania wtórne</b>			
Dorośli pacjenci z astmą niewystarczająco kontrolowaną pomimo stosowania średnich dawek ICS+LABA, u których wystąpiło przynajmniej jedno zaostrzenie choroby w ciągu ostatniego roku, dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania ICS i LABA	European Medicines Agency (EMA)	Produkt złożony trójskładnikowy BDP/FF/G	ChPL Trimbow® [28]

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą.  
 Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Populacja		Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą POChP, u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania ICS i LABA, LABA+LAMA, ICS+LAMA lub LAMA				Streszczenie oraz pełne raporty EPAR dla złożonego produktu leczniczego Trimbow® [29]
Dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą POChP, u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania ICS i LABA				Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i> , RMP) dla BDP/FF/G (złożony produkt leczniczy Trimbow®) [30]
Pacjenci stosujący produkt leczniczy Trimbow® (najprawdopodobniej tylko z POChP)	Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	Produkt złożony trójskładnikowy BDP/FF/G		Raporty o działaniach niepożądanych dla złożonego produktu leczniczego Trimbow® zidentyfikowane na stronie internetowej Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [31]
Dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą POChP, u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania ICS i LABA, LABA+LAMA, ICS+LAMA lub LAMA	Analiza zbiorcza	Produkt złożony trójskładnikowy BDP/FF/G		Analiza zbiorcza zawierająca ocenę bezpieczeństwa terapii BDP/FF/G dla ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych - Scuri i wsp. 2017 [32]-[33]
Dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą POChP, u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania ICS i LABA, LABA+LAMA, ICS+LAMA lub LAMA	Analiza zbiorcza	Produkt złożony trójskładnikowy BDP/FF/G		Analiza zbiorcza zawierająca ocenę bezpieczeństwa terapii BDP/FF/G dla ryzyka incydentalnego zapalenia płuc i zaostrzeń choroby - Scuri i wsp. 2017b, 2018 [34]
<b>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa – badania pierwotne, niespełniające kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy</b>				
Dorośli pacjenci z ciężką lub bardzo ciężką POChP niewystarczająco kontrolowaną pomimo stosowania ICS + LABA lub ICS+LAMA lub LABA+LAMA lub LAMA		100 µg BDP/6 µg FF/ 10 µg G (2 podania, 2x dobę) vs indakaterol/G (85 µg indakaterolu/43 µg glikopironium - 1 podanie/ 1x dobę)	bezpośrednie	Badanie o akronimie TRIBUTE [35]
Dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką POChP niewystarczająco kontrolowaną pomimo stosowania ICS + LABA lub ICS+LAMA lub LABA+LAMA lub LAMA		100 µg BDP/6 µg FF/12 µg bromku G (co odpowiada 10 µg G) (2 podania, 2x dobę) vs tiotropium 18 µg (1 inhalacja dziennie vs BDP+FF+tiotropium (w dawkach: 100 µg BDP+6 µg FF: 2 podania, 2x dobę + 18 µg tiotropium 1x dobę)	bezpośrednie	Badanie o akronimie TRINITY [36]
Dorośli pacjenci z POChP niewystarczająco kontrolowaną pomimo stosowania ICS + LABA lub ICS+LAMA lub LABA+LAMA lub LAMA		100 µg BDP/6 µg FF/ 10 µg G (2 podania, 2x dobę) vs 100 µg BDP/6 µg FF (2 podania, 2x dobę)	bezpośrednie	Badanie o akronimie TROLOGY [37]
<b>Przeglądy systematyczne</b>				

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą.  
 Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych dotyczących zastosowania beklometazonu/formoterolu/glikopironium w analizowanym wskazaniu.			
<b>Badania nieopublikowane/w toku</b>			
Osoby dorosłe, zdrowe, z astmą lub POChP	<i>www.clinicaltrials.gov,</i> <i>https://www.clinicaltrialsregister.eu/</i>	BDP/FF/G	NCT02975843 [24]
Osoby dorosłe, zdrowe, z astmą lub POChP		BDP/FF/G (Trimbow®)	NCT03795350 [25]
Pacjenci z astmą (w wieku dojrzewania i dorośli)		BDP/FF/G (Trimbow®)	2019-002238-35 [26]

BDP – beklometazon dipropionianu; FF – fumaran formoterolu, G – glikopironium; ICS – glikokortykosteroidy (kortykosteroidy) wziewne; LABA – długo działający agoniści  $\beta_2$ ; ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; EMA - Europejska Agencja ds. Leków (ang. *European Medicines Agency*); EPAR – Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. *European Public Assessment Report*); FDA – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*); POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc.

\*wyniki badania TRIGGER, z względu na zbyt wysoką dobową dawkę ICS uwzględniono w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa; ponadto porównanie grup w których stosowano LAMA (tj. glikopironium vs tiotropium) przedstawiono dodatkowo w Aneksie, jako jedyne dostępne porównanie bezpośrednie preparatów z grupy LAMA w podobnym do wnioskowanego wskazaniu (różnicę stanowiło zastosowanie wysokich dawek ICS w schemacie terapeutycznym)

## **5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU ZŁOŻONEGO: BEKLOMETAZON DIPROPIONIANU/FORMOTEROLU FUMARAN DWUWODNY/GLIKOPIRONIUM, W LECZENIU NIEKONTROLOWANEJ ASTMY**

W ramach analizy klinicznej badano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa produkt złożonego z beklometazonu dipropionianu [średnie dawki]/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem stosowania tiotropium, umeklidynium, glikopironium i montelukastu (stosowanych w połączeniu ze schematem ICS [średnie dawki]/+ LABA), w leczeniu dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS), u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku.

W niniejszej części analizy klinicznej przedstawiono dane z:

- randomizowanego badania klinicznego III fazy, o akronimach TRIMARAN [1]-[16] dotyczącego bezpośredniego porównania produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu [średnie dawki; BDP]/formoterolu fumaranu dwuwodnego [FF]/glikopironium [G] względem produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego,
- 4 badań randomizowanych dla komparatorów:
  - Hoshino i wsp., 2019 [17] obejmujące porównanie ICS/LABA (budezonid 160 µg / formoterol 4,5 µg, 2 inhalacje dwa razy dziennie) vs ICS/LABA + tiotropium (5 µg raz dziennie) vs ICS/LABA + montelukast (10 mg, raz dziennie),
  - Hoshino i wsp., 2016 [18] obejmujące porównanie ICS (400-800 µg budezonidu/dobę lub ekwiwalent)/LABA (brak danych na temat substancji) vs ICS/LABA + tiotropium (5 µg, raz dziennie),
  - Snowise i wsp., 2013 [19] obejmujące porównanie ICS (propionian flutykazonu 250 µg)/LABA (salmeterol 50 µg) 2x dobę vs ICS/LABA + GSK2190915 300 mg/ dobę vs ICS/LABA + montelukast 10 mg/dobę vs ICS/LABA + placebo,
  - TRISKEL [20]-[23] zawierające między innymi porównanie BDP 100 µg/FF 6 µg (2 podania 2x dobę) +G 20 µg 2x dobę vs BDP/FF (dawka dobową poszczególnych substancji czynnych była zgodna z dobową dawką produktu Trimbow®, ale glikopironium stosowano w postaci dwóch podań w dawce 20 µg [25 µg bromku glikopironium], a nie w postaci 4 podań dawki 10 µg), przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA,



#### Wyniki:

- badania randomizowanego o akronimie TRIGGER [1]-[16] zawierającego bezpośrednie porównanie BDP 200 µg/FF 6 µg/G 10 µg (2 podania [inhalacje] 2x dobę) vs BDP 200 µg/FF 6 µg (2 podania [inhalacje] 2x dobę) vs BDP 200 µg/FF 6 µg (2 podania [inhalacje] 2x dobę) + tiotropium 2,5 µg (2 podania, 1x dobę) przeprowadzonego w populacji dorosłych pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA; przedstawiono w dotodkowej ocenie bezpieczeństwa oraz dodatkowej analizie skuteczności klinicznej (analiza przedstawiona w aneksie do niniejszego opracowania) ze względu na wykorzystanie wysokich dawek ICS, a zatem dawkowania niezgodnego z zastosowanym w analizowanej prezentacji złożonego produktu leczniczego Trimbow®.
- analiz spulowanych obejmujących wyniki badań TRIMARAN oraz TRIGGER, a zatem populacje pacjentów przyjmujących średnie lub wysokie dawki ICS, przedstawione zostały w aneksie do niniejszego opracowania z uwagi na fakt, iż dawkowanie było przynajmniej częściowo niezgodne z zastosowanym w ramach analizowanej interwencji; niemniej jednak, rezultaty badania TRIMARAN i TRIGGER cechowały się wysoką wiarygodnością i jakością metodologiczną, stąd też uznano, iż również analizy zbiorcze stanowić mogą istotne informacje w zakresie oceny skuteczności klinicznej analizowanej interwencji.

#### Szczegółową charakterystykę:

- powyższych badań pierwotnych (ang. *critical appraisal*) wraz charakterystykami wyjściowymi pacjentów w nich uczestniczących przedstawiono w Aneksie, w rozdziale 14.4.,
- ocenę jakości metodologicznej badań RCT zamieszczono w rozdziale 14.15,
- wszystkich skal i kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach opisano w rozdziale 14.17.

**W całej Analizie klinicznej przyjęto, że produkty złożone z kilku substancji czynnych podawanych z jednego inhalatora będą zapisywane z użyciem symbolu „/”, natomiast terapie złożone z substancji czynnych podawanych z osobnych inhalatorów będą zapisywane z zastosowaniem symbolu „+”. Średnie dawki ICS odnoszą się do dawek dobowych leków z tej grupy.**

### **5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU ZŁOŻONEGO: BEKLOMETAZONU DIPROPIONIANU/FORMOTEROLU FUMARANU DWUWODNEGO/GLIKOPIRONIUM W PORÓWNANIU DO BEKLOMETAZONU DIPROPIONIANU/FORMOTEROLU FUMARANU DWUWODNEGO W LECZENIU NIEKONTROLOWANEJ ASTMY U PACJENTÓW STOSUJĄCYCH ŚREDNIE DAWKI WZIEWNYCH GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW – badanie TRIMARAN**

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepione badanie kliniczne III fazy o akronimie TRIMARAN [1]-[16], przeprowadzone w układzie grup równoległych, oceniające efekty stosowania produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu (BDP)/formoterolu fumaranu dwuwodnego (FF)/glikopironium (G) względem BDP/FF.

Badanie to przeprowadzono w populacji dorosłych pacjentów (w wieku  $\geq 18$  lat i  $\leq 75$  lat) chorujących na astmę przez co najmniej 1 rok (zdiagnozowaną przed 40 rokiem życia), niekontrolowaną pomimo stosowania terapii wziewnymi glikokortykosteroidami (ICS) w średnich dobowych dawkach oraz długo działającymi agonistami  $\beta_2$  (LABA). Ponadto kryterium włączenia stanowiła wartość FEV<sub>1</sub> wyrażona jako % wartości należnej wynosząca  $< 80\%$  przed przyjęciem leku rozszerzającego oskrzela oraz pozytywna odpowiedź w teście odwracalności obturacji oskrzeli w badaniu przesiewowym, zdefiniowana jako  $\Delta$ FEV<sub>1</sub>  $> 12\%$  i  $> 200$  ml powyżej wartości wyjściowej 10-15 minut po inhalacji 400  $\mu$ g salbutamolu pMDI [1], [8], [9], [10], [11], [12], [13].

Pacjenci, którzy spełnili kryteria włączenia w czasie wizyt skринingowych (przesiewowych), w 2-tygodniowej fazie *run-in* zostali przestawieni z dotychczasowej terapii astmy na terapię 100  $\mu$ g BDP/6  $\mu$ g FF w formie aerozolu o bardzo drobnych cząstkach (ang. *extrafine*), w postaci dwóch inhalacji 2x dobę przy zastosowaniu inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem (ang. *pressurised metered-dose inhaler*; pMDI).

Po zakończeniu fazy *run-in*, pacjentów zrandomizowano do:

- grupy badanej stosującej 100  $\mu$ g BDP/6  $\mu$ g FF/ 10  $\mu$ g G w postaci aerozolu o bardzo drobnych cząstkach w formie dwóch inhalacji 2x dobę (co w przypadku BDP odpowiada średniej dobowej dawce ICS), przy zastosowaniu pMDI, N=579,
- grupy kontrolnej stosującej BDP/FF w takim samym schemacie jak w fazie *run-in* (tzn. 100  $\mu$ g BDP/6  $\mu$ g FF w postaci aerozolu o bardzo drobnych cząstkach w formie dwóch inhalacji 2x dobę, co w przypadku BDP odpowiada średniej dobowej dawce ICS), N=576.

Okres leczenia i obserwacji fazy randomizowanej wynosił 52 tygodnie. W tym czasie pacjenci uczestniczyli w wizytach kontrolnych w tygodniach 4, 12, 26, 40 i 52. Dopuszczone było stosowanie salbutamolu pMDI jako leku ratunkowego, ale nie w ciągu 6 godzin przed wizytą kontrolną. W czasie

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



trwania badania następujące klasy leków nie były dozwolone, od wskazanego czasu przed wizytą przesiewową do końca badania: krótko działający agoniści  $\beta_2$  (6 godzin); krótko działający antagoniści receptorów muskarynowych (8 godzin); długo działający  $\beta_2$ -agoniści (12 godzin dla produktów stosowanych 2x dobę i 72 godziny dla 2x dobę); długo działający antagoniści receptorów muskarynowych (4 tygodnie); wziewne kortykosteroidy (12 godzin); modyfikatory teofiliny i leukotrienu (72 godziny). Dozwolone były krótkie kursy (každorazowo po 14 dni) ogólnoustrojowych kortykosteroidów w leczeniu ciężkich zaostrzeń astmy [1].

Ogółem badania TRIMARAN nie ukończyło 34/579 (5,9%) osób z grupy badanej i 35/576 (6,1%) z grupy kontrolnej [1].

Szczegółowe dane dotyczące metodologii zidentyfikowanego badania RCT przedstawiono w Tabeli 5.

**Tabela 5. Podsumowanie metodyki badania TRIMARAN [1]-[16].**

Opis metodyki badania	Badanie o akronimie TRIMARAN [1]-[16]
<b>Metodyka badania</b>	Badanie eksperymentalne, fazy III, randomizowane, podwójnie zaślepienie; wielośrodkowe (TRIMARAN: 171 ośrodków w 16 krajach), przeprowadzone w układzie grup równoległych, typu IIA (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority względem BDP/FF</i> ).
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z astmą, niewystarczająco kontrolowaną pomimo terapii ICS oraz LABA: – osoby stosujące przed rekrutacją i w czasie badania średnie dawki ICS, N=1155.  <u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - pacjenci płci męskiej lub żeńskiej w wieku $\geq 18$ lat i $\leq 75$ lat, z udokumentowaną historią astmy przez co najmniej 1 rok i astmą zdiagnozowaną przed 40 rokiem życia; - pacjenci z niekontrolowaną astmą leczeni podwójną terapią składającą się z umiarkowanych dawek wziewnych glikokortykosteroidów ( $> 500$ – $1\ 000$ $\mu\text{g}$ dziennej dawki BDP w postaci wziewnej ale innej niż aerozol o bardzo małych cząstkach lub oszacowanej, klinicznie porównywalnej dawki) w połączeniu z długo działającym lekiem $\beta_2$ rozszerzającym oskrzela (LABA) w stabilnej dawce przez co najmniej 4 tygodnie przed badaniem przesiewowym. Dzienna dawka LABA: pacjenci stosujący formoterol 24 $\mu\text{g}$ lub salmeterol 100 $\mu\text{g}$ lub wilanterol 25 $\mu\text{g}$ lub inną zatwierdzoną dawkę LABA klinicznie porównywalną z innymi lekami;
<b>Faza run-in</b>	100 $\mu\text{g}$ BDP/6 $\mu\text{g}$ FF w formie aerozolu o bardzo drobnych cząstkach, w postaci dwóch inhalacji 2x dobę przy zastosowaniu pMDI
<b>Grupa badana</b>	100 $\mu\text{g}$ BDP/6 $\mu\text{g}$ FF/ 10 $\mu\text{g}$ G w postaci aerozolu o bardzo drobnych cząstkach w formie dwóch inhalacji 2x dobę, przy zastosowaniu pMDI, N=579
<b>Grupa kontrolna</b>	100 $\mu\text{g}$ BDP/6 $\mu\text{g}$ FF w postaci aerozolu o bardzo drobnych cząstkach w formie dwóch inhalacji 2x dobę, N=576.
<b>Leczenie ratunkowe</b>	Dopuszczone było stosowanie salbutamolu pMDI jako leku ratunkowego, ale nie w ciągu 6 godzin przed wizytą.
<b>Okres leczenia/obserwacji</b>	<u>Faza run-in:</u> 2 tygodnie <u>Faza randomizowana:</u> 52 tygodnie.
<b>Pomiary dokonywane w czasie badania</b>	Pacjenci odbywali wizyty kontrolne w 4, 12, 26, 40 i 52. tygodniu terapii. Podczas każdej wizyty w okresie leczenia zbierano dane spirometryczne (przed zastosowaniem terapii i 15 min, 30 min, 1 godz., 2 godz. i 3 godz. po zastosowaniu leków, z użyciem scentralizowanej spirometrii) i wynik w ACQ-7. Zaostrzenia astmy były rejestrowane w trakcie badania. Każdego dnia, przed leczeniem, rano i wieczorem pacjenci zapisywali szczytowy przepływ wydechowy (PEF), objawy astmy (w skali od 0 do 3, gdzie 0 nie było żadnych objawów), a także stosowane leczenie i leki ratunkowe w dzienniku elektronicznym.
<b>Oceniane punkty końcowe wraz z definicjami (takie same w obu badaniach)</b>	<b>Główny punkt końcowy</b> poranna wartość FEV <sub>1</sub> przed podaniem leków w 26. tygodniu terapii – zmiana względem wartości wyjściowych
	<b>Główny punkt końcowy</b> wskaźnik umiarkowanych i poważnych zaostrzeń astmy po 52 tygodniach terapii

Opis metodyki badania	Badanie o akronimie TRIMARAN [1]-[16]
	<p><u>Poważne zaostrzenie</u> choroby definiowano jako pogorszenie astmy wymagające zastosowania terapii ogólnoustrojowymi glikokortykosteroidami przez co najmniej 3 dni (z wszelkimi towarzyszącymi wizytami na oddziale ratunkowym lub udokumentowanym przyjęciem do szpitala)</p> <p><u>Umiarkowane zaostrzenia</u> zostały zdefiniowane zgodnie ze wspólnym oświadczeniem <i>American Thoracic Society</i> i <i>European Respiratory Society</i> jako spełniające co najmniej jedno z następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nocne przebudzenia z powodu astmy wymagające krótko działającego agonisty receptora <math>\beta_2</math> przez 2 kolejne noce lub wzrost o 0,75 lub więcej, w stosunku do wartości wyjściowej dziennego wyniku objawów w ciągu 2 kolejnych dni;</li> <li>- wzrost w stosunku do wartości wyjściowej konieczności stosowania krótko działającego agonisty <math>\beta_2</math> przez 2 kolejne dni (minimalny wzrost 4 podań na dzień);</li> <li>- co najmniej 20% zmniejszenie PEF względem wartości początkowej przez co najmniej 2 kolejne poranki lub wieczory, lub co najmniej 20% zmniejszenie FEV1 względem wartości początkowej lub wizyta na oddziale ratunkowym lub w ośrodku badania w celu leczenia astmy niewymagającej zastosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów.</li> </ul> <p>zmiana względem wartości wyjściowych szczytowego FEV<sub>1</sub> w 26 tygodniu terapii</p> <p>zmiana średniego porannego szczytowego przepływu wydechowego (PEF) w ciągu 26 tygodniu terapii</p> <p>częstość poważnych i poważnych lub umiarkowanych zaostrzeń choroby (dane spulowano dla badań TRIMARAN i TRIGGER dla grup BDP/FF/G i BDP/FF z uwagi na przewidywaną niewielką liczbę tego typu zdarzeń w czasie badań)</p> <p>zmiana względem wartości wyjściowych szczytowego FEV<sub>1</sub> na pozostałych wizytach kontrolnych</p> <p>pole powierzchni (AUC) pod krzywą dla FEV<sub>1</sub> pomiędzy 0 a 3 godziną po zastosowaniu terapii (AUC<sub>0-3</sub>) na wszystkich wizytach</p> <p>odpowiedź na leczenie w zakresie FEV<sub>1</sub> definiowana jako zmiana FEV<sub>1</sub> względem wartości wyjściowych wynosząca <math>\geq 100</math> ml przed zastosowaniem terapii w 26 i 52. tygodniu terapii</p> <p>zmiana wyniku w kwestionariuszu ACQ-7 względem wartości wyjściowych na wszystkich wizytach</p> <p>odpowiedź na leczenie na podstawie kwestionariusza ACQ-7 definiowana jako obniżenie wyniku względem wartości wyjściowych wynoszące co najmniej 0,5 jednostki w 26 i 52 tygodniu terapii</p> <p>zmiana względem wartości wyjściowych średniego porannego i wieczornego PEF pomiędzy wizytami i po 52 tygodniu, średni wieczorny PEF po 26 tygodniach terapii</p> <p>czas do wystąpienia umiarkowanego i umiarkowanego lub poważnego zaostrzenia choroby (dane spulowano dla badań TRIMARAN i TRIGGER dla grup BDP/FF/G i BDP/FF z uwagi na przewidywaną niewielką liczbę tego typu zdarzeń w czasie badań)</p> <p>częstość umiarkowanych zaostrzeń choroby</p> <p>ocena konieczności stosowania leczenia ratunkowego, dni bez konieczności stosowania leczenia ratunkowego</p> <p>ocena codziennych objawów astmy</p> <p>ocena dni bez objawów astmy</p> <p>ocena dni z kontrolną astmą (tzn. dni z całkowitym wynikiem kontroli astmy wynoszącym 0 i bez stosowania leczenia ratunkowego) pomiędzy wizytami oraz po 26 i 52 tygodniach terapii</p> <p>Ocena profilu bezpieczeństwa</p> <p>Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>Treatment-emergent adverse events</i>; TEAE) definiowane jako zdarzenia rozpoczynające się po pierwszym przyjęciu losowo przypisanego badanego leku, były rejestrowane przez badaczy w trakcie badania, wraz z nasileniem i związkiem z badanym lekiem.</p> <p>Poważne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane były oceniane przez niezależny komitet, w skład którego wchodziło trzech kardiologów</p>
<p><b>Zastosowane metody statystyczne</b></p>	<p>W celu uwzględnienia zwielokrotnienia, dokonano porównań między BDP/FF/G i BDP/FF pod względem głównych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych z zakresu skuteczności zgodnie z następującą, z góry określoną hierarchiczną procedurą testową: (1) wartość FEV1 przed podaniem leku w 26 tygodniu terapii i wskaźnik umiarkowanych i poważnych zaostrzeń w ciągu 52 tygodni; (2) szczytowe FEV1 w 26 tygodniu; (3) średnia poranna wartość PEF w ciągu pierwszych 26 tygodni</p>

Opis metodyki badania	Badanie o akronimie TRIMARAN [1]-[16]
	<p>leczenia; i (4) wskaźnik ciężkich zaostrzeń w ciągu 52 tygodni w zbiorczej (spulowanej) analizie.</p> <p>W pierwszym etapie konieczne było wykazanie przewagi BDP/FF/G nad BDP/FF dla obu głównych punktów końcowych. W dalszych analizach pozytywnej weryfikacji postawionych założeń dokonywano tylko wtedy, gdy przewagę wykazano we wszystkich poprzednich krokach. Nie stosowano korekt wielokrotności dla innych drugorzędowych punktów końcowych, więc wartości p są opisowe.</p> <p>Analizowano wartość przed zastosowaniem leku i szczytowy FEV1 w 26 tygodniu i średnią poranną PEF w ciągu 26 tygodni, stosując liniowy model mieszany dla powtarzanych pomiarów, w tym leczenia, wizyty, jak również interakcji obu tych czynników, a także ośrodka (kraju) badania jako stałych efektów oraz wartości wyjściowej i interakcji wartości wyjściowej z wizytą jako zmiennych towarzyszących (efekt wizyty zastępowany przez efekt okresu pomiędzy wizytami dla PEF), i przedstawiano te dane jako skorygowane średnie (tj. średnie liczone metodą najmniejszych kwadratów) i skorygowane średnie różnice między leczeniem, 95% CI i wartości p. Przyjęto nieustrukturyzowaną macierz kowariancji. Przeanalizowano liczbę zaostrzeń astmy w 52-tygodniowym okresie leczenia, stosując ujemny model dwumianowy, uwzględniający leczenie, kraj i liczbę zaostrzeń (1 lub &gt; 1) w poprzednim roku jako stałe efekty, a czas-log w badaniu jako offset, i przedstawiono te dane jako skorygowany wskaźnik zaostrzeń astmy oraz skorygowane RR (ang. <i>risk ratio</i>) z 95% CI i wartościami p.</p> <p>Przeanalizowano większość drugorzędowych punktów końcowych dla skuteczności przy użyciu metod podobnych do głównych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych. Porównano odpowiedź FEV1 i odpowiedź ACQ-7 między grupami leczenia, stosując model logistyczny obejmujący leczenie i kraj jako czynniki oraz odpowiednie wartości wyjściowe dla tych miar jako współzmiennie. Czas do pierwszego zaostrzenia porównano za pomocą modelu proporcjonalnego hazardu Coxa, uwzględniający czynniki takie jak leczenie, kraj i liczbę zaostrzeń (1 lub &gt; 1) w poprzednim roku. Oszacowanie modeli logistycznych i proporcjonalnych hazardów Coxa oparto na zdarzeniach dla wartości zmiennych znacznie powyżej sugerowanych progów, potwierdzając wiarygodność wyników badań.</p>
<p><b>Sposób raportowania wyników dla punktów końcowych – metody analizy danych</b></p>	<p>Analizę danych z zakresu skuteczności w obu badaniach przeprowadzono z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisaną terapii i dla których dostępny było co najmniej jeden wynik oceny skuteczności (dla głównych lub dodatkowych punktów końcowych) po ocenie wyjściowej (po <i>baseline</i>) – Autorzy badania deklarują, że była to ocena zgodna z intencją leczenia (ITT), jednakże ze względu na konieczność spełnienia przez pacjentów dwóch warunków umożliwiających włączenie do analizy, Autorzy analizy klinicznej uznali, że opis ten bardziej odpowiada definicji zmodyfikowanej analizy zgodnej z intencją leczenia (mITT).</p> <p>Analizę danych z zakresu bezpieczeństwa w obu badaniach przeprowadzono z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisaną terapii, co odpowiada analizie ITT.</p> <p>- analiza skuteczności: grupa badana N=575 (3 osoby wyłączone z analizy z ponieważ zostały zrandomizowane przez pomyłkę oraz 1 osoba zrandomizowana przez pomyłkę, która otrzymała 1 dawkę leku i przeszła jedynie ocenę bezpieczeństwa), grupa kontrolna N=574 (2 osoby wyłączone z analizy ponieważ zostały zrandomizowane przez pomyłkę);</p> <p>- analiza bezpieczeństwa: grupa badana N=576 (3 osoby wyłączone z analizy, ponieważ zostały zrandomizowane przez pomyłkę), grupa kontrolna N=574 (2 osoby wyłączone z analizy ponieważ zostały zrandomizowane przez pomyłkę).</p> <p>W badaniu nie odniesiono się do sposobu postępowania z utraconymi danymi.</p>

BDP – beklometazonu dipropionianu, FF – formoterolu fumaran dwuwodny; G – glikopironium; ICS – wziewne glikokortykosteroidy, LABA – długo działający agoniści  $\beta_2$ ; FEV1 – natężone objętość wydechu pierwszosekundowa; pMDI – inhalator ciśnieniowy z dozownikiem; ACQ-7 – Kwestionariusz Kontroli Astmy-7; PEF – szczytowy przepływ wydechu.

Rezultaty badania TRIMARAN opisano przede wszystkim na podstawie publikacji pełnotekstowej [1] (wraz z załącznikiem) i uzupełniono danymi z abstraktów konferencyjnych [2]-[7] oraz rejestrów badań klinicznych [8]-[13].

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



W niniejszym podrozdziale przedstawiono wyniki z zakresu skuteczności z badania TRIMARAN, tj. dotyczące bezpośredniego porównania zastosowania produktu złożonego 100 µg BDP/6 µg FF/ 10 µg G względem 100 µg BDP/6 µg FF [1].

Poranna wartość FEV<sub>1</sub> przed podaniem leków w 26. tygodniu terapii (zmiana względem wartości wyjściowych) – główny punkt końcowy

**Tabela 6. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA – zmiana porannej wartości FEV<sub>1</sub> przed podaniem leków (analiza mITT).**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, N=575	Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF, N=574	MD [95% CI]*	Wartość p*
Zmiana porannej wartości FEV <sub>1</sub> przed podaniem leków, w 26 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [ml]	[1], [3], [10]	185 [155; 214]	127 [98; 157]	57 [15; 99]	<b>0,0080</b>

MD – średnia skorygowana (adjustowana) różnica; FEV<sub>1</sub> – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa. \*Wartości podane w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie produktu złożonego z 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu do 100 µg BDP/6 µg FF, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) większą poprawą porannej wartości FEV<sub>1</sub> przed podaniem leków**, w 26 tygodniu terapii.

Roczny wskaźnik umiarkowanych i poważnych zaostrzeń astmy – główny punkt końcowy

**Tabela 7. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA – roczny wskaźnik umiarkowanych i poważnych zaostrzeń astmy (analiza mITT).**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, N=575	Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF, N=574	RR^ [95% CI]*	Wartość p*
Roczny wskaźnik umiarkowanych i poważnych zaostrzeń astmy [95% CI]	[1], [3], [10]	1,83 [1,63; 2,04]	2,16 [1,94; 2,40]	0,85 [0,73; 0,99]	<b>0,033</b>

RR (ang. *rate ratio*) – wskaźnik częstości; \*Wartości podane w publikacji referencyjnej; ^adjustowany (skorygowany) wskaźnik częstości.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie produktu złożonego z 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu do 100 µg BDP/6 µg FF, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo



stosowania średnich dawek ICS i LABA **wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym rocznym wskaźnikiem umiarkowanych i poważnych zaostrzeń choroby.**

Dodatkowo, oprócz rocznego wskaźnika umiarkowanych i poważnych zaostrzeń choroby, stanowiącego jeden z głównych punktów końcowych badania, oceniano również roczny wskaźnik umiarkowanych zaostrzeń astmy oraz odsetek pacjentów z umiarkowanymi zaostrzeniami choroby.

**Tabela 8. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA – roczny wskaźnik umiarkowanych zaostrzeń astmy (analiza mITT) [1].**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, N=575	Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF, N=574	RR <sup>^</sup> [95% CI]*	Wartość p*
<b>Roczny wskaźnik umiarkowanych zaostrzeń astmy [95% CI]</b>	[1]	1,58 [1,40; 1,77]	1,82 [1,62; 2,05]	0,87 [0,73; 1,02]	0,086

RR (ang. *rate ratio*) – wskaźnik częstości; \*Wartości podane w publikacji referencyjnej; <sup>^</sup>adjustowany (skorygowany) wskaźnik częstości.

Przeprowadzona analiza wykazała, że w przypadku rocznego wskaźnika umiarkowanych zaostrzeń choroby widoczny jest trend na korzyść pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA, leczonych 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu do 100 µg BDP/6 µg FF, przy czym różnica **ta nie była istotna statystycznie ( $p > 0,05$ )** [1].

**Tabela 9. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA – odsetek pacjentów z umiarkowanymi lub poważnymi zaostrzeniami choroby (analiza mITT) [1].**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, N=575	Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF, N=574	RR <sup>^</sup> [95% CI]	Wartość p <sup>^</sup>	NNT* [95% CI]
<b>Pacjenci z umiarkowanymi lub poważnymi zaostrzeniami choroby, n (%)</b>	[1]	337 (59%)	379 (66%)	0,89 [0,81; 0,97]	<b>&lt;0,05</b>	<b>14 [8; 56]</b>

RR (ang. *relative risk*) – ryzyko względne; \*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji; <sup>^</sup>wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie produktu złożonego z 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu do 100 µg BDP/6 µg FF, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA **wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym ryzykiem wystąpienia umiarkowanych i poważnych zaostrzeń choroby** w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie.



Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Biorąc pod uwagę parametr NNT, wykazano, że stosowanie produktu złożonego z 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G zamiast 100 µg BDP/6 µg FF, spowoduje, że u 1 pacjenta na 14 chorych nie wystąpi umiarkowane lub poważne zaostrzenie astmy, w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie.

#### Zmiana względem wartości wyjściowych szczytowego FEV<sub>1</sub>

**Tabela 10. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA – zmiana szczytowego FEV<sub>1</sub> względem wartości wyjściowych (analiza mITT).**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, N=575	Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF, N=574	MD [95% CI]*	Wartość p*
Zmiana szczytowego FEV <sub>1</sub> w 26 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [ml]	[1], [3], [10]	485 [453; 516]	401 [369; 432]	84 [40; 129]	<b>0,0002</b>

MD – średnia skorygowana (adjustowana) różnica; FEV<sub>1</sub> – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa. \*Wartości podane w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie produktu złożonego z 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu do 100 µg BDP/6 µg FF, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) większą poprawą szczytowego FEV<sub>1</sub>**, w 26 tygodniu terapii.

#### Zmiana średniego porannego szczytowego przepływu wydechowego (PEF)

**Tabela 11. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA – zmiana średniego porannego szczytowego przepływu wydechowego (PEF) względem wartości wyjściowych (analiza mITT).**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, N=575	Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF, N=574	MD [95% CI]*	Wartość p*
Zmiana porannego PEF w ciągu 26 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [l/min.]	[1], [3], [10]	5,3 [1,9; 8,7]	-3,1 [-6,5; 0,3]	8,5 [3,6; 13,3]	<b>0,0006</b>

MD – średnia skorygowana (adjustowana) różnica; \*Wartości podane w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie produktu złożonego z 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu do 100 µg BDP/6 µg FF, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) większą poprawą średniego porannego PEF**, w ciągu 26 tygodni terapii.

### Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia choroby

**Tabela 12. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA – czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia choroby (analiza mITT).**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, N=575	Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF, N=574	HR [95% CI]*	Wartość p*
Czas do wystąpienia pierwszego umiarkowanego lub poważnego zaostrzenia choroby, mediana [tygodnie]	[1], [10]	27,9	22,7	0,84 [0,73; 0,98]	<b>0,022</b>
Czas do wystąpienia pierwszego umiarkowanego zaostrzenia choroby, mediana [tygodnie]	[1]	38,0	28,6	0,86 [0,73; 1,0]	<b>0,048</b>

HR (ang. *hazard ratio*) – hazard względny; \*Wartości podane w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie produktu złożonego z 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu do 100 µg BDP/6 µg FF, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) większym wydłużeniem czasu do wystąpienia pierwszego:**

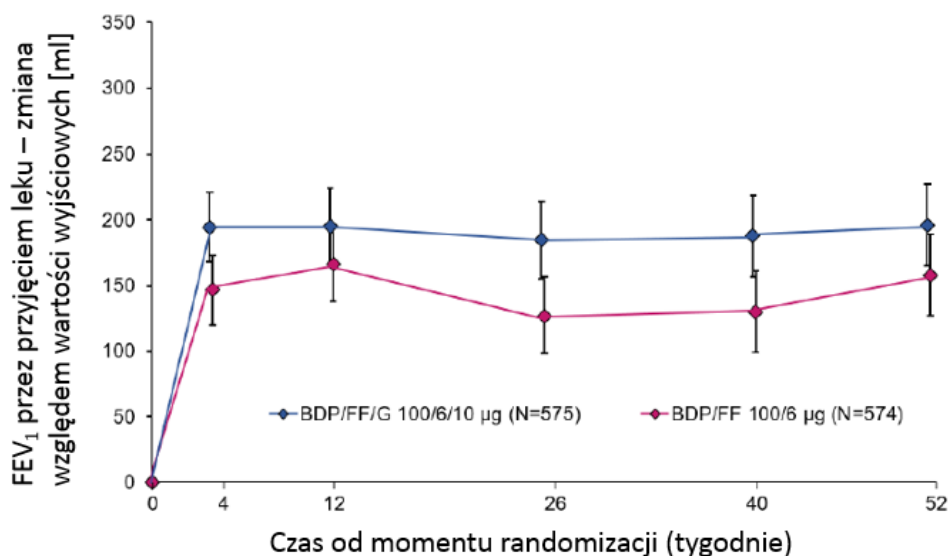
- **umiarkowanego lub poważnego zaostrzenia choroby;**
- **umiarkowanego zaostrzenia choroby.**

### Pozostałe punkty końcowe – dodatkowe wyniki dla FEV1

Wyniki dla pozostałych punktów końcowych dotyczących FEV1 w badaniu TRIMARAN były spójne z wynikami głównych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych dla FEV1, z istotną statystycznie (p<0,05) poprawą obserwowaną w grupie stosującej BDP/FF/G w porównaniu z grupą BDP/FF w przypadku:

- wartości FEV1 przed przyjęciem leku podczas większości wizyt (
- Rysunek 1);
- szczytowego FEV1 na wszystkich wizytach (Rysunek 2);
- AUC 0 –3 godz. dla FEV1 na wszystkich wizytach (
- Rysunek 3) [1].

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



**Adjustowana średnia różnica [ml]**

BDP/FF/G vs BDP/FF 48\* 29 57<sup>+</sup> 58\* 38

**Liczba pacjentów, dla których dostępne były dane**

BDP/FF/G 100/6/10 571 568 557 550 545  
BDP/FF 100/6 567 562 553 546 539

**Rysunek 1.** Wartość poranna FEV<sub>1</sub> przed przyjęciem leku – zmiana względem wartości wyjściowych na poszczególnych wizytach w badaniu TRIMARAN (średnia adjustowana [95% CI]). \*p<0,05; +p<0,01 dla porównania BDP/FF/G vs BDP/FF [1] (appendix).

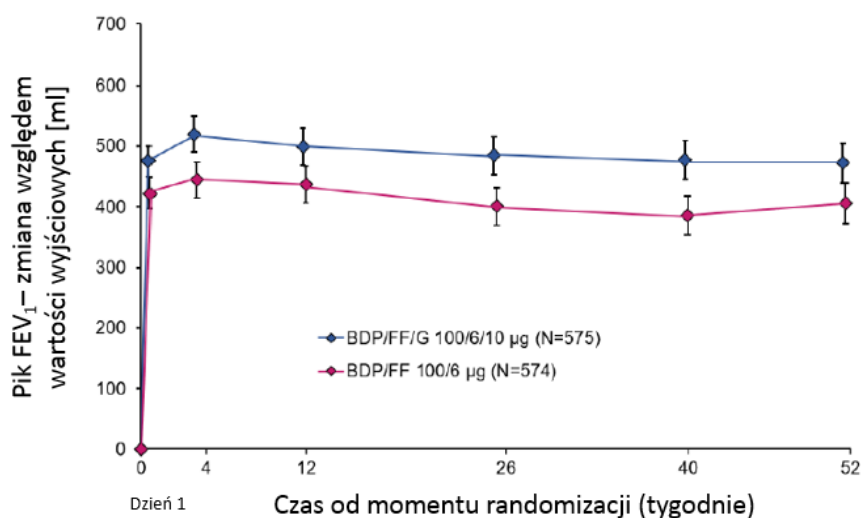
**Tabela 13.** Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA – zmiana porannej wartości FEV<sub>1</sub> przed podaniem leków w pozostałych, poszczególnych punktach czasowych.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, N=575	Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF, N=574	MD [95% CI]*	Wartość p*
Zmiana wartości FEV1 przed podaniem leków, w 4 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [ml]	[1]	194 [167; 221]^	147 [119; 173]^	48	<0,05
Zmiana wartości FEV1 przed podaniem leków, w 12 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [ml]	[1]	194 [164; 224]^	166 [137; 190]^	29	>0,05
Zmiana wartości FEV1 przed podaniem leków, w 40 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [ml]	[1]	186 [156; 218]^	129 [98; 162]^	58	<0,05
Zmiana wartości FEV1 przed podaniem leków, w 52 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [ml]	[1]	193 [164; 225]^	156 [126; 188]^	38	>0,05

MD – średnia skorygowana (adjustowana) różnica; FEV<sub>1</sub> – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa. \*Wartości podane w publikacji referencyjnej - odstąpiono od przeprowadzenia własnych obliczeń ponieważ byłyby one nieprecyzyjne, z uwagi na fakt, że średnie i [95% CI] zostały odczytane z wykresu za pomocą programu graficznego GetData Graph Digitizer 2.26, a ponadto

w celu obliczenia MD konieczne byłoby przeliczenie 95% CI na SE (błąd standardowy), a następnie SE na SD; ^w referencji nie podano dokładnych liczbowych wartości zmian ocenianego parametru w poszczególnych punktach czasowych (z wyjątkiem wartości po 26 tygodniach) względem wartości wyjściowych; w związku z czym średnią i [95% CI] odczytano z dostępnych wykresów za pomocą programu GetData Graph Digitizer 2.26, co wiąże się z ryzykiem ich nieprecyzyjnego oszacowania.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie produktu złożonego z 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu do 100 µg BDP/6 µg FF, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA **wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym wzrostem wartości FEV<sub>1</sub> przed podaniem leku w 4 i 40 tygodniu terapii, natomiast z brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w 12 i 52 tygodniu terapii.**



**Adjustowana średnia różnica [ml]**

BDP/FF/G vs BDP/FF 53<sup>+</sup> 75<sup>++</sup> 62<sup>+</sup> 84<sup>++</sup> 92<sup>++</sup> 66<sup>+</sup>

**Liczba pacjentów, dla których dostępne były dane**

BDP/FF/G 100/6/10	563	562	563	553	547	542
BDP/FF 100/6	569	561	558	553	544	536

**Rysunek 2. Szczytowy FEV<sub>1</sub> – zmiana względem wartości wyjściowych na poszczególnych wizytach w badaniu TRIMARAN (średnia adjustowana [95% CI]). + $p < 0,01$ ; ++ $p \leq 0,001$  dla porównania BDP/FF/G vs BDP/FF [1] (appendix).**

**Tabela 14. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA – zmiana szczytowego FEV<sub>1</sub> względem wartości wyjściowych.**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, N=575	Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF, N=574	MD [95% CI]*	Wartość p*
Zmiana szczytowego FEV <sub>1</sub> w 1 dniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [ml]	[1]	474 [449; 500]^	421 [396; 449]^	53	<0,01
Zmiana szczytowego FEV <sub>1</sub> w 4 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia	[1]	518 [488; 549]^	444 [414; 474]^	75	≤0,001

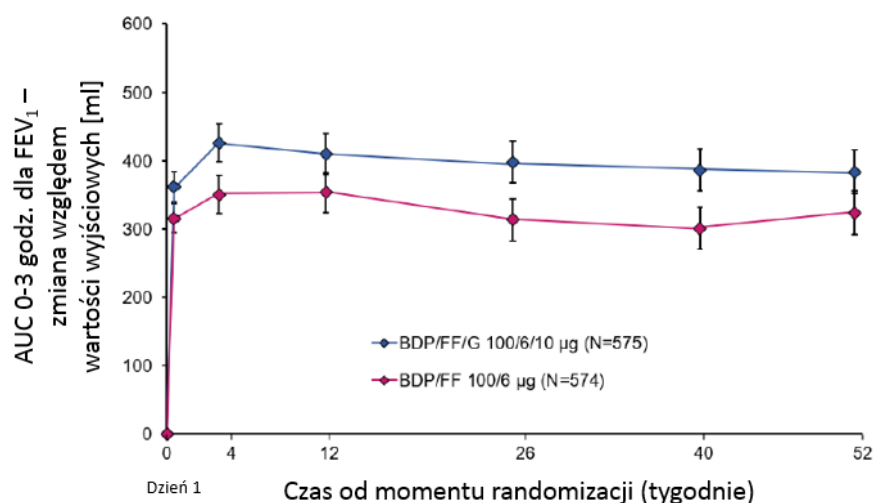
Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, N=575	Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF, N=574	MD [95% CI]*	Wartość p*
[95% CI] [ml]					
Zmiana szczytowego FEV1 w 12 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [ml]	[1]	498 [467; 527]^	435 [406; 467]^	62	<0,01
Zmiana szczytowego FEV1 w 40 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [ml]	[1]	475 [445; 508]^	384 [355; 418]^	92	≤0,001
Zmiana szczytowego FEV1 w 52 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [ml]	[1]	473 [439; 504]^	405 [372; 439]^	66	<0,01

MD – średnia skorygowana (adjustowana) różnica; FEV1 – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa. \*Wartości podane w publikacji referencyjnej - odstąpiono od przeprowadzenia własnych obliczeń ponieważ byłyby one nieprecyzyjne, z uwagi na fakt, że średnie i [95% CI] zostały odczytane z wykresu za pomocą programu graficznego GetData Graph Digitizer 2.26, a ponadto w celu obliczenia MD konieczne byłoby przeliczenie 95% CI na SE (błąd standardowy), a następnie SE na SD; ^w referencji nie podano dokładnych liczbowych wartości zmian ocenianego parametru w poszczególnych punktach czasowych (z wyjątkiem wartości po 26 tygodniach) względem wartości wyjściowych; w związku z czym średnią i [95% CI] odczytano z dostępnych wykresów za pomocą programu GetData Graph Digitizer 2.26, co wiąże się z ryzykiem ich nieprecyzyjnego oszacowania.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie produktu złożonego z 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu do 100 µg BDP/6 µg FF, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) większym wzrostem szczytowego FEV1 we wszystkich punktach czasowych, tj. w 1 dniu oraz 4, 12, 40 i 52 tygodniu terapii.**



Adjustowana średnia różnica [ml]	
BDP/FF/G vs BDP/FF	46 <sup>+</sup> 76 <sup>++</sup> 57 <sup>+</sup> 85 <sup>++</sup> 86 <sup>++</sup> 60 <sup>+</sup>
Liczba pacjentów, dla których dostępne były dane	
BDP/FF/G 100/6/10	566 562 564 553 547 542
BDP/FF 100/6	569 562 559 553 544 536

Rysunek 3. Pole powierzchni pod krzywą dla FEV<sub>1</sub> pomiędzy 0 a 3 godziną (FEV<sub>1</sub> AUC 0-3 godz.) – zmiana względem wartości wyjściowych na poszczególnych wizytach w badaniu TRIMARAN (średnia adjustowana [95% CI]). +p<0,01; ++p≤0,001 dla porównania BDP/FF/G vs BDP/FF [1] (appendix).

Tabela 15. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA – zmiana pola powierzchni pod krzywą dla FEV<sub>1</sub> pomiędzy 0 a 3 godziną (FEV<sub>1</sub> AUC 0-3 godz.) w poszczególnych punktach czasowych, względem wartości wyjściowych.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, N=575	Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF, N=574	MD [95% CI]*	Wartość p*
Zmiana FEV1 AUC 0-3 godz. w 1 dniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [ml]	[1]	362 [339; 384]^	315 [297; 339]^	46	<0,01
Zmiana FEV1 AUC 0-3 godz. w 4 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [ml]	[1]	426 [399; 454]^	352 [325; 382]^	76	≤0,001
Zmiana FEV1 AUC 0-3 godz. w 12 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [ml]	[1]	411 [381; 439]^	355 [324; 382]^	57	<0,01
Zmiana FEV1 AUC 0-3 godz. w 26 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [ml]	[1]	398 [370; 430]	314 [283; 346]^	85	≤0,001
Zmiana FEV1 AUC 0-3 godz. w 40 tygodniu terapii względem	[1]	388 [357; 419]^	303 [273; 334]^	86	≤0,001

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, N=575	Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF, N=574	MD [95% CI]*	Wartość p*
wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [ml]					
Zmiana FEV1 AUC 0-3 godz. w 52 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [ml]	[1]	385 [357; 417]^	326 [294; 355]^	60	<0,01

MD – średnia skorygowana (adjustowana) różnica; FEV1 – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa. \*Wartości podane w publikacji referencyjnej - odstąpiono od przeprowadzenia własnych obliczeń ponieważ byłyby one nieprecyzyjne, z uwagi na fakt, że średnie i [95% CI] zostały odczytane z wykresu za pomocą programu graficznego GetData Graph Digitizer 2.26, a ponadto w celu obliczenia MD konieczne byłoby przeliczenie 95% CI na SE (błąd standardowy), a następnie SE na SD; ^w referencji nie podano dokładnych liczbowych wartości zmian ocenianego parametru w poszczególnych punktach czasowych względem wartości wyjściowych; w związku z czym średnią i [95% CI] odczytano z dostępnych wykresów za pomocą programu GetData Graph Digitizer 2.26, co wiąże się z ryzykiem ich nieprecyzyjnego oszacowania.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie produktu złożonego z 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu do 100 µg BDP/6 µg FF, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) większym wzrostem pola powierzchni pod krzywą dla FEV1** pomiędzy 0 a 3 godziną, **we wszystkich punktach czasowych, tj. w 1 dniu oraz 4, 12, 26, 40 i 52 tygodniu terapii.**

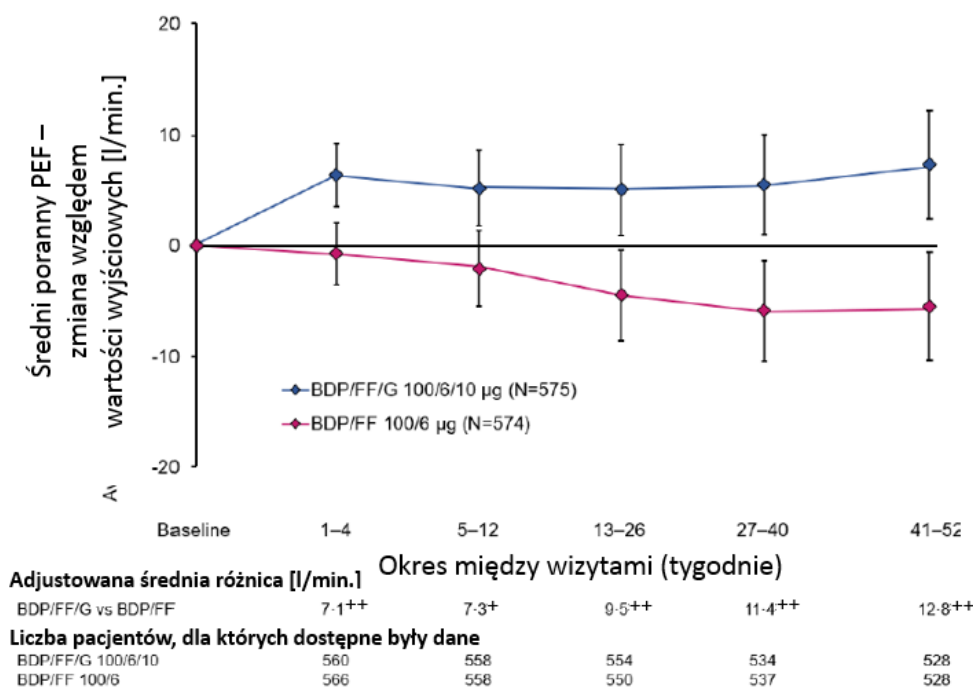
Pozostałe punkty końcowe – dodatkowe wyniki dla PEF

**Tabela 16. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA – zmiana średniego porannego szczytowego przepływu wydechowego (PEF) względem wartości wyjściowych po 26 i 52 tygodniach (analiza mITT) [1].**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, N=575	Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF, N=574	MD [95% CI]*	Wartość p*
Zmiana średniego porannego PEF po 52 tygodniach terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [l/min.]	[1]	-	-	10,3 [4,8; 15,7]	<b>0,0002</b>
Zmiana średniego wieczornego PEF po 26 tygodniach terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [l/min.]	[1]	-	-	11,3 [6,4; 16,3]	<b>&lt;0,0001</b>
Zmiana średniego wieczornego PEF po 52 tygodniach terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [l/min.]	[1]	-	-	12,7 [7,3; 18,1]	<b>&lt;0,0001</b>

MD – średnia skorygowana (adjustowana) różnica; \*Wartości podane w publikacji referencyjnej.

Wyniki dla pozostałych punktów końcowych dotyczących PEF (tj. zmiany średniego porannego PEF po 52 tygodniach, średniego wieczornego PEF po 26 i 52 tygodniach) w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA, **uległy istotnej statystycznie ( $p < 0,05$ ) poprawie** w grupie stosującej 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu do 100 µg BDP/6 µg FF [1].



Rysunek 4. Uśredniony poranny szczytowy przepływ wydechowy (PEF) – zmiana względem wartości wyjściowych w poszczególnych okresach czasu pomiędzy wizytami w badaniu TRIMARAN (średnia adjustowana [95% CI]).  $+p < 0,01$ ;  $+++p \leq 0,001$  dla porównania BDP/FF/G vs BDP/FF [1] (appendix).

Tabela 17. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA – zmiana uśrednionego porannego szczytowego przepływu wydechowego (PEF) w poszczególnych przedziałach okresu obserwacji, względem wartości wyjściowych.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, N=575	Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF, N=574	MD [95% CI]*	Wartość p*
Zmiana uśrednionego porannego PEF w 1-4 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [l/min]	[1]	6,3 [3,4; 9,2]^	-0,8 [-3,7; 2,0]^	7,1	$\leq 0,001$
Zmiana uśrednionego porannego PEF w 5-12 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [l/min]	[1]	5,1 [1,7; 8,5]	-2,1 [-5,5; 1,2]^	7,3	$< 0,01$



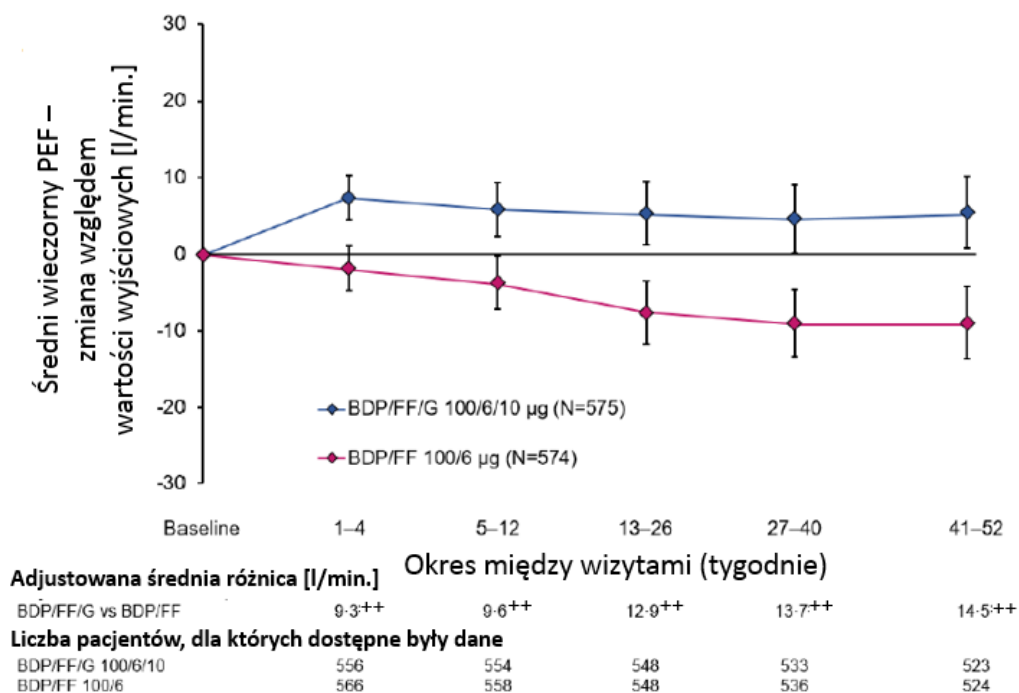
Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, N=575	Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF, N=574	MD [95% CI]*	Wartość p*
Zmiana uśrednionego porannego PEF w 13-26 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [l/min]	[1]	5,0 [0,8; 9,0]^	-4,6 [-8,7; -0,5]^	9,5	≤0,001
Zmiana uśrednionego porannego PEF w 27-40 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [l/min]	[1]	5,3 [0,8; 9,8]^	-6,1 [-10,5; -1,5]^	11,4	≤0,001
Zmiana uśrednionego porannego PEF w 41-52 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [l/min]	[1]	7,2 [2,3; 12,0]	-5,7 [-10,4; -0,7]^	12,8	≤0,001

MD – średnia skorygowana (adjustowana) różnica; PEF – szczytowy przepływ wydechowy. \*Wartości podane w publikacji referencyjnej - odstąpiono od przeprowadzenia własnych obliczeń ponieważ byłyby one nieprecyzyjne, z uwagi na fakt, że średnie i [95% CI] zostały odczytane z wykresu za pomocą programu graficznego GetData Graph Digitizer 2.26, a ponadto w celu obliczenia MD konieczne byłoby przeliczenie 95% CI na SE (błąd standardowy), a następnie SE na SD; ^w referencji nie podano dokładnych liczbowych wartości zmian ocenianego parametru w poszczególnych punktach czasowych względem wartości wyjściowych; w związku z czym średnią i [95% CI] odczytano z dostępnych wykresów za pomocą programu GetData Graph Digitizer 2.26, co wiąże się z ryzykiem ich nieprecyzyjnego oszacowania.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie produktu złożonego z 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu do 100 µg BDP/6 µg FF, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) większym wzrostem uśrednionego, porannego PEF, we wszystkich przedziałach okresu obserwacji, tj. pomiędzy: 1-4, 5-12, 13-26, 27-40 i 41-52 tygodniem terapii.**



Rysunek 5. Uśredniony wieczorny szczytowy przepływ wydechowy (PEF) – zmiana względem wartości wyjściowych w poszczególnych okresach czasu pomiędzy wizytami w badaniu TRIMARAN (średnia adjustowana [95% CI]). ++p≤0,001 dla porównania BDP/FF/G vs BDP/FF [1] (appendix).

Tabela 18. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA – zmiana uśrednionego wieczornego szczytowego przepływu wydechowego (PEF) w poszczególnych przedziałach okresu obserwacji, względem wartości wyjściowych.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, N=575	Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF, N=574	MD [95% CI]*	Wartość p*
Zmiana uśrednionego wieczornego PEF w 1-4 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [l/min]	[1]	7,2 [4,4; 10,2]^	-2,0 [-4,9; -2,0]^	9,3	≤0,001
Zmiana uśrednionego wieczornego PEF w 5-12 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [l/min]	[1]	5,8 [2,0; 9,2]^	-3,9 [-7,5; -0,3]^	9,6	≤0,001
Zmiana uśrednionego wieczornego PEF w 13-26 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [l/min]	[1]	5,1 [1,0; 9,3]^	-7,8 [-11,9; -3,7]^	12,9	≤0,001
Zmiana uśrednionego wieczornego PEF w 27-40 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [l/min]	[1]	4,4 [0,1; 8,8]^	-9,2 [-13,6; -4,8]^	13,7	≤0,001

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.

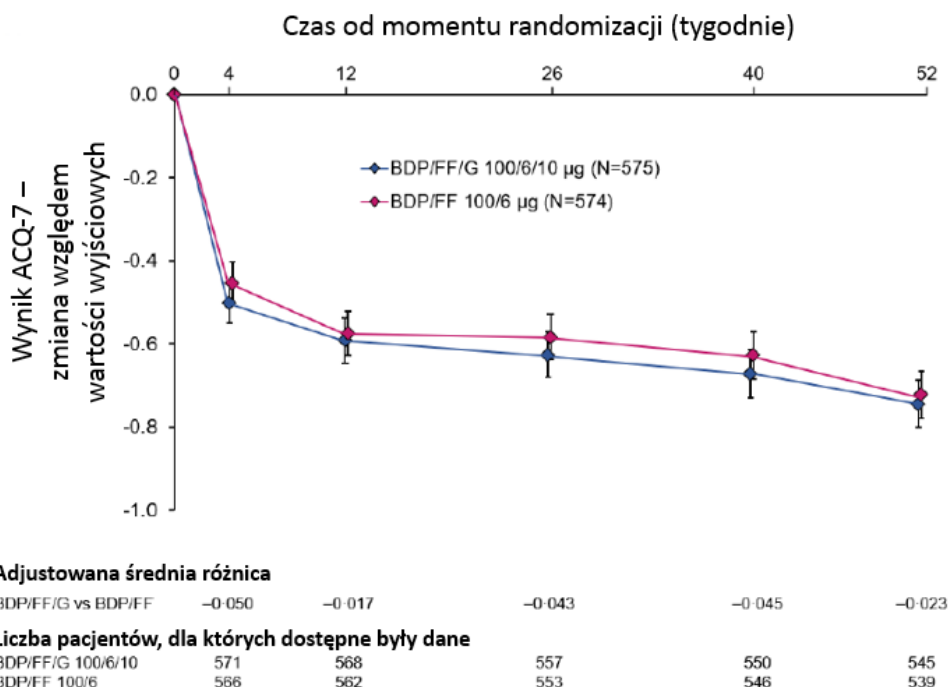


Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, N=575	Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF, N=574	MD [95% CI]*	Wartość p*
Zmiana uśrednionego wieczornego PEF w 41-52 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [l/min]	[1]	5,3 [0,7; 10,0]^	-9,3 [-13,9; -4,4]^	14,5	≤0,001

MD – średnia skorygowana (adjustowana) różnica; PEF – szczytowy przepływ wydechowy. \*Wartości podane w publikacji referencyjnej - odstąpiono od przeprowadzenia własnych obliczeń ponieważ byłyby one nieprecyzyjne, z uwagi na fakt, że średnie i [95% CI] zostały odczytane z wykresu za pomocą programu graficznego GetData Graph Digitizer 2.26, a ponadto w celu obliczenia MD konieczne byłoby przeliczenie 95% CI na SE (błąd standardowy), a następnie SE na SD; ^w referencji nie podano dokładnych liczbowych wartości zmian ocenianego parametru w poszczególnych punktach czasowych względem wartości wyjściowych; w związku z czym średnią i [95% CI] odczytano z dostępnych wykresów za pomocą programu GetData Graph Digitizer 2.26, co wiąże się z ryzykiem ich nieprecyzyjnego oszacowania.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie produktu złożonego z 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu do 100 µg BDP/6 µg FF, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) większym wzrostem uśrednionego, wieczornego PEF, we wszystkich przedziałach okresu obserwacji, tj. pomiędzy: 1-4, 5-12, 13-26, 27-40 i 41-52 tygodniem terapii.**

Pozostałe punkty końcowe – kontrola objawów astmy, wykorzystanie leków ratunkowych (Rysunek 6, Rysunek 7, Rysunek 8, Rysunek 9, Rysunek 10, Rysunek 11)



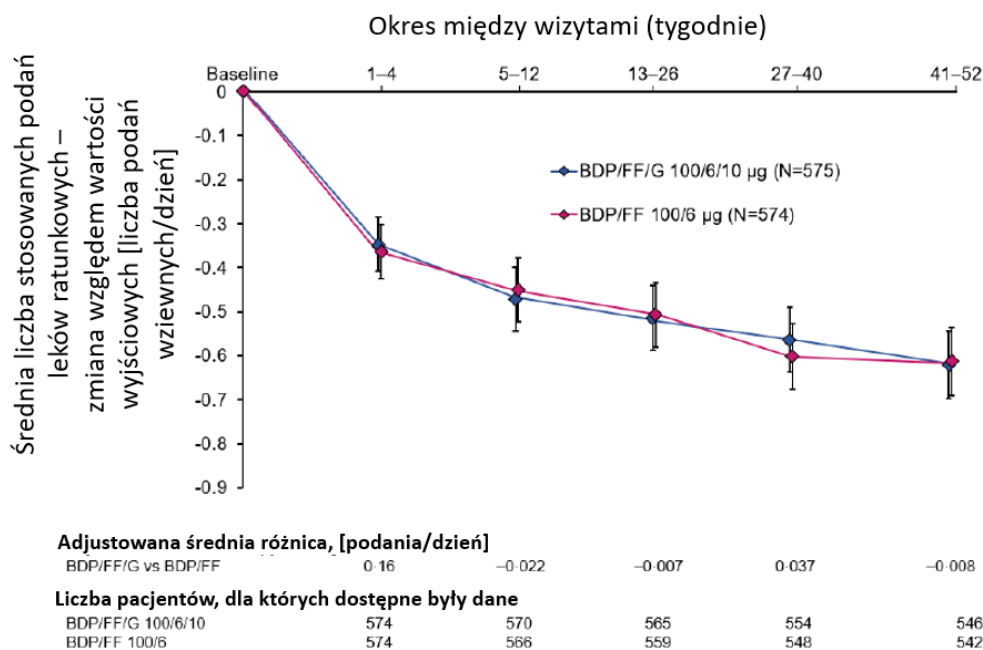
Rysunek 6. Wynik w Kwestionariuszu Kontroli Astmy-7 (ACQ-7) – zmiana wyniku względem wartości wyjściowych na poszczególnych wizytach w badaniu TRIMARAN (średnia adjustowana [95% CI]). Nie odnotowano istotnych statystycznie (p>0,05) różnic pomiędzy grupami BDP/FF/G vs BDP/FF [1] (appendix).

**Tabela 19. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA – zmiana wyniku w Kwestionariuszu Kontroli Astmy (ACQ-7) w poszczególnych punktach czasowych, względem wartości wyjściowych.**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, N=575	Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF, N=574	MD [95% CI]*	Wartość p*
Zmiana punktacji w ACQ-7 w 4 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [punkty]	[1]	-0,50 [-0,55; -0,45]^	-0,45 [-0,50; -0,41]^	-0,050	>0,05
Zmiana punktacji w ACQ-7 w 12 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [punkty]	[1]	-0,60 [-0,65; -0,53]^	-0,57 [-0,63; -0,52]^	-0,017	>0,05
Zmiana punktacji w ACQ-7 w 26 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [punkty]	[1]	-0,63 [-0,68; -0,57]^	-0,58 [-0,62; -0,53]^	-0,043	>0,05
Zmiana punktacji w ACQ-7 w 40 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [punkty]	[1]	-0,67 [-0,73; -0,62]^	-0,62 [-0,68; -0,57]^	-0,045	>0,05
Zmiana punktacji w ACQ-7 w 52 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [punkty]	[1]	-0,74 [-0,80; -0,68]^	-0,72 [-0,78; -0,67]^	-0,023	>0,05

MD – średnia skorygowana (adjustowana) różnica; ACQ-7 – Kwestionariusz Kontroli Astmy-7. \*Wartości podane w publikacji referencyjnej - odstąpiono od przeprowadzenia własnych obliczeń ponieważ byłyby one nieprecyzyjne, z uwagi na fakt, że średnie i [95% CI] zostały odczytane z wykresu za pomocą programu graficznego GetData Graph Digitizer 2.26, a ponadto w celu obliczenia MD konieczne byłoby przeliczenie 95% CI na SE (błąd standardowy), a następnie SE na SD; ^w referencji nie podano dokładnych liczbowych wartości zmian ocenianego parametru w poszczególnych punktach czasowych względem wartości wyjściowych; w związku z czym średnią i [95% CI] odczytano z dostępnych wykresów za pomocą programu GetData Graph Digitizer 2.26, co wiąże się z ryzykiem ich nieprecyzyjnego oszacowania.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie produktu złożonego z 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu do 100 µg BDP/6 µg FF, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie punktacji w kwestionariuszu ACQ-7, we wszystkich punktach czasowych, tj. w 4, 12, 26, 40 i 52 tygodniu terapii.**



Rysunek 7. Średnia liczba stosowanych podań wziewnych leków ratunkowych – zmiana średniej liczby podań względem wartości wyjściowych na poszczególnych wizytach w badaniu TRIMARAN (średnia adjustowana [95% CI]). Nie odnotowano istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic pomiędzy grupami BDP/FF/G vs BDP/FF [1] (appendix).

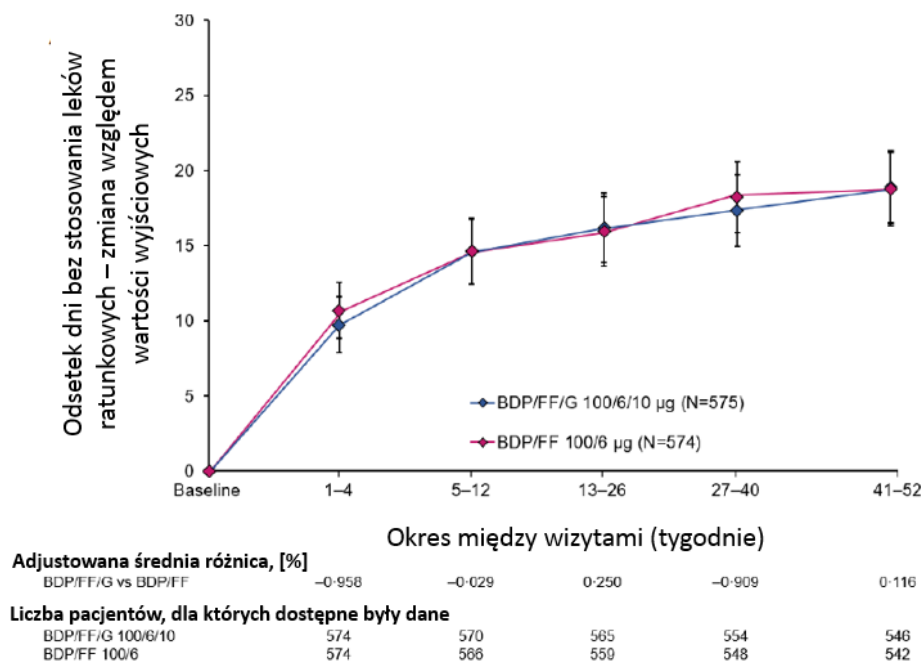
Tabela 20. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA – zmiana uśrednionej liczby podań wziewnych leków ratunkowych w poszczególnych przedziałach okresu obserwacji, względem wartości wyjściowych.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, N=575	Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF, N=574	MD [95% CI]*	Wartość p*
Zmiana uśrednionej liczby podań leków ratunkowych w 1-4 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI]	[1]	-0,35 [-0,41; -0,28]^	-0,36 [-0,43; -0,30]^	0,16	>0,05
Zmiana uśrednionej liczby podań leków ratunkowych w 5-12 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI]	[1]	-0,47 [-0,54; -0,40]^	-0,45 [-0,52; -0,38]^	-0,022	>0,05
Zmiana uśrednionej liczby podań leków ratunkowych w 13-26 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI]	[1]	-0,52 [-0,59; -0,44]^	-0,51 [-0,58; -0,43]^	-0,007	>0,05
Zmiana uśrednionej liczby podań leków ratunkowych w 27-40 tygodniu terapii	[1]	-0,56 [-0,64; -0,49]^	-0,60 [-0,68; -0,53]^	0,037	>0,05

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, N=575	Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF, N=574	MD [95% CI]*	Wartość p*
względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI]					
Zmiana uśrednionej liczby podań leków ratunkowych w 41-52 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [	[1]	-0,62 [-0,70; -0,54]^	-0,61 [-0,69; -0,54]^	-0,008	>0,05

MD – średnia skorygowana (adjustowana) różnica. \*Wartości podane w publikacji referencyjnej - odstąpiono od przeprowadzenia własnych obliczeń ponieważ byłyby one nieprecyzyjne, z uwagi na fakt, że średnie i [95% CI] zostały odczytane z wykresu za pomocą programu graficznego GetData Graph Digitizer 2.26, a ponadto w celu obliczenia MD konieczne byłoby przeliczenie 95% CI na SE (błąd standardowy), a następnie SE na SD; ^w referencji nie podano dokładnych liczbowych wartości zmian ocenianego parametru w poszczególnych punktach czasowych względem wartości wyjściowych; w związku z czym średnią i [95% CI] odczytano z dostępnych wykresów za pomocą programu GetData Graph Digitizer 2.26, co wiąże się z ryzykiem ich nieprecyzyjnego oszacowania.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie produktu złożonego z 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu do 100 µg BDP/6 µg FF, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie liczby stosowanych podań wziewnych leków ratunkowych, we wszystkich przedziałach okresu obserwacji, tj. pomiędzy: 1-4, 5-12, 13-26, 27-40 i 41-52 tygodniem terapii.**



**Rysunek 8. Odsetek dni bez konieczności stosowania leków ratunkowych – zmiana względem wartości wyjściowych w poszczególnych okresach czasu pomiędzy wizytami w badaniu TRIMARAN (średnia adjustowana [95% CI]). Nie odnotowano istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic pomiędzy grupami BDP/FF/G vs BDP/FF [1] (appendix).**

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



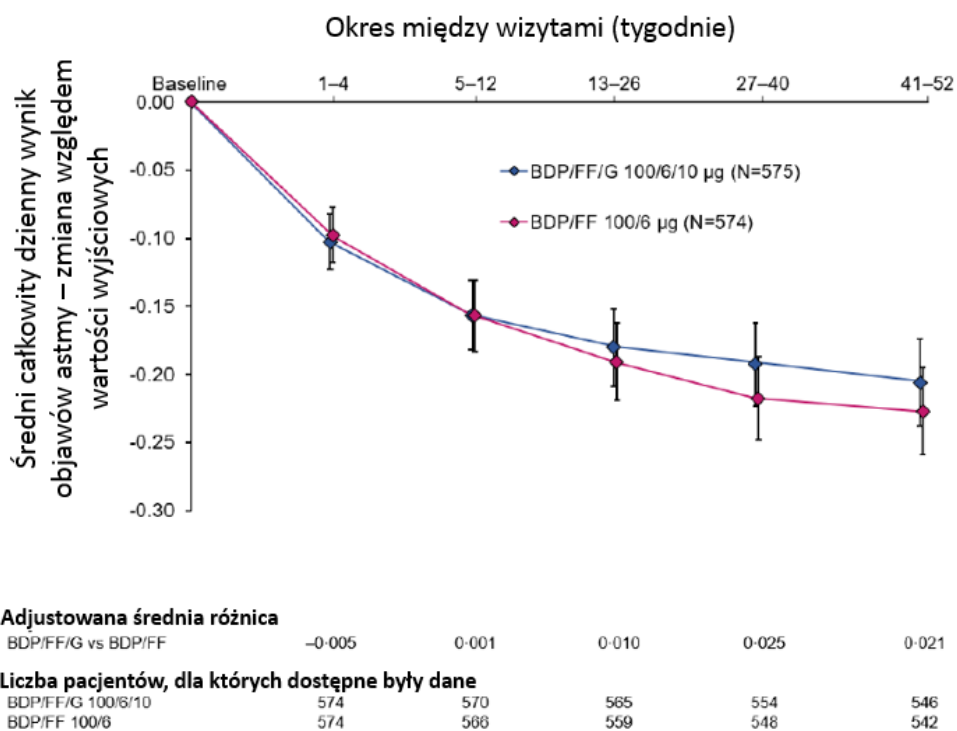
**Tabela 21. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA – zmiana odsetka dni bez konieczności stosowania leków ratunkowych w poszczególnych przedziałach okresu obserwacji, względem wartości wyjściowych.**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, N=575	Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF, N=574	MD [95% CI]*	Wartość p*
Zmiana odsetka dni bez stosowania leków ratunkowych w 1-4 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [%]	[1]	9,7 ^#	10,6 ^#	-0,958	>0,05
Zmiana odsetka dni bez stosowania leków ratunkowych w 5-12 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [%]	[1]	14,7 ^#	14,7 ^#	-0,029	>0,05
Zmiana odsetka dni bez stosowania leków ratunkowych w 13-26 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [%]	[1]	16,1 ^#	15,9 ^#	0,250	>0,05
Zmiana odsetka dni bez stosowania leków ratunkowych w 27-40 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [%]	[1]	17,3 ^#	18,2 ^#	-0,909	>0,05
Zmiana odsetka dni bez stosowania leków ratunkowych w 41-52 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [%]	[1]	18,7 ^#	18,6 ^#	0,116	>0,05

MD – średnia skorygowana (adjustowana) różnica. \*Wartości podane w publikacji referencyjnej - odstąpiono od przeprowadzenia własnych obliczeń ponieważ byłyby one nieprecyzyjne, z uwagi na fakt, że średnie i [95% CI] zostały odczytane z wykresu za pomocą programu graficznego GetData Graph Digitizer 2.26, a ponadto w celu obliczenia MD konieczne byłoby przeliczenie 95% CI na SE (błąd standardowy), a następnie SE na SD; ^w referencji nie podano dokładnych liczbowych wartości zmian ocenianego parametru w poszczególnych punktach czasowych względem wartości wyjściowych; w związku z czym średnią i [95% CI] odczytano z dostępnych wykresów za pomocą programu GetData Graph Digitizer 2.26, co wiąże się z ryzykiem ich nieprecyzyjnego oszacowania; #brak możliwości odczytania wartości średniej i/lub 95% CI z wykresu ze względu na bardzo podobny przebieg zmian w grupie badanej i kontrolnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie produktu złożonego z 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu do 100 µg BDP/6 µg FF, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie odsetka dni bez stosowania leków ratunkowych, we wszystkich przedziałach okresu obserwacji, tj. pomiędzy: 1-4, 5-12, 13-26, 27-40 i 41-52 tygodniem terapii.**





**Rysunek 9.** Średni całkowity dzienny wynik objawów astmy – zmiana względem wartości wyjściowych w poszczególnych okresach czasu pomiędzy wizytami w badaniu TRIMARAN (średnia adjustowana [95% CI]). Nie odnotowano istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic pomiędzy grupami BDP/FF/G vs BDP/FF [1] (appendix).

**Tabela 22.** Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA – zmiana całkowitego dziennego wyniku objawów astmy (DASS), w poszczególnych przedziałach okresu obserwacji, względem wartości wyjściowych.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, N=575	Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF, N=574	MD [95% CI]*	Wartość p*
Zmiana dziennego wyniku objawów astmy w 1-4 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [punkty]	[1]	-0,1 [-0,12; -0,08]^	-0,09 [-0,11; -0,08]^	-0,005	>0,05
Zmiana dziennego wyniku objawów astmy w 5-12 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [punkty]	[1]	-0,16 ^#	-0,16 ^#	0,001	>0,05
Zmiana dziennego wyniku objawów astmy w 13-26 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [punkty]	[1]	-0,18 [-0,21; -0,15]^	-0,19 [-0,22; -0,16]^	0,010	>0,05
Zmiana dziennego wyniku objawów astmy w 27-40 tygodniu terapii	[1]	-0,19 [-0,22; -0,16]^	-0,22 [-0,25; -0,19]^	0,025	>0,05

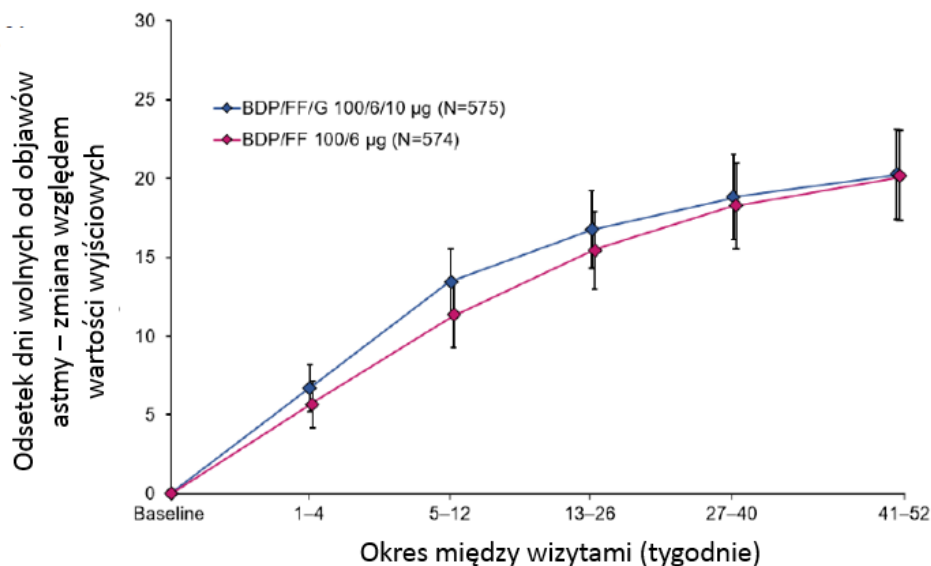
Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, N=575	Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF, N=574	MD [95% CI]*	Wartość p*
względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [punkty]					
Zmiana dziennego wyniku objawów astmy w 41-52 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [punkty]	[1]	-0,21 [-0,24; -0,17]^	-0,23 [-0,26; -0,19]^	0,021	>0,05

MD – średnia skorygowana (adjustowana) różnica. \*Wartości podane w publikacji referencyjnej - odstąpiono od przeprowadzenia własnych obliczeń ponieważ byłyby one nieprecyzyjne, z uwagi na fakt, że średnie i [95% CI] zostały odczytane z wykresu za pomocą programu graficznego GetData Graph Digitizer 2.26, a ponadto w celu obliczenia MD konieczne byłoby przeliczenie 95% CI na SE (błąd standardowy), a następnie SE na SD; ^w referencji nie podano dokładnych liczbowych wartości zmian ocenianego parametru w poszczególnych punktach czasowych względem wartości wyjściowych; w związku z czym średnią i [95% CI] odczytano z dostępnych wykresów za pomocą programu GetData Graph Digitizer 2.26, co wiąże się z ryzykiem ich nieprecyzyjnego oszacowania; #brak możliwości odczytania wartości średniej i/lub 95% CI z wykresu ze względu na bardzo podobny przebieg zmian w grupie badanej i kontrolnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie produktu złożonego z 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu do 100 µg BDP/6 µg FF, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic w zakresie dziennego wyniku (nasilenia) objawów astmy, we wszystkich przedziałach okresu obserwacji, tj. pomiędzy: 1-4, 5-12, 13-26, 27-40 i 41-52 tygodniem terapii.**



Adjustowana średnia różnica, [%]

BDP/FF/G vs BDP/FF 1 042 2 054 1 341 0 567 0 091

Liczba pacjentów, dla których dostępne były dane

BDP/FF/G 100/6/10 574 570 565 554 546  
BDP/FF 100/6 574 566 559 548 542

Rysunek 10. Odsetek dni wolnych od objawów astmy – zmiana względem wartości wyjściowych w poszczególnych okresach czasu pomiędzy wizytami w badaniu TRIMARAN (średnia adjustowana [95% CI]). Nie odnotowano istotnych statystycznie (p>0,05) różnic pomiędzy grupami BDP/FF/G vs BDP/FF [1] (appendix).

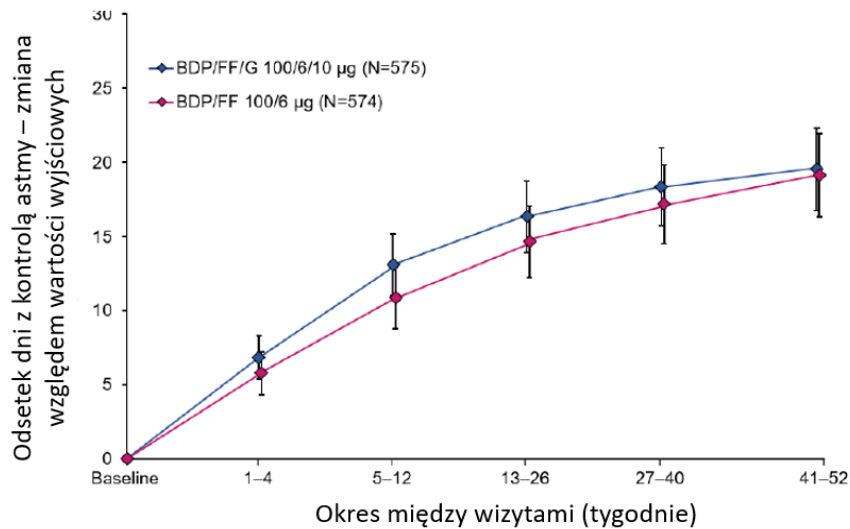
**Tabela 23. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA – zmiana odsetka dni wolnych od objawów astmy, w poszczególnych przedziałach okresu obserwacji, względem wartości wyjściowych.**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg, N=575	Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg F, N=574	MD [95% CI]*	Wartość p*
Dni wolne od objawów astmy w 1-4 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [%]	[1]	6,7 [5,2; 8,2]^	5,7 [4,2; 7,2]^	1,042	>0,05
Dni wolne od objawów astmy w 5-12 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [%]	[1]	13,4 [11,5; 15,5]^	11,3 [9,2; 13,4]^	2,054	>0,05
Dni wolne od objawów astmy w 13-26 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [%]	[1]	16,7 [14,3; 19,2]^	15,4 [12,9; 17,8]^	1,341	>0,05
Dni wolne od objawów astmy w 27-40 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [%]	[1]	18,8 [16,1; 21,5]^	18,2 [15,5; 20,9]^	0,567	>0,05
Dni wolne od objawów astmy w 41-52 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [%]	[1]	20,1 [17,4; 23,1]^	20,0 [17,2; 22,9]^	0,091	>0,05

MD – średnia skorygowana (adjustowana) różnica. \*Wartości podane w publikacji referencyjnej - odstąpiono od przeprowadzenia własnych obliczeń ponieważ byłyby one nieprecyzyjne, z uwagi na fakt, że średnie i [95% CI] zostały odczytane z wykresu za pomocą programu graficznego GetData Graph Digitizer 2.26, a ponadto w celu obliczenia MD konieczne byłoby przeliczenie 95% CI na SE (błąd standardowy), a następnie SE na SD; ^w referencji nie podano dokładnych liczbowych wartości zmian ocenianego parametru w poszczególnych punktach czasowych względem wartości wyjściowych; w związku z czym średnią i [95% CI] odczytano z dostępnych wykresów za pomocą programu GetData Graph Digitizer 2.26, co wiąże się z ryzykiem ich nieprecyzyjnego oszacowania.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie produktu złożonego z 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu do 100 µg BDP/6 µg FF, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie odsetka dni wolnych od objawów astmy, we wszystkich przedziałach okresu obserwacji, tj. pomiędzy: 1-4, 5-12, 13-26, 27-40 i 41-52 tygodniem terapii.**

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Adjustowana średnia różnica, [%]						
BDP/FF/G vs BDP/FF	1-066	2-231	1-684	1-164	0-407	
Liczba pacjentów, dla których dostępne były dane						
BDP/FF/G 100/6/10	574	570	565	554	546	
BDP/FF 100/6	574	566	559	548	542	

**Rysunek 11.** Odsetek dni z kontrolą astmy – zmiana względem wartości wyjściowych w poszczególnych okresach czasu pomiędzy wizytami w badaniu TRIMARAN (średnia adjustowana [95% CI]). Nie odnotowano istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic pomiędzy grupami BDP/FF/G vs BDP/FF [1] (appendix).

**Tabela 24.** Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA – zmiana odsetka dni z kontrolą astmy, w poszczególnych przedziałach okresu obserwacji, względem wartości wyjściowych.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, N=575	Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF, N=574	MD [95% CI]*	Wartość p*
Dni z kontrolą astmy w 1-4 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [%]	[1]	6,8 [5,8; 8,3]^	5,8 [4,2; 7,2]^	1,066	>0,05
Dni z kontrolą astmy w 5-12 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [%]	[1]	13,1 [11; 15,2]^	10,8 [8,7; 12,8]^	2,231	>0,05
Dni z kontrolą astmy w 13-26 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [%]	[1]	16,3 [13,9; 18,7]^	14,6 [12,2; 17,0]^	1,684	>0,05
Dni z kontrolą astmy w 27-40 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [%]	[1]	18,3 [15,7; 20,9]^	17,2 [14,5; 19,8]^	1,164	>0,05
Dni z kontrolą astmy w 41-52 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia	[1]	19,5 [16,7; 22,3]^	19,1 [16,2; 21,9]^	0,407	>0,05

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, N=575	Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF, N=574	MD [95% CI]*	Wartość p*
[95% CI] [%]					

MD – średnia skorygowana (adjustowana) różnica. \*Wartości podane w publikacji referencyjnej - odstąpiono od przeprowadzenia własnych obliczeń ponieważ byłyby one nieprecyzyjne, z uwagi na fakt, że średnie i [95% CI] zostały odczytane z wykresu za pomocą programu graficznego GetData Graph Digitizer 2.26, a ponadto w celu obliczenia MD konieczne byłoby przeliczenie 95% CI na SE (błąd standardowy), a następnie SE na SD; ^w referencji nie podano dokładnych liczbowych wartości zmian ocenianego parametru w poszczególnych punktach czasowych względem wartości wyjściowych; w związku z czym średnią i [95% CI] odczytano z dostępnych wykresów za pomocą programu GetData Graph Digitizer 2.26, co wiąże się z ryzykiem ich nieprecyzyjnego oszacowania.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie produktu złożonego z 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu do 100 µg BDP/6 µg FF, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic w zakresie odsetka dni z kontrolą astmy, we wszystkich przedziałach okresu obserwacji, tj. pomiędzy: 1-4, 5-12, 13-26, 27-40 i 41-52 tygodniem terapii.**

**Tabela 25. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA – zmiana wykorzystania leków ratunkowych, kontroli objawów astmy, dni wolnych od objawów astmy, dni z kontrolą astmy, względem wartości wyjściowych w tygodniach 1-26 oraz 1-52 (analiza mITT).**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, N=575	Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF, N=574	MD [95% CI]*	Wartość p*
Średnia liczba zastosowanych podań leków ratunkowych w tygodniach 1-26, zmiana względem wartości wyjściowych [podania/dobę] (95% CI)	[1]	-0,475 [-0,540; -0,410]	-0,467 [-0,532; -0,402]	-0,008 [-0,100; 0,084]	0,86
Średnia liczba zastosowanych podań leków ratunkowych w tygodniach 1-52, zmiana względem wartości wyjściowych [podania/dobę] (95% CI)	[1]	-0,533 [-0,599; -0,467]	-0,537 [-0,603; -0,471]	0,004 [-0,069; 0,097]	0,93
Odsetek dni bez konieczności stosowania leków ratunkowych w tygodniach 1-26, zmiana względem wartości wyjściowych (95% CI)	[1]	14,702 [12,656; 16,747]	14,723 [12,674; 16,772]	-0,022 [-2,918; 2,874]	0,99
Odsetek dni bez konieczności stosowania leków ratunkowych w tygodniach 1-52, zmiana względem wartości wyjściowych (95% CI)	[1]	16,377 [14,295; 18,460]	16,606 [14,519; 18,693]	-0,229 [-3,178; 2,720]	0,88
Średni całkowity wynik kontroli codziennych objawów astmy w tygodniach 1-26, zmiana względem wartości wyjściowych (95% CI)	[1]	-0,161 [-0,186; -0,136]	-0,166 [-0,191; -0,141]	0,005 [-0,030; 0,040]	0,78

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, N=575	Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF, N=574	MD [95% CI]*	Wartość p*
Średni całkowity wynik kontroli codziennych objawów astmy w tygodniach 1-52, zmiana względem wartości wyjściowych (95% CI)	[1]	-0,180 [-0,207; -0,153]	-0,194 [-0,221; -0,167]	0,014 [-0,024; 0,052]	0,47
Odsetek dni wolnych od objawów astmy w tygodniach 1-26, zmiana względem wartości wyjściowych (95% CI)	[1]	14,204 [12,141; 16,267]	12,690 [10,623; 14,757]	1,514 [-1,406; 4,435]	0,31
Odsetek dni wolnych od objawów astmy w tygodniach 1-52, zmiana względem wartości wyjściowych (95% CI)	[1]	16,647 [14,552; 19,143]	15,916 [13,615; 18,217]	0,931 [-2,320; 4,182]	0,57
Odsetek dni z kontrolą astmy w tygodniach 1-26, zmiana względem wartości wyjściowych (95% CI)	[1]	13,890 [11,863; 15,916]	12,132 [10,102; 14,162]	1,757 [-1,112; 4,626]	0,23
Odsetek dni z kontrolą astmy w tygodniach 1-52, zmiana względem wartości wyjściowych (95% CI)	[1], [10]	16,395 [14,154; 18,635]	15,109 [12,863; 17,355]	1,286 [-1,887; 4,459]	0,43

MD – średnia skorygowana (adjustowana) różnica; \*Wartości podane w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała **brak istotnych statystycznie różnic (p>0,05)** pomiędzy zastosowaniem produktu złożonego z 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu do 100 µg BDP/6 µg FF, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA w zakresie:

- dziennej liczby stosowanych podań leków ratunkowych;
- odsetka dni bez konieczności stosowania leków ratunkowych;
- całkowitego wyniku kontroli codziennych objawów astmy;
- odsetka dni wolnych od objawów astmy;
- odsetka dni z kontrolą astmy;

w tygodniach terapii 1-26 jak również 1-52.

Pozostałe punkty końcowe - pacjenci z odpowiedzią w zakresie FEV1 i ACQ-7

**Tabela 26. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA – odsetek pacjentów odpowiedzią na leczenie w zakresie FEV1 i ACQ-7 (analiza mITT).**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, N=575	Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF, N=574	OR* [95% CI] RB^ [95% CI]	Wartość p	NNT^ [95% CI]
<b>W 26 tygodniu terapii</b>						

Punkt końcowy	Ref	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, N=575	Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF, N=574	OR* [95% CI] RB^ [95% CI]	Wartość p	NNT^ [95% CI]
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie w zakresie FEV1, n (%)	[1]	309 (54%)	258 (45%)	OR=1,428 [1,131; 1,802] RB=1,20 [1,06; 1,35]	<b>0,0028*</b> <b>&lt;0,05^</b>	<b>NNT=12</b> <b>[7; 34]</b>
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie w zakresie ACQ-7, n (%)	[1]	317 (55%)	291 (51%)	OR=1,199 [0,948; 1,517] RB=1,09 [0,98; 1,21]	0,13* >0,05^	-
<b>Po 52 tygodniach terapii</b>						
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie w zakresie FEV1, n (%)	[1]	306 (53%)	278 (48%)	OR=1,213 [0,961; 1,530] RB=1,10 [0,98; 1,23]	0,10* >0,05^	-
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie w zakresie ACQ-7, n (%)	[1], [10]	350 (61%)	340 (59%)	OR=1,071 [0,843; 1,362] RB=1,03 [0,94; 1,13]	0,57* >0,05^	-

OR (ang. *Odds ratio*) – iloraz szans; RB (ang. *relative benefit*) – korzyść względna; \*wartości podane w publikacji referencyjnej; ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie produktu złożonego z 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu do 100 µg BDP/6 µg FF, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA **wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie w zakresie FEV1** po 26 tygodniach terapii.

Biorąc pod uwagę parametr NNT, wykazano, że stosowanie produktu złożonego z 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G zamiast 100 µg BDP/6 µg FF, spowoduje, że 1 pacjent na 12 chorych uzyska odpowiedź na leczenie w zakresie FEV1, w 26 tygodniu terapii.

Przeprowadzona analiza wykazała **brak istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ )** pomiędzy zastosowaniem produktu złożonego z 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu do 100 µg BDP/6 µg FF, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA w przypadku:

- prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie w zakresie FEV1 w 52 tygodniu terapii;
- prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie w zakresie ACQ-7 w 26 i 52 tygodniu terapii.

#### Analizy post-hoc

W abstrakcie [6] przeprowadzono analizę post-hoc wyników badania TRIMARAN w subpopulacji pacjentów z trwałym ograniczeniem przepływu powietrza. Spośród 1155 zrandomizowanych pacjentów, 658 (57,0%) spełniało kryteria pozwalające na stwierdzenie ograniczonego przepływu powietrza, w tym:



Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



- 331 osób w grupie badanej stosującej produkt złożony z 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G;
- 327 osób w grupie kontrolnej stosującej produkt złożony z 100 µg BDP/6 µg FF.

Zastosowanie BDP/FF/G w porównaniu z BDP/FF spowodowało zmniejszenie o 15,2% i 37,7% rocznych wskaźników odpowiednio: umiarkowanych/poważnych zaostrzeń astmy i poważnych zaostrzeń (RR [95% CI] = 0,848 [0,694, 1,036], p=0,106; 0,623 [0,430; 0,902], p=0,012), w porównaniu do redukcji tych wskaźników o 15,4% (p=0,033) i 26,3% (p=0,040) w całej badanej populacji.

Oznacza to, że u pacjentów z astmą niekontrolowaną pomimo zastosowania średnich dawek ICS+LABA wystąpienie ograniczonego przepływu powietrza, nie tylko nie wpływało na skuteczność BDP/FF/G względem BDP/FF w zakresie zmniejszenia rocznego wskaźnika umiarkowanych/poważnych zaostrzeń astmy, ale także wiązało się z większym zmniejszeniem rocznej częstości poważnych zaostrzeń.

W publikacji Singh i wsp., 2020 [14] przeprowadzono dodatkową analizę obejmującą, między innymi, wyniki badania TRIMARAN, w celu zidentyfikowania czynników, które w największy sposób wpływają na poprawę funkcji oddechowych w wyniku zastosowania terapii potrójnej (BDP/FF/G), względem podwójnej (BDP/FF).

Zmiana FEV<sub>1</sub> przed podaniem leku w stosunku do wartości wyjściowej w 26. tygodniu badania wyrażona w postaci średniej różnicy pomiędzy grupami chorych przyjmującymi BDP/FF/G i BDP/FF, z uwzględnieniem poszczególnych podgrup pacjentów, została przedstawiona w poniższej tabeli.

**Tabela 27. Zmiana FEV<sub>1</sub> przed podaniem leku w stosunku do wartości wyjściowej w 26. tygodniu badania przedstawiona w postaci średniej różnicy pomiędzy grupami przyjmującymi BDP/FF/G i BDP/FF, w poszczególnych subpopulacjach pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA [14].**

Podgrupa pacjentów wyodrębniona ze względu na:		Średnia różnica FEV <sub>1</sub> [ml]	p*
Wiek [lata]	<65	67	<0,05
	≥65	29	>0,05
Płeć	Męska	79	<0,05
	Żeńska	44	>0,05
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	<25	27	>0,05
	25-<30	81	<0,05
	≥30	51	>0,05
Palenie tytoniu	Nie	63	<0,05
	Tak - w przeszłości	48	>0,05
Zaostrzenia astmy w poprzednim roku	1	70	<0,05
	>1	10	>0,05
Odwracalność obturacji dróg oddechowych [ml]	200-400	57	<0,05
	>400	54	>0,05
Liczbę eozynofili [n/µl]	≤300	81	<0,05
	>300	17	>0,05

\*Wartości przedstawione w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, iż zastosowanie BDP/FF/G w porównaniu do BDP/FF wiąże się ze istotnie statystycznie większą ( $p < 0,05$ ) poprawą wartości FEV<sub>1</sub> przed podaniem leku w 26 tygodniu badania, w następujących subpopulacjach pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA:

- <65 roku życia;
- płci męskiej;
- z BMI 25-<30 kg/m<sup>2</sup>;
- niepalących;
- z maksymalnie jednym zaostrzeniem astmy w ciągu ostatniego roku;
- z odwracalnością obturacji 200-400 ml;
- z liczbą eozynofili  $\leq 300$  komórek/  $\mu$ l.

Przeprowadzona analiza wykazała, iż zastosowanie BDP/FF/G w porównaniu do BDP/FF wiąże się z brakiem statystycznie istotnych różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie zmian wartości FEV<sub>1</sub> przed podaniem leku w 26 tygodniu badania, w następujących subpopulacjach pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA

- >65 roku życia;
- płci żeńskiej;
- z BMI <25 i  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>;
- palących w przeszłości;
- z jednym lub więcej zaostrzeniami astmy w ciągu ostatniego roku;
- z odwracalnością obturacji wynoszącą >400 ml;
- z liczbą eozynofili >300 komórek/  $\mu$ l.

Zmiana średniej porannej wartości PEF w stosunku do wartości wyjściowej w 26. tygodniu badania wyrażona w postaci średniej różnicy pomiędzy grupami chorych przyjmującymi BDP/FF/G i BDP/FF, z uwzględnieniem poszczególnych podgrup pacjentów, została przedstawiona w poniższej tabeli.

**Tabela 28. Zmiana średniej porannej wartości PEF w 26. tygodniu badania przedstawiona w postaci średniej różnicy pomiędzy grupami przyjmującymi BDP/FF/G i BDP/FF, w poszczególnych subpopulacjach pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA [14].**

Podgrupa pacjentów wyodrębniona ze względu na:		Średnia różnica PEF [l/min]	p*
Wiek [lata]	<65	9,0	<0,05
	$\geq 65$	6,9	>0,05
Płeć	Męska	10,5	<0,05
	Żeńska	6,9	<0,05
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	<25	13,9	<0,05
	25-<30	4,9	>0,05

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Podgrupa pacjentów wyodrębniona ze względu na:	Średnia różnica PEF [l/min]	p*	
	≥30	7,7	>0,05
Palenie tytoniu	Nie	7,5	<0,05
	Tak – w przeszłości	12,2	>0,05
Zaostrzenia astmy w poprzednim roku	1	9,5	<0,05
	>1	3,2	>0,05
Odwracalność obturacji dróg oddechowych [ml]	200-400	9,3	<0,05
	>400	7,0	>0,05
Liczbę eozynofili [n/μl]	≤300	8,9	<0,05
	>300	7,7	>0,05

\*Wartości przedstawione w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, iż zastosowanie BDP/FF/G w porównaniu do BDP/FF wiąże się ze statystycznie istotnie większą ( $p < 0,05$ ) poprawą średniej porannej wartości PEF, w 26. tygodniu badania, w następujących subpopulacjach pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA:

- <65 roku życia;
- płci męskiej i żeńskiej;
- z BMI <25 kg/m<sup>2</sup>;
- niepalących;
- z maksymalnie jednym zaostrzeniem astmy w ciągu ostatniego roku;
- z odwracalnością obturacji dróg oddechowych wynoszącą 200-400 ml;
- z liczbą eozynofili ≤300 komórek/ μl.

Przeprowadzona analiza wykazała, iż zastosowanie BDP/FF/G w porównaniu do BDP/FF wiąże się z brakiem statystycznie istotnych różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie zmiany średniej porannej wartości PEF w 26 tygodniu badania, w następujących subpopulacjach pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA:

- ≥65 roku życia;
- z BMI 25-<30 i ≥30 kg/m<sup>2</sup>;
- palących w przeszłości;
- więcej niż jednym zaostrzeniem astmy w ciągu ostatniego roku;
- z odwracalnością obturacji wynoszącą >400 ml;
- z liczbą eozynofili >300 komórek/ μl.

Skorygowane współczynniki częstości występowania umiarkowanych i poważnych zaostrzeń astmy wyrażone w postaci średniej różnicy pomiędzy grupami chorych przyjmującymi BDP/FF/G i BDP/FF, z uwzględnieniem poszczególnych podgrup pacjentów, zostały przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 29. Skorygowane współczynniki częstości występowania umiarkowanych i poważnych zaostrzeń astmy przedstawione w postaci średniej różnicy pomiędzy grupami przyjmującymi BDP/FF/G i BDP/FF, w poszczególnych subpopulacjach pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA [14].**

Podgrupa pacjentów wyodrębniona ze względu na:		RR	p*
Wiek [lata]	<65	0,85	>0,05
	≥65	0,89	>0,05
Płeć	Męska	0,75	<0,05
	Żeńska	0,89	>0,05
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	<25	0,81	>0,05
	25-<30	0,92	>0,05
	≥30	0,83	>0,05
Palenie tytoniu	Nie	0,84	>0,05
	Tak – w przeszłości	0,95	>0,05
Zaostrzenia astmy w poprzednim roku	1	0,84	>0,05
	>1	0,75	>0,05
Odwracalność obturacji dróg oddechowych [ml]	200-400	0,98	>0,05
	>400	0,75	<0,05
Liczbę eozynofili [n/μl]	≤300	0,85	>0,05
	>300	0,83	>0,05

\*Wartości przedstawione w publikacji referencyjnej; RR: współczynnik częstości.

Przeprowadzona analiza wykazała, iż zastosowanie BDP/FF/G w porównaniu do BDP/FF, wiąże się ze statystycznie istotnie niższym ( $p < 0,05$ ) prawdopodobieństwem wystąpienia umiarkowanych i poważnych zaostrzeń astmy, w następujących subpopulacjach pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA:

- płci męskiej;
- z odwracalnością obturacji dróg oddechowych wynoszącą >400 ml.

Przeprowadzona analiza wykazała, iż zastosowanie BDP/FF/G w porównaniu do BDP/FF wiąże się z brakiem statystycznie istotnych różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia umiarkowanych i poważnych zaostrzeń astmy, w porównaniu do BDP/FF, w przypadku subpopulacji pacjentów:

- w wieku <65 i ≥65 roku życia;
- płci żeńskiej;
- z BMI <25, 25-<30 i ≥30 kg/m<sup>2</sup>;
- palących w przeszłości i niepalących;
- niezależnie od liczby zaostrzeń astmy w ciągu ostatniego roku (1 lub >1);
- z odwracalnością obturacji wynoszącą 200-400 ml;
- z liczbą eozynofili ≤300 i >300 komórek/ μl.

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Zmiana szczytowego FEV<sub>1</sub> w stosunku do wartości wyjściowej w 26. tygodniu badania wyrażona w postaci średniej różnicy pomiędzy grupami chorych przyjmującymi BDP/FF/G i BDP/FF, z uwzględnieniem poszczególnych podgrup pacjentów, została przedstawiona w poniższej tabeli.

**Tabela 30. Zmiana szczytowego FEV<sub>1</sub> w stosunku do wartości wyjściowej w 26. tygodniu badania przedstawiona w postaci średniej różnicy pomiędzy grupami przyjmującymi BDP/FF/G i BDP/FF, w poszczególnych subpopulacjach pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA [14].**

Podgrupa pacjentów wyodrębniona ze względu na:		Średnia różnica szczytowego FEV <sub>1</sub> [ml]	p*
Wiek [lata]	<65	98	<0,05
	≥65	33	>0,05
Płeć	Męska	96	<0,05
	Żeńska	73	<0,05
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	<25	78	>0,05
	25-<30	81	<0,05
	≥30	92	<0,05
Palenie tytoniu	Nie	96	<0,05
	Tak – w przeszłości	38	>0,05
Zaostrzenia astmy w poprzednim roku	1	105	<0,05
	>1	-9	>0,05
Odwracalność obturacji dróg oddechowych [ml]	200-400	70	<0,05
	>400	86	<0,05
Liczbę eozynofili [n/μl]	≤300	101	<0,05
	>300	58	>0,05

\*Wartości przedstawione w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, iż zastosowanie BDP/FF/G u chorych z astmą, wiąże się ze statystycznie istotnie większą ( $p < 0,05$ ) poprawą szczytowej wartości FEV<sub>1</sub> w 26 tygodniu badania, w następujących subpopulacjach pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA:

- <65 roku życia;
- płci męskiej i żeńskiej;
- z BMI 25-<30 i ≥30 kg/m<sup>2</sup>;
- niepalących;
- z maksymalnie jednym zaostrzeniem astmy w ciągu ostatniego roku;
- z odwracalnością obturacji dróg oddechowych wynoszącą 200-400 i >400 ml;
- z liczbą eozynofili ≤300 komórek/ μl.

Przeprowadzona analiza wykazała, iż zastosowanie BDP/FF/G w porównaniu do BDP/FF, wiąże się z brakiem statystycznie istotnych różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie zmian szczytowej wartości FEV<sub>1</sub> w 26

tygodniu badania, w następujących subpopulacjach pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA:

- $\geq 65$  roku życia;
- z BMI  $< 25 \text{ kg/m}^2$ ;
- palących w przeszłości;
- z więcej niż jednym zaostrzeniem astmy w ciągu ostatniego roku;
- z liczbą eozynofili  $> 300$  komórek/  $\mu\text{l}$ .

## **5.2. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ SCHEMATU GLIKOPIRONIUM + BEKLOMETAZON DIPROPIONIANU/FORMOTEROL W PORÓWNANIU DO BEKLOMETAZONU DIPROPIONIANU/FORMOTEROLU FUMARANU DWUWODNEGO W LECZENIU NIEKONTROLOWANEJ ASTMY U PACJENTÓW STOSUJĄCYCH ŚREDNIE DAWKI WZIEWNYCH GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW – badanie TRISKEL**

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki uzyskane w badaniu TRISKEL [20]-[23]. Było to badanie eksperymentalne, randomizowane podwójnie zaślepione, fazy II, przeprowadzone w układzie grup skrzyżowanych, wieloośrodkowe (44 ośrodki w 6 krajach: Polsce, Wielkiej Brytanii, Bułgarii, Niemczech, Węgrzech, Włoszech); podejście do testowanej hipotezy – *superiority*. Badanie obejmowało dorosłych pacjentów z astmą, niewystarczająco kontrolowaną pomimo terapii średnimi dawkami ICS oraz LABA, N=211.

Celem badania było ustalenie optymalnej dawki glikopironium dodanego do ICS [średnie dawki]/LABA, która następnie mogłaby być zastosowana w badaniu III fazy dla produktu Trimbow®. W ramach badania TRISKEL testowano więc analogiczne substancje czynne (beklometazon [średnie dawki], formoterol, glikopironium) jak w produkcie Trimbow®, przy czym ICS (BDP)/LABA (FF) podawano w postaci produktu złożonego, a glikopironium z osobnego inhalatora. Sposób podawania 3 wymienionych substancji czynnych z dwóch inhalatorów spełnia więc również kryteria przyjęte dla komparatora (ICS/LABA+LAMA).

Badanie opisano jedynie na podstawie abstraktu konferencyjnego i danych z rejestrów badań klinicznych.

Ogółem w badaniu, oceniano 4 schematy terapii:

- A – jedno podanie  $12,5 \mu\text{g}$  glikopironolu czyli bromku glikopironium (odpowiada  $10 \mu\text{g}$  glikopironium) 2xdobę + 1 podanie placebo 2x dobę + 2 podania BDP  $100 \mu\text{g}$  i FF  $6 \mu\text{g}$  2x dobę (BDP i FF w postaci złożonego produktu leczniczego Foster®) – całkowita dobową dawkę wynosiła więc  $25 \mu\text{g}$  glikopironolu (odpowiada  $20 \mu\text{g}$  glikopironium)+ $400 \mu\text{g}$  BDP+ $24 \mu\text{g}$  FF,

- B - jedno podanie 25 µg glikopirołanu (odpowiada 20 µg glikopironium) 2xdobę + 1 podanie placebo 2x dobę+ 2 podania BDP 100 µg i FF 6 µg 2x dobę (BDP i FF w postaci złożonego produktu leczniczego Foster®) – całkowita dobową dawkę wynosiła więc 50 µg glikopirołanu (odpowiada 40 µg glikopironium)+400 µg BDP+24 µg FF,
- C – 2 podania 25 µg glikopirołanu (odpowiada 20 µg glikopironium) 2xdobę + 2 podania BDP 100 µg i FF 6 µg 2x dobę (BDP i FF w postaci złożonego produktu leczniczego Foster®) – całkowita dobową dawkę wynosiła więc 100 µg glikopirołanu (odpowiada 80 µg glikopironium)+400 µg BDP+24 µg FF,
- D - 2 podania placebo 2x dobę+ 2 podania BDP 100 µg i FF 6 µg 2x dobę (BDP i FF w postaci złożonego produktu leczniczego Foster®) – całkowita dobową dawkę wynosiła więc 400 µg BDP+24 µg FF.

Pacjenci zostali losowo podzieleni na 4 grupy, z których każda otrzymywała 3 możliwe schematy (sekwencje) leczenia – każdy z nich stosowany był przez tydzień, a następnie, przed przestawieniem na kolejny schemat, pacjenci przechodzili 1-tygodniowy okres wymywania:

- grupa I – stosowane kolejno schematy leczenia: A-C-B, N=53,
- grupa II – stosowane kolejno schematy: B-D-C, N=53,
- grupa III – stosowane kolejno schematy: C-A-D, N=53,
- grupa IV – stosowane kolejno schematy: D-B-A, N=52.

Wszystkie leki podawane były w postaci aerozoli o bardzo małych cząstkach (*extrafine*) za pomocą pMDI. Łączny okres leczenia i obserwacji wynosił 42 dni (6 tygodni), przy czym łącznie 3 tygodnie stanowiło aktywne leczenie a pozostałe 3 tygodnie (łącznie) stanowiły okresy wymywania.

**Z badania wyekstrahowano jedynie dane odnoszące się do skuteczności i bezpieczeństwa schematu terapeutycznego odpowiadającego pod względem dobowych dawek BDP, FF i G dawkowaniu produktu leczniczego Trimbrow®, tj. wyniki dla pacjentów stosujących schemat terapeutyczny B (dobowa dawka: 400 µg BDP, 24 µg FF i 40 µg G) w porównaniu do schematu D (dobowa dawka: 400 µg BDP, 24 µg FF).**

Osoby, które nie ukończyły badania TRISKEL:

- grupa A-C-B: 2/53 (3,8%), w tym: 1 pacjent z powodu naruszenia protokołu badania, a 1 z innych przyczyn,
- grupa B-D-C: 1/53 (1,9%) z powodu naruszenia protokołu badania,
- grupa C-A-D: 4/53 (7,5%), w tym 1 pacjent z powodu naruszenia protokołu badania, 1 pacjent z innych przyczyn, 2 wycofało zgodę na udział w badaniu,
- grupa D-B-A: 3/52 (5,8%) pacjentów z powodu wycofania zgody na udział w badaniu.



Ogółem analizy przeprowadzono [dla głównego punktu końcowego] dla:

- 149 pacjentów, którzy otrzymali schemat terapii A,
- 150 pacjentów, którzy otrzymali schemat terapii B,
- 152 pacjentów, którzy otrzymali schemat terapii C,
- 152 pacjentów, którzy otrzymali schemat terapii D.

Szczegółowe dane dotyczące metodologii zidentyfikowanego badania RCT przedstawiono w Tabeli 5.

**Tabela 31. Podsumowanie metodyki badania TRISKEL [20]-[23]**

Opis metodyki badania	Badanie o akronimie TRISKEL [20]-[23]
<b>Metodyka badania</b>	Badanie eksperymentalne, fazy II, randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (44 ośrodki w 6 krajach: Polsce, Wielkiej Brytanii, Bułgarii, Niemczech, Węgrzech, Włoszech); przeprowadzone w układzie grup skrzyżowanych, podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>
<b>Populacja</b>	<p>Dorośli pacjenci z astmą, niewystarczająco kontrolowaną pomimo terapii średnimi dawkami ICS oraz LABA, N=211.</p> <p><b>Najważniejsze kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pisemna świadoma zgoda pacjenta uzyskana przed jakąkolwiek procedurą związaną z badaniem,</li> <li>- mężczyźni lub kobiety w wieku <math>\geq 18</math> lat,</li> <li>- pacjenci z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS + LABA (<math>&gt; 500-1000 \mu\text{g}</math> dziennej dawki BDP nie-<i>extrafine</i> lub równoważnej plus formoterol <math>24 \mu\text{g}</math> lub salmeterol <math>100 \mu\text{g}</math>) w stałej dawce przez co najmniej 4 tygodnie przed badaniem przesiewowym.</li> </ul> <p>Dopuszczalne średnie dzienne dawki leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- BDP nie-<i>extrafine</i> <math>&gt; 500-1000 \mu\text{g}</math>;</li> <li>- BDP <i>extrafine</i> <math>&gt; 250-500 \mu\text{g}</math>;</li> <li>- budesonid <math>&gt; 400-800 \mu\text{g}</math>;</li> <li>- cyklezonid <math>&gt; 160-320 \mu\text{g}</math>;</li> <li>- propionian flutykazonu <math>&gt; 250-500 \mu\text{g}</math>;</li> <li>- mometazon <math>\geq 400 \mu\text{g}</math>- <math>&lt; 800 \mu\text{g}</math>;</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z FEV1 przed zastosowaniem leku rozszerzającego oskrzela <math>\geq 40\%</math> i <math>&lt; 80\%</math> przewidywanej wartości należnej, po odpowiednim wypłukaniu ze środków rozszerzających oskrzela, podczas badań przesiewowych i na koniec okresu run-in;</li> <li>- pacjenci z pozytywną odpowiedzią na test odwracalności obturacji w badaniu przesiewowym w ciągu 30 minut po podaniu <math>400 \mu\text{g}</math> salbutamolu pMDI, zdefiniowaną jako <math>\Delta\text{FEV1} \geq 12\%</math> i <math>\geq 200 \text{ ml}</math> powyżej wartości początkowej.</li> </ul> <p>Uwaga: W przypadku niespełnienia progu odwracalności test można wykonać raz przed randomizacją.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z niekontrolowaną astmą potwierdzoną wynikiem w kwestionariuszu kontroli astmy (ACQ) <math>\geq 1,5</math> (kryterium należy spełnić podczas badania przesiewowego i na koniec okresu run-in).</li> <li>- pacjenci z nastawieniem do współpracy i umiejętnością prawidłowego korzystania z pMDI.</li> </ul>
<b>Grupa badana</b>	Oceniano 4 schematy terapii:
<b>Grupa kontrolna</b>	<p>A – jedno podanie <math>12,5 \mu\text{g}</math> glikopirrolanu czyli bromku glikopironium (odpowiada <math>10 \mu\text{g}</math> glikopironium) 2xdobę + 1 podanie placebo 2x dobę + 2 podania BDP <math>100 \mu\text{g}</math> i FF <math>6 \mu\text{g}</math> 2x dobę (BDP i FF w postaci złożonego produktu leczniczego Foster®) – całkowita dobową dawkę wynosiła więc <math>25 \mu\text{g}</math> glikopirrolanu (odpowiada <math>20 \mu\text{g}</math> glikopironium) + <math>400 \mu\text{g}</math> BDP + <math>24 \mu\text{g}</math> FF.</p> <p>B - jedno podanie <math>25 \mu\text{g}</math> glikopirrolanu (odpowiada <math>20 \mu\text{g}</math> glikopironium) 2xdobę + 1 podanie placebo 2x dobę + 2 podania BDP <math>100 \mu\text{g}</math> i FF <math>6 \mu\text{g}</math> 2x dobę (BDP i FF w postaci złożonego produktu leczniczego Foster®) – całkowita dobową dawkę wynosiła więc <math>50 \mu\text{g}</math> glikopirrolanu (odpowiada <math>40 \mu\text{g}</math> glikopironium) + <math>400 \mu\text{g}</math> BDP + <math>24 \mu\text{g}</math> FF.</p> <p>C – 2 podania <math>25 \mu\text{g}</math> glikopirrolanu (odpowiada <math>20 \mu\text{g}</math> glikopironium) 2xdobę + 2 podania BDP <math>100 \mu\text{g}</math> i FF <math>6 \mu\text{g}</math> 2x dobę (BDP i FF w postaci złożonego produktu leczniczego Foster®) – całkowita dobową dawkę wynosiła więc <math>100 \mu\text{g}</math> glikopirrolanu (odpowiada <math>80 \mu\text{g}</math> glikopironium) + <math>400 \mu\text{g}</math> BDP + <math>24 \mu\text{g}</math> FF.</p>

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Opis metodyki badania	Badanie o akronimie TRISKEL [20]-[23]
	<p>D - 2 podania placebo 2x dobę+ 2 podania BDP 100 µg i FF 6 µg 2x dobę (BDP i FF w postaci złożonego produktu leczniczego Foster®) – całkowita dobową dawkę wynosiła więc 400 µg BDP+24 µg FF.</p> <p>Pacjenci zostali podzieleni na 4 grupy, z których każda otrzymywała 3 możliwe schematy (sekwencje) leczenia – każdy z nich stosowany był przez tydzień, a następnie, przed przestawieniem na kolejny schemat pacjenci przechodzili 1-tygodniowy okres wymywania.</p> <p>Ogółem pacjentów przydzielono do grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- grupa I – stosowane kolejno schematy leczenia: A-C-B, N=53;</li> <li>- grupa II – stosowane kolejno schematy: B-D-C, N=53;</li> <li>- grupa III – stosowane kolejno schematy: C-A-D, N=53;</li> <li>- grupa IV – stosowane kolejno schematy: D-B-A, N=52.</li> </ul> <p>Wszystkie leki podawane były w postaci aerozoli o bardzo małych cząstkach (<i>extrafine</i>) za pomocą pMDI.</p>
<b>Leczenie ratunkowe</b>	Brak danych.
<b>Okres leczenia/obserwacji</b>	42 dni (6 tygodni), przy czym łącznie 3 tygodnie stanowiło aktywne leczenie a pozostałe 3 tygodnie (łącznie) stanowiły okresy wymywania.
<b>Pomiary dokonywane w czasie badania</b>	Pomiarów dokonywano w dniach 1, 14 i 42
<b>Oceniane punkty końcowe wraz z definicjami</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana piku FEV1 w 1 dniu;</li> <li>- pole powierzchni pod krzywą dla FEV<sub>1</sub> pomiędzy 0 a 12 godziną po zastosowaniu terapii (AUC<sub>0-12</sub>) dnia 1.;</li> <li>- zmiana FEV1% w każdym punkcie czasowym po zastosowaniu leku w dniu 1.;</li> <li>- zmiana FEV1 po 2 godzinach po zastosowaniu leku w dniu 14 i 42.;</li> <li>- wartość FEV1 2 godziny po zastosowaniu leku w dniu 14.;</li> <li>- zmiana FEV1 2 godziny po zastosowaniu leku w dniu 14.;</li> <li>- średni poranny i wieczorny PEF;</li> <li>- zmiany w FVC przed zastosowaniem leku w dniu 14. i 42.;</li> <li>- zmiana FVC w każdym punkcie czasowym w dniu 1. i 42.;</li> <li>- zmiana FVC 2 godziny po zastosowaniu leku w dniu 14. i 42.;</li> <li>- średnie dzienne objawy astmy w nocy I za dnia;</li> <li>- odsetek dni z kontrolą astmy;</li> <li>- średnie wykorzystanie leków ratunkowych (podania/dobę);</li> <li>- średnie wykorzystanie leków ratunkowych (razy/dobę);</li> <li>- zmiana wyniku w kwestionariuszu ACQ w 42 dniu;</li> <li>- ocena profilu bezpieczeństwa.</li> </ul>
<b>Zastosowane metody statystyczne</b>	Brak danych.
<b>Sposób raportowania wyników dla punktów końcowych – metody analizy danych</b>	<p>Analizę danych z zakresu skuteczności przeprowadzono z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisaną terapii i dla których dostępny był co najmniej jeden wynik oceny skuteczności po ocenie wyjściowej (po <i>baseline</i>) – Autorzy badania deklarują, że była to ocena zgodna z intencją leczenia (ITT), jednakże ze względu na konieczność spełnienia przez pacjentów dwóch warunków umożliwiających włączenie do analizy, Autorzy analizy klinicznej uznali, że opis ten bardziej odpowiada definicji zmodyfikowanej analizy zgodnej z intencją leczenia (mITT).</p> <p>Analizę danych z zakresu bezpieczeństwa przeprowadzono z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisaną terapii, co odpowiada analizie ITT.</p>

ICS: wziewny glikokortykosteroid; LABA: długo działający b2-agonista; IgE: immunoglobulina E; FVC: natężona pojemność życiowa; FEV1: natężona objętość wydechu pierwszosekundowa. ACQ – Kwestionariusz Kontroli Objawów Astmy.

Ocena funkcji oddechowych

**Tabela 32. Skuteczność beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego + glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA – (analiza ITT) [22].**

Punkt końcowy	Grupa badana – schemat B 100 µg BDP/6 µg FF+ glikopironium (dawka dobowa: 400 µg BDP/24 µg FF + 40 µg glikopironium), N=156	Grupa kontrolna – schemat D 100 µg BDP/6 µg FF (dawka dobowa 400 µg BDP/24 µg FF), N=153	MD [95% CI]*/wMD [95% CI]#	Wartość P
AUC 0-12 godzin dla FEV1 znormalizowane w czasie (ang. <i>normalised by time</i> ) w dniu 42, średnia arytmetyczna (SD) [I]^	2,332 (0,752) N=150	2,296 (0,692) N=152	0,084 [0,047; 0,121]*	<b>&lt;0,001*</b>
Zmiana szczytowego FEV1 w 42 dniu, względem wartości wyjściowych, średnia arytmetyczna (SD) [I]	0,463 (0,327) N=152	0,396 (0,300) N=152	0,091 [0,054; 0,128]*	<b>&lt;0,001*</b>
AUC 0-3 godzin dla FEV1 znormalizowane w czasie (ang. <i>normalised by time</i> ) w dniu 1, średnia arytmetyczna (SD) [I]^	2,366 (0,758) N=153	2,364 (0,717) N=152	0,049 [0,019; 0,079]*	<b>0,001*</b>
AUC 0-3 godzin dla FEV1 znormalizowane w czasie (ang. <i>normalised by time</i> ) w dniu 42, średnia arytmetyczna (SD) [I]^	2,415 (0,764) N=152	2,367 (0,703) N=152	0,092 [0,06; 0,124]*	<b>&lt;0,001*</b>
Zmiana FEV1 przed podaniem leku w dniu 14, względem wartości wyjściowych, średnia arytmetyczna (SD) [I]	0,103 (0,281) N=155	0,08 (0,25) N=152	0,053 [0,01; 0,096]*	<b>0,016*</b>
Zmiana FEV1 przed podaniem leku w dniu 42, względem wartości wyjściowych, średnia arytmetyczna (SD) [I]	0,087 (0,299) N=153	0,067 (0,273) N=152	0,06 [0,018; 0,102]*	<b>0,005*</b>
Zmiana FEV1 12 godzin po podaniu leku w dniu 1, względem wartości wyjściowych, średnia arytmetyczna (SD) [I]	0,137 (0,262) N=153	0,127 (0,273) N=149	0,033 [- 0,005; 0,072]*	0,089*
Zmiana FEV1 12 godzin po podaniu leku w dniu 42, względem wartości wyjściowych, średnia arytmetyczna (SD) [I]	0,143 (0,297) N=150	0,109 (0,28) N=152	0,05 [0,013; 0,087]*	<b>0,008*</b>
Zmiana szczytowego FEV1 w dniu 1, względem wartości wyjściowych, średnia arytmetyczna (SD) [I]	0,441 (0,278) N=153	0,408 (0,252) N=153	0,045 [0,01; 0,081]*	<b>0,012*</b>
AUC 0-12 godzin dla FEV1 znormalizowane w czasie (ang. <i>normalised by time</i> ) w dniu 1,	2,313 (0,754) N=152	2,329 (0,708) N=148	0,052 [0,021; 0,083]*	<b>0,001*</b>

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Grupa badana – schemat B 100 µg BDP/6 µg FF+ glikopironium (dawka dobowa: 400 µg BDP/24 µg FF + 40 µg glikopironium), N=156	Grupa kontrolna – schemat D 100 µg BDP/6 µg FF (dawka dobowa 400 µg BDP/24 µg FF), N=153	MD [95% CI]*/wMD [95% CI]#	Wartość p
średnia arytmetyczna (SD) [I]^				
FEV1% w każdym punkcie czasowym po podaniu leku w dniu 1 i średnia zmiana względem wartości wyjściowych, średnia arytmetyczna (SD) [%]	4,3 (8,7) N=153	3,6 (8,3) N=149	WMD=0,7 [- 1,22; 2,62]#	>0,05#
FEV1% w 2 godziny po podaniu leku w dniu 14 i średnia zmiana względem wartości wyjściowych, średnia arytmetyczna (SD) [%]	11,7 (9,9) N=155	9,2 (9,5) N=152	WMD=2,5 [0,33; 4,67]#	<b>&lt;0,05#</b>
FEV1% w każdym punkcie czasowym po podaniu leku w dniu 42 i średnia zmiana względem wartości wyjściowych, średnia arytmetyczna (SD) [%]	4,5 (9,5) N=150	3,4 (8,7) N=152	WMD=1,1 [- 0,95; 3,15]#	>0,05#
Średni dzienny poranny PEF, średnia arytmetyczna (SD) [l/min.]^	339,41 (111,42) N=153	339,89 (108,66) N=151	11,12 [6,6; 15,64]*	<b>&lt;0,001*</b>
Średni dzienny wieczorny PEF, średnia arytmetyczna (SD) [l/min.]^	351,65 (111,36) N=153	348,02 (105,52) N=152	14,22 [9,72; 18,72]*	<b>&lt;0,001*</b>
Zmiana FVC przed zastosowaniem leku w dniu 14, względem wartości wyjściowych, średnia arytmetyczna (SD) [l]	0,149 (0,372) N=155	0,081 (0,282) N=152	0,076 [0,018; 0,133]*	<b>0,01*</b>
Zmiana FVC przed zastosowaniem leku w dniu 42, względem wartości wyjściowych, średnia arytmetyczna (SD) [l]	0,109 (0,378) N=153	0,051 (0,327) N=152	0,052 [0,001; 0,102]*	<b>0,046*</b>
Zmiana szczytowego FVC w dniu 1, względem wartości wyjściowych, średnia arytmetyczna (SD) [l]	0,433 (0,334) N=153	0,388 (0,258) N=153	0,014 [- 0,028; 0,056]*	0,502*
Zmiana szczytowego FVC w dniu 42, względem wartości wyjściowych, średnia arytmetyczna (SD) [l]	0,456 (0,422) N=152	0,373 (0,35) N=152	0,047 [0,001; 0,092]*	<b>0,043*</b>
Zmiana FVC po zastosowaniu leku w każdym punkcie czasowym w dniu 1, zmiana względem wartości wyjściowych,	0,086 (0,348) N=153	0,075 (0,321) N=149	WMD=0,011 [-0,06; 0,09]#	>0,05#

Punkt końcowy	Grupa badana – schemat B 100 µg BDP/6 µg FF+ glikopironium (dawka dobowa: 400 µg BDP/24 µg FF + 40 µg glikopironium), N=156	Grupa kontrolna – schemat D 100 µg BDP/6 µg FF (dawka dobowa 400 µg BDP/24 µg FF), N=153	MD [95% CI]*/wMD [95% CI]#	Wartość p
średnia arytmetyczna (SD) [I]				
Zmiana FVC 2 godziny po zastosowaniu leku w dniu 14, zmiana względem wartości wyjściowych, średnia arytmetyczna (SD) [I]	0,318 (0,407) N=155	0,225 (0,308) N=152	WMD=0,093 [0,01; 0,17]#	<b>&lt;0,05#</b>
Zmiana FVC po zastosowaniu leku w każdym punkcie czasowym w dniu 42, zmiana względem wartości wyjściowych, średnia arytmetyczna (SD) [I]	0,088 (0,395) N=150	0,034 (0,347) N=152	WMD=0,054 [-0,03; 0,14]#	>0,05#

MD – średnia skorygowana (adjustowana) różnica obliczana w referencji (metodą ANCOVA); WMD – średnia ważona różnica, obliczana przez Autorów analizy w sytuacji, gdy w referencji nie podano wartości MD; FEV1 – natężona objętość wydechuowa pierwszosekundowa. PEF – szczytowy przepływ wydechowowy; FVC – natężona pojemność życiowa płuc; \*Wartości podane w publikacji referencyjnej, ^dane dotyczą najprawdopodobniej wartości końcowych (nie sprecyzowano w referencji); #wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie produktu złożonego z 100 µg BDP/6 µg FF (2 podania 2x dobę) wraz z 20 µg G (2x dobę) w porównaniu do 100 µg BDP/6 µg FF (2 podania 2x dobę), w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA **wiąże się z istotnym statystycznie (p<0,05):**

- zwiększeniem AUC 0-12 godzin dla FEV1 znormalizowanego w czasie (ang. *normalised by time*) w dniu 42;
- zwiększeniem szczytowego FEV1 w 42 dniu;
- zwiększeniem AUC 0-3 godzin dla FEV1 znormalizowanego w czasie (ang. *normalised by time*) w dniu 1;
- zwiększeniem AUC 0-3 godzin dla FEV1 znormalizowanego w czasie (ang. *normalised by time*) w dniu 42;
- zwiększeniem FEV1 przed podaniem leku w dniu 14;
- zwiększeniem FEV1 przed podaniem leku w dniu 42;
- zwiększeniem FEV1% 2 godziny po podaniu leku w dniu 14;
- zwiększeniem FEV1 12 godzin po podaniu leku w dniu 42;
- zwiększeniem szczytowego FEV1 w dniu 1;
- zwiększeniem szczytowego FEV1 w dniu 1;
- zwiększeniem AUC 0-12 godzin dla FEV1 znormalizowanego w czasie (ang. *normalised by time*) w dniu 1;
- zwiększeniem dziennego porannego PEF;

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



- zwiększeniem dziennego wieczornego PEF;
- zwiększeniem FVC przed zastosowaniem leku w dniu 14;
- zwiększeniem FVC po zastosowaniu leku w dniu 14;
- zwiększeniem FVC przed zastosowaniem leku w dniu 42;
- zwiększeniem szczytowego FVC w dniu 42.

Przeprowadzona analiza **nie wykazała istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ )** pomiędzy zastosowaniem produktu złożonego z 100 µg BDP/6 µg FF (2 podania 2x dobę) wraz z 20 µg G (2x dobę) w porównaniu do 100 µg BDP/6 µg FF (2 podania 2x dobę), w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA w zakresie zmiany:

- FEV1 12 godzin po podaniu leku w dniu 1;
- szczytowego FVC w dniu 1;
- uśrednionego FEV1% po podaniu leku w dniu 1;
- uśrednionego FEV1% po podaniu leku w dniu 42;
- uśrednionego FVC po podaniu leku w dniu 1;
- uśrednionego FVC po podaniu leku w dniu 42.

#### Nasilenie objawów astmy i poziom aktywności choroby

**Tabela 33. Skuteczność beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego + glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA – (analiza ITT) [22].**

Punkt końcowy	Grupa badana – schemat B 100 µg BDP/6 µg FF+ glikopironium (dawka dobowa: 400 µg BDP/24 µg FF + 40 µg glikopironium), N=156	Grupa kontrolna – schemat D 100 µg BDP/6 µg FF (dawka dobowa 400 µg BDP/24 µg FF), N=153	MD [95% CI]*	Wartość p*
Średnie całkowite nasilenie codziennych nocnych objawów astmy, średnia arytmetyczna (SD)	1,998 (1,896) N=154	1,974 (1,943) N=151	-0,031 [-0,181; 0,118]	0,682
Średnie całkowite nasilenie dziennych objawów astmy za dnia, średnia arytmetyczna (SD)	2,3 (1,905) N=153	2,215 (1,908) N=152	0,021 [-0,134; 0,176]	0,792
Odsetek dni z kontrolą astmy, średnia (SD) [%]	27,3 (34,5) N=154	26,6 (34,2) N=152	1,3 [-2,3; 4,8]	0,484
Średnie wykorzystanie leków ratunkowych, średnia arytmetyczna (SD) [liczba poszczególnych podań-inhalacji [ang. puffs]/dobę]	0,8 (1,3) N=154	0,8 (1,5) N=152	0 [-0,1; 0,01]	0,883

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.

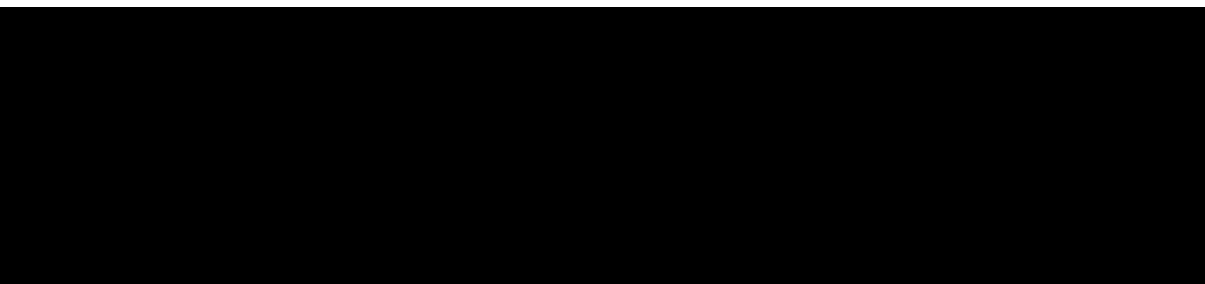


Punkt końcowy	Grupa badana – schemat B 100 µg BDP/6 µg FF+ glikopironium (dawka dobowa: 400 µg BDP/24 µg FF + 40 µg glikopironium), N=156	Grupa kontrolna – schemat D 100 µg BDP/6 µg FF (dawka dobowa 400 µg BDP/24 µg FF), N=153	MD [95% CI]*	Wartość p*
Średnie wykorzystanie leków ratunkowych, średnia arytmetyczna (SD) [liczba podań/dobę]	0,6 (0,9) N=154	0,6 (0,9) N=152	0 [-0,1; 0,01]	0,744
Zmiana całkowitego wyniku w kwestionariuszu ACQ-7 w dniu 42, względem wartości wyjściowych, średnia arytmetyczna (SD)	-0,246 (0,689) N=153	-0,193 (0,552) N=152	-0,029 [- 0,132; 0,074]	0,8583

ACQ-7 – Kwestionariusz Kontroli Astmy; MD – średnia skorygowana (adjustowana) różnica; FVC – natężona pojemność życiowa płuc; \*Wartości podane w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza **nie wykazała istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ )** pomiędzy zastosowaniem produktu złożonego z 100 µg BDP/6 µg FF (2 podania 2x dobę) wraz z 20 µg G (2x dobę) w porównaniu do 100 µg BDP/6 µg FF (2 podania 2x dobę), w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA w zakresie zmiany:

- całkowitego nasilenia codziennych nocnych objawów astmy;
- całkowitego nasilenia codziennych objawów astmy za dnia;
- odsetka dni z kontrolą astmy;
- średniego wykorzystania leków ratunkowych
- całkowitego wyniku w kwestionariuszu ACQ-7 w dniu 42.





Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Large redacted text block]

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	

	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[REDACTED]

[REDACTED]

---

<sup>7</sup> Dawki obliczone w NMA nie są zgodne z publikacją pełnotekstową do badania TRIMARAN [1] jak i CHPL Trimbow [28], w przypadku którego rejestracja miała miejsce na bazie wyników badania TRIMARAN.

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

№	Imię i nazwisko	Sex	Wiek	Waga	Wzrost	Wzrost	Wzrost
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



№	Wzrost	Waga	Wiek	Sex	Wzrost	Waga	Wiek	Sex
1	170	70	45	M	170	70	45	M
2	170	70	45	M	170	70	45	M
3	170	70	45	M	170	70	45	M
4	170	70	45	M	170	70	45	M
5	170	70	45	M	170	70	45	M
6	170	70	45	M	170	70	45	M
7	170	70	45	M	170	70	45	M
8	170	70	45	M	170	70	45	M
9	170	70	45	M	170	70	45	M
10	170	70	45	M	170	70	45	M
11	170	70	45	M	170	70	45	M
12	170	70	45	M	170	70	45	M
13	170	70	45	M	170	70	45	M
14	170	70	45	M	170	70	45	M
15	170	70	45	M	170	70	45	M
16	170	70	45	M	170	70	45	M
17	170	70	45	M	170	70	45	M
18	170	70	45	M	170	70	45	M
19	170	70	45	M	170	70	45	M
20	170	70	45	M	170	70	45	M
21	170	70	45	M	170	70	45	M
22	170	70	45	M	170	70	45	M
23	170	70	45	M	170	70	45	M
24	170	70	45	M	170	70	45	M
25	170	70	45	M	170	70	45	M
26	170	70	45	M	170	70	45	M
27	170	70	45	M	170	70	45	M
28	170	70	45	M	170	70	45	M
29	170	70	45	M	170	70	45	M
30	170	70	45	M	170	70	45	M
31	170	70	45	M	170	70	45	M
32	170	70	45	M	170	70	45	M
33	170	70	45	M	170	70	45	M
34	170	70	45	M	170	70	45	M
35	170	70	45	M	170	70	45	M
36	170	70	45	M	170	70	45	M
37	170	70	45	M	170	70	45	M
38	170	70	45	M	170	70	45	M
39	170	70	45	M	170	70	45	M
40	170	70	45	M	170	70	45	M
41	170	70	45	M	170	70	45	M
42	170	70	45	M	170	70	45	M
43	170	70	45	M	170	70	45	M
44	170	70	45	M	170	70	45	M
45	170	70	45	M	170	70	45	M
46	170	70	45	M	170	70	45	M
47	170	70	45	M	170	70	45	M
48	170	70	45	M	170	70	45	M
49	170	70	45	M	170	70	45	M
50	170	70	45	M	170	70	45	M
51	170	70	45	M	170	70	45	M
52	170	70	45	M	170	70	45	M
53	170	70	45	M	170	70	45	M
54	170	70	45	M	170	70	45	M
55	170	70	45	M	170	70	45	M
56	170	70	45	M	170	70	45	M
57	170	70	45	M	170	70	45	M
58	170	70	45	M	170	70	45	M
59	170	70	45	M	170	70	45	M
60	170	70	45	M	170	70	45	M
61	170	70	45	M	170	70	45	M
62	170	70	45	M	170	70	45	M
63	170	70	45	M	170	70	45	M
64	170	70	45	M	170	70	45	M
65	170	70	45	M	170	70	45	M
66	170	70	45	M	170	70	45	M
67	170	70	45	M	170	70	45	M
68	170	70	45	M	170	70	45	M
69	170	70	45	M	170	70	45	M
70	170	70	45	M	170	70	45	M
71	170	70	45	M	170	70	45	M
72	170	70	45	M	170	70	45	M
73	170	70	45	M	170	70	45	M
74	170	70	45	M	170	70	45	M
75	170	70	45	M	170	70	45	M
76	170	70	45	M	170	70	45	M
77	170	70	45	M	170	70	45	M
78	170	70	45	M	170	70	45	M
79	170	70	45	M	170	70	45	M
80	170	70	45	M	170	70	45	M
81	170	70	45	M	170	70	45	M
82	170	70	45	M	170	70	45	M
83	170	70	45	M	170	70	45	M
84	170	70	45	M	170	70	45	M
85	170	70	45	M	170	70	45	M
86	170	70	45	M	170	70	45	M
87	170	70	45	M	170	70	45	M
88	170	70	45	M	170	70	45	M
89	170	70	45	M	170	70	45	M
90	170	70	45	M	170	70	45	M
91	170	70	45	M	170	70	45	M
92	170	70	45	M	170	70	45	M
93	170	70	45	M	170	70	45	M
94	170	70	45	M	170	70	45	M
95	170	70	45	M	170	70	45	M
96	170	70	45	M	170	70	45	M
97	170	70	45	M	170	70	45	M
98	170	70	45	M	170	70	45	M
99	170	70	45	M	170	70	45	M
100	170	70	45	M	170	70	45	M

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

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted content]

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]



Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

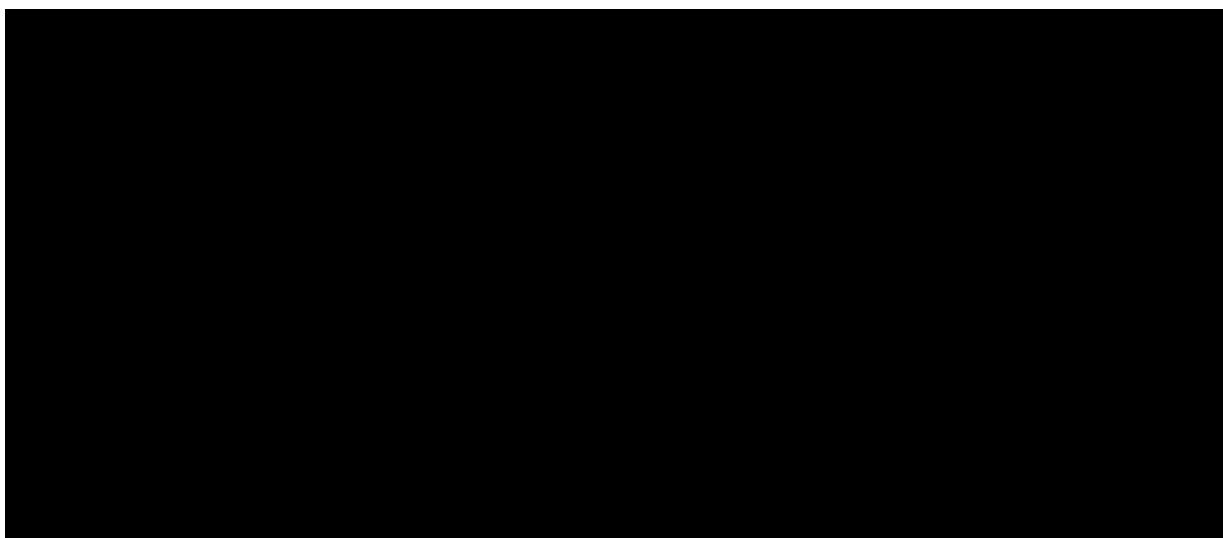
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]



#### **5.4. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ SCHEMATÓW ICS/LABA W POŁĄCZENIU Z TIOTROPIUM LUB MONTELUKASTEM W PORÓWNANIU DO ICS/LABA W LECZENIU NIEKONTROLOWANEJ ASTMY U PACJENTÓW STOSUJĄCYCH ŚREDNIE DAWKI WZIEWNYCH GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW**

Z uwagi, iż nie zidentyfikowano żadnych wiarygodnych badań z randomizacją lub badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną bezpośrednio porównujących zastosowanie analizowanej interwencji z tiotropium lub montelukastem przeprowadzono dodatkowe przeszukanie baz danych w celu odnalezienia randomizowanych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego (jednocześnie weryfikując poprawność przeszukania baz w NMA [27]) z wykorzystaniem wspólnego komparatora lub jedynie zestawienia wyników.

W przeszukaniu tym zidentyfikowano 3 badania:

- Hoshino i wsp., 2019 [17] obejmujące porównanie ICS/LABA vs ICS/LABA + tiotropium (5 µg raz dziennie) vs ICS/LABA + montelukast (10 mg, raz dziennie),

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



- Hoshino i wsp., 2016 [18] obejmujące porównanie ICS/LABA vs ICS/LABA + tiotropium (5 µg, raz dziennie),
- Snowise i wsp., 2013 [19] obejmujące porównanie ICS/LABA vs ICS/LABA + GSK2190915 300 mg/dobę vs ICS/LABA + montelukast (10 mg raz dziennie) vs ICS/LABA + placebo.

Z uwagi na to, że w dwóch badaniach analizowano dodanie tiotropium do ICS/LABA a w dwóch kolejnych dodanie montelukastu do ICS/LABA, przeanalizowano możliwość przeprowadzenia meta-analizy wyników badań Hoshino i wsp. 2019 [17] oraz Hoshino i wsp. 2016 [18], jak również możliwość przeprowadzenia meta-analizy wyników badań Hoshino i wsp. 2019 [17] oraz Snowise i wsp. 2013 [19].

Rozważono także możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego analizowanej interwencji vs tiotropium stosowane wraz z ICS (średnie dawki) i LABA, z uwzględnieniem wspólnego komparatora tj. ICS (średnie dawki)/LABA dla:

- badania TRIMARAN [1]-[16] i badania Hoshino i wsp. 2019 [17],
- badania TRIMARAN [1]-[16] i badania Hoshino i wsp. 2016 [18].

Oceniono również możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego analizowanej interwencji vs montelukast stosowany wraz z ICS (średnie dawki) i LABA, z uwzględnieniem wspólnego komparatora tj. ICS (średnie dawki)/LABA dla:

- badania TRIMARAN [1]-[16] i Hoshino i wsp. 2019 [17],
- badania TRIMARAN [1]-[16] i badania Snowise i wsp. 2013 [19].

Jednak z uwagi na istotne niezgodności w zakresie analizowanych badań uznano, iż przeprowadzenie meta-analizy, jak i porównania pośredniego jest niewskazane. Niemniej jednak, zdecydowano się na przedstawienie odrębnych wyników ww badań, ponieważ stanowiły one jedyne dostępne badania z najwyższego poziomu wiarygodności, dotyczące zastosowania komparatorów w bardzo zbliżonej do wnioskowanej populacji pacjentów, zawierające porównanie z ICS (średnie dawki)+LABA.

Szczegółowe wyniki analizy możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego oraz meta-analizy przedstawiono w aneksie do niniejszej analizy, odpowiednio w rozdziałach 14.14 i 14.13.

#### **5.4.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ SCHEMATU ICS/LABA W POŁĄCZENIU Z TIOTROPIUM LUB MONTELUKASTEM W PORÓWNANIU DO ICS/LABA W LECZENIU NIEKONTROLOWANEJ ASTMY U PACJENTÓW STOSUJĄCYCH ŚREDNIE DAWKI WZIEWNYCH GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW – badanie Hoshino i wsp. 2019**

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki uzyskane w badaniu Hoshino i wsp., 2019 [17]. Było to badanie eksperymentalne, randomizowane (pseudo-randomizacja blokowa; rozmiar bloku = 6), prawdopodobnie jednośrodkowe, otwarte, w populacji pacjentów ambulatoryjnych z udokumentowaną historią astmy trwającą dłużej niż 3 miesiące, z obecnymi objawami choroby na etapie odbywania wizyty skriningowej pomimo stosowania ICS [średnie dawki] /LABA.

Podczas 4-tygodniowego okresu wstępnego wszystkim pacjentom podawano budesonid / formoterol w dawce 160 / 4,5 µg, 2 inhalacje dwa razy dziennie (stanowi to średnią dobową dawkę ICS).

Pod koniec okresu wstępnego do opisanego powyżej schematu leczenia dodawano:

- grupa badana:
  - ramię 1: doustny montelukast w dawce 10 mg, raz dziennie,
  - ramię 2: wziewne tiotropium w dawce 5 µg raz dziennie,
- grupa kontrolna: brak dodatkowego leku (chorzy stosowali podawany w fazie wstępnej budesonid / formoterol).

W ramach leczenia doraźnego zastosowano krótko działającego beta 2-agonistę.

Okres leczenia wynosił 48 tygodni (+ 4 tygodnie leczenia schematem ICS/LABA w fazie wstępnej).

Okres obserwacji wynosił 56 tygodni, przy czym po badaniu skriningowym, przeprowadzonym przed 4-tygodniowym okresem wstępnym, kolejne wizyty kliniczne, podczas 48-tygodniowego okresu leczenia, planowano co 4 tygodnie.

W publikacji brak jest danych odnoszących się do utraty pacjentów z badania. **Podano jedynie, iż zrandomizowano 102 chorych, podczas gdy badanie ukończyło 87 z nich [17]. Ponadto nie podano, ilu pacjentów zostało uwzględnionych w analizie danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa.**

Szczegółowe dane dotyczące metodologii zidentyfikowanego badania przedstawiono w Tabeli 42.

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



**Tabela 42. Podsumowanie metodyki badania Hoshino i wsp., 2019 [17].**

Opis metodyki badania	Badanie Hoshino i wsp., 2019 [17]
<b>Metodyka badania</b>	Badanie eksperymentalne, randomizowane (pseudo-randomizacja blokowa; rozmiar bloku = 6), prawdopodobnie jednośrodkowe, otwarte ( <i>superiority</i> z uwagi na porównanie dodania trzeciego kontrolera do schematu ICS/LABA).
<b>Populacja</b>	Pacjenci ambulatoryjni z udokumentowaną historią astmy trwającą dłużej niż 3 miesiące, z obecnymi objawami choroby na etapie odbywania wizyty screeningowej (N=102)  <u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - pisemna zgoda pacjenta. - dorośli, - udokumentowana historia astmy (>3 miesiące), - astma objawowa w czasie badania screeningowego, - astma rozpoznana na podstawie wyraźnej historii istotnych objawów i udokumentowanej odwracalnej niedrożności dróg oddechowych (> 12% FEV <sub>1</sub> po inhalacji krótko działającego b2-agonisty), - terapia podtrzymująca ICS/+LABA przez 4 lub więcej tygodni przed badaniem screeningowym, - FEV <sub>1</sub> > 60% przewidywanej wartości normalnej, - pacjenci niepalący lub byli palacze <5 paczko-lat, którzy zaprzestali palenia co najmniej 1 rok przed włączeniem do badania.
<b>Faza run-in</b>	Budezonid / formoterol w dawce 160 / 4,5 µg, 2 inhalacje dwa razy dziennie
<b>Grupa badana</b>	Budezonid / formoterol w dawce 160 / 4,5 µg, 2 inhalacje dwa razy dziennie w połączeniu z: -- ramię 1: doustnym montelukastem w dawce 10 mg, raz dziennie; -- ramię 2: wziewnym tiotropium w dawce 5 µg raz dziennie.
<b>Grupa kontrolna</b>	Budezonid / formoterol w dawce 160 / 4,5 µg, 2 inhalacje dwa razy dziennie.
<b>Leczenie ratunkowe</b>	Dopuszczone było stosowanie krótko działającego beta2-mimetyku.
<b>Okres leczenia/obserwacji</b>	<u>Faza run-in:</u> 4 tygodnie <u>Faza randomizowana:</u> 48 tygodni.
<b>Pomiary dokonywane w czasie badania</b>	Po badaniu skringingowym, przeprowadzonym przed 4-tygodniowym okresem wstępnym, kolejne wizyty kliniczne, podczas 48-tygodniowego okresu leczenia, planowano co 4 tygodnie.  Spirometrię, pomiar FeNO, badanie tomografią komputerową, badania krwi, ocenę częstości zaostrzeń oraz ocenę jakości życia za pomocą kwestionariusza ankiety wykonano w okresie wstępnym oraz w 48. tygodniu.
<b>Oceniane punkty końcowe wraz z definicjami</b>	- ocena funkcji oddechowych (spirometria); określano parametry FVC i FEV <sub>1</sub> , - pomiar FeNO, - tomografia komputerowa (TK) wykorzystana w celu oceny powierzchni luminalnej, całkowitej powierzchni dróg oddechowych, powierzchni ściany, bezwzględnej grubości ściany i procentu powierzchni ściany prawego oskrzela segmentowego; pomiary normalizowano do powierzchni ciała pacjenta, - liczba eozynofili we krwi (hemocytometria), - całkowite i specyficzne dla alergenu poziomy immunoglobuliny E (IgE) w surowicy (test immunoenzymatyczny z radioalergosorbentem fluoroenzymów; pacjenci, którzy mieli co najmniej jedno przeciwciało IgE swoiste dla alergenu, byli uważani za atopowych), - ocena częstości zaostrzeń astmy, definiowanych jako obecność co najmniej jednego z następujących zdarzeń: doustne leczenie kortykosteroidami, nieplanowana wizyta w gabinecie lekarskim lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia astmy; - ocena jakości życia z zastosowaniem kwestionariusza <i>Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)</i> , - profil bezpieczeństwa
<b>Zastosowane metody statystyczne</b>	Dane przedstawiono jako średnią (odchylenie standardowe [SD]) lub medianę (rozstęp międzykwartyłowy [IQR]). Do porównania zmiennych przed i po leczeniu zastosowano sparowane testy t lub test Wilcoxa dla par obserwacji. Porównania między dwiema grupami przeprowadzono przy użyciu niesparowanych testów t. Porównania wielu grup przeprowadzono za pomocą analizy wariancji (ANOVA) z poprawką Bonferroniego. Zależności między parametrami oceniano za pomocą współczynników korelacji Pearsona.  Za istotną statystycznie uznano wartość p <0,05.  Wszystkie dane analizowano za pomocą oprogramowania StatView (SAS Institute, Cary, NC, USA).
<b>Sposób raportowania wyników dla punktów</b>	Brak danych.

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Opis metodyki badania	Badanie Hoshino i wsp., 2019 [17]
końcowych – metody analizy danych	

ICS: wziewny glikokortykosteroid; LABA: długo działający b2-agonista; IgE: immunoglobulina E; FVC: natężona pojemność życiowa; FEV1: natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; FeNO: ułamkowy wydychany tlenek azotu; WA: powierzchnia ścian dróg oddechowych; T: bezwzględna grubość ścian dróg oddechowych; Ao: całkowita powierzchnia dróg oddechowych; Ai: powierzchnia światła; BSA: całkowita powierzchnia ciała; AQLQ: kwestionariusz dotyczący jakości życia w astmie.

### **Skuteczność kliniczna schematu ICS/LABA + tiotropium w porównaniu do ICS / LABA**

#### Funkcje oddechowe (wyniki badania spirometrycznego)

Tabela 43. Skuteczność kliniczna schematu ICS/LABA + tiotropium w porównaniu do ICS / LABA stosowanych w populacji pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długodziałającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS) – zmiana parametrów oddechowych w porównaniu do wartości wyjściowej [17].

Punkt końcowy	Grupa badana (ICS/LABA + tiotropium) N=29 <sup>^</sup>	Grupa kontrolna (ICS/LABA) N=30 <sup>^</sup>	MD [95% Ci] <sup>^</sup>	Wartość p
FVC, średnia (SD) [ml]	155,1 (15,3)	47,8 (19,3)	107,3 [98,39; 116,21]	0,057* <0,05 <sup>^</sup>
FVC, średnia (SD) [% wartości przewidywanej]	8,6 (2,9)	2,6 (3,4)	6 [4,38; 7,62]	0,190* <0,05 <sup>^</sup>
FEV <sub>1</sub> średnia (SD) [ml]	114,4 (14,9)	24,6 (19,8)	<b>89,8 [80,83 98,77]</b>	<b>0,035*</b> <0,05 <sup>^</sup>
FEV <sub>1</sub> , średnia (SD) [% wartości przewidywanej]	8,4 (3,4)	0,6 (3,3)	<b>7,8 [6,09; 9,51]</b>	<b>0,006*</b> <0,05 <sup>^</sup>
FEV <sub>1</sub> /FVC średnia (SD) [%]	1,8 (2,6)	0,4 (2,6)	1,4 [0,07; 2,73]	0,194* <0,05 <sup>^</sup>

\*wartość podana w publikacji referencyjnej; <sup>^</sup>wartości obliczone przez Autorów analizy; w referencji nie podano liczby pacjentów uwzględnionych w analizie danych dla poszczególnych punktów końcowych jak również metody analizy danych (PP, mITT, ITT); na potrzeby obliczenia miar porównawczych, na wniosek AOTMiT, założono, że liczba pacjentów uwzględnionych w analizie może odpowiadać liczbie pacjentów, dla których przedstawiono charakterystykę wyjściową, niemniej jednak z tego względu obliczone wartości MD [95% CI] są szacunkowe a ich wiarygodność jest ograniczona; FVC: natężona pojemność życiowa; FEV1: natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa.

Przeprowadzona w publikacji źródłowej<sup>8</sup> analiza wykazała, że zastosowanie schematu ICS/LABA + tiotropium, w porównaniu do ICS/LABA, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) większą poprawą:**

- wartości FEV<sub>1</sub>,
  - wartości FEV1 wyrażonej jako % wartości przewidywanej (należnej),
- w 48 tygodniu terapii.

<sup>8</sup> Wartości istotności statystycznych z publikacji źródłowej zostały uznane za bardziej wiarygodne od obliczeń przeprowadzonych przez Autorów Analizy na wniosek AOTMiT, z uwagi na istotną niepewność co do liczby pacjentów uwzględnionych w analizie danych dla ocenianych punktów końcowych.

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Przeprowadzona w publikacji źródłowej<sup>9</sup> analiza wykazała, że zastosowanie schematu ICS/LABA + tiotropium, w porównaniu do ICS/LABA, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie zmiany:**

- wartości FVC,
- osiąganego odsetka przewidywanej wartości FVC,
- wartości FEV<sub>1</sub>/ FVC,

w 48 tygodniu terapii.

#### Odsetek pacjentów z zaostrzeniami astmy

**Tabela 44. Skuteczność kliniczna schematu ICS/LABA + tiotropium w porównaniu do ICS / LABA stosowanych w populacji pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS) – odsetek chorych z zaostrzeniami astmy [17].**

Punkt końcowy	Grupa badana (ICS/LABA + tiotropium)	Wartość p* <sup>^</sup>	Grupa kontrolna (ICS/LABA)	Wartość p* <sup>^</sup>
<b>Pacjenci z zaostrzeniami astmy [%]</b>	18 Wartość wyjściowa: 36	p<0,05	Brak zmian w zakresie odsetka chorych z zaostrzeniami astmy. Wartość wyjściowa: 37	p<0,05

\*wartość podana w publikacji referencyjnej; <sup>^</sup>wartość p odnosi się do różnicy wewnątrzgrupowej, tj. porównania wartości wyjściowej względem uzyskanej po leczeniu danym schematem.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie schematu ICS/LABA + tiotropium **wiąże się z istotnym statystycznie ( $p < 0,05$ ) zmniejszeniem odsetka chorych, u których występowały zaostrzenia astmy w porównaniu z odsetkiem sprzed leczenia. Zależności takiej nie odnotowano w grupie kontrolnej, leczonej ICS/LABA.**

#### Stężenie tlenu azotu w wydychanym powietrzu

**Tabela 45. Skuteczność kliniczna schematu ICS/LABA + tiotropium w porównaniu do ICS / LABA stosowanych w populacji pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS) – zmiana FeNO w porównaniu do wartości wyjściowej [17].**

Punkt końcowy	Grupa badana (ICS/LABA + tiotropium) N=29 <sup>^</sup>	Grupa kontrolna (ICS/LABA) N=30 <sup>^</sup>	MD [95% Ci] <sup>^</sup>	Wartość p
<b>FeNO, średnia (SD) [ppb]</b>	- 2,8 (3,8)	- 1,6 (2,4)	-1,2 [-2,82; 0,42]	0,103* >0,05 <sup>^</sup>

\*wartość podana w publikacji referencyjnej; <sup>^</sup>wartości obliczone przez Autorów analizy; w referencji nie podano liczby pacjentów uwzględnionych w analizie danych dla poszczególnych punktów końcowych jak również metody

<sup>9</sup> Wartości istotności statystycznych z publikacji źródłowej zostały uznane za bardziej wiarygodne od obliczeń przeprowadzonych przez Autorów Analizy na wniosek AOTMiT, z uwagi na istotną niepewność co do liczby pacjentów uwzględnionych w analizie danych dla ocenianych punktów końcowych.



Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



analizy danych (PP, mITT, ITT); na potrzeby obliczenia miar porównawczych, na wniosek AOTMiT, założono, że liczba pacjentów uwzględnionych w analizie może odpowiadać liczbie pacjentów, dla których przedstawiono charakterystykę wyjściową, niemniej jednak z tego względu obliczone wartości MD [95% CI] są szacunkowe a ich wiarygodność jest ograniczona; FeNO – stężenie tlenu azotu w wydychanym powietrzu.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie schematu ICS/LABA + tiotropium, w porównaniu do ICS/LABA, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie zmiany stężenia FeNO w wydychanym powietrzu w 48 tygodniu terapii.**

*Analiza budowy dróg oddechowych (wyniki badania metodą tomografii komputerowej)*

**Tabela 46. Skuteczność kliniczna schematu ICS/LABA + tiotropium w porównaniu do ICS / LABA stosowanych w populacji pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS) – zmiana parametrów związanych z budową dróg oddechowych w porównaniu do wartości wyjściowej [17].**

Punkt końcowy	Grupa badana (ICS/LABA + tiotropium)	Grupa kontrolna (ICS/LABA)	Różnica median <sup>^</sup>	Wartość p*
WA/BSA, mediana (zakres międzykwartylowy) [mm <sup>2</sup> / m <sup>2</sup> ]	- 1,1 (-0,2; 1,9)	- 0,4 (-0,1; -1,3)	-0,7	<b>0,037</b>
T/√BSA mediana (zakres międzykwartylowy) [mm/m]	- 0,10 (0; -0,16)	-0,01 (0; -0,12)	-0,09	<b>0,040</b>
WA/Ao, mediana (zakres międzykwartylowy) [%]	- 1,8 (0,1; -4,6)	-0,5 (1,6; -3,5)	-1,3	0,065
Ai/BSA, mediana (zakres międzykwartylowy) [mm <sup>2</sup> / m <sup>2</sup> ]	0,6 (0,4; 1,7)	0,2 (0,1; 0,8)	0,4	0,167

\*wartość podana w publikacji referencyjnej; <sup>^</sup>wartość obliczona przez Autorów analizy; WA: powierzchnia ścian dróg oddechowych; T: bezwzględna grubość ścian dróg oddechowych; Ao: całkowita powierzchnia dróg oddechowych; Ai: powierzchnia światła; BSA: powierzchnia ciała.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie schematu ICS/LABA + tiotropium, w porównaniu do ICS/LABA, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą **wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większą poprawą:**

- **stosunku obszaru ścian dróg oddechowych do całkowitej powierzchni ciała,**
- **stosunku bezwzględnej grubości ścian dróg oddechowych do całkowitej powierzchni ciała,**

w 48 tygodniu terapii.

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie schematu ICS/LABA + tiotropium, w porównaniu do ICS/LABA, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie:**

- **stosunku obszaru ścian dróg oddechowych do całkowitej powierzchni dróg oddechowych,**
  - **stosunku światła dróg oddechowych do całkowitej powierzchni ciała,**
- w 48 tygodniu terapii.

#### Liczba eozynofili we krwi

**Tabela 47. Skuteczność kliniczna schematu ICS/LABA + tiotropium w porównaniu do ICS / LABA stosowanych w populacji pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS) – zmiana liczby eozynofili we krwi w porównaniu do wartości wyjściowej [17].**

Punkt końcowy	Grupa badana (ICS/LABA + tiotropium), N=29 <sup>^</sup>	Grupa kontrolna (ICS/LABA), N=30 <sup>^</sup>	MD [95% Ci] <sup>^</sup>	Wartość p
Liczba eozynofili, średnia (SD) [/μl]	-65,7 (236,1)	-34,0 (244,6)	-31,7 [-154,43; 91,03]	0,125* >0,05 <sup>^</sup>

\*wartość podana w publikacji referencyjnej; <sup>^</sup>wartości obliczone przez Autorów analizy; w referencji nie podano liczby pacjentów uwzględnionych w analizie danych dla poszczególnych punktów końcowych jak również metody analizy danych (PP, mITT, ITT); na potrzeby obliczenia miar porównawczych, na wniosek AOTMiT, założono, że liczba pacjentów uwzględnionych w analizie może odpowiadać liczbie pacjentów, dla których przedstawiono charakterystykę wyjściową, niemniej jednak z tego względu obliczone wartości MD [95% CI] są szacunkowe a ich wiarygodność jest ograniczona.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie schematu ICS/LABA + tiotropium, w porównaniu do ICS/LABA, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie zmiany liczby eozynofili we krwi w 48 tygodniu terapii.**

#### Ocena jakości życia w skali Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)

**Tabela 48. Skuteczność kliniczna schematu ICS/LABA + tiotropium w porównaniu do ICS / LABA stosowanych w populacji pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS) – zmiana oceny jakości życia w porównaniu do wartości wyjściowej [17].**

Punkt końcowy (domena AQLQ)	Grupa badana (ICS/LABA + tiotropium), N=29 <sup>^</sup>	Grupa kontrolna (ICS/LABA), N=30 <sup>^</sup>	MD [95% Ci] <sup>^</sup>	Wartość p
Objawy, średnia (SD)	0,5 (1,0)	0,2 (0,9)	0,3 [-0,19; 0,79]	<b>0,037*</b> >0,05 <sup>^</sup>
Czynności, średnia (SD)	0,2 (0,5)	0,2 (1,0)	0 [-0,41; 0,41]	0,137* >0,05 <sup>^</sup>
Emocje, średnia (SD)	0,3 (0,9)	0,2 (1,2)	0,1 [-0,44; 0,64]	0,110* >0,05*

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy (domena AQLQ)	Grupa badana (ICS/LABA + tiotropium), N=29 <sup>^</sup>	Grupa kontrolna (ICS/LABA), N=30 <sup>^</sup>	MD [95% Ci] <sup>^</sup>	Wartość p
Środowisko, średnia (SD)	0,3 (1,0)	0,1 (1,0)	0,2 [-0,31; 0,71]	0,400* >0,05

\*wartość podana w publikacji referencyjnej; <sup>^</sup>wartości obliczone przez Autorów analizy; w referencji nie podano liczby pacjentów uwzględnionych w analizie danych dla poszczególnych punktów końcowych jak również metody analizy danych (PP, mITT, ITT); na potrzeby obliczenia miar porównawczych, na wniosek AOTMiT, założono, że liczba pacjentów uwzględnionych w analizie może odpowiadać liczbie pacjentów, dla których przedstawiono charakterystykę wyjściową, niemniej jednak z tego względu obliczone wartości MD [95% CI] są szacunkowe a ich wiarygodność jest ograniczona.

Przeprowadzona w publikacji źródłowej<sup>10</sup> analiza wykazała, że zastosowanie schematu ICS/LABA + tiotropium, w porównaniu do ICS/LABA, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) większą poprawą jakości życia w domenie AQLQ dotyczącej objawów w 48 tygodniu terapii.**

Przeprowadzona w publikacji źródłowej<sup>10</sup> analiza wykazała, że zastosowanie schematu ICS/LABA + tiotropium, w porównaniu do ICS/LABA, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic w zakresie zmiany jakości życia w domenach AQLQ dotyczących:**

- czynności,
- emocji,
- środowiska,

w 48 tygodniu terapii.

### **Skuteczność kliniczna schematu ICS/LABA + montelukast w porównaniu do ICS / LABA**

#### *Funkcje oddechowe (wyniki badania spirometrycznego)*

Tabela 49. Skuteczność kliniczna schematu ICS/LABA + montelukast w porównaniu do ICS / LABA stosowanych w populacji pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS) – zmiana parametrów oddechowych w porównaniu do wartości wyjściowej [17].

Punkt końcowy	Grupa badana (ICS/LABA + montelukast), N=28 <sup>^</sup>	Grupa kontrolna (ICS/LABA), N=30 <sup>^</sup>	MD [95% Ci] <sup>^</sup>	Wartość p
FVC, średnia (SD) [ml]	111,6 (15,4)	47,8 (19,3)	63,8 [54,77; 72,83]	0,220* <0,05 <sup>^</sup>
FVC, średnia (SD) [% wartości przewidywanej]	6,0 (3,0)	2,6 (3,4)	3,4 [1,75; 5,05]	0,386* <0,05 <sup>^</sup>

<sup>10</sup> Wartości istotności statystycznych z publikacji źródłowej zostały uznane za bardziej wiarygodne od obliczeń przeprowadzonych przez Autorów Analizy na wniosek AOTMiT, z uwagi na istotną niepewność co do liczby pacjentów uwzględnionych w analizie danych dla ocenianych punktów końcowych.

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Grupa badana (ICS/LABA + montelukast), N=28 <sup>^</sup>	Grupa kontrolna (ICS/LABA), N=30 <sup>^</sup>	MD [95% Ci] <sup>^</sup>	Wartość p
FEV <sub>1</sub> średnia (SD) [ml]	98,0 (15,5)	24,6 (19,8)	<b>73,4 [64,20; 82,60]</b>	<b>0,047* &lt;0,05<sup>^</sup></b>
FEV <sub>1</sub> , średnia (SD) [% wartości przewidywanej]	5,4 (3,7)	0,6 (3,3)	<b>4,8 [3,00; 6,60]</b>	<b>0,028* &lt;0,05<sup>^</sup></b>
FEV <sub>1</sub> /FVC średnia (SD) [%]	1,2 (2,8)	0,4 (2,6)	0,8 [-0,59; 2,19]	0,266* >0,05 <sup>^</sup>

\*wartość podana w publikacji referencyjnej; <sup>^</sup>wartości obliczone przez Autorów analizy; w referencji nie podano liczby pacjentów uwzględnionych w analizie danych dla poszczególnych punktów końcowych jak również metody analizy danych (PP, mITT, ITT); na potrzeby obliczenia miar porównawczych, na wniosek AOTMiT, założono, że liczba pacjentów uwzględnionych w analizie może odpowiadać liczbie pacjentów, dla których przedstawiono charakterystykę wyjściową, niemniej jednak z tego względu obliczone wartości MD [95% CI] są szacunkowe a ich wiarygodność jest ograniczona; FVC: natężona pojemność życiowa; FEV<sub>1</sub>: natężona objętość wydechu pierwszosekundowa.

Przeprowadzona w publikacji źródłowej<sup>11</sup> analiza wykazała, że zastosowanie schematu ICS/LABA + montelukast, w porównaniu do ICS/LABA, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) większą poprawą:**

- wartości FEV<sub>1</sub>,
- wartości FEV<sub>1</sub> wyrażonej jako % wartości przewidywanej (należnej),

w 48 tygodniu terapii.

Przeprowadzona w publikacji źródłowej<sup>11</sup> analiza wykazała, że zastosowanie schematu ICS/LABA + montelukast, w porównaniu do ICS/LABA, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic w zakresie zmiany:**

- wartości FVC,
- osiąganego odsetka przewidywanej wartości FVC,
- wartości FEV<sub>1</sub>/ FVC,

w 48 tygodniu terapii.

<sup>11</sup> Wartości istotności statystycznych z publikacji źródłowej zostały uznane za bardziej wiarygodne od obliczeń przeprowadzonych przez Autorów Analizy na wniosek AOTMiT, z uwagi na istotną niepewność co do liczby pacjentów uwzględnionych w analizie danych dla ocenianych punktów końcowych.

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



### Odsetek pacjentów z zaostrzeniami astmy

**Tabela 50. Skuteczność kliniczna schematu ICS/LABA + montelukastu w porównaniu do ICS / LABA stosowanych w populacji pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS) – odsetek chorych z zaostrzeniami astmy [17].**

Punkt końcowy	Grupa badana (ICS/LABA + montelukast)	Wartość p* <sup>^</sup>	Grupa kontrolna (ICS/LABA)	Wartość p* <sup>^</sup>
<b>Pacjenci z zaostrzeniami astmy [%]</b>	20 Wartość wyjściowa: 34	p<0,05	Brak zmian w zakresie odsetka chorych z zaostrzeniami astmy. Wartość wyjściowa: 37	p<0,05

\*wartość podana w publikacji referencyjnej; <sup>^</sup>wartość p odnosi się do różnicy wewnątrzgrupowej, tj. porównania wartości wyjściowej względem uzyskanej po leczeniu danym schematem.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie schematu ICS/LABA + montelukast w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą **wiąże się z istotnym statystycznie (p<0,05) zmniejszeniem odsetka chorych, u których występowały zaostrzenia astmy w porównaniu z odsetkiem sprzed leczenia. Zależności takiej nie odnotowano w grupie kontrolnej, leczonej ICS/LABA.**

### Stężenie tlenu azotu w wydychanym powietrzu

**Tabela 51. Skuteczność kliniczna schematu ICS/LABA + montelukastu w porównaniu do ICS / LABA stosowanych w populacji pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS) – zmiana FeNO w porównaniu do wartości wyjściowej [17].**

Punkt końcowy	Grupa badana (ICS/LABA + montelukast), N=28 <sup>^</sup>	Grupa kontrolna (ICS/LABA), N=30 <sup>^</sup>	MD [95% CI] <sup>^</sup>	Wartość p
<b>FeNO, średnia (SD) [ppb]</b>	- 5,6 (4,9)	- 1,6 (2,4)	<b>-4,0 [-5,97; -2,03]</b>	<b>0,044* &lt;0,05<sup>^</sup></b>

\*wartość podana w publikacji referencyjnej; <sup>^</sup>wartości obliczone przez Autorów analizy; w referencji nie podano liczby pacjentów uwzględnionych w analizie danych dla poszczególnych punktów końcowych jak również metody analizy danych (PP, mITT, ITT); na potrzeby obliczenia miar porównawczych, na wniosek AOTMiT, założono, że liczba pacjentów uwzględnionych w analizie może odpowiadać liczbie pacjentów, dla których przedstawiono charakterystykę wyjściową, niemniej jednak z tego względu obliczone wartości MD [95% CI] są szacunkowe a ich wiarygodność jest ograniczona; FeNO – stężenie tlenu azotu w wydychanym powietrzu.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie schematu ICS/LABA + montelukast, w porównaniu do ICS/LABA, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą **wiąże się ze statystycznie istotnie większą (p<0,05) redukcją stężenia FeNO w wydychanym powietrzu w 48 tygodniu terapii.**

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



*Analiza budowy dróg oddechowych (wyniki badania metodą tomografii komputerowej)*

**Tabela 52. Skuteczność kliniczna schematu ICS/LABA + montelukast w porównaniu do ICS / LABA stosowanych w populacji pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS) – zmiana parametrów związanych z budową dróg oddechowych w porównaniu do wartości wyjściowej [17].**

Punkt końcowy	Grupa badana (ICS/LABA + montelukast)	Grupa kontrolna (ICS/LABA)	Różnica median <sup>^</sup>	Wartość p*
WA/BSA, mediana (zakres międzykwartyłowy) [mm <sup>2</sup> / m <sup>2</sup> ]	-0,4 (-0,1; -1,6)	- 0,4 (-0,1; -1,3)	0	0,237
T/√BSA mediana (zakres międzykwartyłowy) [mm/m]	-0,03 (0; -0,09)	-0,01 (0; -0,12)	-0,02	0,102
WA/Ao, mediana (zakres międzykwartyłowy) [%]	-0,7 (1,5; -3,5)	-0,5 (1,6; -3,5)	-0,2	0,444
Ai/BSA, mediana (zakres międzykwartyłowy) [mm <sup>2</sup> / m <sup>2</sup> ]	0,3 (0,2; 0,9)	0,2 (0,1; 0,8)	0,1	0,213

\*wartość podana w publikacji referencyjnej; <sup>^</sup>wartość obliczona przez Autorów analizy; WA: powierzchnia ścian dróg oddechowych; T: bezwzględna grubość ścian dróg oddechowych; Ao: całkowita powierzchnia dróg oddechowych; Ai: powierzchnia światła; BSA: powierzchnia ciała.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie schematu ICS/LABA + montelukast, w porównaniu do ICS/LABA, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic w zakresie zmiany:**

- **stosunku obszaru ścian dróg oddechowych do całkowitej powierzchni dróg oddechowych,**
- **stosunku światła dróg oddechowych do całkowitej powierzchni ciała,**
- **stosunku obszaru ścian dróg oddechowych do całkowitej powierzchni ciała,**
- **stosunku bezwzględnej grubości ścian dróg oddechowych do całkowitej powierzchni ciała,**

w 48 tygodniu terapii.

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



### Liczba eozynofili we krwi

**Tabela 53. Skuteczność kliniczna schematu ICS/LABA + montelukast w porównaniu do ICS / LABA stosowanych w populacji pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS) – zmiana liczby eozynofili we krwi w porównaniu do wartości wyjściowej [17].**

Punkt końcowy	Grupa badana (ICS/LABA + montelukast), N=28 <sup>^</sup>	Grupa kontrolna (ICS/LABA), N=30 <sup>^</sup>	MD [95% Ci] <sup>^</sup>	Wartość p
Liczba eozynofili, średnia (SD) [/ $\mu$ l]	-116,2 (241,5)	-34,0 (244,6)	-82,2 [-207,41; 43,01]	<b>0,009*</b> >0,05 <sup>^</sup>

\*wartość podana w publikacji referencyjnej; <sup>^</sup>wartości obliczone przez Autorów analizy; w referencji nie podano liczby pacjentów uwzględnionych w analizie danych dla poszczególnych punktów końcowych jak również metody analizy danych (PP, mITT, ITT); na potrzeby obliczenia miar porównawczych, na wniosek AOTMiT, założono, że liczba pacjentów uwzględnionych w analizie może odpowiadać liczbie pacjentów, dla których przedstawiono charakterystykę wyjściową, niemniej jednak z tego względu obliczone wartości MD [95% CI] są szacunkowe a ich wiarygodność jest ograniczona;

Przeprowadzona w publikacji źródłowej<sup>12</sup> analiza wykazała, że zastosowanie schematu ICS/LABA + montelukast, w porównaniu do ICS/LABA, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą **wiąże się ze statystycznie istotnym ( $p < 0,05$ ) obniżeniem liczby eozynofili we krwi** w 48 tygodniu terapii.

### Ocena jakości życia w skali Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)

**Tabela 54. Skuteczność kliniczna schematu ICS/LABA + montelukast w porównaniu do ICS / LABA stosowanych w populacji pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS) – zmiana oceny jakości życia w porównaniu do wartości wyjściowej [17].**

Punkt końcowy (domena AQLQ)	Grupa badana (ICS/LABA + montelukast), N=28 <sup>^</sup>	Grupa kontrolna (ICS/LABA), N=30 <sup>^</sup>	MD [95% Ci] <sup>^</sup>	Wartość p
Objawy, średnia (SD)	0,5 (1,0)	0,2 (0,9)	0,3 [-0,19; 0,79]	<b>0,030*</b> >0,05 <sup>^</sup>
Czynności, średnia (SD)	0,2 (0,5)	0,2 (1,0)	0 [-0,41; 0,41]	0,096* >0,05
Emocje, średnia (SD)	0,2 (1,0)	0,2 (1,2)	0 [-0,57; 0,57]	0,186* >0,05 <sup>^</sup>
Środowisko, średnia (SD)	0,3 (0,8)	0,1 (1,0)	0,2 [-0,27; 0,67]	0,394* >0,05 <sup>^</sup>

\*wartość podana w publikacji referencyjnej; ; <sup>^</sup>wartości obliczone przez Autorów analizy; w referencji nie podano liczby pacjentów uwzględnionych w analizie danych dla poszczególnych punktów końcowych jak również metody analizy danych (PP, mITT, ITT); na potrzeby obliczenia miar porównawczych, na wniosek AOTMiT, założono, że liczba pacjentów uwzględnionych w analizie może odpowiadać liczbie pacjentów, dla których przedstawiono

<sup>12</sup> Wartości istotności statystycznych z publikacji źródłowej zostały uznane za bardziej wiarygodne od obliczeń przeprowadzonych przez Autorów Analizy na wniosek AOTMiT, z uwagi na istotną niepewność co do liczby pacjentów uwzględnionych w analizie danych dla ocenianych punktów końcowych.



Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



**charakterystykę wyjściową, niemniej jednak z tego względu obliczone wartości MD [95% CI] są szacunkowe a ich wiarygodność jest ograniczona.**

Przeprowadzona w publikacji źródłowej<sup>12</sup> analiza wykazała, że zastosowanie schematu ICS/LABA + montelukast, w porównaniu do ICS/LABA, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą **wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większą poprawą jakości życia w domenie AQLQ dotyczącej objawów w 48 tygodniu terapii.**

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie schematu ICS/LABA + montelukast, w porównaniu do ICS/LABA, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie zmiany jakości życia w domenach AQLQ dotyczących:**

- **czynności,**
- **emocji,**
- **środowiska,**

w 48 tygodniu terapii.

#### **5.4.2. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ SCHEMATU ICS/LABA W POŁĄCZENIU Z TIOTROPIUM W PORÓWNANIU DO ICS/LABA W LECZENIU NIEKONTROLOWANEJ ASTMY U PACJENTÓW STOSUJĄCYCH ŚREDNIE DAWKI WZIEWNYCH GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW – badanie Hoshino i wsp. 2016**

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki uzyskane w badaniu Hoshino i wsp., 2016 [18]. Było to badanie eksperymentalne, randomizowane (brak danych odnoszących się do metody randomizacji), otwarte, przeprowadzone w układzie grup równoległych, typu IIA/B, obejmujące pacjentów ambulatoryjnych w wieku 20-75 lat, z udokumentowaną historią objawowej astmy, pomimo stosowania ICS (średnie dawki)/LABA.

Po 4-tygodniowym okresie wstępnym (leczenie ICS (średnie dawki)/LABA) pacjentów losowo przydzielano do dwóch grup:

- badanej, w której do stosowanego wyjściowo schematu ICS/LABA dodawano tiotropium w dawce 5 µg, raz dziennie,
- kontrolnej, w której kontynuowano dotychczasowe leczenie podtrzymujące schematem ICS/LABA.

ICS/LABA i inne leki były przyjmowane przez całe badanie bez zmiany dawki.

W ramach leczenia doraźnego pacjenci stosowali salbutamol w dawce 100 µg na inhalację.



Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Okres leczenia wynosił 48 tygodni (+ 4 tygodnie leczenia schematem ICS/LABA w fazie wstępnej). Okres obserwacji wynosił 52 tygodnie. Spośród 65 pacjentów losowo przydzielonych do grupy badanej (n = 33) lub kontrolnej (n = 32) ogółem 53 pacjentów ukończyło badanie. Przyczyny utraty 12 chorych z badania, były następujące: zaostrzenie astmy i infekcja dróg oddechowych (n=3), zdarzenia niepożądane (n=3), nieprzestrzeganie protokołu badania (n=2) i utrata z okresu obserwacji (n=4).

Szczegółowe dane dotyczące metodologii zidentyfikowanego badania RCT przedstawiono w Tabeli 55.

**Tabela 55. Podsumowanie metodyki badań Hoshino i wsp., 2016 [18].**

Opis metodyki badania	Badanie Hoshino i wsp., 2016 [18]
<b>Metodyka badania</b>	Badanie eksperymentalne, randomizowane (brak danych odnoszących się do metody randomizacji), otwarte, przeprowadzone w układzie grup równoległych, <i>superiority</i> z uwagi na porównanie dodania trzeciego kontrolera do schematu ICS/LABA.
<b>Populacja</b>	Pacjenci ambulatoryjni z udokumentowaną historią astmy w wieku 20-75 lat (N=53).  <b>Najważniejsze kryteria włączenia:</b> - pisemna zgoda pacjenta. - dorośli, - wiek 20–75 lat, - pacjenci z FEV <sub>1</sub> przed lekiem rozszerzającym oskrzela w zakresie 60–90% wartości przewidywanej przez 3 miesiące lub z astmą w wywiadzie w momencie włączenia do badania, - astma potwierdzona w badaniu screeningowym odwracalnością FEV <sub>1</sub> wynoszącą 12% i 200 ml po 15–30 minutach po podaniu 400 µg salbutamolu, - leczenie podtrzymujące stabilną, średnią dawką ICS (400-800 µg budesonidu lub odpowiednika) w kombinacji o ustalonej dawce z LABA lub krótko działającym 2-agonistą przez co najmniej 4 tygodnie przed badaniem screeningowym, - pacjenci niepalący lub byli palacze <5 paczko-lat, którzy zaprzestali palenia co najmniej 1 rok przed włączeniem do badania.
<b>Faza run-in</b>	400-800 µg budesonidu lub odpowiednika w kombinacji o ustalonej dawce z LABA
<b>Grupa badana</b>	400-800 µg budesonidu lub odpowiednika w kombinacji o ustalonej dawce z LABA w połączeniu z tiotropium w dawce 5 µg
<b>Grupa kontrolna</b>	400-800 µg budesonidu lub odpowiednika w kombinacji o ustalonej dawce z LABA
<b>Leczenie ratunkowe</b>	Salbutamol w dawce 100 µg na inhalację
<b>Okres leczenia/obserwacji</b>	<b>Faza run-in:</b> 4 tygodnie <b>Faza randomizowana:</b> 48 tygodni.
<b>Pomiary dokonywane w czasie badania</b>	Wizyty kliniczne zaplanowano przed 4-tygodniowym okresem wstępnym, a następnie co 4 tygodnie podczas 48-tygodniowego okresu leczenia.  Ocenę w zakresie analizowanych punktów końcowych wykonano w okresie wstępnym oraz w 48. tygodniu.
<b>Oceniane punkty końcowe wraz z definicjami</b>	- ocena funkcji oddechowych (spirometria); określano parametry FVC i FEV <sub>1</sub> , - pomiar FeNO, - tomografia komputerowa (TK) wykorzystana w celu oceny powierzchni luminalnej, całkowitej powierzchni dróg oddechowych, powierzchni ściany, bezwzględnej grubości ściany i procentu powierzchni ściany prawego oskrzela segmentowego szczytowego; pomiary normalizowano do powierzchni ciała pacjenta, - całkowite i specyficzne dla alergenu poziomy immunoglobuliny E (IgE) w surowicy (test immunoenzymatyczny z radioalergosorbentem fluoroenzymów; pacjenci, którzy mieli co najmniej jedno przeciwciało IgE swoiste dla alergenu, byli uważani za atopowych), - ocena jakości życia z zastosowaniem kwestionariusza <i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i> (AQLQ), - profil bezpieczeństwa.
<b>Zastosowane metody statystyczne</b>	Dane przedstawiono jako średnią (odchylenie standardowe [SD]) lub medianę (rozstęp międzykwartyłowy [IQR]). Porównania między dwiema grupami przeprowadzono przy użyciu niesparowanych testów t. Do porównania zmiennych przed i po leczeniu zastosowano sparowane testy t lub test Wilcoxa dla par obserwacji. Zależności między parametrami oceniano za pomocą współczynników korelacji Pearsona. Porównania wielu parametrów przeprowadzono za pomocą analizy wariancji (ANOVA) z poprawką Bonferroniego.

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Opis metodyki badania	Badanie Hoshino i wsp., 2016 [18]
	Za istotne uznano wartości $p < 0,05$ . Wszystkie dane analizowano za pomocą oprogramowania StatView (SAS Institute, Cary, NC).
Sposób raportowania wyników dla punktów końcowych – metody analizy danych	Brak danych.

ICS: wziewny glikokortykosteroid; LABA: długo działający  $\beta_2$ -agonista; IgE: immunoglobulina E; FVC: natężona pojemność życiowa; FEV<sub>1</sub>: natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; FeNO: ułamkowy wydychany tlenek azotu; WA: powierzchnia ścian dróg oddechowych; T: bezwzględna grubość ścian dróg oddechowych; Ao: całkowita powierzchnia dróg oddechowych; Ai: powierzchnia światła; BSA: całkowita powierzchnia ciała; AQLQ: kwestionariusz dotyczący jakości życia w astmie

### Funkcje oddechowe (wyniki badania spirometrycznego)

**Tabela 56. Skuteczność kliniczna schematu ICS/LABA + tiotropium w porównaniu do ICS / LABA stosowanych w populacji pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS) – zmiana parametrów oddechowych w porównaniu do wartości wyjściowej [18].**

Punkt końcowy	Grupa badana (ICS/LABA + tiotropium), N=25 <sup>^</sup>	Grupa kontrolna (ICS/LABA), N=28 <sup>^</sup>	MD [95% Ci] <sup>^</sup>	Wartość p
FVC, średnia (SD) [ml]	104,8 (14,7)	77,0 (16,8)	27,8 [19,25; 36,35]	0,101* <0,05 <sup>^</sup>
FVC, średnia (SD) [% wartości przewidywanej]	4,7 (2,7)	3,3 (3,1)	1,4 [-0,17; 2,97]	0,201* >0,05 <sup>^</sup>
FEV <sub>1</sub> średnia (SD) [ml]	50,0 (14,6)	34,8 (15,8)	15,2 [6,98; 23,42]	0,057* <0,05 <sup>^</sup>
FEV <sub>1</sub> , średnia (SD) [% wartości przewidywanej]	3,4 (3,1)	0,8 (3,4)	2,6 [0,84; 4,36]	0,006* <0,05 <sup>^</sup>
FEV <sub>1</sub> /FVC średnia (SD) [%]	0,3 (2,2)	0,1 (3,1)	0,2 [-1,26; 1,66]	0,366* >0,05 <sup>^</sup>

\*wartość podana w publikacji referencyjnej; <sup>^</sup>wartości obliczone przez Autorów analizy; w referencji nie podano liczby pacjentów uwzględnionych w analizie danych dla poszczególnych punktów końcowych jak również metody analizy danych (PP, mITT, ITT); na potrzeby obliczenia miar porównawczych, na wniosek AOTMiT, założono, że liczba pacjentów uwzględnionych w analizie może odpowiadać liczbie pacjentów, dla których przedstawiono charakterystykę wyjściową, niemniej jednak z tego względu obliczone wartości MD [95% CI] są szacunkowe a ich wiarygodność jest ograniczona; FVC: natężona pojemność życiowa; FEV<sub>1</sub>: natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa.

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Przeprowadzona w publikacji źródłowej<sup>13</sup> analiza wykazała, że zastosowanie schematu ICS/LABA + tiotropium, w porównaniu do ICS/LABA, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą **wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większą poprawą:**

- **wartości FEV<sub>1</sub> wyrażonej jako % wartości przewidywanej (należnej),**  
w 48 tygodniu terapii.

Przeprowadzona w publikacji źródłowej<sup>13</sup> analiza wykazała, że zastosowanie schematu ICS/LABA + tiotropium, w porównaniu do ICS/LABA, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie zmiany:**

- **wartości FEV<sub>1</sub>,**
- **wartości FVC,**
- **osiąganego odsetka przewidywanej wartości FVC,**
- **wartości FEV<sub>1</sub>/ FVC,**

w 48 tygodniu terapii.

#### Stężenie tlenu azotu w wydychanym powietrzu

**Tabela 57. Skuteczność kliniczna schematu ICS/LABA + tiotropium w porównaniu do ICS / LABA stosowanych w populacji pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS) – zmiana FeNO w porównaniu do wartości wyjściowej [18].**

Punkt końcowy	Grupa badana (ICS/LABA + tiotropium), N=25 <sup>^</sup>	Grupa kontrolna (ICS/LABA), N=28 <sup>^</sup>	MD [95% CI] <sup>^</sup>	Wartość p
FeNO, średnia (SD) [ppb]	- 5,0 (4,6)	-1,6 (6,1)	-3,4 [-6,34; -0,46]	0,276* <0,05 <sup>^</sup>

\*wartość podana w publikacji referencyjnej; ; <sup>^</sup>wartości obliczone przez Autorów analizy; w referencji nie podano liczby pacjentów uwzględnionych w analizie danych dla poszczególnych punktów końcowych jak również metody analizy danych (PP, mITT, ITT); na potrzeby obliczenia miar porównawczych, na wniosek AOTMiT, założono, że liczba pacjentów uwzględnionych w analizie może odpowiadać liczbie pacjentów, dla których przedstawiono charakterystykę wyjściową, niemniej jednak z tego względu obliczone wartości MD [95% CI] są szacunkowe a ich wiarygodność jest ograniczona; FeNO – stężenie tlenu azotu w wydychanym powietrzu;

Przeprowadzona w publikacji źródłowej<sup>14</sup> analiza wykazała, że zastosowanie schematu ICS/LABA + tiotropium, w porównaniu do ICS/LABA, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie zmiany stężenia FeNO w wydychanym powietrzu w 48 tygodniu terapii.**

<sup>13</sup> Wartości istotności statystycznych z publikacji źródłowej zostały uznane za bardziej wiarygodne od obliczeń przeprowadzonych przez Autorów Analizy na wniosek AOTMiT, z uwagi na istotną niepewność co do liczby pacjentów uwzględnionych w analizie danych dla ocenianych punktów końcowych.

<sup>14</sup> Wartości istotności statystycznych z publikacji źródłowej zostały uznane za bardziej wiarygodne od obliczeń przeprowadzonych przez Autorów Analizy na wniosek AOTMiT, z uwagi na istotną niepewność co do liczby pacjentów uwzględnionych w analizie danych dla ocenianych punktów końcowych.

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



*Analiza budowy dróg oddechowych (wyniki badania metodą tomografii komputerowej)*

**Tabela 58. Skuteczność kliniczna schematu ICS/LABA + tiotropium w porównaniu do ICS / LABA stosowanych w populacji pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS) – zmiana parametrów związanych z budową dróg oddechowych w porównaniu do wartości wyjściowej [18].**

Punkt końcowy	Grupa badana (ICS/LABA + tiotropium)	Grupa kontrolna (ICS/LABA)	Różnica median <sup>^</sup>	Wartość p*
WA/BSA, mediana (zakres międzykwartyłowy) [mm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ]	-0,9 (-0,1; -1,9)	-0,1 (-0,1; -1,3)	-0,8	<b>0,047</b>
T/ $\sqrt{BSA}$ mediana (zakres międzykwartyłowy) [mm/m]	-0,09 (0; -0,15)	-0,01 (0; -0,14)	-0,08	<b>0,040</b>
WA/Ao, mediana (zakres międzykwartyłowy) [%]	-1,8 (0,1; -4,4)	-0,9 (1,5; -3,5)	-0,9	0,237
Ai/BSA, mediana (zakres międzykwartyłowy) [mm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ]	0,4 (0,4; 1,4)	0,3 (0,2; 1,0)	0,1	0,415

\*wartość podana w publikacji referencyjnej; <sup>^</sup>wartości obliczone przez Autorów analizy; WA: powierzchnia ścian dróg oddechowych; T: bezwzględna grubość ścian dróg oddechowych; Ao: całkowita powierzchnia dróg oddechowych; Ai: powierzchnia światła dróg oddechowych; BSA: powierzchnia ciała.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie schematu ICS/LABA + tiotropium, w porównaniu do ICS/LABA, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) większą poprawą:**

- **stosunku obszaru ścian dróg oddechowych do całkowitej powierzchni ciała,**
- **stosunku bezwzględnej grubości ścian dróg oddechowych do całkowitej powierzchni ciała,**

w 48 tygodniu terapii.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie schematu ICS/LABA + tiotropium, w porównaniu do ICS/LABA, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic w zakresie zmiany:**

- **stosunku obszaru ścian dróg oddechowych do całkowitej powierzchni dróg oddechowych,**
- **stosunku światła dróg oddechowych do całkowitej powierzchni ciała,**

w 48 tygodniu terapii.

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ocena jakości życia w skali Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)

**Tabela 59. Skuteczność kliniczna schematu ICS/LABA + tiotropium w porównaniu do ICS / LABA stosowanych w populacji pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS) – zmiana oceny jakości życia w porównaniu do wartości wyjściowej [18].**

Punkt końcowy (domena AQLQ)	Grupa badana (ICS/LABA + tiotropium), N=25 <sup>^</sup>	Grupa kontrolna (ICS/LABA), N=28 <sup>^</sup>	MD [95% Ci] <sup>^</sup>	Wartość p
Objawy, średnia (SD)	0,5 (1,0)	0,2 (0,6)	0,3 [-0,14; 0,74]	<b>0,047*</b> >0,05 <sup>^</sup>
Czynności, średnia (SD)	0,2 (0,5)	0,1 (0,8)	0,1 [-0,26; 0,46]	0,237* >0,05 <sup>^</sup>
Emocje, średnia (SD)	0,4 (1,0)	0,1 (0,7)	0,3 [-0,16; 0,76]	0,110* >0,05 <sup>^</sup>
Środowisko, średnia (SD)	0,3 (0,8)	0,1 (0,7)	0,2 [-0,20; 0,60]	0,490* >0,05 <sup>^</sup>

\*wartość podana w publikacji referencyjnej; ; <sup>^</sup>wartości obliczone przez Autorów analizy; w referencji nie podano liczby pacjentów uwzględnionych w analizie danych dla poszczególnych punktów końcowych jak również metody analizy danych (PP, mITT, ITT); na potrzeby obliczenia miar porównawczych, na wniosek AOTMiT, założono, że liczba pacjentów uwzględnionych w analizie może odpowiadać liczbie pacjentów, dla których przedstawiono charakterystykę wyjściową, niemniej jednak z tego względu obliczone wartości MD [95% CI] są szacunkowe a ich wiarygodność jest ograniczona.

Przeprowadzona w publikacji źródłowej<sup>15</sup> analiza wykazała, że zastosowanie schematu ICS/LABA + tiotropium, w porównaniu do ICS/LABA, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) większą poprawą jakości życia w domenie AQLQ dotyczącej objawów w 48 tygodniu terapii.**

Przeprowadzona w publikacji źródłowej<sup>15</sup> analiza wykazała, że zastosowanie schematu ICS/LABA + tiotropium, w porównaniu do ICS/LABA, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic w zakresie zmiany jakości życia w domenach AQLQ dotyczących:**

- **czynności,**
- **emocji,**
- **środowiska,**

w 48 tygodniu terapii.

<sup>15</sup> Wartości istotności statystycznych z publikacji źródłowej zostały uznane za bardziej wiarygodne od obliczeń przeprowadzonych przez Autorów Analizy na wniosek AOTMiT, z uwagi na istotną niepewność co do liczby pacjentów uwzględnionych w analizie danych dla ocenianych punktów końcowych.

### **5.4.3. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ SCHEMATU ICS/LABA W POŁĄCZENIU Z MONTELUKASTEM W PORÓWNANIU DO ICS/LABA W LECZENIU NIEKONTROLOWANEJ ASTMY U PACJENTÓW STOSUJĄCYCH ŚREDNIE DAWKI WZIEWNYCH GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW – badanie Snowise i wsp. 2013**

W referencji Snowise i wsp. 2013 [19] opisano dwa badania randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione przeprowadzone w układzie grup skrzyżowanych:

- badanie I, w którym oceniano efektywność dodania do ICS (propionianu flutykazonu w niskich dawkach): placebo, GKS2190915 (inhibitora białka aktywującego 5-lipoksygenazę), montelukastu lub salmeterolu (LABA) w populacji pacjentów z astmą niekontrolowaną pomimo stosowania ICS i doraźnie SABA (porównanie i schemat niestanowiące celu Analizy klinicznej, dla którego pominięto wyniki w niniejszym rozdziale);
- **badanie II, w którym oceniano efektywność dodania do ICS (propionianu flutykazonu w średnich dawkach)/LABA (salmeterolu): placebo, GKS2190915 (inhibitora białka aktywującego 5-lipoksygenazę) lub montelukastu, w populacji pacjentów z astmą niekontrolowaną pomimo stosowania ICS/LABA i doraźnie SABA (porównanie i schemat stanowiące cel Analizy klinicznej, dla którego wyekstrahowano wyniki w niniejszym rozdziale).**

Kryterium włączenia do badania II stanowiła wartość FEV<sub>1</sub> wyrażona jako % wartości należnej wynosząca 50 do ≤80% oraz pozytywna odpowiedź w teście odwracalności obturacji oskrzeli w badaniu przesiewowym, zdefiniowana jako ΔFEV<sub>1</sub> > 12% i > 200 ml powyżej wartości wyjściowej 30 minut (±15 minut) po inhalacji salbutamolu.

Pacjenci (N=145) zostali zrandomizowani do następujących grup (chorzy w czasie badania stosowali po kolei wszystkie wymienione schematy terapeutyczne):

- propionian flutykazonu/ salmeterol w dawce 250/50 µg, inhalacja dwa razy dziennie + tabletki 100 mg GSK2190915 i tabletki 200 mg GSK2190915 (rano) i kapsułka placebo (wieczorem),
- propionian flutykazonu/ salmeterol w dawce 250/50 µg, inhalacja dwa razy na dobę plus dwie tabletki placebo (rano) i kapsułka montelukastu 10 mg (wieczorem),
- propionian flutykazonu / salmeterol w dawce 250/50 µg inhalacja dwa razy dziennie plus dwie tabletki placebo (rano) i kapsułka placebo (wieczorem).

Każdy schemat terapeutyczny stosowany był przez 6 tygodni, z których 3 pierwsze tygodnie uznawane były za okres wymywania (ang. *wash-out*) po poprzedzającym schemacie, a do analizy skuteczności

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



wykorzystywane były wyniki z ostatnich 3 tygodni; z kolei do oceny bezpieczeństwa wykorzystywano dane z pełnego 6-tygodniowego okresu leczenia danym schematem.

Szczegółowe dane dotyczące metodologii zidentyfikowanego badania RCT przedstawiono w Tabeli 60.

**Tabela 60. Podsumowanie metodyki badania Snowise i wsp. 2013 (dotyczy badania RCT uwzględniającego schematy zawierające ICS [średnie dawki]/LABA) [19].**

Opis metodyki badania	Badanie Snowise i wsp. 2013 [19]
<b>Metodyka badania</b>	Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, trójramienne badanie przeprowadzone w układzie grup krzyżowych, wielośrodkowe (18 ośrodków w Polsce, Bułgarii i Ukrainie), podejście do testowanej hipotezy: superiority
<b>Populacja</b>	<p>Dorośli pacjenci z astmą, niewystarczająco kontrolowaną pomimo terapii ICS oraz LABA (N=145).</p> <p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dorośli (18 lat i więcej),</li> <li>- niekontrolowana astma,</li> <li>- FEV<sub>1</sub> przed lekiem rozszerzającym oskrzela wynoszące od 50% do 80% przewidywanej wartości normalnej podczas badań skriningowych i podczas randomizacji, a u pacjentów, którzy palili obecnie lub w przeszłości - FEV<sub>1</sub> / współczynnik natężonej pojemności życiowej &gt;70%,</li> <li>- odwracalność FEV<sub>1</sub> wynosząca 12% i 200 ml w ciągu około 30 minut (±15 minut) po maksymalnie czterech inhalacjach aerozolu do inhalacji salbutamolu lub jednej inhalacji rozpylonego roztworu salbutamolu,</li> <li>- stosowanie proszku do inhalacji propionian flutykazonu/ salmeterol w dawce 250/50 µg dwa razy dziennie przez co najmniej 2 tygodnie przed badaniem screeningowym,</li> <li>- codzienne objawy astmy przez co najmniej jeden krótki okres w ciągu dnia i zażywanie albuterolu ratunkowego przez trzy z ostatnich siedmiu kolejnych dni przed randomizacją,</li> <li>- kontynuacja badania przez pacjentów była zależna od osiągnięcia przez nich granicy stabilności FEV<sub>1</sub> w kolejnych ocenach; granica stabilności FEV<sub>1</sub> została obliczona jako 80% najlepszej wartości FEV<sub>1</sub> przed salbutamolem u danego pacjenta odnotowanej podczas badania skriningowego.</li> </ul>
<b>Grupa badana</b>	<p><u>Grupa badana I:</u> propionian flutykazonu/ salmeterol w dawce 250/50 µg inhalacja dwa razy dziennie + tabletki 100 mg GSK2190915 i tabletki 200 mg GSK2190915 (rano) i kapsułka placebo (wieczorem)*</p> <p><u>Grupa badana II:</u> propionian flutykazonu/ salmeterol w dawce 250/50 µg inhalacja dwa razy na dobę plus dwie tabletki placebo (rano) i kapsułka montelukastu 10 mg (wieczorem) [dawka montelukastu zgodna z rekomendowaną] [185]</p>
<b>Grupa kontrolna</b>	Propionian flutykazonu / salmeterol w dawce 250/50 µg inhalacja dwa razy dziennie plus dwie tabletki placebo (rano) i kapsułka placebo (wieczorem)
<b>Leczenie ratunkowe</b>	Dopuszczone było stosowanie SABA.
<b>Okres leczenia/ obserwacji</b>	<p>Każdy pacjent otrzymał wszystkie trzy schematy leczenia.</p> <p>Badanie obejmowało 6-tygodniowy okres leczenia, w których pierwsze 3 tygodnie uznano za okres <i>wash-out</i>, a do analizy skuteczności wykorzystano tylko dane z ostatnich 3 tygodni każdego okresu leczenia. Do analizy profilu bezpieczeństwa wykorzystywano dane z całości okresu przyjmowania danej interwencji.</p> <p><u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> Całkowity czas trwania udziału w badaniu wyniósł do 23 tygodni.</p>
<b>Pomiary dokonywane w czasie badania</b>	<p>Finalna ocena przeprowadzana była w 6 tygodniu stosowania każdego ze schematów terapeutycznych.</p> <p>Podczas wizyt w okresie leczenia zbierano dane spirometryczne oraz dane dla pozostałych punktów końcowych. W przypadku niektórych punktów końcowych np. nasilenia dziennych i nocnych objawów astmy czy wykorzystania leków ratunkowych podawano uśrednione dane z 3 ostatnich tygodni terapii.</p>
<b>Oceniane punkty końcowe wraz z definicjami</b>	<p><b>Główny punkt końcowy</b></p> <p>Wartość FEV<sub>1</sub> (rano, przed podaniem leku oraz przed podaniem leku doraźnego) oceniana pod koniec 6-tygodniowego okresu leczenia, oceniono również średnie zmiany FEV<sub>1</sub> w stosunku do wartości wyjściowej</p> <p>Zmiana PEF (przed poranną dawką leku i przed podaniem leku doraźnego), codzienne PEF, (średnie poranne i wieczorne)</p>



Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Opis metodyki badania	Badanie Snowise i wsp. 2013 [19]
	<p>Dzienna punktacja objawów astmy; oceny objawów astmy w ciągu dnia zapisywano każdego wieczoru przed snem przed przyjęciem jakiegokolwiek leku ratunkowego lub badanego oraz przed oceną PEF; wyniki wahały się od 0 „Brak objawów w ciągu dnia” do 5 „Objawy tak poważne, że nie mogłem iść do pracy ani wykonywać normalnych codziennych czynności”; oceny objawów astmy w nocy rejestrowano każdego ranka przed przyjęciem jakiegokolwiek leku ratunkowego lub badanego, a także przed oceną PEF; wyniki wahały się od 0 „Brak objawów w nocy” do 4 „Objawy tak poważne, że w ogóle nie spałem”.</p> <p>Odsetek dni i nocy bez objawów astmy</p> <p>Odsetek dni i nocy bez leków ratunkowych,</p> <p>Noce bez przebudzeń z powodu astmy</p> <p>Odsetek badanych wycofany z badania z powodu braku skuteczności w ciągu ostatnich 3 tygodni 6-tygodniowego okresu leczenia</p> <p>Dodatkowe oceniane punkty końcowe obejmowały:                      -24-godzinne okresy bez objawów choroby,                      -24-godzinne okresy bez stosowania leków ratunkowych,                      -24-godzinna ocena objawów,                      -24-godzinne stosowanie krótko działających beta-agonistów (SABA).</p> <p>Postrzeganie przez pacjentów objawów astmy i zapotrzebowanie na leki, a także jakość życia oceniano na podstawie średniej zmiany wyniku ACQ od wizyty początkowej i średniej zmiany wyniku kwestionariusza jakości życia astmy (AQLQ) od wizyty początkowej.</p> <p>Ocena profilu bezpieczeństwa                      Zdarzenia niepożądane raportowano z zastosowaniem słownika MedDRA. O</p> <p>Farmakokinetyka (dla GSK2190915)</p> <p>Ocena poziomu biomarkerów w porównaniu do wartości wyjściowych (głównie dla GSK2190915)</p>
<p><b>Zastosowane metody statystyczne</b></p>	<p>Porównania grup badanych względem placebo:                      - dla dychotomicznych punktów końcowych – test dokładny Fishera.</p> <p>Dla ciągłych punktów końcowych – obliczano średnie metoda najmniejszych kwadratów; analiza kowariancji (ANCOVA) w modelu mieszanym.</p> <p>Ogólnie badanie nie było ukierunkowane na porównanie grup badanych między sobą, a jedynie na porównanie względem grupy kontrolnej.</p>
<p><b>Sposób raportowania wyników dla punktów końcowych – metody analizy danych</b></p>	<p>Analizę danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisaną terapii. Autorzy analizy klinicznej uznali, że opis ten bardziej odpowiada definicji analizy zgodnej z intencją leczenia (ITT).</p> <p>W badaniu nie odniesiono się do sposobu postępowania z utraconymi danymi.</p>

\*schemat nie stanowiący przedmiotu Analizy klinicznej; ACQ-7 – Kwestionariusz Kontroli Astmy-7; ICS – wziewne glikokortykosteroidy, FEV1 – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa; LABA – długo działający agoniści receptora  $\beta_2$ ; PEF – szczytowy przepływ wydechowy; SABA – krótko działający agoniści receptora  $\beta_2$ .

Ogółem 120/145 (83%) pacjentów ukończyło badanie (tj. przyjęło wszystkie terapie).

Wyniki z zakresu skuteczności dla porównania ICS (średnie dawki)/LABA+montelukast vs ICS (średnie dawki)/LABA+placebo

W niniejszym podrozdziale przedstawiono wyniki z zakresu skuteczności z badania Snowise i wsp. 2013 [19], dotyczące jedynie porównania zastosowania produktu złożonego FLT (propionian flutykazonu) 250  $\mu$ g/salmeterol 50  $\mu$ g (SAL)2x/dobę+montelukast (M) 10 mg 1x/dobę vs FLT/SAL+placebo.



Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



**Tabela 61. Skuteczność kliniczna stosowania propionianu flutykazonu/salmeterolu+montelukastu względem propionianu flutykazonu/salmeterolu, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA (analiza ITT), po 6 tygodniach leczenia [19].**

Punkt końcowy	Grupa badana 250 µg FLT/50 µg SAL 2xdobę+10 mg M 1x dobę, N=132	Grupa kontrolna 250 µg FLT/50 µg SAL 2xdobę, N=135	MD [95% CI]^	Wartość p^
FEV1 [ang. <i>trough</i> FEV1], średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (SE) [I]	2,12 (0,03) n=129	2,08 (0,03) n=129	0,037 [-0,01; 0,08]	0,098
Zmiana FEV1 [ang. <i>trough</i> FEV1] względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [I]	0,30 (0,417)	0,26 (0,394)	0,04*	Bd*
Poranny PEF, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (SE) [l/min.]	308,67 (2,83) n=128	305,40 (2,82) n=130	3,265 [-0,39; 6,92]	0,079
Wieczorny PEF, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (SE) [l/min.]	315,60 (3,06) n=128	312,89 (3,05) n=130	2,714 [-0,82; 6,28]	0,135
Odsetek dni bez objawów astmy, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (SE)	35,22 (2,83) n=128	33,72 (2,82) n=130	1,504 [-1,79; 0,480]	0,368
Odsetek nocy bez objawów astmy, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (SE)	45,31 (2,78) n=128	43,18 (2,77) n=130	2,127 [-1,24; 5,49]	0,214
Odsetek 24-godzinnych okresów bez objawów astmy, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (SE)	30,75 (2,85) n=128	28,96 (2,84) n=130	1,796 [-0,163; 5,22]	0,302
Odsetek dni bez stosowania leczenia ratunkowego, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (SE)	40,35 (2,93) n=128	37,70 (2,92) n=130	2,649 [-0,89; 6,19]	0,142
Odsetek nocy bez stosowania leczenia ratunkowego, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (SE)	49,01 (2,99) n=128	47,56 (2,98) n=130	1,456 [-2,62; 5,53]	0,482
Odsetek 24-godzinnych okresów bez stosowania leczenia ratunkowego, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (SE)	36,32 (2,96) n=128	32,72 (2,95) n=130	3,598 [-0,04; 7,24]	0,052
Dzienna punktacja objawów astmy, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (SE)	0,92 (0,05) n=128	0,98 (0,05) n=130	-0,064 [-0,12; - 0,01]	<b>0,026</b>
Nocna punktacja objawów astmy, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (SE)	0,74 (0,04) n=128	0,77 (0,04) n=130	-0,031 [-0,07; 0,01]	0,147
24-godzinna punktacja objawów astmy, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (SE)	1,66 (0,08) n=128	1,76 (0,08) n=130	-0,103 [-0,19; - 0,01]	<b>0,024</b>
Dzienne zużycie SABA, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (SE)	0,92 (0,06) n=128	1,02 (0,06) n=130	-0,097 [-0,16; - 0,04]	<b>0,002</b>
Nocne zużycie SABA, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (SE)	0,75 (0,05) n=128	0,80 (0,05) n=130	-0,046 [-0,10; 0,01]	0,105

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Grupa badana 250 µg FLT/50 µg SAL 2xdobę+10 mg M 1x dobę, N=132	Grupa kontrolna 250 µg FLT/50 µg SAL 2xdobę, N=135	MD [95% CI]^	Wartość p^
<b>24-godzinne zużycie SABA, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (SE)</b>	1,67 (0,10) n=128	1,81 (0,10) n=130	-0,141 [-0,25; - 0,04]	<b>0,009</b>
<b>Odsetek nocy bez przebudzeń spowodowanych astmą, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (SE)</b>	45,31 (2,78) n=128	43,18 (2,77) n=130	2,127 [-1,24; 5,49]	0,214
<b>Całkowity wynik w AQLQ, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (SE)</b>	0,63 (0,06) n=129	0,62 (0,06) n=128	0,011 [-0,08; 0,11]	0,818
<b>Całkowity wynik w ACQ, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (SE)</b>	-0,71 (0,06) n=125	-0,65 (0,06) n=121	-0,064 [-0,16; 0,04]	0,215

\*brak możliwości obliczenia wartości, z uwagi na brak danych na temat liczby pacjentów dla których dostępne były dane,

^wartości podane w publikacji referencyjnej; MD - różnice w średnich liczonych metodą najmniejszych kwadratów.

ACQ (ang. *Asthma Control Questionnaire*) - Kwestionariusz Kontroli Astmy; AQLQ (ang. *Asthma Quality of Life Questionnaire*) – kwestionariusz do oceny jakości życia w astmie; FEV1 - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; PEF – szczytowy przepływ wydechowy; SABA - krótko działający agoniści receptora  $\beta_2$ ; *Trough FEV1* - wartość uzyskana rano, przed podaniem leku oraz przed podaniem leku doraźnego.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie FLT 250 µg/SAL 50 µg 2x/dobę + montelukastu 10 mg 1x/dobę w porównaniu do FLT 250 µg/SAL 50 µg 2x/dobę, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie:**

- FEV1 (ang. *trough FEV1*);
- porannego oraz wieczornego PEF;
- odsetka dni, nocy oraz 24-godzinnych okresów bez objawów astmy;
- odsetka dni, nocy oraz 24-godzinnych okresów bez stosowania leczenia ratunkowego;
- nocnej punktacji objawów astmy;
- nocnego zużycia SABA;
- odsetka nocy bez przebudzeń z powodu astmy;
- całkowitego wyniku w kwestionariuszu jakości życia AQLQ;
- całkowitego wyniku w kwestionariuszu kontroli objawów astmy ACQ.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie FLT 250 µg/SAL 50 µg 2x/dobę + montelukastu 10 mg 1x/dobę w porównaniu do FLT 250 µg/SAL 50 µg 2x/dobę, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA **wiąże się z istotnie ( $p < 0,05$ ):**

- niższą dzienną oraz 24-godzinną punktacją nasilenia objawów astmy;
- niższym dziennym oraz 24-godzinnym zużyciem SABA.

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



**Tabela 62. Skuteczność kliniczna stosowania propionianu flutykazonu/salmeterolu+montelukastu względem propionianu flutykazonu/salmeterolu, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA (analiza ITT) – utrata z badania z powodu braku skuteczności terapii [19].**

Punkt końcowy	Grupa badana 250 µg FLT/50 µg SAL 2xdobę+10 mg M 1x dobę, N=132	Grupa kontrolna 250 µg FLT/50 µg SAL 2xdobę, N=135	RR [95% CI]*	Wartość p	NNT/NN H [95% CI]*
Utrata z badania z powodu braku skuteczności terapii, n (%)	2 (2%)	4 (3%)	0,51 [0,11; 2,35]	>0,05* 0,684^	-

^wartości podane w publikacji referencyjnej; \*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie FLT 250 µg/SAL 50 µg 2x/dobę + montelukastu 10 mg 1x/dobę w porównaniu do FLT 250 µg/SAL 50 µg 2x/dobę, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic w zakresie ryzyka utraty z badania z powodu nieskuteczności terapii.**

W wyniku zastosowania schematu terapeutycznego zawierającego montelukast nie odnotowano wyraźnych zmian w medianie stężenia kwasu 5-okso-6,8,11,14-eikozatetraenowego w płwocinie, względem wartości wyjściowych.

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



## 5.5. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA BEKLOMETAZONU DIPROPIONIANU/FORMOTEROLU FUMARANU DWUWODNEGO/GLIKOPIRONIUM W PORÓWNANIU DO BEKLOMETAZONU DIPROPIONIANU/FORMOTEROLU FUMARANU DWUWODNEGO W LECZENIU NIEKONTROLOWANEJ ASTMY U PACJENTÓW STOSUJĄCYCH ŚREDNIE DAWKI WZIEWNYCH GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW – badanie TRIMARAN

W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane zgodnie z preferowaną terminologią, które odnotowano z częstością co najmniej 2,5% w którejkolwiek z grup w badaniu TRIMARAN oraz ciężkie zdarzenia niepożądane i działania niepożądane (zdarzenia ocenione jako związane z zastosowanym leczeniem), które odnotowano z częstością wynoszącą co najmniej 0,5% w którejkolwiek z grup [1].

**Tabela 63. Bezpieczeństwo stosowania produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA (analiza ITT), w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie.**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg furanu, N=576	Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF, N=574	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT /NNH [95% CI]*
Zdarzenia niepożądane	[1], [3], [10]	431 (75%)	455 (79%)	0,94 [0,89; 1,01]	>0,05	-
Zaostrzenie astmy	[1]	337 (59%)	379 (66%)	0,89 [0,81; 0,97]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=14 [8; 53]</b>
Zapalenie jamy nosowej i gardła	[1], [10]	71 (12%)	79 (14%)	0,90 [0,66; 1,21]	>0,05	-
Ból głowy	[1], [10]	38 (7%)	46 (8%)	0,82 [0,55; 1,24]	>0,05	-
Wirusowa infekcja dróg oddechowych	[1], [10]	15 (3%)	26 (5%)	0,57 [0,31; 1,06]	>0,05	-
Zapalenie oskrzeli	[1], [10]	18 (3%)	22 (4%)	0,82 [0,45; 1,49]	>0,05	-
Zapalenie gardła	[1], [10]	12 (2%)	16 (3%)	0,75 [0,36; 1,54]	>0,05	-
Wirusowa infekcja górnych dróg oddechowych	[1], [10]	12 (2%)	16 (3%)	0,75 [0,36; 1,54]	>0,05	-
Nadciśnienie	[1], [10]	16 (3%)	9 (2%)	1,77 [0,81; 3,90]	>0,05	-
Infekcja górnych dróg oddechowych	[1]	11 (2%)	10 (2%)	1,10 [0,48; 2,50]	>0,05	-
Działania niepożądane (związane z zastosowanym leczeniem)	[1]	22 (4%)	19 (3%)	1,15 [0,64; 2,09]	>0,05	-
Dysfonia	[1]	9 (2%)	1 (<1%)	8,97 [1,48; 54,67]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=73 [35; 249]</b>

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg furanu, N=576	Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF, N=574	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT /NNH [95% CI]*
Kaszel	[1]	1 (<1%)	0 (0%)	Peto OR=7,36 [0,15; 371,10]	>0,05	-
Kandydoza jamy ustnej	[1]	1 (<1%)	4 (1%)	0,25 [0,04; 1,65]	>0,05	-
Suchość w ustach	[1]	4 (1%)	0 (0%)	<b>Peto OR=7,40</b> <b>[1,04; 52,68]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=14</b> <b>4 [56;</b> <b>3735]</b>
Wydłużenie odcinka QT w EKG	[1]	1 (<1%)	3 (1%)	0,33 [0,05; 2,31]	>0,05	-
Skurcze mięśni	[1]	0 (0%)	0 (0%)	-	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane	[1], [3], [10]	28 (5%)	22 (4%)	1,27 [0,74; 2,18]	>0,05	-
Zaostrzenie astmy	[1], [10]	7 (1%)	4 (1%)	1,74 [0,55; 5,55]	>0,05	-
Zapalenie płuc	[1], [10]	0 (0%)	3 (1%)	Peto OR=0,13 [0,01; 1,29]	>0,05	-
Ciężkie działania niepożądane (związane z zastosowanym leczeniem)	[1]	1 (<1%)	0 (0%)	Peto OR=7,36 [0,15; 371,10]	>0,05	-
Poważne zdarzenia niepożądane	[1]	34 (6%)	38 (7%)	0,89 [0,57; 1,39]	>0,05	-
Poważne zdarzenia niepożądane sercowo- naczyniowe	[1]	4 (1%)	1 (<1%)	3,99 [0,60; 26,48]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii	[1]	4 (1%)	5 (1%)	0,80 [0,23; 2,73]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	[1], [10]	3 (1%)	0 (0%)	Peto OR=7,39 [0,77; 71,18]	>0,05	-

EKG – elektrokardiografia; \*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych cechowała się łagodnym lub umiarkowanym stopniem nasilenia. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej należały zaostrzenia astmy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie produktu złożonego z 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu do 100 µg BDP/6 µg FF, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) mniejszym ryzykiem wystąpienia** zaostrzenia astmy, w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie.

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Biorąc pod uwagę parametr NNT wykazano, że stosowanie produktu złożonego z 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G zamiast 100 µg BDP/6 µg FF, spowoduje, że u 1 pacjenta na 14 chorych nie wystąpi zaostrzenie astmy, w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie produktu złożonego z 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu do 100 µg BDP/6 µg FF, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA **wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym ryzykiem wystąpienia:**

- dysfonii
- suchości w ustach;

w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie.

Biorąc pod uwagę parametr NNH wykazano, że stosowanie produktu złożonego z 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G zamiast 100 µg BDP/6 µg FF spowoduje, że u 1 pacjenta na:

- 73 chorych wystąpi dysfonia związana z zastosowanym leczeniem;
- 14 chorych wystąpi suchość w ustach związana z zastosowanym leczeniem;

w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie produktu złożonego z 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu do 100 µg BDP/6 µg FF, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ( $p < 0,05$ ) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:**

- zdarzeń niepożądanych ogółem;
- zapalenia jamy ustnej i gardła;
- bólu głowy;
- wirusowej infekcji dróg oddechowych;
- zapalenia oskrzeli;
- zapalenia gardła;
- wirusowej infekcji górnych dróg oddechowych;
- nadciśnienia;
- infekcji górnych dróg oddechowych;
- działań niepożądanych ogółem (związanych z zastosowanym leczeniem);
- kaszlu związanego z zastosowanym leczeniem;
- kandydozy jamy ustnej związanej z zastosowanym leczeniem;
- wydłużenia odcinka QT w EKG, związanego z zastosowanym leczeniem;
- skurczów mięśni związanych z zastosowanym leczeniem;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych;

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



- ciężkiego zaostrzenia astmy;
- ciężkiego zapalenia płuc;
- ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem;
- poważnych zdarzeń niepożądanych;
- poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych;
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii;
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu;

w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie.

#### Ciężkie działania niepożądane (związane z zastosowanym leczeniem)

Jeden pacjent chorujący na nadciśnienie z grupy badanej, stosującej produkt złożony z 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, doświadczył ciężkiego działania niepożądanego - migotania przedsionków. Działanie to cechowało się umiarkowanym stopniem nasilenia i nie wymagało zmiany stosowanej terapii [1].

#### Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe

W badaniu TRIMARAN poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe wystąpiły ogółem u 5 pacjentów; żadne z nich nie zostało uznane za związane z zastosowanym leczeniem. W grupie leczonej stosującej produkt złożony z 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G do zdarzeń tych należały: ostry zawał serca, migotanie przedsionków, zgon z powodu niewydolności serca (Peto OR dla każdego tych zdarzeń wynosiło 7,36 [95% CI 0,15; 371,10],  $p > 0,05$ ). Z kolei w grupie badanej stosującej produkt złożony z 100 µg BDP/6 µg FF u jednego pacjenta wystąpiła niewydolność serca z powodu dysfunkcji lewej komory (Peto OR dla tego zdarzenia 0,135 [95% CI: 0,003; 6,797];  $p > 0,05$ ) [1].

#### Zgony

Trzech pacjentów z grupy badanej zmarło: 1 z powodu niewydolności lewej komory serca, 1 z powodu ostrego zapalenia trzustki i 1 z powodu raka żołądka i ostrej niewydolności serca. Zdarzenia te oceniono jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem [1].

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



## 5.6. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA SCHEMATU GLIKOPIRONIUM + BEKLOMETAZON DIPROPIONIANU/FORMOTEROL W PORÓWNANIU DO BEKLOMETAZONU DIPROPIONIANU/FORMOTEROLU FUMARANU DWUWODNEGO W LECZENIU NIEKONTROLOWANEJ ASTMY U PACJENTÓW STOSUJĄCYCH ŚREDNIE DAWKI WZIEWNYCH GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW - badanie TRISKEL

W badaniu TRISKEL częstość występowania zdarzeń niepożądanych i ogólny profil bezpieczeństwa były podobne w grupie badanej i kontrolnej [20].

Szczegółowe informacje dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych odnotowanych w badaniu TRISKEL przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 64. Profil bezpieczeństwa beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego + glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA (analiza ITT) [22].**

Punkt końcowy	Grupa badana – schemat B 100 µg BDP/6 µg FF+ glikopironium (dawka dobowa: 400 µg BDP/24 µg FF + 40 µg glikopironium)	Grupa kontrolna – schemat D 100 µg BDP/6 µg FF (dawka dobowa 400 µg BDP/24 µg FF)	WMD [95% CI]^	Wartość p^
Zmiana skurczowego ciśnienia krwi w dniu 14, względem wartości wyjściowych, średnia arytmetyczna (SD) [mmHg]	1,9 (9,9) N=155	-0,7 (10,2) N=152	2,60 [0,35; 4,85]	<b>&lt;0,05</b>
Zmiana tętna po zastosowaniu leku w dniu 1, względem wartości wyjściowych, średnia arytmetyczna (SD) [uderzenia/min.]	-2,1 (5,3) N=153	-1,6 (5,3) N=151	-0,50 [-1,69; 0,69]	>0,05
Zmiana odstępu PR po zastosowaniu leku w dniu 1, względem wartości wyjściowych, średnia arytmetyczna (SD) [ms]	-0,5 (8,2) N=153	0,3 (7,4) N=151	-0,80 [-2,56; 0,96]	>0,05
Zmiana zespołu QRS po zastosowaniu leku w dniu 1, względem wartości wyjściowych, średnia arytmetyczna (SD) [ms]	0,7 (5,2) N=153	0,5 (4,5) N=151	0,20 [-0,89; 1,29]	>0,05
Zmiana QTcF po zastosowaniu leku w dniu 1, względem wartości wyjściowych, średnia arytmetyczna (SD) [ms]	1,3 (8,9) N=153	2,1 (8,3) N=151	-0,80 [-2,74; 1,14]	>0,05
Zmiana skurczowego ciśnienia krwi w dniu 42, względem wartości wyjściowych, średnia	2,4 (10,3) N=153	-1,5 (9,6) N=152	3,90 [1,67; 6,13]	<b>&lt;0,05</b>



Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Grupa badana – schemat B 100 µg BDP/6 µg FF+ glikopironium (dawka dobowa: 400 µg BDP/24 µg FF + 40 µg glikopironium)	Grupa kontrolna – schemat D 100 µg BDP/6 µg FF (dawka dobowa 400 µg BDP/24 µg FF)	WMD [95% CI]^	Wartość p^
arytmetyczna (SD) [mmHg]				
Zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi w dniu 14, względem wartości wyjściowych, średnia arytmetyczna (SD) [mmHg]	1,4 (6,6) N=155	-0,1 (8,5) N=152	1,50 [-0,20; 3,20]	>0,05
Zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi w dniu 42, względem wartości wyjściowych, średnia arytmetyczna (SD) [mmHg]	1,2 (7,3) N=153	-0,6 (7,5) N=152	1,80 [0,14; 3,46]	<b>&lt;0,05</b>
Zmiana QTcF przed zastosowaniem leku w dniu 42, względem wartości wyjściowych, średnia arytmetyczna (SD) [ms]	-2,3 (13,9) N=151	0,9 (11,9) N=150	-3,2 [-6,12; -0,28]	<b>&lt;0,05</b>
Zmiana QTcF po zastosowaniu leku w dniu 42, względem wartości wyjściowych, średnia arytmetyczna (SD) [ms]	1,2 (13,4) N=151	2,9 (12,8) N=150	-1,7 [-4,66; 1,26]	>0,05
Zmiana tętna przed zastosowaniem leku w dniu 42, względem wartości wyjściowych, średnia arytmetyczna (SD) [uderzenia/min.]	-0,4 (9) N=151	-0,1 (8) N=150	-0,3 [-2,22; 1,62]	>0,05
Zmiana tętna po zastosowaniu leku w dniu 42, względem wartości wyjściowych, średnia arytmetyczna (SD) [uderzenia/min.]	-1,8 (8,7) N=151	-2,2 (8,4) N=150	0,40 [-1,53; 2,33]	>0,05
Zmiana odstępu PR przed zastosowaniem leku w dniu 42, względem wartości wyjściowych, średnia arytmetyczna (SD) [ms]	-1,4 (11,8) N=151	0,5 (10,1) N=150	-1,9 [-4,38; 0,58]	>0,05
Zmiana odstępu PR po zastosowaniu leku w dniu 42, względem wartości wyjściowych, średnia arytmetyczna (SD) [ms]	-1,4 (11,4) N=151	-0,1 (10,4) N=150	-1,3 [-3,77; 1,17]	>0,05
Zmiana zespołu QRS przed zastosowaniem leku w dniu 42, względem wartości wyjściowych, średnia arytmetyczna (SD) [ms]	-0,7 (5,4) N=151	0,8 (6,2) N=150	-1,5 [-2,81; -0,19]	<b>&lt;0,05</b>
Zmiana zespołu QRS po zastosowaniu leku w dniu 42, względem	0,8 (5,4) N=151	0,7 (6,6) N=150	0,1 [-1,26; 1,46]	>0,05

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Grupa badana – schemat B 100 µg BDP/6 µg FF+ glikopironium (dawka dobowa: 400 µg BDP/24 µg FF + 40 µg glikopironium)	Grupa kontrolna – schemat D 100 µg BDP/6 µg FF (dawka dobowa 400 µg BDP/24 µg FF)	WMD [95% CI]^	Wartość p^
wartości wyjściowych, średnia arytmetyczna (SD) [ms]				

^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji; QTcF - Odstęp QTc skorygowany wzorem Fridericia.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie produktu złożonego z 100 µg BDP/6 µg FF (2 podania 2x dobę) wraz z 20 µg G (2x dobę) w porównaniu do 100 µg BDP/6 µg FF (2 podania 2x dobę), w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA **wiąże się z istotnym statystycznie ( $p < 0,05$ ):**

- zwiększeniem skurczowego ciśnienia krwi w dniu 14;
- zwiększeniem skurczowego ciśnienia krwi w dniu 42;
- zwiększeniem rozkurczowego ciśnienia krwi w dniu 42 (różnica nieistotna klinicznie);
- skróceniem QTcF przed zastosowaniem leku w dniu 42;
- skróceniem zespołu QRS przed zastosowaniem leku w dniu 42.

Przeprowadzona analiza **nie wykazała istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ )** pomiędzy zastosowaniem produktu złożonego z 100 µg BDP/6 µg FF (2 podania 2x dobę) wraz z 20 µg G (2x dobę) w porównaniu do 100 µg BDP/6 µg FF (2 podania 2x dobę), w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA w zakresie zmiany:

- tętna po zastosowaniu leku w dniu 1;
- długości odstępu PR po zastosowaniu leku w dniu 1;
- długości zespołu QRS po zastosowaniu leku w dniu 1;
- QTcF po zastosowaniu leku w dniu 1;
- rozkurczowego ciśnienia krwi w dniu 14;
- QTcF po zastosowaniu leku w dniu 42;
- tętna przed zastosowaniem leku w dniu 42;
- tętna po zastosowaniu leku w dniu 42;
- długości odstępu PR przed zastosowaniem leku w dniu 42;
- długości odstępu PR po zastosowaniu leku w dniu 42;
- długości zespołu QRS po zastosowaniu leku w dniu 42.

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



*Zdarzenia niepożądane definiowano zgodnie z terminologią MedDRA wersja 17.0.*

**Tabela 65. Profil bezpieczeństwa beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego + glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA – poszczególne zdarzenia niepożądane, odnotowane u co najmniej jednego pacjenta z którejkolwiek z grup (analiza ITT) [22].**

Punkt końcowy	Grupa badana – schemat B 100 µg BDP/6 µg FF+ glikopironium (dawka dobowa: 400 µg BDP/24 µg FF + 40 µg glikopironium), N=156	Grupa kontrolna – schemat D 100 µg BDP/6 µg FF (dawka dobowa 400 µg BDP/24 µg FF), N=153	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNT/NNH [95% Ci]^
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)</b>					
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem</b>	1 (0,64%)	0 (0%)	Peto OR=7,25 [0,14; 365,36]	>0,05	-
<b>Zwężenie tętnicy wieńcowej</b>	1 (0,64%)	0 (0%)	Peto OR=7,25 [0,14; 365,36]	>0,05	-
<b>Nieciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)</b>					
<b>Nieciężkie zdarzenia niepożądane ogółem</b>	19 (12,8%)	14 (9,15%)	RR=1,33 [0,70; 2,54]	>0,05	-
<b>Pierwotne nadciśnienie</b>	1 (0,64%)	0 (0%)	Peto OR=7,25 [0,14; 365,36]	>0,05	-
<b>Depresyjny nastrój</b>	1 (0,64%)	0 (0%)	Peto OR=7,25 [0,14; 365,36]	>0,05	-
<b>Kontuzja</b>	0 (0%)	1 (0,65%)	Peto OR=0,13 [0,003; 6,689]	>0,05	-
<b>Wzrost poziomu gamma- glutamylotransferazy</b>	1 (0,64%)	0 (0%)	Peto OR=7,25 [0,14; 365,36]	>0,05	-
<b>Niedokrwienie mięśnia sercowego</b>	1 (0,64%)	0 (0%)	Peto OR=7,25 [0,14; 365,36]	>0,05	-
<b>Astma</b>	4 (2,56%)	6 (3,92%)	RR=0,65 [0,20; 2,12]	>0,05	-
<b>Kaszel</b>	0 (0%)	1 (0,65%)	Peto OR=0,13 [0,003; 6,689]	>0,05	-
<b>Dysfonia</b>	2 (1,28%)	0 (0%)	Peto OR=7,30 [0,45; 117,18]	>0,05	-
<b>Ból głowy</b>	1 (0,64%)	0 (0%)	Peto OR=7,25	>0,05	-

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Grupa badana – schemat B 100 µg BDP/6 µg FF+ glikopironium (dawka dobowa: 400 µg BDP/24 µg FF + 40 µg glikopironium), N=156	Grupa kontrolna – schemat D 100 µg BDP/6 µg FF (dawka dobowa 400 µg BDP/24 µg FF), N=153	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNT/NNH [95% Ci]^
			[0,14; 365,36]		
<b>Suchość oczu</b>	0 (0%)	1 (0,65%)	Peto OR=0,13 [0,003; 6,689]	>0,05	-
<b>Zaparcie</b>	1 (0,64%)	0 (0%)	Peto OR=7,25 [0,14; 365,36]	>0,05	-
<b>Kamienie moczowe</b>	1 (0,64%)	0 (0%)	Peto OR=7,25 [0,14; 365,36]	>0,05	-
<b>Świąd</b>	1 (0,64%)	0 (0%)	Peto OR=7,25 [0,14; 365,36]	>0,05	-
<b>Ból pleców</b>	1 (0,64%)	0 (0%)	Peto OR=7,25 [0,14; 365,36]	>0,05	-
<b>Hipercholesterolemia</b>	1 (0,64%)	1 (0,65%)	RR=0,98 [0,10; 9,35]	>0,05	-
<b>Dyslipidemia</b>	1 (0,64%)	0 (0%)	Peto OR=7,25 [0,14; 365,36]	>0,05	-
<b>Zapalenie nosa i gardła</b>	5 (3,21%)	2 (1,31%)	RR=2,45 [0,56; 10,85]	>0,05	-
<b>Zapalenie pęcherza</b>	1 (0,64%)	0 (0%)	Peto OR=7,25 [0,14; 365,36]	>0,05	-
<b>Nieżyt żołądka i jelit</b>	1 (0,64%)	0 (0%)	Peto OR=7,25 [0,14; 365,36]	>0,05	-
<b>Zapalenie dziąseł</b>	0 (0%)	1 (0,65%)	Peto OR=0,13 [0,003; 6,689]	>0,05	-
<b>Bakteryjne zapalenie gardła</b>	1 (0,64%)	0 (0%)	Peto OR=7,25 [0,14; 365,36]	>0,05	-
<b>Zapalenie tchawicy</b>	0 (0%)	1 (0,65%)	Peto OR=0,13 [0,003; 6,689]	>0,05	-
<b>Zapalenie sromu i pochwy</b>	0 (0%)	1 (0,65%)	Peto OR=0,13	>0,05	-

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Grupa badana – schemat B 100 µg BDP/6 µg FF+ glikopironium (dawka dobową: 400 µg BDP/24 µg FF + 40 µg glikopironium), N=156	Grupa kontrolna – schemat D 100 µg BDP/6 µg FF (dawka dobową 400 µg BDP/24 µg FF), N=153	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNT/NNH [95% Ci]^
			[0,003; 6,689]		

^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Większość notowanych zdarzeń niepożądanych cechowała się nieciężkim charakterem.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie produktu złożonego z 100 µg BDP/6 µg FF (2 podania 2x dobę) wraz z 10 µg G (2x dobę) w porównaniu do 100 µg BDP/6 µg FF (2 podania 2x dobę), w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie ryzyka wystąpienia:**

- ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym:
  - zwężenia tętnicy wieńcowej;
- nieciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym:
  - pierwotnego nadciśnienia;
  - depresyjnego nastroju;
  - kontuzji;
  - wzrostu poziomu gama-glutamylotransferazy;
  - niedokrwienia mięśnia sercowego;
  - astmy;
  - kaszlu;
  - dysfonii;
  - bólu głowy;
  - suchości oczu;
  - zaparc;
  - kamieni moczowych;
  - świądu;
  - bólu pleców;
  - hipercholesterolemii;
  - dyslipidemii;
  - zapalenia nosa i gardła;
  - zapalenia pęcherza;
  - nieżytu żołądka i jelit;
  - zapalenia dziąseł;
  - bakteryjnego zapalenia gardła;
  - zapalenia tchawicy;

- o zapalenia sromu i pochwy.

## **5.7. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA SCHEMATÓW ICS/LABA W POŁĄCZENIU Z TIOTROPIUM LUB MONTELUKASTEM W PORÓWNANIU DO ICS/LABA W LECZENIU NIEKONTROLOWANEJ ASTMY U PACJENTÓW STOSUJĄCYCH ŚREDNIE DAWKI WZIEWNYCH GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW**

W niniejszym rozdziale zamieszczono analizę profilu bezpieczeństwa zastosowania schematu ICS [dawki średnie]/ LABA w połączeniu z tiotropium lub montelukastem w porównaniu do [dawki średnie]/ LABA przeprowadzoną na podstawie:

- Hoshino i wsp., 2019 [17] obejmujące porównanie ICS/LABA (budezonid 160 µg / formoterol 4,5 µg, 2 inhalacje dwa razy dziennie) vs ICS/LABA + tiotropium (5 µg raz dziennie) vs ICS/LABA + montelukast (10 mg, raz dziennie),
- Hoshino i wsp., 2016 [18] obejmujące porównanie ICS (400-800 µg budezonidu/dobę lub ekwiwalent)/LABA (brak danych na temat substancji) vs ICS/LABA + tiotropium (5 µg, raz dziennie),
- Snowise i wsp., 2013 [19] obejmujące porównanie ICS (propionian flutykazonu 250 µg)/LABA (salmeterol 50 µg) 2x dobę vs ICS/LABA + GSK2190915 300 mg/ dobę vs ICS/LABA + montelukast 10 mg/dobę vs ICS/LABA + placebo.

### **5.7.1. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA SCHEMATU ICS/LABA W POŁĄCZENIU Z TIOTROPIUM LUB MONTELUKASTEM W PORÓWNANIU DO ICS/LABA W LECZENIU NIEKONTROLOWANEJ ASTMY U PACJENTÓW STOSUJĄCYCH ŚREDNIE DAWKI WZIEWNYCH GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW – badanie Hoshino i wsp. 2019**

W badaniu Hoshino i wsp, 2019 [17] profil bezpieczeństwa zastosowanych interwencji opisany został jedynie w sposób ogólny (tj. nie podano częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych).

Montelukast i tiotropium były dobrze tolerowane i nie wystąpiły żadne ciężkie zdarzenia niepożądane związane z lekiem.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi **związanymi z montelukastem**, pogrupowanymi według układów i narządów, były:

- zakażenia,
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe,
- zaburzenia skórne.

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi **związanymi z tiotropium** były:

- pleśniawki jamy ustnej,
- ból gardła,
- kaszel i dyskomfort w krtani.

Żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

### **5.7.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA SCHEMATU ICS/LABA W POŁĄCZENIU Z TIOTROPIUM W PORÓWNANIU DO ICS/LABA W LECZENIU NIEKONTROLOWANEJ ASTMY U PACJENTÓW STOSUJĄCYCH ŚREDNIE DAWKI WZIEWNYCH GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW – badanie Hoshino i wsp. 2016**

W badaniu Hoshino i wsp, 2016 [18] profil bezpieczeństwa zastosowanych interwencji opisany został jedynie w sposób ogólny (tj. nie podano częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna w grupie badanej i kontrolnej. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były:

- zapalenie błony śluzowej nosa i gardła,
- zapalenie oskrzeli,
- zaostrzenie astmy,
- zapalenie żołądka i jelit,
- ból głowy.

Trzech pacjentów przerwało udział w badaniu po otrzymaniu tiotropium z powodu wystąpienia działań niepożądanych (dwóch pacjentów z kaszlem i jeden pacjent z suchością jamy ustnej i nosa).

Mniejszy odsetek pacjentów w grupie badanej (13,5%), w porównaniu do kontrolnej zgłaszał (16,8%) wahania ciśnienia w klatce piersiowej<sup>16</sup>.

Żadne z ciężkich zdarzeń niepożądanych nie zostało uznane za związane z zastosowanym leczeniem.

<sup>16</sup> W publikacji referencyjnej wykorzystano określenie *asthma excavations*, które nie stanowi powszechnie stosowanego terminu określającego zaburzenia/ nieprawidłowości występujące w astmie. Ze względu na użycie słowa *excavations* podejrzewać można zmiany ciśnienia w klatce piersiowej lub też pomyłkę literową/ tłumaczenia i przypuszczać, że zastosowane określenie miało oznaczać zaostrzenia (*exacerbation*) astmy.

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



### 5.7.3. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA SCHEMATU ICS/LABA W POŁĄCZENIU Z MONTELUKASTEM W PORÓWNANIU DO ICS/LABA W LECZENIU NIEKONTROLOWANEJ ASTMY U PACJENTÓW STOSUJĄCYCH ŚREDNIE DAWKI WZIEWNYCH GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW – badanie Snowise i wsp. 2013

W niniejszym podrozdziale przedstawiono wyniki z zakresu bezpieczeństwa z badania Snowise i wsp. 2013 [19], dotyczące jedynie porównania zastosowania produktu złożonego FLT (propionian flutykazonu) 250 µg/salmeterol 50 µg (SAL) 2x/dobę + montelukast (M) 10 mg 1x/dobę vs FLT/SAL + placebo.

**Tabela 66. Bezpieczeństwo stosowania propionianu flutykazonu/salmeterolu+montelukastu względem propionianu flutykazonu/salmeterolu, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA (analiza ITT), w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [19].**

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana 250 µg FLT/50 µg SAL 2xdobę+10 mg M 1x dobę, N=132	Grupa kontrolna 250 µg FLT/50 µg SAL 2xdobę, N=135	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT /NNH [95% CI]*
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	10 (8%)	15 (11%)	0,68 [0,32; 1,43]	>0,05	-
Zapalenie jamy nosowej i gardła	0 (0%)	3 (2%)	Peto OR=0,14 [0,01; 1,32]	>0,05	-
Biegunka	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Zapalenie zatok	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Infekcja dróg oddechowych	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Duszność	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Ból głowy	8 (6%)	8 (6%)	1,02 [0,41; 2,56]	>0,05	-
Mialgia	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Świąd	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Ból nadbrzusza	2 (2%)	1 (<1%)	2,05 [0,27; 15,51]	>0,05	-
Alergiczne zapalenie zatok	0 (0%)	1 (<1%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,96]	>0,05	-
Gorączka	1 (<1%)	0 (0%)	Peto OR=7,56 [0,15; 381,04]	>0,05	-
Zapalenie oskrzeli	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-

\*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie FLT 250 µg/SAL 50 µg 2x/dobę + montelukastu 10 mg 1x/dobę w porównaniu do FLT 250 µg/SAL 50 µg 2x/dobę, w populacji pacjentów z niekontrolowaną



Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:**

- jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych;
- zapalenia jamy nosowej i gardła;
- bólu głowy;
- bólu nadbrzusza;
- alergicznego zapalenia zatok;
- gorączki;

w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni.

W obu grupach nie odnotowano żadnego przypadku biegunki, zapalenia zatok, infekcji dróg oddechowych, duszności, mialgii, świądu w czasie 6 tygodni terapii.

Większość notowanych zdarzeń niepożądanych cechowała się nasileniem łagodnym do umiarkowanego, została oceniona przez badaczy jako niezwiązana z zastosowanym leczeniem i ustąpiła. Nie odnotowano różnic pomiędzy grupami w zakresie wyników badań biochemicznych, analizy moczu lub parametrów czynności życiowych. Jedynie u kilku pacjentów odnotowano przekroczenie norm w przypadku wyników klinicznych badań laboratoryjnych [19].

#### **5.8. ZESTAWIENIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW ZE ZIDENTYFIKOWANYCH BADAŃ DLA INTERWENCJI WNIOSKOWANEJ I KOMPARATORÓW (GLIKOPIRONIUM, TIOTROPIUM I MONTELUKASTU STOSOWANYCH W POŁĄCZENIU ZE SCHEMATEM ICS/LABA) W LECZENIU NIEKONTROLOWANEJ ASTMY U PACJENTÓW STOSUJĄCYCH ŚREDNIE DAWKI WZIEWNYCH GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW**

W poniższej tabeli dokonano porównania wyników i wniosków ze zidentyfikowanych badań dla interwencji wnioskowanej i komparatorów: glikopironium, tiotropium i montelukastu stosowanych w połączeniu ze schematem ICS [średnie dawki]/+ LABA, w leczeniu pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS).

**Tabela 67. Zestawienie wyników i wniosków z badań zidentyfikowanych dla interwencji wnioskowanej (produkt złożony beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium i komparatorów stosowanych w populacji pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS).**

Interwencja/badanie [ref]	Metodyka badania	Uwzględniona populacja	Porównanie	Okres leczenia/ obserwacji	Skuteczność*	Bezpieczeństwo*	Ogólne wnioski
<p><b>Interwencja wnioskowana (produkt złożony beklometazonu dipropionianu/ formoterolu fumaranu dwuwodnego/ glikopironium) Badanie TRIMARAN [1]-[16]</b></p>	<p>Randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepiene badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone w układzie grup równoległych</p>	<p>Dorośli chorujący na astmę przez co najmniej 1 rok (zdiagnozowaną przed 40 rokiem życia), niekontrolowaną pomimo stosowania terapii wziewnymi glikokortykosteroidami (ICS) w średnich dawkach oraz długo działającymi agonistami <math>\beta_2</math> (LABA)</p>	<p>Beklometazonu dipropionian (BDP)/formoterol fumaranu dwuwodnego (FF)/glikopironium (G) vs BDP/FF.</p>	<p>52 tygodnie</p>	<p>Zastosowanie produktu złożonego z 100 <math>\mu</math>g BDP/6 <math>\mu</math>g FF/10 <math>\mu</math>g G (4xdobę) w porównaniu do 100 <math>\mu</math>g BDP/6 <math>\mu</math>g FF (4xdobę) wiązało się z istotnie statystycznie (<math>p &lt; 0,05</math>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- większą poprawą porannej wartości FEV1 przed podaniem leków, w 26 tygodniu terapii;</li> <li>- mniejszym rocznym wskaźnikiem umiarkowanych i poważnych zaostrzeń choroby;</li> <li>- mniejszym ryzykiem wystąpienia umiarkowanych i poważnych zaostrzeń choroby w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie;</li> <li>- większą poprawą szczytowego FEV1, w 26 tygodniu terapii;</li> <li>- większą poprawą średniego porannego PEF, w ciągu 26 tygodni terapii,</li> <li>- większym wydłużeniem czasu do wystąpienia pierwszego:                         <ul style="list-style-type: none"> <li>-- umiarkowanego lub poważnego zaostrzenia choroby;</li> <li>-- umiarkowanego zaostrzenia choroby;</li> </ul> </li> <li>- większą poprawą:                         <ul style="list-style-type: none"> <li>-- wartości FEV1 przed przyjęciem leku podczas większości wizyt;</li> <li>-- szczytowego FEV1 na wszystkich wizytach;</li> <li>-- AUC 0 –3 godz dla FEV1 na wszystkich wizytach;</li> <li>-- średniego porannego PEF po 52 tygodniach,</li> </ul> </li> </ul>	<p>Większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych cechowała się łagodnym lub umiarkowanym stopniem nasilenia. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej należały zaostrzenia astmy.</p> <p>Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie produktu złożonego z 100 <math>\mu</math>g BDP/6 <math>\mu</math>g FF/10 <math>\mu</math>g G (4xdobę) w porównaniu do 100 <math>\mu</math>g BDP/6 <math>\mu</math>g FF (4xdobę) wiązało się z istotnie statystycznie (<math>p &lt; 0,05</math>) mniejszym ryzykiem wystąpienia zaostrzenia astmy, w okresie obserwacji</p>	<p>Uzyskane wyniki wskazują, iż dodanie zastosowanie produktu złożonego z 100 <math>\mu</math>g BDP/6 <math>\mu</math>g FF/10 <math>\mu</math>g G (4x dobę) w porównaniu do 100 <math>\mu</math>g BDP/6 <math>\mu</math>g FF (4x dobę) poprawia funkcjonowanie płuc i zmniejsza ryzyko występowania zaostrzeń oraz łagodzi ich przebieg, a także w odniesieniu do wartości wyjściowych poprawia związaną ze zdrowiem jakość życia pacjentów z astmą. Analizowana interwencja cechowała się także korzystnym</p>

Interwencja/badanie [ref]	Metodyka badania	Uwzględniona populacja	Porównanie	Okres leczenia/ obserwacji	Skuteczność*	Bezpieczeństwo*	Ogólne wnioski
					<p>-- średniego wieczornego PEF po 26 i 52 tygodniach;                      - większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie w zakresie FEV1 po 26 tygodniach terapii.</p> <p>Przeprowadzona analiza wykazała, że w przypadku rocznego wskaźnika umiarkowanych zaostrzeń choroby widoczny jest trend na korzyść pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA, leczonych 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu do 100 µg BDP/6 µg FF, przy czym różnica ta nie była istotna statystycznie (<math>p &gt; 0,05</math>)</p>	<p>wynoszącym 52 tygodnie.</p> <p>Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie produktu złożonego z 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G (4xdobę) w porównaniu do 100 µg BDP/6 µg FF (4xdobę) wiąże się z istotnie statystycznie (<math>p &lt; 0,05</math>) większym ryzykiem wystąpienia:                      - dysfonii                      - suchości w ustach;                      w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie.</p>	<p>profilem bezpieczeństwa.</p>
<p><b>Glikopironium + ICS/LABA Badanie TRISKEL [20]-[23]</b></p>	<p>Badanie randomizowane podwójnie zaślepienie, fazy II, przeprowadzone w układzie grup skrzyżowanych, wielośrodkowe</p>	<p>Pacjenci z astmą, niewystarczająco kontrolowaną pomimo terapii średnimi dawkami ICS oraz LABA, N=211</p>	<p>Glikopironium + beklometazon dipropionianu/formoterol vs beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego</p>	<p>42 dni (6 tygodni)</p>	<p>Zastosowanie produktu złożonego z 100 µg BDP/6 µg FF (4 podania/dobę) wraz z 20 µg G (2x dobę) w porównaniu do 100 µg BDP/6 µg FF (4xdobę), w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA wiązało się z istotnym statystycznie (<math>p &lt; 0,05</math>):                      - zwiększeniem AUC 0-12 godzin dla FEV1 znormalizowanego w czasie (ang. <i>normalised by time</i>) w dniu 42;</p>	<p>zastosowanie produktu złożonego z 100 µg BDP/6 µg (4x dobę) FF wraz z 20 µg G (2xdobę) w porównaniu do 100 µg BDP/6 µg FF (4xdobę), w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS</p>	<p>Uzyskane wyniki wskazują na znacznie większą poprawę funkcji płuc w przypadku zastosowania terapii trójlekowej (BDP/FF+G) w porównaniu z terapią</p>

Interwencja/badanie [ref]	Metodyka badania	Uwzględniona populacja	Porównanie	Okres leczenia/ obserwacji	Skuteczność*	Bezpieczeństwo*	Ogólne wnioski
					<ul style="list-style-type: none"> <li>- zwiększeniem szczytowego FEV1 w 42 dniu;</li> <li>- zwiększeniem AUC 0-3 godzin dla FEV1 znormalizowanego (ang. <i>normalised by time</i>) w czasie w dniu 1;</li> <li>- zwiększeniem AUC 0-3 godzin dla FEV1 znormalizowane w czasie (ang. <i>normalised by time</i>) w dniu 42;</li> <li>- zwiększeniem FEV1 przed podaniem leku w dniu 14;</li> <li>- zwiększeniem FEV1 przed podaniem leku w dniu 42;</li> <li>- zwiększeniem FEV1 12 godzin po podaniu leku w dniu 42;</li> <li>- zwiększeniem szczytowego FEV1 w dniu 1;</li> <li>- zwiększeniem szczytowego FEV1 w dniu 1;</li> <li>- zwiększeniem AUC 0-12 godzin dla FEV1 znormalizowanego w czasie (ang. <i>normalised by time</i>) w dniu 1;</li> <li>- zwiększeniem dziennego porannego PEF;</li> <li>- zwiększeniem dziennego wieczornego PEF;</li> <li>- zwiększeniem FVC przed zastosowaniem leku w dniu 14;</li> <li>- zwiększeniem FVC przed zastosowaniem leku w dniu 42;</li> <li>- zwiększeniem szczytowego FVC w dniu 42.</li> </ul>	<p>i LABA wiązało się z istotnym statystycznie (<math>p &lt; 0,05</math>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zwiększeniem skurczowego ciśnienia krwi w dniu 14;</li> <li>- zwiększeniem skurczowego ciśnienia krwi w dniu 42;</li> <li>- zwiększeniem rozkurczowego ciśnienia krwi w dniu 42 (różnica nieistotna klinicznie);</li> <li>- skróceniem QTcF przed zastosowaniem leku w dniu 42;</li> <li>- skróceniem zespołu QRS przed zastosowaniem leku w dniu 42.</li> </ul>	<p>dwulekową, przejawiającą się zwiększeniem wartości FEV1, FVC oraz PEF, przy ogólnie porównywalnym profilu bezpieczeństwa.</p>

Interwencja/badanie [ref]	Metodyka badania	Uwzględniona populacja	Porównanie	Okres leczenia/ obserwacji	Skuteczność*	Bezpieczeństwo*	Ogólne wnioski
<b>Tiotropium lub montelukast stosowane w połączeniu ze schematem ICS [średnie dawki]/ LABA</b> <b>Badanie Hoshino i wsp. 2019 [17]</b>	Badanie randomizowane (pseudo-randomizacja), prawdopodobnie jednoosrodkowe, otwarte	Pacjenci dorośli z udokumentowaną historią astmy trwającą dłużej niż 3 miesiące, z obecnymi objawami choroby na etapie odbywania wizyty skriningowej, pomimo stosowania ICS/LABA.	ICS/LABA + tiotropium vs ICS/LABA	Okres leczenia wynosił 48 tygodni (+ 4 tygodnie leczenia schematem ICS/LABA w fazie wstępnej). Okres obserwacji wynosił 56 tygodni.	Zastosowanie schematu ICS/LABA + tiotropium, w porównaniu do ICS/LABA, wiązało się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większą poprawą: - wartości $FEV_1$ , - wartości $FEV_1\%$ , - stosunku obszaru ścian dróg oddechowych do całkowitej powierzchni ciała, - stosunku bezwzględnej grubości ścian dróg oddechowych do całkowitej powierzchni ciała, - jakości życia w domenie AQLQ dotyczącej objawów.	Montelukast i tiotropium były dobrze tolerowane i nie wystąpiły żadne ciężkie zdarzenia niepożądane związane z lekiem.  Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z montelukastem, pogrupowanymi według układów i narządów, były: - zakażenia, - zaburzenia żołądkowo-jelitowe, - zaburzenia skórne.	Uzyskane wyniki wskazują, iż dodanie montelukastu lub tiotropium do ICS / LABA może przynieść dodatkowe korzyści w odniesieniu do czynności płuc i nasilenia zapalenia dróg oddechowych lub ich przebudowy u pacjentów z astmą.
			ICS/LABA + montelukast vs ICS/LABA		Zastosowanie schematu ICS/LABA + montelukast, w porównaniu do ICS/LABA wiązało się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większą: - poprawą wartości $FEV_1$ , - poprawą $FEV_1\%$ , - redukcją stężenia FeNO w wydychanym powietrzu, - obniżeniem liczby eozynofili we krwi, - poprawą jakości życia w domenie AQLQ dotyczącej objawów.	Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z tiotropium były: - pleśniawki jamy ustnej, - ból gardła, - kaszel i dyskomfort w krtani.	
<b>Tiotropium stosowane w połączeniu ze schematem ICS</b>	Badanie randomizowane, otwarte, przeprowadzone	Pacjenci dorośli w wieku 20-75 lat, z udokumentowaną historią astmy,	ICS/LABA + tiotropium vs ICS/LABA	Okres leczenia wynosił 48 tygodni (+ 4 tygodnie	Zastosowanie schematu ICS/LABA + tiotropium, w porównaniu do ICS/LABA wiązało się z istotnie	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była	Uzyskane wyniki wskazują, iż dodanie tiotropium do

Interwencja/badanie [ref]	Metodyka badania	Uwzględniona populacja	Porównanie	Okres leczenia/ obserwacji	Skuteczność*	Bezpieczeństwo*	Ogólne wnioski
<b>[średnie dawki]/ LABA Badanie Hoshino i wsp. 2016 [18]</b>	w układzie grup równoległych	objawowi pomimo stosowania ICS/LABA.		leczenia schematem ICS/LABA w fazie wstępnej). Okres obserwacji wyniósł 52 tygodnie.	statystycznie ( $p < 0,05$ ) większą poprawą: - wartości FEV <sub>1</sub> %, - stosunku obszaru ścian dróg oddechowych do całkowitej powierzchni ciała, - stosunku bezwzględnej grubości ścian dróg oddechowych do całkowitej powierzchni ciała, - jakości życia w domenie AQLQ dotyczącej objawów.	podobna w grupie badanej i kontrolnej. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były: - zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, - zapalenie oskrzeli, - zaostrzenie astmy, - zapalenie żołądka i jelit, - ból głowy.  Trzech pacjentów przerwało udział w badaniu po otrzymaniu tiotropium z powodu wystąpienia działań niepożądanych (dwóch pacjentów z kaszlem i jeden pacjent z suchością jamy ustnej i nosa).	terapii ICS/LABA pozwala na redukcję o ograniczenia przepływu powietrza w drogach oddechowych i zmniejszenie grubości ich ścian. Potrójne połączenie tiotropium i ICS plus LABA może mieć dodatkowe działanie ochronne rozszerzające oskrzela i ograniczające ich przebudowę.
<b>Montelukast stosowany w połączeniu ze schematem ICS/LABA Badanie Snowise i wsp. 2013 [19]</b>	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione przeprowadzone w układzie grup skrzyżowanych	Dorośli pacjenci (tylko kobiety) z astmą niewystarczająco kontrolowaną pomimo zastosowania ICS/LABA	ICS/LABA + montelukast vs ICS/LABA	Badanie obejmowało 6-tygodniowe okresy leczenia każdym z 3 schematów, w których pierwsze 3 tygodnie uznano za	Zastosowanie FLT 250 µg/SAL 50 µg 2x/dobę + montelukastu 10 mg 1x/dobę w porównaniu do FLT 250 µg/SAL 50 µg 2x/dobę wiązało się z istotnie/istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ): - niższą dzienną oraz 24-godzinną punktacją nasilenia objawów astmy; - niższym dziennym oraz 24-godzinnym zużyciem SABA.	Zastosowanie FLT 250 µg/SAL 50 µg 2x/dobę + montelukastu 10 mg 1x/dobę w porównaniu do FLT 250 µg/SAL 50 µg 2x/dobę wiązało się z brakiem istotnych statystycznie	Uzyskane wyniki wskazują, iż dodanie montelukastu do ICS / LABA wiąże się z poprawą (redukcją) nasilenia objawów astmy,

Interwencja/badanie [ref]	Metodyka badania	Uwzględniona populacja	Porównanie	Okres leczenia/ obserwacji	Skuteczność*	Bezpieczeństwo*	Ogólne wnioski
				<p>okres <i>wash-out</i>, a do analizy skuteczności wykorzystano tylko dane z ostatnich 3 tygodni każdego okresu leczenia. Do analizy profilu bezpieczeństwa a wykorzystywan o dane z całości okresu przyjmowania danej interwencji.</p> <p><u>Okres leczenia/ obserwacji:</u>                      Całkowity czas trwania udziału w badaniu wyniósł do 23 tygodni</p>		<p>(<math>p &gt; 0,05</math>) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Większość notowanych zdarzeń niepożądanych cechowała się nasileniem łagodnym do umiarkowanego, została oceniona przez badaczy jako niezwiązana z zastosowanym leczeniem i ustąpiła.</p>	<p>jednak nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie parametrów oddechowych.</p>
<b>Badanie TRIGGER [1]- [16]</b>	<p>Randomizowane, podwójnie zaślepienie, fazy III, w układzie grup równoległych</p>	<p>Pacjenci z astmą, niewystarczająco kontrolowaną pomimo terapii wysokimi dawkami ICS oraz LABA, N=1473</p>	<p>Glikopironium / beklometazon dipropionianu (wysoka dawka dobową)/formoterolu fumaran vs tiotropium+beklometazon dipropionianu (wysoka dawka dobową)/formoterolu</p>	<p>52 tygodnie fazy RCT</p>	<p><u>Zaostrzenia astmy:</u>                      200 µg BDP/6 µg FF/G 8 µg /10 µg G (2 podania 2x dobę) vs 200 µg BDP/6 µg FF (2 podania 2x dobę) + tiotropium wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic (<math>p &gt; 0,05</math>) w zakresie:                      - rocznego wskaźnika umiarkowanych i poważnych zaostrzeń astmy;                      - rocznego wskaźnika umiarkowanych zaostrzeń astmy;</p>	<p>200 µg BDP/6 µg FF/G 8 µg /10 µg G (2 podania 2x dobę) vs 200 µg BDP/6 µg FF (2 podania 2x dobę) + tiotropium wiąże się z istotnie statystycznie (<math>p &lt; 0,05</math>):                      - niższym ryzykiem wystąpienia kaszlu.</p>	<p>Uzyskane wyniki wskazują na podobną skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania terapii trójlekowej (BDP/FF/G) w porównaniu z terapią trójlekową, zawierającą</p>

Interwencja/badanie [ref]	Metodyka badania	Uwzględniona populacja	Porównanie	Okres leczenia/ obserwacji	Skuteczność*	Bezpieczeństwo*	Ogólne wnioski
			fumaran dwuwodny		<p>- ryzyka wystąpienia poważnego lub umiarkowanego zaostrzenia;                      - czasu do wystąpienia pierwszego poważnego lub umiarkowanego zaostrzenia;                      - czasu do wystąpienia pierwszego umiarkowanego zaostrzenia.</p> <p><u>Wyniki badań spirometrycznych:</u>                      200 µg BDP/6 µg FF/G 8 µg /10 µg G (2 podania 2x dobę) vs 200 µg BDP/6 µg FF (2 podania 2x dobę) + tiotropium wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic (p&gt;0,05) w zakresie:                      - porannej wartości FEV1 przed podaniem leków na wszystkich wizytach;                      - <u>szczytowego FEV1 na wszystkich wizytach;</u>                      - <u>AUC 0-3 godz. Dla FEV1 na wszystkich wizytach;</u>                      - <u>porannego i wieczornego PEF na poszczególnych wizytach i w większości przedziałów okresu obserwacji;</u>                      - <u>prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi w zakresie FEV1 w 26 i 52 tygodniu terapii.</u></p> <p><u>Nasilenie objawów astmy i zużycie leków ratunkowych [doraźnych]:</u>                      200 µg BDP/6 µg FF/G 8 µg /10 µg G (2 podania 2x dobę) vs 200 µg BDP/6 µg FF (2 podania 2x dobę) + tiotropium wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic (p&gt;0,05) w zakresie:                      - wyników w kwestionariuszu ACQ na wszystkich wizytach;                      - kontroli dziennych objawów astmy we wszystkich przedziałach okresu obserwacji;                      - <u>odsetka dni wolnych od objawów astmy we wszystkich przedziałach okresu obserwacji;</u>                      - <u>odsetka dni z kontrolą astmy we wszystkich przedziałach okresu obserwacji;</u></p>	<p>W przypadku pozostałych, poszczególnych zdarzeń niepożądanych jak i zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych, zgonów, działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, zdarzeń prowadzących do przerwania terapii nie odnotowano istotnych statystycznie różnic (p&gt;0,05) w zakresie ryzyka występowania pomiędzy schematem zawierającym glikopironium, a tiotropium.</p>	tiotropium wraz z BDP/FF.



Interwencja/badanie [ref]	Metodyka badania	Uwzględniona populacja	Porównanie	Okres leczenia/ obserwacji	Skuteczność*	Bezpieczeństwo*	Ogólne wnioski
					- <u>liczby stosowanych dziennie podań leków ratunkowych</u> we wszystkich przedziałach okresu obserwacji; - <u>odsetka dni bez stosowania leków ratunkowych</u> we wszystkich przedziałach okresu obserwacji; - <u>prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi w zakresie ACQ-7 w 26 i 52 tygodniu terapii.</u>		

\*W przypadku skuteczności i bezpieczeństwa w podsumowaniu przedstawiono dane dla punktów końcowych, w przypadku których odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami.

ICS: wziewny glikokortykosteroid; LABA: długo działający b2-agonista; IgE: immunoglobulina E; FVC: natężona pojemność życiowa; FEV<sub>1</sub>: natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; FeNO: ułamkowy wydychany tlenek azotu.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie wyników z badań dla interwencji wnioskowanej i komparatorów; skupiono się na najważniejszych punktach końcowych, które definiowano podobnie we włączonych badaniach. Dane zaprezentowano z uwzględnieniem zarówno najdłuższego dostępnego okresu obserwacji jak i innych, możliwie zbliżonych okresów obserwacji pomiędzy badaniami; wartości p wskazujące na istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami ocenianymi w danym badaniu pogrubiono.

**Tabela 68. Zestawienie wyników z badań zidentyfikowanych dla interwencji wnioskowanej (produkt złożony beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium i komparatorów (glikopironium, umeklidynium) stosowanych w populacji pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS).**

Punkt końcowy	Badanie TRIMARAN [1]-[16]	Badanie TRISKEL [20]-[23]	
	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G (dawka dobową: 400 µg BDP/24 µg FF + 40 µg glikopironium) VS Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF (dawka dobową 400 µg BDP/24 µg FF)	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF+ glikopironium (dawka dobową 400 µg BDP/24 µg FF+40 µg) VS Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF (dawka dobową 400 µg BDP/24 µg FF)	
<b>Zaostrzenia astmy</b>			
<b>Umiarkowane i poważne zaostrzenia astmy</b>	Roczny wskaźnik umiarkowanych i poważnych zaostrzeń [95% CI]: 1,83 [1,63; 2,04] vs 2,16 [1,94; 2,40]; RR=0,85 [0,73; 0,99], <b>p=0,033*</b>	-	
<b>Umiarkowane zaostrzenia astmy</b>	Roczny wskaźnik umiarkowanych zaostrzeń [95% CI]: 1,58 [1,40; 1,77] vs 1,82 [1,62; 2,05]; RR=0,87 [0,73; 1,02], p=0,086*	-	
<b>Poważne zaostrzenia astmy</b>	-	-	
<b>Odsetek pacjentów z zaostrzeniami</b>	Pacjenci z umiarkowanymi lub poważnymi zaostrzeniami choroby, n (%):337 (59%) vs 379 (66%), RR=0,89 [0,81; 0,97], <b>p&lt;0,05</b> , NNT=14^	-	
<b>Czas do pierwszego zaostrzenia astmy</b>	Czas do umiarkowanego lub poważnego zaostrzenia [tygodnie]: 27,9 vs 22,7; HR=0,84 [0,73; 0,98], <b>p=0,022*</b>  Czas do umiarkowanego zaostrzenia [tygodnie]: 38,0 vs 28,6;	-	

Punkt końcowy	Badanie TRIMARAN [1]-[16]	Badanie TRISKEL [20]-[23]	
	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G (dawka dobową: 400 µg BDP/24 µg FF + 40 µg glikopironium) VS Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF (dawka dobową 400 µg BDP/24 µg FF)	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF+ glikopironium (dawka dobową 400 µg BDP/24 µg FF+40 µg) VS Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF (dawka dobową 400 µg BDP/24 µg FF)	
	HR=0,86 [0,73; 1,0], <b>p=0,048</b>		
<b>Parametry spirometryczne</b>			
<b>FEV1</b>	Zmiana porannego FEV1 przed podaniem leku; średnia zmiana względem baseline [95% CI] [ml]: - w 4 tyg.: 194 [167; 221] <sup>a</sup> vs 147 [119; 173] <sup>a</sup> ; MD=48; <b>p&lt;0,05*</b> - w 26 tyg.: 185 [155; 214] vs 127 [98; 157]; MD=57 [15; 99], <b>p=0,0080*</b> - 52 tyg.: 193 [164; 225] <sup>a</sup> vs 156 [126; 188] <sup>a</sup> , MD=38, p>0,05*	Zmiana FEV1 przed podaniem leku; średnia zmiana względem baseline (SD) [I]: - w 14 dniu (2 tyg.): 0,103 (0,281) vs 0,08 (0,25); MD [95% CI]=0,053 [0,01; 0,096]; <b>p=0,016*</b> - w 42 dniu (6 tyg.): 0,087 (0,299) vs 0,067 (0,273); MD [95% CI]=0,06 [0,018; 0,102]; <b>p=0,005*</b>	
<b>Odpowiedź w zakresie FEV1 (poprawa o ≥100 ml względem wartości wyjściowych)</b>	Odsetek pacjentów z odpowiedzią: - w 26 tyg.: 309 (54%) vs 258 (45%); RB=1,20 [1,06; 1,35]; <b>p&lt;0,05^</b> - w 52 tyg.: 306 (53%) vs 278 (48%); RB=1,10 [0,98; 1,23]; p>0,05^	-	
<b>Szczytowy FEV1</b>	Zmiana szczytowego FEV1; średnia zmiana względem baseline [95% CI] [ml]: - w 4 tyg.: 518 [488; 549] <sup>a</sup> vs 444 [414; 474] <sup>a</sup> ; MD=75, <b>p&lt;0,001*</b> - w 26 tyg.: 485 [453; 516] vs 401 [369; 432]; MD=84 [40; 129], <b>p=0,0002*</b> - w 52 tyg.: 473 [439; 504] <sup>a</sup> vs 405 [372; 439] <sup>a</sup> ; MD=66, <b>p&lt;0,01*</b>	Zmiana szczytowego FEV1; średnia zmiana względem baseline (SD) [I]: - 42 dniu (6 tyg.): 0,463 (0,327) vs 0,396 (0,300); MD [95% CI]=0,091 [0,054; 0,128]; <b>p&lt;0,001*</b>	

Punkt końcowy	Badanie TRIMARAN [1]-[16]	Badanie TRISKEL [20]-[23]	
	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G (dawka dobową: 400 µg BDP/24 µg FF + 40 µg glikopironium) VS Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF (dawka dobową 400 µg BDP/24 µg FF)	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF+ glikopironium (dawka dobową 400 µg BDP/24 µg FF+40 µg) VS Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF (dawka dobową 400 µg BDP/24 µg FF)	
PEF	Zmiana porannego PEF; średnia zmiana względem baseline [95% CI] [l/ml]: - w 26 tyg.: 5,3 [1,9; 8,7] vs -3,1 [-6,5; 0,3]; MD=8,5 [3,6; 13,3], <b>p=0,0006*</b> - po 52 tyg.: MD=11,3 [6,4; 16,3], <b>p&lt;0,0001*</b>  Zmiana wieczornego PEF; średnia zmiana względem baseline [95% CI] [l/ml]: - w 26 tyg.: MD=11,3 [6,4; 16,3], <b>p&lt;0,0001*</b> - po 52 tyg.: MD=12,7 [7,3; 18,1], <b>p&lt;0,0001*</b>	Dzienny poranny PEF, średnia (SD) [l/min.]: 339,41 (111,42) vs 339,89 (108,66), MD [95% CI]=11,12 [6,6; 15,64]; <b>p&lt;0,001*</b>  Dzienny wieczorny PEF, średnia (SD) [l/min.]: 351,65 (111,36) vs 348,02 (105,52), MD [95% CI]=14,22 [9,72; 18,72], <b>p&lt;0,001*</b>	
<b>Kontrola objawów astmy</b>			
Wynik w ACQ-7	Punktacja w ACQ-7, średnia zmiana względem baseline [95% CI] [punkty]: - w 4 tyg.: -0,50 [-0,55; -0,45] <sup>a</sup> vs -0,45 [-0,50; -0,41] <sup>a</sup> , MD=-0,050; p>0,05* - w 26 tyg.: -0,63 [-0,68; -0,57] <sup>a</sup> vs -0,58 [- 0,62; -0,53] <sup>a</sup> , MD=-0,043; p>0,05* - w 52 tyg.: -0,74 [-0,80; -0,68] <sup>a</sup> vs -0,72 [- 0,78; -0,67] <sup>a</sup> , MD=-0,023; p>0,05*	Punktacja w ACQ-7, średnia zmiana względem baseline [SD] [punkty]: - w 42 dniu (6 tyg.): -0,246 (0,689) vs -0,193 (0,552); MD [95% CI]= -0,029 [-0,132; 0,074]; p=0,8583*	
Odpowiedź w zakresie ACQ-7 (redukcja wyniku o co najmniej 0,5 jednostki [punktu] względem wartości wyjściowych)	Odsetek pacjentów z odpowiedzią: - w 26 tyg.: 317 (55%) vs 291 (51%); RB=1,09 [0,98; 1,21]; p>0,05 <sup>^</sup> - w 52 tyg.: 350 (61%) vs 340 (59%); RB=1,03 [0,94; 1,13]; p>0,05 <sup>^</sup>	-	

Punkt końcowy	Badanie TRIMARAN [1]-[16]	Badanie TRISKEL [20]-[23]	
	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G (dawka dobową: 400 µg BDP/24 µg FF + 40 µg glikopironium) VS Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF (dawka dobową 400 µg BDP/24 µg FF)	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF+ glikopironium (dawka dobową 400 µg BDP/24 µg FF+40 µg) VS Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF (dawka dobową 400 µg BDP/24 µg FF)	
Stosowanie leków ratunkowych	Liczba podań leków ratunkowych, średnia zmiana względem baseline [95% CI]: - w 1-4 tyg.: -0,35 [-0,41; -0,28] <sup>a</sup> vs -0,36 [- 0,43; -0,30] <sup>a</sup> , MD=0,16; p>0,05* - w 13-26 tyg.: -0,52 [-0,59; -0,44] <sup>a</sup> vs -0,51 [- 0,58; -0,43] <sup>a</sup> , MD=-0,007; p>0,05* - w 41-52 tyg.: -0,62 [-0,70; -0,54] <sup>a</sup> vs -0,61 [- 0,69; -0,54] <sup>a</sup> , MD=-0,008; p>0,05*	Wykorzystanie leków ratunkowych, średnia (SD) [liczba poszczególnych podań-inhalacji [ang. <i>puffs</i> ]/dobę]: 0,8 (1,3) vs 0,8 (1,5); MD [95% CI]=0 [-0,1; 0,01]; p=0,883*  Wykorzystanie leków ratunkowych, średnia (SD) [liczba podań/dobę]: 0,6 (0,9) vs 0,6 (0,9), MD [95% CI]=0 [-0,1; 0,01]; p=0,744*	
	Zmiana odsetka dni bez stosowania leków ratunkowych; średnia zmiana względem baseline [95% CI]: - w 1-4 tyg.: 9,7 <sup>b</sup> vs 10,6 <sup>b</sup> ; MD=-0,958; p>0,05* - w 13-26 tyg.: 16,1 <sup>b</sup> vs 15,9 <sup>b</sup> ; MD=0,250; p>0,05* - w 41-52 tyg.: 18,7 <sup>b</sup> vs 18,6 <sup>b</sup> ; MD=0,116; p>0,05*	-	
Wynik [nasilenie] objawów astmy (DASS – Daily Asthma Symptom Score)	Zmiana dziennego wyniku objawów astmy; średnia zmiana względem baseline [95% CI]: - w 1-4 tyg.: -0,1 [-0,12; -0,08] <sup>a</sup> vs -0,09 [-0,11; -0,08] <sup>a</sup> ; MD=-0,005; p>0,05* - w 13-26 tyg.: -0,18 [-0,21; -0,15] <sup>a</sup> vs -0,19 [- 0,22; -0,16] <sup>a</sup> ; MD=0,010; p>0,05* - w 41-52 tyg.: -0,21 [-0,24; -0,17] <sup>a</sup> vs -0,23 [- 0,26; -0,19] <sup>a</sup> ; MD=0,021; p>0,05*	Średnie całkowite nasilenie codziennych nocnych objawów astmy, średnia (SD): 1,998 (1,896) vs 1,974 (1,943), MD [95% CI]=-0,031 [-0,181; 0,118]; p=0,682*  Średnie całkowite nasilenie codziennych objawów astmy za dnia, średnia (SD): 2,3 (1,905) vs 2,215 (1,908); MD [95% CI]=0,021 [-0,134; 0,176]; p=0,792*	

Punkt końcowy	Badanie TRIMARAN [1]-[16]	Badanie TRISKEL [20]-[23]	
	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G (dawka dobową: 400 µg BDP/24 µg FF + 40 µg glikopironium) VS Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF (dawka dobową 400 µg BDP/24 µg FF)	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF+ glikopironium (dawka dobową 400 µg BDP/24 µg FF+40 µg) VS Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF (dawka dobową 400 µg BDP/24 µg FF)	
<b>Dni bez objawów astmy</b>	Dni wolne od objawów astmy średnia zmiana względem baseline [95% CI] [%]: - w 1-4 tyg.: 6,7 [5,2; 8,2] <sup>a</sup> vs 5,7 [4,2; 7,2] <sup>a</sup> ; MD=1,042; p>0,05*; - w 13-26 tyg.: 16,7 [14,3; 19,2] <sup>a</sup> vs 15,4 [12,9; 17,8] <sup>a</sup> ; MD=1,341; p>0,05* - w 41-52 tyg.: 20,1 [17,4; 23,1] <sup>a</sup> vs 20,0 [17,2; 22,9] <sup>a</sup> ; MD=0,091; p>0,05*	-	
<b>Dni z kontrolą astmy</b>	Dni z kontrolą astmy; średnia zmiana względem baseline [95% CI] [%]: - w 1-4 tyg.: 6,8 [5,8; 8,3] <sup>a</sup> vs 5,8 [4,2; 7,2] <sup>a</sup> ; MD=1,066; p>0,05* - w 13-26 tyg.: 16,3 [13,9; 18,7] <sup>a</sup> vs 14,6 [12,2; 17,0] <sup>a</sup> ; MD=1,684; p>0,05* - w 41-52 tyg.: 19,5 [16,7; 22,3] <sup>a</sup> vs 19,1 [16,2; 21,9] <sup>a</sup> ; MD=0,407; p>0,05*	Dni z kontrolą astmy, średnia (SD): 27,3 (34,5) vs 26,6 (34,2); MD [95% CI]=1,3 [-2,3; 4,8]; p=0,484*	
<b>Profil bezpieczeństwa, RR/Peto OR [95% CI]</b>			
<b>Długość okresu obserwacji</b>	Do 52 tygodni	Do 42 dni	
<b>Zgony, n (%)</b>	3 (1%)# vs 0 (0%); Peto OR=7,39 [0,77; 71,18]; p>0,05^ # ocenione jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem	0 vs 0	
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem n (%)</b>	431 (75%) vs 455 (79%), RR=0,94 [0,89; 1,01]; p>0,05^	Nieciężkie zdarzenia niepożądane: 19 (12,8%) vs 14 (9,15%), RR=1,33 [0,70; 2,54], p>0,05^	

Punkt końcowy	Badanie TRIMARAN [1]-[16]	Badanie TRISKEL [20]-[23]	
	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G (dawka dobowa: 400 µg BDP/24 µg FF + 40 µg glikopironium) VS Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF (dawka dobowa 400 µg BDP/24 µg FF)	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF+ glikopironium (dawka dobowa 400 µg BDP/24 µg FF+40 µg) VS Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF (dawka dobowa 400 µg BDP/24 µg FF)	
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)</b>	28 (5%) vs 22 (4%); RR=1,27 [0,74; 2,18]; p>0,05^	1 (0,64%) vs 0 (0%), Peto OR=7,25 [0,14; 365,36], p>0,05^	
<b>Działania niepożądane ogółem n (%)</b>	22 (4%) vs 19 (3%); RR=1,15 [0,64; 2,09]; p>0,05^	-	
<b>Ciężkie działania niepożądane, n (%)</b>	1 (<1%) vs 0 (0%); Peto OR=7,36 [0,15; 371,10], p>0,05^	-	
<b>Utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, n (%)</b>	4 (1%) vs 5 (1%), RR=0,80 [0,23; 2,73]; >0,05^	-	

MD – średnia różnica; FEV1 – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa. RR (ang. *relative risk*) – ryzyko względne; PEF – szczytowy przepływ wydechowy; RB (ang. *relative benefit*) – korzyść względna; CrI: przedział wiarygodności (ang. *credible interval*); HR – współczynnik hazardu (ang. *hazard ratio*); BDP: dipropionian beklometazonu lub beklometazon; FLUT: furoinian flutykazonu; FF: fumaran formoterolu lub formoterol; G: bromek glikopironium; ICS: wziewne glikokortykosteroidy; LABA: długo działający β2-agonista; UMEC: umeklidynium.

\*Wartości podane w publikacji referencyjnej; ^wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych z referencji;

a) w referencji nie podano dokładnych liczbowych wartości zmian ocenianego parametru w poszczególnych punktach czasowych (z wyjątkiem wartości po 26 tygodniach) względem wartości wyjściowych; w związku z czym średnią i [95% CI] odczytano z dostępnych wykresów za pomocą programu GetData Graph Digitizer 2.26, co wiąże się z ryzykiem ich nieprecyzyjnego oszacowania.

b) brak możliwości odczytania wartości średniej i/lub 95% CI z wykresu ze względu na bardzo podobny przebieg zmian w grupie badanej i kontrolnej.

**Tabela 69. Zestawienie wyników z badań zidentyfikowanych dla interwencji wnioskowanej (produkt złożony beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium) i tiotropium (wraz z ICS/LABA) stosowanych w populacji pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS).**

Punkt końcowy	Badanie TRIMARAN [1]-[16]	Badanie Hoshino i wsp. 2019 [17]	Badanie Hoshino i wsp. 2016 [18]	Badanie TRIGGER [1]-[16] (ICS wysokie dawki)\$
	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G (dawka dobową: 400 µg BDP/24 µg FF + 40 µg glikopironium) VS Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF (dawka dobową 400 µg BDP/24 µg FF)	Grupa badana (ICS/LABA + tiotropium) VS Grupa kontrolna (ICS/LABA)	Grupa badana (ICS/LABA + tiotropium) VS Grupa kontrolna (ICS/LABA)	Grupa badana 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G (dawka dobową: 800 µg BDP/24 µg FF + 40 µg glikopironium) VS Grupa kontrolna 200 µg BDP/6 µg FF + 2,5 µg tiotropium (dawka dobową: dawka dobową: 800 µg BDP/24 µg FF+tiotropium)
<b>Zaostrzenia astmy</b>				
<b>Umiarkowane i poważne zaostrzenia astmy</b>	Roczny wskaźnik umiarkowanych i poważnych zaostrzeń [95% CI]: 1,83 [1,63; 2,04] vs 2,16 [1,94; 2,40]; RR=0,85 [0,73; 0,99], <b>p=0,033*</b>	-	-	Roczny wskaźnik umiarkowanych i poważnych zaostrzeń [95% CI]: 1,73 [1,54; 1,93] vs 1,61 [1,37; 1,90]; RR=1,07 [0,88; 1,30]; p=0,50*
<b>Umiarkowane zaostrzenia astmy</b>	Roczny wskaźnik umiarkowanych zaostrzeń [95% CI]: 1,58 [1,40; 1,77] vs 1,82 [1,62; 2,05]; RR=0,87 [0,73; 1,02], p=0,086*	-	-	Roczny wskaźnik umiarkowanych zaostrzeń [95% CI]: 1,43 [1,26; 1,62] vs 1,37 [1,14; 1,63], MD=1,05 [0,84; 1,30]; p=0,68*
<b>Poważne zaostrzenia astmy</b>	-	-	-	-
<b>Odsetek pacjentów z zaostrzeniami</b>	Pacjenci z umiarkowanymi lub poważnymi zaostrzeniami choroby, n (%): 337 (59%) vs 379 (66%), RR [95% CI]=0,89 [0,81; 0,97], <b>p&lt;0,05</b> , NNT=14^	Pacjenci z zaostrzeniami (%): 18%; Wartość wyjściowa: 36% vs Brak zmian w zakresie odsetka chorych z zaostrzeniami astmy. Wartość wyjściowa: 37%	-	Pacjenci z umiarkowanymi lub poważnymi zaostrzeniami choroby, n (%): 323 (57%) vs 162 (56%); RR [95% CI]=1,00 [0,89; 1,14], p>0,05^



Punkt końcowy	Badanie TRIMARAN [1]-[16]	Badanie Hoshino i wsp. 2019 [17]	Badanie Hoshino i wsp. 2016 [18]	Badanie TRIGGER [1]-[16] (ICS wysokie dawki)\$
	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G (dawka dobową: 400 µg BDP/24 µg FF + 40 µg glikopironium) VS Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF (dawka dobową 400 µg BDP/24 µg FF)	Grupa badana (ICS/LABA + tiotropium) VS Grupa kontrolna (ICS/LABA)	Grupa badana (ICS/LABA + tiotropium) VS Grupa kontrolna (ICS/LABA)	Grupa badana 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G (dawka dobową: 800 µg BDP/24 µg FF + 40 µg glikopironium) VS Grupa kontrolna 200 µg BDP/6 µg FF + 2,5 µg tiotropium (dawka dobową: dawka dobową: 800 µg BDP/24 µg FF+tiotropium)
<b>Czas do pierwszego zaostrzenia astmy</b>	Czas do umiarkowanego lub poważnego zaostrzenia, mediana [tygodnie] : 27,9 vs 22,7; HR [95% CI]=0,84 [0,73; 0,98], <b>p=0,022*</b>  Czas do umiarkowanego zaostrzenia, mediana [tygodnie]: 38,0 vs 28,6; HR=0,86 [0,73; 1,0], <b>p=0,048*</b>	-	-	Czas do umiarkowanego lub poważnego zaostrzenia, mediana [tygodnie]: 28,9 vs 34,9; HR [95% CI]= 0,97 [0,81; 1,18], p=0,78*  Czas do umiarkowanego zaostrzenia, mediana [tygodnie]: 50,7 vs 46,6; HR [95% CI]= 0,89 [0,73; 1,09]; p=0,27*
<b>Parametry spirometryczne</b>				
<b>FEV1</b>	Zmiana porannego FEV1 przed podaniem leku; średnia zmiana względem baseline [95% CI] [ml]: - w 4 tyg.: 194 [167; 221] <sup>a</sup> vs 147 [119; 173] <sup>a</sup> ; MD=48; <b>p&lt;0,05*</b> - w 26 tyg.: 185 [155; 214] vs 127 [98; 157]; MD=57 [15; 99], <b>p=0,0080*</b> - 52 tyg.: 193 [164; 225] <sup>a</sup> vs 156 [126; 188] <sup>a</sup> , MD=38, p>0,05*	Zmiana FEV1; średnia zmiana względem baseline (SD) [ml]: - w 48 tyg.: 114,4 (14,9) vs 24,6 (19,8); MD [95% CI]=89,8 [80,84; 98,77] <sup>c</sup> ; <b>p=0,035*</b>	Zmiana FEV1; średnia zmiana względem baseline (SD) [ml]: - w 48 tyg.: 50,0 (14,6) vs 34,8 (15,8); MD [95% CI]= 15,2 [6,98; 23,42]; p=0,057*; p<0,05 <sup>^</sup>	Zmiana porannego FEV1 przed podaniem leku; średnia zmiana względem baseline [95% CI] [ml]: - w 4 tyg.: -36; p>0,05* - w 26 tyg.: 229 [196; 263] vs 274 [227; 321]; MD=-45 [-103; 13]; p=0,13* - w 52 tyg.: MD=-28 ml; p>0,05*
<b>Odpowiedź w zakresie FEV1 (poprawa o ≥100 ml względem wartości wyjściowych)</b>	Odsetek pacjentów z odpowiedzią: - w 26 tyg.: 309 (54%) vs 258 (45%); RB= 1,20 [1,06; 1,35]; <b>p&lt;0,05<sup>^</sup></b> - w 52 tyg.: 306 (53%) vs 278 (48%); RB=1,10 [0,98; 1,23]; p>0,05 <sup>^</sup>	-	-	Odsetek pacjentów z odpowiedzią: - w 26 tyg.: 328 (57%) vs 174 (61%); RB [95% CI]=0,95 [0,85; 1,07]; p>0,05 <sup>^</sup>

	Badanie TRIMARAN [1]-[16]	Badanie Hoshino i wsp. 2019 [17]	Badanie Hoshino i wsp. 2016 [18]	Badanie TRIGGER [1]-[16] (ICS wysokie dawki)\$
Punkt końcowy	<p>Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G (dawka dobową: 400 µg BDP/24 µg FF + 40 µg glikopironium) VS Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF (dawka dobową 400 µg BDP/24 µg FF)</p>	<p>Grupa badana (ICS/LABA + tiotropium) VS Grupa kontrolna (ICS/LABA)</p>	<p>Grupa badana (ICS/LABA + tiotropium) VS Grupa kontrolna (ICS/LABA)</p>	<p>Grupa badana 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G (dawka dobową: 800 µg BDP/24 µg FF + 40 µg glikopironium) VS Grupa kontrolna 200 µg BDP/6 µg FF + 2,5 µg tiotropium (dawka dobową: dawka dobową: 800 µg BDP/24 µg FF+tiotropium)</p>
				<p>- w 52 tyg.: 326 (57%) vs 158 (55%); RB [95% CI]=1,04 [0,92; 1,18]; p&gt;0,05^</p>
Szczytowy FEV1	<p>Zmiana szczytowego FEV1; średnia zmiana względem baseline [95% CI] [ml]: - w 4 tyg.: 518 [488; 549]<sup>a</sup> vs 444 [414; 474]<sup>a</sup>; MD=75, <b>p&lt;0,001*</b> - w 26 tyg.: 485 [453; 516] vs 401 [369; 432]; MD=84 [40; 129], <b>p=0,0002*</b> - w 52 tyg.: 473 [439; 504]<sup>a</sup> vs 405 [372; 439]<sup>a</sup>; MD=66, <b>p&lt;0,01*</b></p>	-	-	<p>Zmiana szczytowego FEV1; średnia zmiana względem baseline [95% CI] [ml]: - w 4 tyg.: MD=-27; p&gt;0,05* - w 26 tyg.: 522 [488; 556] vs 555 [507; 603]; MD=-33 [-92; 603]; p=0,27* - w 52 tyg.: MD=-28; p&gt;0,05*</p>
PEF	<p>Zmiana porannego PEF; średnia zmiana względem baseline [95% CI] [l/ml]: - w 26 tyg.: 5,3 [1,9; 8,7] vs -3,1 [-6,5; 0,3]; MD=8,5 [3,6; 13,3], <b>p=0,0006*</b> - po 52 tyg.: MD=11,3 [6,4; 16,3], <b>p&lt;0,0001*</b></p> <p>Zmiana wieczornego PEF; średnia zmiana względem baseline [95% CI] [l/ml]: - w 26 tyg.: MD=11,3 [6,4; 16,3,</p>	-	-	<p>Zmiana porannego PEF; średnia zmiana względem baseline [95% CI] [l/ml]: - w 26 tyg.: 10,1 [6,7; 13,5] vs 10,3 [5,5; 15,0]; MD=-0,2 [-6,0; 5,6], p=0,95* - po 52 tyg.: MD=1,8 [-4,5; 8,0], p&gt;0,58*</p> <p>Zmiana wieczornego PEF; średnia zmiana względem baseline [95% CI] [l/ml]:</p>

	Badanie TRIMARAN [1]-[16]	Badanie Hoshino i wsp. 2019 [17]	Badanie Hoshino i wsp. 2016 [18]	Badanie TRIGGER [1]-[16] (ICS wysokie dawki)\$
Punkt końcowy	<p>Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G (dawka dobową: 400 µg BDP/24 µg FF + 40 µg glikopironium) VS Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF (dawka dobową 400 µg BDP/24 µg FF)</p>	<p>Grupa badana (ICS/LABA + tiotropium) VS Grupa kontrolna (ICS/LABA)</p>	<p>Grupa badana (ICS/LABA + tiotropium) VS Grupa kontrolna (ICS/LABA)</p>	<p>Grupa badana 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G (dawka dobową: 800 µg BDP/24 µg FF + 40 µg glikopironium) VS Grupa kontrolna 200 µg BDP/6 µg FF + 2,5 µg tiotropium (dawka dobową: dawka dobową: 800 µg BDP/24 µg FF+tiotropium)</p>
	<p><b>p&lt;0,0001*</b> - po 52 tyg.: MD=12,7 [7,3; 18,1], <b>p&lt;0,0001*</b></p>			<p>- w 26 tyg.: MD=-5,3 [-11,2; 0,6]; p=0,080* - po 52 tyg.: MD=-3,2 [-9,6; 3,1]; p=0,32*</p>
Jakość życia/nasilenia objawów astmy	<p>Punktacja w <b>ACQ-7</b>, średnia zmiana względem baseline [95% CI] [punkty]: - w 4 tyg.: -0,50 [-0,55; -0,45]<sup>a</sup> vs -0,45 [-0,50; -0,41]<sup>a</sup>, MD=-0,050; p&gt;0,05* - w 26 tyg.: -0,63 [-0,68; -0,57]<sup>a</sup> vs -0,58 [-0,62; -0,53]<sup>a</sup>, MD=-0,043; p&gt;0,05* - w 52 tyg.: -0,74 [-0,80; -0,68]<sup>a</sup> vs -0,72 [-0,78; -0,67]<sup>a</sup>, MD=-0,023; p&gt;0,05*</p>	<p>Punktacja w <b>AQLQ</b>, średnia zmiana względem baseline (SD) [punkty] po 48 tyg. w poszczególnych domenach<sup>c</sup>: - objawy: 0,5 (1,0) vs 0,2 (0,9); MD=0,3 [-0,19; 0,79]<sup>c</sup>; <b>p=0,037*</b>; p&gt;0,05<sup>^</sup> - czynności: 0,2 (0,5) vs 0,2 (1,0); MD [95% CI]=0 [-0,41; 0,41]<sup>c</sup>; p=0,137* - emocje: 0,3 (0,9) vs 0,2 (1,2); MD [95% CI]= 0,1 [-0,44; 0,64]<sup>c</sup>; p&gt;0,110* - środowisko: 0,3 (1,0) vs 0,1 (1,0); MD [95% CI]= 0,2 [-0,31; 0,71]<sup>c</sup>; p=0,400*</p>	<p>Punktacja w <b>AQLQ</b>, średnia zmiana względem baseline (SD) [punkty] po 48 tyg. w poszczególnych domenach<sup>c</sup>: - objawy: 0,5 (1,0) vs 0,2 (0,6); MD [95% CI]= 0,3 [-0,14; 0,74]<sup>c</sup>; <b>p=0,047*</b>; p&gt;0,05<sup>^</sup> - czynności: 0,2 (0,5) vs 0,1 (0,8); MD [95% CI]= 0,1 [-0,26; 0,46]<sup>c</sup>; p=0,237* - emocje: 0,4 (1,0) vs 0,1 (0,7); MD [95% CI]= 0,3 [-0,16; 0,76]<sup>c</sup>; p=0,110* - środowisko: 0,3 (0,8) vs 0,1 (0,7); MD [95% CI]= 0,2 [-0,20; 0,60]<sup>c</sup>; p=0,490*</p>	<p>Punktacja w ACQ-7, średnia zmiana względem baseline [punkty]: - w 4 tyg.: MD= 0,004; p&gt;0,05*; - w 26 tyg.: MD=-0,001; p&gt;0,05* - w 52 tyg.: MD=-0,070; p&gt;0,05*</p>
Odpowiedź w zakresie ACQ-7 (redukcja wyniku o co najmniej 0,5 jednostki [punktu] względem	<p>Odsetek pacjentów z odpowiedzią: - w 26 tyg.: 317 (55%) vs 291 (51%); RB= 1,09 [0,98; 1,21]; p&gt;0,05<sup>^</sup> - w 52 tyg.: 350 (61%) vs 340 (59%);</p>	-		<p>Odsetek pacjentów z odpowiedzią: - w 26 tyg.: 350 (61%) vs 180 (63%); RB [95% CI]= 0,98</p>

	Badanie TRIMARAN [1]-[16]	Badanie Hoshino i wsp. 2019 [17]	Badanie Hoshino i wsp. 2016 [18]	Badanie TRIGGER [1]-[16] (ICS wysokie dawki)\$
Punkt końcowy	<p>Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G (dawka dobową: 400 µg BDP/24 µg FF + 40 µg glikopironium) VS Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF (dawka dobową 400 µg BDP/24 µg FF)</p>	<p>Grupa badana (ICS/LABA + tiotropium) VS Grupa kontrolna (ICS/LABA)</p>	<p>Grupa badana (ICS/LABA + tiotropium) VS Grupa kontrolna (ICS/LABA)</p>	<p>Grupa badana 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G (dawka dobową: 800 µg BDP/24 µg FF + 40 µg glikopironium) VS Grupa kontrolna 200 µg BDP/6 µg FF + 2,5 µg tiotropium (dawka dobową: dawka dobową: 800 µg BDP/24 µg FF+tiotropium)</p>
wartości wyjściowych)	RB=1,03 [0,94; 1,13]; p>0,05^			[0,88; 1,10]; p>0,05^ - w 52 tyg.: 356 (62%) vs 168 (59%); RB [95% CI]= 1,07 [0,95; 1,20]; p>0,05^
Stosowanie leków ratunkowych	<p>Liczba podań leków ratunkowych, średnia zmiana względem baseline [95% CI]: - w 1-4 tyg.: -0,35 [-0,41; -0,28]<sup>a</sup> vs -0,36 [-0,43; -0,30]<sup>a</sup>, MD=0,16; p&gt;0,05* - w 13-26 tyg.: -0,52 [-0,59; -0,44]<sup>a</sup> vs -0,51 [-0,58; -0,43]<sup>a</sup>, MD=-0,007; p&gt;0,05* - w 41-52 tyg.: -0,62 [-0,70; -0,54]<sup>a</sup> vs -0,61 [-0,69; -0,54]<sup>a</sup>, MD=-0,008; p&gt;0,05*</p>	-		<p>Liczba podań leków ratunkowych, średnia zmiana względem baseline: - w 1-4 tyg.: MD=0,128; p&gt;0,05* - w 13-26 tyg.: MD=0,087; p&gt;0,05* - w 41-52 tyg.: MD=-0,038; p&gt;0,05*</p>
	<p>Zmiana odsetka dni bez stosowania leków ratunkowych; średnia zmiana względem baseline [95% CI]: - w 1-4 tyg.: 9,7<sup>b</sup> vs 10,6<sup>b</sup>; MD=-0,958; p&gt;0,05* - w 13-26 tyg.: 16,1<sup>b</sup> vs 15,9<sup>b</sup>; MD=0,250; p&gt;0,05* - w 41-52 tyg.: 18,7<sup>b</sup> vs 18,6<sup>b</sup>; MD=0,116; p&gt;0,05*</p>	-		<p>Zmiana odsetka dni bez stosowania leków ratunkowych; średnia zmiana względem baseline : - w 1-4 tyg.: MD=-3,574; <b>p&lt;0,05*</b> - w 13-26 tyg.: MD=-2,360; p&gt;0,05* - w 41-52 tyg.: MD=-1,391; p&gt;0,05*</p>

Punkt końcowy	Badanie TRIMARAN [1]-[16]	Badanie Hoshino i wsp. 2019 [17]	Badanie Hoshino i wsp. 2016 [18]	Badanie TRIGGER [1]-[16] (ICS wysokie dawki)\$
	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G (dawka dobową: 400 µg BDP/24 µg FF + 40 µg glikopironium) VS Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF (dawka dobową 400 µg BDP/24 µg FF)	Grupa badana (ICS/LABA + tiotropium) VS Grupa kontrolna (ICS/LABA)	Grupa badana (ICS/LABA + tiotropium) VS Grupa kontrolna (ICS/LABA)	Grupa badana 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G (dawka dobową: 800 µg BDP/24 µg FF + 40 µg glikopironium) VS Grupa kontrolna 200 µg BDP/6 µg FF + 2,5 µg tiotropium (dawka dobową: 800 µg BDP/24 µg FF+tiotropium)
<b>Wynik [nasilenie] objawów astmy (ADSS – Daily Asthma Symptom Score)</b>	Zmiana dziennego wyniku objawów astmy; średnia zmiana względem baseline [95% CI]: - w 1-4 tyg.: -0,1 [-0,12; -0,08] <sup>a</sup> vs -0,09 [-0,11; -0,08] <sup>a</sup> ; MD=-0,005; p>0,05* - w 13-26 tyg.: -0,18 [-0,21; -0,15] <sup>a</sup> vs -0,19 [-0,22; -0,16] <sup>a</sup> ; MD=0,010; p>0,05* - w 41-52 tyg.: -0,21 [-0,24; -0,17] <sup>a</sup> vs -0,23 [-0,26; -0,19] <sup>a</sup> ; MD=0,021; p>0,05*	-		Zmiana dziennego wyniku objawów astmy; średnia zmiana względem baseline: - w 1-4 tyg.: MD=0,018; p>0,05* - w 13-26 tyg.: MD=0,006; p>0,05* - w 41-52 tyg.: MD=-0,024; p>0,05*
<b>Dni bez objawów astmy</b>	Dni wolne od objawów astmy średnia zmiana względem baseline [95% CI] [%]: - w 1-4 tyg.: 6,7 [5,2; 8,2] <sup>a</sup> vs 5,7 [4,2; 7,2] <sup>a</sup> ; MD=1,042; p>0,05*; - w 13-26 tyg.: 16,7 [14,3; 19,2] <sup>a</sup> vs 15,4 [12,9; 17,8] <sup>a</sup> ; MD=1,341; p>0,05* - w 41-52 tyg.: 20,1 [17,4; 23,1] <sup>a</sup> vs 20,0 [17,2; 22,9] <sup>a</sup> ; MD=0,091; p>0,05*	-		Dni wolne od objawów astmy średnia zmiana względem baseline [%]: - w 1-4 tyg.: MD=1,351; p>0,05* - w 13-26 tyg.: MD=3,801; p>0,05* - w 41-52 tyg.: MD=4,499; p>0,05*
<b>Dni z kontrolą astmy</b>	Dni z kontrolą astmy; średnia zmiana względem baseline [95% CI] [%]: - w 1-4 tyg.: 6,8 [5,8; 8,3] <sup>a</sup> vs 5,8 [4,2;	-		Dni z kontrolą astmy; średnia zmiana względem baseline [%]: - w 1-4 tyg.: MD=0,976;

	Badanie TRIMARAN [1]-[16]	Badanie Hoshino i wsp. 2019 [17]	Badanie Hoshino i wsp. 2016 [18]	Badanie TRIGGER [1]-[16] (ICS wysokie dawki)\$
Punkt końcowy	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G (dawka dobową: 400 µg BDP/24 µg FF + 40 µg glikopironium) VS Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF (dawka dobową 400 µg BDP/24 µg FF)	Grupa badana (ICS/LABA + tiotropium) VS Grupa kontrolna (ICS/LABA)	Grupa badana (ICS/LABA + tiotropium) VS Grupa kontrolna (ICS/LABA)	Grupa badana 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G (dawka dobową: 800 µg BDP/24 µg FF + 40 µg glikopironium) VS Grupa kontrolna 200 µg BDP/6 µg FF + 2,5 µg tiotropium (dawka dobową: dawka dobową: 800 µg BDP/24 µg FF+tiotropium)
	7,2] <sup>a</sup> ; MD=1,066; p>0,05* - w 13-26 tyg.: 16,3 [13,9; 18,7] <sup>a</sup> vs 14,6 [12,2; 17,0] <sup>a</sup> ; MD=1,684; p>0,05* - w 41-52 tyg.: 19,5 [16,7; 22,3] <sup>a</sup> vs 19,1 [16,2; 21,9] <sup>a</sup> ; MD=0,407; p>0,05*			p>0,05* - w 13-26 tyg.: MD=2,999; p>0,05* - w 41-52 tyg.: MD=3,582; p>0,05*
Profil bezpieczeństwa, RR/Peto OR [95% CI]				
Długość okresu obserwacji	Do 52 tygodni	Do 48 tygodni	Do 48 tygodni	Do 52 tygodni
Zgony, n (%)	3 (1%)# vs 0 (0%); Peto OR=7,39 [0,77; 71,18]; p>0,05 <sup>^</sup> # ocenione jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem	-	-	1 (<1%) vs 0 (0%); Peto OR=4,49 [0,07; 286,21] <sup>'</sup> p>0,05 <sup>^</sup> Odnotowany zgon oceniono jako niezwiązany z zastosowanym leczeniem
Zdarzenia niepożądane ogółem n (%)	431 (75%) vs 455 (79%), RR=0,94 [0,89; 1,01]; p>0,05 <sup>^</sup>	-	Częstość podobna w grupie badanej i kontrolnej	410 (72%) vs 210 (73%); RR=0,98 [0,90; 1,07]; p>0,05 <sup>^</sup>
Ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)	28 (5%) vs 22 (4%); RR=1,27 [0,74; 2,18]; p>0,05 <sup>^</sup>	0 vs 0	-	28 (5%) vs 15 (5%), RR=0,94 [0,52; 1,72]; p>0,05 <sup>^</sup>
Działania niepożądane ogółem n (%)	22 (4%) vs 19 (3%); RR=1,15 [0,64; 2,09]; p>0,05 <sup>^</sup>	-	-	28 (5%) vs 16 (6%); RR=0,88 [0,49; 1,59]; p>0,05*

	Badanie TRIMARAN [1]-[16]	Badanie Hoshino i wsp. 2019 [17]	Badanie Hoshino i wsp. 2016 [18]	Badanie TRIGGER [1]-[16] (ICS wysokie dawki)\$
Punkt końcowy	<p>Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G (dawka dobową: 400 µg BDP/24 µg FF + 40 µg glikopironium) VS Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF (dawka dobową 400 µg BDP/24 µg FF)</p>	<p>Grupa badana (ICS/LABA + tiotropium) VS Grupa kontrolna (ICS/LABA)</p>	<p>Grupa badana (ICS/LABA + tiotropium) VS Grupa kontrolna (ICS/LABA)</p>	<p>Grupa badana 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G (dawka dobową: 800 µg BDP/24 µg FF + 40 µg glikopironium) VS Grupa kontrolna 200 µg BDP/6 µg FF + 2,5 µg tiotropium (dawka dobową: dawka dobową: 800 µg BDP/24 µg FF+tiotropium)</p>
Ciężkie działania niepożądane, n (%)	1 (<1%) vs 0 (0%); Peto OR=7,36 [0,15; 371,10], p>0,05^	-	Żadne z ciężkich zdarzeń niepożądanych nie zostało uznane za związane z zastosowanym leczeniem	1 (<1%) vs 0 (0%); Peto OR=4,49 [0,07; 286,21], p>0,05^
Utrata/przerwanie z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, n (%)	4 (1%) vs 5 (1%), RR=0,80 [0,23; 2,73]; >0,05^	0 vs 0	3 pacjentów w grupie badanej	4 (1%) vs 2 (1%), RR=1,01 [0,22; 4,68], p>0,05^

AQLQ – Kwestionariusz do oceny jakości życia w astmie; RR (ang. *relative risk*) – ryzyko względne; PEF – szczytowy przepływ wydechow; MD – średnia różnica; FEV1 – natężona objętość wydechowowa pierwszosekundowa; RB (ang. *relative benefit*) – korzyść względna; HR – współczynnik hazardu (ang. *hazard ratio*); BDP: dipropionian beklometazonu lub beklometazon; FLUT: furoinian flutykazonu; FF: fumaran formoterolu lub formoterol; G: bromek glikopironium; ICS: wziewne glikokortykosteroidy; LABA: długo działający β2-agonista

\*Wartości podane w publikacji referencyjnej; ^wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych z referencji; \$badanie TRIGGER uwzględniono w zestawieniu, ponieważ jako jedyne zawierało bezpośrednie porównanie analizowanej interwencji względem tiotropium, w populacji zbliżonej do analizowanej (różnicę stanowiła stosowana wysoka dawka ICS przed i w trakcie badania; niemniej jednak w obu ramionach badawczych stosowano takie same bazowe ICS i LABA, co pozwala porównać efektywność dodania glikopironium i tiotropium do schematu dwulekowego);

a) w referencji nie podano dokładnych liczbowych wartości zmian ocenianego parametru w poszczególnych punktach czasowych (z wyjątkiem wartości po 26 tygodniach) względem wartości wyjściowych; w związku z czym średnią i [95% CI] odczytano z dostępnych wykresów za pomocą programu GetData Graph Digitizer 2.26, co wiąże się z ryzykiem ich nieprecyzyjnego oszacowania.

b) brak możliwości odczytania wartości średniej i/lub 95% CI z wykresu ze względu na bardzo podobny przebieg zmian w grupie badanej i kontrolnej.

c) wartości obliczone przez Autorów analizy, przy czym **w referencji nie podano liczby pacjentów uwzględnionych w analizie danych dla poszczególnych punktów końcowych jak również metody analizy danych (PP, mITT, ITT); na potrzeby obliczenia miar porównawczych, na wniosek AOTMiT, założono, że liczba pacjentów uwzględnionych w analizie może odpowiadać liczbie pacjentów, dla których przedstawiono charakterystykę wyjściową, niemniej jednak z tego względu obliczone wartości MD [95% CI] są szacunkowe a ich wiarygodność jest ograniczona.**

**Tabela 70. Zestawienie wyników z badań zidentyfikowanych dla interwencji wnioskowanej (produkt złożony beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium) i montelukastu (wraz z ICS/LABA) stosowanych w populacji pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS).**

Punkt końcowy	Badanie TRIMARAN [1]-[16]	Badanie Hoshino i wsp. 2019 [17]	Badanie Snowise i wsp. 2013 [19]
	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G (dawka dobową: 400 µg BDP/24 µg FF + 40 µg glikopironium) VS Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF (dawka dobową 400 µg BDP/24 µg FF)	Grupa badana (ICS/LABA + 10 mg montelukast) VS Grupa kontrolna (ICS/LABA)	Grupa badana 250 µg FLT/50 µg SAL 2xdobę+10 mg montelukast 1x dobę VS Grupa kontrolna 250 µg FLT/50 µg SAL 2xdobę
<b>Zaostrzenia astmy</b>			
<b>Umiarkowane i poważne zaostrzenia astmy</b>	Roczny wskaźnik umiarkowanych i poważnych zaostrzeń [95% CI]: 1,83 [1,63; 2,04] vs 2,16 [1,94; 2,40]; RR=0,85 [0,73; 0,99], <b>p=0,033*</b>	-	-
<b>Umiarkowane zaostrzenia astmy</b>	Roczny wskaźnik umiarkowanych zaostrzeń [95% CI]: 1,58 [1,40; 1,77] vs 1,82 [1,62; 2,05]; RR=0,87 [0,73; 1,02], p=0,086*	-	-
<b>Poważne zaostrzenia astmy</b>	-	-	-
<b>Odsetek pacjentów z zaostrzeniami</b>	Pacjenci z umiarkowanymi lub poważnymi zaostrzeniami choroby, n (%): 337 (59%) vs 379 (66%), RR [95% CI]=0,89 [0,81; 0,97], <b>p&lt;0,05</b> , NNT=14 <sup>^</sup>	Pacjenci z zaostrzeniami (%): 20%; Wartość wyjściowa: 34% vs Brak zmian w zakresie odsetka chorych z zaostrzeniami astmy. Wartość wyjściowa: 37%	-
<b>Czas do pierwszego zaostrzenia astmy</b>	Czas do umiarkowanego lub poważnego zaostrzenia, mediana [tygodnie] : 27,9 vs 22,7; HR [95% CI]=0,84 [0,73; 0,98], <b>p=0,022*</b>  Czas do umiarkowanego zaostrzenia, mediana [tygodnie]: 38,0 vs 28,6;	-	-



Punkt końcowy	Badanie TRIMARAN [1]-[16]	Badanie Hoshino i wsp. 2019 [17]	Badanie Snowise i wsp. 2013 [19]
	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G (dawka dobową: 400 µg BDP/24 µg FF + 40 µg glikopironium) VS Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF (dawka dobową 400 µg BDP/24 µg FF)	Grupa badana (ICS/LABA + 10 mg montelukast) VS Grupa kontrolna (ICS/LABA)	Grupa badana 250 µg FLT/50 µg SAL 2xdobę+10 mg montelukast 1x dobę VS Grupa kontrolna 250 µg FLT/50 µg SAL 2xdobę
	HR=0,86 [0,73; 1,0], <b>p=0,048*</b>		
<b>Parametry spirometryczne</b>			
<b>FEV1</b>	Zmiana porannego FEV1 przed podaniem leku; średnia zmiana względem baseline [95% CI] [ml]: - w 4 tyg.: 194 [167; 221] <sup>a</sup> vs 147 [119; 173] <sup>a</sup> ; MD=48; <b>p&lt;0,05*</b> - w 26 tyg.: 185 [155; 214] vs 127 [98; 157]; MD=57 [15; 99], <b>p=0,0080*</b> - 52 tyg.: 193 [164; 225] <sup>a</sup> vs 156 [126; 188] <sup>a</sup> , MD=38, p>0,05*	Zmiana FEV1; średnia zmiana względem baseline (SD) [ml]: - w 48 tyg.: 98,0 (15,5) vs 24,6 (19,8); MD [95% CI]=73,4 [64,20; 82,60] <sup>c</sup> ; <b>p=0,047*</b>	Zmiana FEV1 [ang. <i>trough FEV1</i> ] względem baseline, średnia (SD) [l]: 0,30 (0,417) vs 0,26 (0,394); MD=0,04, p=bd  FEV1 [ang. <i>trough FEV1</i> ], średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (SE) [l]: 2,12 (0,03) vs 2,08 (0,03); MD [95% CI]=0,037 [-0,01; 0,08]; p=0,098*
<b>Odpowiedź w zakresie FEV1 (poprawa o ≥100 ml względem wartości wyjściowych)</b>	Odsetek pacjentów z odpowiedzią: - w 26 tyg.: 309 (54%) vs 258 (45%); RB= 1,20 [1,06; 1,35]; <b>p&lt;0,05^</b> - w 52 tyg.: 306 (53%) vs 278 (48%); RB=1,10 [0,98; 1,23]; p>0,05^	-	-
<b>Szczytowy FEV1</b>	Zmiana szczytowego FEV1; średnia zmiana względem baseline [95% CI] [ml]: - w 4 tyg.: 518 [488; 549] <sup>a</sup> vs 444 [414; 474] <sup>a</sup> ; MD=75, <b>p&lt;0,001*</b> - w 26 tyg.: 485 [453; 516] vs 401 [369; 432]; MD=84 [40; 129], <b>p=0,0002*</b> - w 52 tyg.: 473 [439; 504] <sup>a</sup> vs 405 [372; 439] <sup>a</sup> ; MD=66, <b>p&lt;0,01*</b>	-	-

Punkt końcowy	Badanie TRIMARAN [1]-[16]	Badanie Hoshino i wsp. 2019 [17]	Badanie Snowise i wsp. 2013 [19]
	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G (dawka dobową: 400 µg BDP/24 µg FF + 40 µg glikopironium) VS Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF (dawka dobową 400 µg BDP/24 µg FF)	Grupa badana (ICS/LABA + 10 mg montelukast) VS Grupa kontrolna (ICS/LABA)	Grupa badana 250 µg FLT/50 µg SAL 2xdobę+ 10 mg montelukast 1x dobę VS Grupa kontrolna 250 µg FLT/50 µg SAL 2xdobę
PEF	Zmiana porannego PEF; średnia zmiana względem baseline [95% CI] [l/ml]: - w 26 tyg.: 5,3 [1,9; 8,7] vs -3,1 [-6,5; 0,3]; MD=8,5 [3,6; 13,3], <b>p=0,0006*</b> - po 52 tyg.: MD=11,3 [6,4; 16,3], <b>p&lt;0,0001*</b>  Zmiana wieczornego PEF; średnia zmiana względem baseline [95% CI] [l/ml]: - w 26 tyg.: MD=11,3 [6,4; 16,3], <b>p&lt;0,0001*</b> - po 52 tyg.: MD=12,7 [7,3; 18,1], <b>p&lt;0,0001*</b>	-	Poranny PEF, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (SE) [l/min.] 308,67 (2,83) vs 305,40 (2,82); MD [95% CI]= 3,265 [-0,39; 6,92]; p=0,079*  Wieczorny PEF, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (SE) [l/min.] 315,60 (3,06) vs 312,89 (3,05); MD [95% CI]=2,714 [-0,82; 6,28]; p=0,135*
Jakość życia/nasilenia objawów astmy	Punktacja w <b>ACQ-7</b> , średnia zmiana względem baseline [95% CI] [punkty]: - w 4 tyg.: -0,50 [-0,55; -0,45] <sup>a</sup> vs -0,45 [-0,50; - 0,41] <sup>a</sup> , MD=-0,050; p>0,05* - w 26 tyg.: -0,63 [-0,68; -0,57] <sup>a</sup> vs -0,58 [-0,62; - 0,53] <sup>a</sup> , MD=-0,043; p>0,05* - w 52 tyg.: -0,74 [-0,80; -0,68] <sup>a</sup> vs -0,72 [-0,78; - 0,67] <sup>a</sup> , MD=-0,023; p>0,05*	Punktacja w <b>AQLQ</b> , średnia zmiana względem baseline (SD) [punkty] po 48 tyg. w poszczególnych domenach <sup>c</sup> : - objawy: 0,5 (1,0) vs 0,2 (0,9); MD [95% CI]= 0,3 [-0,19; 0,79]; <b>p=0,030*</b> ; p>0,05 <sup>^</sup> - czynności: 0,2 (0,5) vs 0,2 (1,0); MD [95% CI]= 0 [-0,41; 0,41]; p=0,096* - emocje: 0,2 (1,0) vs 0,2 (1,2); MD [95% CI]=0 [-0,57; 0,57], p=0,186* - środowisko: 0,3 (0,8) vs 0,1 (1,0); MD [95% CI]= 0,2 [-0,27; 0,67]; p=0,394*	Całkowity wynik w <b>AQLQ</b> , średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (SE): 0,63 (0,06) vs 0,62 (0,06); MD [95% CI]= 0,011 [-0,08; 0,11]; p=0,818*  Całkowity wynik w <b>ACQ</b> , średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (SE): -0,71 (0,06) vs -0,65 (0,06); MD [95% CI]= -0,064 [-0,16; 0,04]; p=0,215*
Odpowiedź w zakresie ACQ-7 (redukcja wyniku o co najmniej 0,5 jednostki [punktu] względem wartości wyjściowych)	Odsetek pacjentów z odpowiedzią: - w 26 tyg.: 317 (55%) vs 291 (51%); RB= 1,09 [0,98; 1,21]; p>0,05 <sup>^</sup> - w 52 tyg.: 350 (61%) vs 340 (59%); RB=1,03 [0,94; 1,13]; p>0,05 <sup>^</sup>	-	-
Stosowanie leków ratunkowych	Liczba podań leków ratunkowych, średnia zmiana względem baseline [95% CI]: - w 1-4 tyg.: -0,35 [-0,41; -0,28] <sup>a</sup> vs -0,36 [-0,43;	-	Dzielne zużycie SABA, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (SE): 0,92 (0,06) vs 1,02 (0,06); MD [95% CI]= -

Punkt końcowy	Badanie TRIMARAN [1]-[16]	Badanie Hoshino i wsp. 2019 [17]	Badanie Snowise i wsp. 2013 [19]
	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G (dawka dobową: 400 µg BDP/24 µg FF + 40 µg glikopironium) VS Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF (dawka dobową 400 µg BDP/24 µg FF)	Grupa badana (ICS/LABA + 10 mg montelukast) VS Grupa kontrolna (ICS/LABA)	Grupa badana 250 µg FLT/50 µg SAL 2xdobę+10 mg montelukast 1x dobę VS Grupa kontrolna 250 µg FLT/50 µg SAL 2xdobę
	-0,30] <sup>a</sup> , MD=0,16; p>0,05* - w 13-26 tyg.: -0,52 [-0,59; -0,44] <sup>a</sup> vs -0,51 [- 0,58; -0,43] <sup>a</sup> , MD=-0,007; p>0,05* - w 41-52 tyg.: -0,62 [-0,70; -0,54] <sup>a</sup> vs -0,61 [- 0,69; -0,54] <sup>a</sup> , MD=-0,008; p>0,05*		0,097 [-0,16; -0,04]; <b>p=0,002*</b>  Nocne zużycie SABA, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (SE): 0,75 (0,05) vs 0,80 (0,05); MD [95% CI]= - 0,046 [-0,10; 0,01]; p=0,105*  24-godzinne zużycie SABA, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (SE): 1,67 (0,10) vs 1,81 (0,10); MD [95% CI]= - 0,141 [-0,25; -0,04]; <b>p=0,009*</b>
	Zmiana odsetka dni bez stosowania leków ratunkowych; średnia zmiana względem baseline [95% CI]: - w 1-4 tyg.: 9,7 <sup>b</sup> vs 10,6 <sup>b</sup> ; MD=-0,958; p>0,05* - w 13-26 tyg.: 16,1 <sup>b</sup> vs 15,9 <sup>b</sup> ; MD=0,250; p>0,05* - w 41-52 tyg.: 18,7 <sup>b</sup> vs 18,6 <sup>b</sup> ; MD=0,116; p>0,05*		Odsetek dni bez stosowania leczenia ratunkowego, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (SE) 40,35 (2,93) vs 37,70 (2,92); MD [95% CI]= 2,649 [-0,89; 6,19], p=0,142*  Odsetek nocy bez stosowania leczenia ratunkowego, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (SE) 49,01 (2,99) vs 47,56 (2,98), MD [95% CI]= 1,456 [-2,62; 5,53]; p=0,482*  Odsetek 24-godzinnych okresów bez stosowania leczenia ratunkowego, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (SE) 36,32 (2,96) vs 32,72 (2,95); MD [95% CI]= 3,598 [-0,04; 7,24]; p=0,052*

Punkt końcowy	Badanie TRIMARAN [1]-[16]	Badanie Hoshino i wsp. 2019 [17]	Badanie Snowise i wsp. 2013 [19]
	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G (dawka dobową: 400 µg BDP/24 µg FF + 40 µg glikopironium) VS Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF (dawka dobową 400 µg BDP/24 µg FF)	Grupa badana (ICS/LABA + 10 mg montelukast) VS Grupa kontrolna (ICS/LABA)	Grupa badana 250 µg FLT/50 µg SAL 2xdobę+ 10 mg montelukast 1x dobę VS Grupa kontrolna 250 µg FLT/50 µg SAL 2xdobę
<b>Wynik [nasilenie] objawów astmy (ADSS – Daily Asthma Symptom Score)</b>	Zmiana dziennego wyniku objawów astmy; średnia zmiana względem baseline [95% CI]: - w 1-4 tyg.: -0,1 [-0,12; -0,08] <sup>a</sup> vs -0,09 [-0,11; - 0,08] <sup>a</sup> ; MD=-0,005; p>0,05* - w 13-26 tyg.: -0,18 [-0,21; -0,15] <sup>a</sup> vs -0,19 [- 0,22; -0,16] <sup>a</sup> ; MD=0,010; p>0,05* - w 41-52 tyg.: -0,21 [-0,24; -0,17] <sup>a</sup> vs -0,23 [- 0,26; -0,19] <sup>a</sup> ; MD=0,021; p>0,05*	-	Dzienna punktacja objawów astmy, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (SE): 0,92 (0,05) vs 0,98 (0,05); MD [95% CI]= - 0,064 [-0,12; -0,01]; <b>p=0,026*</b>  Nocna punktacja objawów astmy, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (SE): 0,74 (0,04) vs 0,77 (0,04); MD [95% CI]= - 0,031 [-0,07; 0,01]; p=0,147*  24-godzinna punktacja objawów astmy, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (SE): 1,66 (0,08) vs 1,76 (0,08); MD [95% CI]= - 0,103 [-0,19; -0,01]; <b>p=0,024*</b>
<b>Dni bez objawów astmy</b>	Dni wolne od objawów astmy średnia zmiana względem baseline [95% CI] [%]: - w 1-4 tyg.: 6,7 [5,2; 8,2] <sup>a</sup> vs 5,7 [4,2; 7,2] <sup>a</sup> ; MD=1,042; p>0,05*; - w 13-26 tyg.: 16,7 [14,3; 19,2] <sup>a</sup> vs 15,4 [12,9; 17,8] <sup>a</sup> ; MD=1,341; p>0,05* - w 41-52 tyg.: 20,1 [17,4; 23,1] <sup>a</sup> vs 20,0 [17,2; 22,9] <sup>a</sup> ; MD=0,091; p>0,05*	-	Odsetek dni bez objawów astmy, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (SE): 35,22 (2,83) vs 33,72 (2,82); MD [95% CI]= 1,504 [-1,79; 0,480]; p=0,368*  Odsetek nocy bez objawów astmy, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (SE) 45,31 (2,78) vs 43,18 (2,77); MD [95% CI]= 2,127 [-1,24; 5,49]; p=0,214*

Punkt końcowy	Badanie TRIMARAN [1]-[16]	Badanie Hoshino i wsp. 2019 [17]	Badanie Snowise i wsp. 2013 [19]
	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G (dawka dobową: 400 µg BDP/24 µg FF + 40 µg glikopironium) VS Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF (dawka dobową 400 µg BDP/24 µg FF)	Grupa badana (ICS/LABA + 10 mg montelukast) VS Grupa kontrolna (ICS/LABA)	Grupa badana 250 µg FLT/50 µg SAL 2xdobę+10 mg montelukast 1x dobę VS Grupa kontrolna 250 µg FLT/50 µg SAL 2xdobę
			Odsetek 24-godzinnych okresów bez objawów astmy, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (SE) 30,75 (2,85) vs 28,96 (2,84); MD [95% CI]= 1,796 [-0,163; 5,22]; p=0,302
Dni z kontrolą astmy	Dni z kontrolą astmy; średnia zmiana względem baseline [95% CI] [%]: - w 1-4 tyg.: 6,8 [5,8; 8,3] <sup>a</sup> vs 5,8 [4,2; 7,2] <sup>a</sup> ; MD=1,066; p>0,05* - w 13-26 tyg.: 16,3 [13,9; 18,7] <sup>a</sup> vs 14,6 [12,2; 17,0] <sup>a</sup> ; MD=1,684; p>0,05* - w 41-52 tyg.: 19,5 [16,7; 22,3] <sup>a</sup> vs 19,1 [16,2; 21,9] <sup>a</sup> ; MD=0,407; p>0,05*	-	-
<b>Profil bezpieczeństwa, RR/Peto OR [95% CI]</b>			
Długość okresu obserwacji	Do 52 tygodni	Do 48 tygodni	Do 6 tygodni
Zgony, n (%)	3 (1%) vs 0 (0%); Peto OR=7,39 [0,77; 71,18]; p>0,05^ Odnotowane zgony ocenione jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem	-	-
Zdarzenia niepożądane ogółem n (%)	431 (75%) vs 455 (79%), RR=0,94 [0,89; 1,01]; p>0,05^	-	10 (8%) vs 15 (11%); RR=0,68 [0,32; 1,43]; p>0,05^
Ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)	28 (5%) vs 22 (4%); RR=1,27 [0,74; 2,18]; p>0,05^	0 vs 0	-

Punkt końcowy	Badanie TRIMARAN [1]-[16]	Badanie Hoshino i wsp. 2019 [17]	Badanie Snowise i wsp. 2013 [19]
	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G (dawka dobową: 400 µg BDP/24 µg FF + 40 µg glikopironium) VS Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF (dawka dobową 400 µg BDP/24 µg FF)	Grupa badana (ICS/LABA + 10 mg montelukast) VS Grupa kontrolna (ICS/LABA)	Grupa badana 250 µg FLT/50 µg SAL 2xdobę+ 10 mg montelukast 1x dobę VS Grupa kontrolna 250 µg FLT/50 µg SAL 2xdobę
<b>Działania niepożądane ogółem n (%)</b>	22 (4%) vs 19 (3%); RR=1,15 [0,64; 2,09]; p>0,05^	-	-
<b>Ciężkie działania niepożądane, n (%)</b>	1 (<1%) vs 0 (0%); Peto OR=7,36 [0,15; 371,10], p>0,05^	-	-
<b>Utrata/przerwanie z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, n (%)</b>	4 (1%) vs 5 (1%), RR=0,80 [0,23; 2,73]; >0,05^	0 vs 0	-

AQLQ – Kwestionariusz do oceny jakości życia w astmie; RR (ang. *relative risk*) – ryzyko względne; PEF – szczytowy przepływ wydechow; MD – średnia różnica; FEV1 – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; RB (ang. *relative benefit*) – korzyść względna; HR – współczynnik hazardu (ang. *hazard ratio*); BDP: dipropionian beklometazonu lub beklometazon; FLUT: furoinian flutykazonu; FF: fumaran formoterolu lub formoterol; G: bromek glikopironium; ICS: wziewne glikokortykosteroidy; LABA: długo działający β2-agonista; SAL – salmeterol; SABA - krótko działający β2-agonista

\*Wartości podane w publikacji referencyjnej; ^wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych z referencji;

a) w referencji nie podano dokładnych liczbowych wartości zmian ocenianego parametru w poszczególnych punktach czasowych (z wyjątkiem wartości po 26 tygodniach) względem wartości wyjściowych; w związku z czym średnią i [95% CI] odczytano z dostępnych wykresów za pomocą programu GetData Graph Digitizer 2.26, co wiąże się z ryzykiem ich nieprecyzyjnego oszacowania.

b) brak możliwości odczytania wartości średniej i/lub 95% CI z wykresu ze względu na bardzo podobny przebieg zmian w grupie badanej i kontrolnej.

c) **w referencji nie podano liczby pacjentów uwzględnionych w analizie danych dla poszczególnych punktów końcowych jak również metody analizy danych (PP, mITT, ITT); na potrzeby obliczenia miar porównawczych, na wniosek AOTMiT, założono, że liczba pacjentów uwzględnionych w analizie może odpowiadać liczbie pacjentów, dla których przedstawiono charakterystykę wyjściową, niemniej jednak z tego względu obliczone wartości MD [95% CI] są szacunkowe a ich wiarygodność jest ograniczona.**

**Podsumowując, zastosowanie produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium w porównaniu do beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego w populacji dorosłych pacjentów z astmą niewystarczająco kontrolowaną pomimo stosowania ICS+LABA istotnie poprawia funkcjonowanie płuc i zmniejsza ryzyko występowania zaostrzeń oraz łagodzi ich przebieg. Dodatkowo, jest to interwencja dobrze tolerowana przez pacjentów i cechująca się korzystnym profilem bezpieczeństwa, który jest porównywalny do obserwowanego w przypadku terapii dwulekowej (ICS/LABA).**

**W analizowanych badaniach dla komparatorów wykazano także, iż dodanie montelukastu lub tiotropium do schematu ICS [średnie dawki]/ LABA może przynieść dodatkowe korzyści w odniesieniu do czynności płuc i nasilenia zapalenia dróg oddechowych lub ich przebudowy u pacjentów z astmą. Należy jednak zauważyć, iż w jednym z badań włączenie montelukastu do strategii ICS [średnie dawki] / LABA pozwalało jedynie na redukcję nasilenia objawów astmy w jednej z domen, jednak nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupą badaną i kontrolną w zakresie parametrów oddechowych.**

**W przypadku badania TRIGGER bezpośrednio porównującego zastosowanie glikopironium względem tiotropium (dodanych do ICS w wysokich dawkach/LABA), nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy obydwooma schematami zarówno w zakresie skuteczności jak i bezpieczeństwa. Biorąc pod uwagę, iż:**

- w obu ramionach w badaniu TRIGGER stosowano takie same ICS i LABA, co w interwencji wnioskowanej, a jedyną różnicę stanowiła dobową dawkę ICS (wysoka, zamiast średniej);
- badania TRIGGER i TRIMARAN miały praktycznie taką samą metodykę i oceniano w nich takie same, identycznie zdefiniowane punkty końcowe;
- przeprowadzenie porównania pośredniego na podstawie zidentyfikowanych badań dla tiotropium w rozpatrywanej populacji było niemożliwe, a zestawienie wyników również należy traktować z ostrożnością, że względu na istotne różnice pomiędzy badaniami dotyczące zarówno sposobu raportowania danych jak i definicji części punktów końcowych;

**zasadnym wydaje się ekstrapolowanie wyników z badania TRIGGER dotyczących bezpośredniego porównania glikopironium z tiotropium na populację wnioskowaną, tj., założenie takiej samej efektywności terapeutycznej obu schematów leczenia w populacji pacjentów stosujących ICS średnie dawki/LABA.**

## 6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano badań o niższej wiarygodności dotyczących oceny efektywności złożonego produktu leczniczego zawierającego beklometazon dipropionianu/formoterolu fumaran dwuwodny/glikopironium, w populacji dorosłych pacjentów z astmą niewystarczająco kontrolowana pomimo stosowania produktu złożonego ICS/LABA u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku.

## 7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA ZŁOŻONEGO PRODUKTU LECZNICZEGO ZAWIERAJĄCEGO BEKLOMETAZON DIPROPIONIANU/FORMOTEROLU FUMARAN DWUWODNY/GLIKOPIRONIUM

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania złożonego produktu leczniczego zawierającego beklometazon dipropionianu/formoterolu fumaran dwuwodny/glikopironium (Trimbow®) przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań/zdarzeń niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych (opracowaniach wtórnych) oraz w opracowaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej, w tym uwzględniających pacjentów stosujących analizowaną interwencję we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach tj. niekontrolowanej astmie i przewlekłej, obturacyjnej chorobie płuc (POChP), jak również we wszystkich dostępnych prezentacjach (tj. także w postaci zawierającej odpowiednik wysokich dawek ICS).

W celu szerszego określenia bezpieczeństwa stosowania złożonego produktu leczniczego zawierającego beklometazon dipropionianu/formoterolu fumaran dwuwodny/glikopironium (Trimbow®) poszukiwano danych z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- *Health Canada* (HC),
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

Ostatecznie, w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono 10 referencji:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego Trimbow® [28];
- streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa oraz pełen raporty oceniające wydany przez EMA dla produktu leczniczego Trimbow® [29],
- podsumowanie planu zarządzania ryzykiem (RMP) dla złożonego produktu leczniczego Trimbow® [30],



Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



- raporty o działaniach niepożądanych dla złożonego produktu leczniczego Trimbow® zidentyfikowane na stronie internetowej Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [31];
- 3 badania randomizowane dotyczące zastosowania złożonego produktu leczniczego zawierającego beklometazon dipropionianu/formoterolu fumaran dwuwodny/glikopironium w populacji pacjentów z POChP przez 52 tygodnie:
  - TRIBUTE [35],
  - TRINITY [36],
  - TRILOGY [37],
- 2 analizy zbiorcze dotyczące aspektów związanych z bezpieczeństwem stosowania złożonego produktu leczniczego zawierającego beklometazon dipropionianu/formoterolu fumaran dwuwodny/glikopironium w populacji pacjentów z POChP:
  - Scuri i wsp. 2017 [32]-[33],
  - Scuri i wsp. 2017b, 2018 [34].

Dodatkowo, uwzględniono także wyniki z zakresu bezpieczeństwa z randomizowanego badania klinicznego o akronimie TRIGGER, które obejmowało chorych astmą niekontrolowaną pomimo zastosowania ICS (wysokie dawki)/ LABA [1]-[16].

Na stronach internetowych FDA, *Health Canada* (HC) oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB) nie zidentyfikowano danych odnoszących się do złożonego produktu leczniczego Trimbow®.

Szczegółowe omówienie wyników i wniosków z opracowań uwzględnionych w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa złożonego produktu leczniczego zawierającego beklometazon dipropionianu/formoterolu fumaran dwuwodny/glikopironium zaprezentowano w rozdziale 14.5, natomiast podsumowanie zamieszczono poniżej.

### **7.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA ZŁOŻONEGO PRODUKTU LECZNICZEGO ZAWIERAJĄCEGO BEKLOMETAZON DIPROPIONIANU + FORMOTEROLU FUMARAN DWUWODNY + GLIKOPIRONIUM**

Publikacje uwzględnione w dodatkowej analizie bezpieczeństwa odnosiły się do zastosowania produktu złożonego zawierającego BDP/GFF/G w populacji dorosłych pacjentów astmą niekontrolowaną pomimo stosowania produktu ICS (średnie lub wysokie dawki)/LABA oraz chorych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą, obturacyjną chorobą płuc (POChP)[28]-[37]. Należy zwrócić uwagę, iż pierwszym zarejestrowanym wskazaniem dla analizowanej interwencji na terenie Unii Europejskiej było „leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą POChP, u których nie

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania kortykosteroidu wziewnego i długo działającego agonisty receptorów beta-2 lub jednoczesnego stosowania długo działającego agonisty receptorów beta-2 i długo działającego antagonisty receptorów muskarynowych” [28], stąd też opracowania wtórne (raporty, analizy zbiorcze) oraz duże, długoterminowe badania RCT w tej subpopulacji stanowią cenne uzupełnienie danych z zakresu bezpieczeństwa dla produktu leczniczego Trimbow® stosowanego w astmie.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi występującymi odpowiednio, u pacjentów z POChP lub astmą, przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Trimbow® były dysfonia (0,3% i 1,5%) i kandydoza jamy ustnej (0,8% i 0,3%), które zwykle związane są z wziewnym podawaniem glikokortykosteroidów, skurcze mięśni (0,4% i 0,2%), które można przypisać długo działającemu agoniście receptorów beta-2, i suchość w jamie ustnej (0,4% i 0,5%), co jest typowym działaniem związanym z lekami przeciwcholinergicznymi.

U pacjentów z astmą działania niepożądane zwykle odnotowywano w ciągu pierwszych 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, a ich częstość obniżała się po długotrwałym stosowaniu (po 6 miesiącach) [28].

Wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego Trimbow® działania niepożądane związane ze stosowaniem beklometazonu, formoterolu i glikopironium, które występowały podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu, jak również działania niepożądane poszczególnych składników wprowadzonych do obrotu, występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ) lub często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) obejmowały: zapalenie płuc (u pacjentów z POChP), zapalenie gardła, kandydozę jamy ustnej, zakażenie dróg moczowych, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (bardzo często), ból głowy (często), oraz dysfonię (często). Należy podkreślić, że pierwsze z wymienionych działań niepożądanych należały do grupy zaburzeń zgłaszanych po zastosowaniu co najmniej jednego z poszczególnych składników analizowanej interwencji, ale nie były obserwowane jako działania niepożądane podczas prac klinicznych nad doskonaleniem produktu leczniczego Trimbow® [28].

Dodatkowo, należy podkreślić, iż ze względu na zawartość długo działających agonistów receptorów beta-2 i długo działających antagonistów receptorów muskarynowych należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Trimbow® u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca, zwłaszcza z blokiem przedsionkowo-komorowym trzeciego stopnia i tachyarytmią [przyspieszone i (lub) nieregularne bicie serca, w tym migotanie przedsionków], idiopatycznym podzastawkowym zwężeniem aorty, kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory, ciężką chorobą serca (zwłaszcza ostrym zawałem mięśnia sercowego, chorobą niedokrwinną serca, zastoinową niewydolnością serca), okluzyjnymi chorobami naczyniowymi (zwłaszcza miażdżycą tętnic), nadciśnieniem tętniczym i tętniakiem. Analogiczne kroki zaleca się podjąć u chorych ze stwierdzonym

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



lub podejrzanym wydłużeniem odstępu QTc (QTc > 450 milisekund u mężczyzn lub > 470 milisekund u kobiet), wrodzonym lub wywołanym przez produkty lecznicze [28].

### **Profil bezpieczeństwa beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium w populacji dorosłych chorych astmą niekontrolowana pomimo stosowania ICS (wysokie dawki)/ LABA**

Analiza profilu bezpieczeństwa beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium w porównaniu do beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego w leczeniu niekontrolowanej astmy u pacjentów stosujących wysokie dawki wziewnych glikokortykosteroidów – wyniki randomizowanego badania klinicznego o akronimie TRIGGER [1]

Większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych cechowała się łagodnym lub umiarkowanym stopniem nasilenia. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej należały zaostrzenia astmy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie produktu złożonego z 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu do 200 µg BDP/6 µg FF, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA **wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym ryzykiem wystąpienia:** zdarzeń niepożądanych (ogółem), zaostrzenia astmy oraz poważnych zdarzeń niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie.

W analizowanym badaniu wykazano także, że zastosowanie produktu złożonego z 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu do 200 µg BDP/6 µg FF, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:** zapalenia jamy ustnej i gardła, bólu głowy, wirusowej infekcji dróg oddechowych, zapalenia oskrzeli, zapalenia gardła, wirusowej infekcji górnych dróg oddechowych, nadciśnienia, infekcji górnych dróg oddechowych, działań niepożądanych ogółem (związanych z zastosowanym leczeniem), dysfonii związanej z zastosowanym leczeniem, kaszlu związanego z zastosowanym leczeniem, kandydozy jamy ustnej związanej z zastosowanym leczeniem, suchości w ustach związanej z zastosowanym leczeniem, wydłużenia odcinka QT w EKG, związanego z zastosowanym leczeniem, skurczów mięśni związanych z zastosowanym leczeniem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkiego zaostrzenia astmy, ciężkiego zapalenia płuc, ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie.

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



### Ciężkie działania niepożądane (związane z zastosowanym leczeniem)

Jeden pacjent z grupy badanej, stosującej produkt złożony z 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, doświadczył ciężkiego działania niepożądanego – kandydozy przełyku, która ustąpiła po terapii. W grupie kontrolnej leczonej 200 µg BDP/6 µg FF u jednego pacjenta wystąpiło zapalenie płuc, które ustąpiło po terapii, natomiast u drugiego chorego jaskra z zamkniętym kątem przesączania, które nie cofnęły się w czasie uczestnictwa w badaniu. Działania te cechowały się umiarkowanym stopniem nasilenia i nie wymagały zmiany stosowanej terapii [1].

### Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe

W badaniu TRIGGER poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe wystąpiły ogółem u 6 pacjentów (po 3 w grupie badanej i kontrolnej); żadne z nich nie zostało uznane za związane z zastosowanym leczeniem. W grupie badanej stosującej produkt złożony z 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G u dwóch pacjentów wystąpił ostry zawał serca (Peto OR=7,43 [95% CI: 0,46; 118,90];  $p>0,05$ ), a u jednego zgon z powodu wylewu do mózgu (Peto OR=7,41 [95% CI: 0,15; 373,69];  $p>0,05$ ). Z kolei w grupie kontrolnej, stosującej produkt złożony z 200 µg BDP/6 µg FF do odnotowanych zdarzeń sercowo-naczyniowych należały: ostry udar niedokrwienny u jednego pacjenta, nagła śmierć sercowa u jednego pacjenta oraz pogorszenie niewydolności serca u jednego pacjenta (Peto OR dla każdego z tych zdarzeń 0,136 [0,003; 6,84];  $p>0,05$ ) [1].

### Zgony

Jeden pacjent z grupy badanej zmarł z powodu krwotoku mózgowego a jeden chory z grupy kontrolnej zmarł nagle. Zdarzenia te oceniono jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem [1].

### Analiza profilu bezpieczeństwa beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/ glikopironium w porównaniu do beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego + tiotropium w leczeniu niekontrolowanej astmy u pacjentów stosujących wysokie dawki wziewnych glikokortykosteroidów - wyniki randomizowanego badania klinicznego o akronimie TRIGGER [1]

Większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych cechowała się łagodnym lub umiarkowanym stopniem nasilenia. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej należały zaostrzenia astmy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie produktu złożonego z 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu do 200 µg BDP/6 µg FF+2,5 µg tiotropium, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA **wiąże się z istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) mniejszym ryzykiem wystąpienia kaszlu związanego z zastosowanym leczeniem**, w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie.

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie produktu złożonego z 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu do 200 µg BDP/6 µg FF+2,5 µg tiotropium, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:** zdarzeń niepożądanych (ogółem), zaostrzenia astmy, zapalenia jamy ustnej i gardła, bólu głowy, wirusowej infekcji dróg oddechowych, zapalenia oskrzeli, zapalenia gardła, wirusowej infekcji górnych dróg oddechowych, nadciśnienia, infekcji górnych dróg oddechowych, działań niepożądanych ogółem (związanych z zastosowanym leczeniem), dysfonii związanej z zastosowanym leczeniem, kandydozy jamy ustnej związanej z zastosowanym leczeniem, suchości w ustach związanej z zastosowanym leczeniem, wydłużenia odcinka QT w EKG, związanego z zastosowanym leczeniem, skurczów mięśni związanych z zastosowanym leczeniem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkiego zaostrzenia astmy, ciężkiego zapalenia płuc, ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, poważnych zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie.

#### Ciężkie działania niepożądane (związane z zastosowanym leczeniem)

Jeden pacjent z grupy badanej, stosującej produkt złożony z 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, doświadczył ciężkiego działania niepożądanego – kandydozy przełyku, która ustąpiła po terapii. Działanie to cechowało się umiarkowanym stopniem nasilenia i nie wymagało zmiany stosowanej terapii [1].

#### Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe

W badaniu TRIGGER poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe wystąpiły u 3 pacjentów w grupie badanej i żadnego w grupie kontrolnej; żadne z nich nie zostało uznane za związane z zastosowanym leczeniem [1]. W grupie badanej stosującej produkt złożony z 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G u dwóch pacjentów wystąpił ostry zawał serca (Peto OR=7,43 [95% CI: 0,46; 118,90];  $p>0,05$ ), a u jednego zgon z powodu wylewu do mózgu (Peto OR=7,41 [95% CI: 0,15; 373,69];  $p>0,05$ ).

#### Zgony

Jeden pacjent z grupy badanej zmarł z powodu krwotoku mózgowego, który oceniono jako niezwiązany z zastosowanym leczeniem [1].

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



## **Profil bezpieczeństwa beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium w populacji dorosłych chorych z umiarkowaną do ciężkiej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)**

### Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)

Do najczęściej raportowanych TEAE w czasie stosowania produktu złożonego BDP/GFF/G (100 µg/6 µg /10 µg G, 2 podania, 2x dobę) w populacji pacjentów z POChP należały: zaostrzenia POChP, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zapalenie płuc, duszność, kaszel, nadciśnienie, ból głowy, ból pleców i wirusowe zakażenie dróg oddechowych [29], [35], [36], [37]. Co istotne, większość TEAE charakteryzowała się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem [29], [35], [36], [37].

Zapalenie płuc raportowano u <3,7% pacjentów leczonych analizowaną interwencją [29], przy czym ciężkie zapalenie płuc u <2,5% chorych, w sporadycznych przypadkach prowadzące do zgonu [29]. Co istotne żadne z odnotowanych tego typu zdarzeń nie zostały uznane za związane z zastosowanym leczeniem [29]. Wiadomo, że terapie zawierające wziewne glikokortykosteroidy zwiększają ryzyko zapalenia płuc u pacjentów z POChP. Przedstawione dane dotyczące zapalenia płuc dla BDP/FF/G nie wskazują na istotnie zwiększone ryzyko płuc wystąpienia tej choroby w przypadku dodania ICS do podwójnej terapii lekami rozszerzającymi oskrzela [29]. Ogólnie analiza zbiorcza badań TRINITY i TRILOGY wykazała, że zastosowanie produktu złożonego, trójlekowego BDP/FF/G zmniejszyło o 65 liczbę zaostrzeń w porównaniu do terapii BDP/FF (skorygowany wskaźnik częstości: 0,773, p = 0,005) i o 84 zdarzeń w porównaniu z tiotropium (0,801, p = 0,003). Nie odnotowano śmiertelnych zapaleń płuc w badaniu TRILOGY, podczas gdy w badaniu TRINITY 5 chorych zmarło z powodu zapalenia płuc (1 w grupie leczonej BDP/FF/G w porównaniu z 4 z grupy leczonej tiotropium). Ogólnie liczba zapaleń płuc w porównaniu z liczbą umiarkowanych/poważnych zaostrzeń choroby pozostaje niska. Korzyść zaobserwowana w postaci zmniejszenia bezwzględnej liczby zaostrzeń przeważa nad wzrostem bezwzględnej liczby zapaleń płuc, co potwierdza dodatni bilans korzyści i ryzyka wynikający z zastosowania analizowanej interwencji [34].

W Planie Zarządzania Ryzykiem (RMP) [30] dla Trimbrow® do potencjalnego ryzyka stosowania analizowanej interwencji zaliczono ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych; ponieważ wiadomo, że leki z grupy LAMA (takie jak bromek glikopironium) wpływają na funkcjonowanie serca oraz wystąpienie zdarzeń mózgowo-naczyniowych. Uznano, że konieczne są rutynowe działania mające na celu dalsze badanie i zminimalizowanie ryzyka [30]. Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE) wystąpiły u <2,5% osób stosujących produkt złożony BDP/FF/G [29]. Co istotne, w analizie zbiorczej wyników badań TRILOGY i TRINITY wykazano, że zastosowanie terapii trójlekowej nie wpływa w większym stopniu na bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe u pacjentów z POChP, co dodatkowo potwierdza korzystny stosunek korzyści do ryzyka analizowanej interwencji. Co ważne, obecność współistniejących chorób serca nie wpływała na częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych [32]-[33].

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Odnotowano nieznaczny wzrost częstości występowania TEAE ogółem wraz z wiekiem, przy czym liczba pacjentów w wieku powyżej 85 lat była bardzo niska, co znacznie utrudnia wyciągnięcie jednoznacznych wniosków.

U większości pacjentów nie wykazano klinicznie istotnych zmian w wartościach parametrów hematologicznych i biochemicznych [29] oraz wynikach badań EKG [35], [36], [37].

#### Działania niepożądane

Działania niepożądane związane z zastosowaniem produktu złożonego BDP/GFF/G były notowane rzadko (<6%), charakteryzowały się głównie łagodnym lub umiarkowanym nasileniem i obejmowały kandydozę jamy ustnej, suchość w ustach i skurcze mięśni [29], [35], [36], [37], a więc były typowe dla produktów leczniczych podawanych drogą wziewną.

W 16 raportach zgłoszonych do dnia 16.02.2020 roku do *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* dotyczących działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Trimbrow® Do najczęściej zgłaszanych tego typu zdarzeń należały działania niepożądane ze strony układu oddechowego i klatki piersiowej, układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej, skóry i tkanki podskórnej oraz żołądka i jelit [31].

#### Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu

Ogólnie odsetek pacjentów, którzy przegrali terapię z powodu zdarzeń niepożądanych był relatywnie niski (<6%), i porównywalny pomiędzy analizowaną interwencją a grupami kontrolnymi (BDP/FF, tiotropium, BDP/FF+tiotropium, indakaterol/G) [22], [35], [36], [37].

#### Zgony

Częstość zgonów z powodu TEAE była relatywnie niska (<2,5%) w czasie stosowania analizowanej interwencji, i ogólnie porównywalna z innymi terapiami (BDP/FF, BDP/FF+tiotropium, tiotropium) [29]. Do najczęstszych przyczyn zgonów należały zaburzenia sercowo-naczyniowe i zaostrzenia POChP, a więc zdarzenia, których można się spodziewać w przypadku pacjentów z bardzo poważną POChP [29]. Co istotne, żaden ze zgonów odnotowanych w 3 głównych analizowanych badaniach RCT, TRIBUTE [35], TRINITY [36], TRILOGY [37], nie został oceniony jako związany z zastosowanym leczeniem.

Jak podkreślono w raporcie oceniającym EMA [29] ocena bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego BDP/FF/G w populacji pacjentów z POChP jest trudna ze względu na ogólnie zły stan zdrowia chorych; którzy byli w podeszłym wieku, z zaawansowaną chorobą płuc, które często towarzyszyły inne istotne problemy zdrowotne i prawdopodobnie społeczne. Na podstawie przedstawionych danych można wnioskować, że nie ma szczególnych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa, które sugerowałyby addytywny efekt FF i GB, podawanych łącznie. Działania niepożądane obserwowane w przypadku stosowania produktu złożonego BDP/FF/G są typowe dla leków



Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



z grupy ICS, LAMA i LABA. Po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego Trimbow® nie odnotowano istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa z zakresie poważnych i nieciężkich działań niepożądanych, przypadków śmiertelnych, interakcji lekowych, przedawkowania leku, u pacjentek w czasie ciąży lub w okresie laktacji czy też efektów związanych z długoterminową terapią.

**Podsumowując, wyniki dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa stosowania produktu złożonego zawierającego BDP/FF/G w populacji dorosłych pacjentów z astmą niekontrolowaną pomimo stosowania produktu ICS (średnie oraz wysokie dawki)/LABA oraz chorych z umiarkowaną lub ciężką POChP jest akceptowalny i dobrze poznany na podstawie danych z dużych badań RCT, o wysokiej jakości metodologicznej. Raportowane zdarzenia niepożądane, o najczęściej łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, są zazwyczaj typowe dla przebiegu POChP czy też podeszłego wieku pacjentów (średnio >63 lat) uczestniczących w badaniach i wynikających z niego chorób współistniejących (co najmniej jedno schorzenie współistniejące u >80% chorych). Działania niepożądane notowane, niezależnie od wskazania i stosowanego odpowiednika dawki ICS, relatywnie rzadko, są typowe dla leków z grupy ICS, LABA i LAMA podawanych drogą wziewną i należą do nich kandydoza jamy ustnej, dysfonia, suchość w ustach i skurcze mięśni.**

## 8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

W wyniku przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, analiz zbiorczych oraz raportów HTA dotyczących oceny efektywności złożonego produktu leczniczego zawierającego beklometazon dipropionianu/formoterolu fumaran dwuwodny/glikopironium, w populacji dorosłych pacjentów z astmą niewystarczająco kontrolowaną pomimo stosowania produktu złożonego ICS (średnie dawki)/LABA u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku.



## 9. DYSKUSJA

Astma oskrzelowa jest chorobą manifestującą się przewlekłym stanem zapalnym dróg oddechowych, z którego wynikają występujące w wywiadzie objawy o zmiennym nasileniu takie jak: świsty, duszności, kaszel oraz ucisk w klatce piersiowej. Wymienionym objawom towarzyszy także zmienna obturacja dróg oddechowych, pogrubienie ich ścian i zwiększone wydzielanie śluzu [154], [155], [174].



Objawy i ograniczenie przepływu powietrza mogą ustąpić samoistnie lub w odpowiedzi na leki, a czasami mogą nie ujawniać się przez tygodnie lub miesiące. Z drugiej strony, pacjenci mogą doświadczać epizodycznych zaostrzeń astmy, zagrażających życiu. Astma jest zwykle związana z nadreaktywnością dróg oddechowych na bodźce bezpośrednie lub pośrednie oraz z przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych. Te cechy zwykle utrzymują się, nawet jeśli objawy nie występują lub czynność płuc jest prawidłowa, ale mogą ulec normalizacji podczas leczenia [174].

Wysoka częstość występowania astmy oskrzelowej, szacowana na około 339 mln przypadków na świecie, czyni tę chorobę jednym z globalnych problemów zdrowia publicznego [154], [174].

Ciężkość astmy, określona na podstawie klasyfikacji GINA (*Global Initiative for Asthma*), jest istotnie związana z objawami, ograniczeniami w codziennych czynnościach, wykorzystaniem zasobów medycznych związanych z astmą oraz kosztami bezpośrednimi i pośrednimi [173].

Pacjenci z astmą, szczególnie ciężką, doświadczają dużego obciążenia objawami, zaostrzeniami i skutkami ubocznymi stosowanych leków. Częsta duszność, świszczący oddech, ucisk w klatce piersiowej i kaszel zakłócają codzienne życie, sen i aktywność fizyczną, a pacjenci często mają nasilone lub nieprzewidywalne zaostrzenia [174]. Niekontrolowana astma jest związana z nasileniem zaostrzeń choroby, co wiąże się z pogorszeniem jej objawów i postępującym upośledzeniem czynności płuc, tj. stanowi zmianę w stosunku do zwykłego stanu pacjenta, wystarczającą do zmiany leczenia. Ciężkie zaostrzenia mogą zagrażać życiu, a ich leczenie wymaga dokładnej oceny i ścisłego monitorowania. Zaostrzenia astmy są związane ze zwiększoną liczbą hospitalizacji i kosztami wynikającymi z dodatkowej terapii. Umiarkowana i ciężka astma powoduje zatem wysokie koszty opieki zdrowotnej z powodu leków, wizyt lekarskich, hospitalizacji i kosztów leczenia działań niepożądanych wynikających ze stosowania doustnych glikokortykosteroidów. Średnie bezpośrednie koszty opieki zdrowotnej są wielokrotnie wyższe w przypadku pacjentów z ciężką astmą w porównaniu z astmą o łagodnym, nieciężkim przebiegu [164], [165].

Z uwagi na przewlekły charakter astmy, długofalowymi celami leczenia jest zmniejszenie ryzyka zaostrzeń i uzyskanie kontroli objawów choroby [174]. Zgodnie z danymi opublikowanymi w raporcie GINA dobór strategii terapeutycznej powinien być oparty na ocenie stopnia kontroli astmy - pacjentom przypisuje się jeden z 5 stopni leczenia, w zależności od oceny aktualnego poziomu kontroli objawów. W trakcie systematycznych kontroli, terapia dostosowywana jest do obecnego stanu chorego poprzez dodanie lub odejmowanie odpowiednich leków (zależnie od stopnia leczenia, do osiągnięcia kontroli astmy wybierany jest jeden lub więcej leków) [174].

Farmakologiczne leczenie astmy oparte jest ogólnie na stosowaniu leków kontrolujących przebieg choroby i leków doraźnych. Do leków kontrolujących przebieg choroby (terapia podtrzymująca) zalicza

się środki przyjmowane regularnie (stałe, codziennie), takie jak wziewne glikokortykosteroidy, długo działające  $\beta_2$ -mimetyki wziewne, długo działające leki przeciwcholinergiczne (antagoniści receptorów muskarynowych), leki przeciwleukotrienowe, metyloksantyny w postaci o przedłużonym działaniu oraz kromony. Z kolei do leków stosowanych doraźnie (objawowo, w razie nasilenia objawów) klasyfikuje się krótko działające  $\beta_2$ -mimetyki wziewne oraz krótko działające wziewne leki przeciwcholinergiczne (antagoniści receptorów muskarynowych); dodatkowo, do grupy tej zaliczane są także glikokortykosteroidy podawane doustnie oraz inne leki stosowane krótkotrwale, w celu opanowania zaostrzeń [183].

Pomimo relatywnie szerokiej gamy opcji terapeutycznych dostępnych i wykorzystywanych w leczeniu podtrzymującym astmy, u części pacjentów nadal nie uzyskuje się zadowalającej kontroli objawów choroby mimo stosowania terapii skojarzonej, obejmującej ICS (w średnich dawkach) i LABA (tj. etapu 4 wg rekomendacji GINA). Należy zwrócić szczególną uwagę, iż w przypadku braku uzyskania kontroli objawów choroby w wyniku niepowodzenia terapii ICS + LABA w większości wytycznych klinicznych rekomendowane jest zwiększenie dawki ICS (opcja preferowana) lub dodanie trzeciego leku o odmiennym mechanizmie działania (opcja alternatywna), w tym **wprowadzenie dodatkowo do strategii terapeutycznej antagonisty receptora muskarynowego (LAMA)**, szczególnie wobec pacjentów z zaostrzeniami w wywiadzie [178], [181], [182], [155]. **W chwili obecnej, w Polsce, w leczeniu astmy nie jest jednak refundowany żaden lek z grupy LAMA, co stanowi istotne ograniczenie zakresu opcji terapeutycznych.**

Istotnym aspektem przekładającym się na skuteczność terapii astmy jest także właściwe stosowanie leków w formie wziewnej (odpowiednie techniki inhalacji), a także stopień przestrzegania zaleceń terapii. W przypadku pacjentów stosujących jednocześnie kilka leków w formie wziewnej, znacznym ułatwieniem jest dostęp do preparatów złożonych, zawierających 2 lub 3 substancje czynne o różnym mechanizmie działania, w jednym inhalatorze. Dostęp do preparatów złożonych **może zapewnić nie tylko uzyskanie korzystnych efektów klinicznych, ale także poprawić stopień przestrzegania zaleceń lekarskich przez pacjenta (ang. *compliance*) i zmniejszyć obciążenie stosowaną terapią [200], [203].**

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) złożonego produktu leczniczego Trimbrow® w leczeniu podtrzymującym astmy, u dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS), u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku.

Analizowana interwencja zawiera w swoim składzie aż trzy substancje czynne, o różnych mechanizmach działania [28]:

- wziewny glikokortykosteroid (ICS) w średniej dawce (uwzględniając całkowitą dawkę dobową) – dipropionian beklometazonu, o działaniu przeciwzapalnym;
- długo działającego agonistę receptorów beta-2-adrenergicznych (LABA) - formoterol, rozszerzający oskrzela;
- długo działającego antagonistę receptora muskarynowego (LAMA) – bromek glikopironium, który poprzez blokowanie zwężającego oskrzela działania acetylocholiny oddziałuje na komórki mięśni gładkich dróg oddechowych, tym samym rozszerzając drogi oddechowe.

Wszystkie składniki preparatu Trimbow® podawane są w postaci roztworu tworzącego aerozol o bardzo drobnych cząstkach (ang. *extrafine*), tj. o średnicy aerodynamicznej cząstki odpowiadającej medianie rozkładu masowego (ang. *mass median aerodynamic diameter*, MMAD) wynoszącej około 1,1 mikrometra, ze zdolnością do jednoczesnej depozycji wszystkich trzech składników. Cząstki aerozolu produktu Trimbow® są średnio znacznie mniejsze niż cząstki dostarczane w postaciach innych aerozoli o większych cząstkach. Dla beklometazonu dipropionianu powoduje to silniejsze działanie niż po podaniu w postaci aerozolu o większych cząstkach (100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu w postaci aerozolu bardzo drobnocząstkowego w produkcie leczniczym Trimbow® odpowiada 250 mikrogramom beklometazonu dipropionianu w postaci aerozolu o większych cząstkach) [28].

Produkt leczniczy Trimbow® po raz pierwszy uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej w 2017 roku [28], we wskazaniu obejmującym leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką obturacyjną chorobą płuc, u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania kortykosteroidu wziewnego i długo działającego agonisty receptorów beta<sub>2</sub>. We wskazaniu rozpatrywanym w ramach niniejszej Analizy klinicznej, tj. leczeniu podtrzymującym astmy, analizowana interwencja (zarówno w postaci zawierającej średnie jak i wysokie dawki ICS) został dopuszczona do obrotu niedawno, bo na początku 2021 roku, na podstawie wyników randomizowanych badań TRIMARAN i TRIGGER.

Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej [175], [178], [181], [182], [155], skład i mechanizm działania produktu leczniczego Trimbow® [28], opcje refundowane w Polsce w analizowanym wskazaniu, opinie ankietowanych Ekspertów [152] oraz analizę kopreskrypcji leków najczęściej przepisywanych w Polsce wraz z ICS i LABA [152], za odpowiednie komparatory dla produktu leczniczego Trimbow® (zawierającego średnie dawki ICS) wybrano schematy trójlekowe:

- częściowo refundowane, składające się z produktów z grup ICS (średnie dawki), LABA oraz nier refundowanych LAMA (tiotropium/ umeklidynium/ glikopironium):
  - ICS (dawki średnie)/LABA + LAMA,

- ICS (dawki średnie) + LABA + LAMA,
- ICS (dawki średnie) + LABA/LAMA,
- w pełni refundowane: ICS (dawki średnie)/LABA + LTRA (montelukast).

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano łącznie 3 badania dedykowane schematowi trójlekowemu zawierającemu beklometazon, formoterol i glikopironium, a więc składniki preparatu Trimbow®:

- badanie RCT TRIMARAN [1]-[16], zawierające bezpośrednie porównanie produktu złożonego zawierającego BDP 100 µg/FF 6 µg/G 10 µg (2 podania [inhalacje] 2x dobę) vs BDP 100 µg/FF 6 µg (2 podania [inhalacje] 2x dobę), przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA, **stanowiące podstawę analizy klinicznej**<sup>17</sup>;
- badanie RCT TRIGGER [1]-[16]<sup>18</sup> zawierające bezpośrednie porównanie produktu złożonego zawierającego BDP 200 µg/FF 6 µg/G 10 µg (2 podania [inhalacje] 2x dobę) vs BDP 200 µg/FF 6 µg (2 podania [inhalacje] 2x dobę) vs BDP 200 µg/FF 6 µg (2 podania [inhalacje] 2x dobę) + tiotropium 2,5 µg (2 podania, 1x dobę) przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA – badanie wykorzystane w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa oraz dodatkowej analizie skuteczności klinicznej (ze względu na wykorzystanie wysokich dawek ICS, a zatem dawkowania niezgodnego z zastosowanym w analizowanej prezentacji złożonego produktu leczniczego Trimbow®);
- badanie RCT TRISKEL [20]-[23] zawierające między innymi porównanie BDP/FF+G vs BDP/FF (dawka dobową poszczególnych substancji czynnych była zgodna z dobową dawką produktu Trimbow®, ale glikopironium stosowano w postaci dwóch podań w dawce 20 µg [25 µg bromku glikopironium], a nie w postaci 4 podań dawki 10 µg), przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA – badanie to zawierało taką samą kombinację substancji czynnych jak Trimbow®, ale jednocześnie spełniało kryteria przyjęte dla komparatora (tj. kombinacji ICS, LABA i LAMA stosowanych z więcej niż jednego inhalatora).

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z komparatorami, tj. kombinacjami ICS (w średnich dawkach), LABA i tiotropium/umeklidynium lub kombinacjami ICS (w średnich dawkach)/ LABA i montelukastu, co stanowi istotne ograniczenie Analizy klinicznej.

<sup>17</sup> Pomimo porównania z nieodpowiednim komparatorem (tj. ICS/LABA) badanie TRIMARAN przedstawiono w zasadniczej części analizy, ponieważ jest jedynym badaniem RCT dedykowanym analizowanej interwencji, z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności; stanowiło ono również podstawę do dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Trimbow® w analizowanym wskazaniu.

<sup>18</sup> Z uwagi na identyczną metodykę, w większości zidentyfikowanych referencji badania TRIMARAN i TRIGGER były opisywane razem.

W związku z powyższym rozpatrzono możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego analizowanej interwencji ze schematami terapeutycznymi obranymi za komparatory. [REDACTED]

[REDACTED] W przypadku pozostałych interwencji alternatywnych (schematów zawierających tiotropium), nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do meta-analizy sieciowej.

W wyniku przeszukania medycznych baz danych w ramach Analizy klinicznej zidentyfikowano natomiast dwa badania RCT, zawierające porównanie ICS (średnie dawki), LABA i tiotropium względem ICS (średnie dawki)+LABA:

- Hoshino i wsp., 2019 [17] obejmujące porównanie ICS/LABA (budezonid / formoterol w dawce 160 / 4,5 µg, 2 inhalacje dwa razy dziennie) vs ICS/LABA + tiotropium (5 µg raz dziennie),
- Hoshino i wsp., 2016 [18] obejmujące porównanie ICS/LABA vs ICS/LABA + tiotropium (5 µg, raz dziennie).

Pomimo wspólnego komparatora (ICS/LABA), analiza możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego powyższych badań z badaniem TRIMARAN okazała się niemożliwa, ze względu na zbyt duże różnice w projektach i sposobie prezentowania wyników, co potwierdziło nieuwzględnienie tych badań w NMA dostarczonym przez Zamawiającego. Niemniej jednak badania Hoshino i wsp., 2019 [17] i Hoshino i wsp., 2016 [18] stanowiły badania z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności dla komparatora, stąd w ramach Analizy klinicznej osobno omówiono ich wyniki. Dodatkowo przedstawiono wyniki badania TRIGGER [1]-[16], zawierającego bezpośrednie porównanie produktu złożonego zawierającego BDP 200 µg/FF 6 µg/G 10 µg (2 podania [inhalacje] 2x dobę) vs BDP 200 µg/FF 6 µg (2 podania [inhalacje] 2x dobę) + tiotropium 2,5 µg (2 podania, 1x dobę) przeprowadzonego w populacji dorosłych pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA, a więc odmiennej pod względem stosowanej dawki ICS. Pomimo ograniczenia wynikającego z innej dawki ICS, uznano, że badanie TRIGGER może dostarczyć dodatkowych danych na temat bezpośredniego porównania glikopironium i tiotropium.

W przypadku montelukastu zidentyfikowano również 2 badania, potencjalnie użyteczne do przeprowadzenia porównania pośredniego:

- Hoshino i wsp., 2019 [17] obejmujące porównanie ICS/LABA (budezonid / formoterol w dawce 160 / 4,5 µg, 2 inhalacje dwa razy dziennie) vs ICS/LABA + tiotropium (5 µg raz dziennie) vs ICS/LABA + montelukast (10 mg, raz dziennie),

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



- Snowise i wsp., 2013 [19] obejmujące porównanie ICS/LABA vs ICS/LABA + GSK2190915 300 mg/dobę vs ICS/LABA + montelukast 10 mg/dobę vs ICS/LABA + placebo.

Jednakże i w tym przypadku ze względu na projekty tych badań i różnice w metodyce, przeprowadzenie porównania pośredniego okazało się niemożliwe, stąd, podobnie jak w przypadku tiotropium, w ramach Analizy klinicznej osobno omówiono ich wyniki.

Badanie TRIMARAN [1]-[16] stanowiące podstawę analizy klinicznej, podobnie jak bliźniacze badanie TRIGGER, opisane w tych samych referencjach, cechowało się wysoką jakością metodologiczną, tj. było randomizowane, podwójnie zaślepione i przeprowadzone w układzie grup równoległych na licznej grupie obejmującej ponad 1000 pacjentów z niekontrolowaną astmą. Ocena przeprowadzona z zastosowaniem narzędzia *Cochrane*, wykazała niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego. W przypadku badania TRISKEL [20]-[23] ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniono jako niskie/niejasne, niemniej jednak, ze względu na brak publikacji pełnotekstowej, ocenę przeprowadzono w oparciu o dane z rejestrów badań klinicznych, w których nie zawarto szczegółowych informacji dotyczących metodyki badania, stąd jego ocena może być zaniżona.

W badaniu Hoshino i wsp., 2019 [17] i Hoshino i wsp., 2016 [18], ryzyko błędu systematycznego oszacowano odpowiednio jako wysokie i wysokie/niejasne, głównie z powodu braku zaślepienia pacjentów oraz lekarzy/osób oceniających wystąpienie punktów końcowych. Z kolei w badaniu Snowise i wsp., 2013 [19] ryzyko wystąpienia błędu systematycznego określono jako niskie/niejasne.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu CAPTAIN (Lee i wsp. 2020) [201], zawierającego porównanie schematu zawierającego ICS (średnie dawki)/LABA/umeklidyna vs ICS (średnie dawki)/LABA, uwzględnionego w NMA dostarczonym przez Zamawiającego, zostało ocenione jako niskie/niejasne [27].

Wnioskowane wskazanie dla produktu leczniczego Trimbow® (produkt złożony zawierający ICS [beklometazon] w średnich dawkach, LABA [formoterol] i LAMA [glikopironium]) jest zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym dla tej postaci leku, tj. obejmuje leczenie podtrzymujące astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS), u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku. Z uwagi na fakt, że nie istnieją dane dotyczące zastosowania analizowanej interwencji w populacji pediatrycznej, lek można stosować jedynie u osób dorosłych [28].

W badaniach TRIMARAN [1]-[16] (dedykowanym analizowanej interwencji) i oraz TRISKEL [20]-[23] (dotyczącym zastosowania takich samych substancji czynnych jak w analizowanej interwencji, przy czym z dwóch, a nie jednego inhalatora, co częściowo odpowiada komparatorowi) uczestniczyli pacjenci



dorośli, z astmą, leczeni wcześniej średnimi dawkami ICS wraz z LABA. W badaniu TRIMARAN [1]-[16] dodatkowym kryterium była udokumentowana historia jednego lub więcej zaostrzeń astmy wymagających leczenia ogólnoustrojowymi kortykosteroidami lub wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji w ciągu ostatnich 12 miesięcy, w związku z czym reprezentatywność populacji w badaniu TRIMARAN [1]-[16] oceniono bardzo wysoko, a w badaniu TRISKEL [20]-[23] jako wysoką.

**Na podstawie wyżej wymienionych informacji można stwierdzić, że populacja pacjentów uczestnicząca w badaniach dla analizowanej interwencji w bardzo wysokim stopniu odpowiada populacji wskazanej we wniosku, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.**

W przypadku badania dla komparatorów, Hoshino i wsp., 2019 [17] – populację stanowili pacjenci dorośli, z astmą niewystarczająco kontrolowaną pomimo stosowania ICS (średnie dawki) i LABA; na podstawie charakterystyki wyjściowej, około 35% chorych doświadczyło zaostrzenia astmy w poprzedzającym roku, w związku z czym reprezentatywność populacji należy **ocenić stosunkowo wysoko**. W badaniach Hoshino i wsp., 2016 [18] oraz Snowise i wsp., 2013 [19] również włączano chorych z astmą niekontrolowaną/objawową pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA, przy czym nie odniesiono się do liczby zaostrzeń w poprzedzającym roku, w związku z powyższym reprezentatywność populacji należy ocenić jako **prawdopodobnie stosunkowo wysoką**.

**Na podstawie wyżej wymienionych informacji można stwierdzić, że populacja pacjentów uczestnicząca w badaniach dla komparatorów w dość wysokim stopniu odpowiada populacji wskazanej we wniosku, a jej reprezentatywność należy ocenić stosunkowo wysoko.**

W badaniu TRIMARAN [1]-[16] i TRISKEL [20]-[23] analizowaną interwencję stosowano w dobowych dawkach zgodnych z zaleceniami w ChPL Trimbow® [28], przy czym w badaniu TRIMARAN [1]-[16] w postaci produktu złożonego, natomiast w badaniu TRISKEL [20]-[23] w postaci produktu złożonego zawierającego ICS/LABA i glikopironium w osobnym inhalatorze (podawanym 2x dobę w dawce 20 µg; czyli w zalecanej dawce dobowej 40 µg, analogicznej jak w Trimbow®). **Reprezentatywność interwencji oceniono zatem jako bardzo wysoką w badaniu TRIMARAN [1]-[16] i stosunkowo wysoką w badaniu TRISKEL [20]-[23].**

W badaniach dla komparatorów: Hoshino i wsp., 2019 [17], Hoshino i wsp., 2016 [18] oraz Snowise i wsp., 2013 [19], oceniane schematy terapeutyczne zawierały ICS w średnich dawkach oraz LABA; tiotropium stosowano zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL Spiriva Respimat® [184] (tj. w dawce dobowej 5 µg raz na dobę) [17], [18], a montelukast w rekomendowanej dawce 10 mg 1x dobę doustnie [185], **w związku z czym reprezentatywność komparatorów należy ocenić jako bardzo wysoką.**

**Wszyscy pacjenci w badaniach zarówno dla interwencji wnioskowanej jak i komparatorów stosowali ICS (w średnich dobowych dawkach)/LABA.**

**Na podstawie powyższych informacji można więc stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w uwzględnionej próbie klinicznej jest bardzo duże, ze względu na wysoką reprezentatywność populacji i bardzo wysoką reprezentatywność interwencji w głównym badaniu TRIMARAN [1]-[16], stanowiącym podstawę analizy klinicznej.**

**W przypadku komparatorów prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w uwzględnionej próbie klinicznej jest również duże, ze względu na stosunkowo wysoką reprezentatywność populacji i bardzo wysoką reprezentatywność interwencji.**

Okres leczenia/obserwacji w badaniu TRIMARAN [1]-[16] wynosił rok (52 tygodnie) w przypadku fazy randomizowanej; był to zatem wystarczająco długi czas do uzyskania wiarygodnych, długoterminowych wyników dla analizowanej interwencji zarówno z zakresu skuteczności jak i bezpieczeństwa. Z kolei w badaniu TRISKEL [20]-[23], które ogółem trwało 6 tygodni, okres leczenia poszczególnymi schematami, w tym stanowiącymi przedmiot zainteresowania w niniejszej Analizie klinicznej był bardzo krótki – wynosił zaledwie tydzień dla każdego ze schematów, co wynikało ze skrzyżowanego charakteru badania jak również jego celu, którym było ustalenie optymalnych dawek glikopironium stosowanych wraz z ICS/LABA.

Długość okresu leczenia w badaniach dla komparatorów był zróżnicowany – w przypadku badań Hoshino i wsp., 2019 [17], Hoshino i wsp., 2016 [18] wynosił 48 tygodni (a więc blisko rok), z kolei w badaniu Snowise i wsp., 2013 [19], przeprowadzonym w układzie grup skrzyżowanych, okres leczenia każdym z ocenianych schematów terapeutycznych wynosił 6 tygodni, a więc relatywnie krótko – z uwagi na możliwość wpływu wcześniej stosowanych schematów, w badaniu tym analizie z zakresu skuteczności poddano rezultaty uzyskane w czasie ostatnich 3 tygodni każdego z okresów leczenia (przyjmując, że każde 3 pierwsze tygodnie stanowią okres wymywania po poprzednim schemacie).

Wyniki badań Hoshino i wsp., 2019 [17], Hoshino i wsp., 2016 [18] wydają się zatem bardziej wiarygodne od wyników badania Snowise i wsp., 2013 [19], ze względu na długi okres leczenia i obserwacji, a ponadto fakt, że zostały przeprowadzone w grupach równoległych.

Analizując wyniki powyższych badań dla komparatorów, należy wziąć ponadto pod uwagę liczebność populacji pacjentów uwzględnionych tych próbach klinicznych: w porównaniu z badaniem TRIMARAN [1]-[16], w którym uczestniczyło ponad 1000 pacjentów, w badaniach Hoshino i wsp., 2019 [17], Hoshino i wsp., 2016 [18] czy Snowise i wsp., 2013 [19] zrekrutowano między 65-145 chorych, zatem



kilkukrotnie mniej. Niższa liczba zrekrutowanych pacjentów wiąże się również z trudnościami w uzyskaniu istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami badanymi, a kontrolnymi w tych badaniach.

W badaniach włączonych do analizy klinicznej, skuteczność terapii przeciwastmatycznych oceniano przy wykorzystaniu punktów końcowych, między innymi takich jak: częstość występowania zaostrzeń astmy, nasilenie objawów astmy, zużycie leków ratunkowych, dni wolnych od objawów astmy, bezpośrednio związanych z analizowaną jednostką chorobową. Dokonywano również analizy surogatów, tj. parametrów spirometrycznych służących do oceny funkcji płuc i dróg oddechowych: FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>, PEF, które wskaźnikami ściśle związanymi z poziomem aktywności i kontroli objawów astmy. Zwiększenie oskrzeli towarzyszące napadowi lub słabej kontroli astmy powoduje bowiem zmniejszenie wartości FEV<sub>1</sub> oraz podwyższenie dobowej zmienności obturacji oskrzeli. Dodatkowo, zgodnie z zaleceniami GINA, FEV<sub>1</sub> stanowi najbardziej użyteczny wskaźnik przyszłego ryzyka dysfunkcji oddechowej oraz występowania zaostrzeń (szczególnie, jeżeli wartość tego parametru wynosi poniżej 60% wartości należnej). Ponadto, jest to parametr rekomendowany przez EMA jako główny punkt końcowy w ocenie skuteczności terapii w astmie [152]. Szczegółowy opis ocenianych parametrów spirometrycznych przedstawiono w aneksie, w rozdziale 14.17.

W analizie profilu bezpieczeństwa brano pod uwagę przede wszystkim ryzyko wystąpienia poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych – ogółem, ciężkich, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych. Wszystkie wymienione punkty końcowe z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa pozwalają na właściwą ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

W badaniu TRIMARAN [1] wykazano, że zastosowanie złożonego produktu leczniczego Trimbrow® (zawierającego ICS w średniej dawce, uwzględniając dobowe zużycie) [1] w porównaniu do produktu złożonego zawierającego ICS (średnie dawki)/LABA prowadzi do istotnej poprawy funkcji płuc i dróg oddechowych, ocenianej w badaniach spirometrycznych, w tym, między innymi, porannej wartości FEV<sub>1</sub> przed podaniem leku (po 4, 25 i 40 tygodniach terapii), AUC 0-3 godz. dla FEV<sub>1</sub> (na wszystkich wizytach, tj. w 4, 12, 26, 40 i 52 tygodniu terapii), szczytowego FEV<sub>1</sub> (na wszystkich wizytach), porannego i wieczornego PEF (na wszystkich wizytach).

W przypadku FEV<sub>1</sub> po 26 tygodniach terapii różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną wyniosła 57 ml a po 52 tygodniach 38 ml, zatem nie osiągnęła poziomu istotności klinicznej, za którą uznaje się zmianę  $\geq 100$  ml (Tabela 142); niemniej jednak po 26 tygodniach terapii zastosowanie analizowanej interwencji w porównaniu z terapią dwulekową ICS/LABA wiązało się z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie w zakresie FEV<sub>1</sub>. Brak istotnych klinicznie różnic w zakresie FEV<sub>1</sub> nie jest odosobnioną sytuacją w badaniach prowadzonych w populacji pacjentów z astmą. Również w badaniach dedykowanych komparatorom i uwzględnionych w niniejszej analizie: Hoshino i wsp. 2019 [17], Hoshino i wsp. 2016 [18], nie wykazano istotnej klinicznie różnicy (przy czym

w badaniu Hoshino i wsp. 2019 [17] różnica ta była istotna statystycznie) pomiędzy zastosowaniem ICS (średnie dawki)/LABA+tiotropium w porównaniu z ICS (średnie dawki)/LABA, oraz ICS (średnie dawki)/LABA+montelukast w porównaniu z ICS (średnie dawki)/LABA. Co interesujące, także w badaniu CAPTAIN [201] nie wykazano istotnej klinicznie różnicy w zakresie *through* FEV<sub>1</sub>, jak również FEV<sub>1</sub> 3 godziny po podaniu leku pomiędzy grupą stosującą średnie dawki ICS/LABA, a grupą leczoną wysokimi dawkami ICS/LABA, a więc schematu terapeutycznego preferowanego przez wytyczne w leczeniu pacjentów po niepowodzeniu terapii średnimi dawkami ICS/LABA [200].

W zakresie PEF w badaniu TRIMARAN różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną wynosiła od ok. 7 l/min. do 14,5 l/min, w zależności od punktu czasowego w którym prowadzono analizę. W przypadku PEF za minimalną odczuwalną przez pacjenta różnicę uznaje się zmianę o 18,8 l/min; a za minimalną klinicznie istotną różnicę wskazuje się 19 l/min., przy czym wartość ta nie została dotychczas jednoznacznie ustalona (Tabela 142). W badaniach dedykowanych tiotropium Hoshino i wsp. 2019 [17], Hoshino i wsp. 2016 [18] nie oceniano tego punktu końcowego, natomiast w badaniu Snowise i wsp. 2013 [19] odnotowano trend w zakresie poprawy porannego i wieczornego PEF na korzyść grupy leczonej montelukastem + ICS/LABA w porównaniu z ICS/LABA, niemniej różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej, co mogło wynikać z relatywnie krótkiego okresu leczenia. Zatem, rozpatrując spirometryczne wyniki badania TRIMARAN wykazanie istotnej statystycznie poprawy niemal wszystkich ocenianych parametrów wentylacyjnych (FEV<sub>1</sub>, AUC 0-3 dla FEV<sub>1</sub>, PEF, szczytowego FEV<sub>1</sub>) w badaniu TRIMARAN wskazuje na korzyści z dodania glikopironium do średnich dawek ICS/LABA.

Co istotne, poprawa funkcji płuc wykazana w badaniu TRIMARAN przełożyła się również na obniżenie ryzyka wystąpienia zaostrzeń astmy, które mogą potencjalnie zagrażać życiu pacjenta. W badaniu TRIMARAN [1] poważne zaostrzenia astmy definiowano jako pogorszenie astmy wymagające zastosowania terapii ogólnoustrojowymi glikokortykosteroidami przez co najmniej 3 dni (z wszelkimi towarzyszącymi wizytami na oddziale ratunkowym lub udokumentowanym przyjęciem do szpitala). Z kolei umiarkowane zaostrzenia zostały zdefiniowane zgodnie ze wspólnym oświadczeniem *American Thoracic Society* i *European Respiratory Society* jako spełniające co najmniej jedno z następujących kryteriów:

- nocne przebudzenia z powodu astmy wymagające krótko działającego agonisty receptora β<sub>2</sub> przez 2 kolejne noce lub wzrost o 0,75 lub więcej, w stosunku do wartości wyjściowej dziennego wyniku objawów w ciągu 2 kolejnych dni;
- wzrost w stosunku do wartości wyjściowej konieczności stosowania krótko działającego agonisty β<sub>2</sub> przez 2 kolejne dni (minimalny wzrost 4 podań na dzień);
- co najmniej 20% zmniejszenie PEF względem wartości początkowej przez co najmniej 2 kolejne poranki lub wieczory, lub co najmniej 20% zmniejszenie FEV<sub>1</sub> względem wartości początkowej lub wizyta na oddziale ratunkowym lub w ośrodku badania w celu leczenia astmy niewymagającej zastosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów.

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Zastosowanie produktu leczniczego Trimbow® w porównaniu z terapią dwulekową ICS/LABA wiązało się z istotną statystycznie, 15% redukcją rocznego wskaźnika zaostrzeń (umiarkowanych i poważnych), a także redukcją o 11% ryzyka wystąpienia poważnych zaostrzeń. Z kolei w przypadku umiarkowanych zaostrzeń nie wykazano różnic pomiędzy grupami, niemniej jednak widoczny był trend na korzyść pacjentów stosujących Trimbow® [1]. Podobny efekt uzyskano w bliźniaczym badaniu TRIGGER, w którym stosowano produkt leczniczy Trimbow® (z ICS w wysokich dobowych dawkach) w porównaniu z ICS (wysokie dawki)/LABA. Uzyskane wyniki świadczą więc o korzystnym w pływie dodania leku z grupy LAMA (glikopironium) do schematów zawierających ICS/LABA [1].

Co interesujące w badaniu TRIMARAN podobnie jak TRIGGER odnotowano brak istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie zmiany jakości życia mierzonej z zastosowaniem kwestionariusza ACQ-7 [1]. ██████████ zarówno dla sieci uwzględniającej produkt Trimbow® ze średnimi jak i wysokimi dawkami ICS. Przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową przeprowadzony w celu zbadania nasilenia odpowiedzi w zakresie ACQ uzyskanych dla powszechnie stosowanych leków na astmę i określenia czynników wpływających na te punkty końcowe w badaniach klinicznych wykazał, że ustalona wewnętrzna wartość minimalnej istotnej klinicznie różnicy dla ACQ i AQLQ (tj. 0,5 jednostki) nie jest osiągalna w badaniach z uwagi na próg skuteczności pomiędzy ramionami leczenia w badaniach klinicznych, w których leki kontrolujące są dodawane do leczenia ICS [186]. Ponadto u pacjentów z ciężką astmą obserwowano rozbieżności w odpowiedziach na kontrolę objawów i zaostrzenia w ramach różnych terapii, w tym ICS / LABA [188]. Istotnie, w innych badaniach przeprowadzonych w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo leczenia średnimi lub wysokimi dawkami ICS / LABA ( $\pm$  inny kontroler), poprawa wyników zgłaszanych przez pacjentów (np. ACQ) była widoczna po dodaniu LAMA lub leku biologicznego, ale różnica między ramionami leczenia była na ogół niewielka, pomimo zmniejszenia częstości zaostrzeń astmy [189], [190]. Również w badaniu IRIDIUM [191] nie osiągnięto kluczowego drugorzędowego punktu końcowego tj. wyższości w punktacji ACQ-7 w 26 tygodniu dla żadnej z dawek kombinacji mometazonu/indakaterolu/glikopironium w porównaniu z odpowiednią dawką mometazonu/indakaterolu.

Wyniki te są zgodne z wcześniejszymi badaniami oceniającymi ICS + LABA + LAMA w porównaniu z ICS +LABA, stosowanymi z oddzielnych inhalatorów [189]. Może to być wynikiem znacznego efektu Hawthorne, odzwierciedlającego zmianę w zachowaniu pacjentów, którzy wiedzą, że biorą udział w badaniu. Efekt Hawthorne może być większy w randomizowanych badaniach z aktywną kontrolą, w których przyjmowanie placebo nie jest etyczne i dlatego wszyscy pacjenci otrzymują aktywne leczenie, co zaobserwowano szczególnie w przypadku wyników zgłaszanych przez pacjentów, takich jak ACQ i AQLQ [192].

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Trimbow® w porównaniu do terapii ICS/LABA był ogólnie porównywalny w badaniu TRIMARAN; a ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w tym ciężkich

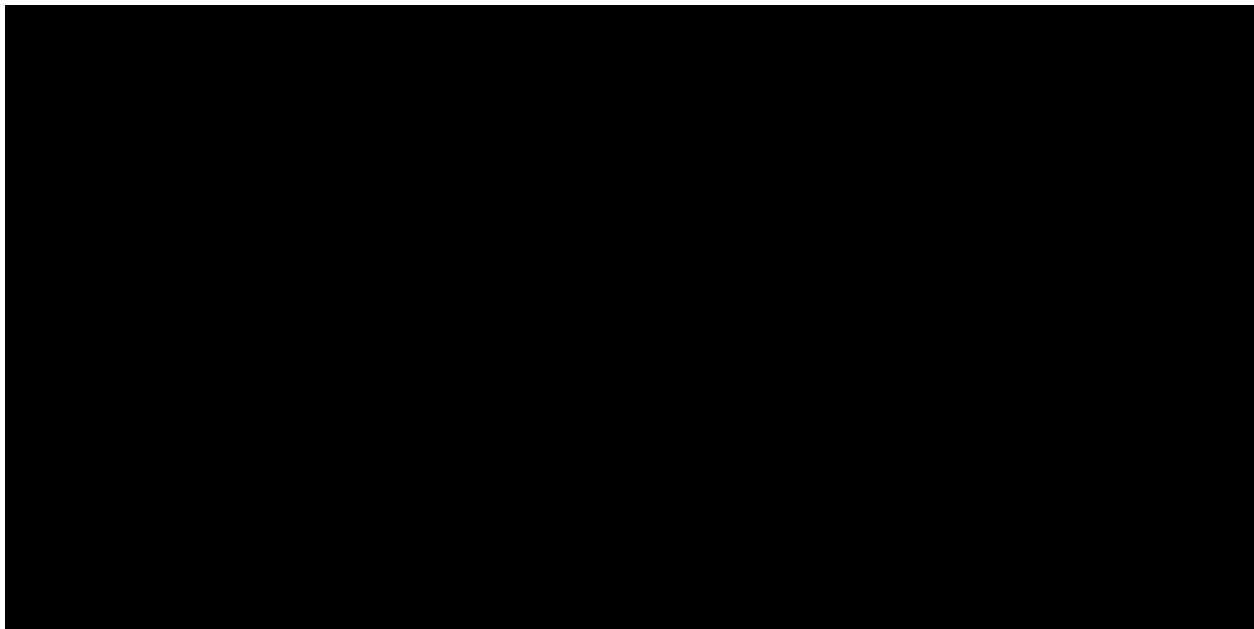
Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



działań niepożądanych związanych z leczeniem - bardzo niskie [1]. Niemniej jednak, w badaniu TRISKEL [20]-[23] wykazano, że zastosowanie ICS/LABA+glikopironium wiąże się ze wzrostem ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi, niemniej wzrost ten w przypadku ciśnienia rozkurczowego nie osiągnął poziomu minimalnej klinicznie istotnej różnicy (2 mmHg) [193], [194].

Tolerancja produktu Trimbow® w leczeniu pacjentów z niekontrolowaną astmą jest ogólnie podobna jak w badaniach dedykowanych zastosowaniu analizowanej interwencji w innej jednostce chorobowej – przewlekłej, obturacyjnej chorobie płuc. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych (TEAE) w czasie stosowania produktu złożonego BDP/GFF/G (100 µg/6 µg /10 µg G, 2 podania, 2x dobę) w populacji pacjentów z POChP należały: zaostrzenia POChP, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zapalenie płuc, duszność, kaszel, nadciśnienie, ból głowy, ból pleców i wirusowe zakażenie dróg oddechowych [29], [35], [36], [37]. Co istotne, większość zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia charakteryzowała się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem [29], [35], [36], [37]. Profil bezpieczeństwa terapii potrójnej jest typowy dla poszczególnych leków stosowanych w leczeniu chorób obturacyjnych, a wchodzących w skład kombinacji [202].

W przypadku komparatorów, tj. innych leków z grupy LAMA dodanych do ICS i LABA czy montelukastu, jak wcześniej zaznaczono, nie zidentyfikowano badań zawierających bezpośrednie porównanie z produktem Trimbow®.



Z uwagi na brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego dla innych punktów końcowych, założono konserwatywnie, że skuteczność analizowanej interwencji jest co najmniej porównywalna do schematu zawierającego umeklidynium.

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Niemniej jednak, produkt złożony UMEC 62,5 µg / FLUT 100 µg/ VI 25 µg nie stanowi bezpośredniego komparatora w niniejszej analizie (komparator stanowią ICS, LABA i LAMA, ale stosowane z więcej niż jednego inhalatora), ale zawiera substancje czynne wchodzące w skład komparatora, co w stosunkowo wysokim stopniu odpowiada założeniom przyjętym dla interwencji alternatywnej.



Wyniki innego przeglądu systematycznego<sup>19</sup> z meta-analiza sieciową, wskazują, że efektywność terapii trójskładnikowych, zawierających ICS (w wysokich dawkach), LABA i LAMA stosowanych w postaci produktu złożonego (FDC) była porównywalna względem terapii ICS/LABA i tiotropium, stosowanych w postaci osobnych inhalatorów [206].

W przypadku trójramiennego badania Hoshino i wsp. 2019 [17] uwzględniającego porównanie schematów trójkowych tj. tiotropium stosowanego wraz z ICS (średnie dawki)/LABA, montelukastu stosowanego wraz z ICS (średnie dawki)/LABA względem schematu dwulekowego (ICS [średnie dawki]/LABA), wykazano istotną statystycznie przewagę schematów trójkowych w zakresie parametrów spirometrycznych tj. FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>%. W zakresie jakości życia ocenianej w kwestionariuszu AQLQ wykazano również istotną statystycznie poprawę, ale jedynie w domenie dotyczącej objawów na korzyść schematów trójkowych, niemniej różnica względem grupy kontrolnej nie osiągnęła poziomu istotności klinicznej, wynoszącego 0,5 punktu [186]. Ponadto w przypadku schematu zawierającego montelukast, wykazano znamiennej redukcję liczby eozynofiliów we krwi w porównaniu ze schematem dwulekowym, zawierającym ICS/LABA, co przemawia za działaniem przeciwalergicznym montelukastu. Podobne wyniki uzyskano w dwuramiennym badaniu Hoshino i wsp. 2016 [18], tj. wykazano istotną przewagę schematów trójkowych tj. tiotropium stosowanego wraz z ICS (średnie dawki)/LABA w porównaniu do dwulekowego (ICS [średnie dawki]/LABA), w zakresie FEV<sub>1</sub>% oraz jakości życia w skali AQLQ w domenie dotyczącej objawów. Niemniej jednak badania te miały charakter otwarty, co mogło potencjalnie wpłynąć na wyniki punktów końcowych raportowanych przez pacjentów, takich jak jakość życia.

W przypadku zaślepienego badania w układzie skrzyżowanym Snowise i wsp. 2013 [19], w przeciwieństwie do badania Hoshino i wsp. 2019 [17] nie wykazano istotnych statystycznie różnic w wynikach badań spirometrycznych pomiędzy grupą leczoną montelukastem+ICS (średnie dawki)/LABA a grupą kontrolną stosującą ICS (średnie dawki)/LABA, widoczny był jednakże niewielki trend na korzyść

<sup>19</sup> Przegląd nie spełnia kryteriów włączenia do analizy klinicznej ze względu na uwzględnienie szerszej populacji pacjentów niż wnioskowana oraz ze względu na fakt, że wyniki zostały przedstawione łącznie dla wszystkich preparatów złożonych zawierających kombinację ICS/LABA/LAMA.

terapii trójlekowej zawierającej montelukast. Brak znamienych różnic mógł wynikać z relatywnie krótkiego okresu leczenia w badaniu, który wynosił po 6 tygodni dla każdego z analizowanych w badaniu schematów terapeutycznych. Niemniej jednak, zaobserwowano, że zastosowanie montelukastu+ICS (średnie dawki)/LABA w porównaniu do ICS (średnie dawki)/LABA wiąże się z istotnie statystycznie niższą dzienną oraz 24-godziną punktacją nasilenia objawów astmy oraz niższym dziennym oraz 24-godzinnym zużyciem SABA.

Co interesujące, w badaniu Hoshino i wsp. 2019 [17], pomimo, że nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ICS/LABA+tiotropium i ICS/LABA+montelukast w zakresie ocenianych punktów końcowych z zakresu skuteczności tj. zmiany FVC, FEV1, FEV1/FVC, stężenie FeNO czy wynikach w kwestionariuszu AQLQ, to zaobserwowano trend na korzyść schematu zawierającego tiotropium.

Jedynie opisowy sposób raportowania wyników, bez podania wartości liczbowych, w badaniach Hoshino i wsp. 2019 [17] oraz Hoshino i wsp. 2016 [18] uniemożliwia porównanie profilu bezpieczeństwa pomiędzy terapiami trójlekowymi, a dwulekową. Z kolei w badaniu Snowise i wsp. 2013 [19] profil bezpieczeństwa schematu montelukast+ICS (średnie dawki)/LABA w porównaniu do ICS (średnie dawki)/LABA był ogólnie porównywalny.

Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego wyników ww. badań, tj. Hoshino i wsp. 2019 [17], Hoshino i wsp. 2016 [18] oraz Snowise i wsp. 2013 [19], z badaniem TRIMARAN [1], z powodu istotnych różnic w projektach badań, charakterystyce wyjściowej pacjentów, długości okresu obserwacji i/lub sposobie raportowania punktów końcowych, uniemożliwia wyciągnięcie wiarygodnych wniosków na temat porównania analizowanej interwencji ze schematami zawierającymi tiotropium czy montelukast. Niemniej jednak, dodanie tiotropium czy montelukastu do schematu zawierającego ICS (średnie dawki) i LABA wiąże się z dodatkowymi korzyściami klinicznymi dla pacjentów z niekontrolowaną astmą.

Dodatkowo w Analizie klinicznej przytoczono wyniki badania TRIGGER [1], zawierającego bezpośrednie porównanie złożonego produktu leczniczego Trimbow® (zawierającego wysokie dawki ICS) wraz z schematem zawierającym tiotropium dodane do ICS (wysokie dawki)/LABA, w populacji pacjentów z astmą niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania wysokich dawek ICS/LABA, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie w poprzedzającym roku. Pomimo, że populacja pacjentów w tym badaniu nie spełnia kryteriów włączenia do analizy, ze względu na nieodpowiednie (tj. wysokie) dawki ICS, badanie to dostarcza istotnych danych na temat bezpośredniej skuteczności dwóch leków z grupy LAMA tj. glikopironium wchodzącego w skład Trimbow® oraz tiotropium, obu stosowanych z tymi samymi ICS/LABA. W badaniu TRIGGER [1] nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy obydwoma trójlekowymi schematami w zakresie wyników badań spirometrycznych, rocznych wskaźników zaostrzeń astmy, nasilenia objawów astmy jak również zużycia leków ratunkowych, co



świadczy o ich podobnej skuteczności. Również profil bezpieczeństwa schematów zawierających glikopironium i tiotropium był porównywalny dla wszystkich punktów końcowych za wyjątkiem kaszlu (niższe ryzyko wystąpienia kaszlu odnotowano w grupie leczonej ICS/LABA/G), tj. poszczególnych zdarzeń niepożądanych jak i zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych, zgonów, działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, zdarzeń prowadzących do przerwania terapii [1].

**Zasadnym wydaje się zatem ekstrapolowanie wyników z badania TRIGGER dotyczących bezpośredniego porównania glikopironium z tiotropium na populację wnioskowaną, tj., założenie takiej samej efektywności terapeutycznej obu schematów leczenia w populacji pacjentów stosujących ICS średnie dawki/LABA.**

Wynika to z faktu, że pod względem mechanizmu działania glikopironium, tiotropium i umeklidynium należą do grypy LAMA, tj. długo działających antagonistów receptorów muskarynowych. Niemniej jednak istnieją pewnie drobne różnice pomiędzy tymi substancjami, związane z różnym stopniem działania na podtypy receptorów muskarynowych.

Tiotropium charakteryzuje się zbliżonym powinowactwem do różnych podtypów receptora muskarynowego, od M1 do M5. W drogach oddechowych wiąże się odwracalnie i kompetycyjnie z podtypem M3. Na tym poziomie przeciwdziała cholinergicznemu wpływowi acetylocholino, powodując zmniejszenie napięcia mięśni gładkich dróg oddechowych. Glikopironium, jest preparatem o szybkim początku działania, a w badaniach *in vitro* wykazano, że cechuje się wyższą selektywnością wiązania receptorów M3 w porównaniu z M2 w stosunku do tiotropium. W praktyce glikopironium wykazuje szybszą dysocjację od receptorów M2 niż od M3 w porównaniu z tiotropium, a receptory te, zlokalizowane w płucach są odpowiedzialne za skurcz oskrzeli i wydzielanie śluzu. Umeklidynium wykazuje działanie przeciwcholinergiczne wobec różnych podtypów receptora muskarynowego, ale mechanizm rozszerzający oskrzela opiera się głównie na kompetycyjnym hamowaniu wiązania acetylocholino do receptorów muskarynowych zlokalizowanych w mięśniach gładkich oskrzeli. W warunkach *in vitro* umeklidynium cechuje się odwracalnością wiązania z podtypem M3 receptora muskarynowego i długim okresem działania. Zarówno glikopironium, jak i tiotropium i umeklidynium mogą być podawane drogą wziewną [184], [195], [196].

Z kolei montelukast cechuje się odmiennym mechanizmem - należy do grupy antagonistów receptora leukotrienowego (LTRA), jak również sposobem podania - drogą doustną, w postaci tabletek. Leukotrieny cysteinylowe to eikozanoidy o silnym działaniu zapalnym, uwalniane z różnych komórek, w tym z komórek tłuszczowych i eozynofili. Mediatorzy te uczestniczą w rozwoju astmy i wiążą się z receptorami leukotrienów cysteinylowych (CysLT) występującymi w drogach oddechowych u ludzi, wywołując między innymi skurcz oskrzeli, wydzielanie śluzu, zwiększoną przepuszczalność naczyń

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



krwionośnych oraz napływ eozynofików. Montelukast jest związkiem aktywnym o wysokim powinowactwie i selektywności w stosunku do receptora CysLT1. W badaniach klinicznych wykazano, że montelukast w małych dawkach, takich jak 5 mg hamuje skurcz oskrzeli wywołany wdychaniem LTD4. Rozszerzenie oskrzeli obserwowano w ciągu 2 godzin po podaniu doustnym. Działanie rozszerzające oskrzela spowodowane podaniem  $\beta$ -agonisty nasilało się pod wpływem montelukastu. Leczenie montelukastem hamowało zarówno wczesną, jak i późną fazę skurczu oskrzeli wywołanego prowokacją antygenową. Montelukast stosowany jest w regularnym i długotrwałym leczeniu chorych na astmę lub POChP a także w zapobieganiu skurczom oskrzeli wywołanym przez wysiłek fizyczny. Ponadto jest stosowany w łagodzeniu objawów alergicznego nieżyty nosa (tzw. kataru siennego) [185].

Co istotne w 2020 r. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zdecydowała o dodaniu „ostrzeżenia” do doustnego leku montelukast (produktu leczniczego Singulair®) ze względu na zwiększone obawy dotyczące ryzyka zdarzeń neuropsychiatrycznych, w tym myśli i działań samobójczych. Z powodu ostrzeżenia FDA obecnie zaleca, aby montelukast był stosowany wyłącznie w leczeniu pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i astmą, którzy nie tolerują lub nie reagują na alternatywne leki [197], [198].

Niemniej jednak, na podstawie włączonych do analizy badań przeprowadzonych we wnioskowanej populacji, jak również na podstawie wyników badania TRIGGER [1], przeprowadzonego w populacji pacjentów o cięższym przebiegu astmy, tj. po niepowodzeniu terapii wysokimi dawkami ICS/LABA nie można jednoznacznie stwierdzić istotnej przewagi któregośkolwiek preparatu z grupy LAMA tj. glikopironium, tiotropium, umeklidynium czy też przewagi leków z grupy LAMA nad montelukastem, w związku z czym, zasadne wydaje się założenie o podobnej skuteczności tych leków.

W przypadku profilu bezpieczeństwa, dla leków z grupy LAMA, podawanych drogą wziewną należy spodziewać się zdarzeń/działań niepożądanych o podobnym charakterze, będącym efektem klasy tych preparatów. Do najczęstszych działań niepożądanych leków z grupy LAMA należą: suchość w jamie ustnej, metaliczny smak w ustach [28], [184], [196], [205].

Trimbrow® jest produktem złożonym trójskładnikowym, zawierającym trzy substancje czynne należące do grup ICS, LABA i LABA. Stałe połączenie dwóch lub więcej leków wziewnych w jednym inhalatorze znajduje istotne miejsce w leczeniu astmy oraz POChP [199]. Korzystanie przez chorego z jednego inhalatora jest uzasadnione również biorąc pod uwagę mniejszą częstość występowania krytycznych błędów inhalacyjnych, co zostało podkreślone w wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia astmy [186], [175]. Jeżeli stosowana strategia terapeutyczna obejmuje leczenie skojarzone (np. ICS + LABA) rekomendowane jest zastosowanie urządzenia do inhalacji, łączącego podawane substancje. Działanie takie pozwala zadbać, aby LABA nie został zastosowany w monoterapii, przy odstawieniu ICS, co umożliwi obniżenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych i podnosi bezpieczeństwo leczenia. Dodatkowo, podwyższa to prawdopodobieństwo prawidłowego stosowania terapii przez pacjentów



(ang. *compliance*) [186], [175]. Z punktu widzenia lekarza uproszczenie schematu leczenia przynosi korzyści tj. pacjent uczy się jednej techniki inhalacji, a lekarzowi łatwiej jest zweryfikować jej poprawne zastosowanie. Wiąże się to ze zwiększeniem prawdopodobieństwa przyjęcia rekomendowanej dawki leku.

Efektywność kliniczna schematu zawierającego BDP/FF/G (tj. produktu leczniczego Trimbow®) została doceniona w najnowszych wytycznych GINA z 2021 roku [200], zgodnie z którymi kombinacje zawierające ICS/LABA + tiotropium, beklometazon/fumaran formoterolu/glikopironium, flutykazon/wilanterol/umeklidynę czy mometazon/indakaterol/glikopironium mogą być podawane u pacjentów z niewystarczająco kontrolowaną astmą pomimo stosowania niskich lub średnich dawek ICS/LABA; co jednocześnie potwierdza zasadność wybrania preparatów z grupy LAMA na komparatory dla leku Trimbow®.

Rozpatrując mechanizm działania leków z grupy LAMA, pacjenci, którzy potencjalnie mogą odnieść korzyść z dodania LAMA do terapii to szczególnie:

- chorzy z astmą ciężką, niekontrolowaną (pacjenci z objawami choroby pomimo intensywnego leczenia farmakologicznego wysokimi dawkami wziewnych steroidów i LABA);
- ze współistnieniem astmy i POChP;
- z częstymi infekcjami, zaostrzeniami i postępującym pogarszaniem się wydolności układu oddechowego, którzy mogą odnieść dodatkowe korzyści z zastosowania podwójnej bronchodylatacji [202], [204].

Ponadto aktualnie coraz częściej rozpatruje się występowanie tak zwanego fenotypu cholinergicznego astmy. U części pacjentów z astmą obserwuje się co najmniej jeden objaw niezwiązany z układem oddechowym taki jak: ból głowy, niepokój, kołatanie serca i świąd, występujący z reguły w okresie 3 godzin przed napadem astmy. Obecność tych niezwiązanych z układem oddechowym objawów przed napadem astmy może wskazywać na uogólnione pobudzenie układu przywspółczulnego. Przypuszcza się, że pacjenci ze wzmożonym tonicznym, spoczynkowym napięciem cholinergicznym mogą odnosić korzyść z włączenia do terapii długodziałających leków antycholinergicznymi oraz prawdopodobnie mogą reprezentować nowy fenotyp - cholinergiczny fenotyp astmy [203].

Jak dotychczas w Polsce w leczeniu astmy nie jest refundowanych żaden trójskładnikowy produkt leczniczy zawierający trzy substancje czynne, a ponadto nie jest finansowany ze środków publicznych żaden produkt leczniczy z grupy LAMA, co stanowi istotne ograniczenia opcji terapeutycznych dla pacjentów.

**Podsumowując, złożony trójskładnikowy produkt leczniczy Trimbow® jest preparatem o wysokiej skuteczności klinicznej i korzystnym profilu bezpieczeństwa w leczeniu dorosłych pacjentów z astmą niewystarczająco kontrolowaną pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA, u których w poprzedzającym roku wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie**

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



**choroby. Zastosowanie analizowanej interwencji, w porównaniu z schematem dwulekowym zawierającym ICS (średnie dawki)/LABA prowadzi do istotnej poprawy wskaźników spirometrycznych, a także obniża roczny wskaźnik zaostrzeń choroby, w tym ciężkich, potencjalnie zagrażających życiu i generujących wysokie koszty leczenia. Dzięki możliwości podania trzech aktywnych składników o odmiennych mechanizmach działania w jednym inhalatorze, zastosowanie analizowanej interwencji może zwiększać stopień przestrzegania zaleceń terapii, zmniejszyć ryzyko pominięcia podania któregoś ze składników oraz ułatwić możliwość weryfikacji poprawności techniki inhalacji przez lekarza. Profil bezpieczeństwa produktu Trimbow® jest korzystny i ogólnie porównywalny z terapią dwulekową zawierającą ICS/LABA. Biorąc pod uwagę korzystny stosunek skuteczności klinicznej do bezpieczeństwa, refundacja produktu Trimbow® pozwoli zaspokoić potrzebę pacjentów z astmą na skuteczną i łatwą do stosowania opcję terapeutyczną, pozwalającą poprawić kontrolę choroby.**

## **10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ**

### **Ograniczenia analizy klinicznej**

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które stwierdzono w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej interwencji.

### **Podstawowe ograniczenia, które mogą wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków są następujące:**

- brak badań przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej, dotyczących zastosowania BDP/FF/G w populacji pacjentów w analizowanym wskazaniu,
- brak badań odnoszących się do bezpośredniego porównania z komparatorem (tj. porównania analizowanej interwencji ze schematem leczenia zawierającym tiotropium, glikopironium, umeklidynium lub montelukast),
- brak możliwości przeprowadzenia meta-analizy oraz porównania pośredniego z wykorzystaniem badań zidentyfikowanych dla analizowanej interwencji oraz komparatorów (tiotropium, montelukastu);
- nie zidentyfikowano badań, w których ICS, LABA i LAMA stosowane byłyby w oddzielnych inhalatorach.

### **Ograniczenia badania klinicznego TRIMARAN [11]-[16] uwzględnionego w zasadniczej części Analizy klinicznej oraz badania TRIGGER uwzględnionego w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa oraz dodatkowej analizie skuteczności wnioskowanej interwencji:**

- w badaniu TRIMARAN analizowaną interwencję porównywano z zastosowaniem schematu dwulekowego BDP/FF (tj. z interwencją, która nie stanowi komparatora w ramach niniejszego opracowania),
- w badaniu TRIGGER pacjenci stosowali odpowiednik wysokich dawek ICS, podczas gdy złożony produkt leczniczy Trimbow® zawiera ekwiwalent dawki średniej.

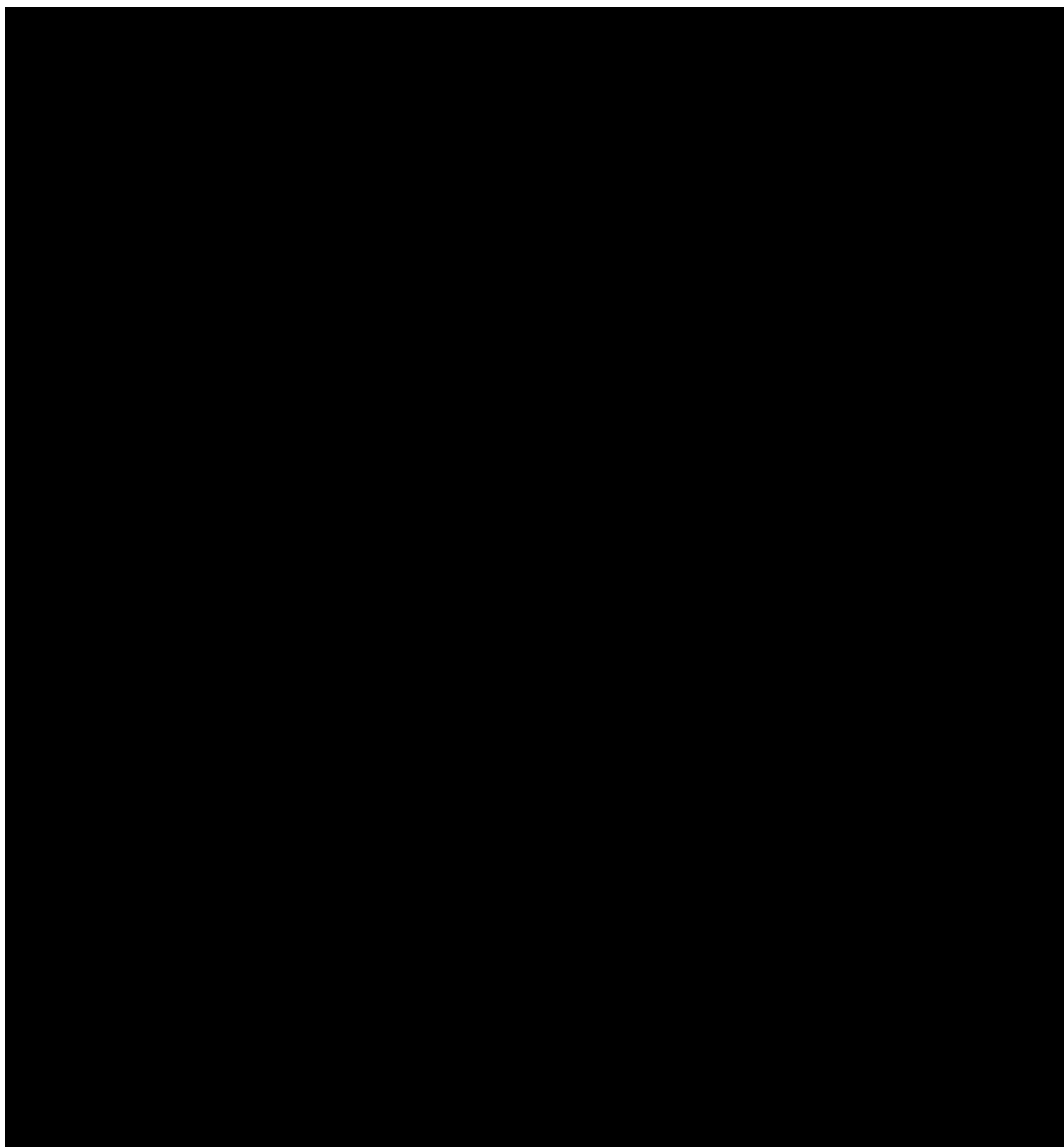
### **Ograniczenia badania TRISKEL [20]-[23]:**

- badanie przeprowadzone w układzie grup krzyżowych, pacjenci otrzymywali 3 z 4 schematów leczenia – każdy schemat przez zaledwie tydzień;
- badania częściowo opublikowane – opisane na podstawie abstraktu konferencyjnego i danych z rejestrów badań klinicznych;

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



- BDP/FF+G stosowane w postaci produktu złożonego dwuskładnikowego (BDP+FF) i produktu jednoskładnikowego z G (glikopironium); w przypadku glikopironium stosowano 2 podania na dobę, przy czym dobową dawkę tego leku odpowiadała zalecanej w ChPL Trimbow®;
- ze względu na brak publikacji pełnotekstowej, ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego przeprowadzono w oparciu o dane z rejestrów badań klinicznych, w których nie zawarto szczegółowych informacji dotyczących metodyki badania, stąd przeprowadzona dla niego ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego może być zaniżona;
- szcątkowe dane dotyczące charakterystyki wyjściowej pacjentów uczestniczących w badaniu.



### **Hoshino i wsp., 2019 [17]:**

- opis randomizacji wskazuje na pseudorandomizację,
- kombinacja ICS/LABA inna niż w analizowanej interwencji (tj. budezonid/formoterol),
- brak danych odnoszących się do utraty pacjentów z badania,
- relatywnie niski odsetek pacjentów w poszczególnych ramionach badania z zaostrzeniami w ciągu poprzedniego roku (34-37%),
- badanie przeprowadzone w populacji azjatyckiej (japońskiej);
- badanie prawdopodobnie jednośrodkowe,
- brak informacji na temat liczby pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do grup, a także uwzględnionych w analizie danych (charakterystykę wyjściową przedstawiono jedynie dla chorych, którzy ukończyli badanie, natomiast w przypadku wyników dla punktów końcowych nie podano metody analizy danych [ITT, mITT czy PP], opisu czy liczby pacjentów uwzględnionych w analizie – uniemożliwiło to przeprowadzenie wiarygodnych obliczeń WMD;
- relatywnie niewielka liczba zrandomizowanych pacjentów (<50 w każdej z grup);
- profil bezpieczeństwa zastosowanych interwencji opisany został jedynie w sposób ogólny (tj. nie podano częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych).

### **Hoshino i wsp., 2016 [18]:**

- brak informacji dotyczących występowania zaostrzeń astmy w roku poprzedzającym udział w badaniu,
- kombinacja ICS/LABA inna niż w analizowanej interwencji (tj. budezonid/formoterol),
- brak danych odnoszących się do metody randomizacji,
- badanie przeprowadzone w populacji azjatyckiej (japońskiej);
- brak danych odnoszących się do liczby ośrodków uczestniczących w badaniu,
- brak informacji na temat liczby pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do grup, a także uwzględnionych w analizie danych (charakterystykę wyjściową przedstawiono jedynie dla chorych, którzy ukończyli badanie, natomiast w przypadku wyników dla punktów końcowych nie podano metody analizy danych [ITT, mITT czy PP], opisu czy liczby pacjentów uwzględnionych w analizie to przeprowadzenie wiarygodnych obliczeń WMD;
- relatywnie niewielka liczba zrandomizowanych pacjentów (<50 w każdej z grup);
- brak danych na temat stosowanego leku z grupy LABA;
- profil bezpieczeństwa zastosowanych interwencji opisany został jedynie w sposób ogólny (tj. nie podano częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych).

### **Badanie Snowise i wsp., 2013 [19]:**

- brak informacji dotyczących występowania zaostrzeń astmy w roku poprzedzającym udział w badaniu,

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



- kombinacja ICS/LABA inna niż w analizowanej interwencji (tj. salmeterol/propionian flutykazonu),
- brak danych odnoszących się do metody randomizacji,
- w badaniu uwzględniono jedynie kobiety;
- badanie w układzie grup skrzyżowanych, relatywnie krótki okres leczenia poszczególnymi schematami, wynoszący po 6 tygodni;
- w jednym ze schematów ocenianych w badaniu stosowano nowy preparat GKS2190915; z uwagi na potencjalny wpływ terapii na wyniki dla kolejno stosowanych terapii, w badaniu do oceny skuteczności brano pod uwagę rezultaty uzyskane głównie w 3 ostatnich tygodniach leczenia danym schematem terapeutycznym.

**Ograniczenia badań pierwotnych uwzględnionych w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa:**

- populację włączoną stanowili pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc: badania TRIBUTE [35], TRINITY [36].

Włączone do niniejszej analizy badania stanowiły jedyne dostępne dane dla ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu. Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych schematów terapeutycznych.

## 11. WNIOSKI KOŃCOWE

**I.** Wyniki dużego, randomizowanego badania klinicznego TRIMARAN świadczą o wysokiej skuteczności klinicznej i dobrej tolerancji złożonego, trójskładnikowego produktu leczniczego Trimbow® w leczeniu dorosłych pacjentów z astmą niekontrolowana pomimo stosowania produktu złożonego zawierającego ICS w średnich dawkach/LABA, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie choroby w ciągu poprzedzającego roku. Analizowana interwencja, w porównaniu z terapią dwulekową zawierającą ICS w średnich dawkach/LABA poprawia wyniki badań spirometrycznych, co świadczy o korzystnym działaniu na funkcje płuc i dróg oddechowych, a ponadto istotnie redukuje częstość zaostrzeń choroby, w tym poważnych, potencjalnie zagrażających życiu i zwiększających koszty terapii. Ogólny profil bezpieczeństwa produktu Trimbow® jest porównywalny z terapią ICS (średnie dawki)/LABA.

■ Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących produkt leczniczy Trimbow® względem komparatorów, tj. tiotropium, umeklidynium, glikopironium czy montelukastu, stosowanych wraz z ICS w średnich dawkach i LABA, podawanych za pomocą więcej niż jednego inhalatora, co stanowi istotne ograniczenie analizy. ■

■

W przypadku pozostałych komparatorów, przeprowadzenie porównania pośredniego było niemożliwe, jednakże wyniki badań RCT wskazują, że dodanie tiotropium czy montelukastu do ICS (w średnich dawkach)/LABA przynosi korzyści kliniczne dla pacjentów, w tym poprawę wskaźników spirometrycznych. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę podobny mechanizm działania preparatów z grupy LAMA oraz ekstrapolując wyniki badań dotyczących porównania glikopironium dodanego do wysokich dawek ICS/LABA i tiotropium dodanego do wysokich dawek ICS/LABA, można przypuszczać, że efektywność schematów trójlekowych zawierających glikopironium i tiotropium jest porównywalna. W świetle braku danych wskazujących (porównań bezpośrednich jak i pośrednich) na przewagę leków z grupy LAMA nad montelukastem czy przewagi wnioskowanej interwencji nad glikopironium+ICS/LAMA stosowanym w postaci co najmniej dwóch inhalatorów, zasadnym wydaje się konserwatywne założenie prawdopodobnie porównywalnego efektu klinicznego tych substancji.

**III.** Wyniki dodatkowej oceny bezpieczeństwa wskazują, że profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Trimbow® jest dobrze poznany, na podstawie badań przeprowadzonych w populacji pacjentów z astmą umiarkowaną do ciężkiej, jak również badań przeprowadzonych w populacji chorych z POChP. Raportowane zdarzenia niepożądane cechują się najczęściej łagodnym lub umiarkowanym

nasileniem, a działania niepożądane notowane są relatywnie rzadko i są typowe dla leków z grupy ICS, LABA i LAMA podawanych drogą wziewną.

- IV.** Leczenie skojarzone z zastosowaniem produktów złożonych, takich jak Trimbow®, tj. zawierających trzy leki o odmiennym mechanizmie działania podawane z jednego inhalatora, jest wygodniejsze dla pacjentów, co może prowadzić do lepszego stosowania się do zaleceń, zmniejszać obciążenie terapią i poprawiać stopień kontroli choroby.
- V.** **Podsumowując, wyniki zidentyfikowanych badań wskazują, że złożony trójskładnikowy produkt leczniczy Trimbow® jest skuteczną i dobrze tolerowaną opcją terapeutyczną dla dorosłych pacjentów, z astmą niekontrolowaną pomimo stosowania średnich dawek ICS/LABA, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie w poprzedzającym roku. Analizowana interwencja poprawia wyniki badań spirometrycznych a także przyczynia się do redukcji potencjalnie zagrażających życiu zaostrzeń choroby. Dogodna forma podania trzech leków za pomocą jednego inhalatora może zredukować obciążenie pacjentów terapią i poprawić stopień przestrzegania zaleceń. Aktualnie w Polsce, w leczeniu astmy nie jest finansowana ze środków publicznych żadna substancja należąca do grupy długo działających antagonistów receptora muskarynowego (LAMA), co stanowi istotne ograniczenie zakresu możliwości terapeutycznych. Refundacja produktu Trimbow® umożliwiłaby dostęp do szerszego zakresu skutecznych i bezpiecznych opcji terapeutycznych, pozwalających na jak najlepszą kontrolę astmy, szczególnie u pacjentów z zaostrzeniami choroby.**



## 12. BIBLIOGRAFIA

### A. Badania pierwotne

#### Badania RCT TRIMARAN i TRIGGER - beclometasone dipropionate (BDP), formoterol fumarate (FF), and glycopyrronium (G) vs combination of BDP with FF

- [1] Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P i wsp. Single Inhaler Extrafine Triple Therapy in Uncontrolled Asthma (TRIMARAN and TRIGGER): Two Double-Blind, Parallel-Group, Randomised, Controlled Phase 3 Trials. *Lancet*. 2019;394(10210):1737-1749.
- [2] Virchow JC, Canonica W, Paggiaro P i wsp. Reducing the rate of severe asthma exacerbations using single inhaler extrafine BDP/FF/GB combination compared to BDP/FF in patients with uncontrolled asthma: Pooled results from the TRIMARAN and TRIGGER studies. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2019 199:9 [https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1\\_MeetingAbstracts.A7363](https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A7363). (marzec 2021)
- [3] Paggiaro P, Kuna P, Kots M i wsp. Efficacy and safety of a fixed combination extrafine beclomethasone dipropionate, formoterol fumarate, and glycopyrronium bromide (BDP/FF/GB) pMDI treatment compared to fixed combination BDP/FF in patients with uncontrolled asthma on medium dose ICS/LABA: the trimaran study. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2019, 199(9). [atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1\\_MeetingAbstracts.A7080](https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A7080). (marzec 2021)
- [4] Canonica GW, Virchow J, Kots M i wsp. Efficacy and safety of high ICS dose fixed-combination ICS/LABA/LAMA pMDI compared with ICS/LABA and ICS/LABA + LAMA in patients with uncontrolled asthma: the TRIGGER study. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2019, 199(9). [https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1\\_MeetingAbstracts.A7362](https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A7362). (marzec 2021)
- [5] Singh D, Virchow JC, Canonica WG i wsp. Characteristics of prominent response to triple therapy in patients with asthma uncontrolled on ICS/LABA: A stratified analysis of the TRIMARAN and TRIGGER studies. *European Respiratory Journal* 2019 54 Supplement 63 . [https://erj.ersjournals.com/content/54/suppl\\_63/RCT3779](https://erj.ersjournals.com/content/54/suppl_63/RCT3779). (marzec 2021)
- [6] Virchow JC, Paggiaro P, Canonica WG i wsp. Effect of extrafine medium strength (MS) ICS-containing triple therapy on exacerbations in asthmatics with persistent airflow limitation: A post-hoc analysis of the TRIMARAN study. *European Respiratory Journal* 2019 54 Supplement 63. [https://erj.ersjournals.com/content/54/suppl\\_63/PA3719](https://erj.ersjournals.com/content/54/suppl_63/PA3719). (marzec 2021)
- [7] Canonica WG, Virchow JC, Singh D i wsp. Effect of high extrafine strength (HS) ICS-containing triple therapy on exacerbations in patients with severe asthma and persistent airflow limitation: Post-hoc analysis of the TRIGGER study. *European Respiratory Journal* 2019 54 Supplement 63 [https://erj.ersjournals.com/content/54/suppl\\_63/OA5339](https://erj.ersjournals.com/content/54/suppl_63/OA5339). (marzec 2021)
- [8] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02676076> (TRIMARAN). (marzec 2021)
- [9] <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000716-18-HU> (TRIMARAN). (marzec 2021)
- [10] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-000716-18/HU> (TRIMARAN). (marzec 2021)
- [11] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02676089> (TRIGGER). (marzec 2021)
- [12] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-000717-40/CZ> (TRIGGER). (marzec 2021)
- [13] <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000717-40-CZ> (TRIGGER). (marzec 2021)
- [14] Singh D, Virchow JC, Canonica GW i wsp. Determinants of response to inhaled extrafine triple therapy in asthma: analyses of TRIMARAN and TRIGGER. *Respir Res*. 2020;21(1):285. doi: 10.1186/s12931-020-01558-y. PMID: 33121501; PMCID: PMC7597025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7597025/>. (marzec 2021)
- [15] Papi A, Virchow JC, Singh D i wsp. Extrafine triple therapy and asthma exacerbation seasonality: TRIMARAN and TRIGGER post-hoc analyses. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Jan 21:S0091-6749(21)00086-5. [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(21\)00086-5/pdf](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(21)00086-5/pdf). (marzec 2021).
- [16] Papi A, Singh D, Virchow CJ i wsp. Effect of triple therapy with extra-fine BDP/FF/GB pMDI during seasonal peaks of asthma exacerbations. A post-hoc analysis of the TRIMARAN and TRIGGER studies. *European Respiratory Journal* 2020 56: 2637 [https://erj.ersjournals.com/content/56/suppl\\_64/2637](https://erj.ersjournals.com/content/56/suppl_64/2637). (marzec 2021)

### **Badania dla komparatorów**

- [17] Hoshino M, Akitsu K, Ohtawa J. Comparison between montelukast and tiotropium as add-on therapy to inhaled corticosteroids plus a long-acting  $\beta$  2-agonist in for patients with asthma. *J Asthma*. 2019;56(9):995-1003.
- [18] Hoshino M, Ohtawa J, Akitsu K. Effects of the addition of tiotropium on airway dimensions in symptomatic asthma *Allergy Asthma Proc*. 2016;37(6):147-153.
- [19] Snowise NG, Clements D, Ho SY, Follows RM. Addition of a 5-lipoxygenase-activating protein inhibitor to an inhaled corticosteroid (ICS) or an ICS/long-acting beta-2-agonist combination in subjects with asthma. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(12):1663-74.
- [20] Singh D, Georges G, Scuri M i wsp. Extrafine glycopyrronium bromide (GB) in addition to extrafine beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate (BDP/FF) in uncontrolled asthmatic patients. *European Respiratory Journal* 2018 52: PA607 [https://erj.ersjournals.com/content/52/suppl\\_62/PA607](https://erj.ersjournals.com/content/52/suppl_62/PA607). (marzec 2021)
- [21] <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003043-36-PL>. (marzec 2021)
- [22] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003043-36/DE>. (marzec 2021)
- [23] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02127866>. (marzec 2021)

### **B. Badania w toku:**

- [24] Open Label, Uncontrolled, Non-randomized, Single Dose, Scintigraphic Study to Investigate Lung Deposition of Inhaled 99mTc Radiolabelled CHF5993 pMDI in Healthy Volunteers, Asthmatic and COPD Patients <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02975843?term=Beclometasone+AND+Formoterol+AND+Glycopyrronium&draw=2&rank=1> (marzec 2021).
- [25] Open Label, Uncontrolled, Non-randomized, Single Dose, Scintigraphic Study to Investigate Lung Deposition of Inhaled 99mTc Radiolabelled TRIMBOW® pMDI in Healthy Volunteers, Asthmatic and COPD Patients <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03795350?term=Beclometasone+AND+Formoterol+AND+Glycopyrronium&draw=2&rank=8> (marzec 2021).
- [26] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-002238-35/PL> (marzec 2021).

### **C. Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, meta-analizy, raporty HTA)**

#### **D. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa**

##### EMA

- [28] ChPL Trimbow [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trimbow-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trimbow-epar-product-information_pl.pdf). (marzec 2021)
- [29] Streszczenie EPAR oraz pełne Raporty Oceniające [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/trimbow-epar-medicine-overview\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/trimbow-epar-medicine-overview_pl.pdf) [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/trimbow-h-c-4257-ii-0002-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/trimbow-h-c-4257-ii-0002-epar-assessment-report-variation_en.pdf) [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trimbow-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trimbow-epar-public-assessment-report_en.pdf). (marzec 2021)
- [30] RMP Trimbow [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/trimbow-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/trimbow-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf). (marzec 2021)

##### Lareb

- [31] <https://www.lareb.nl/en/databank/result?formGroup=&atc=R03AL09&drug=TRIMBOW+%28BECLOMETASON%2FFFMOTEROL%2FGCOPYRRONIUM%29>. (marzec 2021)

##### Opracowania wtórne - analizy zbiorcze (abstrakty)

- [32] Scuri M, Singh D, Papi A i wsp. Cardiovascular safety of extrafine single inhaler triple combination of beclometasone dipropionate, formoterol fumarate, and glycopyrronium bromide in COPD: results of safety analysis from

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



- the trilogy and trinity studies. American journal of respiratory and critical care medicine. 2017;195. [https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2017.195.1\\_MeetingAbstracts.A6448](https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2017.195.1_MeetingAbstracts.A6448). (marzec 2021)
- [33] Scuri M, Singh D, Papi A i wsp. Cardiovascular safety of extrafine single inhaler triple combination of beclometasone dipropionate, formoterol fumarate, and glycopyrronium bromide in COPD: results of safety analysis from the trilogy and trinity studies. Thorax. 2017;72: A233. [https://thorax.bmj.com/content/72/Suppl\\_3/A233.1](https://thorax.bmj.com/content/72/Suppl_3/A233.1). (marzec 2021).
- [34] Scuri M, Vestbo J, Papi A i wsp. Association of incident pneumonia and exacerbations with extrafine triple therapy in one single inhaler in COPD patients: a post-hoc analysis from trilogy and trinity studies. Thorax, 2017;72(Suppl 3):A231-A232. [https://thorax.bmj.com/content/72/Suppl\\_3/A231.2.abstract](https://thorax.bmj.com/content/72/Suppl_3/A231.2.abstract). (marzec 2021)/ Scuri M, Vestbo J, Papi A i wsp. Association of incident pneumonia and exacerbations with extrafine triple therapy in one single inhaler in COPD patients: A post-hoc analysis from trilogy and trinity studies. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.2017;195 [https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2017.195.1\\_MeetingAbstracts.A6447](https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2017.195.1_MeetingAbstracts.A6447). (marzec 2021)/ Scuri M, Vestbo J, Papi A i wsp. Association of Incident Pneumonia and Exacerbations with Extrafine Triple Therapy in One Single Inhaler in COPD. Pneumologie. 72(S 01):P579. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0037-1619369> (marzec 2021)

Badania pierwotne RCT niespełniające kryteriów włączenia do zasadniczej części Analizy (badania dotyczące bezpieczeństwa ocenianej kombinacji leków w innych schorzeniach, np. COPD, opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowych)

Badanie RCT TRIBUTE w populacji pacjentów z COPD - beclometasone dipropionate, formoterol fumarate, and glycopyrronium (BDP/FF/G) versus a single-inhaler dual bronchodilator combination of indacaterol plus glycopyrronium (IND/G)

- [35] Papi A , Vestbo J , Fabbri L i wsp. Extrafine Inhaled Triple Therapy Versus Dual Bronchodilator Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (TRIBUTE): A Double-Blind, Parallel Group, Randomised Controlled Trial. Lancet. 2018;391(10125):1076-1084.

Badanie RCT TRINITY w populacji pacjentów z COPD - beclometasone dipropionate, formoterol fumarate, and glycopyrronium bromide (BDP/FF/GB; fixed triple) vs tiotropium vs BDP/FF plus tiotropium (open triple)

- [36] Vestbo J , Papi A, Corradi M i wsp. Single Inhaler Extrafine Triple Therapy Versus Long-Acting Muscarinic Antagonist Therapy for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (TRINITY): A Double-Blind, Parallel Group, Randomised Controlled Trial. Lancet 2017;389(10082):1919-1929.

Badanie RCT TRILOGY w populacji pacjentów z COPD - beclometasone dipropionate, formoterol fumarate, and glycopyrronium bromide (BDP/FF/GB) vs beclometasone dipropionate and formoterol fumarate (BDP/FF)

- [37] Singh D, Papi A, Corradi M i wsp. Single Inhaler Triple Therapy Versus Inhaled Corticosteroid Plus Long-Acting  $\beta$ 2-agonist Therapy for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (TRILOGY): A Double-Blind, Parallel Group, Randomised Controlled Trial. Lancet. 2016;388(10048):963-73.

### C. Badania/opracowania wykluczone

Nieodpowiednie populacja – pacjenci z COPD, analiza post-hoc danych z zakresu skuteczności dla zastosowania produktu złożonego zawierającego beklometazon+formoterol+glikopironium z 3 badań RCT, brak danych z zakresu bezpieczeństwa

- [38] Singh D, Fabbri LM, Vezzoli S i wsp. Extrafine triple therapy delays COPD clinically important deterioration vs ICS/LABA, LAMA, or LABA/LAMA. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2019; 14: 531–546.

Nieodpowiednie populacja – pacjenci z COPD, nieodpowiednia interwencja i projekt badania (badanie Glyco 2)

- [39] Singh D, Scuri M, Collarini S i wsp. Bronchodilator efficacy of extrafine glycopyrronium bromide: the Glyco 2 study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017; 12: 2001–2014.

Badanie pierwotne – brak oceny analizowanej interwencji

- [40] Bouros D, Bachlitzanakis N, Kottakis J i wsp. Formoterol and Beclomethasone Versus Higher Dose Beclomethasone as Maintenance Therapy in Adult Asthma. Eur Respir J. 1999;14(3):627-32.

Przegląd systematyczny – brak badań dla ocenianej interwencji

- [41] Kew KM, Dahri K. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 1. Art. No.: CD011721.
- [42] Kew KM, Evans DJW, Anderson DE, Boyter AC. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus addition of long-acting beta2-agonists (LABA) for adults with asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015; Issue 6: CD011438.
- [43] Sobieraj DM, Baker WL, Weeda ER i wsp. Intermittent Inhaled Corticosteroids and Long-Acting Muscarinic Antagonists for Asthma. Comparative Effectiveness Reviews, No. 194. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018 Mar.
- [44] Oba, Y., Maduke, T., Anwer, S., Patel, T., & Dias, S. Effectiveness and tolerability of dual and triple combination inhaler therapies compared with each other and varying doses of inhaled corticosteroids in adolescents and adults with asthma: a systematic review and network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020;11.
- Badanie pierwotne- nieodpowiednie populacja – osoby zdrowe
- [45] Cuomo D, Mariotti F, Ciurlia G i wsp. Effect of Organic Cation Transport Inhibition on the Pharmacokinetics of Glycopyrronium Bromide in Fixed Combination with Beclomethasone Dipropionate and Formoterol Fumarate. American journal of respiratory and critical care medicine, 2016, 193(Meeting Abstracts), A6829
- [46] Georges G, Lucardie A, Garofalo C i wsp. Pharmacokinetic/pharmacodynamic interactions between extrafine beclomethasone dipropionate and formoterol fumarate components of a fixed-dose combination for asthma and copd. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2019, 199(9).
- [47] Piccinno A, D'Amato L, Scuri M i wsp. Systemic exposure and lung bioavailability across two different dose strengths of CHF5993 a novel Triple pMDI. European respiratory journal, 2016, 48.
- Nieodpowiednia forma publikacji – notatka, omówienie i komentarz do wyników badań innych autorów
- [48] Single-inhaler triple therapy for prevention of COPD exacerbations. Drug and Therapeutics Bulletin 2017 55:7 (75-76)
- [49] Kreutz I. Triple fixed-dose combination for unstable patients. MMW-Fortschritte der Medizin 2016; 158(20):91.
- Nieodpowiednia populacja – pacjenci z COPD, nieodpowiedni komparator
- [50] Topole E, Usmani O, Mignot B i wsp. Lung deposition of extrafine vs non-extrafine triple therapies in patients with COPD using Functional Respiratory Imaging (FRI). European Respiratory Journal 2019 54 Supplement 63 [https://erj.ersjournals.com/content/54/suppl\\_63/PA3167](https://erj.ersjournals.com/content/54/suppl_63/PA3167)
- [51] Topole E, Usmani O, Migno B i wsp. Lung deposition of extrafine vs non-extrafine triple therapies in patients with COPD using Functional Respiratory Imaging (FRI). European Respiratory Journal 2019 54: PA3167 [https://erj.ersjournals.com/content/54/suppl\\_63/PA3167](https://erj.ersjournals.com/content/54/suppl_63/PA3167)
- Populacja mieszana - chorzy (COPD lub astma; brak danych na temat odsetka osób z astmą) vs zdrowi, badanie opublikowane w postaci abstraktu
- [52] F Mariotti, S Collarini, S Vezzoli i wsp. Pharmacokinetics, safety and tolerability of CHF5993 a triple pMDI in renal impaired patients. European respiratory journal, 2016, 48 European respiratory journal, 2016, 48 [https://erj.ersjournals.com/content/48/suppl\\_60/PA4064](https://erj.ersjournals.com/content/48/suppl_60/PA4064)
- Opracowanie wtórne, praca poglądowa nie oparta na przeglądzie systematycznym, nieodpowiedni język publikacji - niemiecki
- [53] Nieuwhof MAE. Trimbow. Geneesmiddelenbulletin 2018 52:1-2.
- Analiza zbiorcza, brak wyodrębnienia danych dla subpopulacji stosującej BDP/FF/G (dane przedstawione zbiorczo dla osób leczonych BDP/FF/G, BDP/FF, BDP/FF+Tiotropium)
- [54] Scuri M, Fabbri LM, Singh D i wsp. Reduction in fatal events with ICS-containing medications: results of safety pooled analysis from the trilogy, trinity and tribute studies. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2018 197:MeetingAbstracts [https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2018.197.1\\_MeetingAbstracts.A7725](https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2018.197.1_MeetingAbstracts.A7725)
- [55] Fabbri L, Singh D, Roche N i wsp. Reduction in fatal events with extrafine inhaled corticosteroid (ICS)-containing medications: results of stratified safety pooled analysis of the TRILOGY, TRINITY and TRIBUTE studies. European Respiratory Journal 2018 52: OA1659 [https://erj.ersjournals.com/content/52/suppl\\_62/OA1659](https://erj.ersjournals.com/content/52/suppl_62/OA1659)

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Badanie RCT TRIDENT w populacji pacjentów z COPD – zbyt krótki okres leczenia (1 tydzień), uniemożliwiający włączenie do dodatkowej oceny bezpieczeństwa

[56] Singh D, Schröder-Babo W, Cohuet G i wsp. The Bronchodilator Effects of Extrafine Glycopyrronium Added to Combination Treatment With Beclometasone Dipropionate Plus Formoterol in COPD: A Randomised Crossover Study (The TRIDENT Study). *Respir Med.* 2016;114:84-90.

Badanie II razy RCT w populacji pacjentów z POChP – zbyt krótki okres leczenia (2 tygodnie), uniemożliwiający włączenie do dodatkowej oceny bezpieczeństwa

[57] <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004759-37-PL>

[58] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004759-37/HU>

Nieodpowiednia populacja – PoChP

[59] Phase II Study to Evaluate the Cardiac Safety of 2 Doses of CHF5993 Both Combined With CHF1535 BID Versus CHF1535 BID in Patients With Moderate to Severe COPD (CARSAF). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01584505>

[60] A Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of CHF 5993 pMDI in Subjects With Renal Impairment. (TRIPLE10)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02040597?term=CHF5993+OR+CHF+5993+OR+Trimbrow&draw=2&rank=8>

### **Wykluczone badania dla komparatorów**

Badanie nieopublikowane, wstrzymane, brak wyników

[61] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03376932>

Analiza post-hoc wyników z kilku badań

[62] Buhl R, FitzGerald JM, Meltzer EO i wsp. Efficacy of once-daily tiotropium Respimat in adults with asthma at GINA Steps 2-5. *Pulm Pharmacol Ther.* 2020;60:101881.

Nieodpowiednie porównanie (brak zastosowania LABA w obu grupach)

[63] Lazarus SC, Krishnan JA, King TS i wsp. Mometasone or Tiotropium in Mild Asthma with a Low Sputum Eosinophil Level. *N Engl J Med.* 2019; 380(21):2009–2019.

Nieodpowiedni język publikacji (chiński)

[64] Ming LJ. Efficacy observation of different tiotropium bromide medication scheme on adult asthma patients. Evaluation and analysis of drug use in hospitals of china, 2015;15:1590-1593.

Nieodpowiednie porównanie

[65] Jasim AL, Saleh ES, Abd Ali MN. Assessing the response of a sample of iraqi asthmatic patients to different medication regimens. *Medico-legal update*, 2020;20(3):1119-1126.

[66] Jasim AL, Saleh ES, Abd Ali MN. Evaluating the clinical outcomes of three medication regimens for treating a sample of Iraqi persistent asthmatic patients. *Iraqi journal of pharmaceutical sciences*, 2020;29(1):154-165.

Analiza zbiorcza wyników z 10 badań

[67] Graham LM, Kerstjens HAM, Vogelberg C i wsp. Safety and tolerability of once-daily tiotropium respimat® add-on therapy in african-american patients with symptomatic persistent asthma across a range of severities. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2017;195.

Nieodpowiednie porównanie i terapia bazowa

[68] Yang WH, Casale T, Bateman ED i wsp. Tiotropium respimat add-on therapy reduces airflow obstruction in patients with symptomatic moderate asthma, independent of TH2 inflammatory status. *Allergy, asthma, and clinical immunology.* 2014;10(2):A52.

RCT glikopironium vs tiotropium, nieodpowiednia populacja - brak dokładnych danych czy pacjenci stosowali jednocześnie ICS i LABA; dodatkowo byli to pacjenci poddani testowi prowokacyjnemu z zastosowaniem metacholiny

[69] Blais CM, Davis BE, Cockcroft DW. Duration of bronchoprotection of the long-acting muscarinic antagonists tiotropium & glycopyrronium against methacholine-induced bronchoconstriction in mild asthmatics. *Respir Med.* 2016;118:96-101.

2 badania RCT tiotropium+ICS+LABA vs (wysokie dawki budezonidu ≥800 ug) vs placebo+ICS+LABA

[70] Kerstjens HAM, Moroni-Zentgraf P, Tashkin D i wsp. Tiotropium improves lung function, exacerbation rate, and asthma control, independent of baseline characteristics including age, degree of airway obstruction, and allergic status. *Respir Med.* 2016;117:198-206.

Nieodpowiednie porównanie, brak danych na temat jednocześnie stosowanych LABA (informacje jedynie o ICS)

[71] Casale TB, Aalbers R, Bleecker ER i wsp. Tiotropium Respimat® add-on therapy to inhaled corticosteroids in patients with symptomatic asthma improves clinical outcomes regardless of baseline characteristics. *Respir Med.* 2019;158:97-109.

RCT, porównanie dwóch dawek tiotropium vs placebo (wszyscy pacjenci jednocześnie stosowali średnie dawki ICS z lub bez LABA) nieodpowiednia populacja – LABA stosowało zaledwie <60% pacjentów

[72] Ohta K, Ichinose M, Tohda Y. Long-Term Once-Daily Tiotropium Respimat® Is Well Tolerated and Maintains Efficacy over 52 Weeks in Patients with Symptomatic Asthma in Japan: A Randomised, Placebo-Controlled Study. *PLoS One.* 2015;10(4):e0124109.

RCT, porównanie dwóch dawek tiotropium vs placebo (wszyscy pacjenci jednocześnie stosowali średnie dawki ICS) – nieodpowiednia populacja – po wizycie skringowej/w czasie badania zabronione było stosowanie LABA

[73] Timmer W, Moroni-Zentgraf P, Cornelissen P i wsp. Once-daily tiotropium Respimat(®) 5 µg is an efficacious 24-h bronchodilator in adults with symptomatic asthma. *Respir Med.* 2015 Mar;109(3):329-38.

[74] Beeh K, Moroni-Zentgraf P, Ablinger O i wsp. Tiotropium Respimat® in asthma: a double-blind, randomised, dose-ranging study in adult patients with moderate asthma. *Respir Res.* 2014;15(1):61.

RCT tiotropium vs placebo, dodane do wysokich dawek ICS+LABA (nieodpowiednia populacja), badanie w układzie skrzyżowanym, bardzo krótka faza RCT

[75] Yoshida M, Nakano T, Fukuyama S i wsp. Effects of tiotropium on lung function in severe asthmatics with or without emphysematous changes. *Pulm Pharmacol Ther.* 2013;26(2):159-66.

RCT tiotropium vs placebo, dodane do wysokich dawek ICS+LABA (nieodpowiednia populacja)

[76] Kerstjens HAM, Disse B, Schröder-Babo W i wsp. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(2):308-14.

[77] Kerstjens HAM, Engel M, Dahl R i wsp. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med.* 2012;367(13):1198-207.

Nieodpowiednie porównanie: tiotropium + ICS vs podwojenie dawki ICS vs ICS+LABA (salmeterol)

[78] Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N i wsp. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med.* 2010;363(18):1715-26.

ICS/LABA+tiotropium vs ICS/LABA (ICS pogranicze średniej/wysokiej dawki ICS - propionian flutykazonu pMDI 500 ug/dobę), układ skrzyżowany, nieodpowiednia populacja - przy czym wcześniej w fazie run-in stosowali wysokie dawki ICS (propionian flutykazonu 1000 ug), a jedynie 14/25 stosowało wcześniej jednocześnie LABA

[79] Fardon T, Haggart K, Lee DKC, Lipworth BJ. A proof of concept study to evaluate stepping down the dose of fluticasone in combination with salmeterol and tiotropium in severe persistent asthma. *Respir Med.* 2007;101(6):1218-28.

RCT ICS+LABA (olodaterol)+tiotropium vs ICS+LABA (olodaterol) – ICS BDP 800 ug – pogranicze dawki średniej/wysokiej ICS – nieodpowiednia populacja – pacjenci tylko palący, ale wcześniej oporni na ICS (brak danych czy LABA; z opisu wynika, że LABA zostały włączone dopiero podczas udziału w badaniu)

[80] Jabbal S, Kuo CR, Lipworth B. Randomized controlled trial of triple versus dual inhaler therapy on small airways in smoking asthmatics. *Clinical and Experimental Allergy.* 2020;50(10):1140-1147

Nieodpowiednia forma publikacji – abstrakt konferencyjny

[81] Sayal P, Adhikari T, Vijayan VK. The effects of inhaled tiotropium bromide on lung inflammation in bronchial asthma. *Chest.* 2007, 132(4), 509a

RCT ale nieodpowiednie porównanie: indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate (ICS średnie dawki) vs indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate (ICS wysokie dawki) vs salmeterol/fluticasone +tiotropium 9ICS wysokie dawki)

- Jest włączone ale do sieci MTC z wysokimi dawkami



Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[82] Gessner C, Kornmann O, Maspero J i wsp. 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). *Respiratory medicine*. 2020;170.

Nieodpowiednie porównanie – porównanie dwóch różnych produktów zawierających tiotropium

[83] Wise RA, Anzueto A, Calverley P i wsp. The Tiotropium Safety and Performance in RespiMat® Trial (TIOSPIR®), a large scale, randomized, controlled, parallel-group trial-design and rationale. *Respiratory research*. 2013;14(1):1-7.

Nieodpowiedni cel badania, porównanie, częściowo populacja (pacjenci poddani testowi prowokacyjnemu z metacholiną)

[84] Blais CM, Davis BE, Cockcroft DW. The effect of glycopyrronium and indacaterol, as monotherapy and in combination, on the methacholine dose-response curve of mild asthmatics: a randomized three-way crossover study. *Respir Res*. 2017;18(1):146.

Nieodpowiednie porównanie: produkt złożony MF-IND-G (ICS średnie dawki) vs MF-IND-G (ICS wysokie dawki) vs salmeterol/fluticasone propionate (ICS/LABA, ICS wysokie dawki)

[85] Watz H, Hohlfeld JM, Singh D i wsp. Letter to the editor: indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate compared with salmeterol/fluticasone propionate in patients with asthma: a randomized controlled cross-over study. *Respir Res*. 2020;21(1):87.

RCT w układzie skrzyżowanym, porównanie różnych dawek glikopironium vs placebo vs salmeterol; nieodpowiednia populacja – jedynie część pacjentów stosowała jednocześnie ICS, brak danych o jednoczesnym stosowaniu LABA w grupach leczonych glikopironium czy placebo

[86] Kerwin E, Wachtel A, Sher L i wsp. Efficacy, safety, and dose response of glycopyrronium administered by metered dose inhaler using co-suspension delivery technology in subjects with intermittent or mild-to-moderate persistent asthma: A randomized controlled trial. *Respir Med*. 2018;139:39-47.

RCT, glikopironium vs placebo vs ipratropium – ale nieodpowiednia populacja – pacjenci stosowali wcześniej tylko SABA

[87] Hansel TT, Neighbour H, Erin EM i wsp. Glycopyrrolate causes prolonged bronchoprotection and bronchodilatation in patients with asthma. *Chest*. 2005;128(4):1974-9.

RCT, nieodpowiednia terapia bazowa (pacjenci stosowali SABA)

[88] Cydulka RK, Emerman CL. Effects of combined treatment with glycopyrrolate and albuterol in acute exacerbation of asthma. *Ann Emerg Med*. 1994;23(2):270-4.

RCT glikopironium (różne dawki) vs placebo, ale nieodpowiednia populacja – tylko 10 z 20 pacjentów stosowało jednocześnie ICS

[89] Schroekenstein DC, Bush RK, Chervinsky P, Busse WW. Twelve-hour bronchodilation in asthma with a single aerosol dose of the anticholinergic compound glycopyrrolate. *J Allergy Clin Immunol*. 1988 Jul;82(1):115-9.

RCT glikopironium (różne dawki) vs placebo, ale nieodpowiednia populacja – tylko 3 z 11 pacjentów stosowało wcześniej ICS, brak danych o terapiach stosowanych w czasie badania jednocześnie z glikopironium czy placebo

[90] Walker 4th F B, Kaiser D L, Kowal M B i wsp. Prolonged effect of inhaled glycopyrrolate in asthma. *Chest*. 1987;91(1):49-51.

RCT glikopironium (różne dawki) vs placebo, ale nieodpowiednia populacja – tylko 1 z 6 pacjentów stosował ICS

[91] Johnson B E, Suratt P M, Gal T J i wsp. Effect of inhaled glycopyrrolate and atropine in asthma. Precipitated by exercise and cold air inhalation. *Chest*. 1984;85(3):325-8.

Analiza kosztowa

[92] Pérez de Llano LA, Villoro R i wsp. Cost Effectiveness of Outpatient Asthma Clinics. *Archivos de Bronconeumologia* 2016 52:4 (196-203).

Brak danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa dla poszczególnych LAMA

[93] Puggioni F, Brussino L, Canonica GK i wsp. Frequency of Tiotropium Bromide Use and Clinical Features of Patients with Severe Asthma in a Real-Life Setting: Data from the Severe Asthma Network in Italy (SANI) Registry. *J Asthma Allergy*. 2020;13:599-604.

[94] Puggioni F, Heffler E, Canonica GW i wsp. Long-acting anti-muscarinic agents (LAMA) frequency of use and clinical features of patients with severe asthma in real-life setting: Data from the Severe Asthma Network in Italy (SANI) registry. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;75:SUPPL 109 (49-)

[95] Puggioni F, Heffler EM, Canonica GW i wsp. Long-acting anti-muscarinic agents (LAMA) frequency of use and clinical features of patients with severe asthma in real-life setting: Data from the Severe Asthma Network in Italy (SANI) registry. *European Respiratory Journal*. 2019;54:Supplement 63.

Brak danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa leków z grupy LAMA, populacja mieszana astma, POChP

[96] Kardas G, Panek M, Kuna P i wsp. Primary non-Adherence to inhaled medications measured with e-prescription data from Poland. *Clinical and Translational Allergy* 2020 10:1 Article Number 39.

Badanie zawiera porównanie ICS [średnie dawki]+LABA vs ICS [średnie dawki]+LABA+montelukast, przy czym w badaniu nie podano informacji, na temat wcześniejszego niepogodzenia terapii ICS+LABA (czy też wcześniej stosowanych terapii; w charakterystyce wyjściowej zaznaczono, że wszyscy pacjenci zgłosili brak regularnego stosowania leków przeciwastmatycznych w ciągu ostatnich 6 miesięcy; ponadto w fazie run-in chorzy stosowali jedynie ICS+doraźnie SABA)

[97] Gao JM, Cai F, Peng M i wsp. Montelukast improves air trapping, not airway remodeling, in patients with moderate-to-severe asthma: a pilot study. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(12):2229-34.

Budezonid + placebo vs budezonid + montelukast (brak LABA w schemacie leczenia)

[98] Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma [published correction appears in *Thorax*. 2003 Apr;58(4):370]. *Thorax*. 2003;58(3):204-210. doi:10.1136/thorax.58.3.204

ICS + salmeterol + placebo vs ICS + placebo + montelukast

[99] Wilson AM, Dempsey OJ, Sims EJ, Lipworth BJ. Evaluation of salmeterol or montelukast as second-line therapy for asthma not controlled with inhaled corticosteroids. *Chest*. 2001 Apr;119(4):1021-6. doi: 10.1378/chest.119.4.1021.

Propionian flutykazonu + placebo vs propionian flutykazonu + montelukast vs placebo + montelukast vs placebo, dodatkowo, chorzy z astmą lekką do umiarkowanej

[100] Mendes ES, Campos MA, Hurtado A, Wanner A. Effect of montelukast and fluticasone propionate on airway mucosal blood flow in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 May 15;169(10):1131-4. doi: 10.1164/rccm.200311-1544OC.

Beklometazon vs montelukast vs placebo, dodatkowo, wyjściowo pacjenci stosować mogli jedynie SABA

[101] Israel E, Chervinsky PS, Friedman B, Van Bavel J, Skalky CS, Ghannam AF, Bird SR, Edelman JM. Effects of montelukast and beclomethasone on airway function and asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Dec;110(6):847-54. doi: 10.1067/mai.2002.129413.

Porównanie pomiędzy różnymi schematami politerapii (schematy dwulekowe) złożonej z budezonidu [niska dawka] oraz formoterolu, doksofiliny, montelukastu lub tiotropium.

[102] Rajanandh MG, Nageswari AD, Ilango K. Pulmonary function assessment in mild to moderate persistent asthma patients receiving montelukast, doxofylline, and tiotropium with budesonide: a randomized controlled study. *Clin Ther*. 2014 Apr 1;36(4):526-33. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.02.006.

Budezonid + montelukast vs budezonid + doksofilina

[103] Rajanandh, M. G.; Nageswari, A. D.; Ilango, K. Effect of two controller medications with inhaled corticosteroid in mild to moderate persistent asthma patients. *Journal of Medical Sciences*, 2014, 14.2: 81.

Porównanie jedynie pomiędzy różnymi dawkami montelukastu i placebo, dodatkowo brak informacji o odsetku chorych wyjściowo przyjmujących ICS/LABA, jeżeli tacy znajdowali się w grupie badanej

[104] Altman LC, Munk Z, Seltzer J, Noonan N, Shingo S, Zhang J, Reiss TF. A placebo-controlled, dose-ranging study of montelukast, a cysteinyl leukotriene-receptor antagonist. Montelukast Asthma Study Group. *J Allergy Clin Immunol*. 1998 Jul;102(1):50-6. doi: 10.1016/s0091-6749(98)70054-5.

ICS [średnie]+LABA - wszyscy pacjenci niepowodzenie leczenia – ale nieodpowiednie porównanie: pacjenci zrandomizowani do: ICS wysokie+LABA vs ICS średnie+LABA+ tiotropium vs ICS średnie+LABA+montelukast – brak możliwości wykorzystania do porównania pośredniego, w przypadku zestawieniaa wyników brak porównania ze średnimi dawkami ICS+LABA utrudnia wyciągnięcie wniosków

[105] Wang K, Tian P, Fan Y i wsp. Assessment of second-line treatments for patients with uncontrolled moderate asthma. *International journal of clinical and experimental medicine*, 2015, 8(10), 19476-19480.

Porównanie jedynie montelukast vs placebo, dodatkowo, pacjenci wyjściowo mogli przyjmować jedynie SABA, ewentualnie (nie



Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



więcej niż 25% grupy) ICS

[106] Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ, Shingo S, Seidenberg B, Edwards TB. Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma: a multicenter, randomized, double-blind trial. Montelukast Clinical Research Study Group. *Arch Intern Med.* 1998 Jun 8;158(11):1213-20. doi: 10.1001/archinte.

Propionian flutykazonu/salmeterol + placebo vs placebo + montelukast

[107] Pearlman DS, White MV, Lieberman AK, Pepsin PJ, Kalberg C, Emmett A, Bowers B, Rickard KA, Dorinsky P. Fluticasone propionate/salmeterol combination compared with montelukast for the treatment of persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002 Feb;88(2):227-35. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62001-7.

[108] Calhoun WJ, Nelson HS, Nathan RA, Pepsin PJ, Kalberg C, Emmett A, Rickard KA, Dorinsky P. Comparison of fluticasone propionate-salmeterol combination therapy and montelukast in patients who are symptomatic on short-acting beta(2)-agonists alone. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Sep 1;164(5):759-63. doi: 10.1164/ajrccm.164.5.2012124.

ICS vs montelukast

[109] Khan, SA, Zahid YS. "Comparison of therapeutic values between leukotriene receptor antagonist (montelukast) and inhaled glucocorticoids (beclomethasone propionate) in bronchial asthma of adults." *Pakistan Journal of Medical Sciences* 24.3 (2008): 399.

ICS + salmeterol vs ICS + montelukast

[110] Fish JE, Israel E, Murray JJ, Emmett A, Boone R, Yancey SW, Rickard KA. Salmeterol powder provides significantly better benefit than montelukast in asthmatic patients receiving concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Chest.* 2001 Aug;120(2):423-30. doi: 10.1378/chest.120.2.423.

[111] Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. *BMJ.* 2003;327(7420):891. doi:10.1136/bmj.327.7420.891

Brak zastosowania LABA w schemacie terapeutycznym

[112] Cash R, Blonski J. In patients with asthma that is not well controlled with inhaled steroids, does salmeterol (Serevent) or montelukast (Singulair) offer better symptom relief? *Journal of family practice.* 2001;50(9):802.

Propionian flutykazonu vs montelukast

[113] Bousquet J, Menten J, Tozzi Ci wsp. Oral Montelukast Sodium versus Inhaled Fluticasone Propionate in Adults with Mild Persistent. *Journal of Applied Research.* 2005;5.

ICS (niskie)+LABA+MONt vs ICS (niskie)+LABA +doxo vs ICS (średni)+LABA

[114] Patel YA, Patel P, Bavadia H i wsp. A randomized, open labeled, comparative study to assess the efficacy and safety of controller medications as add on to inhaled corticosteroid and long-acting  $\beta_2$  agonist in the treatment of moderate-to-severe persistent asthma. *J Postgrad Med.* 2010;56(4):270-4. doi: 10.4103/0022-3859.70937.

Jedynie 27/72 pacjentów podstawowo przyjmowało LABA, dodatkowo, stosowanie ICS w postaci preparatu o cząstkach extra fine stanowiło jeden z warunków wykluczenia z badania

[115] Nakaji H, Petrova G, Matsumoto H i wsp. Effects of 24-week add-on treatment with ciclesonide and montelukast on small airways inflammation in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013 Mar;110(3):198-203.e3. doi: 10.1016/j.anai.2012.12.016.

Jedynie 35% chorych przyjmowało kombinację ICS+LABA

[116] Robinson DS, Campbell D, Barnes PJ. Addition of leukotriene antagonists to therapy in chronic persistent asthma: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet.* 2001 Jun 23;357(9273):2007-11. doi: 10.1016/S0140-6736(00)05113-8.

Pacjenci przyjmujący jedynie SABA w leczeniu doraźnym, niestosujący innych form terapii (w tym np. ICS)

[117] Ramsay CF i wsp. Montelukast and bronchial inflammation in asthma: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Respiratory medicine* 103.7 (2009): 995-1003.

Brak informacji odnoszących się do bżowego schematu leczenia (podano jedynie informację o dodaniu do niego placebo lub montelukastu)

[118] Baig S, Khan RA, Khan K, Rizvi N. Effectiveness and Quality of Life with Montelukast in Asthma - A double-blind

randomized control trial. Pak J Med Sci. 2019;35(3):731-736. doi:10.12669/pjms.35.3.42

Pacjenci stosowali niskie dawki ICS; włączano także chorych z jednoczesnym alergicznym nieżytem nosa

[119] Katial RK, Oppenheimer JJ, Ostrom NK, Mosnaim GS, Yancey SW, Waitkus-Edwards KR, Prillaman BA, Ortega HG. Adding montelukast to fluticasone propionate/salmeterol for control of asthma and seasonal allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc. 2010 Jan-Feb;31(1):68-75. doi: 10.2500/aap.2010.31.3306.

Pacjenci stosowali wysokie dawki ICS; włączano jedynie pacjentów od 60 roku życia

[120] Bozek A, Warkocka-Szolysek B, Filipowska-Gronska A i wsp. Montelukast as an add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of severe asthma in elderly patients. J Asthma. 2012 Jun;49(5):530-4. doi: 10.3109/02770903.2012.680638.

Pacjenci z suboptymalną kontrolą astmy po zastosowaniu ICS w monoterapii, dodatkowo pacjenci prawdopodobnie przyjmowali ICS w dawkach niskich

[121] Dempsey OJ, Wilson AM, Sims EJ i wsp. Additive bronchoprotective and bronchodilator effects with single doses of salmeterol and montelukast in asthmatic patients receiving inhaled corticosteroids. Chest. 2000 Apr;117(4):950-3. doi: 10.1378/chest.117.4.950.

Pacjenci wyjściowo stosujący wysokie dawki ICS

[122] Currie GP, Lee DK, Haggart K i wsp. Effects of montelukast on surrogate inflammatory markers in corticosteroid-treated patients with asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2003 May 1;167(9):1232-8. doi: 10.1164/rccm.200209-1116OC.

Pacjenci stosowali niskie dawki ICS; w kryteriach włączenie nie uwzględniono wyjściowego ICS/+LABA

[123] Dai X, Feng T, Zhang X, Li K. Budesonide/Fomoterol in combination with Montelukast in the treatment of Bronchial Asthma. Pak J Med Sci. 2020;36(7):1688-1692. doi:10.12669/pjms.36.7.2018

Pacjenci stosowali najprawdopodobniej wysokie dawki ICS (dawki 1000 mg/dobę ale nie podano rodzaju ICS, przy czym dla większości ICS dawki 1000 mg zaliczane są do dawek wysokich)

[124] Janeva EJ, Goseva Z, Gjorchev A i wsp. The Effect of Combined Therapy ICS/LABA and ICS/LABA plus Montelukast in Patients with Uncontrolled Severe Persistent Asthma Based on the Serum IL-13 and FEV1. Open Access Maced J Med Sci. 2015;3(2):268-272. doi:10.3889/oamjms.2015.053.

Brak randomizacji

[125] Gelb AF, Taylor CF, Shinar CM i wsp. Effect of fluticasone 250 microg/salmeterol 50 microg and montelukast on exhaled nitric oxide in asthmatic patients. Can Respir J. 2008;15(4):193-198. doi:10.1155/2008/415391

[126] Schlick W, Pohl W, Pfeiffer KP i wsp. Evaluation of 3-5 months' add-on therapy with montelukast in patients with non-controlled asthma in Austria: the STAR open-label, real-world, observational study. Curr Med Res Opin. 2010 Mar;26(3):561-70. doi: 10.1185/03007990903523021.

Brak randomizacji, brak grupy kontrolnej oraz niewłaściwa populacja (pacjenci leczeni samym ICS stanowili 23,1%, a pacjenci otrzymujący ICS + LABA (produkt złożony lub politerapia) - 69,5%)

[127] Virchow JC, Mehta A, Ljungblad i wsp. A subgroup analysis of the MONICA study: a 12-month, open-label study of add-on montelukast treatment in asthma patients. J Asthma. 2010 Nov;47(9):986-93. doi: 10.1080/02770903.2010.494753.

Brak randomizacji, mała liczba pacjentów (N=25), dodatkowo jedynie 72% pacjentów przyjmowało długo działające leki rozszerzające oskrzela (brak dokładnych informacji dotyczących schematu leczenia)

[128] Columbo M. Asthma in the elderly: a double-blind, placebo-controlled study of the effect of montelukast. Asthma Res Pract. 2017;3:3. Published 2017 Apr 17. doi:10.1186/s40733-017-0031-4

Brak randomizacji, dodatkowo pacjenci stosowali różne dawki ICS+LABA; włączano także chorych z alergicznym nieżytem nosa

[129] Korn D, Van den Brande P, Potvin E i wsp. Efficacy of add-on montelukast in patients with non-controlled asthma: a Belgian open-label study. Curr Med Res Opin. 2009 Feb;25(2):489-97. doi: 10.1185/03007990802667937.

Brak danych na temat jednoczesnego stosowania LABA, pacjenci stosowali głównie wysokie dawki ICS

[130] Shingo S, Zhang J, Noonan N i wsp. A standardized composite clinical score for inhaled corticosteroids taper studies in asthma. Drug Information Journal 2002 36:3 (501-508).

Nieodpowiedni projekt badania, część pacjentów stosowała wysokie dawki ICS

[131] Price DB, Rouleau M.Y., Fletcher C.P i wsp. Use of montelukast in tapering inhaled corticosteroid therapy: An open-label, 48-week trial. Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental 2001 62:11 (743-755).

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Jedynie połowa pacjentów stosowała wcześniej ICS+LABA

[132] Zubairi ABS, Salahuddin N, Khawaja A i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral montelukast in acute asthma exacerbation. *BMC Pulmonary Medicine*, 2013; 13(1).

Zbyt mało pacjentów stosowało wcześniej ICS i LABA

[133] Clerisme-Beaty EM, Bartlett SJ, Teague WG i wsp. The Madison Avenue effect: how drug presentation style influences adherence and outcome in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* . 2011 Feb;127(2):406-11.

Montelukast stosowany jedynie do leczenia zaostrzeń astmy, a nie w leczeniu podtrzymującym – nieodpowiednia populacja

[134] Ramsay CF, Pearson D, Mildenhall C i wsp. Oral montelukast in acute asthma exacerbations: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial . *Thorax* . 2011 Jan;66(1):7-11.

Nieodpowiedni język publikacji – chiński

[135] Zhang R, Zhao J, Han Y i wsp. Clinical efficacy of montelukast sodium combined with budesonide formoterol powder inhalation in the treatment of bronchial asthma. *Pharmaceutical care and research*, 2018, 18(4), 292-295.

Nieodpowiedni projekt badania, i porównanie

[136] Bateman ED, Goehring UM, Richard F i wsp. Roflumilast combined with montelukast versus montelukast alone as add-on treatment in patients with moderate-to-severe asthma. *Journal of allergy and clinical immunology*, 2016, 138(1), 142-149.e8.

Nieodpowiednie prównania: standardowa terapia ICS [średnie dawki]+ LABA i/lub teofilina i/lub montelukast vs ICS [wysokie dawki] +LABA

[137] Molitor S, Liefing E, Trautmann M. Asthma control with the salmeterol-fluticasone-combination disc compared to standard treatment. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*, 2005, 59(3), 167-173.

Nieodpowiednia forma podania montelukastu (dożylna a nie doustna)

[138] Camargo Jr CA , Gurner DM, Smithline DA i wsp. A randomized placebo-controlled study of intravenous montelukast for the treatment of acute asthma. *J Allergy Clin Immunol* . 2010 Feb;125(2):374-80.

Nieodpowiednia populacja pod względem dawek ICS i stosowania LABA (nie wszyscy stosowali LABA)

[139] Telleria JJ , Blanco-Quiros A, Varillas D i wsp. ALOX5 promoter genotype and response to montelukast in moderate persistent asthma. *Respir Med* . 2008 Jun;102(6):857-61.

Zbyt mało pacjentów stosowało wcześniej ICS i LABA

[140] Allayee, H, Hartiala J, Lee W i wsp. The Effect of Montelukast and Low-Dose Theophylline on Cardiovascular Disease Risk Factors in Asthmatics. *Chest*, 2007; 132(3), 868–874.

[141] American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Clinical Trial of Low-Dose Theophylline and Montelukast in Patients with Poorly Controlled Asthma. (2007). *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 175(3), 235–242.

Pacjenci nie stosowali ICS i LABA jednocześnie z montelukastem (w kryteriach wykluczenia stosowanie ICS, czy LABA w ciągu 10 dni przed włączeniem do badania)

[142] Busse WW, Casale TB, Dykewicz MS i wsp. Efficacy of montelukast during the allergy season in patients with chronic asthma and seasonal aeroallergen sensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* . 2006 Jan;96(1):60-8.

Nieodpowiednie porównanie oraz forma publikacji

[143] Feng GY, He WX, Zhang Y. Effect of montelukast on lung function of elderly patients with bronchial asthma. *Practical pharmacy and clinical remedies*. 2008;11:209-210.

Brak dostępu do pełnego tekstu

[144] Zhong J, Qi K. Effects of montelukast combined with budesonide on pulmonary function, inflammatory and immunological levels in elderly patients with bronchial asthma. [In Process] *Latin American Journal of Pharmacy*. 2020;39(10):2046-2051.

[145] Joshi S. Montelukast in mild persistent asthma: a study of efficacy and safety. *Indian journal of allergy asthma and immunology*. 2005;19(2):101.

- [146] Ma JB, Zhang YH. Influence of montelukast combined with salmeterol fluticasone on interleukin-4 (IL-4) and interferon-gamma (IFN- gamma ) levels of patients with cough variant asthma. *Practical pharmacy and clinical remedies*. 2014;17:442-444.

#### **D. Publikacje wykorzystane w części opisowej**

- [147] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/> (marzec 2020).
- [148] Wytyczne Cochrane Collaboration, [www.cochrane.org](http://www.cochrane.org) (marzec 2021).
- [149] Collaboration Cochrane. *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions*. 2011.03. wersja 5.1.0.
- [150] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku, w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf>. (marzec 2021).
- [151] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Medycyna Praktyczna*. 2008.
- [152] Analiza Problemu Decyzyjnego dla produkt leczniczego Trimbow®) opracowana przez Centrum HTA OTM Sp. z o.o., Sp. Komandytowa.
- [153] Shea BJ, Reeves BC, Wells G i wsp. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28935701/>. (marzec 2021).
- [154] Narodowy Fundusz Zdrowia. NFZ o zdrowiu. Astma. Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia. Warszawa. 2020.
- [155] Likońska A, Kowalski ML, Chałubiński M. Zmiany w zaleceniach Światowej Inicjatywy na Rzecz Zwalczenia Astmy (GINA) 2019 – ważne modyfikacje sposobu leczenia. *Alergia Astma Immunologia*. 2019;24 (3): 112-118.
- [156] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2021 roku. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych> (marzec 2021).
- [157] Główny Urząd Statystyczny. Rocznik Demograficzny. 2019. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2019,3,13.html>. (marzec 2021)
- [158] Torén K, Gislason T, Omenaas E i wsp. A prospective study of asthma incidence and its predictors: the RHINE study. *Eur Respir J*. 2004;24(6):942-946.
- [159] The European White Lung Book. Chapter 12: Adult asthma. European Respiratory Society. <https://www.erswhitebook.org/chapters/adult-asthma/>. (marzec 2021)
- [160] Chazan R. Postępowanie w stanie astmatycznym. *Astma Immunologia*. 1997;2(2): 87-96.
- [161] Niewiadomska E, Kowalska M. Epidemiologia astmy oskrzelowej u osób dorosłych w województwie Śląskim na podstawie wtórnych danych epidemiologicznych. *Medycyna Pracy* 2017;68(4):479–489.
- [162] <https://ginasthma.org/>. (marzec 2021).
- [163] Castillo JR, Peters SP, Busse WW. Asthma Exacerbations: Pathogenesis, Prevention, and Treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(4):918-927.
- [164] Lee YJ, Kwon SH, Hong SH i wsp. Health Care Utilization and Direct Costs in Mild, Moderate, and Severe Adult Asthma: A Descriptive Study Using the 2014 South Korean Health Insurance Database. *Clin Ther*. 2017;39(3):527-536.
- [165] Melero Moreno C, Quirce S, Huerta A i wsp. Economic impact of severe asthma in Spain: multicentre observational longitudinal study. *J Asthma*. 2019;56(8):861-871.
- [167] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE. i wsp. The results of direct and indirect treatment comparisons in metaanalysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol*. 1997; 50: 683–691.

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



- [168] Wells GA, Sultan SA, Chen L. i wsp. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- [169] Song F, Altman DG, Glenny AM. i wsp. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *British Medical Journal*, 2003; 326(7387): 472. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC150178/>. (marzec 2021).
- [170] Vandermeer BW, Buscemi N, Liang Y. i wsp. Comparison of meta-analytic results of indirect, direct, and combined comparisons of drugs for chronic insomnia in adults: a case study. *Medical Care*, 2007;45(10 Supl 2):166–172.
- [171] Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S. i wsp. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *International Journal of Clinical Practice*, 2009; 63(6): 841–54.
- [172] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Statistics in Medicine*, 2004 Oct 30; 23(20): 3105–24.
- [173] Antonicelli L, Bucca C. Neri i wsp. Asthma severity and medical resource utilisation. *Eur Respir J* 2004; 23: 723–729.
- [174] Gina 2020 [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). (marzec 2020).
- [175] British Thoracic Society; Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. *Thorax*. 2014;69 Suppl 1:1-192.
- [176] Loughheed MD, Leniere C, Ducharme FM, i wsp. Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: Diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults: executive summary [published correction appears in *Can Respir J*. 2013 May-Jun;20(3):185]. *Can Respir J*. 2012;19(6):e81-e88.
- [177] Loughheed MD, Lemiere C, Ducharme FM, i wsp. Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults [published correction appears in *Can Respir J*. 2013 May-Jun;20(3):185]. *Can Respir J*. 2012;19(2):127-164.
- [178] Pizzichini MMM, Carvalho-Pinto RM, Caçado JED, i wsp. 2020 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of asthma. *J Bras Pneumol*. 2020;46(1):e20190307.
- [179] Chung KF, Wenzel SE, Brozek, JL i wsp. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *European Respiratory Journal*. 2014;43(2):343-373.
- [180] National Asthma Council. <https://www.astmahandbook.org.au/management/adults>. (marzec 2021).
- [181] National Heart, Lung and Blood Institute. Guidelines from the National Asthma Education and Prevention Program. 2012.
- [182] National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.guidelines.co.uk/respiratory/nice-asthma-guideline-chronic-asthma-management/453885.article>. (marzec 2021).
- [183] Szczeklik A, Gajewski P. Interna Szczeklika 2017. Choroby układu oddechowego: Astma. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, 2017.
- [184] Charakterystyka Produktu Leczniczego Spiriva Respimat®.
- [185] Charakterystyka Produktu Leczniczego Milukante®, 10 mg, tabletki powlekane.
- [186] Raheerison C, Bourdin A, Bonniaud P, i wsp. Updated guidelines (2015) for management and monitoring of adult and adolescent asthmatic patients (from 12 years and older) of the Société de pneumologie de langue française (SPLF) (summary). *Rev Mal Respir*. 2016;33(4):271-278.
- [187] Bateman ED, Esser D, Chirila C i wsp. Magnitude of effect of asthma treatments on Asthma Quality of Life Questionnaire and Asthma Control Questionnaire scores: Systematic review and network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(4):914-22.
- [188] <https://ginasthma.org/reports/2019-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>. (marzec 2021).
- [189] Kerstjens HAM, Engel M, Dahl R i wsp. Tiotropium in Asthma Poorly Controlled with Standard Combination Therapy. *N Engl J Med*. 2012; 367:1198-1207.

- [190] FitzGerald MJ, Bleecker ER, Nair P i wsp. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2128-2141.
- [191] Kerstjens HAM, Maspero J, Chapman KR i wsp. 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*. 2020;8(10):1000-1012.
- [192] Braunholtz DA, Edwards SJ, Lilford RJ i wsp. Are randomized clinical trials good for us (in the short term)? Evidence for a "trial effect". *J Clin Epidemiol*. 2001;54(3):217-24.
- [193] Makai P, Int'Hout J, Deinum J i wsp. A Network Meta-Analysis of Clinical Management Strategies for Treatment-Resistant Hypertension: Making Optimal Use of the Evidence. *J Gen Intern Med*. 2017;32(8):921-30.
- [194] Brożek JL, Guyatt GH, Schünemann HJ. How a well-grounded minimal important difference can enhance transparency of labelling claims and improve interpretation of a patient reported outcome measure. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2006;4:69.
- [195] <https://www.termedia.pl/poz/Najnowsze-leki-stosowane-w-farmakoterapii-wziewnej-chorob-obturacyjnych-ukladu-oddechowego,25256.html>. (marzec 2021).
- [196] Charakterystyka Produktu Leczniczego Incruse®.
- [197] <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug>. (marzec 2021).
- [198] <https://aafacenters.com/singulair-montelukast-black-box-warning/>. (marzec 2021).
- [199] <http://alergia.org.pl/wp-content/uploads/2017/08/Miejsce-i-rola-sta%C5%82ych-po%C5%82%C4%85cze%C5%84-lek%C3%B3w-inhalacyjnych-w-jednym-inhalatorze-w-leczeniu-astmy.pdf>. (marzec 2021).
- [200] Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2021.
- [201] Lee LA, Bailes Z, Barnes N i wsp. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. (2020). Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. doi:10.1016/s2213-2600(20)30389-1.
- [202] Kupczyk M, Kuna P. Glikopironium w astmie. *Alergologia* 4/2021.
- [203] Marynowski M, Kuna P, Panek M. Nowa perspektywa terapii trójlekowej w astmie. *Alergologia* 4/2021.
- [204] Biostat. Badanie potrzeb i preferencji lekarzy w leczeniu astmy ciężkiej i astmy trudnej. Raport końcowy, Rybnik, kwiecień 2021.
- [205] <https://www.termedia.pl/pulmonologia/Miejsce-zlozonych-lekow-rozszerzajacych-oskrzela-LAMA-LABA-w-leczeniu-przewlekłej-obturacyjnej-choroby-pluc,29163.html>
- [206] Rogliani P, Ritondo BL, Calzetta L. Triple therapy in uncontrolled asthma: a network meta-analysis of Phase III studies. *Eur Respir J* 2021;2004233. doi: 10.1183/13993003.04233-2020.



### 13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I RYSUNKÓW

#### Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie najważniejszych wyników (dotyczących spirometrii [FEV <sub>1</sub> , FVC, PEF], zaostrzeń astmy, jakości życia, nasilenia objawów choroby, stosowanych terapii doraźnych i ogólnego bezpieczeństwa), z badań zidentyfikowanych dla interwencji wnioskowanej (produkt złożony z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium) i komparatorów stosowanych w populacji pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS). ....	17
Tabela 2. Dawki poszczególnych składników aktywnych opuszczające zawór oraz opuszczające ustnik podczas podawania złożonego produktu leczniczego Trimbow® [28]. ....	41
Tabela 3. Status refundacyjny preparatów zawierających leki z grup ICS (dawki średnie) i LABA [156]. ....	45
Tabela 4. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, opracowania (badania) wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo), dotyczących stosowania produktu leczniczego Trimbow® (produkt złożony: beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium) w leczeniu astmy. ...	49
Tabela 5. Podsumowanie metodyki badania TRIMARAN [1]-[16]. ....	57
Tabela 6. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA – zmiana porannej wartości FEV <sub>1</sub> przed podaniem leków (analiza mITT). ....	60
Tabela 7. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA – roczny wskaźnik umiarkowanych i poważnych zaostrzeń astmy (analiza mITT). ....	60
Tabela 8. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA – roczny wskaźnik umiarkowanych zaostrzeń astmy (analiza mITT) [1]. ....	61
Tabela 9. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA – odsetek pacjentów z umiarkowanymi lub poważnymi zaostrzeniami choroby (analiza mITT) [1]. ....	61
Tabela 10. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA – zmiana szczytowego FEV <sub>1</sub> względem wartości wyjściowych (analiza mITT). ....	62
Tabela 11. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA – zmiana średniego porannego szczytowego przepływu wydechowego (PEF) względem wartości wyjściowych (analiza mITT). ....	62
Tabela 12. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA – czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia choroby (analiza mITT). ....	63
Tabela 13. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów	

z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA – zmiana porannej wartości FEV <sub>1</sub> przed podaniem leków w pozostałych, poszczególnych punktach czasowych. ....	64
Tabela 14. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA – zmiana szczytowego FEV <sub>1</sub> względem wartości wyjściowych.....	65
Tabela 15. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA – zmiana pola powierzchni pod krzywą dla FEV <sub>1</sub> pomiędzy 0 a 3 godziną (FEV <sub>1</sub> AUC 0-3 godz.) w poszczególnych punktach czasowych, względem wartości wyjściowych.....	67
Tabela 16. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA – zmiana średniego porannego szczytowego przepływu wydechowego (PEF) względem wartości wyjściowych po 26 i 52 tygodniach (analiza mITT) [1].....	68
Tabela 17. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA – zmiana uśrednionego porannego szczytowego przepływu wydechowego (PEF) w poszczególnych przedziałach okresu obserwacji, względem wartości wyjściowych. ....	69
Tabela 18. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA – zmiana uśrednionego wieczornego szczytowego przepływu wydechowego (PEF) w poszczególnych przedziałach okresu obserwacji, względem wartości wyjściowych. ....	71
Tabela 19. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA – zmiana wyniku w Kwestionariuszu Kontroli Astmy (ACQ-7) w poszczególnych punktach czasowych, względem wartości wyjściowych. ....	73
Tabela 20. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA – zmiana uśrednionej liczby podań wziewnych leków ratunkowych w poszczególnych przedziałach okresu obserwacji, względem wartości wyjściowych. ....	74
Tabela 21. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA – zmiana odsetka dni bez konieczności stosowania leków ratunkowych w poszczególnych przedziałach okresu obserwacji, względem wartości wyjściowych. ....	76
Tabela 22. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA – zmiana całkowitego dziennego wyniku objawów astmy (DASS), w poszczególnych przedziałach okresu obserwacji, względem wartości wyjściowych. ....	77
Tabela 23. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA – zmiana odsetka dni wolnych od objawów astmy, w poszczególnych przedziałach okresu obserwacji, względem wartości wyjściowych. ....	79
Tabela 24. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA – zmiana odsetka dni z kontrolą astmy, w poszczególnych przedziałach okresu obserwacji, względem wartości wyjściowych. ....	80



Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopirionium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 25. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopirionium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA – zmiana wykorzystania leków ratunkowych, kontroli objawów astmy, dni wolnych od objawów astmy, dni z kontrolą astmy, względem wartości wyjściowych w tygodniach 1-26 oraz 1-52 (analiza mITT).....	81
Tabela 26. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopirionium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA – odsetek pacjentów odpowiedzią na leczenie w zakresie FEV <sub>1</sub> i ACQ-7 (analiza mITT).....	82
Tabela 27. Zmiana FEV <sub>1</sub> przed podaniem leku w stosunku do wartości wyjściowej w 26. tygodniu badania przedstawiona w postaci średniej różnicy pomiędzy grupami przyjmującymi BDP/FF/G i BDP/FF, w poszczególnych subpopulacjach pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA [14]......	84
Tabela 28. Zmiana średniej porannej wartości PEF w 26. tygodniu badania przedstawiona w postaci średniej różnicy pomiędzy grupami przyjmującymi BDP/FF/G i BDP/FF, w poszczególnych subpopulacjach pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA [14]......	85
Tabela 29. Skorygowane współczynniki częstości występowania umiarkowanych i poważnych zaostrzeń astmy przedstawione w postaci średniej różnicy pomiędzy grupami przyjmującymi BDP/FF/G i BDP/FF, w poszczególnych subpopulacjach pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA [14]......	87
Tabela 30. Zmiana szczytowego FEV <sub>1</sub> w stosunku do wartości wyjściowej w 26. tygodniu badania przedstawiona w postaci średniej różnicy pomiędzy grupami przyjmującymi BDP/FF/G i BDP/FF, w poszczególnych subpopulacjach pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA [14]......	88
Tabela 31. Podsumowanie metodyki badania TRISKEL [20]-[23].....	91
Tabela 32. Skuteczność beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego + glikopirionium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA – (analiza ITT) [22]......	93
Tabela 33. Skuteczność beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego + glikopirionium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA – (analiza ITT) [22]......	96
Tabela 34. Metodyka przeglądu systematycznego dostarczonego przez Zamawiającego [27].....	98
Tabela 35. Porównanie metodyki badań uwzględnionych w dostarczonym przez Zamawiającego przeglądzie systematycznym z meta-analizą sieciową [27]......	103
Tabela 36. Porównanie skuteczności schematu trójlekowego (BDP 400 µg / FF 24 µg / G 25 µg) względem komparatorów stosowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy – zmiana FEV <sub>1</sub> (mediana) w stosunku do wartości wyjściowej przed podaniem leku (punkt czasowy – 12 [±3] tygodni) [27]......	111
Tabela 37. Porównanie skuteczności schematu trójlekowego (BDP 400 µg / FF 24 µg / G 25 µg) względem komparatorów stosowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy – zmiana FEV <sub>1</sub> w stosunku do wartości wyjściowej przed podaniem leku (punkt czasowy – 52 [±3] tygodnie) [27]......	112
Tabela 38. Porównanie skuteczności schematu trójlekowego (BDP 400 µg / FF 24 µg / G 25 µg) względem komparatorów stosowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy – zmiana średniej porannej wartości PEF w stosunku do wartości wyjściowej (punkt czasowy – 52 [±3] tygodnie) [27]......	114
Tabela 39. Porównanie skuteczności schematu trójlekowego (BDP 400 µg / FF 24 µg / G 25 µg) względem komparatorów stosowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy – roczny wskaźnik występowania poważnych zaostrzeń (punkt czasowy – 52 [±3] tygodnie) [27]......	116
Tabela 40. Porównanie skuteczności schematu trójlekowego (BDP 400 µg / FF 24 µg / G 25 µg) względem komparatorów stosowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy – roczny wskaźnik występowania umiarkowanych i poważnych zaostrzeń astmy (punkt czasowy – 52 [±3] tygodnie) [27]......	118

Tabela 41. Porównanie skuteczności schematu trójlekowego (BDP 400 µg / FF 24 µg / G 25 µg) względem komparatorów stosowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy – odpowiedź na leczenie według ACQ-7 (punkt czasowy – 52 [±3] tygodnie) [27].	120
Tabela 42. Podsumowanie metodyki badania Hoshino i wsp., 2019 [17].	124
Tabela 43. Skuteczność kliniczna schematu ICS/LABA + tiotropium w porównaniu do ICS / LABA stosowanych w populacji pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długodziałającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS) – zmiana parametrów oddechowych w porównaniu do wartości wyjściowej [17].	125
Tabela 44. Skuteczność kliniczna schematu ICS/LABA + tiotropium w porównaniu do ICS / LABA stosowanych w populacji pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS) – odsetek chorych z zaostrzeniami astmy [17].	126
Tabela 45. Skuteczność kliniczna schematu ICS/LABA + tiotropium w porównaniu do ICS / LABA stosowanych w populacji pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS) – zmiana FeNO w porównaniu do wartości wyjściowej [17].	126
Tabela 46. Skuteczność kliniczna schematu ICS/LABA + tiotropium w porównaniu do ICS / LABA stosowanych w populacji pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS) – zmiana parametrów związanych z budową dróg oddechowych w porównaniu do wartości wyjściowej [17].	127
Tabela 47. Skuteczność kliniczna schematu ICS/LABA + tiotropium w porównaniu do ICS / LABA stosowanych w populacji pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS) – zmiana liczby eozynofili we krwi w porównaniu do wartości wyjściowej [17].	128
Tabela 48. Skuteczność kliniczna schematu ICS/LABA + tiotropium w porównaniu do ICS / LABA stosowanych w populacji pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS) – zmiana oceny jakości życia w porównaniu do wartości wyjściowej [17].	128
Tabela 49. Skuteczność kliniczna schematu ICS/LABA + montelukast w porównaniu do ICS / LABA stosowanych w populacji pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS) – zmiana parametrów oddechowych w porównaniu do wartości wyjściowej [17].	129
Tabela 50. Skuteczność kliniczna schematu ICS/LABA + montelukastu w porównaniu do ICS / LABA stosowanych w populacji pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS) – odsetek chorych z zaostrzeniami astmy [17].	131
Tabela 51. Skuteczność kliniczna schematu ICS/LABA + montelukast w porównaniu do ICS / LABA stosowanych w populacji pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS) – zmiana FeNO w porównaniu do wartości wyjściowej [17].	131
Tabela 52. Skuteczność kliniczna schematu ICS/LABA + montelukast w porównaniu do ICS / LABA stosowanych w populacji pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS) – zmiana parametrów związanych z budową dróg oddechowych w porównaniu do wartości wyjściowej [17].	132
Tabela 53. Skuteczność kliniczna schematu ICS/LABA + montelukast w porównaniu do ICS / LABA stosowanych w populacji pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS) – zmiana liczby eozynofili we krwi w porównaniu do wartości wyjściowej [17].	133

Tabela 54. Skuteczność kliniczna schematu ICS/LABA + montelukast w porównaniu do ICS / LABA stosowanych w populacji pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS) – zmiana oceny jakości życia w porównaniu do wartości wyjściowej [17].	133
Tabela 55. Podsumowanie metodyki badań Hoshino i wsp., 2016 [18].	135
Tabela 56. Skuteczność kliniczna schematu ICS/LABA + tiotropium w porównaniu do ICS / LABA stosowanych w populacji pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS) – zmiana parametrów oddechowych w porównaniu do wartości wyjściowej [18].	136
Tabela 57. Skuteczność kliniczna schematu ICS/LABA + tiotropium w porównaniu do ICS / LABA stosowanych w populacji pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS) – zmiana FeNO w porównaniu do wartości wyjściowej [18].	137
Tabela 58. Skuteczność kliniczna schematu ICS/LABA + tiotropium w porównaniu do ICS / LABA stosowanych w populacji pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS) – zmiana parametrów związanych z budową dróg oddechowych w porównaniu do wartości wyjściowej [18].	138
Tabela 59. Skuteczność kliniczna schematu ICS/LABA + tiotropium w porównaniu do ICS / LABA stosowanych w populacji pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS) – zmiana oceny jakości życia w porównaniu do wartości wyjściowej [18].	139
Tabela 60. Podsumowanie metodyki badania Snowise i wsp. 2013 (dotyczy badania RCT uwzględniającego schematy zawierające ICS [średnie dawki]/LABA) [19].	141
Tabela 61. Skuteczność kliniczna stosowania propionianu flutykazonu/salmeterolu+montelukastu względem propionianu flutykazonu/salmeterolu, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA (analiza ITT), po 6 tygodniach leczenia [19].	143
Tabela 62. Skuteczność kliniczna stosowania propionianu flutykazonu/salmeterolu+montelukastu względem propionianu flutykazonu/salmeterolu, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA (analiza ITT) – utrata z badania z powodu braku skuteczności terapii [19].	145
Tabela 63. Bezpieczeństwo stosowania produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA (analiza ITT), w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie.	146
Tabela 64. Profil bezpieczeństwa beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego + glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA (analiza ITT) [22].	150
Tabela 65. Profil bezpieczeństwa beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego + glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA – poszczególne zdarzenia niepożądane, odnotowane u co najmniej jednego pacjenta z którejkolwiek z grup (analiza ITT) [22].	153
Tabela 66. Bezpieczeństwo stosowania propionianu flutykazonu/salmeterolu+montelukastu względem propionianu flutykazonu/salmeterolu, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA (analiza ITT), w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [19].	158
Tabela 67. Zestawienie wyników i wniosków z badań zidentyfikowanych dla interwencji wnioskowanej (produkt złożony beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium i komparatorów stosowanych w populacji pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS).	160

Tabela 68. Zestawienie wyników z badań zidentyfikowanych dla interwencji wnioskowanej (produkt złożony beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium i komparatorów (glikopironium, umeklidynium) stosowanych w populacji pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS). .....	168
Tabela 69. Zestawienie wyników z badań zidentyfikowanych dla interwencji wnioskowanej (produkt złożony beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium) i tiotropium (wraz z ICS/LABA) stosowanych w populacji pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS). .....	174
Tabela 70. Zestawienie wyników z badań zidentyfikowanych dla interwencji wnioskowanej (produkt złożony beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium) i montelukastu (wraz z ICS/LABA) stosowanych w populacji pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS). .....	182
Tabela 53. Słowa kluczowe wykorzystane podczas głównego przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu złożonego Trimbow® (beklometazon dipropionianu/formoterolu fumaran dwuwodny/glikopironium) i komparatorów. ....	251
Tabela 54. Strategia i wyniki głównego wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> , dla zastosowania interwencji wnioskowanej - produktu złożonego Trimbow® (beklometazon dipropionianu/formoterolu fumaran dwuwodny/glikopironium) (data ostatniego przeszukania: 16.02.2021). ....	253
Tabela 55. Strategia i wyniki głównego wyszukiwania badan randomizowanych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> , dotyczących zastosowania komparatorów dla produktu złożonego Trimbow® (beklometazon dipropionianu/formoterolu fumaran dwuwodny/glikopironium) – umeklidynium, tiotropium, glikopironium, montelukastu stosowanych wraz ze średnimi dawkami ICS i LABA w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z astmą (data ostatniego przeszukania: 8.03.2021). ....	254
Tabela 56. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych, dla zastosowania produktu złożonego Trimbow (beklometazon+formoterol+bromek glikopironium) w leczeniu astmy (data ostatniego wyszukiwania: 16.02.2021 roku). ....	257
Tabela 57. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.....	263
Tabela 58. Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących zastosowania beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu/glikopironium oraz komparatorów w leczeniu chorych z astmą oraz badań dla analizowanej interwencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa. ....	266
Tabela 59. Zdefiniowane umiarkowane i wysokie dawki glikokortykosteroidów wziewnych, których stosowanie stanowiło kryterium włączenia pacjentów do udziału w badaniach TRIMARAN i TRIGGER [1]-[16], na podstawie danych z referencji [1] (appendix). ....	290
Tabela 60. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania TRIMARAN [1]-[16], na podstawie danych z referencji [1]. ....	291
Tabela 61. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania TRIGGER [1]-[16], na podstawie danych z referencji [1]. ....	292
Tabela 62. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania akronimie TRISKEL [20]-[23], na podstawie danych z referencji [22]. ....	294
Tabela 63. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania TRIBUTE [35]. ....	294
Tabela 64. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania TRINITY [36]. ....	296
Tabela 65. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania TRILOGY [37]. ....	298
Tabela 66. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Hoshino i wsp. 2019 [17]. ....	299
Tabela 67. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Hoshino i wsp., 2016 [18]. ....	300
Tabela 68. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Snowise i wsp., 2013 [19]. ....	301
Tabela 69. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych raportowanych podczas stosowania beklometazonu dipropionianu, formoterolu i glikopironium w postaci złożonego produktu leczniczego Trimbow® [28]. ....	303

Tabela 70. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem komparatorów, w populacji pacjentów z POChP w badaniach TRIPLE 5 i TRIPLE 6 – odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w trakcie leczenia (TEAE) [29]. .....	315
Tabela 71. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem komparatorów, w populacji pacjentów z POChP w badaniach TRIPLE 5 i TRIPLE 6 – częstość zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) w przeliczeniu na 1000 pacjentów-lat [29].....	317
Tabela 72. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem komparatorów, w populacji pacjentów z POChP w badaniach TRIPLE 5 i TRIPLE 6 – pacjenci z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi oraz zgony [29]. .....	317
Tabela 73. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium w populacji pacjentów z POChP – analiza zbiorcza wyników badania TRIPLE 5 i TRIPLE 6, w zależności od wieku chorych [29]. .....	318
Tabela 74. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem komparatorów, w populacji pacjentów z POChP w badaniach TRIPLE 5 i TRIPLE 6 – pacjenci, którzy przerwali terapię z powodu zdarzeń niepożądanych [29]. .....	320
Tabela 75. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem komparatorów, w populacji pacjentów z POChP w badaniach TRIPLE 7 i TRIPLE 8 – odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w trakcie leczenia (TEAE) i działaniami niepożądanymi [29]. .....	321
Tabela 76. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem komparatorów, w populacji pacjentów z POChP w badaniach TRIPLE 7 i TRIPLE 8 – odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w trakcie leczenia (TEAE) i działaniami niepożądanymi [29]. .....	322
Tabela 77. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium, w populacji pacjentów z POChP – spulowana analiza działań niepożądanych z badań TRIPLE-5, TRIPLE-6, TRIPLE 7 i TRIPLE 8 [29]. .....	324
Tabela 78. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem komparatorów, w populacji pacjentów z POChP w badaniach TRIPLE 7 i TRIPLE 8 – odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi prowadzącym do zgonu [29]. .....	325
Tabela 79. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem komparatorów, w populacji pacjentów z POChP w badaniu TRIPLE 8 – odsetek pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w trakcie leczenia [29]. .....	325
Tabela 80. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem komparatorów, w populacji pacjentów z POChP w badaniach TRIPLE 7 i TRIPLE 8 – odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w trakcie leczenia (TEAE) [29]. .....	327
Tabela 81. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem komparatorów, w populacji pacjentów z POChP w badaniach TRIPLE 7 i TRIPLE 8 – częstość zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) w przeliczeniu na 1000 pacjentów-lat [29].....	327
Tabela 82. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium w populacji pacjentów z POChP – analiza zbiorcza wyników badania TRIPLE-5, TRIPLE-6, TRIPLE-7 i TRIPLE-8, w zależności od wieku chorych [29]. .....	328
Tabela 83. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem komparatorów, w populacji pacjentów z POChP w badaniach TRIPLE 7 i TRIPLE 8 – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) prowadzące do przerwania terapii u co najmniej 2 pacjentów w którejkolwiek z grup [29]. .....	329
Tabela 84. Raporty dotyczące działań niepożądanych występujących podczas leczenia produktem leczniczym Trimbrow®, zgłoszone bezpośrednio do <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i> (stan na 16.02.2021) [31]. .....	333
Tabela 85. Podsumowanie kluczowych danych z zakresu metodyki badań TRIBUTE [35], TRINITY [36], TRILOGY [37]. .....	334



Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 86. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem komparatorów, w populacji pacjentów z POChP w badaniu TRIBUTE [35], TRINITY [36], TRILOGY [37] – zdarzenia niepożądane odnotowane u $\geq 2\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup, działania niepożądane odnotowane u $\geq 0,5\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup, w okresie leczenia wynoszącym 52 tygodnie. ....	336
Tabela 87. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem komparatorów, w populacji pacjentów z POChP w badaniach TRILOGY i TRINITY – występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) [32], [33]. ....	341
Tabela 88. Bezpieczeństwo stosowania produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA (analiza ITT), w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie [1]. ....	343
Tabela 89. Bezpieczeństwo stosowania produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego+tiotropium, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA (analiza ITT), w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie. ....	347
Tabela 90. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania produktu trójskładnikowego, zawierającego beklometazon dipropionianu, formoterolu fumaran oraz glikopironium, w populacji pacjentów z astmą. ....	351
Tabela 91. Roczne wskaźniki umiarkowanych i poważnych zaostrzeń astmy odnotowanych w badaniach włączonych do NMA (model efektów stałych - fixed) [27]. ....	377
Tabela 92. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego+tiotropium, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA – zmiana porannej wartości FEV1 przed podaniem leków (analiza mITT). ....	378
Tabela 93. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego+tiotropium, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA – roczny wskaźnik umiarkowanych i poważnych zaostrzeń astmy (analiza mITT). ....	379
Tabela 94. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego+tiotropium, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA – roczny wskaźnik umiarkowanych zaostrzeń astmy (analiza mITT) [1]. ....	379
Tabela 95. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego+tiotropium, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA – odsetek pacjentów z umiarkowanymi lub poważnymi zaostrzeniami choroby (analiza mITT) [1]. ....	380
Tabela 96. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego+tiotropium, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA – zmiana szczytowego FEV1 względem wartości wyjściowych (analiza mITT). ....	380
Tabela 97. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego+tiotropium, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA – zmiana średniego porannego szczytowego przepływu wydechowego (PEF) względem wartości wyjściowych (analiza mITT). ....	381
Tabela 98. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego+ tiotropium, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA – czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia choroby (analiza mITT) [1]. ....	382

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 99. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego+tiotropium, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA – zmiana średniego porannego szczytowego przepływu wydechowego (PEF) względem wartości wyjściowych po 26 i 52 tygodniach (analiza mITT) [1]. ..... 383	383
Tabela 100. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego+tiotropium, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA – zmiana wykorzystania leków ratunkowych, kontroli objawów astmy, dni wolnych od objawów astmy, dni z kontrolą astmy, względem wartości wyjściowych w tygodniach 1-26 oraz 1-52 (analiza mITT)..... 385	385
Tabela 101. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego+tiotropium, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA – odsetek pacjentów odpowiedzią na leczenie w zakresie FEV1 i ACQ-7 (analiza mITT)..... 387	387
Tabela 1. Zmiana FEV1 przed podaniem leku w stosunku do wartości wyjściowej w 26. tygodniu badania przedstawiona w postaci średniej różnicy pomiędzy grupami przyjmującymi BDP/FF/G i BDP/FF, w poszczególnych subpopulacjach pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA [14]. ..... 388	388
Tabela 1. Zmiana średniej porannej wartości PEF w 26. tygodniu badania przedstawiona w postaci średniej różnicy pomiędzy grupami chorych przyjmujących BDP/FF/G i BDP/FF, w poszczególnych subpopulacjach pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA [14]. ..... 390	390
Tabela 1. Skorygowane współczynniki częstości występowania umiarkowanych i poważnych zaostrzeń astmy przedstawione w postaci średniej różnicy pomiędzy grupami chorych przyjmujących BDP/FF/G i BDP/FF, w poszczególnych subpopulacjach pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA [14]. ..... 392	392
Tabela 1. Zmiana szczytowego FEV <sub>1</sub> w stosunku do wartości wyjściowej w 26. tygodniu badania przedstawiona w postaci średniej różnicy pomiędzy grupami chorych przyjmujących BDP/FF/G i BDP/FF, w poszczególnych subpopulacjach pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA [14]. ..... 393	393
Tabela 102. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania ICS (średnie i wysokie dawki) i LABA – spulowany roczny wskaźnik zaostrzeń astmy (analiza mITT). ..... 395	395
Tabela 103. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich i wysokich dawek ICS i LABA – spulowany odsetek pacjentów z poważnymi zaostrzeniami choroby (analiza mITT) [1]. ..... 396	396
Tabela 104. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego+ tiotropium, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania ICS (średnie lub wysokie dawki) i LABA – czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia choroby (analiza mITT)..... 396	396
Tabela 1. Skorygowane współczynniki częstości występowania poważnych zaostrzeń astmy przedstawione w postaci średniej różnicy pomiędzy grupami przyjmującymi BDP/FF/G i BDP/FF, w poszczególnych subpopulacjach pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich lub wysokich dawek ICS i LABA (analiza spulowana) [14]. ..... 398	398
Tabela 105. Podsumowanie możliwości przeprowadzenia meta-analizy badań z randomizacją dotyczących zastosowania tiotropium wraz z ICS (średnie dawki) i LABA ..... 402	402
Tabela 106. Podsumowanie możliwości przeprowadzenia meta-analizy badań z randomizacją dotyczących zastosowania montelukastu wraz z ICS (średnie dawki) i LABA. .... 404	404
Tabela 107. Podsumowanie możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego badań z randomizacją dla analizowanej interwencji i tiotropium. .... 408	408

Tabela 108. Podsumowanie możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego badań z randomizacją dla analizowanej interwencji i montelukastu. ....	411
Tabela 109. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań o akronimach TRIMARAN i TRIGGER* [1]- [16], przeprowadzona głównie na podstawie danych z referencji [1]. ....	415
Tabela 110. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania o akronimie TRISKEL* [20]-[23], przeprowadzona głównie na podstawie danych z referencji [22] i [23]. ....	416
Tabela 111. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie TRIBUTE [35]. ....	417
Tabela 112. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie TRINITY [36]. ....	417
Tabela 113. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie TRILOGY [37]. ....	418
Tabela 114. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Hoshino i wsp., 2019 [17] ....	419
Tabela 115. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Hoshino i wsp., 2016 [18]. ....	420
Tabela 116. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Snowise i wsp., 2013 [19]. ....	421
Tabela 117. Ocena ryzyka błędu systematycznego, dla badań uwzględnionych w przeglądzie systematycznym z meta-analizą sieciową, dostarczonym przez Zamawiającego [27]. ....	421
Tabela 118. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*. ....	424
Tabela 142. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania. ....	425
Tabela 120. Klasyfikacja doniesień naukowych*. ....	431
Tabela 121. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [149]. ....	432
Tabela 122. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*[153]. ....	433
Tabela 123. Formularz ekstrakcji danych z badań. ....	435

## Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych i badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) BDP/FF/G w leczeniu dorosłych pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA. ....	260
Schemat 2. Diagram selekcji badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) komparatorów (tiotropium, umeklidynium, glikopironium i montelukastu) w leczeniu dorosłych pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA. ....	262

## Spis rysunków

Rysunek 1. Wartość poranna FEV <sub>1</sub> przed przyjęciem leku – zmiana względem wartości wyjściowych na poszczególnych wizytach w badaniu TRIMARAN (średnia adjustowana [95% CI]). *p<0,05; +p<0,01 dla porównania BDP/FF/G vs BDP/FF [1] (appendix). ....	64
Rysunek 2. Szczytowy FEV <sub>1</sub> – zmiana względem wartości wyjściowych na poszczególnych wizytach w badaniu TRIMARAN (średnia adjustowana [95% CI]). +p<0,01; ++p≤0,001 dla porównania BDP/FF/G vs BDP/FF [1] (appendix). ....	65
Rysunek 3. Pole powierzchni pod krzywą dla FEV <sub>1</sub> pomiędzy 0 a 3 godziną (FEV <sub>1</sub> AUC 0-3 godz.) – zmiana względem wartości wyjściowych na poszczególnych wizytach w badaniu TRIMARAN (średnia adjustowana [95% CI]). +p<0,01; ++p≤0,001 dla porównania BDP/FF/G vs BDP/FF [1] (appendix). ....	67
Rysunek 4. Uśredniony poranny szczytowy przepływ wydechowy (PEF) – zmiana względem wartości wyjściowych w poszczególnych okresach czasu pomiędzy wizytami w badaniu TRIMARAN (średnia adjustowana [95% CI]). +p<0,01; ++p≤0,001 dla porównania BDP/FF/G vs BDP/FF [1] (appendix). ....	69
Rysunek 5. Uśredniony wieczorny szczytowy przepływ wydechowy (PEF) – zmiana względem wartości wyjściowych w poszczególnych okresach czasu pomiędzy wizytami w badaniu TRIMARAN (średnia adjustowana [95% CI]). ++p≤0,001 dla porównania BDP/FF/G vs BDP/FF [1] (appendix). ....	71



Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Rysunek 6. Wynik w Kwestionariuszu Kontroli Astmy-7 (ACQ-7) – zmiana wyniku względem wartości wyjściowych na poszczególnych wizytach w badaniu TRIMARAN (średnia adjustowana [95% CI]). Nie odnotowano istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic pomiędzy grupami BDP/FF/G vs BDP/FF [1] (appendix). .....	72
Rysunek 7. Średnia liczba stosowanych podań wziewnych leków ratunkowych – zmiana średniej liczby podań względem wartości wyjściowych na poszczególnych wizytach w badaniu TRIMARAN (średnia adjustowana [95% CI]). Nie odnotowano istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic pomiędzy grupami BDP/FF/G vs BDP/FF [1] (appendix). .....	74
Rysunek 8. Odsetek dni bez konieczności stosowania leków ratunkowych – zmiana względem wartości wyjściowych w poszczególnych okresach czasu pomiędzy wizytami w badaniu TRIMARAN (średnia adjustowana [95% CI]). Nie odnotowano istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic pomiędzy grupami BDP/FF/G vs BDP/FF [1] (appendix). .....	75
Rysunek 9. Średni całkowity dzienny wynik objawów astmy – zmiana względem wartości wyjściowych w poszczególnych okresach czasu pomiędzy wizytami w badaniu TRIMARAN (średnia adjustowana [95% CI]). Nie odnotowano istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic pomiędzy grupami BDP/FF/G vs BDP/FF [1] (appendix). .....	77
Rysunek 10. Odsetek dni wolnych od objawów astmy – zmiana względem wartości wyjściowych w poszczególnych okresach czasu pomiędzy wizytami w badaniu TRIMARAN (średnia adjustowana [95% CI]). Nie odnotowano istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic pomiędzy grupami BDP/FF/G vs BDP/FF [1] (appendix).....	78
Rysunek 11. Odsetek dni z kontrolą astmy – zmiana względem wartości wyjściowych w poszczególnych okresach czasu pomiędzy wizytami w badaniu TRIMARAN (średnia adjustowana [95% CI]). Nie odnotowano istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic pomiędzy grupami BDP/FF/G vs BDP/FF [1] (appendix). .....	80
Rysunek 12. Diagram sieciowy dla porównania Trimbow® o średniej dawce ICS z odpowiednimi komparatorami (model <i>best case</i> ) [27]; BDP: dipropionian beklometazonu lub beklometazon; CSR: raport z badań klinicznych; FLUT: furoinian flutykazonu; FLT: flutykazon lub propionian flutykazonu; FF (na wykresie FOR): fumaran formoterolu lub formoterol; G: bromek glikopironium; ICS: wziewne glikokortykosteroidy; LABA: długodziałający $\beta$ 2-agonista; MF: pirośluzan mometazonu lub mometazon; SAL: ksynafrican salmeterolu lub salmeterol; VI: trifenat wilanterolu lub wilanterol; UMEC: umeklidynium.....	109
Rysunek 13. Diagram sieciowy dla porównania Trimbow® (średnie dawki ICS) vs komparatory - zmiana $FEV_1$ [l] w stosunku do wartości wyjściowej po 12 ( $\pm$ 3) tygodniach; BDP: dipropionian beklometazonu lub beklometazon; CSR: raport z badań klinicznych; FF (wykres FOR): fumaran formoterolu lub formoterol; G: bromek glikopironium; ICS: wziewne glikokortykosteroidy; LABA: długo działający $\beta$ 2-agonista. ....	110
Rysunek 14. Diagram sieciowy dla porównania Trimbow® (średnie dawki ICS) vs komparatory - zmiana $FEV_1$ [l] w stosunku do wartości wyjściowej po 52 ( $\pm$ 3) tygodniach; BDP: dipropionian beklometazonu lub beklometazon; CSR: raport z badań klinicznych; FF (na wykresie FOR): fumaran formoterolu lub formoterol; G: bromek glikopironium; ICS: wziewne glikokortykosteroidy; LABA: długo działający $\beta$ 2-agonista. ....	112
Rysunek 15. Diagram sieciowy Trimbow® vs komparatory – zmiana średniej porannej wartości PEF w stosunku do wartości wyjściowej [l / min] po 52 ( $\pm$ 3) tygodniach; BDP: dipropionian beklometazonu lub beklometazon; CSR: raport z badań klinicznych; FF (na wykresie FOR): fumaran formoterolu lub formoterol; G: bromek glikopironium; ICS: wziewne glikokortykosteroidy; LABA: długo działający $\beta$ 2-agonista. ....	114
Rysunek 16. Diagram sieciowy dla porównania Trimbow® vs komparatory – średni roczny wskaźnik występowania ciężkich zaostrzeń astmy; BDP: dipropionian beklometazonu lub beklometazon; CSR: raport z badań klinicznych; FLUT: furoinian flutykazonu; FF (na wykresie FOR): fumaran formoterolu lub formoterol; G: bromek glikopironium; ICS: wziewne glikokortykosteroidy; LABA: długodziałający $\beta$ 2-agonista; VI: trifenat wilanterolu lub wilanterol; UMEC: umeklidynium. ....	116
Rysunek 17. Diagram sieciowy dla porównania Trimbow® vs komparatory – średni roczny wskaźnik występowania umiarkowanych i poważnych zaostrzeń astmy; BDP: dipropionian beklometazonu lub beklometazon; CSR: raport z badań klinicznych; FLUT: furoinian flutykazonu; FF (na wykresie FOR): fumaran formoterolu; lub formoterol; G: bromek glikopironium; ICS: wziewne glikokortykosteroidy; LABA: długodziałający $\beta$ 2-agonista; VI: trifenat wilanterolu lub wilanterol; UMEC: umeklidynium. ....	118
Rysunek 18. Diagram sieciowy dla porównania Trimbow® vs komparatory - odpowiedź na leczenie według ACQ-7 po 52 ( $\pm$ 3) tygodniach; BDP: dipropionian beklometazonu lub beklometazon; CSR: raport z badań klinicznych; FF (na wykresie FOR): fumaran formoterolu lub formoterol; G: bromek glikopironium; ICS: wziewne glikokortykosteroidy; LABA: długodziałający $\beta$ 2-agonista	120

- Rysunek 19. Meta-analiza sieciowa dla porównania schematu trójlekowego [BDP 400 µg / FF 24 µg / G 25 µg] vs komparatory stosowane w leczeniu dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy – zmiana FEV1 w stosunku do wartości wyjściowej przed podaniem leku (punkt czasowy – 12 [±3] tygodni; model efektów stałych); BDP: dipropionian beklometazonu lub beklometazon; CrI: przedział wiarygodności (ang. *credible interval*); Dt: różnica między metodami leczenia; FEV<sub>1</sub>: natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; FF (na wykresie FOR): fumaran formoterolu lub formoterol; G: bromek glikopironium; ICS: wziewne glikokortykosteroidy; LABA: długo działający β2-agonista..... 362
- Rysunek 20. Meta-analiza sieciowa dla porównania schematu trójlekowego [BDP 400 µg / FF 24 µg / G 25 µg] vs komparatory, stosowane w leczeniu dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy – zmiana FEV1 w stosunku do wartości wyjściowej przed podaniem leku (punkt czasowy 52 [±3] tygodnie; model efektów stałych); BDP: dipropionian beklometazonu lub beklometazon; CrI: przedział wiarygodności (ang. *credible interval*); Dt: różnica między metodami leczenia; FEV<sub>1</sub>: natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; FF (na wykresie FOR): fumaran formoterolu lub formoterol; G: bromek glikopironium; ICS: wziewne glikokortykosteroidy; LABA: długo działający β2-agonista..... 363
- Rysunek 21. Meta-analiza sieciowa dla porównania schemat trójlekowego [BDP 400 µg / FF 24 µg / G 25 µg] vs komparatory, stosowane w leczeniu dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy – zmiana średniej porannej wartości PEF w stosunku do wartości wyjściowej (punkt czasowy 52 [±3] tygodnie; model efektów stałych); BDP: dipropionian beklometazonu lub beklometazon; CrI: przedział wiarygodności (ang. *credible interval*); Dt: różnica między metodami leczenia; FEV<sub>1</sub>: natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; FF (na wykresie FOR): fumaran formoterolu lub formoterol; G: bromek glikopironium; ICS: wziewne glikokortykosteroidy; LABA: długo działający β2-agonista..... 364
- Rysunek 22. Meta-analiza sieciowa dla porównania schematu trójlekowego [BDP 400 µg / FF 24 µg / G 25 µg] vs komparatory, stosowane w leczeniu dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy – roczny wskaźnik poważnych zaostrzeń astmy (punkt czasowy 52 [±3] tygodnie); CrI: przedział wiarygodności (ang. *credible interval*); HR – współczynnik hazardu (ang. *hazard ratio*); BDP: dipropionian beklometazonu lub beklometazon; CSR: raport z badań klinicznych; FLUT: furoinian flutykazonu; FF (na wykresie FOR): fumaran formoterolu lub formoterol; G: bromek glikopironium; ICS: wziewne glikokortykosteroidy; LABA: długo działający β2-agonista; VI: trifenat wilanterolu lub wilanterol; UMEC: umeklidynium..... 365
- Rysunek 23. Meta-analiza sieciowa dla porównania schematu trójlekowego [BDP 400 µg / FF 24 µg / G 25 µg] vs komparatory, stosowane w leczeniu dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy – roczny wskaźnik występowania umiarkowanych i poważnych zaostrzeń astmy (punkt czasowy 52 [±3] tygodnie; model efektów stałych); CrI: przedział wiarygodności (ang. *credible interval*); HR – współczynnik hazardu (ang. *hazard ratio*); BDP: dipropionian beklometazonu lub beklometazon; CSR: raport z badań klinicznych; FLUT: furoinian flutykazonu; FF (na wykresie FOR): fumaran formoterolu lub formoterol; G: bromek glikopironium; ICS: wziewne glikokortykosteroidy; LABA: długo działający β2-agonista; VI: trifenat wilanterolu lub wilanterol; UMEC: umeklidynium..... 366
- Rysunek 24. Meta-analiza sieciowa dla porównania schematu trójlekowego [BDP 400 µg / FF 24 µg / G 25 µg] vs komparatory, stosowane w leczeniu dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy – odpowiedź na leczenie według ACQ-7 (punkt czasowy 52 [±3] tygodnie); ACQ: kwestionariusz kontroli astmy; BDP: dipropionian beklometazonu lub beklometazon; CrI: przedział wiarygodności (ang. *credible interval*); FF (na wykresie FOR): fumaran formoterolu lub formoterol; G: bromek glikopironium; ICS: wziewne glikokortykosteroidy; LABA: długo działający β2-agonista; OR: iloraz szans..... 367
- Rysunek 25. Analiza wrażliwości (schemat trójlekowy [BDP 400 µg / FF 24 µg / G 25 µg] vs komparatory) stosowane w leczeniu dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy – roczny wskaźnik występowania umiarkowanych i poważnych zaostrzeń astmy (model efektów stałych); CrI: przedział wiarygodności (ang. *credible interval*); HR – współczynnik hazardu (ang. *hazard ratio*); BDP: dipropionian beklometazonu lub beklometazon; CSR: raport z badań klinicznych; FLUT: furoinian flutykazonu; FF (na wykresie FOR): fumaran formoterolu lub formoterol; G: bromek glikopironium; ICS: wziewne glikokortykosteroidy; LABA: długo działający β2-agonista; VI: trifenat wilanterolu lub wilanterol; UMEC: umeklidynium..... 368
- Rysunek 26. Meta-analiza sieciowa dla schematu trójlekowego [BDP 400 µg / FF 24 µg / G 25 µg] vs komparatory, stosowane w leczeniu dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy – zmiana FEV1 w stosunku do wartości wyjściowej przed podaniem leku (punkt czasowy – 12 [±3] tygodni; model efektów losowych); BDP: dipropionian beklometazonu lub beklometazon; CrI: przedział wiarygodności (ang. *credible interval*); Dt: różnica między metodami leczenia; FEV<sub>1</sub>: natężona objętość wydechowa

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



pierwszosekundowa; FF (na wykresie FOR): fumaran formoterolu lub formoterol; G: bromek glikopironium; ICS: wziewne glikokortykosteroidy; LABA: długo działający  $\beta$ -agonista..... 370

Rysunek 27. Meta-analiza sieciowa dla schematu trójlekowego [BDP 400  $\mu$ g / FF 24  $\mu$ g / G 25  $\mu$ g] vs komparatory, stosowane w leczeniu dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy – roczny wskaźnik poważnych zaostrzeń astmy (punkt czasowy 52 [ $\pm$ 3] tygodnie; model efektów losowych); CrI: przedział wiarygodności (ang. *credible interval*); HR – współczynnik hazardu (ang. *hazard ratio*); BDP: dipropionian beklometazonu lub beklometazon; CSR: raport z badań klinicznych; FLUT: furoinian flutykazonu; FF (na wykresie FOR): fumaran formoterolu lub formoterol; G: bromek glikopironium; ICS: wziewne glikokortykosteroidy; LABA: długo działający  $\beta$ -agonista; VI: trifenat wilanterolu lub wilanterol; UMEC: umeklidynium. .... 372

Rysunek 28. Meta-analiza sieciowa dla schematu trójlekowego [BDP 400  $\mu$ g / FF 24  $\mu$ g / G 25  $\mu$ g] vs komparatory, stosowane w leczeniu dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy – roczny wskaźnik występowania umiarkowanych i poważnych zaostrzeń astmy (punkt czasowy 52 [ $\pm$ 3] tygodnie; model efektów losowych); CrI: przedział wiarygodności (ang. *credible interval*); HR – współczynnik hazardu (ang. *hazard ratio*); BDP: dipropionian beklometazonu lub beklometazon; CSR: raport z badań klinicznych; FLUT: furoinian flutykazonu; FF (na wykresie FOR): fumaran formoterolu lub formoterol; G: bromek glikopironium; ICS: wziewne glikokortykosteroidy; LABA: długo działający  $\beta$ -agonista; VI: trifenat wilanterolu lub wilanterol; UMEC: umeklidynium..... 374

Rysunek 29. Meta-analiza sieciowa dla schematu trójlekowego [BDP 400  $\mu$ g / FF 24  $\mu$ g / G 25  $\mu$ g] vs komparatory, stosowane w leczeniu dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy – roczny wskaźnik występowania umiarkowanych i poważnych zaostrzeń astmy (punkt czasowy 52 [ $\pm$ 3] tygodnie; model efektów losowych); CrI: przedział wiarygodności (ang. *credible interval*); HR – współczynnik hazardu (ang. *hazard ratio*); BDP: dipropionian beklometazonu lub beklometazon; CSR: raport z badań klinicznych; FLUT: furoinian flutykazonu; FF (na wykresie FOR): fumaran formoterolu lub formoterol; G: bromek glikopironium; ICS: wziewne glikokortykosteroidy; LABA: długo działający  $\beta$ -agonista; VI: trifenat wilanterolu lub wilanterol; UMEC: umeklidynium..... 376

## 14. ANEKS

### 14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Trimbow® (beklometazon+formoterol+bromek glikopironium) w leczeniu astmy. Przeszukanie baz danych przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT [147] i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań [150]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby (██████████ ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – ██████████)). Stopień zgodności między analitykami wynosił 98%. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 16.02-8.03.2021 roku (data ostatniego wyszukiwania: 8.03.2020 roku).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych w bazach: *Medline, Embase, Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline, Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych) szukano także w innych niż *Medline, Embase i Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

#### 14.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline – dostęp przez PubMed, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database* oraz *Cochrane Central Register of Controlled Trials*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania produktu leczniczego Trimbow® (produkt złożony: beklometazon dipropionianu + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu astmy.

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA) oraz pierwotnych badań klinicznych.

Przeprowadzono szeroką strategię wyszukiwania, w ramach której nie zastosowano zawężenia do limitów związanych z populacją oraz rodzajem punktów końcowych – **badania spełniające zdefiniowane w tym zakresie kryteria włączenia wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji oraz analizy pełnych tekstów.**

**Tabela 71. Słowa kluczowe wykorzystane podczas głównego przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu złożonego Trimbow® (beklometazon dipropionianu/formoterolu fumaran dwuwodny/glikopironium) i komparatorów.**

Słowa kluczowe	
<b>Problem zdrowotny (populacja)</b>	<i>Asthma OR Asthmas OR Bronchial Asthma OR Asthmaticus OR asthmatic</i> Słowa kluczowe wykorzystane tylko w przypadku wyszukiwania ukierunkowanego na porównanie z komparatorami czy badań RCT dla komparatorów
<b>AND</b>	
<b>Interwencja wnioskowana – Trimbow® (produkt złożony: beklometazon dipropionianu/formoterolu fumaran dwuwodny/glikopironium) a jednocześnie komparator: beklometazon dipropionianu, formoterolu fumaran dwuwodny, glikopironium stosowane w postaci dwóch lub trzech osobnych inhalatorów</b>	<i>Trimbow OR CHF5993 OR CHF 5993 OR Riarify OR</i> <i>((Beclometasone OR Beclometasone dipropionate OR Beclomethasone OR chf 1514 OR chf1514 OR sbn 024 OR sbn024 OR sch 18020w) AND</i> <i>(Formoterol fumarate dihydrate OR Formoterol fumarate OR Formoterol OR BD 40A OR Eformoterol) AND</i> <i>(Glycopyrronium OR Glycopyrronium bromide OR Glycopyrrolate OR NVA237 OR NVA 237 OR NVA-237 OR ad 237 OR ad237 OR ahr 504 OR ahr504 OR drm 04 OR drm04 OR glycopyrronium tosylate OR CHF5259 OR CHF 5259))</i>
<b>AND</b>	
<b>Interwencje opcjonalne (komparatory) LAMA (glikopironium, tiotropium, umeklidynium) lub LTRA (montelukast) stosowane wraz z ICS [średnie dawki] i LABA</b>	<i>Umeklidynium</i> <i>Umeclidine OR Umeclidinium OR Umeclidini OR Umeclidinii bromidum OR gsk 573719 OR gsk 573719a OT gsk-573719 OR gsk-573719a OR gsk573719 OR gsk573719a OR rolufta OR rolufta ellipta OR Incruse Ellipta</i> <i>Tiotropium</i> <i>Tiotropium OR Tiotropium Bromide OR tiotropii OR Spiriva OR BA 679 BR OR BA-679 BR OR BA679 BR OR braltus OR favynd OR gregal OR OR tiotrus OR tiova rotacaps</i> <i>Glikopironium</i> <i>Glycopyrronium OR Glycopyrronium bromide OR Glycopyrrolate OR NVA237 OR NVA 237 OR NVA-237 OR ad 237 OR ad237 OR ahr 504 OR ahr504 OR drm 04 OR drm04 OR glycopyrronium tosylate OR CHF5259 OR CHF 5259)</i> <i>Montelukast</i> <i>Montelukast OR Montelukast sodium OR Montelukast sodium salt OR Montelukast-Na OR Montelukastum OR Montelukast monosodium salt OR 151767-02-1 OR 151767-02-1 OR UNII-MHM278SD3E OR MK 0476 OR ChEMBL787 OR MK-0476 OR MK 476 OR MK-476 OR mk476 OR I 706631 OR I706631 OR Singulair OR Kokast OR Singular OR Kipres OR Lukasm OR Singulair OR Actamone OR Airathon OR Aircast OR Airing OR Alvokast OR OR Apilone OR Ascafi OR Ascolin OR Asmenol OR Asmenol Mini OR Asprevent OR Astecon OR Asthator OR Asthmont OR Astmasan OR Astmirex OR Astmodil OR Atentus OR Atlabiclo OR Belokast OR Brolyt OR Castispir OR Chesmon OR Deprive OR Elukan OR Elunkast OR Eonic OR Ephyra OR Filkast OR Fulmont OR Invlo OR Ispyrra OR Jepafex OR Kipres OR Lanair OR Leukast OR Lukair</i>

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Słowa kluczowe	
	<p><i>OR Lukair Junior OR Lukanof OR Lukas Aiwa OR Lukastang OR Lukavent OR Melarth OR Metigrenul OR Milukante OR Mintalos OR Miralust OR Modarin OR Modulair OR Mofenstra OR Mokast OR Molucar OR Monalux OR Monart OR Monast OR Moncas OR Mondeo OR Monkasta OR Monlast OR Monlucre OR Monspes OR Monstonol OR Montair OR Montast OR Montecell OR Montecon OR Montefar OR Montegen OR Montek OR Montelair OR Montelak OR Montelar OR Montalex OR Montelubronch OR Montelux OR Montemyl OR Montep OR Montep Junior OR Montep Mini OR Monterast OR Monteresp OR Montespir OR Montewin OR Montexal OR Monthan OR Montol OR Montul Paediatric OR Moolpas OR Orilukast OR Otelus OR Pentafeno OR Perasm OR Pluralaisn OR Pneumo-Kast OR Promonta OR Rasec OR Respilukas OR Romilast OR Saslong OR Singodemn OR Singulair Allergy OR Singulair Junior OR Singulair Mini OR Singulair Paediatric OR Singulair-Ar OR Singulergyn OR Solok OR Spirokast OR Spiromon OR Stangen OR Surfair OR Symlukast OR Telelux OR Telukast OR Teluki OR Tevalukast OR Thordel Valnuen OR Velukast OR Xaira</i></p> <p>Z uwagi na dużą liczbę potencjalnych możliwości połączenia ICS i LABA, podczas przeszukania nie stosowano ograniczeń do stosowanych jednocześnie ICS czy LABA, a badania spełniające zdefiniowane kryteria kwalifikowano na etapie analizy pełnych tekstów</p>
AND	
<b>Punkty końcowe</b>	<p><i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie dużej czułości oraz wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i></p>
AND	
<b>Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne i opracowania wtórne] dla interwencji wnioskowanej</b>	<p><i>Baza PubMed: nie stosowano filtrów ze względu na relatywnie niewielką liczbę wyników wyszukiwania</i></p> <p><i>Baza Embase: AND [embase]/lim NOT [medline]/lim</i></p> <p><i>Baza Cochrane: nie stosowano filtrów ze względu na relatywnie niewielką liczbę wyników wyszukiwania</i></p>
<b>Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne i opracowania wtórne] dla komparatorów</b>	<p><u>Filtry stosowane w celu identyfikacji jakichkolwiek badań uwzględniających porównanie interwencji wnioskowanej (dodanej do ICS/LABA) względem komparatorów (innych leków LAMA, dodanych do ICS/LABA):</u></p> <p><i>Baza PubMed: Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, Clinical Trial, Clinical Study, Case Reports, Comparative Study, Observational Study;</i></p> <p><i>Baza EMBASE: Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim;</i></p> <p><i>Baza Cochrane: Cochrane Central Register of Controlled Trials</i></p> <p><u>Filtry stosowane w celu identyfikacji badań RCT dla komparatorów, przydatnych do porównania pośredniego lub zestawienia wyników z analizowaną interwencją:</u></p> <p><i>Baza PubMed: Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, Clinical Trial;</i></p> <p><i>Baza EMBASE: Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial;</i></p> <p><i>Baza Cochrane: Cochrane Central Register of Controlled Trials</i></p>
AND	
<b>Język</b>	<i>English, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.



Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



**Tabela 72. Strategia i wyniki głównego wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane, dla zastosowania interwencji wnioskowanej - produktu złożonego Trimbow® (beklometazon dipropionianu/formoterolu fumaran dwuwodny/glikopironium) (data ostatniego przeszukania: 16.02.2021).**

Zapytanie	Słowa kluczowe/deskryptory	Wynik		
		PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3</sup> #
<b>Wyszukiwanie podstawowe dla produktu złożonego Trimbow® - badania pierwotne i opracowania wtórne</b>				
#1	<i>Trimbow OR CHF5993 OR CHF 5993 OR Riarify<sup>1,3</sup></i> <i>'trimbow'/exp OR trimbow OR 'chf5993'/exp OR chf5993 OR 'chf 5993'/exp OR 'chf 5993' OR (chf AND 5993) OR Riarify<sup>2</sup></i>	4	98	43
#2	<i>Beclometasone OR Beclometasone dipropionate OR Beclomethasone<sup>1,3</sup></i> <i>'beclometasone'/exp OR beclometasone OR 'beclometasone dipropionate'/exp OR 'beclometasone dipropionate' OR (('beclometasone'/exp OR beclometasone) AND dipropionate) OR 'beclomethasone'/exp OR beclomethasone<sup>2</sup></i>	39 39	15 198	2719
#3	<i>chf 1514 OR chf1514 OR sbn 024 OR sbn024 OR sch 18020w<sup>1,3</sup></i> <i>chf AND 1514 OR chf1514 OR (sbn AND 024) OR sbn024 OR (sch AND 18020w)<sup>2</sup></i>	31 164	39	12
#4	<i>#2 OR #3</i>	35 103	15 232	2 727
#5	<i>Formoterol fumarate dihydrate OR Formoterol fumarate OR Formoterol OR BD 40A OR Eformoterol<sup>1,3</sup></i> <i>'formoterol fumarate dihydrate' OR (('formoterol'/exp OR formoterol) AND ('fumarate'/exp OR fumarate) AND dihydrate) OR 'formoterol fumarate'/exp OR 'formoterol fumarate' OR (('formoterol'/exp OR formoterol) AND ('fumarate'/exp OR fumarate)) OR 'formoterol'/exp OR formoterol OR 'bd 40a'/exp OR 'bd 40a' OR (bd AND 40a) OR 'eformoterol'/exp OR eformoterol<sup>2</sup></i>	2 642	9 482	3 393
#6	<i>Glycopyrronium OR Glycopyrronium bromide OR Glycopyrrolate<sup>1,3</sup></i> <i>'glycopyrronium'/exp OR glycopyrronium OR 'glycopyrronium bromide'/exp OR 'glycopyrronium bromide' OR (('glycopyrronium'/exp OR glycopyrronium) AND ('bromide'/exp OR bromide)) OR 'glycopyrrolate'/exp OR glycopyrrolate<sup>2</sup></i>	1 668	7 733	1 751
#7	<i>NVA237 OR NVA 237 OR NVA-237 OR ad 237 OR ad237<sup>1,3</sup></i> <i>nva237 OR (nva AND 237) OR 'nva 237' OR (ad AND 237) OR ad237<sup>2</sup></i>	6 925	1 167	10 070
#8	<i>ahr 504 OR ahr504 OR drm 04 OR drm04<sup>1,3</sup></i> <i>ahr AND 504 OR ahr504 OR (drm AND 04) OR drm04<sup>2</sup></i>	78	1 177	31
#9	<i>glycopyrronium tosylate OR CHF5259 OR CHF 5259<sup>1,3</sup></i> <i>glycopyrronium AND tosylate OR chf5259 OR (chf AND 5259)<sup>2</sup></i>	20	42	39
#10	<i>#6 OR #7 OR #8 OR #9</i>	7 169	9 899	2 114
#11	<i>#4 AND #5 AND #10</i>	38	256	96
#12	<i>#1 OR #11</i>	38	124*	107
#13	<i>#12^</i>	36^	115^	-

\*Baza Embase: AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

^język: English, Polish.

# baza Cochrane: all text.

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



**Podsumowanie:** W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano badania kliniczne kwalifikujące się do włączenia do zasadniczej części analizy jak i do dodatkowej oceny bezpieczeństwa.

**Tabela 73. Strategia i wyniki głównego wyszukiwania badan randomizowanych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane, dotyczących zastosowania komparatorów dla produktu złożonego Trimbow® (beklometazon dipropionianu/formoterolu fumaran dwuwodny/glikopironium) – umeklidynium, tiotropium, glikopironium, montelukastu stosowanych wraz ze średnimi dawkami ICS i LABA w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z astmą (data ostatniego przeszukania: 8.03.2021).**

Zapytanie	Słowa kluczowe/deskryptory	Wynik		
		PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3</sup> #
<b>Problem zdrowotny</b>				
#1	<i>Asthma OR Asthmas</i> <sup>1, 2, 3</sup>	195 880	337 013	34 838
#2	<i>Bronchial Asthma OR Asthmaticus OR asthmatic</i> <sup>1, 3</sup> <i>bronchial AND asthma OR asthmaticus OR asthmatic</i> <sup>2</sup>	199 663	85 017	14 589
#3	<b>#1 OR #2</b>	199 671	339 891	36 430
<b>Komparator: umeklidynium – wyszukiwanie badań RCT do porównania pośredniego/zestawienia wyników</b>				
#4	<i>umeclidine OR Umeclidinium OR Umeclidinii bromidum OR Umeclidini</i> <sup>1, 3</sup> <i>umeclidine OR umeclidinium OR (umeclidinii AND bromidum) OR umeclidini</i> <sup>2</sup>	269	950	379
#5	<i>gsk 573719 OR gsk 573719a OR gsk-573719 OR gsk-573719a OR gsk573719 OR gsk573719a</i> <sup>1, 3</sup> <i>gsk AND 573719 OR (gsk AND 573719a) OR 'gsk 573719' OR 'gsk 573719a' OR gsk573719 OR gsk573719a</i> <sup>2</sup>	134	65	120
#6	<i>rolufta OR rolufta elipta OR Incruse Elipta</i> <sup>1, 3</sup> <i>rolufta OR (rolufta AND elipta) OR (incruise AND elipta)</i> <sup>2</sup>	144	37	2
#7	<b>#4 OR #5 OR #6</b>	356	952	441
#8	<b>#3 AND #7</b>	102	246	65
#9	<b>#8*</b>	32	31	<b>51</b>
#10	<b>#9^</b>	<b>31</b>	<b>30</b>	-
<b>Komparator: tiotropium – wyszukiwanie badań RCT do porównania pośredniego/zestawienia wyników</b>				
#11	<i>Tiotropium OR Tiotropium Bromide OR tiotropii</i> <sup>1, 3</sup> tiotropium OR (tiotropium AND bromide) OR tiotropii <sup>2</sup>	1 866	6 630	2370
#12	<i>BA 679 BR OR BA-679 BR OR BA679 BR</i> <sup>1, 3</sup> <i>ba AND 679 AND br OR ('ba 679' AND br) OR (ba679 AND br)</i> <sup>2</sup>	1 379	34	32
#13	Spiriva OR braltus OR favynd OR gregal OR tiotrus OR tiova rotacaps <sup>1, 3</sup> spiriva OR braltus OR favynd OR gregal OR tiotrus OR (tiova AND rotacaps) <sup>2</sup>	1 880	764	293
#14	<b>#11 OR #12 OR #13</b>	1 880-	6 655	2 385
#15	<b>#3 AND #14</b>	455	2 125	496



Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Zapytanie	Słowa kluczowe/deskrytory	Wynik		
		PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3</sup> #
#16	#15*	73	124	445
#17	#16^	73	122	-
<b>Komparator: glikopironium – wyszukiwanie badań RCT do porównania pośredniego/zestawienia wyników</b>				
#18	<i>Glycopyrronium OR Glycopyrronium bromide OR Glycopyrrolate<sup>1,3</sup></i> <i>'glycopyrronium'/exp OR glycopyrronium OR 'glycopyrronium bromide'/exp OR 'glycopyrronium bromide' OR ('glycopyrronium'/exp OR glycopyrronium) AND ('bromide'/exp OR bromide)) OR 'glycopyrrolate'/exp OR glycopyrrolate<sup>2</sup></i>	1 678	7 737	1 766
#19	<i>NVA237 OR NVA 237 OR NVA-237 OR ad 237 OR ad237<sup>1,3</sup></i> <i>nva237 OR (nva AND 237) OR 'nva 237' OR (ad AND 237) OR ad237<sup>2</sup></i>	6 956	1 168	10 124
#20	<i>ahr 504 OR ahr504 OR drm 04 OR drm04<sup>1,3</sup></i> <i>ahr AND 504 OR ahr504 OR (drm AND 04) OR drm04<sup>2</sup></i>	78	1 177	33
#21	<i>glycopyrronium tosylate OR CHF5259 OR CHF 5259<sup>1,3</sup></i> <i>glycopyrronium AND tosylate OR chf5259 OR (chf AND 5259)<sup>2</sup></i>	21	43	39
#22	#18 OR #19 OR #20 OR #21	7 203	9 904	2 128
#23	#3 AND #22	191	524	160
#24	#23*	62	57	111
#25	#24^	61	57	-
<b>Komparator: montelukast - wyszukiwanie badań RCT do porównania pośredniego/zestawienia wyników</b>				
#26	<i>Montelukast OR Montelukast sodium OR Montelukast sodium salt OR Montelukast-Na OR Montelukastum OR Montelukast monosodium salt<sup>1-3</sup></i> <i>montelukast OR (montelukast AND sodium) OR (montelukast AND sodium AND salt) OR 'montelukast na' OR montelukastum OR (montelukast AND monosodium AND salt)<sup>2</sup></i>	2 586	10 118	1 883
#27	<i>151767-02-1 OR 151767-02-1 OR UNII-MHM278SD3E OR MK 0476 OR ChEMBL787 OR MK-0476 OR MK 476 OR MK-476 OR I 706631 OR I706631<sup>1,3</sup></i> <i>'151767 02 1' OR 'unii mhm278sd3e' OR (mk AND 0476) OR chembl787 OR 'mk 0476' OR (mk AND 476) OR 'mk 476' OR (I AND 706631) OR I706631<sup>2</sup></i> <i>151767 02 1 OR UNII MHM278SD3E OR MK 0476 OR ChEMBL787 OR MK 476 OR MK0476 OR MK476 OR I 706631 OR I706631<sup>3</sup></i>	2 619	9 195	122
#28	<i>Singulair OR Kokast OR Singular OR Kipres OR Singulair OR Actamone OR Airathon OR Aircast OR Airing OR Alvokast OR Apilone OR Ascafi OR Ascolin OR Asmenol OR (Asmenol AND Mini) OR Asprevent OR Astecon OR Asthator OR Asthmont OR Astmasan OR Astmirex OR Astmodil OR Atentus OR Atlabiclo OR Belokast OR Brolyt OR Castispir OR Chesmon OR Deprive OR Elukan OR Elunkast OR Eonic OR Ephyra OR Filkast OR Fulmont OR Imvlo OR Ispyrra OR Jepakex OR Kipres OR Lanair OR Leukast OR Lukair OR (Lukair AND Junior) OR Lukanof OR (Lukas AND Aiwa) OR Lukasm OR Lukastang OR Lukavent OR Melarth OR Metigrenul OR Milukante OR Mintalos OR Miralust OR Modarin OR Modulair OR Mofenstra OR Mokast OR Molucar</i>	130 272	17 363	25 392

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Zapytanie	Słowa kluczowe/deskrytory	Wynik		
		PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3</sup> #
	<p><i>OR Monalux OR Monart OR Monast OR Moncas OR Mondeo OR Monkasta OR Monlast OR Monlucare OR Monspes OR Monstonol OR Montair OR Montast OR Montecell OR Montecon OR Montefar OR Montegen OR Montek OR Montelair OR Montelak OR Montelar OR Montelex OR Montelubronch OR Montelux OR Montemyl OR Montep OR (Montep AND Junior) OR (Montep AND Mini) OR Monterast OR Monteresp OR Montespir OR Montewin OR Montexal OR Monthan OR Montol OR (Montul AND Paediatric) OR Moolpas OR Orilukast OR Otelus OR Pentafeno OR Perasm OR Pluralaisn OR Pneumo-Kast OR Promonta OR Rasec OR Respilukas OR Romilast OR Saslong OR Singodemn OR Singulair OR (Singulair AND Allergy) OR (Singulair AND Junior) OR (Singulair AND Mini) OR (Singulair AND Paediatric) OR Singulair-Ar OR Singulergyn OR Solok OR Spirokast OR Spiromon OR Stangen OR Surfair OR Symlukast OR Telex OR Telukast OR Teluki OR Tevalukast OR (Thordel AND Valnuen) OR Velukast OR Xaira<sup>1,3</sup></i></p> <p><i>kokast OR singular OR actamone OR airathon OR aircast OR airing OR alvokast OR apilone OR ascafi OR ascolin OR asmenol OR (asmenol AND mini) OR asprevent OR astecon OR asthator OR asthmont OR astmasan OR astmirex OR astmodil OR atentus OR atlabiclo OR belokast OR brolyt OR castispir OR chesmon OR deprive OR elukan OR elunkast OR eonic OR ephyra OR filkast OR fulmont OR imvlo OR ispyrra OR jepafex OR kipres OR lanair OR leukast OR lukair OR (lukair AND junior) OR lukanof OR (lukas AND aiwa) OR lukasm OR lukastang OR lukavent OR melarth OR metigrenul OR milukante OR mintalos OR miralust OR modarin OR modular OR mofenstra OR mokast OR molucar OR monalux OR monart OR monast OR moncas OR mondeo OR monkasta OR monlast OR monlucare OR monspes OR monstonol OR montair OR montast OR montecell OR montecon OR montefar OR montegen OR montek OR montelair OR montelak OR montelar OR montelex OR montelubronch OR montelux OR montemyl OR montep OR (montep AND junior) OR (montep AND mini) OR monterast OR monteresp OR montespir OR montewin OR montexal OR monthan OR montol OR (montul AND paediatric) OR moolpas OR orilukast OR otelus OR pentafeno OR perasm OR pluralaisn OR 'pneumo kast' OR promonta OR rasec OR respilukas OR romilast OR saslong OR singodemn OR singulair OR (singulair AND allergy) OR (singulair AND junior) OR (singulair AND mini) OR (singulair AND paediatric) OR 'singulair ar' OR singulergyn OR solok OR spirokast OR spiromon OR stangen OR surfair OR symlukast OR telex OR telukast OR (thordel AND valnuen) OR velukast OR xaira<sup>2</sup></i></p>			
#29	#26 OR #27 OR #28	133130 35	26 404	26 813
#30	#3 AND #29	2 155	6560	2 855
#31	#30*	513	186	2 250
#32	#31^	487	167	-
<b>Glikopironium vs tiotropium (szerokie przeszukanie)</b>				
#33	#3 AND #14 AND #22	42	228	44
#34	#33**	12	86	23
#35	#34^	12	86	-
<b>Glikopironium vs umeklidynium (szerokie przeszukanie)</b>				
#36	#3 AND #7 AND #22	23	100	14
#37	#36**	2	25	1
#38	#37^	2	25	-

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Zapytanie	Słowa kluczowe/deskrytory	Wynik		
		PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3</sup> #
<b>Glikopironium vs montelukast (szerokie przeszukanie)</b>				
<b>#39</b>	<b>#3 AND #22 AND #29</b>	3	<b>17</b>	3
<b>#40</b>	<b>#39**</b>	0	<b>4</b>	1
<b>#41</b>	<b>#40^</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	-

\*Baza PubMed: Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, Clinical Trial; Baza EMBASE: Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial; Baza Cochrane: Cochrane Central Register of Controlled Trials;

\*\*Baza PubMed: Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, Clinical Trial, Clinical Study, Case Reports, Comparative Study, Observational Study; Baza EMBASE: Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; Baza Cochrane: Cochrane Central Register of Controlled Trials;

^język: English, Polish.

# baza Cochrane: all text.

**Podsumowanie:** W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano badania kliniczne kwalifikujące się do rozpatrzenia pod kątem wykorzystania do porównania pośredniego bądź zestawienia wyników.

#### 14.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono przeszukiwanie dodatkowych naukowych baz danych (innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących zastosowania produktu złożonego Trimbow® (beklometazon dipropionianu/formoterolu fumaran dwuwodny/glikopironium) w leczeniu astmy. Ponadto przeszukano medyczne serwisy internetowe oraz strony towarzystw naukowych w celu identyfikacji dodatkowych materiałów dedykowanych ocenie bezpieczeństwa analizowanej interwencji. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

**Tabela 74. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych, dla zastosowania produktu złożonego Trimbow (beklometazon+formoterol+bromek glikopironium) w leczeniu astmy (data ostatniego wyszukiwania: 16.02.2021 roku).**

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
<b>Opracowania (badania) wtórne</b>			
<b>Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)</b>	#1	<i>Trimbow</i>	<b>0</b>
	#2	<i>Beclometasone Formoterol Glycopyrronium</i>	<b>39</b>
<b>Centre for Reviews and Dissemination (CRD) <a href="https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/">https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/</a></b>	#1	<i>Trimbow</i>	<b>0</b>
	#2	<i>Beclometasone AND Formoterol AND Glycopyrronium (any field)</i>	<b>0</b>
<b>European Medicines Agency (EMA)</b>	#1	<i>Trimbow</i>	<b>38</b>

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Food and Drug Administration (FDA)	#1	<i>Trimbow</i>	<b>0</b>
	#2	<i>Beclometasone Formoterol Glycopyrronium</i>	<b>10</b>
Health Canada (HC)	#1	<i>Trimbow</i>	<b>0</b>
	#2	<i>Beclometasone AND Formoterol AND Glycopyrronium</i>	<b>15</b>
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	<i>Trimbow</i>	<b>0</b>
	#2	<i>Beclometasone AND Formoterol AND Glycopyrronium</i>	<b>0</b>
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	#1	<i>Trimbow</i>	<b>0</b>
	#2	<i>Beclometasone Formoterol Glycopyrronium</i>	<b>0</b>
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	<i>Trimbow</i>	<b>3</b>
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1	<i>Trimbow</i>	<b>0</b>
	#2	<i>Beclometasone AND Formoterol AND Glycopyrronium</i>	<b>0</b>
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	<i>Trimbow</i>	<b>1</b>
The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)	#1	<i>Trimbow</i>	<b>0</b>
	#2	<i>Beclometasone AND Formoterol AND Glycopyrronium</i>	<b>0</b>
The Uppsala Monitoring Centre	#1	<i>Trimbow</i>	<b>0</b>
	#2	<i>Beclometasone AND Formoterol AND Glycopyrronium</i>	<b>0</b>
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB)	#1	<i>Trimbow</i>	<b>0</b>
	#2	<i>Beclometasone</i>	<b>0</b>
	#3	<i>Beklometazon</i>	<b>0</b>
	#4	<i>Formoterol</i>	<b>0</b>
	#5	<i>Glycopyrronium</i>	<b>0</b>
	#6	<i>Glikopironium</i>	<b>0</b>
<b>Badania pierwotne i opracowania wtórne</b>			
<a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>	#1	<i>CHF5993 OR CHF 5993 OR Trimbow</i>	<b>27</b>
	#2	<i>Beclometasone AND Formoterol AND Glycopyrronium</i>	<b>18</b>
<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>	#1	<i>Trimbow</i>	<b>5</b>
	#2	<i>CHF5993</i>	<b>3</b>
	#3	<i>CHF 5993</i>	<b>10</b>
	#4	<i>Beclometasone AND Formoterol AND Glycopyrronium</i>	<b>15</b>
Trip Database	#1	<i>Trimbow</i>	<b>6</b>
	#2	<i>Beclometasone AND Formoterol AND Glycopyrronium</i>	<b>32</b>
European Respiratory Society <a href="https://www.ersnet.org/">https://www.ersnet.org/</a>	#1	<i>Trimbow</i>	<b>6</b>

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



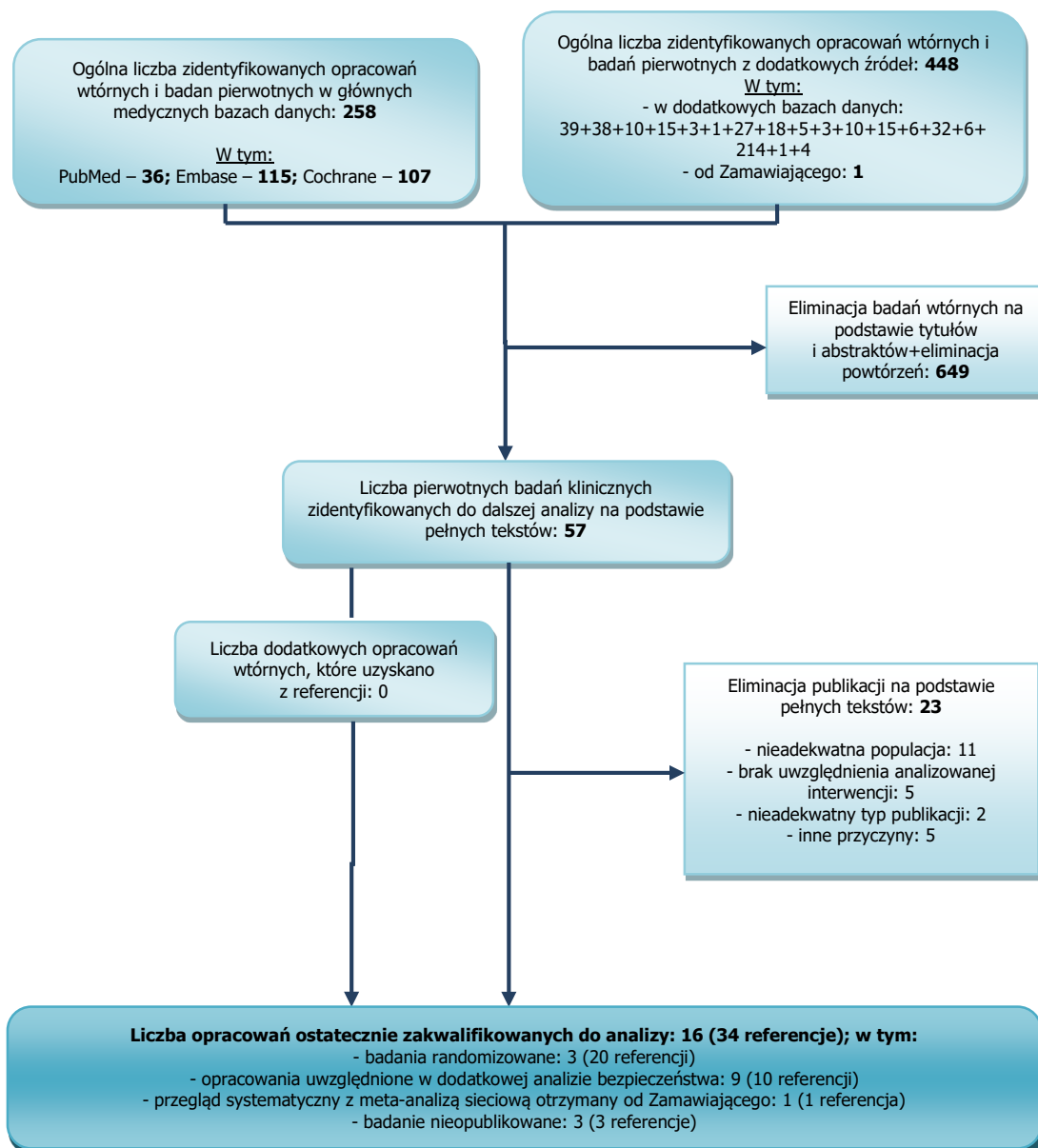
Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
	#2	<i>Beclometasone AND Formoterol AND Glycopyrronium asthma</i>	<b>214</b>
American Lung Association <a href="https://www.lung.org/">https://www.lung.org/</a>	#1	<i>Trimbow</i>	<b>0</b>
	#2	<i>Beclometasone AND Formoterol AND Glycopyrronium</i>	<b>0</b>
American Thoracic Society <a href="https://www.thoracic.org/">https://www.thoracic.org/</a>	#1	<i>Trimbow</i>	<b>1</b>
	#2	<i>Beclometasone AND Formoterol AND Glycopyrronium</i>	<b>4</b>
Global Congress on Asthma, Allergy and Immunology <a href="https://asthma.conferenceseries.com/">https://asthma.conferenceseries.com/</a>	#1	<i>Trimbow</i>	<b>0</b>
	#2	<i>Zakładka "Program Schedule"- Przeszukanie ręczne</i>	<b>0</b>

**Podsumowanie:** W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono pierwotne badania kliniczne i opracowania wtórne kwalifikujące się do uwzględnienia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

#### 14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej produktu złożonego z BDP/FF/G, oraz kilka tysięcy publikacji dotyczących komparatorów w analizowanym wskazaniu. Poniżej przedstawiono schemat (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych badań klinicznych/opracowań (badań) wtórnych).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych dla interwencji wnioskowanej (BDP/FF/G)



**Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych i badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) BDP/FF/G w leczeniu dorosłych pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA.**

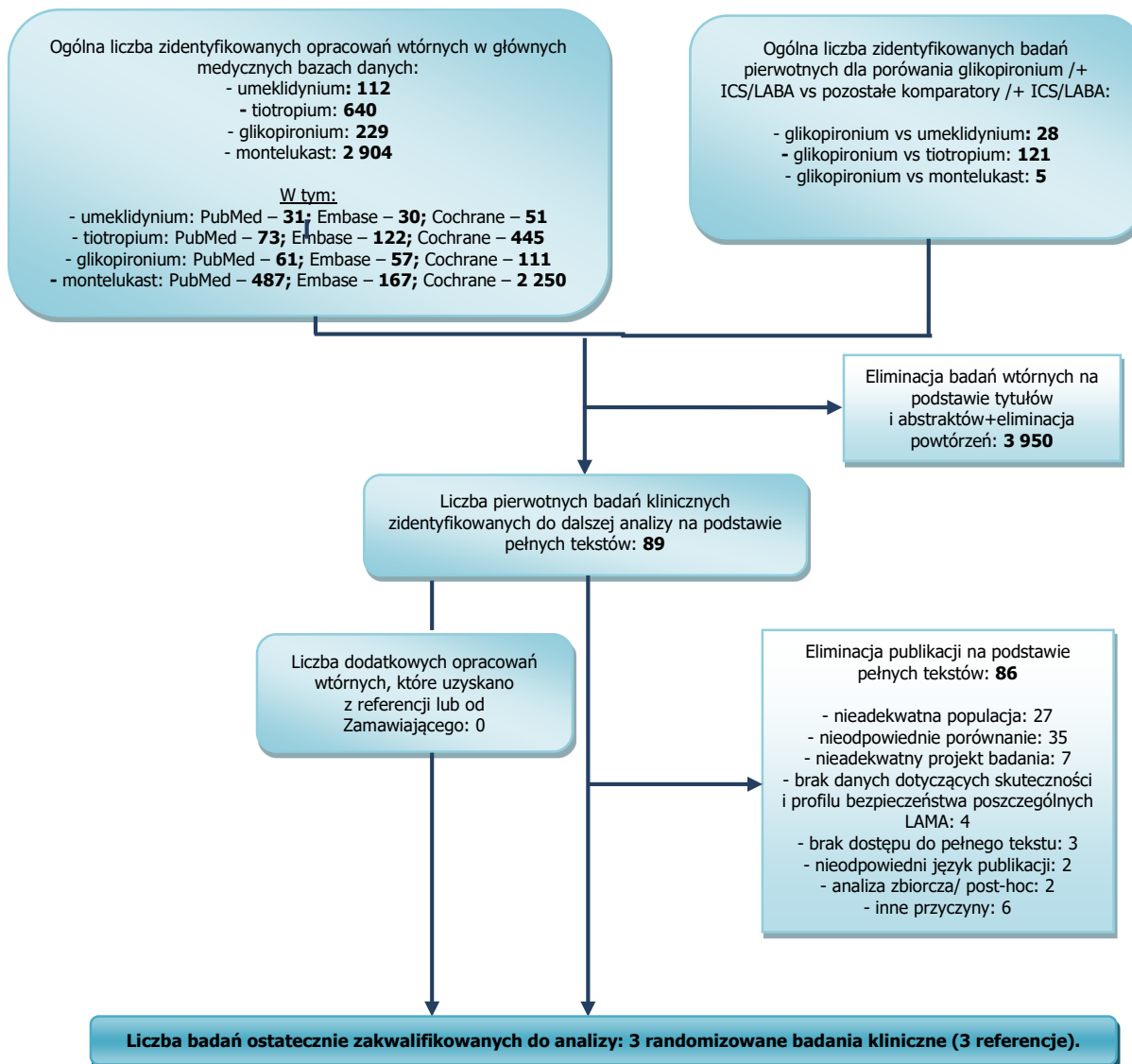
Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych opracowań (badań) wtórnych i badań pierwotnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 2 randomizowane badania kliniczne (16 referencji) dla analizowanej interwencji:
  - TRIMARAN [1]-[16], zawierające bezpośrednie porównanie BDP 100 µg/FF 6 µg/G 10 µg (2 podania [inhalacje] 2x dobę) vs BDP 100 µg/FF 6 µg (2 podania [inhalacje] 2x dobę),

- przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA;
- TRIGGER [1]-[16] zawierające bezpośrednie porównanie BDP 200 µg/FF 6 µg/G 10 µg (2 podania [inhalacje] 2x dobę) vs BDP 200 µg/FF 6 µg (2 podania [inhalacje] 2x dobę) vs BDP 200 µg/FF 6 µg (2 podania [inhalacje] 2x dobę) + tiotropium 2,5 µg (2 podania, 1x dobę) przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA;
  - badanie randomizowane TRISKEL [20]-[23] zawierające między innymi porównanie BDP/FF+G vs BDP/FF (dawka dobową poszczególnych substancji czynnych była zgodna z dobową dawką produktu Trimbow®, ale glikopironium stosowano w postaci dwóch podań w dawce 20 µg [25 µg bromku glikopironium], a nie w postaci 4 podań dawki 10 µg), przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA;
  - [REDACTED]
  - 9 dokumentów (10 referencji) uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa analizowanej interwencji:
    - Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) Trimbow® [28],
    - Streszczenie oraz pełne Europejskie Publiczne Sprawozdania Oceniające (ang. *European Public Assessment Report*; EPAR) dla produktu leczniczego Trimbow® [29],
    - podsumowanie Planu Zarządzania Ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP) dla BDP/GG/G (produkt leczniczy Trimbow®) [30];
    - Raporty o działaniach niepożądanych dla złożonego produktu leczniczego Trimbow® zidentyfikowane na stronie internetowej Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [31];
    - 2 analizy zbiorcze dotyczące istotnych aspektów bezpieczeństwa stosowania BDP/FF/G w populacji pacjentów z przewlekłą, obturacyjną chorobą płuc (POChP) Scuri i wsp. 2017 [32]-[33] oraz Scuri i wsp. 2017b, 2018 [34];
    - 3 duże badania randomizowane w których oceniano między innymi bezpieczeństwo stosowania BDP/FF/G w populacji pacjentów z POChP: TRIBUTE [35], TRINITY [36], TROLOGY [37];
  - 3 badania nieopublikowane (3 referencje): NCT02975843 [24], NCT03795350 [25], 2019-002238-35 [26].



**Diagram PRISMA dotyczący dodatkowego wyszukiwania badań pierwotnych, w 3 głównych bazach dla komparatorów (tiotropium, umeklidynium, glikopironium, montelukast)**



**Schemat 2. Diagram selekcji badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) komparatorów (tiotropium, umeklidynium, glikopironium i montelukastu) w leczeniu dorosłych pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA.**

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych badań pierwotnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 3 badania randomizowane dla komparatorów (3 referencje):
  - Hoshino i wsp., 2019 [17] obejmujące porównanie ICS/LABA vs ICS/LABA + tiotropium (5 µg raz dziennie) vs ICS/LABA + montelukast (10 mg, raz dziennie),



Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



- o Hoshino i wsp., 2016 [18] obejmujące porównanie ICS/LABA vs ICS/LABA + tiotropium (5 µg, raz dziennie),
- o Snowise i wsp., 2013 [19] obejmujące porównanie ICS/LABA vs ICS/LABA + GSK2190915 300 mg/ dobę vs ICS/LABA + montelukast 10 mg/dobę vs ICS/LABA + placebo.

## 14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Tabela 75. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Nieodpowiednia populacja – pacjenci z POChP, analiza post-hoc danych z zakresu skuteczności dla zastosowania produktu złożonego zawierającego beklometazon+formoterol+glikopironium z 3 badań RCT, brak danych z zakresu bezpieczeństwa	Singh i wsp. 2019 [38]
Nieodpowiednie populacja – pacjenci z POChP, nieodpowiednia interwencja i projekt badania (badanie Glyco 2)	Singh i wsp. 2017 [39]
Badanie pierwotne – brak oceny analizowanej interwencji	Bouros i wsp. 1999 [40]
Przegląd systematyczny – brak uwzględnionych badań dla ocenianej interwencji	Kew i wsp. 2016 [41], Kew i wsp. 2015 [42], Sobieraj i wsp. 2018 [43], Oba i wsp., 2020 [44]
Badanie pierwotne - nieodpowiednie populacja – osoby zdrowe	Cuomo i wsp. 2016 [45], Georges i wsp. 2019 [46], Piccino i wsp. 2016 [47]
Nieodpowiednia forma publikacji – notatka, omówienie i komentarz do wyników badań innych autorów	Brak autora 2017 [48], Kreutz 2016 [49]
Nieodpowiednia populacja – pacjenci z POChP, abstrakt konferencyjny, nieodpowiedni komparator	Topole i wsp. 2019 [50], Topole i wp. 2019 [51]
Populacja mieszana, nieodpowiedni komparator- chorzy (POChP lub astma; brak danych na temat odsetka osób z astmą) vs zdrowi, badanie opublikowane w postaci abstraktu	Mariotti i wsp. 2016 [52]
Opracowanie wtórne, praca pogładowa nie oparta na przeglądzie systematycznym, nieodpowiedni język publikacji - niemiecki	Nieuwhof 2018 [53]
Analiza zbiorcza, brak wyodrębnienia danych dla subpopulacji stosującej BDP/FF/G (dane przedstawione zbiorczo dla osób leczonych BDP/FF/G, BDP/FF, BDP/FF+Tiotropium), populację stanowili pacjenci z POChP	Scuri i wsp. 2018 [54], Fabbri i wsp. 2018 [55]
Badanie RCT Tprzeprowadzone w populacji pacjentów z POChP – zbyt krótki okres leczenia (1 tydzień), uniemożliwiający włączenie do dodatkowej oceny bezpieczeństwa	Singh i wsp. 2015 [56], EUCTR2011-004759-37-PL/2011-004759-37/HU [57]-[58]
Nieodpowiednia populacja – pacjenci z POChP	NCT01584505 [59], NCT02040597[60]
<b>Wykluczone badania dla komparatorów</b>	
Badanie nieopublikowane, wstrzymane, brak wyników	NCT03376932 [61]
Analiza zbiorcza/ post-hoc	Buhl i wsp., 2020 [62], Graham i wsp., 2017 [67]
Nieodpowiednie porównanie	Lazarus i wsp., 2019 [63], Jasim i wsp., 2020 [65], [66], Yang i wsp., 2014 [68], Kerstjens i wsp.,

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
	2016 [70] 2011 [76], 2012 [77], Casale i wsp., 2019 [71], Ohta i wsp., [72], Timmer i wsp., 2015 [73], Beeh i wsp., 2014 [74], Yoshida i wsp., 2013 [75], Peters i wsp., 2010 [78], Gessner i wsp., 2020 [82], Wise i wsp., 2013 [83], Watz i wsp., 2017 [85], Vaquerizo i wsp., 2003 [98], Wilson i wsp., 2001 [99], Mendes i wsp., 2004 [100], Israel i wsp., 2002 [101], Rajanandh i wsp., 2014 [102], [103], Altman i wsp., 1998 [104], Wang i wsp., 2015 [105], Reiss i wsp., 1998 [106], Pearlman i wsp., 2002 [107], Calhoun i wsp., 2001 [108], Khan i wsp., 2008 [109], Fish i wsp., 2001 [110], Bijmermer i wsp., 2003 [111], Cash i wsp., 2001 [112], Bosquet i wsp., 2005 [113], Patel i wsp., 2010 [114], Molitor i wsp., 2005 [137], Feng i wsp., 2008 [143]
<b>Nieodpowiedni język publikacji</b>	Ming i wsp., 2015 [64], Zhang i wsp., 2018 [135]
<b>Nieodpowiednia populacja</b>	Blais i wsp., 2016 [69], Faron i wsp., 2007 [79], Jabbal i wsp., 2020 [80], Kerwin i wsp., 2018 [86], Hansel i wsp., 2005 [87], Schroeckenstein i wsp., 1988 [89], Walker i wsp., 1987 [90], Johnson i wsp., 1984 [91], Gao i wsp., 2013 [97], Nakaji i wsp., 2013 [115], Robinson i wsp., 2001 [116], Ramsay i wsp., 2009 [117], Baig i wsp., 2019 [118], Katial i wsp., 2010 [119], Bozek i wsp., [120], Dempsey i wsp., 2000 [121], Currie i wsp., [122], Dai i wsp., 2020 [123], Janeva i wsp., 2015 [124], Shingo i wsp., 2002 [130], Zubairi i wsp., 2013 [132], Clerisme-Beaty i wsp. 2011 [133], Ramsay i wsp., 2011 [134], Telleria i wsp., 2008 [139], Allayee i wsp., 2007 [140], ALAACRC [141], Busse i wsp., 2006 [142]
<b>Nieodpowiednia forma publikacji</b>	Sayal i wsp., 2007 [81]
<b>Nieodpowiedni cel badania</b>	Blais i wsp. 2017 [84]
<b>Nieodpowiednia terapia bazowa</b>	Cydulka i wsp., 1994 [88]
<b>Analiza kosztowa</b>	Pérez do Llano i wsp., 2016 [92]
<b>Brak danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa dla poszczególnych LAMA</b>	Puggoni i wsp., 2020 [93], [94], 2019 [95], Kardas i wsp., 2020 [96]
<b>Nieodpowiednia forma podania montelukastu</b>	Camargo i wsp., 2010 [138]
<b>Nieodpowiedni projekt badania</b>	Gelb i wsp. 2008 [125], Schlick i wsp., 2010 [126], Vichrow i wsp., 2010 [127], Columbo i wsp., 2017 [128], Korn i wsp., 2009 [129], Price i wsp., 2001 [131], Bateman i wsp., 2016 [136]

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji	Zhong i wsp., 2020 [144], Joshi i wsp., 2005 [145], Ma i wsp., 2014 [146]

### 14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Charakterystyka Produktu Leczniczego Trimbow® (Aerozol inhalacyjny, roztwór) oraz dane dotyczące komparatorów zostały szczegółowo przedstawione w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA OTM Sp. z o.o. Spółka komandytowa [152].

#### 14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRAISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 76. Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących zastosowania beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu/glikopironium oraz komparatorów w leczeniu chorych z astmą oraz badań dla analizowanej interwencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<p><b>Badania o akronimach TRIMARAN i TRIGGER [1]-[16]</b></p> <p><b>Ze względu na identyczną metodologię badania opisano razem, analogicznie jak w publikacji głównej [1]</b></p>	<p>Badania eksperymentalne, fazy III, randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (TRIMARAN: 171 ośrodków w 16 krajach, TRIGGER: 212 ośrodków w 17 krajach; ogółem kraje, w których przeprowadzono oba badania to: Argentyna, Białoruś, Bułgaria, Czechy, Niemcy, Węgry, Włochy, Litwa, Polska, Portugalia, Rumunia, Rosja, Słowacja, Hiszpania, Turcja [tylko TRIGGER], Wielka Brytania, Ukraina), przeprowadzone w układzie grup równoległych, typu IIA<sup>^</sup> (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority względem BDP/FF</i>).</p> <p><u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej, abstraktów</u></p>	<p>Dorośli pacjenci z astmą, niewystarczająco kontrolowaną pomimo terapii wziewnymi glikokortykosteroidami (ICS) oraz długo działającymi agonistami β<sub>2</sub> (LABA):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badanie TRIMARAN – osoby stosujące przed rekrutacją i w czasie badania średnie dawki ICS, N=1155;</li> <li>- badanie TRIGGER - osoby stosujące przed rekrutacją i w czasie badania wysokie dawki ICS, N=1473.</li> </ul> <p><b>Badanie TRIMARAN:</b>                  Pacjenci, którzy spełnili kryteria włączenia w czasie wizyt skriningowych, w 2-tygodniowej fazie run-in zostali przedstawieni z dotychczasowej terapii astmy na terapię 100 µg dipropionianu beklometazonu (BDP)+ 6µg fumaranu formoterolu (FF) w formie aerozolu o bardzo drobnych cząstkach (ang. <i>extrafine</i>), w postaci dwóch inhalacji 2x dobę przy zastosowaniu inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem</p>	<p><b>Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji</b></p> <p><b>Osoby, które nie ukończyły badania TRIMARAN:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- grupa badana: 34/579 (5,9%), w tym: 22 chorych wycofało zgodę na udział w badaniu, 4 osoby naruszyły protokół badania, <b>2 (0,3%) osoby zostały utracone z okresu obserwacji (ang. <i>lost to follow-up</i>)</b>; 3 osoby zmarły, 1 miała zaostrzenie astmy, 2 osoby nie ukończyły badania z innych przyczyn;</li> <li>- grupa kontrolna: 35/576 (6,1%), w tym: 26 chorych wycofało zgodę na udział w badaniu, 5 z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 osoby naruszyły protokół badania, <b>2 (0,3%) osoby zostały utracone z okresu obserwacji.</b></li> </ul> <p><b>Osoby, które nie ukończyły badania TRIGGER:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- grupa badana: 37/573 (6,5%), w tym: 26 chorych wycofało zgodę na udział w</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- poranna wartość FEV<sub>1</sub> przed podaniem leków w 26. tygodniu terapii [główny punkt końcowy];</li> <li>- wskaźnik umiarkowanych i poważnych zaostrzeń astmy po 52 tygodniach terapii [główny punkt końcowy];</li> <li>- zmiana względem wartości wyjściowych szczytowego FEV<sub>1</sub> w 26 tygodniu terapii;</li> <li>- zmiana względem wartości wyjściowych średniego porannego szczytowego przepływu wydechowego (PEF) w ciągu 26 tygodniu terapii;</li> <li>- częstość poważnych zaostrzeń choroby (spulowane wyniki z obu badań);</li> <li>- zmiana względem wartości wyjściowych szczytowego FEV<sub>1</sub> na</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia [1] (appendix):</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pisemna zgoda pacjenta uzyskana przed wszelkimi procedurami związanymi z badaniem.</li> <li>2. Pacjenci płci męskiej lub żeńskiej w wieku ≥18 lat i ≤ 75 lat;</li> <li>3. Pacjenci z udokumentowaną historią astmy przez co najmniej 1 rok i astmą zdiagnozowaną przed 40 rokiem życia;</li> <li>4. TRIMARAN: pacjenci z niekontrolowaną astmą z podwójną terapią składającą się z umiarkowanych dawek wziewnych glikokortykosteroidów (&gt; 500–1 000 µg dziennej dawki BDP w postaci wziewnej, ale innej niż aerozol o bardzo małych cząstkach lub oszacowanej, klinicznie porównywalnej dawki) w połączeniu z długo działającym lekiem β<sub>2</sub> rozszerzającym oskrzela (LABA) w stabilnej dawce przez co najmniej 4 tygodnie przed badaniem przesiewowym. Dzienna dawka LABA: pacjenci stosujący formoterol 24 µg lub salmeterol 100 µg lub wilanterol 25 µg lub inną zatwierdzoną dawką LABA klinicznie porównywalną z innymi lekami wyszczególnionymi w Tabela 77;</li> <li>TRIGGER: Pacjenci z niekontrolowaną astmą leczeni podwójnie tylko dużymi dawkami ICS (&gt; 1000 µg dziennej dawki BDP w postaci wziewnej ale innej niż aerozol o bardzo małych cząstkach lub oszacowanej, klinicznie porównywalnej dawki) w połączeniu z LABA w</li> </ol>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p><u>konferencyjnych i danych z rejestru badań klinicznych.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u>                      - TRIMARAN: 17 lutego 2016-17 maja 2018;                      - TRIGGER: 6 kwietnia 2019-28 maja 2018.</p> <p><u>Sponsor:</u> Chiesi Farmaceutici S.p.A.</p> <p><u>Ryzyko wystąpienia błędów systematycznego:</u> niskie.</p>	<p>(ang. <i>pressurised metered-dose inhaler; pMDI</i>). Po zakończeniu fazy run-in, pacjentów zrandomizowano do:</p> <p>- <u>grupy badanej:</u> stosującej BDP+FF +glikopironium (G) w dawkach: 100 µg BDP+6 µg FF+ 10 µg G, w postaci aerozolu o bardzo drobnych cząstkach w formie dwóch inhalacji 2x dobę, przy zastosowaniu inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem N=579;</p> <p>- <u>grupy kontrolnej:</u> stosującej BDP+FF w takim samym schemacie jak w fazie run in (tzn. 100 µg BDP+6 µg FF w postaci aerozolu o bardzo drobnych cząstkach w formie dwóch inhalacji 2x dobę, N=576.</p> <p><b>Badanie TRIGGER:</b>                      Pacjenci, którzy spełnili kryteria włączenia w czasie wizyt skринingowych, w 2-tygodniowej fazie run-in zostali przestawieni z dotychczasowej terapii astmy na terapię 200 µg BDP+ 6µg FF w formie aerozolu o bardzo drobnych cząstkach (ang. <i>extrafine</i>), w postaci dwóch inhalacji 2x dobę przy zastosowaniu inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem. Po zakończeniu</p>	<p>badaniu, 3 osoby z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 osoby z powodu utraty skuteczności terapii, 1 osoba zmarła, 1 osób naruszyła protokół badania, 4 osoby nie ukończyły badania z innych przyczyn;</p> <p>- <u>grupa kontrolna I:</u> 40/576 (6,9%), w tym: 25 chorych wycofało zgodę na udział w badaniu, 7 z powodu zdarzeń niepożądanych, 5 osób naruszyło protokół badania, 1 osoba zmarła, <b>1 (0,2%) osoba została utracona z okresu obserwacji</b>, 1 osoba nie ukończyła badania z innych przyczyn;</p> <p>- <u>grupa kontrolna II:</u> 25/288 (8,7%), w tym: 20 chorych wycofało zgodę na udział w badaniu, 2 z powodu zdarzeń niepożądanych, <b>1 (0,3%) osoba została utracona z okresu obserwacji</b>, 2 osoby nie ukończyły badania z innych przyczyn.</p> <p>Analizę danych z zakresu skuteczności w obu badaniach przeprowadzono z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę</p>	<p>wszystkich pozostałych wizytach;</p> <p>- pole powierzchni pod krzywą dla FEV<sub>1</sub> pomiędzy 0 a 3 godziną po zastosowaniu terapii (AUC<sub>0-3</sub>);</p> <p>- odpowiedź na leczenie w zakresie FEV<sub>1</sub>;</p> <p>- zmiana wyniku w kwestionariuszu ACQ-7 względem wartości wyjściowych;</p> <p>- odpowiedź na leczenie na podstawie kwestionariusza ACQ-7;</p> <p>- zmiana względem wartości wyjściowych średniego porannego i wieczornego PEF;</p> <p>- czas do wystąpienia umiarkowanego i umiarkowanego lub poważnego zaostrzenia choroby;</p> <p>- częstość umiarkowanych zaostrzeń;</p> <p>- ocena konieczności stosowania leczenia ratunkowego, dni bez konieczności stosowania leczenia ratunkowego;</p>	<p>stałej dawce przez co najmniej cztery tygodnie przed badaniem przesiewowym. Dzienna dawka LABA: pacjenci otrzymujący formoterol 24 µg lub salmeterol 100 µg lub wilanterol 25 µg lub inną zatwierdzoną dawkę LABA zatwierdzoną dawką LABA klinicznie porównywalną z innymi lekami wyszczególnionymi w Tabeli 77;</p> <p>5. Pacjenci z FEV<sub>1</sub> wyrażonym jako % wartości należnej &lt;80% przed przyjęciem leku rozszerzającego oskrzela, po odpowiednim wyplukaniu z leków rozszerzających oskrzela, podczas wizyt przesiewowych i randomizacyjnych.</p> <p>6. Pacjenci z pozytywną odpowiedzią na test odwracalności w badaniu przesiewowym, zdefiniowany jako ΔFEV<sub>1</sub>&gt; 12% i&gt; 200 ml powyżej wartości wyjściowej 10-15 minut po inhalacji 400 µg salbutamolu pMDI.</p> <p>Uwaga: W przypadku gdy próg odwracalności nie zostanie osiągnięty podczas badania przesiewowego, test można wykonać raz przed randomizacją.</p> <p>7. Pacjenci z niekontrolowaną astmą potwierdzoną wynikiem w Kwestionariuszu ACQ-7 wynoszącym ≥1,5 (kryterium to należy spełnić podczas badań przesiewowych i pod koniec fazy run-in);</p> <p>8. Udokumentowana historia jednego lub więcej zaostrzeń astmy wymagających leczenia ogólnoustrojowymi kortykosteroidami lub wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji w ciągu ostatnich 12 miesięcy;</p> <p>9. Nastawienie i umiejętność współpracy;</p> <p>- przeszkolenie z prawidłowego korzystania z inhalatorów pMDI;</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>fazy run-in, pacjentów zrandomizowano do:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>grupy badanej</u>: stosującej BDP+FF +G w dawkach: 200 µg BDP+6 µg FF+ 10 µg G, w postaci aerozolu o bardzo drobnych cząstkach w formie dwóch inhalacji 2x dobę, przy zastosowaniu inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem N=573;</li> <li>- <u>grupy kontrolnej I</u>: stosującej BDP+FF w takim samym schemacie jak w fazie run In (tzn. 200 µg BDP+6 µg FF w postaci aerozolu o bardzo drobnych cząstkach w formie dwóch inhalacji 2x dobę, N=576;</li> <li>- <u>grupy kontrolnej II</u>: stosującej BDP+FF+tiotropium w sposób otwarty, w dawkach: 200 µg BDP+6 µg FF, w postaci aerozolu o bardzo drobnych cząstkach w formie dwóch inhalacji 2x dobę, przy zastosowaniu inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem oraz 2,5 µg tiotropium w postaci dwóch inhalacji 1x dobę, przy zastosowaniu inhalatora miękkiej mgły (Respimat, Boehringer Ingelheim, Ingelheim am Rhein, Niemcy); N=288.</li> </ul> <p>W ciągu 52-tygodniowego okresu leczenia pacjenci uczestniczyli w wizytach w</p>	<p>przypisanej terapii i dla których dostępny był co najmniej jeden wynik oceny skuteczności (dla głównych lub dodatkowych punktów końcowych) po ocenie wyjściowej (po <i>baseline</i>) – Autorzy badania deklarują, że była to ocena zgodna z intencją leczenia (ITT), jednakże ze względu na konieczność spełnienia przez pacjentów dwóch warunków umożliwiających włączenie do analizy, Autorzy analizy klinicznej uznali, że opis ten bardziej odpowiada definicji zmodyfikowanej analizy zgodnej z intencją leczenia (mITT).</p> <p>Analizę danych z zakresu bezpieczeństwa w obu badaniach przeprowadzono z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisaną terapii, co odpowiada analizie ITT.</p> <p><b>Badanie TRIMARAN:</b>                      - <u>analiza skuteczności</u>: grupa badana N=575 (3 osoby wyłączone z analizy z powodu zostały zrandomizowane przez pomyłkę oraz 1 osoba zrandomizowana przez</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ocena codziennych objawów astmy;</li> <li>- ocena dni bez objawów astmy;</li> <li>- ocena dni z kontrolną astmą;</li> <li>- ocena profilu bezpieczeństwa.</li> </ul>	<p>-wykonywanie wszystkich procedur związanych z badaniem, w tym technicznie dopuszczalnych testów czynnościowych płuc;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- umiejętność poprawnego korzystania z elektronicznego terminarza / szczytowego przepływomierza.</li> </ul> <p>Wszystkie kryteria włączenia sprawdzono podczas badań przesiewowych (wizyta 1 [V1], tydzień -2). Jeśli kryterium włączenia nr 6 nie zostało spełnione na V1 (tydzień -2), kryteria nr 5, nr 6 i nr 7 miały zostać ponownie sprawdzone przed randomizacją (wizyta 2 [V2], tydzień 0). Kryteria nr 5, nr 7 i nr 9 miały zostać ponownie sprawdzone podczas wizyty randomizacyjnej (V2, tydzień 0).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Niemożność przeprowadzenia badań czynnościowych płuc, przestrzegania procedur badawczych lub przyjmowania badanego leku.</li> <li>2. Stosowanie się do zaleceń w fazie run-in w &lt;50% w momencie randomizacji.</li> <li>3. Historia niemal śmiertelnej astmy lub wcześniejszej hospitalizacji z powodu astmy na oddziale intensywnej terapii, która według oceny badacza może narazić pacjenta na nadmierne ryzyko.</li> <li>4. Hospitalizacja, przyjęcie na izbę przyjęć lub stosowanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów w celu leczenia zaostrzenia astmy na 4 tygodnie przed wizytą przesiewową lub w fazie run-in.</li> <li>5. Pacjenci z zaostrzeniem astmy lub zakażeniem dróg oddechowych w ciągu 4 tygodni przed wizytą przesiewową lub fazie run-in.</li> </ol>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>tygodniach 4, 12, 26, 40 i 52. Dopuszczone było stosowanie salbutamolu za pomocą inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem jako leku ratunkowego, ale nie w ciągu 6 godzin przed wizytą.</p> <p>W czasie trwania badania następujące klasy leków nie były dozwolone, od wskazanego czasu przed wizytą przesiewową do końca badania: krótko działający agonści β<sub>2</sub> (6 godzin); krótko działający antagoniści receptorów muskarynowych (8 godzin); długo działający β<sub>2</sub>-agonści (12 godzin dla produktów stosowanych 2x dobę i 72 godziny dla 2x dobę); długo działający antagoniści receptorów muskarynowych (4 tygodnie); wziewne kortykosteroidy (12 godzin); modyfikatory teofiliny i leukotrienu (72 godziny). Dozwolone były krótkie kursy (každorazowo po 14 dni) ogólnoustrojowych kortykosteroidów w leczeniu ciężkich zaostrzeń astmy.</p> <p><u>Okres leczenia i obserwacji (taki sam w badaniach TRIMARAN i TRIGGER):</u>                      - faza run-in: 2 tygodnie;</p>	<p>pomyłkę, która otrzymała 1 dawkę leku i przeszła jedynie ocenę bezpieczeństwa), grupa kontrolna N=574 (2 osoby wyłączone z analizy, ponieważ zostały zrandomizowane przez pomyłkę);</p> <p><u>- analiza bezpieczeństwa:</u> grupa badana N=576 (3 osoby wyłączone z analizy, ponieważ zostały zrandomizowane przez pomyłkę), grupa kontrolna N=574 (2 osoby wyłączone z analizy, ponieważ zostały zrandomizowane przez pomyłkę).</p> <p><b>Badanie TRIGGER:</b>  <u>- analiza skuteczności:</u> grupa badana N=571 (2 osoby wyłączone z analizy, ponieważ zostały zrandomizowane przez pomyłkę), grupa kontrolna I N=571 (3 osoby wyłączone z analizy z ponieważ zostały zrandomizowane przez pomyłkę oraz 2 osoby zrandomizowane przez pomyłkę, które otrzymały 1 dawkę leku i przeszły jedynie ocenę bezpieczeństwa), grupa kontrolna II: N=287 (1 osoba wyłączona z analizy ponieważ została</p>		<p>6. Każda zmiana dawki, harmonogramu lub składu kombinacji ICS plus LABA w ciągu 4 tygodni przed wizytą przesiewową.                      7. Pacjenci stosujący ogólnoustrojowe kortykosteroidy w ciągu 4 tygodni lub kortykosteroidy o powolnym uwalnianiu w ciągu 12 tygodni przed badaniem przesiewowym.                      8. Pacjenci cierpiący na przewlekłą, obturacyjną chorobę płuc zgodnie z aktualnymi wytycznymi GOLD.                      9. Historia rozpoznania mukowiscydozy, rozstrzenia oskrzeli lub niedoboru alfa-1 antytrypsyny lub innej znaczącej choroby płuc, która może zakłócać ocenę w czasie badania.                      10. Obecni palacze lub byli palacze, których łączne narażenie wynosi co najmniej 10 paczek/rok lub którzy zaprzestali palenia na rok lub krócej przed wizytą przesiewową.                      11. Pacjenci z klinicznie istotnym schorzeniem sercowo-naczyniowym zgodnie z oceną badacza, takimi jak: zastoinowa niewydolność serca (klasa NYHA &gt; 3), ostra choroba niedokrwienna serca w ostatnim roku przed badaniem przesiewowym, historia utrzymujących się zaburzeń rytmu serca lub utrzymujące się i nietrwale zaburzenia rytmu serca zdiagnozowane w ciągu ostatnich 6 miesięcy (przedłużone oznacza zaburzenia trwające dłużej niż 30 sekund lub kończące się wyłącznie pod wpływem działania zewnętrznego lub prowadzące do zapaści hemodynamicznej; nietrwale zaburzenia oznaczają &gt; 3 uderzenia &lt;30 sekund i/lub kończące się spontanicznie, i/lub bezobjawowe), bloki przewodzenia impulsu</p>



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		- faza randomizowana: 52 tygodnie.	zrandomizowana przez pomyłkę) - <u>analiza bezpieczeństwa</u> : grupa badana N=571 (2 osoby wyłączone z analizy ponieważ zostały zrandomizowane przez pomyłkę), grupa kontrolna I N=573 (3 osoby wyłączone z analizy ponieważ zostały zrandomizowane przez pomyłkę), grupa kontrolna II: N=287 (1 osoba wyłączona z analizy ponieważ została zrandomizowana przez pomyłkę).		wysokiego stopnia ( $\geq 2$ stopnia blok AV typu 2). Podobnie, pacjenci dotknięci uporczywym, długotrwałym lub napadowym migotaniem przedsionków nie byli brani pod uwagę przy rekrutacji. Uwaga: Pacjentów ze stałym migotaniem przedsionków (przez co najmniej 6 miesięcy) z częstością spoczynkową komór serca $<100$ / min, kontrolowaną strategią kontroli częstości (tj. selektywnym $\beta$ -blokerem, kanału wapniowego, umieszczeniem stymulatora, digoksyną lub ablacją) można było wziąć pod uwagę przy rekrutacji. 12. Nieprawidłowe i istotne klinicznie wyniki 12-odprowadzeniowego EKG, które powodują aktywny problem medyczny, mogący wpłynąć na bezpieczeństwo pacjenta zgodnie z oceną badacza. 13. Pacjenci, których elektrokardiogram (12-odprowadzeniowe EKG) wykazuje CFC $> 450$ ms u mężczyzn lub CFC $> 470$ ms u kobiet podczas badań przesiewowych lub podczas randomizacji (kryterium nie dotyczy pacjentów ze stymulatorem serca lub stałym migotaniem przedsionków). 14. Pacjenci diagnozą (w przeszłości lub aktualnie) jaskry z wąskim kątem przesączania, objawowym przerostem gruczołu krokowego, niedrożnością pęcherza moczowego, który zdaniem badacza uniemożliwi stosowanie środków antycholinergiczných. Uwaga: Do włączenia można rozważyć pacjentów z ustabilizowanym, łagodnym rozrostem prostaty. 15. Inne poważne ostre lub przewlekłe choroby medyczne lub nowotwory złośliwe lub zaburzenia psychiczne lub nieprawidłowości laboratoryjne, które mogą



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania / osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					<p>zwiększać ryzyko związane z udziałem w badaniu lub podawaniem badanego leku lub mogą zakłócać interpretację wyników badań oraz w ocenie badacza sprawiłoby, że pacjent nie byłby dopuszczony do udziału w tym badaniu.</p> <p>16. Pacjenci, którzy zostali zaszczepieni w ciągu dwóch tygodni przed badaniem przesiewowym lub w trakcie badania.</p> <p>17. Pacjenci upośledzeni umysłowo lub prawnie ubezwłasnowolnieni lub pacjenci zakwaterowani w zakładzie w wyniku urzędowego lub sądowego nakazu.</p> <p>18. Pacjenci nadużywający alkohol lub narkotyki w przeszłości lub w ciągu dwóch lat przed rozpoczęciem badania.</p> <p>19. Pacjenci o znanej nietolerancji / nadwrażliwości lub przeciwwskazaniach do leczenia agonistami receptorów <math>\beta_2</math>, wziewnymi kortykosteroidami, lekami przeciwcholinergicznymi lub gazami / substancjami pomocniczymi.</p> <p>20. Pacjenci poddani dużej operacji w ciągu trzech miesięcy przed wizytą przesiewową lub planowaną operacją podczas trwania badania.</p> <p>21. Pacjenci leczeni lekami moczopędnymi nieoszczędzającymi potas (o ile nie podaje się ich w kombinacji z lekiem oszczędzającym potas lub zamienia się na leki oszczędzające potas przed badaniem przesiewowym), nieselektywnymi lekami blokującymi receptory beta, chinidyną, lekami przeciwaritmicznymi chinidyny lub jakimikolwiek lekami o potencjale wydłużenia odstępu QTc lub występujące w przeszłości wydłużenie odstępu QTc.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					<p>22. Pacjenci leczeni inhibitorami monoaminooksydazy i trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi.</p> <p>23. Pacjenci leczeni przeciwciałami monoklonalnymi (np. anti-IgE lub anti-IgG) lub lekami biologicznymi.</p> <p>24. Pacjenci otrzymujący terapię, która mogłaby wpływać na badane leki zgodnie z opinią badacza.</p> <p>25. Kobiety w ciąży lub karmiące piersią oraz wszystkie kobiety fizjologicznie zdolne do zajścia w ciążę (tj. kobiety w wieku rozrodczym), chyba że stosują jeden lub więcej z następujących wysoce skutecznych środków antykoncepcyjnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Umieszczenie wkładki wewnątrzmacicznej (IUD) lub wewnątrzmacicznego systemu uwalniającego hormony (IUS)</li> <li>- Kombinowana (zawierająca estrogen i progesteron) antykoncepcja hormonalna związana z hamowaniem owulacji (doustna, dopochwowa, przezskórna)</li> <li>- Hormonalna antykoncepcja zawierająca tylko progesteron związana z hamowaniem owulacji (doustna, do wstrzykiwań, wszczepialna)</li> <li>- Dwustronna niedrożność jajowodów</li> <li>- Partner po wazektomii.</li> </ul> <p>W trakcie badania należy stosować niezawodną antykoncepcję.</p> <p>Do badania mogą zostać włączone wszystkie kobiety po menopauzie (menopauza fizjologiczna zdefiniowana jako „12 kolejnych miesięcy braku miesiączki bez alternatywnej przyczyny medycznej”) lub kobiety trwale sterylizowane (np. obustronne wycięcie jajników, histerektomia lub obustronne usunięcie jajowodu).</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					<p>Testy ciężowe przeprowadzane są przy rozpoczęciu badania (test z surowicy podczas wizyty przesiewowej i test moczu podczas wizyt przesiewowych i randomizacyjnych) u wszystkich kobiet w wieku rozrodczym.</p> <p>26. Pacjenci, którzy otrzymali badany lek w ciągu 2 miesięcy lub sześciu okresów półtrwania (w zależności od tego, który okres jest dłuższy) przed wizytą przesiewową lub byli wcześniej zrandomizowani w tym badaniu lub obecnie biorą udział w innym badaniu klinicznym.</p> <p>Podczas badań przesiewowych (V1, tydzień - 2) sprawdzono wszystkie kryteria wykluczenia, z wyjątkiem kryterium nr 2, które sprawdzono podczas randomizacji (V2, tydzień 0). Kryteria # 1, # 2, # 3, # 4, # 5, # 12, # 13, # 15, # 16, # 20, # 24 i # 25 zostały zweryfikowane przy randomizacji (V2, tydzień 0).</p>
<p><b>Badanie o akronimie TRISKEL [20]-[23]</b></p>	<p>Badanie eksperymentalne, fazy II, randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe (44 ośrodki w 6 krajach: Polsce, Wielkiej Brytanii, Bułgarii, Niemczech, Węgrzech, Włoszech); przeprowadzone w układzie grup skrzyżowanych, typu IIA<sup>^</sup> (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>).</p> <p><u>Badanie częściowo opublikowane, opisane na podstawie abstraktu</u></p>	<p>Dorośli pacjenci z astmą, niewystarczająco kontrolowaną pomimo terapii średnimi dawkami ICS oraz LABA, N=211.</p> <p>Badanie przeprowadzone metodą niekompletnych bloków.</p> <p>Oceniano 4 schematy terapii: A – jedno podanie 12,5 µg glikopironium (odpowiada 10 µg glikopironium) 2xdobę + 1 podanie placebo 2x dobę+ 2 podania BDP 100 µg i FF 6 µg 2x dobę (BDP i FF w postaci złożonego produktu</p>	<p><b><u>Osoby, które nie ukończyły badania TRISKEL:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- grupa A-C-B: 2/53 (3,8%), w tym: 1 pacjent z powodu naruszenia protokołu badania, a 1 z innych przyczyn;</li> <li>- grupa B-D-C: 1/53 (1,9%) z powodu naruszenia protokołu badania;</li> <li>- grupa C-A-D: 4/53 (7,5%), w tym 1 pacjent z powodu naruszenia protokołu badania, 1 pacjent z innych przyczyn, 2 wycofało zgodę na udział w badaniu;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pole powierzchni pod krzywą dla FEV<sub>1</sub> pomiędzy 0 a 12 godziną po zastosowaniu terapii (AUC<sub>0-12</sub>) po 42 dniach [główny punkt końcowy];</li> <li>- zmiana względem wartości wyjściowych piku FEV<sub>1</sub> w 42 dni;</li> <li>- pole powierzchni pod krzywą dla FEV<sub>1</sub> pomiędzy 0 a 3 godziną po zastosowaniu terapii (AUC<sub>0-3</sub>) w 1 dniu i 42 dniu;</li> </ul>	<p><b><u>Kryteria włączenia:</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pisemna świadoma zgoda pacjenta uzyskana przed jakąkolwiek procedurą związaną z badaniem.</li> <li>2. Mężczyźni lub kobiety w wieku ≥18 lat.</li> <li>3. Pacjenci z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS + LABA (&gt; 500-1000 µg dziennej dawki BDP nie-<i>extrafine</i> lub równoważnej plus formoterol 24 µg lub salmeterol 100 µg) w stałej dawce przez co najmniej 4 tygodnie przed badaniem przesiewowym.</li> </ol> <p>Dopuszczalne średnie dawki leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- BDP nie-<i>extrafine</i>&gt;500-1000 µg;</li> <li>- BDP <i>extrafine</i> &gt;250-500 µg;</li> <li>- budesonid &gt;400-800 µg;</li> <li>- cyklezonid &gt; 160-320 µg;</li> <li>- propionian flutykazonu &gt; 250-500 µg;</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p><u>konferencyjnego i danych z rejestrów badań klinicznych.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> Kwiecień 2014-marzec 2015.</p> <p><u>Sponsor:</u> Chiesi Farmaceutici S.p.A.</p> <p><u>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego:</u> Niskie/niejasne.</p> <p>[Ze względu na brak publikacji pełnotekstowej, ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego przeprowadzono w oparciu o dane z rejestrów badań klinicznych, w których nie zawarto szczegółowych informacji dotyczących metodyki badania, stąd jego ocena może być zaniżona]</p>	<p>leczniczego Foster®) – całkowita dobową dawkę wynosiła więc 25 µg glikopirolanu (odpowiada 20 µg glikopironium) +400 µg BDP+24 µg FF.</p> <p>B - jedno podanie 25 µg glikopirolanu (odpowiada 20 µg glikopironium) 2xdobę + 1 podanie placebo 2x dobę+ 2 podania BDP 100 µg i FF 6 µg 2x dobę (BDP i FF w postaci złożonego produktu leczniczego Foster®) – całkowita dobową dawkę wynosiła więc 50 µg glikopirolanu (odpowiada 40 µg glikopironium)+400 µg BDP+24 µg FF.</p> <p>C – 2 podania 25 µg glikopirolanu (odpowiada 20 µg glikopironium) 2xdobę + 2 podania BDP 100 µg i FF 6 µg 2x dobę (BDP i FF w postaci złożonego produktu leczniczego Foster®) – całkowita dobową dawkę wynosiła więc 100 µg glikopirolanu (odpowiada 80 µg glikopironium) +400 µg BDP+24 µg FF.</p> <p>D - 2 podania placebo 2x dobę+ 2 podania BDP 100 µg i FF 6 µg 2x dobę (BDP i FF w postaci złożonego produktu leczniczego Foster®) –</p>	<p>- grupa D-B-A: 3/52 (5,8%) pacjentów z powodu wycofania zgody na udział w badaniu.</p> <p>Analizę danych z zakresu skuteczności przeprowadzono z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisaną terapii i dla których dostępny był co najmniej jeden wynik oceny skuteczności po ocenie wyjściowej (po <i>baseline</i>) – Autorzy badania deklarują, że była to ocena zgodna z intencją leczenia (ITT), jednakże ze względu na konieczność spełnienia przez pacjentów dwóch warunków umożliwiających włączenie do analizy, Autorzy analizy klinicznej uznali, że opis ten bardziej odpowiada definicji zmodyfikowanej analizy zgodnej z intencją leczenia (mITT).</p> <p>Analizę danych z zakresu bezpieczeństwa przeprowadzono z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę</p>	<p>- zmiana wartości FEV<sub>1</sub> przed podaniem leków w 14 i 42 dniu;                      - zmiana FEV1 przez 12 godzin po zastosowaniu w dniu 1 i 42;                      - zmiana piku FEV1 w 1 dniu;                      - pole powierzchni pod krzywą dla FEV<sub>1</sub> pomiędzy 0 a 12 godziną po zastosowaniu terapii (AUC<sub>0-12</sub>) dnia 1.;                      - zmiana FEV1% w każdym punkcie czasowym po zastosowaniu leku w dniu 1.;                      - zmiana FEV1 po 2 godzinach po zastosowaniu leku w dniu 14 i 42.;                      - wartość FEV1 2 godziny po zastosowaniu leku w dniu 14;                      - zmiana FEV1 2 godziny po zastosowaniu leku w dniu 14.;                      - średni poranny i wieczorny PEF;                      - zmiany w FVC przed zastosowaniem leku w dniu 14. i 42.;                      - zmiana szczytowego FVC w dniu 1. i 42.;</p>	<p>- mometazon ≥400 µg- &lt;800 µg;                      4. Pacjenci z FEV1 przed zastosowaniem leku rozszerzającego oskrzela ≥40% i &lt;80% ich przewidywanej wartości należnej, po odpowiednim wypłukaniu ze środków rozszerzających oskrzela, podczas badań przesiewowych i na koniec okresu run-in;                      5. Pacjenci z pozytywną odpowiedzią na test odwracalności w badaniu przesiewowym w ciągu 30 minut po podaniu 400 µg salbutamolu pMDI, zdefiniowanego jako ΔFEV1 ≥12% i ≥200 ml powyżej wartości początkowej.                      Uwaga: W przypadku niespełnienia progu odwracalności test można wykonać raz przed randomizacją.                      6. Pacjenci z niekontrolowaną astmą potwierdzoną wynikiem w kwestionariuszu kontroli astmy (ACQ) ≥1,5 (kryterium należy spełnić podczas badania przesiewowego i na koniec okresu run-in).                      7. Pacjenci z nastawieniem do współpracy i umiejętnością prawidłowego korzystania z pMDI.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>1. Niemożność przeprowadzenia badań czynnościowych płuc, przestrzegania procedur badawczych lub przyjmowania badanego leku.                      2. Historia astmy prawie śmiertelnej lub wcześniejszej hospitalizacji z powodu astmy na oddziale intensywnej terapii lub częstych zaostrzeń, które w ocenie badacza mogą narazić pacjenta na nadmierne ryzyko.                      3. Hospitalizacja, przyjęcie na izbę przyjęć lub stosowanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów z powodu zaostżenia astmy na 4 tygodnie przed wizytą przesiewową i</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>całkowita dobową dawkę wynosiła więc 400 µg BDP+24 µg FF.</p> <p>Pacjenci zostali podzieleni na 4 grupy, z których każda otrzymywała 3 możliwe schematy (sekwencje) leczenia – każdy z nich stosowany był przez tydzień, a następnie, przed przestawieniem na kolejny schemat pacjenci przechodzili 1-tygodniowy okres wymywania.</p> <p>Ogółem pacjentów przydzielono do grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- grupa I – stosowane kolejno schematy leczenia: A-C-B, N=53;</li> <li>- grupa II – stosowane kolejno schematy: B-D-C, N=53;</li> <li>- grupa III – stosowane kolejno schematy: C-A-D, N=53;</li> <li>- grupa IV – stosowane kolejno schematy: D-B-A, N=52.</li> </ul> <p>Wszystkie leki podawane były w postaci aerozoli o bardzo małych cząstkach (<i>extrafine</i>) za pomocą pMDI.</p> <p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 42 dni (6 tygodni – w tym każdy ze schematów po 1 tygodniu; pomiędzy</li> </ul>	<p>przypisanej terapii, co odpowiada analizie ITT.</p> <p>Ogółem analizy przeprowadzono [dla głównego punktu końcowego] dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 149 pacjentów, którzy otrzymali schemat terapii A;</li> <li>- 150 pacjentów, którzy otrzymali schemat terapii B;</li> <li>- 152 pacjentów, którzy otrzymali schemat terapii C;</li> <li>- 152 pacjentów, którzy otrzymali schemat terapii D.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana FVC w każdym punkcie czasowym w dniu 1.;</li> <li>- zmiana FVC 2 godziny po zastosowaniu leku w dniu 14. i 42;</li> <li>- średnie dzienne objawy astmy w nocy I za dnia;</li> <li>- odsetek dni z kontrolą astmy;</li> <li>- średnie wykorzystanie leków ratunkowych (podania/dobę);</li> <li>- średnie wykorzystanie leków ratunkowych (razy/dobę);</li> <li>- zmiana wyniku w kwestionariuszu ACQ w 42 dniu;</li> <li>- ocena profilu bezpieczeństwa.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4. Zakażenie dolnych dróg oddechowych w ciągu 4 tygodni przed wizytą przesiewową lub w okresie run-in.</li> <li>5. Pacjenci leczeni z powodu choroby refluksowej przełyku (GERD) i / lub pacjenci z historią choroby GERD, która prowadzi do wystąpienia objawów astmy.</li> <li>6. Pacjenci z sezonowym zaostrzeniem astmy i którzy nie mogą ukończyć badania poza odpowiednim sezonem alergenowym.</li> <li>7. Historia mukowicydozy, zapalenia oskrzeli lub niedoboru alfa-1 antytrypsyny lub innej znaczącej choroby płuc, która może zakłócać wyniki badania.</li> <li>8. Pacjenci cierpiący na POChP zgodnie z aktualnymi wytycznymi GOLD.</li> <li>9. Obecni palacze lub byli palacze o całkowitej skumulowanej ekspozycji równej lub większej niż 10 paczko- lat i / lub rzucający palenie na rok lub krócej przed wizytą przesiewową.</li> <li>10. Każda zmiana dawki, harmonogramu, składu ICS + LABA w ciągu 4 tygodni przed wizytą przesiewową.</li> <li>11. Pacjenci leczeni wżewnymi długo działającymi lekami przeciwsmuskarynowymi.</li> <li>12. Pacjenci leczeni przeciwciałami anti-IgE;</li> <li>13. Kobiety w ciąży lub karmiące piersią oraz wszystkie kobiety fizjologicznie zdolne do zajścia w ciążę (tj. kobiety w wieku rozrodczym), chyba że stosują jedną lub więcej niezawodnych metod antykoncepcji: umieszczenie wkładki wewnątrzmacicznej (wkładki wewnątrzmacicznej) lub systemu (IUS), antykoncepcja hormonalna (wszczepialna, plaster, doustna) lub barierowe metody antykoncepcji: prezerwatywa lub zakrywająca nasadka z</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		schematami 1 tydzień okresu wymywania).			<p>pianką plemnikobójczą / żelem / błoną / czopkiem.</p> <p>14. Pacjenci, którzy otrzymali lek badany w ciągu 2 miesięcy przed wizytą przesiewową.</p> <p>15. Pacjenci z klinicznie istotnym stanem sercowo-naczyniowym zgodnie z oceną badacza, takimi jak: zastoinowa niewydolność serca (klasa NYHA&gt; 3), ostra choroba niedokrwienna serca w ostatnim roku przed badaniem przesiewowym, historia utrzymujących się arytmii serca lub utrzymujące się i nietrwale zaburzenia rytmu serca zdiagnozowane w ciągu ostatnich 6 miesięcy, bloki przewodzenia impulsów, trwałe lub napadowe migotanie przedsionków.</p> <p>16. Nieprawidłowy i klinicznie istotny wynik 12-odprowadzeniowego EKG, który wskazuje aktywny problem medyczny, mogący wpłynąć na bezpieczeństwo pacjenta zgodnie z oceną badacza.</p> <p>17. Pacjenci, których elektrokardiogram (12 odprowadzeniowy EKG) wykazuje CFC&gt; 450 ms u mężczyzn lub CFC&gt; 470 ms u kobiet podczas badań przesiewowych lub podczas randomizacji.</p> <p>18. Diagnoza jaskry z wąskim kątem przesączania, klinicznie istotny przerost prostaty lub niedrożność szyi pęcherza moczowego, która zdaniem badacza uniemożliwiłaby stosowanie środków antycholinergiczných.</p> <p>19. Inne ciężkie ostre lub przewlekłe schorzenia medyczne lub psychiatryczne lub nieprawidłowości laboratoryjne, które mogą zwiększać ryzyko związane z udziałem w badaniu lub podawaniem badanego leku i, w opinii badacza, spowodują, że pacjent nie będzie mógł wziąć udziału w tym badaniu,</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					<p>narażają pacjenta na nadmierne ryzyko lub zaburzają interpretację wyników badania.</p> <p>20. Pacjenci, którzy otrzymali szczepienie żywym atenuowanym wirusem w ciągu dwóch tygodni przed badaniem przesiewowym lub podczas fazy run-in (inaktywowane szczepienie przeciw grypie jest dopuszczalne, pod warunkiem, że nie zostanie ono podane krócej niż 48 godzin przed badaniem przesiewowym).</p> <p>21. Pacjenci upośledzeni umysłowo lub prawnie ubezwłasnowolnieni.</p> <p>22. Pacjenci z historią nadużywania alkoholu lub narkotyków.</p> <p>23. Pacjenci o znanej nietolerancji / nadwrażliwości lub przeciwwskazaniu do leczenia agonistami receptorów <math>\beta_2</math>, wziewnymi kortykosteroidami, lekami przeciwocholinergicznymi lub gazami / substancjami pomocniczymi.</p> <p>24. Pacjenci z poważną operacją w ciągu 3 miesięcy przed wizytą przesiewową i / lub planowaną operacją podczas badania.</p> <p>25. Pacjenci leczeni lekami moczopędnymi nieoszczędzającymi potasu (dozwolone jest skojarzenie z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas), nieselektywnymi lekami blokującymi receptory beta, chinidyną, lekami przeciwarytmicznymi podobnymi do chinidyny lub jakimikolwiek lekami potencjalnie wydłużającymi odstęp QTc lub stwierdzone w przeszłości wydłużenie odstępu QTc .</p> <p>26. Pacjenci leczeni inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO) i trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi.</p> <p>27. Pacjenci otrzymujący terapię, która</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					mogłaby zakłócać stosowane leczenie zgodnie z opinią badacza.
<b>Badanie Hoshino i wsp., 2019 [17]</b>	<p>Badanie eksperymentalne, randomizowane (prawdopodobnie pseudo-randomizacja), prawdopodobnie jednośrodkowe, otwarte, typu IIB^ (brak informacji dotyczących podejścia do testowanej hipotezy, cel badania tj. ocena dodania trzeciego kontrolera do ICS/LABA wskazuje, że było to <i>superiority</i>).</p> <p><u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> brak danych.</p> <p><u>Sponsor:</u> brak finansowania zewnętrznego.</p> <p><u>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego:</u> Wysokie</p>	<p>Pacjenci ambulatoryjni z udokumentowaną historią astmy trwającą dłużej niż 3 miesiące, z obecnymi objawami choroby na etapie odbywania wizyty skriningowej, pomimo stosowania ICS+LABA (N=102).</p> <p>Podczas 4-tygodniowego okresu wstępnego (<i>run-in</i>) wszystkim pacjentom podawano budesonid / formoterol w dawce 160 / 4,5 µg, 2 inhalacje dwa razy dziennie.</p> <p>Pod koniec okresu wstępnego do opisanego powyżej schematu leczenia dodawano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>grupa badana:</u></li> <li>-- ramię 1: doustny montelukast w dawce 10 mg, raz dziennie;</li> <li>-- ramię 2: wziewne tiotropium w dawce 5 µg raz dziennie;</li> <li>- <u>grupa kontrolna:</u> brak dodatkowego leku (chorzy stosowali podawany w fazie wstępnej budesonid / formoterol).</li> </ul> <p>W ramach leczenia doraźnego zastosowano krótko działającego b2-agonistę.</p>	<p>Brak danych. Podano jedynie, iż zrandomizowano 102 chorych, podczas gdy badanie ukończyło 87 (85,3%) z nich oraz, że żaden z pacjentów nie został utracony z powodu zdarzeń niepożądanych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ocena funkcji oddechowych (spirometria); określano parametry FVC i FEV<sub>1</sub>,</li> <li>- pomiar FeNO,</li> <li>- tomografia komputerowa (TK) wykorzystana w celu oceny powierzchni luminalnej, całkowitej powierzchni dróg oddechowych, powierzchni ściany, bezwzględnej grubości ściany i procentu powierzchni ściany prawego oskrzela segmentowego</li> <li>- liczba eozynofili we krwi (hemocytometria),</li> <li>- całkowite i specyficzne dla alergenu poziomy immunoglobuliny E (IgE) w surowicy (test immunoenzymatyczny z radioalergosorbentem fluoroenzymów; pacjenci, którzy mieli co najmniej jedno</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pisemna zgoda pacjenta.</li> <li>- dorośli,</li> <li>- udokumentowana historia astmy (&gt;3 miesiące),</li> <li>- astma objawowa w czasie badania skriningowego,</li> <li>- astma rozpoznana na podstawie wyraźnej historii istotnych objawów i udokumentowanej odwracalnej niedrożności dróg oddechowych (&gt; 12% FEV<sub>1</sub> po inhalacji krótko działającego b2-agonisty),</li> <li>- terapia podtrzymująca ICS/+LABA przez 4 lub więcej tygodni przed badaniem skriningowym,</li> <li>- FEV<sub>1</sub> &gt; 60% przewidywanej wartości normalnej,</li> <li>- pacjenci niepalący lub byli palacze &lt;5 paczko-lat, którzy zaprzestali palenia co najmniej 1 rok przed włączeniem do badania.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rozpoznanie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc lub jakiegokolwiek choroby układu oddechowego innej niż astma,</li> <li>- jaskra,</li> <li>- rozrost gruczołu krokowego,</li> <li>- zakażenie dróg oddechowych przebyte w ciągu 2 tygodni przed badaniem skriningowym.</li> </ul>



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p><u>Okres leczenia:</u> 48 tygodni (+ 4 tygodnie leczenia schematem ICS/LABA w fazie wstępnej).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> - 56 tygodni; - po badaniu skriningowym, przeprowadzonym przed 4-tygodniowym okresem wstępnym, kolejne wizyty kliniczne, podczas 48-tygodniowego okresu leczenia, planowano co 4 tygodnie.</p>		<p>przeciwciała IgE swoiste dla alergenu, byli uważani za atopowych), - ocena częstości zaostrzeń astmy, definiowanych jako obecność co najmniej jednego z następujących zdarzeń: doustne leczenie kortykosteroidami, nieplanowana wizyta w gabinecie lekarskim lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia astmy; - ocena jakości życia z zastosowaniem kwestionariusza <i>Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)</i>, - profil bezpieczeństwa.</p>	
<b>Badanie Hoshino i wsp., 2016 [18]</b>	Badanie eksperymentalne, randomizowane (brak danych odnoszących się do metody randomizacji), otwarte, przeprowadzone w układzie grup równoległych, typu IIA <sup>^</sup> (brak informacji dotyczących podejścia do testowanej hipotezy; cel badania tj. ocena dodania trzeciego kontrolera do	<p>Pacjenci ambulatoryjni z udokumentowaną historią astmy w wieku 20-75 lat, objawowi pomimo stosowania ICS/LABA (N=65).</p> <p>Po 4-tygodniowym okresie wstępnym (run-in) pacjentów losowo przydzielano do dwóch grup: - <u>grupa badana:</u> do stosowanego wyjściowo</p>	<p>Spośród 65 pacjentów losowo przydzielonych do grupy badanej (n = 33) lub kontrolnej (n = 32) ogółem 53 pacjentów ukończyło badanie.</p> <p>Przyczyny utraty 12 chorych z badania, były następujące: zaostrzenie astmy i infekcja dróg oddechowych (n=3), zdarzenia niepożądane (n=3), nieprzestrzeżenie</p>	<p>- ocena funkcji oddechowych (spirometria); określano parametry FVC i FEV<sub>1</sub>, - pomiar FeNO, - tomografia komputerowa (TK) wykorzystana w celu oceny powierzchni luminalnej, całkowitej powierzchni dróg oddechowych,</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pisemna zgoda pacjenta. - dorośli, - wiek 20–75 lat, - pacjenci z FEV<sub>1</sub> przed lekiem rozszerzającym oskrzela w zakresie 60–90% wartości przewidywanej przez 3 miesiące lub z astmą w wywiadzie w momencie włączenia do badania, - astma potwierdzona w badaniu skriningowym odwracalnością FEV<sub>1</sub> wynoszącą 12% i 200 ml po 15–30 minutach po podaniu 400 µg salbutamolu,</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania / osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>ICS/LABA wskazuje, że było to <i>superiority</i>).</p> <p><u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> brak danych.</p> <p><u>Sponsor:</u> brak finansowania zewnętrznego.</p> <p><u>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego:</u> Wysokie/niejasne</p>	<p>schematu ICS/LABA [ICS 400-800 µg budesonidu lub ekwiwalentu/LABA) dodawano tiotropium w dawce 5 µg, raz dziennie,</p> <p>- <u>grupa kontrolna</u> – brak dodatkowego leku (tj. kontynuacja leczenia podtrzymującego schematem ICS/LABA).</p> <p>Wizyty kliniczne zaplanowano przed 4-tygodniowym okresem wstępnym, a następnie co 4 tygodnie podczas 48-tygodniowego okresu leczenia.</p> <p>ICS, LABA i inne leki były przyjmowane przez całe badanie bez zmiany dawki.</p> <p>W ramach leczenia doraźnego pacjenci stosowali salutaminy w dawce 100 µg na inhalację.</p> <p>Przestrzeganie schematów leczenia oceniano na podstawie wpisów do dziennika pacjenta.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 48 tygodni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 52 tygodnie.</p>	<p>protokołu badania (n=2) i utrata z okresu obserwacji (n=4).</p>	<p>powierzchni ściany, bezwzględnej grubości ściany i procentu powierzchni ściany prawego oskrzela segmentowego szczytowego; pomiary normalizowano do powierzchni ciała pacjenta,</p> <p>- całkowite i specyficzne dla alergenu poziomy immunoglobuliny E (IgE) w surowicy (test immunoenzymatyczny z radioalergosorbentem fluoroenzymów; pacjenci, którzy mieli co najmniej jedno przeciwciało IgE swoiste dla alergenu, byli uważani za atopowych),</p> <p>- ocena jakości życia z zastosowaniem kwestionariusza <i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i> (AQLQ),</p> <p>- profil bezpieczeństwa.</p>	<p>- leczenie podtrzymujące stabilną, średnią dawką ICS (400-800 µg budesonidu lub odpowiednika) w kombinacji o ustalonej dawce z LABA lub krótko działającym 2-agonistą przez co najmniej 4 tygodnie przed badaniem skринingowym,</p> <p>- pacjenci niepalący lub byli palacze &lt;5 paczko-lat, którzy zaprzestali palenia co najmniej 1 rok przed włączeniem do badania.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <p>- rozpoznanie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc lub jakiegokolwiek choroby układu oddechowego innej niż astma,</p> <p>- jaskra,</p> <p>- rozrost gruczołu krokowego,</p> <p>- zakażenie dróg oddechowych przebyte w ciągu 2 tygodni przed badaniem skринingowym lub podczas wstępnej części badania.</p>
<b>Badanie Snowise i wsp., 2013 [19]</b>	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, trójramienne,</p>	<p>Dorośli pacjenci z niekontrolowaną astmą</p>	<p>Randomizacji poddano 145 pacjentów, 120 (83%) z nich ukończyło badanie, a 25 osób zostało wycofanych;</p>	<p>- pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniach była wartość FEV<sub>1</sub> (rano,</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- dorośli (18 lat i więcej),</p> <p>- niekontrolowana astma,</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>przeprowadzone w układzie grup krzyżowych, wieloośrodkowe (18 ośrodków w Polsce, Bułgarii i Ukrainie), typu IIA^ (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> ze względu na porównanie z placebo).</p> <p><u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej.</u></p> <p>W publikacji opisano dwa badania, z których jedno odnosiło się m.in. do porównania ICS/LABA + montelukast vs ICS/LABA, podczas gdy drugie obejmowało m.in. porównanie ICS + montelukast vs ICS.</p> <p><u>Ze względu na cel niniejszej analizy opisano jedynie wyniki badania obejmującego porównanie ICS/LABA + montelukast vs ICS/LABA.</u></p> <p>Badanie zarejestrowane: LPA114387; NCT01248975</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> - grudzień 2010 – październik 2011.</p> <p><u>Sponsor:</u> GlaxoSmithKline.</p>	<p>pomimo stosowania ICS/LABA, (N=145).</p> <p>Pacjenci zostali losowo przydzieleni do każdej z następujących terapii: - <u>grupa badana:</u> -- <u>ramię 1:</u> propionian flutykazonu/ salmeterol w dawce 250/50 µg inhalacja dwa razy dziennie + tabletki 100 mg GSK2190915 i tabletki 200 mg GSK2190915 (rano) i kapsułka placebo (wieczorem); -- <u>ramię 2:</u> propionian flutykazonu/ salmeterol w dawce 250/50 µg inhalacja dwa razy na dobę plus dwie tabletki placebo (rano) i kapsułka montelukastu 10 mg (wieczorem); - <u>grupa kontrolna:</u> propionian flutykazonu / salmeterol w dawce 250/50 µg inhalacja dwa razy dziennie plus dwie tabletki placebo (rano) i kapsułka placebo (wieczorem).</p> <p>Każdy pacjent otrzymał wszystkie trzy schematy leczenia.</p> <p>Badanie obejmowało 6-tygodniowe okresy leczenia, w których pierwsze 3 tygodnie uznano za okres <i>wash-out</i>, a do analizy skuteczności wykorzystano tylko dane z</p>	<p>głównym powodem wycofania był PEF poniżej granicy stabilności (11 badanych [8%]). Przyczyny wycofania z badania obejmowały ogółem: brak skuteczności (13), zdarzenia niepożądane (3), naruszenie protokołu (5), wycofanie zgody na udział w badaniu (4).</p>	<p>przed podaniem leku oraz przed podaniem leku doraźnego) oceniana pod koniec 6-tygodniowego okresu leczenia, oceniono również średnie zmiany FEV<sub>1</sub> w stosunku do wartości wyjściowej, - drugorzędowe punkty końcowe rejestrowane przez badanych w ich dziennikach obejmowały: -- PEF (przed poranną dawką leku i przed podaniem leku doraźnego), -- <u>dziennie PEF</u>, (średnie poranne i wieczorne), -- <u>dzienna punktacja objawów astmy</u>, -- <u>średnie dzienne ratunkowe zużycie salbutamolu w ciągu ostatnich 3 tygodni 6-tygodniowego okresu leczenia</u>, -- <u>odsetek dni i nocy bez objawów</u>, dni i nocy bez leków ratunkowych, nocy bez przebudzeń z powodu astmy oraz odsetek badanych wycofany z</p>	<p>- FEV<sub>1</sub> przed lekiem rozszerzającym oskrzela wynoszące od 50% do 80% przewidywanej wartości normalnej podczas badań skринingowych i podczas randomizacji, a u pacjentów, którzy palili obecnie lub w przeszłości - FEV<sub>1</sub> / współczynnik natężonej pojemności życiowej &gt;70%, - odwracalność FEV<sub>1</sub> wynosząca 12% i 200 ml w ciągu około 30 minut (±15 minut) po maksymalnie czterech inhalacjach aerozolu salbutamolu lub jednej inhalacji nebulizowanego roztworu salbutamolu, - stosowanie proszku do inhalacji propionian flutykazonu/ salmeterol w dawce 250/50 µg dwa razy dziennie przez co najmniej 2 tygodnie przed badaniem skринingowym, - codzienne objawy astmy przez co najmniej jeden krótki okres w ciągu dnia i zażywanie albuterolu ratunkowego przez trzy z ostatnich siedmiu kolejnych dni przed randomizacją, - kontynuacja badania przez pacjentów była zależna od osiągnięcia przez nich granicy stabilności FEV<sub>1</sub> w kolejnych ocenach; granica stabilności FEV<sub>1</sub> została obliczona jako 80% najlepszej wartości FEV<sub>1</sub> przed salbutamolem u danego pacjenta odnotowanej podczas badania skринingowego; - <u>pisemna zgoda na udział w badaniu</u></p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.</p> <p>Pacjenci byli wycofywani z badania, jeśli w ciągu siedmiu kolejnych dni po randomizacji doświadczyli &gt;3 dni, w których PEF spadł poniżej granicy stabilności, która stanowiła 80% średniej wartości obliczonej podczas randomizacji. Podobnie, pacjentów</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p><u>Ryzyko wystąpienia błędów systematycznych:</u> niskie/niejasne.</p>	<p>ostatnich 3 tygodni każdego okresu leczenia. Do analizy profilu bezpieczeństwa wykorzystywano dane z całości okresu przyjmowania danej interwencji.</p> <p><u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> Całkowity czas trwania udziału w badaniu wyniósł do 23 tygodni.</p>		<p>badania z powodu braku skuteczności w ciągu ostatnich 3 tygodni 6-tygodniowego okresu leczenia; oceny objawów astmy w ciągu dnia zapisywano każdego wieczoru przed snem przed przyjęciem jakiegokolwiek leku ratunkowego lub badanego oraz przed oceną PEF; wyniki wahały się od 0 „Brak objawów w ciągu dnia” do 5 „Objawy tak poważne, że nie mogłem iść do pracy ani wykonywać normalnych codziennych czynności”; oceny objawów astmy w nocy rejestrowano każdego ranka przed przyjęciem jakiegokolwiek leku ratunkowego lub badanego, a także przed oceną PEF; wyniki wahały się od 0 „Brak objawów w nocy” do 4 „Objawy tak poważne, że w ogóle nie spałem”. - dodatkowe oceniane</p>	<p>wycofano z badania, jeśli doświadczyli &gt;2 dni, w których stosowano &gt;12 inhalacji salbutamolu dziennie.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
				punkty końcowe obejmowały: -- 24-godzinne okresy bez objawów, -- 24-godzinne okresy bez leczenia, -- 24-godzinne oceny objawów, -- 24-godzinne zużycie krótko działających beta-agonistów (SABA).  Postrzeganie przez pacjentów objawów astmy i zapotrzebowanie na leki, a także jakość życia oceniano na podstawie średniej zmiany wyniku ACQ od wizyty początkowej i średniej zmiany wyniku kwestionariusza jakości życia astmy (AQLQ) od wizyty początkowej.	
<b>Badania RCT uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa</b>					
<b>Badanie o akronimie TRIBUTE [35]</b>	Badanie eksperymentalne, fazy IIIb, randomizowane, podwójnie zaślepię, wieloośrodkowe (187 ośrodków w 17 krajach); przeprowadzone w układzie grup równoległych,	Dorośli pacjenci z ciężką lub bardzo ciężką przewlekłą, obturacyjną chorobą płuc (POChP), N=1532.  Pacjenci, którzy spełnili kryteria włączenia w czasie wizyt skryningowych, w 2-tygodniowej otwartej fazie	<b><u>Osoby, które nie ukończyły badania:</u></b> - grupa badana: 98/764 (12,8%), w tym: 42 chorych wycofało zgodę na udział w badaniu, 23 osoby z powodu zdarzeń niepożądanych, 15 osób zmarło, 7 pacjentów z powodu braku skuteczności	- wskaźnik umiarkowanych i poważnych zaostrzeń POChP po 52 tygodniach terapii [główny punkt końcowy]; - czas do wystąpienia pierwszego	<b><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></b> - pacjenci w wieku $\geq 40$ lat, aktualni palacze lub palący w przeszłości, ze zdiagnozowaną POChP, ze wskaźnikiem FEV1/FVC po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela (400 µg salbutamolu) wynoszącym poniżej 0,7 i poważnym lub bardzo poważnym ograniczeniem przepływu powietrza (FEV1 <50%);

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>typu IIA^ (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>).</p> <p><u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnoetatowej.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> 29 maja 2015-10 lipca 2017.</p> <p><u>Sponsor:</u> Chiesi Farmaceutici.</p> <p><u>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego:</u> Niskie.</p>	<p>run-in zostali przestawieni z dotychczasowej terapii POChP na terapię produktem złożonym zawierającym 85 µg indakaterolu/43 µg glikopironium (1 podania/ 1x dobę) w postaci inhalatora suchego proszku (DPI; Ultibro Breezhaler, Novartis Europharm). Po zakończeniu fazy run-in, pacjentów zrandomizowano do:</p> <p>- <u>grupy badanej:</u> stosującej produkt złożony z BDP/FF/G w dawkach: 100 µg BDP/6 µg FF/ 10 µg G, w postaci aerozolu o bardzo drobnych cząstkach w formie dwóch inhalacji 2x dobę, przy zastosowaniu inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem N=764;</p> <p>- <u>grupy kontrolnej:</u> stosującej indakaterol/G w takim samym schemacie jak w fazie run In (tzn. 85 µg indakaterolu/43 µg glikopironium -1 podanie/ 1x dobę z zastosowaniem DPI), N=768.</p> <p>W ciągu 52-tygodniowego okresu leczenia pacjenci uczestniczyli w wizytach w tygodniach 4, 12, 26, 40 i 52. Dopuszczone było stosowanie salbutamolu pMDI lub terbutaliny w postaci DPI jako leku ratunkowego, ale nie w ciągu 6 godzin przed</p>	<p>terapii, 6 osób naruszyło protokół badania, <b>4 (0,5%) osoby zostały utracone z okresu obserwacji (ang. <i>lost to follow-up</i>)</b>; 1 osoba nie ukończyła badania z innych przyczyn;</p> <p>- <u>grupa kontrolna:</u> 120/768 (15,6%), w tym: 51 chorych wycofało zgodę na udział w badaniu, 26 z powodu zdarzeń niepożądanych, 20 osób zmarło, 12 osób z powodu nieskuteczności terapii, 5 osób naruszyło protokół badania, <b>3 (0,3%) osoby zostały utracone z okresu obserwacji</b>, 3 osoby nie ukończyły badania z innych przyczyn.</p> <p>Analizę danych z zakresu skuteczności w obu badaniach przeprowadzono z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisaną terapii i dla których dostępny było co najmniej jeden wynik oceny skuteczności– Autorzy badania deklarują, że była to ocena zgodna z intencją leczenia (ITT), jednakże ze względu na konieczność spełnienia przez pacjentów dwóch warunków</p>	<p>umiarkowanego lub poważnego zaostrzenia POChP, czas do wystąpienia poważnego zaostrzenia POChP; - wskaźnik umiarkowanych, wskaźnik poważnych zaostrzeń POChP; - zmiana względem wartości wyjściowych FEV1 przed podaniem leku; - zmiana FVC względem wartości wyjściowych; - całkowity wynik w kwestionariuszu szpitala św. Jerzego (ang. <i>St George's Respiratory questionnaire</i>; SGRQ) na wszystkich wizytach oraz uśredniony w czasie całego okresu leczenia; - odsetek pacjentów z odpowiedzią w zakresie FEV1 (zmiana względem wartości wyjściowych przez zastosowaniem leku o <math>\geq 100</math> ml); - odsetek pacjentów z odpowiedzią w SGRQ (obniżenie względem wartości wyjściowych całkowitego wyniku o</p>	<p>- co najmniej jedno udokumentowane umiarkowane lub poważne zaostrzenie POChP w ciągu ostatnich 12 miesięcy; - objawy POChP w czasie wizyt skринingowych, z całkowitym wynikiem w teście oceny POChP (ang. COPD Assessment Test) wynoszącym co najmniej 10; - stosowanie ICS + LABA lub ICS+LAMA lub LABA+LAMA lub LAMA (ale nie w postaci terapii trójlekowej) przez co najmniej 2 miesiące przed fazą skринingową; - pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu i procedurach w jego trakcie.</p> <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u> - aktualna diagnoza astmy i konieczność stosowania, w ocenie badacza, wziewnych lub doustnych kortykosteroidów z tego powodu; - istotne klinicznie schorzenia sercowo-naczyniowe lub nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, niestabilizowana choroba współistniejąca, która mogłaby wpłynąć na skuteczność i bezpieczeństwo terapii stosowanej w ramach badania, w ocenie badacza.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		wykonaniem badania spirometrycznego.  <u>Okres leczenia i obserwacji</u> ( - faza run-in: 2 tygodnie; - faza randomizowana: 52 tygodnie.	umożliwiającą włączenie do analizy, opis ten bardziej odpowiada definicji zmodyfikowanej analizy zgodnej z intencją leczenia (mITT) – niemniej jednak w rzeczywistości uwzględniono dane dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów (co odpowiada analizie ITT).  Analizę danych z zakresu bezpieczeństwa przeprowadzono z uwzględnieniem wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisaną terapii, co odpowiada analizie ITT.  Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości dla głównego punktu końcowego w populacji zgodnej z protokołem badania (PP; <i>Per protocol</i> ), tj. pacjentów, u których nie odnotowano istotnych naruszeń protokołu badania.  <b>Osoby uwzględnione w:</b> - <u>analizie skuteczności:</u> grupa badana N=764, grupa kontrolna N=768; - <u>analizie bezpieczeństwa:</u> grupa badana N=764; grupa kontrolna N=768;	≥4) w tygodniu 26 i 52; - wykorzystanie leków ratunkowych; - całkowity wynik w kwestionariuszu elektronicznym do oceny objawów choroby (ang. EXAcerbations of Chronic pulmonary disease Toll Patient-Reported Outcome (suma ważona z 11 pytań); EXACT-PRO); - całkowity wynik w teście oceny POChP (ang. COPD Assessment Test); - ocena profilu bezpieczeństwa.	



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
			- analiza zgodna z protokołem badania: grupa badana, N=742; grupa kontrolna: N=737.		
<b>Badanie o akronimie TRINITY [36]</b>	<p>Badanie eksperymentalne, fazy III, randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (224 ośrodków 15 krajach, w tym Polsce); przeprowadzone w układzie grup równoległych, typu IIA^ (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> dla porównania BDP/FF/G vs tiotropium; <i>non-inferiority</i> dla porównania BDP/FF/G vs BDP/FF+tiotropium).</p> <p><u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotętuowej.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> 21 stycznia 2014-18 marca 2016.</p> <p><u>Sponsor:</u> Chiesi Farmaceutici SpA.</p> <p><u>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego:</u> Niskie.</p>	<p>Dorośli pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej przewlekłą, obturacyjną chorobą płuc (POChP), N=2691.</p> <p>Pacjenci, którzy spełnili kryteria włączenia w czasie wizyt skryningowych, w 2-tygodniowej otwartej fazie run-in stosowali tiotropium w dawce 18 µg (1 inhalacja dziennie, rano) z zastosowaniem inhalatora proszkowego, w pojedynczej dawce (SDDPI, HandiHaler Boehringer Ingelheim GmbH). Po zakończeniu fazy run-in, pacjentów zrandomizowano do:</p> <p>- <u>grupy badanej:</u> stosującej produkt złożony z BDP/FF/G w dawkach: 100 µg BDP/6 µg FF/12 µg bromku G (co odpowiada 10 µg G), w postaci aerozolu o bardzo drobnych cząstkach w formie dwóch inhalacji 2x dobowo, przy zastosowaniu inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem N=1078;</p> <p>- <u>grupy kontrolnej:</u> stosującej tiotropium w takim samym schemacie jak w fazie run-in (tzn. tiotropium w dawce 18</p>	<p><b>Osoby, które nie ukończyły badania:</b></p> <p>- <u>grupa badana:</u> 92/1078 (8,5%), w tym: 49 chorych wycofało zgodę na udział w badaniu, 19 osób zmarło, 13 osoby z powodu zdarzeń niepożądanych, <b>7 (0,6%) pacjentów zostało utraconych z okresu obserwacji (ang. lost to follow-up);</b> 2 osoby naruszyły protokół badania, 1 osoba z powodu nieskuteczności terapii, 1 osoba nie ukończyła badania z innych przyczyn;</p> <p>- <u>grupa kontrolna I:</u> 161/1075 (15%), w tym: 92 chorych wycofało zgodę na udział w badaniu, 29 osób zmarło, 26 z powodu zdarzeń niepożądanych, 10 osób z powodu nieskuteczności terapii, 1 osoba naruszyła protokół badania, <b>2 (0,2%) osoby zostały utracone z okresu obserwacji,</b> 1 osoba nie ukończyła badania z innych przyczyn;</p> <p>- <u>grupa kontrolna II:</u> 42/538 (7,8%), w tym: 19 chorych</p>	<p>- wskaźnik umiarkowanych i poważnych zaostrzeń POChP po 52 tygodniach terapii [główny punkt końcowy];</p> <p>- zmiana FEV1 przed podaniem leku w 52 tygodniu terapii, względem wartości wyjściowych [główny punkt końcowy];</p> <p>- czas do wystąpienia pierwszego umiarkowanego lub poważnego zaostrzenia POChP;</p> <p>- czas do wystąpienia pierwszego poważnego zaostrzenia POChP;</p> <p>- wskaźnik umiarkowanych, wskaźnik poważnych zaostrzeń POChP;</p> <p>- zmiana względem wartości wyjściowych FEV1 przed podaniem leku na poszczególnych wizytach;</p> <p>- zmiana pojemności wdechowej względem</p>	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <p>- pacjenci w wieku <math>\geq 40</math> lat, aktualni palacze lub palący w przeszłości, ze zdiagnozowaną POChP, z FEV1% po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela (400 µg salbutamolu) wynoszącym <math>&lt; 50\%</math> i wskaźnikiem FEV1/FVC wynoszącym poniżej 0,7;</p> <p>- co najmniej jedno udokumentowane umiarkowane lub poważne zaostrzenie POChP w ciągu ostatnich 12 miesięcy;</p> <p>- stosowanie ICS + LABA lub ICS+LAMA lub LABA+LAMA (w postaci produktów złożonych lub nie) lub LAMA w monoterapii przez co najmniej 2 miesiące przed fazą skryningową;</p> <p>- objawy POChP w czasie wizyt skryningowych, z całkowitym wynikiem w teście oceny POChP (ang. <i>COPD Assessment Test</i>) wynoszącym co najmniej 10;</p> <p>- pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu i procedurach w jego trakcie.</p> <p><u>Najważniejsze (kluczowe) kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- stosowanie wcześniej terapii trójlekowej (ICS+LABA+LAMA);</p> <p>- diagnoza astmy lub w przeszłości alergicznego nieżytu nosa lub atopii;</p> <p>- zaostrzenie COPD w czasie 4 tygodni przed fazą skryningową lub w czasie fazy run-in;</p> <p>- istotne klinicznie schorzenie sercowo-naczyniowe lub nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych (w tym występujące od dawna lub nieustannie migotanie przedsionków) lub nieustabilizowane</p>



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>µg (1 inhalacja dziennie, rano) z zastosowaniem DPI w pojedynczej dawce), N=1075;                      - grupy kontrolnej II: stosującej BDP+FF+tiotropium w sposób otwarty, w dawkach: 100 µg BDP+6 µg FF, w postaci aerozolu o bardzo drobnych cząstkach w formie dwóch inhalacji 2x dobę, przy zastosowaniu inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem oraz 18 µg tiotropium w postaci jednej inhalacji 1x dobę z zastosowaniem DPI, w pojedynczej dawce, N=538.</p> <p>W ciągu 52-tygodniowego okresu leczenia pacjenci uczestniczyli w wizytach w tygodniach 4, 12, 26, 40 i 52. Dopuszczone było stosowanie salbutamolu pMDI (100 µg na podanie) jako leku ratunkowego, ale nie w ciągu 6 godzin przed wykonaniem badania spirometrycznego.</p> <p>W czasie trwania badania następujące klasy leków nie były dozwolone, od wskazanego czasu przed wizytą przesiewową do końca badania: krótko działający agoniści β<sub>2</sub> (6 godzin); krótko działający antagoniści receptorów muskarynowych (12 godzin); długo działający</p>	<p>wycofało zgodę na udział w badaniu, 8 osób zmarło, 5 z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 osoby z powodu nieskuteczności terapii, 3 osoby naruszyły protokół badania, <b>5 (0,9%) osób została utraconych z okresu obserwacji.</b></p> <p>Analizę danych z zakresu skuteczności przeprowadzono z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisaną terapii i dla których dostępny było co najmniej jeden wynik oceny skuteczności– Autorzy badania deklarują, że była to ocena zgodna z intencją leczenia (ITT), jednakże ze względu na konieczność spełnienia przez pacjentów dwóch warunków umożliwiających włączenie do analizy, opis ten bardziej odpowiada definicji zmodyfikowanej analizy zgodnej z intencją leczenia (mITT).</p> <p>Analizę danych z zakresu bezpieczeństwa przeprowadzono z uwzględnieniem wszystkich</p>	<p>wartości wyjściowych przed podaniem leku;                      - całkowity wynik w kwestionariuszu szpitala św. Jerzego (ang. <i>St George's Respiratory questionnaire</i>; SGRQ) uśredniony w czasie całego okresu leczenia;                      - odsetek pacjentów z odpowiedzią w zakresie FEV1 (zmiana względem wartości wyjściowych przez zastosowaniem leku o ≥100 ml);                      - odsetek pacjentów z odpowiedzią w SGRQ (obniżenie względem wartości wyjściowych całkowitego wyniku o ≥4) w tygodniu 26 i 52;                      - wykorzystanie leków ratunkowych;                      - ocena profilu bezpieczeństwa.</p>	<p>schorzenie współistniejące które mogłyby wpłynąć na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu (w ocenie badacza).</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>β2-agoniści (12 godzin, 72 godziny dla ultradługo działających agonistów); długo działający antagoniści receptorów muskarynowych (72 godziny); wziewne kortykosteroidy (12 godzin); pochodna ksantyny (7 dni).</p> <p><u>Okres leczenia i obserwacji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- faza run-in: 2 tygodnie;</li> <li>- faza randomizowana: 52 tygodnie.</li> </ul>	<p>pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisaną terapii, co odpowiada analizie ITT.</p> <p>Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości głównych dodatkowych punktów końcowych w populacji zgodnej z protokołem badania (PP; <i>Per protocol</i>), tj. pacjentów, u których nie odnotowano istotnych naruszeń protokołu badania.</p> <p><b>Osoby uwzględnione w:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>analizie skuteczności:</u> grupa badana N=1077, grupa kontrolna N=1074; grupa kontrolna II: N=538;</li> <li>- <u>analizie bezpieczeństwa:</u> grupa badana N=1077; grupa kontrolna N=1076; grupa kontrolna II: N=537;</li> <li>- <u>analizie zgodnej z protokołem badania:</u> grupa badana, N=1012; grupa kontrolna: N=1005, grupa kontrolna II: N=512.</li> </ul>		
<b>Badanie o akronimie TRILOGY [37]</b>	Badanie eksperymentalne, fazy III, randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe (159 ośrodków w 15 krajach); przeprowadzone w układzie grup równoległych,	<p>Dorośli pacjenci z przewlekłą, obturacyjną chorobą płuc (POChP), N=1368.</p> <p>Pacjenci, którzy spełnili kryteria włączenia w czasie wizyt skriningowych, w 2-tygodniowej fazie run-in otrzymywali terapię astmy złożoną z 100 µg dipropionian</p>	<p><b><u>Osoby, które nie ukończyły badania:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- grupa badana: 85/687 (12,4%), w tym: 45 chorych wycofało zgodę na udział w badaniu, 20 osób z powodu zdarzeń niepożądanych, 13 osób zmarło, 3 pacjentów z powodu braku skuteczności terapii, 2 osoby naruszyły</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana porannego FEV1 przed przyjęciem leku w 26 tyg. terapii [główny punkt końcowy];</li> <li>- zmiana FEV1 2 godziny po przyjęciu leku w 26 tyg. terapii [główny punkt końcowy];</li> </ul>	<p><b><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci w wieku ≥40 lat, ze zdiagnozowaną POChP, z FEV1 po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela wynoszącym &lt;50% i wskaźnikiem FEV1/FVC po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela wynoszącym poniżej 0,7;</li> <li>- co najmniej jedno umiarkowane lub poważne zaostrzenie POChP w ciągu ostatnich 12 miesięcy;</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>typu IIA<sup>^</sup> (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>).</p> <p><u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnoetatowej.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> 21 marca 2014-14 stycznia 2016.</p> <p><u>Sponsor:</u> Chiesi Farmaceutici SpA.</p> <p><u>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego:</u> Niskie.</p>	<p>beklometazonu (BDP)+ 6µg fumaranu formoterolu (FF) w formie aerozolu o bardzo drobnych cząstkach (ang. <i>extrafine</i>), w postaci dwóch inhalacji 2x dobę przy zastosowaniu inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem (ang. <i>pressurised metered-dose inhaler; pMDI</i>). Po zakończeniu fazy run-in, pacjentów zrandomizowano do:</p> <p>- <u>grupy badanej:</u> stosującej produkt złożony z BDP/FF/G w dawkach: 100 µg BDP/6 µg FF/ 10 µg G, w postaci aerozolu o bardzo drobnych cząstkach w formie dwóch inhalacji 2x dobę, przy zastosowaniu inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem N=687;</p> <p>- <u>grupy kontrolnej:</u> stosującej BDP/FF w takim samym schemacie jak w fazie run in (tzn. 100 µg BDP/6 µg FF w postaci produktu złożonego, 2 podania/ 2x dobę), N=681.</p> <p>W ciągu 52-tygodniowego okresu leczenia pacjenci uczestniczyli w wizytach w tygodniach 4, 12, 26, 40 i 52. Dopuszczone było stosowanie salbutamolu jako leku ratunkowego, ale nie w ciągu</p>	<p>protokół badania, <b>2 (0,3%) osoby zostały utracone z okresu obserwacji (ang. <i>lost to follow-up</i>);</b></p> <p>- <u>grupa kontrolna:</u> 102/681 (15%), w tym: 54 chorych wycofało zgodę na udział w badaniu, 17 z powodu zdarzeń niepożądanych, 15 osób zmarło, 6 osób z powodu nieskuteczności terapii, 3 osoby naruszyły protokół badania, <b>5 (0,7%) osób zostało utraconych z okresu obserwacji</b>, 2 osoby nie ukończyły badania z innych przyczyn.</p> <p>Analizę danych z zakresu skuteczności przeprowadzono z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisaną terapii i dla których dostępny było co najmniej jeden wynik oceny skuteczności– Autorzy badania deklarują, że była to ocena zgodna z intencją leczenia (ITT), jednakże ze względu na konieczność spełnienia przez pacjentów dwóch warunków umożliwiających włączenie do analizy, opis ten bardziej</p>	<p>- wskaźnik duszności przejściowej (ang. <i>Transition Dyspnea Index; TDI – focal score</i>) w 26 tyg. terapii [główny punkt końcowy];</p> <p>- zmiana FEV1 przed przyjęciem leku i 2 godziny po przyjęciu leku na pozostałych wizytach;</p> <p>- odsetek pacjentów z odpowiedzią w zakresie FEV1 (zmiana względem wartości wyjściowych przed zastosowaniem leku o <math>\geq 100</math> ml);</p> <p>- całkowity wynik TDI na wszystkich wizytach i odpowiedź w zakresie TDI definiowana jako wynik <i>focal score</i> wynoszący 1 lub więcej);</p> <p>- całkowity wynik w kwestionariuszu szpitala św. Jerzego (ang. <i>St George's Respiratory questionnaire; SGRQ</i>) na wszystkich wizytach oraz odsetek pacjentów z odpowiedzią w SGRQ (obniżenie całkowitego wyniku względem</p>	<p>- stosowanie ICS + LABA lub ICS+LAMA lub LABA+LAMA lub LAMA (ale nie w postaci terapii trójlekowej) przez co najmniej 2 miesiące przed fazą skringingową;</p> <p>- objawy POChP w czasie wizyt skringingowych, z całkowitym wynikiem w teście oceny POChP (ang. <i>COPD Assessment Test</i>) wynoszącym co najmniej 10 oraz wyjściowym indeksem duszności (ang. <i>Baseline Dyspnea Index, BDI</i>) wynoszącym co najmniej 10 (potwierdzonym również w czasie wizyty randomizacyjnej);</p> <p>- pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu i procedurach w jego trakcie.</p> <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- diagnoza astmy lub w przeszłości alergicznego nieżytu nosa lub atopii;</p> <p>- zaostrzenie COPD w czasie 4 tygodniu przed fazą skringingową lub w czasie fazy run-in;</p> <p>- istotne klinicznie schorzenie sercowo-naczyniowe lub nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych (w tym występujące od dawna lub nieustannie migotanie przedsionków) lub niestabilizowane schorzenie współistniejące które mogłyby wpłynąć na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu (w ocenie badacza).</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>6 godzin przed wykonaniem badania spirometrycznego. Stosowanie innych leków niż oceniane w badaniu czy leków ratunkowe, było niedozwolone, w tym w czasie poprzedzającym wizyty skringowe:</p> <p>krótko działający agoniści <math>\beta_2</math> (6 godzin); krótko działający antagoniści receptorów muskarynowych (12 godzin); długo działający <math>\beta_2</math>-agoniści (12 godzin, 72 godziny dla ultraługo działających agonistów); długo działający antagoniści receptorów muskarynowych (72 godziny); wziewne kortykosteroidy (12 godzin); pochodna ksantyny (7 dni).</p> <p><u>Okres leczenia i obserwacji</u> (</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- faza run-in: 2 tygodnie;</li> <li>- faza randomizowana: 52 tygodnie.</li> </ul>	<p>odpowiada definicji zmodyfikowanej analizy zgodnej z intencją leczenia (mITT) – niemniej jednak w rzeczywistości uwzględniono dane dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów (co odpowiada analizie ITT).</p> <p>Analizę danych z zakresu bezpieczeństwa przeprowadzono z uwzględnieniem wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisaną terapii, co odpowiada analizie ITT.</p> <p><b>Osoby uwzględnione w:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>analizie skuteczności:</u> grupa badana N=687, grupa kontrolna N=680;</li> <li>- <u>analizie bezpieczeństwa:</u> grupa badana N=687; grupa kontrolna N=680.</li> </ul>	<p>wartości wyjściowych <math>\geq 4</math>, które uznano za minimalną klinicznie istotną różnicę);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wykorzystanie leków ratunkowych;</li> <li>- częstość umiarkowanych do poważnych zaostrzeń POChP po 52 tygodniach terapii;</li> <li>- czas do wystąpienia pierwszego umiarkowanego lub poważnego zaostrzenia POChP,</li> <li>- całkowity wynik w kwestionariuszu elektronicznym do oceny objawów choroby (ang. <i>EXAcerbations of Chronic pulmonary disease Toll Patient-Reported Outcome</i>);</li> <li>- ocena profilu bezpieczeństwa.</li> </ul>	

^Modyfikacja AOTMiT na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996, BDP – beklometazon dipropionianu; DPI – inhalator suchego proszku; FF – fumaran formoterolu, G – glikopironium; ICS – glikokortykosteroidy (kortykosteroidy) wziewne; LABA – długo działający agoniści  $\beta_2$ ; POChP – przewlekła, obturacyjna choroba płuc; V1 – wizyta 1.; V2 – wizyta 2.

**Tabela 77. Zdefiniowane umiarkowane i wysokie dawki glikokortykosteroidów wziewnych, których stosowanie stanowiło kryterium włączenia pacjentów do udziału w badaniach TRIMARAN i TRIGGER [1]-[16], na podstawie danych z referencji [1] (appendix).**

Lek*	Umiarkowana dzienna dawka w badaniu TRIMARAN	Wysoka dzienna dawka w badaniu TRIMARAN
<b>BDP w postaci innej niż aerozol o bardzo małych cząstkach</b>	>500-1000 $\mu\text{g}$	>1000 $\mu\text{g}$

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą.  
 Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Lek*	Umiarkowana dzienna dawka w badaniu TRIMARAN	Wysoka dzienna dawka w badaniu TRIMARAN
<b>BDP w postaci aerozolu o bardzo małych cząstkach</b>	>200-400 µg	>400 µg
<b>Budezonid (w inhalatorze suchego proszku; DPI)</b>	>400-800 µg	>800 µg
<b>Cyklonid (w inhalatorze zawierającym tetrafluoroetan; HFA)</b>	>160-320 µg	>320 µg
<b>Propionian flutykazonu (w inhalatorze suchego proszku/ w inhalatorze zawierającym tetrafluoroetan)</b>	>250-500 µg	>500 µg
<b>Furoinian mometazonu</b>	>220-440 µg	>440 µg
<b>Acetonid triamcynolonu</b>	>1000-2000 µg	>2000 µg

BDP – beklometazon dipropionianu; \*Tabela zaadaptowana z GINA 2015.

**Tabela 78. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania TRIMARAN [1]-[16], na podstawie danych z referencji [1].**

Cecha		Grupa badana BDP 100 µg/FF 6 µg/G 10 µg N=576	Grupa kontrolna BDP 100 µg/FF 6 µg N=574
Płeć, n (%)	Męska	221 (38%)	221 (39%)
	Żeńska	355 (62%)	353 (61%)
Rasa, n (%)	Azjatycka	0	0
	Biała	575 (100%)	574 (100%)
	Inna	1 (<1%)	0
Wiek, średnia (SD) [lata]		52,6 (12,4)	52,5 (12,2)
BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]		28,0 (4,81)	27,9 (5,07)
BMI ≥30, n (%)		173 (30%)	170 (30%)
Status palenia tytoniu, n (%)	Palący w przeszłości	92 (16%)	76 (13%)
	Niepalący	484 (84%)	498 (87%)
Palący w przeszłości (paczka-rok), średnia (SD)*		4,1 (2,4)	4,8 (2,5)
Czas trwania astmy, średnia (SD) [lata]		24,8 (12,9)	25,2 (12,8)
Zaostrzenia w ciągu ostatniego roku, n (%)	1	474 (82%)	473 (82%)
	>1	102 (18%)	101 (18%)
FEV <sub>1</sub> przed podaniem salbutamolu <sup>^</sup> , średnia (SD) [l]		1,7 (0,56)	1,7 (0,56)
FEV <sub>1</sub> % przed podaniem salbutamolu <sup>^</sup> , średnia (SD) [%] (zakres)		55,2 (12,3) zakres: 17-79	55,7 (12,0) zakres: 20-79
Odwracalność obturacji oskrzeli, średnia (SD) [%] (zakres)		32,5 (24,72) zakres: 12,1-419,2	30,8 (20,53) zakres: 12,1-163,0
Stosunek FEV <sub>1</sub> /FVC przed podaniem salbutamolu <sup>^</sup> , średnia (SD) (zakres)		0,60 (0,12) zakres: 0,26-0,96	0,61 (0,12) zakres: 0,27-0,94

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą.  
 Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha		Grupa badana BDP 100 µg/FF 6 µg/G 10 µg N=576	Grupa kontrolna BDP 100 µg/FF 6 µg N=574
Stosunek FEV <sub>1</sub> /FVC po podaniu salbutamolu <sup>®</sup> , średnia (SD) (zakres)		0,65 (0,11) zakres: 0,31-0,97	0,65 (0,11) zakres: 0,32-0,91
Wcześniej stosowane wziewnych kortykosteroidów lub długo działających agonistów β <sub>2</sub> , n (%) <sup>§</sup>	Wziewne kortykosteroidy	61 (11%)	72 (13%)
	Wziewne kortykosteroidy + długo działający agonista β <sub>2</sub>	531 (92%)	515 (90%)
	Długo działający agonista β <sub>2</sub>	55 (10%)	66 (11%)
Wynik ACQ-7 <sup>#</sup>		2,3 (0,52)	2,3 (0,53)
Szczytowy przepływ oddechowy, średnia (SD) [l/min.]**	Poranny	297 (107,5) (dane dla N=596 pacjentów)	299 (106,0) (dane dla N=596 pacjentów)
	Wieczorny	310 (108,2) (dane dla N=566 pacjentów)	314 (107,6) (dane dla N=596 pacjentów)
Dzienny wynik oceny objawów astmy**, średnia (SD)		0,76 (0,49)	0,77 (0,50)
Odsetek dni wolnych od objawów astmy**, średnia (SD)		9,9% (22,78)	11,0% (24,19)
Odsetek dni z kontrolną astmy**, średnia (SD)		9,1% (21,45)	10,4% (23,48)
Komentarz		Grupy ogólnie dobrze dopasowane pod względem cech demograficznych i przebiegu choroby	

ACQ-7 (ang. *Asthma Control Questionnaire-7*) – Kwestionariusz Kontroli Astmy-7; BMI (ang. *Body mass index*) – wskaźnik masy ciała; BDP – beklometazon dipropionian; FF – fumaran formoterolu, FEV<sub>1</sub> (ang. *forced expiratory volume in 1 second*) – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; FEV<sub>1</sub>% - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa wyrażona jako % wartości należnej; FVC (ang. *forced vital capacity*) – natężona pojemność życiowa płuc; G – glikopironium; \*dane obliczone jedynie dla pacjentów palących w przeszłości; ^ pomiar dokonany w czasie skriningu, przed podaniem salbutamolu; & pomiar dokonany w czasie skriningu, 10-15 minut po podaniu salbutamolu; § Obliczone na podstawie danych dotyczących terapii astmy przed rozpoczęciem badania (może to być ponad 100% z powodu zmian w terapii astmy w ciągu 3 miesięcy przed badaniem lub wielu terapii zgłoszonych dla tego samego pacjenta); # mierzony na wizycie randomizacyjnej, w populacji zgodnej z intencją leczenia (ITT); \*\* mierzony podczas fazy run-in w populacji ITT, N = 575 w grupie BDP/FF/G, N = 574 w grupie BDP/FF.

Tabela 79. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania TRIGGER [1]-[16], na podstawie danych z referencji [1].

Cecha		Grupa badana BDP 200 µg/FF 6 µg/G 10 µg N=571	Grupa kontrolna I BDP 200 µg/FF 6 µg N=573	Grupa kontrolna II BDP 200 µg/FF 6 µg +tiotropium N=287
Płeć, n (%)	Męska	212 (37%)	245 (43%)	103 (36%)
	Żeńska	359 (63%)	328 (57%)	184 (64%)
Rasa, n (%)	Azjatycka	2 (<1%)	0	0
	Biała	569 (>99%)	573 (100%)	286 (>99%)
	Inna	0	0	1 (<1%)
Wiek, średnia (SD) [lata]		53,1 (12,2)	54,0 (11,9%)	51,6 (12,3)
BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]		28,4 (5,14)	28,7 (5,87)	28,5 (5,21)
BMI ≥30, n (%)		204 (36%)	205 (36%)	102 (36%)

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą.  
 Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha		Grupa badana BDP 200 µg/FF 6 µg/G 10 µg N=571	Grupa kontrolna I BDP 200 µg/FF 6 µg N=573	Grupa kontrolna II BDP 200 µg/FF 6 µg +tiotropium N=287
Status palenia tytoniu, n (%)	Palący w przeszłości	83 (15%)	80 (14%)	42 (15%)
	Niepalący	488 (85%)	493 (86%)	245 (85%)
Palący w przeszłości (paczka-rok), średnia (SD)*		4,9 (2,4)	4,8 (2,3)	5,6 (2,6)
Czas trwania astmy, średnia (SD) [lata]		24,8 (12,2)	26,2 (12,6)	24,5 (12,4)
Zaostrzenia w ciągu ostatniego roku, n (%)	1	439 (77%)	452 (79%)	229 (80%)
	>1	132 (23%)	121 (21%)	58 (20%)
FEV <sub>1</sub> przed podaniem salbutamolu <sup>^</sup> , średnia (SD) [l]		1,6 (0,56)	1,6 (0,57)	1,6 (0,59)
FEV <sub>1</sub> % przed podaniem salbutamolu <sup>^</sup> , średnia (SD) [%] (zakres)		51,9 (13,5) zakres: 15-79	51,8 (13,5) zakres: 16-79	52,1 (13,2) zakres: 22-79
Odwracalność obturacji oskrzeli, średnia (SD) [%] (zakres)		33,2 (20,21) zakres: 12,1-147,9	33,9 (21,87) zakres: 12,0-152,5	34,9 (26,99) zakres: 12,2-234,5
Stosunek FEV <sub>1</sub> /FVC przed podaniem salbutamolu <sup>^</sup> , średnia (SD) (zakres)		0,59 (0,12) zakres: 0,23-0,95	0,59 (0,13) zakres: 0,27-0,94	0,59 (0,12) zakres: 0,29-0,88
Stosunek FEV <sub>1</sub> /FVC po podaniu salbutamolu <sup>^</sup> , średnia (SD) (zakres)		0,63 (0,12) zakres: 0,27-0,93 (dane dla 570 pacjentów)	0,63 (0,12) zakres: 0,26-0,92	0,63 (0,12) zakres: 0,34-0,96
Wcześniejsze stosowane wziewnych kortykosteroidów lub długo działających agonistów β <sub>2</sub> , n (%) §	Wziewne kortykosteroidy	153 (27%)	144 (25%)	67 (23%)
	Wziewne kortykosteroidy + długo działający agoniści β <sub>2</sub>	525 (92%)	520 (91%)	267 (93%)
	Długo działający agoniści β <sub>2</sub>	74 (13%)	71 (12%)	35 (12%)
Wynik ACQ-7 #		2,5 (0,53) (dane dla 570 pacjentów)	2,4 (0,54) (dane dla 568 pacjentów)	2,4 (0,53)
Szczytowy przepływ oddechowy, średnia (SD) [l/min.]**	Poranny	279 (104,2) (dane dla 564 pacjentów)	275 (101,2) (dane dla 565 pacjentów)	287 (106,4)
	Wieczorny	292 (104,7) (dane dla 565 pacjentów)	287 (103,1) (dane dla 566 pacjentów)	299 (107,6)
Dzienny wynik oceny objawów astmy**, średnia (SD)		0,81 (0,52)	0,83 (0,51)	0,84 (0,50)
Odsetek dni wolnych od objawów astmy**, średnia (SD)		10,2% (23,09)	9,5% (23,14)	10,8% (26,58)
Odsetek dni z kontrolną astmą**, średnia (SD)		9,9% (22,66)	8,9% (22,24)	10,1% (26,22)



Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą.  
 Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha	Grupa badana BDP 200 µg/FF 6 µg/G 10 µg N=571	Grupa kontrolna I BDP 200 µg/FF 6 µg N=573	Grupa kontrolna II BDP 200 µg/FF 6 µg +tiotropium N=287
<b>Komentarz</b>	<b>Grupy ogólnie dobrze dopasowane pod względem cech demograficznych i przebiegu choroby</b>		

ACQ-7 (ang. *Asthma Control Questionnaire-7*) – Kwestionariusz Kontroli Astmy-7; BMI (ang. *Body mass index*) – wskaźnik masy ciała; BDP – beklometazon dipropionianu; FF – fumaran formoterolu, FEV1 (ang. *forced expiratory volume in 1 second*) – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa; FEV1% - natężona objętość wydechu pierwszosekundowa wyrażona jako % wartości należnej; FVC (ang. *forced vital capacity*) – natężona pojemność życiowa płuc; G – glikopironium; \*Dane obliczone jedynie dla pacjentów palących w przeszłości; ^ pomiar dokonany w czasie skriningu, przed podaniem salbutamolu; & pomiar dokonany w czasie skriningu, 10-15 minut po podaniu salbutamolu; \$ Obliczone na podstawie danych dotyczących terapii astmy przed rozpoczęciem badania (może to być ponad 100% z powodu zmian w terapii astmy w ciągu 3 miesięcy przed badaniem lub wielu terapii zgłoszonych dla tego samego pacjenta); # mierzony na wizycie randomizacyjnej, w populacji zgodnej z intencją leczenia (ITT); \*\* mierzony podczas fazy run-in w populacji ITT, N = 571 w grupie BDP/FF/G, N= 571 w grupie BDP/FF, N=287 w grupie BDP/FF+tiotropium.

**Tabela 80. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania akronimie TRISKEL [20]-[23], na podstawie danych z referencji [22].**

Cecha	Grupa I stosująca sekwencję A-C-B, N=53	Grupa II stosująca sekwencję B-D-C, N=53	Grupa III stosująca sekwencję C-A-D, N=53	Grupa IV stosująca sekwencję D-B-A, N=52	Łącznie wszyscy pacjenci, N=211
<b>Płeć, n (%)</b>	<b>Męska</b>	15 (28,3%)	13 (24,5%)	23 (43,4%)	76 (36,0%)
	<b>Żeńska</b>	38 (71,7%)	40 (75,5%)	30 (56,6%)	135 (64,0%)
<b>Wiek, n</b>	<b>18-64 lata</b>	47	49	46	186
	<b>65-84 lata</b>	6	4	7	25
<b>Wiek, średnia (SD) [lata]</b>	51,3 (12,3)	51,2 (11,1)	51,5 (13,8)	49,3 (13,9)	-

A – jedno podanie 12,5 µg glikopirolanu czyli bromku glikopironium (odpowiada 10 µg glikopironium) 2xdobę + 1 podanie placebo 2x dobę+ 2 podania BDP 100 µg i FF 6 µg 2x dobę (BDP i FF w postaci złożonego produktu leczniczego Foster®) – całkowita dobową dawkę wynosiła więc 25 µg glikopirolanu (odpowiada 20 µg glikopironium) +400 µg BDP+24 µg FF.

B - jedno podanie 25 µg glikopirolanu (odpowiada 20 µg glikopironium) 2xdobę + 1 podanie placebo 2x dobę+ 2 podania BDP 100 µg i FF 6 µg 2x dobę (BDP i FF w postaci złożonego produktu leczniczego Foster®) – całkowita dobową dawkę wynosiła więc 50 µg glikopirolanu (odpowiada 40 µg glikopironium) +400 µg BDP+24 µg FF.

C – 2 podania 25 µg glikopirolanu (odpowiada 20 µg glikopironium) 2xdobę + 2 podania BDP 100 µg i FF 6 µg 2x dobę (BDP i FF w postaci złożonego produktu leczniczego Foster®) – całkowita dobową dawkę wynosiła więc 100 µg glikopirolanu (odpowiada 80 µg glikopironium) +400 µg BDP+24 µg FF.

D - 2 podania placebo 2x dobę+ 2 podania BDP 100 µg i FF 6 µg 2x dobę (BDP i FF w postaci złożonego produktu leczniczego Foster®) – całkowita dobową dawkę wynosiła więc 400 µg BDP+24 µg FF.

**Tabela 81. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania TRIBUTE [35].**

Cecha	Grupa badana BDP 100 µg/FF 6 µg/G 10 µg N=764	Grupa kontrolna I Indakaterol/G N=768
<b>Płeć, n (%)</b>	<b>Męska</b>	548 (72%)
	<b>Żeńska</b>	216 (28%)
<b>Rasa*, n (%)</b>	<b>Biała</b>	705 (92%)
	<b>Inna</b>	51 (7%)
<b>Wiek, średnia (SD) [lata]</b>	64,4 (7,7)	64,5 (7,7)
<b>BMI, średnia (SD) [kg/m<sup>2</sup>]^</b>	25,7 (5,1)	26,6 (5,4)
<b>Liczba leukocytów, średnia (SD) [10<sup>9</sup>/l]</b>	8,05 (2,38)	8,00 (2,04)
<b>Liczba eozynofiliów we krwi, średnia (SD) [10<sup>9</sup>/l]</b>	0,24 (0,20)	0,23 (0,20)



Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą.  
 Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha		Grupa badana BDP 100 µg/FF 6 µg/G 10 µg N=764	Grupa kontrolna I Indakaterol/G N=768
Eozynofile we krwi, średnia (SD) [%]		3,14% (2,47)	2,97% (2,30)
Status palenia, n (%)	Byli palacze	413 (54%)	436 (57%)
	Palący aktualnie	351 (46%)	332 (43%)
Czas od momentu diagnozy POChP, średnia (SD) [lata]		8,16 (5,76)	7,99 (5,64)
FEV1, średnia (SD) [l]**		1,07 (0,31)	1,07 (0,31)
FEV1%, średnia (SD) [%] #^		36,4% (8,0)	36,4% (8,1)
Pacjenci z FEV1%, n (%)#^	<30%	154 (20%)	160 (21%)
	≥30 do <50%	609 (80%)	608 (79%)
FVC, średnia (SD) [l]^		2,70 (0,78)	2,64 (0,77)
Stosunek FEV1 do FVC, średnia (SD)^		0,41 (0,10)	0,42 (0,10)
Odwracalność obturacji, n [%]		8,4% (13,5)	8,8% (13,5)
Kliniczny fenotyp POChP, n (%)	Przewlekłe zapalenie oskrzeli	434 (57%)	421 (55%)
	Rozedma	227 (30%)	235 (31%)
	Mieszany – przewlekłe zapalenie oskrzeli/rozedma	103 (13%)	112 (15%)
Umiarkowane lub poważne zaostrzenia choroby w poprzedzającym roku, średnia (zakres)		1,2 (1-6)	1,2 (1-4)
Liczba zaostrzeń choroby, n (%)	1	612 (80%)	626 (82%)
	≥2	152 (20%)	142 (18%)
Terapie stosowane ciągu 2 miesięcy przed włączeniem do badania z racji POChP, n (%)	ICS/LABA	467 (61%)	465 (61%)
	ICS/LAMA	36 (5%)	24 (3%)
	LABA/LAMA	183 (24%)	199 (26%)
	LAMA	77 (10%)	80 (10%)
Pacjenci z co najmniej jednym schorzeniem współistniejącym, n (%)		644 (84%)	657 (86%)
- nadciśnienie, n (%)		437 (57%)	460 (60%)
- choroba niedokrwienna serca		134 (18%)	156 (20%)
--niedokrwienie mięśnia sercowego		69 (9%)	75 (10%)
-- choroba wieńcowa		42 (5%)	63 (8%)
-- dusznica bolesna		32 (4%)	27 (4%)
--zawał serca		3 (<1%)	0
-- kardiomiopatia niedokrwienna		1 (<1%)	1 (<1%)
- cukrzyca, n (%)		99 (13%)	108 (14%)
- niewydolność serca, n (%)		75 (10%)	75 (10%)
- hipercholesterolemia, n (%)		58 (8%)	67 (8%)

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą.  
 Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha	Grupa badana BDP 100 µg/FF 6 µg/G 10 µg N=764	Grupa kontrolna I Indakaterol/G N=768
- dyslipidemia, n (%)	64 (8%)	56 (7%)
- łagodny rozrost prostaty, n (%)	49 (6%)	35 (5%)
- otyłość, n (%)	33 (4%)	49 (6%)
- choroba reflowowa przełyku, n (%)	35 (5%)	45 (6%)
- hiperlipidemia, n (%)	23 (3%)	47 (6%)
<b>Komentarz</b>	<b>Grupy ogólnie dobrze dopasowane pod względem cech demograficznych i przebiegu choroby</b>	

\*Ze względu na restrykcje związane ze zbieraniem danych, informacje te nie były zbierane w ośrodkach portugalskich, stąd brak danych na temat rasy w przypadku 8 pacjentów z grupy badanej i 8 z grupy kontrolnej; ^w czasie wizyty drugiej (baseline); \*\*mierzone w czasie skriningu, po podaniu salbutamolu; #jeden pacjent z grupy badanej miał FEV1% >50% i został wykluczony z analizy zgodnej z protokołem badania.

**Tabela 82. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania TRINITY [36].**

Cecha		Grupa badana BDP 100 µg/FF 6 µg/G 10 µg N=1077	Grupa kontrolna I Tiotropium 18 µg N=1076	Grupa kontrolna II BDP 100 µg/FF 6 µg +tiotropium N=537
Płeć, n (%)	Męska	829 (77%)	830 (77%)	397 (74%)
	Żeńska	248 (23%)	246 (23%)	140 (26%)
Rasa, n (%)	Biała	1067 (99%)	1071 (99%)	532 (99%)
	Czarna/afro-amerykańska	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
	Inna	9 (1%)	5 (<1%)	5 (1%)
Wiek, średnia (SD) [lata]		63,4 (8,7)	63,3 (8,4)	62,6 (8,9)
BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]		26,4 (5,1)	26,2 (4,7)	26,3 (5,3)
Liczba leukocytów we krwi, średnia (SD) [10 <sup>9</sup> /l]		7,7 (2,2)	7,7 (2,1)	7,8 (2,3)
Liczba eozynofili we krwi, średnia (SD) [10 <sup>9</sup> /l]		0,20 (0,2)	0,20 (0,2)	0,20 (0,2)
Eozynofile we krwi, średnia (SD) [%]		2,63% (2,19)	2,67% (2,24)	2,66% (2,17)
Status palenia, n (%)	Byli palacze	560 (52%)	573 (53%)	271 (50%)
	Palący aktualnie	517 (48%)	503 (47%)	266 (50%)
Czas od momentu diagnozy POChP, średnia (SD) [lata]		7,9 (5,6)	8,2 (6,1)	7,8 (5,4)
FEV1, średnia (SD) [l]*		1,1 (0,3)	1,1 (0,3)	1,1 (0,3)
FEV1%, średnia (SD) [%] *		36,6% (8,3)	36,6% (8,1)	36,7% (8,3)
Pacjenci z FEV1%, n (%)*	<30%	228 (21%)	229 (21%)	113 (21%)
	≥30 do <50%	849 (79%)	847 (79%)	424 (79%)
FVC, średnia (SD) [l]*		2,7 (0,8)	2,7 (0,8)	2,7 (0,8)

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą.  
 Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha	Grupa badana BDP 100 µg/FF 6 µg/G 10 µg N=1077	Grupa kontrolna I Tiotropium 18 µg N=1076	Grupa kontrolna II BDP 100 µg/FF 6 µg +tiotropium N=537	
Stosunek FEV1 do FVC, średnia (SD)*	0,4 (0,1)	0,4 (0,1)	0,4 (0,1)	
Odwracalność obturacji, średnia (SD) [%]	7,8 (14,0)	7,3 (13,6)	8,6 (14,7)	
Pojemność wdechowa, średnia (SD) [l]	2,0 (0,6)	2,0 (0,6)	1,9 (0,6)	
Przewlekłe zapalenie oskrzeli, n (%)^	772 (72%)	781 (73%)	383 (71%)	
Zaostrzenia choroby w poprzedzającym roku, średnia (zakres)	1,3 (1-11)	1,3 (1-5)	1,2 (1-7)	
Całkowity wynik w teście do oceny POChP (ang. <i>CODP Assessment test</i> ), średnia (SD)	21,5 (5,8)	21,6 (5,8)	21,7 (6,0)	
Terapie stosowane w momencie kwalifikacji do badania, n (%)	ICS/LABA	802 (74%)	804 (75%)	378 (70%)
	ICS/LAMA	37 (3%)	30 (3%)	18 (3%)
	LABA/LAMA	125 (12%)	124 (12%)	74 (14%)
	LAMA	113 (10%)	118 (11%)	67 (12%)
Pacjenci stosujący spacer w czasie badania, n (%)	207 (19%)	211 (20%)	112 (21%)	
Pacjenci z co najmniej jednym schorzeniem współistniejącym, n (%)	904 (84%)	900 (84%)	446 (83%)	
- nadciśnienie, n (%)	616 (57%)	608 (57%)	293 (55%)	
- choroba niedokrwienna serca	331 (3%)	351 (33%)	157 (29%)	
--niedokrwienie mięśnia sercowego	187 (17%)	194 (18%)	86 (16%)	
-- choroba wieńcowa	119 (11%)	134 (12%)	65 (12%)	
-- dusznica bolesna	47 (4%)	48 (4%)	22 (4%)	
-- kardiomiopatia niedokrwienna	5 (<1%)	9 (1%)	0 (0%)	
--zawał serca	2 (<1%)	1 (<1%)	4 (1%)	
- niewydolność serca, n (%)	201 (19%)	197 (18%)	92 (17%)	
- cukrzyca, n (%)	109 (10%)	102 (9%)	61 (11%)	
- arterioskleroza tętnicy wieńcowej, n (%)	86 (8%)	83 (8%)	43 (8%)	
- osteochondroza, n (%)	53 (5%)	59 (5%)	28 (5%)	
- przewlekłe zapalenie pęcherzyka żółciowego, n (%)	49 (5%)	49 (5%)	27 (5%)	
- otyłość, n (%)	53 (5%)	40 (4%)	30 (6%)	
Komentarz	Grupy ogólnie dobrze dopasowane pod względem cech demograficznych i przebiegu choroby			

\*mierzone po zastosowaniu salbutamolu; ^w tym pacjenci z mieszanym przewlekłym zapaleniem oskrzeli/rozedmą.

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą.  
 Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 83. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania TRILOGY [37].

Cecha		Grupa badana BDP 100 µg/FF 6 µg/G 10 µg (w postaci 12,5 µg bromku glikopironium) N=687	Grupa kontrolna I BDP 100 µg/FF 6 µg N=680
Płeć, n (%)	Męska	509 (74%)	527 (77%)
	Żeńska	178 (26%)	153 (23%)
Rasa, n (%)	Biała	684 (100%)	679 (100%)
	Inna	3 (<1%)	1 (<1%)
Wiek, średnia (SD) [lata]		63,3 (7,9)	63,8 (8,2)
BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]		26,3 (5,4)	26,4 (5,3)
Liczba leukocytów we krwi, średnia (SD) [10 <sup>9</sup> /l]		8,02 (2,23)	8,13 (2,28)
Liczba eozynofili we krwi, średnia (SD) [10 <sup>9</sup> /l]		0,25 (0,17)	0,24 (0,19)
Eozynofile we krwi, średnia (SD) [%]		3,12% (2,22)	3,06 (2,27)
Status palenia, n (%)	Byli palacze	323 (47%)	318 (47%)
	Palący aktualnie	364 (53%)	362 (53%)
Czas od momentu diagnozy POChP, średnia (SD) [lata]		7,7 (5,8)	7,7 (6,0)
FEV1, średnia (SD) [l]*		1,11 (0,32)	1,10 (0,33)
FEV1%, średnia (SD) [%]*		36,9 (8,4)	36,2 (8,6)
Pacjenci z FEV1%, n (%)*	<30%	155 (23%)	525 (77%)
	≥30 do <50%	532 (77%)	155 (23%)
FVC, średnia (SD) [l]*		2,73 (0,76)	2,75 (0,76)
Stosunek FEV1 do FVC, średnia (SD)*		0,42 (0,11)	0,41 (0,11)
Odwracalność obturacji, średnia (SD)		10,4 (14,2)	10,4 (14,1)
Przewlekłe zapalenie oskrzeli, n (%)^		450 (66%)	463 (68%)
Zaostrzenia choroby w poprzedzającym roku, średnia (zakres)		1,2 (1-5)	1,2 (1-6)
Całkowity wynik w teście do oceny POChP (ang. <i>CODP Assessment test</i> ), średnia (SD)		20,8 (5,9)	20,8 (5,7)
Terapie stosowane ciągu 2 miesięcy przed włączeniem do badania z racji POChP, n (%)	ICS/LABA	506 (74%)	487 (72%)
	ICS/LAMA	10 (1%)	10 (1%)
	LABA/LAMA	95 (14%)	107 (16%)
	LAMA	76 (11%)	76 (11%)
Pacjenci stosujący spacer w czasie badania, n (%)		111 (16%)	129 (19%)
Pacjenci z co najmniej jednym schorzeniem współistniejącym, n (%)		590 (86%)	563 (83%)
- nadciśnienie, n (%)		404 (59%)	382 (56%)

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą.  
 Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha	Grupa badana BDP 100 µg/FF 6 µg/G 10 µg (w postaci 12,5 µg bromku glikopironium) N=687	Grupa kontrolna I BDP 100 µg/FF 6 µg N=680
- choroba niedokrwienna serca	172 (25%)	173 (25%)
--niedokrwienie mięśnia sercowego	91 (13%)	92 (14%)
-- choroba wieńcowa	66 (10%)	58 (9%)
-- dusznica bolesna	44 (6%)	43 (6%)
-- kardiomiopatia niedokrwienna	3 (<1%)	6 (1%)
--zawał serca	2 (<1%)	0 (0%)
- cukrzyca, n (%)	90 (13%)	89 (13%)
- niewydolność serca, n (%)	73 (11%)	86 (13%)
- hipercholesterolemia, n (%)	45 (7%)	41 (6%)
- niewydolność oddechowa, n (%)	35 (5%)	45 (7%)
- nieżyt żołądka, n (%)	36 (5%)	30 (4%)
- łagodny przerost prostaty, n (%)	24 (3%)	42 (6%)
- serce płucne, n (%)	39 (6%)	25 (4%)
<b>Komentarz</b>	<b>Grupy ogólnie dobrze dopasowane pod względem cech demograficznych i przebiegu choroby</b>	

\*mierzone po zastosowaniu salbutamolu; ^w tym pacjenci z mieszanym przewlekłym zapaleniem oskrzeli/rozedmą.

Tabela 84. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Hoshino i wsp. 2019 [17].

Cecha	Grupa badana, n=57		Grupa kontrolna, ICS/LABA, n=30	
	Montelukast + ICS/LABA, N=28	Tiotropium + ICS/LABA, N=29		
Wiek, średnia (SD) [lata]	51 (12)	55 (14)	54 (16)	
Mężczyźni/ kobiety	12/16	13/16	12/18	
BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	24,5 (3,4)	25,2 (7,0)	24,2 (5,1)	
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	14 (14)	14 (12)	17 (17)	
Alergia, n	Ogółem	18	21	
	Alergiczny nieżyt nosa	17	17	
	Objawy skórne	2	5	
Osoczowy poziom IgE, średnia (SD) [IU/ml]	406,8 (415,8)	541,1 (553,6)	523,1 (665,2)	
Funkcje płuc, średnia (SD)	Przewidywany FVC [%]	94,6 (15,4)	95,0 (19,5)	97,1 (17,4)
	Przewidywane FEV <sub>1</sub> [%]	70,0 (9,7)	72,6 (10,0)	71,5 (10,1)

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą.  
 Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha	Grupa badana, n=57		Grupa kontrolna, ICS/LABA, n=30	
	Montelukast + ICS/LABA, N=28	Tiotropium + ICS/LABA, N=29		
	<b>FEV<sub>1</sub>/ FVC [%]</b>	71,8 (12,0)	72,4 (12,3)	75,7 (9,2)
<b>FeNO, średnia (SD) [ppb]</b>		52,0 (6,8)	49,5 (5,0)	49,0 (4,0)
<b>Pomiary w oparciu o tomografię komputerową, mediana (zakres międzykwartyłowy)</b>	<b>WA/BSA [mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>]</b>	16,7 (13,0-20,1)	16,6 (13,4-19,2)	16,3 (13,1-19,5)
	<b>T/√BSA [mm/m]</b>	1,08 (0,86-1,26)	1,09 (0,94-1,24)	1,04 (0,91-1,11)
	<b>WA/Ao [%]</b>	68,6 (61,2-71,4)	69,1 (63,6-74,4)	69,9 (64,1-74,9)
	<b>Ai/BSA [mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>]</b>	7,3 (3,9 – 9,1)	7,5 (4,6-8,8)	6,3 (4,5-7,5)
<b>Liczba eozynofili, średnia (SD) [/μl]</b>		385,8 (272,8)	367,1 (290,5)	330,7 (236,0)
<b>Zaostrzenia astmy w poprzednim roku [%]</b>		34	36	37
<b>Ocena jakości życia wg AQLQ, średnia (SD)</b>	<b>Objawy</b>	5,6 (1,0)	5,5 (1,1)	5,8 (0,9)
	<b>Czynności</b>	5,6 (0,9)	5,6 (1,0)	5,9 (1,0)
	<b>Emocje</b>	5,4 (1,0)	5,3 (1,1)	5,9 (1,1)
	<b>Środowisko</b>	5,7 (1,1)	5,8 (1,2)	5,9 (1,2)
<b>Komentarz:</b> brak było statystycznie istotnych (p<0,05) różnic pomiędzy poszczególnymi grupami uwzględnionymi w badaniu.				

ICS: wziewny glikokortykosteroid; LABA: długo działający b2-agonista; IgE: immunoglobulina E; FVC: natężona pojemność życiowa; FEV<sub>1</sub>: natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; FeNO: ułamkowy wydychany tlenek azotu; WA: powierzchnia ścian dróg oddechowych; T: bezwzględna grubość ściany oskrzela; Ao: całkowita powierzchnia dróg oddechowych; Ai: powierzchnia światła dróg oddechowych; BSA: całkowita powierzchnia ciała; AQLQ: kwestionariusz dotyczący jakości życia w astmie.

**Tabela 85. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Hoshino i wsp., 2016 [18].**

Cecha	Grupa badana (ICS/LABA + tiotropium), N=25	Grupa kontrolna (ICS/LABA), N=28	
<b>Wiek, średnia (SD) [lata]</b>	57 (14)	53 (17)	
<b>Mężczyźni/ kobiety</b>	11/14	11/17	
<b>BMI, średnia (SD) [kg/m<sup>2</sup>]</b>	25,6 (7,2)	24,1 (5,2)	
<b>Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]</b>	13 (11)	16 (16)	
<b>Alergia, n</b>	18	20	
<b>Osoczowy poziom IgE, średnia (SD) [IU/ml]</b>	624,2 (653,6)	502,0 (619,2)	
<b>Funkcje płuc, średnia (SD)</b>	<b>Przewidywany FVC [%]</b>	95,7 (20,6)	95,6 (15,4)
	<b>Przewidywane FEV<sub>1</sub> [%]</b>	72,8 (10,0)	70,6 (10,2)
	<b>FEV<sub>1</sub>/ FVC [%]</b>	72,9 (13,2)	71,4 (12,4)

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą.  
 Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha		Grupa badana (ICS/LABA + tiotropium), N=25	Grupa kontrolna (ICS/LABA), N=28
Pomiary w oparciu o tomografię komputerową, mediana (zakres międzykwartylowy)	WA/BSA [mm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ]	16,3 (13,4-18,2)	15,4 (11,1-16,5)
	T/√BSA [mm/m]	1,08 (1,02-1,14)	1,03 (0,92-1,13)
	WA/Ao [%]	69,2 (64,6-73,2)	69,7 (64,7-74,1)
	Ai/BSA [mm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ]	7,5 (5,6-8,6)	6,7 (4,5-7,4)
FeNO, średnia (SD) [ppb]		37,5 (18,0-45,0)	34,5 (21,2-42,5)
Ocena jakości życia wg AQLQ, średnia (SD)	Objawy	5,5 (1,2)	5,6 (1,0)
	Czynności	5,6 (1,0)	5,5 (0,9)
	Emocje	5,4 (1,2)	5,3 (1,0)
	Środowisko	5,8 (1,2)	5,6 (1,1)
Schematy leczenia	ICS, średnia (SD) [µg/dobę]	760 (260,2)	779,2 (292,2)
	LABA, n	25	28
	Leki przeciwleukotrienowe, n	3	5
	Teofilina, n	2	3
	Glikokortykosteroidy doustne, n	0	0
<b>Komentarz:</b> Brak było statystycznie istotnych różnic w zakresie charakterystyki wyjściowej grupy badanej i kontrolnej			

ICS: wziewny glikokortykosteroid; LABA: długo działający b2-agonista; IgE: immunoglobulina E; FVC: natężona pojemność życiowa; FEV<sub>1</sub>: natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; FeNO: ułamkowy wydychany tlenek azotu; WA: powierzchnia ścian dróg oddechowych; T: bezwzględna grubość ściany oskrzela; Ao: całkowita powierzchnia dróg oddechowych; Ai: powierzchnia światła dróg oddechowych; BSA: całkowita powierzchnia ciała; AQLQ: kwestionariusz dotyczący jakości życia w astmie.

**Tabela 86. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Snowise i wsp., 2013 [19].**

Cecha		Pacjenci, N=145
Wiek, średnia (zakres) [lata]		48,6 (18-74)
BMI, średnia (zakres) [kg/m <sup>2</sup> ]		27,4 (16-40)
Płeć, n (%)	Kobiety	145 (100)
	Mężczyźni	0
Typ biogeograficzny, n (%)	Kaukaski	145 (100)
	Afro-amerykański	0

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą.  
 Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha		Pacjenci, N=145
	<b>Inne</b>	0
<b>Czas trwania choroby, n (%)</b>	<b>&lt;1 roku</b>	4 (3)
	<b>1 rok - &lt;5 lat</b>	25 (17)
	<b>5 lat - &lt;10 lat</b>	41 (28)
	<b>10 lat - &lt;15 lat</b>	37 (26)
	<b>15 lat - &lt;20 lat</b>	15 (10)
	<b>20 - &lt;25</b>	13 (9)
	<b>25 lat i więcej</b>	10 (7)
	<b>FEV<sub>1</sub>, średnia (SD) [l]</b>	
<b>% przewidywanego FEV<sub>1</sub>, średnia (zakres)</b>		63 (50-87)
<b>Palenie tytoniu, n (%)</b>	<b>Nigdy</b>	135 (93)
	<b>Obecnie</b>	2 (1)
	<b>W przeszłości</b>	8 (6)

ICS: wziewny glikokortykosteroid; LABA: długo działającego agonisty beta 2; FEV<sub>1</sub>: wymuszonej objętości wydechowej w ciągu 1 sekundy; BMI: wskaźnik masy ciała.



Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



## 14.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z REFERENCJI UWZGLĘDNIONYCH W DODATKOWEJ OCENIE BEZPIECZEŃSTWA ZŁOŻONEGO PRODUKTU LECZNICZEGO ZAWIERAJĄCEGO BEKLOMETAZON DIPROPIONIANU/FORMOTEROLU FUMARAN DWUWODNY/GLIKOPIRONIUM

### **Charakterystyka Produktu Leczniczego Trimbow® (7 mikrogramów + 5 mikrogramów + 9 mikrogramów, aerozol inhalacyjny, roztwór) [28]**

#### **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa**

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi występującymi u pacjentów z POChP lub astmą są odpowiednio: dysfonia (0,3% i 1,5%) i kandydoza jamy ustnej (0,8% i 0,3%), zwykle związane z podawaniem wziewnym kortykosteroidów, skurcze mięśni (0,4% i 0,2%), które można przypisać składnikowi będącemu długo działającym agonistą receptorów beta-2, i suchość w jamie ustnej (0,4% i 0,5%), co jest typowym działaniem przeciwcholinergicznym.

U pacjentów z astmą działania niepożądane zwykle występują w ciągu pierwszych 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia i występują rzadziej po długotrwałym stosowaniu (po 6 miesiącach leczenia).

#### **Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania produktu leczniczego Trimbow®**

Działania niepożądane związane z beklometazonu dipropionianem, formoterolem i glikopironium, które występowały podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu, jak również działania niepożądane poszczególnych składników wprowadzonych do obrotu, wymieniono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania jest zdefiniowana w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 87. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych raportowanych podczas stosowania beklometazonu dipropionianu, formoterolu i glikopironium w postaci złożonego produktu leczniczego Trimbow® [28].**

Klasyfikacja układów i narządów (terminologia MedDRA*)	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )	Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$ )	Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )	Częstość nieznana
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>		Zapalenie płuc (u pacjentów z POChP), zapalenie gardła, kandydoza jamy ustnej, zakażenie dróg moczowych <sup>1</sup> , zapalenie	Grypa <sup>1</sup> , zakażenie grzybicze jamy ustnej, kandydoza jamy ustnej i gardła, kandydoza przełyku, grzybicze zapalenie (jamy ustnej i) gardła, zapalenie zatok przynosowych <sup>1</sup> , zapalenie błony śluzowej nosa <sup>1</sup> ,	Zakażenie (grzybicze) dolnych dróg oddechowych		

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Klasyfikacja układów i narządów (terminologia MedDRA*)	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbędnie często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Częstość nieznaną
		błony śluzowej nosa i gardła <sup>1</sup>	zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit <sup>1</sup> , kandydoza sromu i pochwy <sup>1</sup>			
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>			Granulocytopenia <sup>1</sup>		Małopłytkowość <sup>1</sup>	
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>			Alergiczne zapalenie skóry <sup>1</sup>	Reakcje nadwrażliwości, w tym rumień, obrzęk warg, twarzy, oczu i gardła		
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>					Zahamowanie czynności nadnerczy <sup>1</sup>	
<b>Zaburzenia metabolizmu o odżywiania</b>			Hipokaliemia, hiperglikemia	Zmniejszenie łaknienia		
<b>Zaburzenia psychiczne</b>			Niepokój <sup>1</sup>	Bezsenność		Nadmierna aktywność psychoruchowa <sup>1</sup> , zaburzenia snu <sup>1</sup> , lęk, depresja <sup>1</sup> , agresja <sup>1</sup> , zmiany w zachowaniu (głównie u dzieci) <sup>1</sup>
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		Ból głowy	Drżenie, zawroty głowy, zaburzenia smaku <sup>1</sup> , niedoczulica <sup>1</sup>	Hipersomnia		
<b>Zaburzenia oka</b>					Jaskra <sup>1</sup> , zaćma <sup>1</sup>	Nieostre widzenie <sup>1</sup>
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>			Zapalenie trąbki słuchowej			
<b>Zaburzenia serca</b>			Migotanie przedsionków, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, częstoskurcz, tachyarytmia <sup>1</sup> , kołatanie serca	Dławica piersiowa (stabilna <sup>1</sup> i niestabilna), dodatkowe pobudzenia (komorowe <sup>1</sup> i nadkomorowe), rytm węzłowy, bradykardia zatokowa		
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>			Przekrwienie <sup>1</sup> , uderzenie gorąca <sup>1</sup> , nadciśnienie tętnicze	Wynacznienie krwi		
<b>Zaburzenia układu oddechowego,</b>		Dysfonia	Stan astmatyczny <sup>1</sup> , kaszel, kaszel z odkrztuszaniem <sup>1</sup> ,	Paradoksalny skurcz oskrzeli <sup>1</sup> ,	Duszność <sup>1</sup>	

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Klasyfikacja układów i narządów (terminologia MedDRA*)	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbýt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Częstość nieznaną
<b>klatki piersiowej i śródpiersia</b>			podrażnienie gardła, krwawienie z nosa <sup>1</sup> , zaczerwienienie gardła	zaostrenie astmy, ból jamy ustnej i gardła, zapalenie gardła, suchość w gardle		
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>			Biegunka <sup>1</sup> , suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia połykania <sup>1</sup> , nudności, niestrawność <sup>1</sup> , uczucie pieczenia warg <sup>1</sup> , próchnica zębów <sup>1</sup> , (aftowe) zapalenie jamy ustnej			
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>			Wysypka <sup>1</sup> , pokrzywka, świąd, nadmierne pocenie się <sup>1</sup>	Obrzęk naczynioruchowy <sup>1</sup>		
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>			Kurcze mięśni, ból mięśni, ból kończyny <sup>1</sup> , ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej <sup>1</sup>		Opóźnienie wzrostu <sup>1</sup>	
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>				Bolesne oddawanie moczu, zatrzymanie moczu, zapalenie nerek <sup>1</sup>		
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>			Zmęczenie <sup>1</sup>	Astenia	Obrzęk obwodowy <sup>1</sup>	
<b>Badania diagnostyczne</b>			Zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego <sup>1</sup> , zwiększenie liczby płytek krwi <sup>1</sup> , zwiększenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych <sup>1</sup> , zwiększenie stężenia insuliny we krwi <sup>1</sup> , zwiększenie stężenia ciał ketonowych we krwi <sup>1</sup> , zmniejszenie stężenia kortyzolu <sup>1</sup>	Zwiększenie ciśnienia krwi <sup>1</sup> , zmniejszenie ciśnienia krwi <sup>1</sup>	Zmniejszenie gęstości kości <sup>1</sup>	

\*słownik terminów medycznych stosowany podczas czynności rejestracyjnych; <sup>1</sup> Działania niepożądane zgłaszane w ChPL obejmujące co najmniej jeden z poszczególnych składników, ale nieobserwowane jako działania niepożądane podczas prac klinicznych nad doskonaleniem złożonego produktu leczniczego Trimbow®

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Poniższe spośród zaobserwowanych działań niepożądanych, są zwykle związane z wymienionymi substancjami czynnymi.

#### *Beklometazonu dipropionian*

Zapalenie płuc, zakażenia grzybicze jamy ustnej, zakażenia grzybicze dolnych dróg oddechowych, dysfonia, podrażnienie gardła, hiperglikemia, zaburzenia psychiczne, zmniejszenie stężenia kortyzolu, nieostre widzenie.

#### *Formoterol*

Hipokaliemia, hiperglikemia, drżenie, kołatanie serca, kurcze mięśni, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, zwiększenie ciśnienia krwi, zmniejszenie ciśnienia krwi, migotanie przedsionków, częstoskurcz, tachyarytmia, dławica piersiowa (stabilna i niestabilna), dodatkowe pobudzenia komorowe, rytm węzłowy.

#### *Glikopironium*

Jaskra, migotanie przedsionków, częstoskurcz, kołatanie serca, suchość błony śluzowej jamy ustnej, próchnica zębów, bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, zatrzymanie moczu, zakażenie dróg moczowych.

### **Przedawkowanie**

Przedawkowanie produktu leczniczego Trimbow® może powodować objawy podmiotowe i przedmiotowe, zgodnie z działaniem poszczególnych składników, w tym objawy obserwowane po przedawkowaniu innych agonistów receptorów beta-2 lub leków przeciwcholinergicznym i zgodnie ze znanym „efektem klasy” kortykosteroidów podawanych wziewnie. W razie przedawkowania pacjenta należy leczyć objawowo, a w razie konieczności zapewnić odpowiednie monitorowanie.

### **Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### Bezpieczeństwo farmakologiczne

W badaniu podania wziewnego u psów ocenianych metodą telemetryczną układ krążenia był głównym układem docelowym doraźnego działania produktu leczniczego Trimbow® (zwiększenie częstości akcji serca, zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, zmiany w EKG przy większych dawkach). Działania te były prawdopodobnie związane głównie z aktywnością beta-2-adrenergiczną formoterolu i aktywnością przeciwmuskarynową glikopironium. Nie uzyskano dowodów na działania nadaddytywne potrójnego skojarzenia w porównaniu z pojedynczymi substancjami.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



W badaniach wielokrotnego podawania wziewnego produktu leczniczego Trimbow® u szczurów i psów przez okres do 13 tygodni główne zaobserwowane zmiany były związane z działaniem na układ immunologiczny (prawdopodobnie z powodu ogólnoustrojowego działania kortykosteroidów beklometazonu dipropionianu i jego czynnego metabolitu beklometazonu 17-monopropionianu) oraz na układ krążenia (prawdopodobnie związane z aktywnością beta-2-adrenergiczną formoterolu i aktywnością przeciwmuskarynową glikopironium). Profil toksykologiczny potrójnego skojarzenia odzwierciedlał profil poszczególnych substancji czynnych bez znacznego zwiększenia działania toksycznego i bez nieoczekiwanych wyników.

#### Toksyczny wpływ na rozród i rozwój potomstwa

Uznano, że beklometazonu dipropionian/beklometazonu 17-monopropionian jest odpowiedzialny za toksyczny wpływ na rozród u szczurów, taki jak zmniejszenie odsetka poczęć, wskaźnika płodności, wczesnych parametrów rozwoju zarodka (utrata implantacji), opóźnienie kostnienia i zwiększona częstość występowania zmian trzewnych; natomiast działanie tokolityczne i przeciwmuskarynowe, przypisane aktywności beta-2-adrenergicznej formoterolu i aktywności przeciwmuskarynowej glikopironium, dotyczyły ciężarnych samic szczurów w późnej fazie ciąży i (lub) wczesnej fazie laktacji, prowadząc do utraty młodych.

#### Genotoksyczność

Nie oceniano genotoksyczności produktu leczniczego Trimbow®, jednak poszczególne substancje czynne były pozbawione działania genotoksycznego w konwencjonalnych układach badawczych.

#### Rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości dla produktu leczniczego Trimbow®. Jednak w 104-tygodniowym badaniu rakotwórczości po podaniu wziewnym u szczurów i 26-tygodniowym badaniu rakotwórczości po podaniu doustnym u myszy transgenicznych Tg-rasH2 glikopironiowy bromek nie wykazał działania rakotwórczego. Opublikowane dane dotyczące długoterminowych badań przeprowadzonych z beklometazonu dipropionianem i formoterolu fumaranem u szczurów nie wskazują na istotne klinicznie działanie rakotwórcze.

#### **Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

#### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Nie stosować w stanach ostrych.

Ten produkt leczniczy nie jest wskazany w leczeniu ostrych epizodów skurczu oskrzeli lub w leczeniu ostrego zaostrzenia choroby (tzn. w terapii ratunkowej).

### Nadwrażliwość

Po podaniu zgłaszano natychmiastowe reakcje nadwrażliwości. Jeśli wystąpią objawy wskazujące na reakcje alergiczne, zwłaszcza obrzęk naczynioruchowy (w tym trudności w oddychaniu lub połykaniu, obrzęk języka, warg i twarzy), pokrzywka lub wysypka skórna, należy natychmiast przerwać leczenie i rozpocząć leczenie alternatywne.

### Paradoksalny skurcz oskrzeli

Paradoksalny skurcz oskrzeli może objawiać się natychmiastowym nasileniem świszczącego oddechu i duszności po podaniu dawki. Taki stan należy niezwłocznie leczyć za pomocą szybko działającego wziewnego leku rozszerzającego oskrzela (lek doraźny). Należy natychmiast przerwać leczenie, ocenić stan pacjenta i, w razie konieczności, rozpocząć leczenie alternatywne.

### Nasilanie się choroby

Zaleca się nie przerywać nagle leczenia. Jeśli pacjenci uważają, że leczenie jest nieskuteczne, powinni kontynuować leczenie i zwrócić się do lekarza o poradę. Zwiększenie częstości stosowania doraźnych leków rozszerzających oskrzela wskazuje na nasilenie choroby podstawowej i konieczna jest ponowna ocena sposobu leczenia. Nagłe lub postępujące nasilenie objawów może zagrażać życiu, dlatego pacjent powinien pilnie zostać zbadany przez lekarza.

### Wpływ na układ krążenia

Ze względu na zawartość długo działających agonistów receptorów beta-2 i długo działających antagonistów receptorów muskarynowych należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Trimbow® u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca, zwłaszcza z blokiem przedsionkowo-komorowym trzeciego stopnia i tachyarytmią [przyspieszone i (lub) nieregularne bicie serca, w tym migotanie przedsionków], idiopatycznym podzastawkowym zwężeniem aorty, kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory, ciężką chorobą serca (zwłaszcza ostrym zawałem mięśnia sercowego, chorobą niedokrwienną serca, zastoinową niewydolnością serca), okluzyjnymi chorobami naczyniowymi (zwłaszcza miażdżycą tętnic), nadciśnieniem tętniczym i tętniakiem.

Należy również zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów ze stwierdzonym lub podejrzanym wydłużeniem odstępu QTc (QTc > 450 milisekund u mężczyzn lub > 470 milisekund u kobiet), wrodzonym lub wywołanym przez produkty lecznicze. Pacjenci z rozpoznaniem powyższych chorób układu krążenia zostali wykluczeni z badań klinicznych nad produktem leczniczym Trimbow®. Z ograniczonych danych dotyczących pacjentów z astmą ze współistniejącymi chorobami układu krążenia lub czynnikami ryzyka wynika, że u tego typu pacjentów również istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak zakażenia grzybicze lub dysfonia.

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Jeśli planuje się znieczulenie za pomocą halogenowych środków znieczulających, należy upewnić się, że pacjent nie przyjmował produktu leczniczego Trimbrow® przez co najmniej 12 godzin przed rozpoczęciem znieczulenia, ze względu na ryzyko zaburzeń rytmu serca.

Należy ponadto zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z tyreotoksykozą, cukrzycą, guzem chromochłonnym i nieleczoną hipokaliemią.

#### Zapalenie płuc u pacjentów z POChP

U pacjentów z POChP otrzymujących wziewnie kortykosteroidy zaobserwowano zwiększenie częstości występowania zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji. Istnieją pewne dowody na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia płuc wraz ze zwiększaniem dawki steroidów, ale nie zostało to jednoznacznie wykazane we wszystkich badaniach.

Nie ma jednoznacznych dowodów klinicznych na różnice w obrębie grupy między produktami zawierającymi wziewne kortykosteroidy, dotyczące stopnia ryzyka występowania zapalenia płuc.

Lekarze powinni szczególnie wnikliwie obserwować pacjentów z POChP, czy nie rozwija się u nich zapalenie płuc, ponieważ kliniczne objawy takich zakażeń oraz zaostrzenia POChP często się nakładają. Do czynników ryzyka zapalenia płuc u pacjentów z POChP należą aktualne palenie tytoniu, starszy wiek, niski wskaźnik masy ciała (BMI) i ciężka postać POChP.

#### Ogólnoustrojowe działania kortykosteroidów

Działania ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas wziewnego przyjmowania każdego z kortykosteroidów, szczególnie przepisywanych w dużych dawkach do stosowania przez długi okres. Dawka dobową produktu leczniczego Trimbrow® odpowiada średniej dawce kortykosteroidu podawanego wziewnie; ponadto wystąpienie tych działań jest znacznie mniej prawdopodobne niż podczas doustnego przyjmowania kortykosteroidów. Możliwe działania ogólnoustrojowe obejmują: zespół Cushinga, objawy odpowiadające zespołowi Cushinga, zahamowanie czynności kory nadnerczy, opóźnienie wzrostu, zmniejszenie gęstości mineralnej kości i – rzadziej – szereg działań związanych z psychiką lub zachowaniem, w tym nadaktywność psychoruchowa, zaburzenia snu, lęk, depresja lub agresja (zwłaszcza u dzieci). Z tego względu ważne jest regularne badanie pacjenta i zmniejszenie dawki kortykosteroidu wziewnego do najmniejszej dawki, która zapewnia utrzymanie skutecznej kontroli astmy.

Produkt leczniczy Trimbrow® należy podawać ostrożnie pacjentom z aktywną lub nieaktywną gruźlicą płuc i u pacjentów z zakażeniami grzybiczymi i wirusowymi dróg oddechowych.

#### Hipokaliemia

Leczenie agonistą receptorów beta-2 może powodować potencjalnie ciężką hipokaliemię. Może się to przyczynić do wystąpienia działań niepożądanych dotyczących układu krążenia. Szczególną ostrożność zaleca się u pacjentów z ciężką chorobą, ponieważ działanie to może się nasilać pod wpływem

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



niedotlenienia. Hipokaliemia może się również nasilić wskutek jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych mogących powodować hipokaliemię, takich jak pochodne ksantyny, steroidy i leki moczopędne.

Zaleca się również zachowanie ostrożności, jeśli pacjenci stosują doraźnie kilka leków rozszerzających oskrzela. Zaleca się, by w takich sytuacjach kontrolować stężenie potasu w surowicy.

#### Hiperglikemia

Wdychanie formoterolu może powodować zwiększenie stężenia glukozy we krwi. Dlatego podczas leczenia pacjentów z cukrzycą należy kontrolować stężenie glukozy we krwi zgodnie z ustalonymi wytycznymi.

#### Działanie przeciwcholinergiczne

Należy zachować ostrożność podczas stosowania glikopironium u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania, rozrostem gruczołu krokowego lub zatrzymaniem moczu. Pacjentów należy poinformować o podmiotowych i przedmiotowych objawach ostrej jaskry z wąskim kątem przesączania oraz o konieczności niezwłocznego przerwania leczenia i skontaktowania się z lekarzem, jeśli jakiegokolwiek z tych objawów podmiotowych i przedmiotowych wystąpią.

Ponadto, z powodu działania przeciwcholinergicznego glikopironium nie zaleca się jednoczesnego długotrwałego podawania z innymi produktami leczniczymi zawierającymi substancje przeciwcholinergiczne.

#### Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w tym ze schyłkową chorobą nerek wymagającą dializy, zwłaszcza związanymi ze znacznym zmniejszeniem masy ciała, produkt leczniczy Trimbow® należy stosować tylko wtedy, gdy przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko. Należy kontrolować, czy u takich pacjentów nie występują działania niepożądane.

#### Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby produkt leczniczy Trimbow® należy stosować tylko wtedy, gdy przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko (patrz punkt 5.2). Należy kontrolować, czy u takich pacjentów nie występują działania niepożądane.

#### Zapobieganie zakażeniom jamy ustnej i gardła

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia drożdżycy jamy ustnej i gardła, pacjentom należy zalecić wypłukanie jamy ustnej i gardła wodą, bez jej połknięcia, lub umycie zębów szczoteczką po inhalacji zalecanej dawki.



Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



#### Zaburzenia widzenia

Zaburzenie widzenia może wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

#### Stopniowe zmniejszanie dawki

Lekarz powinien regularnie ponownie oceniać stan pacjentów, aby zapewnić, że stosowane u nich dawki beklometazonu/formoterolu/glikopironium pozostają optymalne i są zmieniane wyłącznie na podstawie zalecenia lekarza. Dawki należy zmniejszyć do najmniejszych dawek, które zapewniają utrzymanie skutecznej kontroli objawów astmy.

#### Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera 8,856 mg etanolu na rozpylenie, co jest równoważne 17,712 mg na dawkę składającą się z dwóch rozpyleń. Teoretycznie jest możliwe wystąpienie interakcji u szczególnie wrażliwych pacjentów przyjmujących disulfiram lub metronidazol.

### **Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Interakcje farmakokinetyczne

Ponieważ glikopironium jest eliminowane głównie przez nerki, możliwa jest interakcja z produktami leczniczymi wpływającymi na mechanizmy wydalania nerkowego. Skutkiem wpływu hamowania transportu kationów organicznych w nerkach (po podaniu cymetydyny jako doświadczonego inhibitora nośników OCT2 i MATE1) na podatność na wziewnie podawane glikopironium było, spowodowane jednoczesnym podawaniem cymetydyny, ograniczone zwiększenie całkowitego wpływu na organizm ( $AUC_{0-t}$ ) o 16% oraz niewielkie zmniejszenie klirensu nerkowego o 20%.

Metabolizm beklometazonu w mniejszym stopniu zależy od CYP3A niż w przypadku innych kortykosteroidów i interakcje są raczej mało prawdopodobne, jednak nie można wykluczyć wystąpienia działań ogólnoustrojowych po jednoczesnym stosowaniu silnie działających inhibitorów CYP3A (np. rytonawir, kobicystat). Z tego względu zaleca się ostrożność i właściwe monitorowanie podczas stosowania tych produktów leczniczych.

#### Interakcje farmakodynamiczne

##### *Związane z formoterolem*

U pacjentów stosujących formoterol wziewnie należy unikać podawania niekardioselektywnych leków beta-adrenolitycznych (w tym w postaci kropli do oczu). Jeśli z ważnych powodów są one podawane, działanie formoterolu zmniejszy się lub zaniknie.

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Podczas jednoczesnego stosowania z innymi lekami beta-adrenergicznymi może następować sumowanie się działania; należy więc zachować ostrożność podczas przepisywania formoterolu do stosowania jednocześnie z innymi lekami beta-adrenergicznymi.

Jednoczesne leczenie chinidyną, dyzopiramidem, prokainamidem, lekami przeciwhistaminowymi, inhibitorami monoaminooksydazy, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi lub fenotiazynami może wydłużyć odstęp QT i zwiększyć ryzyko komorowych zaburzeń rytmu serca. Ponadto L-dopa, L-tyroksyna, oksytocyna i alkohol mogą zaburzać tolerancję serca na leki beta-2-sympatykomimetyczne. Jednoczesne leczenie inhibitorami monoaminooksydazy lub produktami leczniczymi o podobnych właściwościach, takimi jak furazolidon i prokarbazyna, może wywołać nadciśnienie tętnicze.

Ryzyko zaburzeń rytmu serca zwiększa się u pacjentów poddawanych jednocześnie znieczuleniu za pomocą halogenowych węglowodorów.

Jednoczesne leczenie pochodnymi ksantyny, steroidami lub lekami moczopędnymi może nasilać działanie hipokaliemiczne agonistów receptorów beta-2. Hipokaliemia może zwiększyć skłonność do występowania zaburzeń rytmu serca u pacjentów leczonych glikozydami naparstnicy.

#### *Związane z glikopironium*

Nie badano jednoczesnego długotrwałego podawania produktu leczniczego Trimbow® z innymi produktami leczniczymi zawierającymi substancje przeciwcholinergiczne i dlatego takie stosowanie nie jest zalecane.

#### **Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Brak doświadczenia lub dowodów dotyczących kwestii bezpieczeństwa stosowania gazu nośnego norfluranu (HFA134a) w okresie ciąży lub laktacji u ludzi. Badania nad wpływem HFA134a na reprodukcję i rozwój zarodka i płodu u zwierząt nie wykazały jednak istotnych klinicznie działań niepożądanych.

#### **Ciąża**

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Trimbow® u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Wiadomo, że glikokortykosteroidy wywołują skutki we wczesnej fazie ciąży, natomiast beta-2-sympatykomimetyki, takie jak formoterol, mają działania tokolityczne. Dlatego, w celu zachowania ostrożności, zaleca się unikanie stosowania produktu Trimbow® w okresie ciąży i podczas porodu.

Produkt leczniczy Trimbow® należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści dla pacjentki przewyższają możliwe ryzyko dla płodu. Należy obserwować, czy u niemowląt i noworodków, których matki otrzymywały znaczące dawki, nie występują objawy hamowania czynności nadnerczy.

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



#### Karmienie piersią

Brak istotnych danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Trimbow® podczas karmienia piersią u ludzi.

Glikokortykosteroidy przenikają do mleka ludzkiego. Można założyć, że beklometazonu dipropionian i jego metabolity również przenikają do mleka ludzkiego.

Nie wiadomo, czy formoterol lub glikopironium (w tym ich metabolity) przenikają do mleka ludzkiego, ale wykryto je w mleku karmiących zwierząt. Leki przeciwcholinergiczne, takie jak glikopironium, mogą hamować laktację.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu Trimbow®, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

#### Płodność

Nie przeprowadzono swoistych badań nad produktem leczniczym Trimbow®, dotyczących bezpieczeństwa stosowania w odniesieniu do płodności u ludzi. Badania na zwierzętach wykazały zaburzenie płodności.

#### **Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Trimbow® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **Streszczenie oraz pełny EPAR dla produktu leczniczego Trimbow® [29]**

Dane dotyczące bezpieczeństwa złożonego produktu leczniczego zawierającego beklometazon dipropionianu/formoterolu fumaran dwuwodny/glikopironium pochodzące ze streszczenia EPAR listopada 2020 roku.

Działania niepożądane leku Trimbow® (mogące wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów) to: dysfonia (zmiany dźwięku głosu), drożdżycy jamy ustnej (zakażenie grzybicze jamy ustnej wywołane przez drożdże Candida), skurcze mięśni i suchość jamy ustnej. W przypadku astmy działania niepożądane występują zazwyczaj w ciągu pierwszych 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, a następnie stają się rzadsze.

Dane dotyczące bezpieczeństwa złożonego produktu leczniczego zawierającego beklometazon dipropionianu/formoterolu fumaran dwuwodny/glikopironium pochodzące z pełnego raportu EPAR z 18 maja 2017 roku dotyczące pacjentów z POChP.

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



W 5 badaniach przeprowadzonych z udziałem osób zdrowych lub osób z zaburzeniami czynności nerek, stosujących pojedyncze dawki BDP 400 µg i FF 24 µg (odpowiadające docelowej dawce dobowej obu leków w produkcie Trimbrow®) oraz dwukrotnie wyższą dawkę dobową glikopironium (100 µg) nie odnotowano nowych zdarzeń niepożądanych jak również wyraźnych zmian czasu ich trwania, częstości występowania czy nasilenia.

Zintegrowaną analizę bezpieczeństwa przeprowadzono z uwzględnieniem wyników randomizowanych badań klinicznych III fazy TRIPLE 5 i TRIPLE 6, przeprowadzonych w populacji pacjentów z POChP, niewystarczająco kontrolowanym pomimo przyjmowania terapii dwulekowej (ICS+LABA lub ICS+LAMA lub LABA+LAMA lub LAMA), stosujących złożony produkt leczniczy zawierający 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G (2 podania, 2x dobę) w porównaniu z:

- grupą kontrolną, leczoną złożonym produktem leczniczym zawierającym 100 µg BDP/6 µg FF (2 podania, 2x dobę) przez 52 tygodnie (badanie TRIPLE 5);
- grupami kontrolnymi leczonymi tiotropium 18 µg (1 podanie, 1x dobę) lub złożonym produktem leczniczym zawierającym 100 µg BDP/6 µg FF (2 podania, 2x dobę)+ tiotropium 18 µg (1 podanie, 1x dobę) przez 52 tygodnie (badanie TRIPLE 6).

W badaniu TRIPLE 5 średnia ekspozycja na terapię wynosiła 341,3 dni (zakres 6–395 dni) w grupie BDP/FF/G i 334,5 dni (3–409 dni) w grupie BDP/FF, natomiast w badaniu TRIPLE 6 średnia ekspozycja wynosiła 347,4 dni (zakres 3–402 dni) w grupie BDP/FF/G, 330,6 dni (1–403 dni) w grupie tiotropium i 349,6 dni (4–399 dni) w grupie FBDP/FF+tiotropium.

a) Najczęściej występujące zdarzenia i działania niepożądane

W badaniu TRIPLE 5 zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia (TEAE; ang. *Treatment-emergent adverse events*) wystąpiły u 368/927 (53,6%) pacjentów z dozę + grupy BDP/FF/G i 379/928 (55,7%) pacjentów z grupy kontrolnej, leczonej BDP/FF. U  $\geq$  2% pacjentów w obu leczonych grupach wystąpiły: zaostrzenie POChP, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zapalenie płuc, nadciśnienie, ból głowy i wirusowe zakażenie dróg oddechowych. Większość TEAE cechowała się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem i ustąpiła pod koniec badania.

Ogólnie częstość występowania działań niepożądanych w obu grupach w badaniu TRIPLE 5 była bardzo niska. Odnotowano 31 działań niepożądanych, które wystąpiły u 26 (3,8%) pacjentów z grupy BDP/FF/G i 15 działań niepożądanych u 14 (2,1%) pacjentów z grupy BDP/FF. Jedynymi działaniami niepożdanymi związanymi z leczeniem, które odnotowano u > 2 pacjentów w obu grupach, były kandydoza jamy ustnej, skurcze mięśni i suchość w jamie ustnej.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe występowały z podobną częstością w obu grupach.

W badaniu TRIPLE 6, TEAE wystąpiły u 594/1422 (55,2%) pacjentów z grupy BDP/FF/G, 622/1514 (57,8%) pacjentów z grupy leczonej tiotropium i 309/740 (57,5%) chorych z grupy BDP/FF+tiotropium. U  $\geq 2\%$  pacjentów w którejkolwiek z leczonych grup wystąpiły: zaostrzenie POChP, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, bóle głowy, duszność, zapalenie płuc, kaszel i wirusowe zakażenie dróg oddechowych. Większość TEAE miała łagodne lub umiarkowane nasilenie i ustąpiła pod koniec badania. Ogólnie, częstość występowania działań niepożądanych we wszystkich trzech grupach była niska. Zaraportowano wystąpienie 24 działania niepożądane związanych z zastosowanym leczeniem u 25 (2,3%) pacjentów z grupy BDP/FF/G, 43 działania niepożądane u 33 (3,1%) pacjentów z grupy tiotropium i 38 działań niepożądanych u 27 (5,0%) chorych z grupy BDP/FF+tiotropium. Uzyskane wyniki wskazują na niewielki trend na korzyść grupy badanej (stosującej BDP/FF/G) przy czym odsetek działań niepożądanych jest bardzo niski i nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków. Działania niepożądane zgłaszane przez  $>2$  pacjentów w dowolnej leczonej grupie to suchość w ustach, skurcze mięśni, dysfonia, ból głowy i kandydoza jamy ustnej. Wszystkie działania niepożądane miały łagodne lub umiarkowane nasilenie i większość ustąpiła do końca badania.

b) Inne istotne zdarzenia niepożądane

W poniższej tabeli przedstawiono częstości występowania poszczególnych istotnych zdarzeń niepożądanych w badaniach TRIPLE 5 i TRIPLE 6.

**Tabela 88. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem komparatorów, w populacji pacjentów z POChP w badaniach TRIPLE 5 i TRIPLE 6 – odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w trakcie leczenia (TEAE) [29].**

Zdarzenia niepożądane (TEAE)	Badanie TRIPLE-5, n (%)		Badanie TRIPLE-6, n (%)		
	Grupa badana BDP/FF/G	Grupa kontrolna BDP/FF	Grupa badana BDP/FF/G	Grupa kontrolna I tiotropium	Grupa kontrolna II BDP/FF+tiotropium
Zapalenie płuc	23 (3,3%)	18 (2,6%)	28 (2,6%)	19 (1,8%)	12 (2,2%)
Ciężkie zapalenie płuc	15 (2,2%)	7 (1,0%)	21 (1,9%)	14 (1,3%)	9 (1,7%)
Zapalenie płuc związane z zastosowanym leczeniem	0%	0%	0%	0%	0%
Zapalenie płuc prowadzące do przerwania terapii	1 (0,1%)	1 (0,1%)	1 (0,1%)	4 (0,4%)	1 (0,2%)
Zapalenie płuc prowadzące do zgonu	0%	0%	1 (0,1%)	4 (0,4%)	1 (0,2%)
Infekcje dolnych dróg oddechowych inne niż zapalenie płuc	16 (2,3%)	10 (1,5%)	15 (1,4%)	15 (1,4%)	13 (2,4%)
Kandydoza	2,3%	0,7%	<1%	<1%	<1%

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Zdarzenia niepożądane (TEAE)	Badanie TRIPLE-5, n (%)		Badanie TRIPLE-6, n (%)		
	Grupa badana BDP/FF/G	Grupa kontrolna BDP/FF	Grupa badana BDP/FF/G	Grupa kontrolna I tiotropium	Grupa kontrolna II BDP/FF+tiotropium
<b>Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE) ogółem</b>	15 (2,2%)	15 (2,2%)	20 (1,9%)	23 (2,1%)	7 (1,3%)
<b>Niewydolność serca</b>	6 (0,9%)	3 (0,4%)	bd	8 (0,7%)	2 (0,4%)
<b>Ostry zawał serca</b>	1 (0,1%)	6 (0,9%)	bd	bd	bd
<b>Udar</b>	bd	bd	9 (0,8%)	bd	2 (0,4%)
<b>Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych</b>	bd	bd	8 (0,7%)	6 (0,6%)	2 (0,4%)
<b>MACE zakończone zgonem ogółem</b>	bd	bd	10	12	2
<b>Jakiegokolwiek inne istotne zdarzenia sercowo-naczyniowe</b>	11,5%	11,2%	9,7%	10,1%	10,4%
<b>Wydłużenie odstępu QT</b>	2	1	0	2	0
<b>Skurczowe ciśnienie krwi 10 min po podaniu leku</b>	Minimalne zmiany, podobne w obu grupach		Minimalne zmiany, podobne w obu grupach		
<b>Rozkurczowe ciśnienie krwi 10 min po podaniu leku</b>					
<b>Ciężkie nadciśnienie</b>	bd	bd	1 (0,1%) <sup>^</sup>	bd	bd
<b>Kryzys nadciśnieniowy</b>	bd	bd	2 (0,2%) <sup>^</sup>	bd	bd
<b>Drżenie</b>	0	1	0	1	1
<b>Skurcze mięśni</b>	1,2%	0,6%	<1%, niższy odsetek pacjentów doświadczył skurczy mięśni w grupie leczonej jedynie tiotropium		
<b>Zatrzymanie moczu i powiązane zdarzenia</b>	<1%		1	0	0
<b>Zdarzenia oczne</b>	<1%, niższy odsetek pacjentów doświadczył zdarzeń ocznych w grupie leczonej BDP/FF/G		<1%, niższy odsetek pacjentów doświadczył zdarzeń ocznych w grupie leczonej BDP/FF/G niż w pozostałych grupach		
<b>Suchość w ustach</b>	<1% pacjentów w grupie BDP/FF/G, bez znacznych różnic pomiędzy grupami				
<b>Zaparcia</b>	<1% pacjentów, podobny odsetek pacjentów w poszczególnych grupach doświadczył zaparcia				

MACE (ang. *major adverse cardiovascular events*) – poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe; <sup>^</sup>zdarzenia o umiarkowanym nasileniu, które ustąpiły do zakończenia badania.

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



**Tabela 89. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem komparatorów, w populacji pacjentów z POChP w badaniach TRIPLE 5 i TRIPLE 6 – częstość zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) w przeliczeniu na 1000 pacjentów-lat [29].**

Zdarzenia niepożądane (TEAE) - częstość występowania w przeliczeniu na 1000 pacjentów-lat	Badanie TRIPLE-5		Badanie TRIPLE-6, n (%)		
	Grupa badana BDP/FF/G	Grupa kontrolna BDP/FF	Grupa badana BDP/FF/G	Grupa kontrolna I tiotropium	Grupa kontrolna II BDP/FF+tiotropium
Zapalenie płuc	38,9	28,8	29,2	20,5	25,2
Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE) ogółem	24,9	25,6	19,5	23,5	13,6
Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE) ogółem u pacjentów używających spejser*	85,1	41,7	20,6	31,6	0
Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE) ogółem u pacjentów nie używających spejser	14,7	21,8	bd	bd	bd

\*ogółem pacjenci ci byli starsi, mieli więcej chorób współistniejących i poważniejszy przebieg choroby, w porównaniu z pacjentów nieużywających spacer.

c) Ciężkie zdarzenie niepożądane i zgony

W poniższej tabeli przedstawiono częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych i zgonów w badaniach TRIPLE 5 i TRIPLE 6, które były ogólnie porównywalne pomiędzy grupami badanymi a kontrolnymi.

**Tabela 90. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem komparatorów, w populacji pacjentów z POChP w badaniach TRIPLE 5 i TRIPLE 6 – pacjenci z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi oraz zgony [29].**

Zdarzenia niepożądane (TEAE)	Badanie TRIPLE-5, n (%)		Badanie TRIPLE-6, n (%)		
	Grupa badana BDP/FF/G	Grupa kontrolna BDP/FF	Grupa badana BDP/FF/G	Grupa kontrolna I tiotropium	Grupa kontrolna II BDP/FF+tiotropium
TEAE prowadzące do zgonu	15 (2,2%)	17 (2,4%)	20 (1,9%)	29 (2,7%)	8 (1,5%)
Najczęstsze TEAE prowadzące do zgonu – schorzenia kardiologiczne	5 (0,7%)	7 (1,0%)	8 (0,7%)	14 (1,3%)	2 (0,4%)
Najczęstsze TEAE prowadzące do zgonu – zaostrzenie POChP	2 (0,3%)	4 (0,6%)	5 (0,5%)	4 (0,4%)	1 (0,2%)
Ciężkie TEAE	106 (15,4%)	123 (18,1%)	140 (13,0%)	164 (15,2%)	68 (12,7%)
Ciężkie TEAE – migotanie	1 (0,1%)	0	bd	bd	bd

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Zdarzenia niepożądane (TEAE)	Badanie TRIPLE-5, n (%)		Badanie TRIPLE-6, n (%)		
	Grupa badana BDP/FF/G	Grupa kontrolna BDP/FF	Grupa badana BDP/FF/G	Grupa kontrolna I tiotropium	Grupa kontrolna II BDP/FF+tiotropium
<b>przedsionków</b>					
<b>Ciężkie TEAE – dusznica bolesna</b>	bd	bd	0	1 (0,1%)	0

d) Wyniki badań laboratoryjnych

U większości pacjentów nie wykazano klinicznie istotnych zmian w wartościach parametrów hematologicznych i biochemicznych.

e) Bezpieczeństwo w specyficznych populacjach

W ramach raportu przedstawiono wyniki analizy zbiorczej danych z zakresu bezpieczeństwa z badań TRIPLE 5 i TRIPLE 6, w subpopulacjach pacjentów z POChP wyodrębnionych ze względu na wiek.

**Tabela 91. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium w populacji pacjentów z POChP – analiza zbiorcza wyników badania TRIPLE 5 i TRIPLE 6, w zależności od wieku chorych [29].**

TEAE	Wiek <65 lat, N=984, n (%)	Wiek 65-74 lata, N=601, n (%)	Wiek 75-84 lata, N=176, n (%)	Wiek ≥85 lat, N=3, n (%)
<b>TEAE ogółem</b>	523 (53,2%)	338 (56,2%)	100 (56,8%)	1 (33,3%)
<b>Ciężkie TEAE ogółem, w tym:</b>	122 (12,4%)	100 (16,6%)	24 (13,6%)	0 (0%)
- TEAE prowadzące do zgonu	17 (1,7%)	16 (2,7%)	2 (1,1%)	0 (0%)
- TEAE prowadzące do hospitalizacji/przedłużeni a hospitalizacji	113 (11,5%)	91 (15,1%)	23 (13,1%)	0 (0%)
- TEAE zagrażające życiu	9 (0,9%)	8 (1,3%)	3 (1,7%)	0 (0%)
- TEAE prowadzące do niepełnosprawności/niezdolności do pracy	0 (0,2%)	6 (1,0%)	1 (0,6%)	0 (0%)
- inne medycznie istotne TEAE	14 (1,4%)	18 (3,0%)	4 (2,3%)	0 (0%)
<b>Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania</b>	26 (2,6%)	36 (6,0%)	6 (3,4%)	0 (0%)
<b>Zaburzenia psychiatryczne</b>	8 (0,8%)	6 (1,0%)	3 (1,7%)	0 (0%)
<b>Zaburzenia ze strony układu nerwowego</b>	46 (4,7%)	40 (6,7%)	14 (8,0%)	0 (0%)
<b>Wypadki i zranienia</b>	16 (1,6%)	17 (2,8%)	2 (1,1%)	0 (0%)
<b>Zaburzenia kardiologiczne</b>	51 (5,2%)	47 (7,8%)	10 (5,7%)	0 (0%)



Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



TEAE	Wiek <65 lat, N=984, n (%)	Wiek 65-74 lata, N=601, n (%)	Wiek 75-84 lata, N=176, n (%)	Wiek ≥85 lat, N=3, n (%)
Zaburzenia naczyniowe	40 (4,1%)	37 (6,2%)	6 (3,4%)	0 (0%)
Zaburzenia mózgowo-naczyniowe	5 (0,5%)	3 (2,2%)	1 (0,6%)	0 (0%)
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	179 (18,2%)	114 (19,0%)	23 (13,1%)	1 (33,3%)
Zespół antycholinergiczny	16 (1,6%)	15 (2,5%)	5 (2,8%)	0 (0%)
Obniżenie jakości życia (PT)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Obniżenie jakości życia (wybór PT)	26 (2,6%)	22 (3,7%)	7 (4,0%)	0 (0%)
Suma: hipotonii ortostaticznej, upadków, omdleń, omdleń, zawrotów głowy, ataksji, złamań	20 (2,0%)	25 (4,2%)	1 (0,6%)	0 (0%)
Zapalenie płuc	27 (2,7%)	20 (3,3%)	4 (2,3%)	0 (0%)

Nie wykazano wyraźnie zwiększonego ryzyka związanego z wiekiem dla wystąpienia któregokolwiek z TEAE, z wyjątkiem nieznacznie większej częstości występowania zaburzeń układu nerwowego u starszych pacjentów. Jednak większość tych wydarzeń stanowiły bóle głowy. Wyłączając bóle głowy z analizy, nie stwierdzono wyraźnego związku występowania zaburzeń układu nerwowego w zależności od starszego wieku (wiek <65 lat: 1,7%, 65-74: 4,2%, 75-84: 2,8%, 85+: brak zdarzeń).

f) Immunologiczne zdarzenie niepożądane

Częstość występowania zdarzeń dla punktów końcowych związanych z nadwrażliwością była porównywalna w badaniach pierwotnych pomiędzy grupami.

g) Interakcje z innymi lekami

W badaniu TRIPLE 12 nie wykazano klinicznie istotnych zmian farmakokinetyki, w przypadku interakcji pomiędzy glikopironium 25 µg a cymetydyną.

h) Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych

Ogólnie odsetek pacjentów, którzy przerwali terapię z powodu zdarzeń niepożądanych był relatywnie niski, i porównywalny pomiędzy grupami badanymi a kontrolnymi.

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



**Tabela 92. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem komparatorów, w populacji pacjentów z POChP w badaniach TRIPLE 5 i TRIPLE 6 – pacjenci, którzy przerwali terapię z powodu zdarzeń niepożądanych [29].**

Zdarzenia niepożądane (TEAE)	Badanie TRIPLE-5, n (%)		Badanie TRIPLE-6, n (%)		
	Grupa badana BDP/FF/G	Grupa kontrolna BDP/FF	Grupa badana BDP/FF/G	Grupa kontrolna I tiotropium	Grupa kontrolna II BDP/FF+tiotropium
Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych ogółem	35 (5,1%)	33 (4,9%)	33 (3,1%)	62 (5,8%)	15 (2,8%)
Przerwanie terapii z powodu zaostrzenia POChP	5 (0,7%)	8 (1,2%)	bd	bd	bd
Przerwanie terapii z powodu nowotworu złośliwego	4 (0,6%)	1 (0,1%)	bd	bd	bd

i) Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa w niniejszym raporcie jest trudna ze względu na charakter badanej populacji, której ogólny stan zdrowia był słaby; pacjenci byli w podeszłym wieku, z zaawansowaną chorobą płuc, często mieli inne istotne problemy zdrowotne i prawdopodobnie społeczne.

Większość raportowanych TEAE w badaniach TRIPLE 5 i TRIPLE 6 cechowała się łagodnym lub umiarkowanym stopniem nasilenia i występowała z podobną częstością w grupach badanych, stosujących produkt złożony BDP/FF/G oraz w grupach kontrolnych leczonych BDP/FF, tiotropium czy BDP/FF+tiotropium. Do najczęstszych przyczyn zgonów należały zaburzenia sercowo-naczyniowe i zaostrzenia POChP, a więc zdarzenia, których można się spodziewać w przypadku pacjentów z bardzo poważną POChP.

Na podstawie przedstawionych danych można wnioskować, że nie ma szczególnych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa, które sugerowałyby addytywny efekt FF i GB, podawanych łącznie. Działania niepożądane obserwowane w przypadku stosowania produktu złożonego BDP/FF/G są typowe dla leków z grupy ICS, LAMA i LABA.

[Dane dotyczące bezpieczeństwa złożonego produktu leczniczego zawierającego beklometazon dipropionianu/formoterolu fumaran dwuwodny/glikopironium pochodzące z pełnego raportu EPAR z 13 grudnia 2018 roku](#)

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono z uwzględnieniem wyników randomizowanych badań klinicznych TRIPLE 8 i TRIPLE 7, przeprowadzonych w populacji pacjentów z POChP, niewystarczająco kontrolowanym pomimo przyjmowania terapii dwulekowej (ICS+LABA lub ICS+LAMA lub LABA+LAMA lub LAMA), stosujących złożony produkt leczniczy zawierający 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G (2 podania, 2x dobę) w porównaniu z:

- grupą kontrolną, leczoną złożonym produktem leczniczym zawierającym indakaterol/G (1 podanie, 1x dobę) przez 52 tygodnie (badanie TRIPLE 8);
- grupą kontrolną leczoną produktem złożonym indakaterol/wilanterol (1 podanie 2 x dobę) +tiotropium (1 podanie, 1x dobę) przez 26 tygodni (badanie TRIPLE 7).

Badanie TRIPLE 8 uznano za bardziej wiarygodne od badania TRIPLE 7, z uwagi na dwukrotnie dłuższy okres leczenia (52 tyg. vs 26 tyg.) oraz zastosowanie podwójnego zaślepienia. Dodatkowo, w przypadku zdarzeń niepożądanych co najmniej możliwie związanych z zastosowanym leczeniem przeprowadzono zintegrowaną analizę wyników z zakresu bezpieczeństwa z badań TRIPLE 5, TRIPLE 6, TRIPLE 7 i TRIPLE 8.

W badaniu TRIPLE 8 mediana czasu trwania leczenia wynosiła 365 dni w grupie stosującej BDP/FF/G (średnio: 342,4 dni) i 365 dni (średnia: 335,2 dni) w grupie leczonej indakaterolem/G; odpowiednio 88,7% i 85,4% chorych w obu grupach stosowało przydzielone terapie przez co najmniej 48 tygodni.

W badaniu TRIPLE 7 średni czas ekspozycji wynosił 178,3 dnia w grupie leczonej BDP/FF/G i 179,3 dni w grupie stosującej propionian flutykazonu/wilanterol+tiotropium; większość pacjentów ukończyła badanie zgodnie z protokołem; ogółem <6% chorych przerwało udział w badaniu.

a) Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)

Ogólna częstość występowania zdarzeń i działań niepożądanych była porównywalna pomiędzy grupami badanymi, stosującymi produkt złożony z BDP/FF/G a grupami kontrolnymi leczonymi w badaniu TRIPLE-7 flutykazonem/wilanterolem+tiotropium oraz indakaterolem/G w badaniu TRIPLE-8. Odsetek pacjentów ze zdarzeniami czy działaniami niepożdanymi był jednakże liczbowo niższy w badaniu TRIPLE-7 niż w TRIPLE-8, najprawdopodobniej ze względu na dwukrotnie krótszy okres leczenia/obserwacji.

**Tabela 93. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem komparatorów, w populacji pacjentów z POChP w badaniach TRIPLE 7 i TRIPLE 8 – odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożdanymi zaistniałymi w trakcie leczenia (TEAE) i działaniami niepożdanymi [29].**

Zdarzenia niepożądane (TEAE)	Badanie TRIPLE-7, n (%)		Badanie TRIPLE-8, n (%)	
	Grupa badana BDP/FF/G	Grupa kontrolna propionian flutykazonu/wilanterol+tiotropium	Grupa badana BDP/FF/G, N=764	Grupa kontrolna I indakaterol/G, N=768
<b>TEAE</b>	255 (44,1%)	246 (42,5%)	490 (64,1%)	516 (67,2%)
<b>Ciężkie TEAE</b>	39 (6,7%)	56 (9,7%)	117 (15,3%)	130 (16,9%)

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Zdarzenia niepożądane (TEAE)	Badanie TRIPLE-7, n (%)		Badanie TRIPLE-8, n (%)	
	Grupa badana BDP/FF/G	Grupa kontrolna propionian flutykazonu/wilant erol+tiotropium	Grupa badana BDP/FF/G, N=764	Grupa kontrolna I indakaterol/G, N=768
Nieciężkie TEAE	bd	bd	453 (59,3%)	471 (61,3%)
Działania niepożądane	18 (3,1%)	22 (3,8%)	43 (5,6%)	37 (4,8%)
Ciężkie działania niepożądane	0%	0%	1 (0,1%)	1 (0,1%)
Poważne TEAE	26 (4,5%)	32 (5,5%)	86 (11,3%)	87 (11,3%)
TEAE prowadzące do przerwania udziału w badaniu	11 (1,9%)	13 (2,2%)	37 (4,8%)	47 (6,1%)
TEAE prowadzące do zgonu	3 (0,5%)	5 (0,9%)	16 (2,1%)	21 (2,7%)

Żaden ze zgonów w badaniu TRIPLE-8 nie został uznany za związany z zastosowanym leczeniem.

b) Najczęściej notowane TEAE i działania niepożądane

W poniższej tabeli przedstawiono TEAE notowane z częstością wynoszącą  $\geq 1\%$  w którejkolwiek z grup w badaniu TRIPLE-8 oraz TEAE występujące w badaniu TRIPLE-7.

**Tabela 94. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem komparatorów, w populacji pacjentów z POChP w badaniach TRIPLE 7 i TRIPLE 8 – odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w trakcie leczenia (TEAE) i działaniami niepożądanymi [29].**

Zdarzenia niepożądane (TEAE)	Badanie TRIPLE-7, n (%)		Badanie TRIPLE-8, n (%)	
	Grupa badana BDP/FF/G	Grupa kontrolna propionian flutykazonu/wilant erol+tiotropium	Grupa badana BDP/FF/G, N=764	Grupa kontrolna I indakaterol/G, N=768
Zaostrzenie POChP	21,1%	18,7%	273 (35,%)	288 (37,5%)
Zapalenie jamy nosowej i gardła	Inne częste TEAE (zgłaszane u $\geq 2\%$ pacjentów) to: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, ból głowy, zapalenie płuc (odoskrzelowe zapalenie płuc, płatowe zapalenie płuc, zapalenie płuc i gronkowcowe zapalenie płuc), infekcja wirusowa dróg oddechowych, duszność i kandydoza jamy ustnej.  Większość tych TEAE miała łagodne lub umiarkowane nasilenie i ustąpiła pod koniec badania		43 (5,6%)	37 (4,8%)
Ból głowy			44 (5,8%)	35 (4,6%)
Zapalenie płuc			28 (3,7%)*^	27 (3,55)*#
Ból pleców			21 (2,7%)	23 (3,0%)
Duszność			21 (2,7%)	21 (2,7%)
Nadciśnienie			15 (2,0%)	22 (2,9%)

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Zdarzenia niepożądane (TEAE)	Badanie TRIPLE-7, n (%)		Badanie TRIPLE-8, n (%)	
	Grupa badana BDP/FF/G	Grupa kontrolna propionian flutykazonu/wilanterol+tiotropium	Grupa badana BDP/FF/G, N=764	Grupa kontrolna I indakaterol/G, N=768
Kaszel			13 (1,7%)	21 (2,7%)
Infekcja górnych dróg oddechowych			11 (1,4%)	11 (1,4%)
Ból stawów			10 (1,3%)	11 (1,4%)
Katar			7 (0,9%)	13 (1,7%)
Infekcja wirusowa			12 (1,6%)	7 (0,9%)
Kandydoza jamy ustnej			13 (1,7%)	5 (0,7%)
Wirusowa infekcja dróg oddechowych			9 (1,2%)	9 (1,2%)
Ból zęba			5 (0,7%)	13 (1,7%)
Niewydolność serca			9 (1,2%)	7 (0,9%)
Cukrzyca			6 (0,8%)	10 (1,3%)
Biegunka			8 (1,0%)	8 (1,0%)
Migotanie przedsionków			5 (0,7%)	10 (1,3%)
Zapalenie oskrzeli			9 (1,2%)	6 (0,8%)
Grypa			8 (1,0%)	6 (0,8%)
Wzdęcia brzucha			8 (1,0%)	5 (0,7%)
Ból kończyn			1 (0,1%)	10 (1,3%)

\*w tym odoskrzelowe zapalenie płuc, śródmiąższowa choroba płuc, płatowe zapalenie płuc, zapalenie płuc, bakteryjne zapalenie płuc, paciorkowcowe zapalenie płuc, wirusowe zapalenie płuc, gruźlica płuc; ^u jednego pacjenta odnotowano dwukrotnie zapalenie płuc; #u jednego pacjenta podejrzewano gruźlicę płuc podczas leczenia indakaterolem/glikopironium, ale diagnoza ta nie została potwierdzona, w związku z czym pacjenta nie uwzględniono w całkowitej liczbie przypadków zapalenia płuc.

W raporcie przeprowadzono również zintegrowaną analizę działań niepożądanych występujących w grupie leczonej BDP/FF/G w badaniach: TRIPLE-5, TRIPLE-6, TRIPLE-7 i TRIPLE-8. Jedynymi działaniami niepożądanymi odnotowanymi w czasie terapii analizowaną interwencją u  $\geq 1\%$  pacjentów były infekcje i zakażenia pasożytnicze.

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



**Tabela 95. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium, w populacji pacjentów z POChP – spulowana analiza działań niepożądanych z badań TRIPLE-5, TRIPLE-6, TRIPLE 7 i TRIPLE 8 [29].**

Działania niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów	BDP/FF/G (dobowa dawka 400/24/50 µg), N=3106, n (%)
<b>Pacjenci z co najmniej jednym działaniem niepożądanym</b>	37 (1,2%)
<b>Infekcje i zakażenia pasożytnicze</b>	37 (1,2%)
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>	19 (0,6%)
<b>Zaburzenia ze strony układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	17 (0,5%)
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	14 (0,5%)
<b>Zaburzenia kardiologiczne</b>	7 (0,2%)
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	6 (0,2%)
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	6 (0,2%)
<b>Zaburzenia ze strony układu nerwowego</b>	5 (0,2%)
<b>Nieprawidłowości w badaniach</b>	4 (0,1%)
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	3 (0,1%)
<b>Zaburzenia psychiatryczne</b>	2 (0,1%)
<b>Zaburzenia ze strony nerek i dróg moczowych</b>	2 (0,1%)
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	1 (0,0%)
<b>Zaburzenia ze strony układu immunologicznego</b>	1 (0,0%)
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	1 (0,0%)

c) Ciężkie zdarzenia niepożądane/zgony/inne istotne zdarzenia niepożądane

TEAE najczęściej prowadzące do zgonu w badaniu TRIPLE-8 należały do kategorii „zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania” oraz „zaburzeń kardiologicznych”, i notowane były z nieznacznie niższą częstością w grupie leczonej analizowaną interwencją (BDP/FF/G) niż w grupie kontrolnej. W badaniu TRIPLE-7 jedynym TEAE, które było przyczyną zgonu u  $\geq 2$  pacjentów z grupy leczonej flutyzonem/wilanterolem+tiotropium było zaostrzenie POChP. Żaden ze zgonów nie został uznany za związany z zastosowanym leczeniem zarówno w badaniu TRIPLE-7 jak i TRIPLE-8.

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



**Tabela 96. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem komparatorów, w populacji pacjentów z POChP w badaniach TRIPLE 7 i TRIPLE 8 – odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi prowadzącym do zgonu [29].**

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	Badanie TRIPLE-7, n (%)		Badanie TRIPLE-8, n (%)	
	Grupa badana BDP/FF/G	Grupa kontrolna propionian flutykazonu/wilanterol+tiotropium	Grupa badana BDP/FF/G, N=764	Grupa kontrolna I indakaterol/G, N=768
Pacjenci z co najmniej jednym TEAE prowadzącym do zgonu	3 (0,5%)	5 (0,9%)	16 (2,1%)	21 (2,7%)
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania prowadzące do zgonu	bd	bd	3 (0,4%)	8 (1,0%)
- zaburzenia kardiologiczne prowadzące do zgonu	bd	bd	2 (0,3%)	8 (1,0%)
- zaburzenia ze strony układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia prowadzące do zgonu	bd	bd	4 (0,5%)	4 (0,5%)
- infekcje i zakażenia pasożytnicze prowadzące do zgonu	bd	bd	2 (0,3%)	2 (0,3%)
- nowotwory łagodne, złośliwe lub nieokreślone (w tym cysty i polipy) prowadzące do zgonu	bd	bd	4 (0,5%)	0%
- zranienia, zatrucia lub komplikacje związane z zabiegami prowadzące do zgonu	bd	bd	2 (0,3%)	1 (0,1%)
- zaburzenia układu nerwowego prowadzące do zgonu	bd	bd	1 (0,1%)	1 (0,1%)
- zaburzenia naczyniowe prowadzące do zgonu	bd	bd	1 (0,1%)	0%

W poniższej tabeli przedstawiono ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE), które odnotowano u  $\geq 2$  pacjentów w którejkolwiek z grup w badaniu TRIPLE-8.

**Tabela 97. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem komparatorów, w populacji pacjentów z POChP w badaniu TRIPLE 8 – odsetek pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w trakcie leczenia [29].**

Ciężkie zdarzenia niepożądane (TEAE)	Badanie TRIPLE-8, n (%)	
	Grupa badana BDP/FF/G, N=764	Grupa kontrolna I indakaterol/G, N=768
Zaostrzenie POChP	61 (8,0)	69 (9,0%)
Zapalenie płuc	18 (2,4%)	17 (2,2%)

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ciężkie zdarzenia niepożądane (TEAE)	Badanie TRIPLE-8, n (%)	
	Grupa badana BDP/FF/G, N=764	Grupa kontrolna I indakaterol/G, N=768
Ostry zawał mięśnia sercowego	0	5 (0,7%)
Migotanie przedsionków	0	5 (0,7%)
Zgon	2 (0,3%)	3 (0,4%)
Nowotwór złośliwy płuc	4 (0,5%)	1 (0,1%)
Niewydolność sercowo-płucna	2 (0,3%)	2 (0,3%)
Zatorowość płucna	2 (0,3%)	2 (0,3%)
Zawał mięśnia sercowego	1 (0,1%)	3 (0,4%)
Niewydolność oddechowa	1 (0,1%)	3 (0,4%)
Trzepotanie przedsionków	0	3 (0,4%)
Nagła śmierć sercowa	0	3 (0,4%)
Rozstrzeń oskrzeli	1 (0,1%)	2 (0,3%)
Gruźlica płuc	1 (0,1%)	2 (0,3%)
Nagły zgon	1 (0,1%)	2 (0,3%)
Ostra niewydolność oddechowa	2 (0,3%)	0
Rak pęcherza moczowego z komórek przejściowych	2 (0,3%)	0
Niedokrwienie mózgu	2 (0,3%)	0
Odwarstwienie siatkówki	2 (0,3%)	0
Niewydolność nerek	0	2 (0,3%)

W badaniu TRIPLE-8 po jednym ciężkim TEAE w grupie badanej i kontrolnej zostało uznanych za związane z zastosowanym leczeniem.

W badaniu TRIPLE-7 ciężkie TEAE odnotowano u 39 (6,7%) chorych w grupie leczonej BDP/FF/G i 56 (9,7%) osób leczonych propionian flutykazonem/wilanterolem+tiotropium. Do ciężkich TEAE raportowanych u  $\geq 2$  pacjentów należały: zaostrzenia POChP, zapalenie płuc i niewydolność oddechowa.

Częstości występowania innych, istotnych TEAE w badaniach TRIPLE-7 i TRIPLE-8 przedstawiono w poniższej tabeli.



Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



**Tabela 98. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem komparatorów, w populacji pacjentów z POChP w badaniach TRIPLE 7 i TRIPLE 8 – odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w trakcie leczenia (TEAE) [29].**

Zdarzenia niepożądane (TEAE)	Badanie TRIPLE-7, n (%)		Badanie TRIPLE-8, n (%)	
	Grupa badana BDP/FF/G	Grupa kontrolna propionian flutykazonu/wilanterol+tiotropium	Grupa badana BDP/FF/G, N=764	Grupa kontrolna I indakaterol/G, N=768
Zapalenie płuc	11 (1,9%)	15 (2,6%)	28 (3,7%)	27 (3,5%)
Ciężkie zapalenie płuc	8 (1,4%)	11 (1,9%)	18 (2,4%)	17 (2,2%)
Zapalenie płuc prowadzące do przerwania terapii	0	1 (0,2%)	3 (0,4%)	1 (0,1%)
Zapalenie płuc prowadzące do zgonu	0	1 (0,2%)	2 (0,3%)	1 (0,1%)
Zaburzenia naczyniowe	bd	bd	452 (59,2%)	480 (62,5%)
-nadciśnienie	bd	bd	54,6%	57,8%
Jakiegokolwiek zdarzenie sercowo-naczyniowe	bd	bd	11,0%	12,5%
- niewydolność serca	bd	bd	19	18
- arytmia	bd	bd	20	24

Większość przypadków zapalenia płuc w badaniach TRIPLE-7 i TRIPLE-8 cechowała się umiarkowanym stopniem nasilenia i ustępowała przed zakończeniem badania. Żadne z ciężkich zapaleń płuc nie zostało ocenione jako związane z zastosowanym leczeniem.

W grupie leczonej BDP/FF/G żadne ze zdarzeń sercowo-naczyniowych (niewydolności serca, arytmii), nie zostało ocenione jako związane z zastosowaną terapią.

**Tabela 99. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem komparatorów, w populacji pacjentów z POChP w badaniach TRIPLE 7 i TRIPLE 8 – częstość zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) w przeliczeniu na 1000 pacjentów-lat [29].**

Zdarzenia niepożądane (TEAE) - częstość występowania w przeliczeniu na 1000 pacjentów-lat	Badanie TRIPLE-7, n (%)		Badanie TRIPLE-8, n (%)	
	Grupa badana BDP/FF/G	Grupa kontrolna propionian flutykazonu/wilanterol+tiotropium	Grupa badana BDP/FF/G, N=764	Grupa kontrolna I indakaterol/G, N=768
Zapalenie płuc	44,2	50,6	44,556	40,997

d) Wyniki badań laboratoryjnych

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ogólnie zmiany wszystkich parametrów hematologicznych i biochemicznych po 26 i 52 tygodniach terapii w badaniu TRIPLE-8 były minimalne, względem wartości wyjściowych. Nie odnotowano także znaczących zmian pomiędzy grupą leczoną BDP/FF/G a grupą stosującą indakaterol/G. U 2 pacjentów w grupie leczonej BDP/FF/G odnotowano klinicznie istotne nieprawidłowości parametrów hematologicznych związane z ciężkimi TEAE, a u dwóch kolejnych nieprawidłowości parametrów biochemicznych związane z ciężkimi TEAE. Niemniej jednak, żadne z powyższych ciężkich TEAE nie było związane z zastosowanym leczeniem.

Również w badaniu TRIPLE-7 odnotowano jedynie minimalne zmiany w parametrach hematologicznych i biochemicznych, bez wyraźnych różnic pomiędzy grupą badaną, a kontrolną. Klinicznie istotne nieprawidłowości parametrów biochemicznych, zakwalifikowane jako ciężkie TEAE wykazano u jednego pacjenta w grupie leczonej BDP/FF/G; zdarzenie to nie miało związku z zastosowaną terapią.

#### e) Profil bezpieczeństwa w specyficznych populacjach

W ramach raportu przedstawiono wyniki analizy zbiorczej danych z zakresu bezpieczeństwa z badań TRIPLE-5, TRIPLE-6, TRIPLE-7, TRIPLE-8 w subpopulacjach pacjentów z POChP wyodrębnionych ze względu na wiek.

**Tabela 100. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium w populacji pacjentów z POChP – analiza zbiorcza wyników badania TRIPLE-5, TRIPLE-6, TRIPLE-7 i TRIPLE-8, w zależności od wieku chorych [29].**

TEAE	Wiek <65 lat, n (%)	Wiek 65-74 lata, n (%)	Wiek 75-84 lata, n (%)	Wiek ≥85 lat, n (%)
<b>TEAE ogółem</b>	893 (52,7%)	628 (56,8%)	183 (60,4%)	3 (60,0%)
<b>Ciężkie TEAE ogółem, w tym:</b>	191 (11,3%)	166 (15,0%)	45 (14,9%)	0 (0%)
- TEAE prowadzące do zgonu	24 (1,4%)	25 (2,3%)	5 (1,7%)	0 (0%)
- TEAE prowadzące do hospitalizacji/przedłużeni a hospitalizacji	176 (10,4%)	152 (13,8%)	38 (12,5%)	0 (0%)
- TEAE zagrażające życiu	12 (0,7%)	12 (1,1%)	4 (1,3%)	0 (0%)
- TEAE prowadzące do niepełnosprawności/niezdolności do pracy	3 (0,2%)	7 (0,6%)	3 (1,0%)	0 (0%)
- inne medycznie istotne TEAE	21 (1,2%)	24 (2,2%)	10 (3,3%)	0 (0%)
<b>Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania</b>	42 (2,5%)	57 (5,2%)	17 (5,6%)	0 (0%)
<b>Zaburzenia psychiatryczne</b>	18 (1,1%)	10 (0,9%)	6 (2,0%)	0 (0%)
<b>Zaburzenia ze strony układu nerwowego</b>	86 (5,1%)	78 (7,1%)	30 (9,9%)	1 (20%)

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



TEAE	Wiek <65 lat, n (%)	Wiek 65-74 lata, n (%)	Wiek 75-84 lata, n (%)	Wiek ≥85 lat, n (%)
<b>Wypadki i zranienia</b>	32 (1,9%)	28 (2,5%)	5 (1,7%)	0 (0%)
<b>Zaburzenia kardiologiczne</b>	78 (4,6%)	73 (6,6%)	20 (6,6%)	0 (0%)
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	59 (3,5%)	60 (5,4%)	11 (3,6%)	1 (20%)
<b>Zaburzenia mózgowo-naczyniowe</b>	8 (0,5%)	18 (1,6%)	2 (0,7%)	0 (0%)
<b>Infekcje i zakażenia pasożytnicze</b>	307 (18,1%)	212 (19,2%)	59 (19,5%)	2 (40%)
<b>Zespół antycholinergiczny</b>	28 (1,7%)	24 (2,2%)	10 (3,3%)	0 (0%)
<b>Obniżenie jakości życia (PT)</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Obniżenia jakości życia (wybór PT)</b>	44 (2,6%)	35 (3,2%)	18 (5,9%)	0 (0%)
<b>Suma: hipotonii ortostatycznej, upadków, omdleń, omdleń, zawrotów głowy, ataksji, złamań</b>	44 (2,6%)	48 (4,3%)	9 (3,0%)	0 (0%)
<b>Zapalenie płuc</b>	42 (2,5%)	38 (3,4%)	10 (3,3%)	0 (0%)

Odnotowano nieznaczny wzrost częstości występowania TEAE ogółem wraz z wiekiem, przy czym liczba pacjentów w wieku powyżej 85 lat była bardzo niska, co znacznie utrudnia wyciągnięcie jednoznacznych wniosków.

f) Interakcje z innymi lekami

Od momentu dopuszczenia do obrotu produktu Trimbow® nie przeprowadzono dodatkowych badań jak również nie odnotowano sygnałów dotyczących interakcji z innymi lekami.

g) Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych

**Tabela 101. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem komparatorów, w populacji pacjentów z POChP w badaniach TRIPLE 7 i TRIPLE 8 – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) prowadzące do przerwania terapii u co najmniej 2 pacjentów w którejkolwiek z grup [29].**

TEAE prowadzące do przerwania terapii	Badanie TRIPLE-7, n (%)		Badanie TRIPLE-8, n (%)	
	Grupa badana BDP/FF/G	Grupa kontrolna propionian flutykazonu/wilanterol+tiotropium	Grupa badana BDP/FF/G, N=764	Grupa kontrolna I indakaterol/G, N=768
<b>Pacjenci z co najmniej jednym TEAE prowadzącym do</b>	11 (1,9%)	13 (2,2%)	37 (4,8%)	47 (6,1%)

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



TEAE prowadzące do przerwania terapii	Badanie TRIPLE-7, n (%)		Badanie TRIPLE-8, n (%)	
	Grupa badana BDP/FF/G	Grupa kontrolna propionian flutykazonu/wilanterol+tiotropium	Grupa badana BDP/FF/G, N=764	Grupa kontrolna I indakaterol/G, N=768
<b>przerwania terapii</b>				
<b>Zaostrzenie POChP</b>	3 (0,5%)	3 (0,5%)	5 (0,7%)	10 (1,3%)
<b>Zgon</b>	-	-	2 (0,3%)	3 (0,4%)
<b>Ostry zawał serca</b>	-	-	0 (0%)	4 (0,5%)
<b>Złośliwy nowotwór płuc</b>	-	-	3 (0,4%)	1 (0,1%)
<b>Zapalenie płuc</b>	-	-	3 (0,4%)	1 (0,1%)
<b>Niewydolność sercowo-oddechowa</b>	-	-	1 (0,1%)	2 (0,3%)
<b>Nagła śmierć sercowa</b>	-	-	0 (0%)	3 (0,4%)
<b>Nagły zgon</b>	-	-	1 (0,1%)	2 (0,3%)
<b>Ostra niewydolność oddechowa</b>	-	-	2 (0,3%)	0 (0%)
<b>Rak pęcherza z komórek przejściowych</b>	-	-	2 (0,3%)	0 (0%)
<b>Duszność</b>	-	-	0 (0%)	2 (0,3%)
<b>Zatorowość płucna</b>	-	-	0 (0%)	2 (0,3%)

Spśród TEAE prowadzących do przerwania terapii w badaniu TRIPLE-8, 2 TEAE u 2 chorych grupy leczonej BDP/FF/G i 3 TEAE u 2 pacjentów z grupy stosującej indakaterol/G, oceniono jako związane z zastosowanym leczeniem. Również w badaniu TRIPLE-7 u 2 chorych z grupy leczonej BDP/FF/G i 2 pacjentów z grupy przyjmującej propionian flutykazonu/wilanterol+tiotropium odnotowano TEAE związane z zastosowanym leczeniem. Wszystkie z tych zdarzeń w obu badaniach miały łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia.

#### h) Dane postmarketingowe

Dane te były zbierane przez Podmiot Odpowiedzialny w okresie od 31 lipca 2017 roku do 31 stycznia 2018 roku. W tym czasie odnotowano 32 indywidualne raporty przypadków dotyczące bezpieczeństwa (ang. *Individual Case Safety Reports*), w tym 5 dotyczących ciężkich działań oraz 27 dotyczących nieciężkich działań niepożądanych. Ogółem w raportach opisano 53 działania niepożądane.

Nie odnotowano istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa z zakresie poważnych i nieciężkich działań niepożądanych, przypadków śmiertelnych, interakcji lekowych, przedawkowania leku, sygnałów

w specyficznych grupach pacjentów, u pacjentek w czasie ciąży lub w okresie laktacji czy też efektów związanych z długoterminową terapią, po wprowadzeniu analizowanej interwencji do obrotu. Ogólnie profil bezpieczeństwa produktu Trimbow® u pacjentów z POChP pozostaje niezmienny.

i) Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa produktu złożonego z BDP/FF/G w badaniu TRIPLE-8 był zgodny z klasami farmakologicznymi każdego z komponentów, podobnie jak w przypadku komparatora tj. terapii dwulekowej indakaterol/G. Wiadomo, że terapie zawierające wziewne glikokortykosteroidy zwiększają ryzyko zapalenia płuc u pacjentów z POChP. Efekt ten był po raz pierwszy odnotowany w dużym badaniu klinicznym trwającym 3 lata, porównującym produkt złożony zawierający propionian flutykazonu/salmeterol z poszczególnymi jego składowymi oraz placebo. Przedstawione dane dotyczące zapalenia płuc dla BDP/FF/G nie wskazują na istotnie zwiększone ryzyko zapalenia płuc w przypadku dodania ICS do podwójnej terapii lekami rozszerzającymi oskrzela. W badaniu TRIPLE-8, wskaźnik przypadków zapalenia płuc na 1 000 pacjentów-lat dla terapii trójlekowej był nieco wyższy (44,6) niż obserwowany w kluczowych badaniach zatwierdzających początkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu Trimbow (TRIPLE-5: 38,9; TRIPLE-6: 29,2). Jednak w przeciwieństwie do innych badań porównujących ICS / LABA / LAMA nie obserwowano większego ryzyka dodanie ICS do podwójnej terapii lekami rozszerzającymi oskrzela (indakaterol/G: 41,0). Interpretacja tych danych jest jednakże trudna, ponieważ najprawdopodobniej wielkość próby / moc statystyczna badania TRIPLE-8 nie było wystarczająco duże, aby wykryć różnicę między grupami. Zatem w chwili obecnej nie można wyciągnąć żadnych ostatecznych wniosków, biorąc pod uwagę ograniczony charakter danych. Przy ocenie stosunku korzyści do ryzyka, u pacjentów z POChP powinno być brane pod uwagę znane ryzyko wystąpienia zapalenia płuc związane ze stosowaniem wziewnych glikokortykosteroidów.

Na podstawie przedstawionych danych dotyczących bezpieczeństwa proponuje się włączenie następujących dodatkowych działań niepożądanych w ChPL Trimbow®: rumień gardła, zapalenie gardła i suchość w gardle (w kategorii: Klatka piersiowa i śródpiersie), (aftowe) zapalenie jamy ustnej (w kategorii: zaburzenia żołądkowo-jelitowe). Dodatkowo, zaproponowano zmiany częstości dla następujących istniejących działań niepożądanych, na podstawie danych z badań TRIPLE-5, TRIPLE-6, TRIPLE-7, TRIPLE-8:

- nadciśnienie z „rzadko” na „niezbyt często”;
- bolesne oddawanie moczu i zatrzymanie moczu z „niezbyt często” do „rzadko”;
- osłabienie z „niezbyt często” na „rzadko”.

Dodatkowo w punkcie 4.4 ChPL dodano akapit dotyczący ryzyka zaburzeń widzenia w przypadku stosowania beklometazonu.

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



### **Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem (ang. *Summary of Risk Management Plan*) dla produktu leczniczego Trimbow® [30]**

Dokument ten stanowi podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Trimbow® i zawiera opis ryzyka związanego ze stosowaniem leku oraz wskazówki dotyczące jego minimalizacji umożliwiającej prowadzenie bezpiecznej terapii.

Brak jest zidentyfikowanego istotnego ryzyka stosowania złożonego produktu leczniczego Trimbow®, jak również brakujących informacji związanych z jego przyjmowaniem, które byłyby niezbędne do uzupełnienia.

### **Podsumowanie potencjalnego istotnego ryzyka stosowania produktu leczniczego Trimbow® obejmuje ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowych i mózgowo-naczyniowych:**

- dane dotyczące związku ryzyka tego typu zdarzeń z zastosowaniem leku – wiadomo, że leki z grupy LAMA (takie jak bromek glikopironium) wpływają na serce oraz wystąpienie zdarzeń mózgowo-naczyniowych (udar). W czasie badań klinicznych z zastosowaniem Trimbow®, odnotowano przypadki zdarzeń sercowych i mózgowo-naczyniowych.
- czynniki ryzyka i grupy ryzyka - istnieje wiele czynników ryzyka związanych z chorobą wieńcową serca i udarem, takich jak występowanie tego typu zdarzeń w rodzinie, pochodzenie etniczne i wiek. Do innych czynników ryzyka zalicza się palenie, nadciśnienie, wysoki poziom cholesterolu, otyłość, brak aktywności fizycznej, cukrzycę, niezdrową dietę i nadużywanie alkoholu.
- sposoby minimalizacji ryzyka - konieczne są rutynowe działania mające na celu dalsze badanie i zminimalizowanie ryzyka. Ponadto informacje dotyczące ryzyka przedstawiono w odpowiednich sekcjach ChPL Trimbow® [28].

### **Zestawienie raportów dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych dla złożonego produktu leczniczego Trimbow®, zgłoszonych do Lareb oraz WHO [31]**

Do dnia 16.02.2021 roku do Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb zgłoszono ogółem 16 raportów dotyczących działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Trimbow®. Biorąc pod uwagę, że w momencie publikacji danych na stronie Lareb, analizowana interwencja zarejestrowana została w leczeniu podtrzymującym astmy dopiero niedawno (wcześniej zarejestrowana była jedynie w leczeniu podtrzymującym POChP), zgłoszone działania niepożądane najprawdopodobniej dotyczyły głównie populacji chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Spośród 16 raportów zgłoszonych w latach 2016-2021, 10 (62%) dotyczyło kobiet a 6 (38%) – mężczyzn; przy czym żadne z opisanych w nich działań niepożądanych nie zostało sklasyfikowane jako ciężkie. Zdecydowaną większość (71%) pacjentów stanowiły osoby w podeszłym wieku, tj.  $\geq 71$  roku

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



życia. Do osób najczęściej zgłaszających działania niepożądane należeli sami chorzy (43,8%), farmaceuci (25%) czy lekarze interniści (25%).

Szczegółowe dane dotyczące wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych z ww. raportów przedstawiono w Tabeli 102.

**Tabela 102. Raporty dotyczące działań niepożądanych występujących podczas leczenia produktem leczniczym Trimbow®, zgłoszone bezpośrednio do *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* (stan na 16.02.2021) [31].**

Klasyfikacja układów i narządów		Raporty zgłoszone do <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>
Ogólna liczba zgłoszonych raportów		16
Raporty dotyczące ciężkich działań niepożądanych		0
Działania niepożądane dotyczące:	Serca	1 (tachykardia)
	oka	2, w tym: - ból oka: 1 - zamazany obraz: 1
	żołądka i jelit	4, w tym: - wymioty: 1; - opuchlizna języka: 1; - niestrawność: 1; - nudności: 1
	zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania	2, w tym: - gorączka: 1; - zmęczenie: 1
	infekcji i zakażeń pasożytniczych	1 (infekcja ucha)
	układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	5, w tym: - opuchlizna stawów: 1; - ból mięśni: 2; - skurcze mięśni: 2
	zaburzeń psychiatrycznych	3, w tym: - niepokój: 2; - bezsenność: 1
	układu oddechowego i klatki piersiowej	9, w tym: - krwawienie z nosa: 1; - kaszel: 1; - świst krtaniowy: 1; - duszność: 5; - dysfonia: 1
	skóry i tkanki podskórnej	4, w tym: - łysienie: 1; - wysypka: 1; - rumień: 1; - pokrzywka kontaktowa: 1
	zaburzeń naczyniowych	2, w tym: - krwiak: 1; - zapalenie naczyń: 1

Do najczęściej zgłaszanych należały działania niepożądane ze strony układu oddechowego i klatki piersiowej, układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej, skóry i tkanki podskórnej oraz żołądka i jelit.

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



### **Badania randomizowane dotyczące zastosowania złożonego produktu leczniczego zawierającego beklometazon dipropionianu/formoterolu fumaran/glikopironium w populacji pacjentów z POChP**

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 3 duże, randomizowane, podwójnie zaślepienie badania kliniczne, III fazy, przeprowadzone w układzie grup równoległych: TRIBUTE [35], TRINITY [36], TRILOGY [37], których celem była ocena efektywności złożonego produktu leczniczego zawierającego 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G względem różnych komparatorów, w populacji pacjentów z POChP. Z uwagi na to, że:

- badania te przeprowadzono na dużej populacji pacjentów; łączna liczba pacjentów którzy stosowali analizowaną interwencję wynosiła ponad 2500;
- okres leczenia i obserwacji był relatywnie długi i wynosił 52 tygodnie;
- chorzy stosowali analizowaną interwencję w analogicznym schemacie i dawkowaniu jak w przypadku astmy;

uznano, że badania te, pomimo, że przeprowadzone w innej populacji pacjentów niż wnioskowana (POChP a nie astma) dostarczają ważnych danych z zakresu bezpieczeństwa analizowanej interwencji.

Najważniejsze informacje dotyczące metodyki ww. badań przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 103. Podsumowanie kluczowych danych z zakresu metodyki badań TRIBUTE [35], TRINITY [36], TRILOGY [37].**

Badanie [ref.]	Typ badania	Populacja	Interwencja	Okres leczenia i obserwacji
<b>Badanie o akronimie TRIBUTE [35]</b>	Badanie eksperymentalne, fazy IIIb, randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, w układzie grup równoległych	Dorośli pacjenci z ciężką lub bardzo ciężką przewlekłą, obturacyjną chorobą płuc (POChP), niewystarczająco kontrolowaną pomimo stosowania ICS + LABA lub ICS+LAMA lub LABA+LAMA lub LAMA w monoterapii, N=1532.	<b>Grupa badana:</b> produkt złożony z BDP/FF/G w dawkach: 100 µg BDP/6 µg FF/ 10 µg G, w postaci aerozolu o bardzo drobnych cząstkach w formie dwóch inhalacji 2x dobę, przy zastosowaniu inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem, N=764  <b>Grupa kontrolna:</b> indakaterol/G (85 µg indakaterolu/43 µg glikopironium - 1 podanie/ 1x dobę z zastosowaniem DPI), N=768.	- faza run-in: 2 tygodnie; - faza randomizowana: 52 tygodnie.
<b>Badanie o akronimie TRINITY [36]</b>	Badanie eksperymentalne, fazy III, randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, w układzie grup równoległych	Dorośli pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej przewlekłą, obturacyjną chorobą płuc (POChP), niewystarczająco kontrolowaną pomimo stosowania ICS + LABA lub ICS+LAMA lub LABA+LAMA lub LAMA w monoterapii, N=2691.	<b>Grupa badana:</b> produkt złożony z BDP/FF/G w dawkach: 100 µg BDP/6 µg FF/12 µg bromku G (co odpowiada 10 µg G), w postaci aerozolu o bardzo drobnych cząstkach w formie dwóch inhalacji 2x dobę, przy zastosowaniu inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem N=1078;  <b>Grupa kontrolna:</b> tiotropium (w dawce 18 µg (1 inhalacja dziennie, rano) z zastosowaniem DPI w pojedynczej dawce), N=1075;	- faza run-in: 2 tygodnie; - faza randomizowana: 52 tygodnie



Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Badanie [ref.]	Typ badania	Populacja	Interwencja	Okres leczenia i obserwacji
			<p><u>Grupa kontrolna II:</u> BDP+FF+tiotropium (w dawkach: 100 µg BDP+6 µg FF, w postaci aerozolu o bardzo drobnych cząstkach w formie dwóch inhalacji 2x dobę, przy zastosowaniu inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem oraz 18 µg tiotropium w postaci jednej inhalacji 1x dobę z zastosowaniem DPI, w pojedynczej dawce, N=538.</p>	
<p><b>Badanie o akronimie TRILOGY [37]</b></p>	<p>Badanie eksperymentalne, fazy III, randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, w układzie grup równoległych</p>	<p>Dorośli pacjenci z przewlekłą, obturacyjną chorobą płuc (POChP), niewystarczająco kontrolowaną pomimo stosowania ICS + LABA lub ICS+LABA lub LABA+LAMA lub LAMA w monoterapii, N=1368.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> produkt złożony z BDP/FF/G w dawkach: 100 µg BDP/6 µg FF/ 10 µg G, w postaci aerozolu o bardzo drobnych cząstkach w formie dwóch inhalacji 2x dobę, przy zastosowaniu inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem N=687.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> BDP/FF (100 µg BDP/6 µg FF w postaci produktu złożonego, 2 podania/ 2x dobę), N=681.</p>	<p>- faza run-in: 2 tygodnie; - faza randomizowana: 52 tygodnie</p>

Analizę danych z zakresu bezpieczeństwa we wszystkich badaniach przeprowadzono z uwzględnieniem wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisaną terapii, co odpowiada analizie ITT [35], [36], [37].

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą.  
 Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



**Tabela 104. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem komparatorów, w populacji pacjentów z POChP w badaniu TRIBUTE [35], TRINITY [36], TRILOGY [37] – zdarzenia niepożądane odnotowane u  $\geq 2\%$  pacjentów w którejkolwiek z grup, działania niepożądane odnotowane u  $\geq 0,5\%$  pacjentów w którejkolwiek z grup, w okresie leczenia wynoszącym 52 tygodnie.**

Zdarzenia/działania niepożądane	Badanie TRIBUTE, n (%)		Badanie TRINITY, n (%)			Badanie TRILOGY, n (%)		Wyniki zbiorcze z badań TRIBUTE, TRINITY, TRILOGY dla grupy badanej BDP/FF/G, N=2528#
	Grupa badana BDP/FF/G, N=764	Grupa kontrolna indakaterol/G, N=768	Grupa badana BDP/FF/G, N=1077	Grupa kontrolna I tiotropium, N=1076	Grupa kontrolna II BDP/FF +tiotropium, N=537	Grupa badana BDP/FF/G, N=687	Grupa kontrolna BDP/FF, N=680	
<b>Pacjenci z jakimkolwiek zdarzeniem niepożądanym</b>	490 (64%)	516 (67%)	594 (55%)	622 (58%)	309 (58%)	368 (54%)*	379 (56%)*	<b>1452 (57,4%)</b>
<b>POChP</b>	273 (36%)	288 (38%)	351 (33%)	383 (36%)	167 (31%)	214 (31%)	240 (35%)	<b>802 (31,7%)</b>
<b>Zapalenie jamy nosowej i gardła</b>	43 (6%)	37 (5%)	57 (5%)	66 (6%)	20 (4%)	39 (6%)	38 (6%)	<b>139 (5,5%)</b>
<b>Ból głowy</b>	44 (6%)	35 (5%)	43 (4%)	41 (4%)	18 (3%)	12 (2%)	16 (2%)	<b>99 (3,9%)</b>
<b>Zapalenie płuc</b>	28 (4%)	27 (4%)	28 (3%)	19 (2%)	12 (2%)	23 (3%)	18 (3%)	<b>79 (3,1%)</b>
<b>Infekcja dróg oddechowych</b>	22 (3%)	28 (4%)	bd	bd	bd	bd	bd	-
<b>Wirusowa infekcja dróg oddechowych</b>	bd	bd	15 (1%)	15 (1%)	13 (2%)	16 (2%)	10 (1%)	-
<b>Duszność</b>	23 (3%)	24 (3%)	23 (2%)	37 (3%)	8 (1%)	bd	bd	-
<b>Ból pleców</b>	21 (3%)	23 (3%)	bd	bd	bd	bd	bd	-
<b>Nadciśnienie</b>	15 (2%)	26 (3%)	bd	bd	bd	21 (3%)	16 (2%)	-
<b>Kaszel</b>	13 (2%)	25 (3%)	18 (2%)	23 (2%)	9 (2%)	bd	bd	-
<b>Kandydoza jamy ustnej</b>	bd	bd	bd	bd	bd	15 (2%)	4 (1%)	-

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą.  
 Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Zdarzenia/działania niepożądane	Badanie TRIBUTE, n (%)		Badanie TRINITY, n (%)			Badanie TRILOGY, n (%)		Wyniki zbiorcze z badań TRIBUTE, TRINITY, TRILOGY dla grupy badanej BDP/FF/G, N=2528#
	Grupa badana BDP/FF/G, N=764	Grupa kontrolna indakaterol/G, N=768	Grupa badana BDP/FF/G, N=1077	Grupa kontrolna I tiotropium, N=1076	Grupa kontrolna II BDP/FF +tiotropium, N=537	Grupa badana BDP/FF/G, N=687	Grupa kontrolna BDP/FF, N=680	
<b>Niewydolność serca</b>	15 (2%)	16 (2%)	bd	bd	bd	bd	bd	-
<b>Choroba niedokrwienna serca</b>	8 (1%)	16 (2%)	22 (2%)	22 (2%)	9 (2%)	10 (1%)	16 (2%)	<b>40 (1,6%)</b>
- zawał mięśnia sercowego	1 (<1%)	8 (1%)	4 (<1%)	3 (<1%)	0	1 (<1%)	6 (1%)	<b>6 (0,2%)</b>
- dusznica bolesna	5 (1%)	1 (<1%)	10 (1%)	8 (1%)	5 (1%)	5 (1%)	3 (<1%)	<b>20 (0,8%)</b>
- choroba wieńcowa	2 (<1%)	4 (1%)	3 (<1%)	5 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	<b>8 (0,3%)</b>
- niedokrwienie mięśnia sercowego	2 (<1%)	4 (1%)	6 (1%)	3 (<1%)	3 (1%)	1 (<1%)	6 (1%)	<b>9 (0,4%)</b>
- ostry zespół wieńcowy	bd	bd	0	1 (<1%)	0	bd	bd	-
- niewydolność tętnicy wieńcowej	bd	bd	0	1 (<1%)	0	bd	bd	-
- kardiomiopatia niedokrwienna	bd	bd	0	1 (<1%)	0	bd	bd	-
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane:</b>	117 (15%)	130 (17%)	140 (13%)	164 (15%)	68 (13%)	106 (15%)	123 (18%)	<b>363 (14,4%)</b>
<b>POChP</b>	61 (8%)	69 (9%)	76 (7%)	100 (9%)	35 (7%)	66 (10%)	75 (11%)	<b>203 (8,0%)</b>
<b>zapalenie płuc</b>	18 (2%)	17 (2%)	21 (2%)	14 (1%)	9 (2%)	15 (2%)	7 (1%)	<b>54 (2,1%)</b>
<b>niewydolność serca</b>	6 (1%)	7 (1%)	5 (<1%)	11 (1%)	3 (1%)	5 (1%)	5 (1%)	<b>16 (0,6%)</b>
<b>zgon</b>	3 (<1%)	8 (1%)	bd	bd	bd	bd	bd	-

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą.  
 Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Zdarzenia/działania niepożądane	Badanie TRIBUTE, n (%)		Badanie TRINITY, n (%)			Badanie TRILOGY, n (%)		Wyniki zbiorcze z badań TRIBUTE, TRINITY, TRILOGY dla grupy badanej BDP/FF/G, N=2528#
	Grupa badana BDP/FF/G, N=764	Grupa kontrolna indakaterol/G, N=768	Grupa badana BDP/FF/G, N=1077	Grupa kontrolna I tiotropium, N=1076	Grupa kontrolna II BDP/FF +tiotropium, N=537	Grupa badana BDP/FF/G, N=687	Grupa kontrolna BDP/FF, N=680	
<b>choroba niedokrwienna serca</b>	2 (<1%)	11 (1%)	10 (1%)	11 (1%)	4 (1%)	2 (<1%)	11 (2%)	<b>14 (0,6%)</b>
- zawał mięśnia sercowego	1 (<1%)	8 (1%)	4 (<1%)	3 (<1%)	0	1 (<1%)	6 (1%)	<b>6 (0,2%)</b>
- choroba wieńcowa	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	4 (<1%)	0	bd	bd	-
- niedokrwienie mięśnia sercowego	0	1 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	3 (1%)	0	4 (1%)	<b>3 (0,1%)</b>
- dusznica bolesna	bd	bd	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	-
- ostry zespół wieńcowy	bd	bd	0	1 (<1%)	0	bd	bd	-
<b>Migotanie przedsionków</b>	0	7 (1%)	bd	bd	bd	bd	bd	-
<b>Niewydolność oddechowa</b>	3 (<1%)	4 (1%)	bd	bd	bd	bd	bd	-
<b>Nowotwór płuc</b>	4 (1%)	2 (<1%)	bd	bd	bd	bd	bd	-
<b>Działania niepożądane</b>	43 (6%)	37 (5%)	25 (2%)	33 (3%)	27 (5%)	26 (4%)	14 (2%)	<b>94 (3,7%)</b>
- kandydoza jamy ustnej	12 (2%)	6 (1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	3 (1%)	10 (1%)	2 (<1%)	<b>25 (1,0%)</b>
- suchość w ustach	3 (<1%)	6 (1%)	5 (<1%)	10 (1%)	10 (2%)	4 (1%)	2 (<1%)	<b>12 (0,5%)</b>
- kaszel	1 (<1%)	7 (1%)	bd	bd	bd	bd	bd	-
- dysfonia	bd	bd	3 (<1%)	2 (<1%)	3 (1%)	bd	bd	-

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą.  
 Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Zdarzenia/działania niepożądane	Badanie TRIBUTE, n (%)		Badanie TRINITY, n (%)			Badanie TRILOGY, n (%)		Wyniki zbiorcze z badań TRIBUTE, TRINITY, TRILOGY dla grupy badanej BDP/FF/G, N=2528#
	Grupa badana BDP/FF/G, N=764	Grupa kontrolna indakaterol/G, N=768	Grupa badana BDP/FF/G, N=1077	Grupa kontrolna I tiotropium, N=1076	Grupa kontrolna II BDP/FF +tiotropium, N=537	Grupa badana BDP/FF/G, N=687	Grupa kontrolna BDP/FF, N=680	
- skurcze mięśni	bd	bd	6 (1%)	0	3 (1%)	5 (1%)	3 (<1%)	-
Ciężkie działania niepożądane	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	<b>2 (0,1%)</b>
Poważne zdarzenia niepożądane	86 (11%)	87 (11%)	91 (8%)	100 (9%)	34 (6%)	77 (11%)	86 (13%)	<b>254 (10,1%)</b>
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania stosowania leku	37 (5%)	47 (6%)	33 (3%)	62 (6%)	15 (3%)	35 (5%)	33 (5%)	<b>105 (4,2%)</b>
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	16 (2%)	21 (3%)	20 (2%)	29 (3%)	8 (1%)	15 (2%)	16 (2%)	<b>51 (2,0%)</b>
Wszystkie poważne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane (MACE)^	bd	bd	20 (2%)	23 (2%)	7 (1%)	15 (2%)	15 (2%)	-

bd – brak danych; \*zdarzeniem niepożądanym zaistniałym w trakcie leczenia (TEAE); ^w tym: ostry zawał mięśnia sercowego, arytmia, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, niewydolność serca, udar; #obliczone przez Autorów analizy jedynie dla punktów końcowych, dla których podano odsetki osób we wszystkich 3 analizowanych badaniach.

Ogółem profil bezpieczeństwa BDP/FF/G stosowanych w postaci produktu złożonego był porównywalny względem komparatorów (terapii indakaterolem/G, BDP/FF, BDP/FF+tiotropium czy samym tiotropium) w populacji pacjentów z POChP. Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych cechowała się stopniem nasilenia łagodnym do umiarkowanego. Niezależnie od zastosowanej terapii, częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu TRIBUTE była ogólnie wyższa niż w badaniach TRINITY i TROLOGY, co zapewne wynikało z faktu, że w badaniu TRIBUTE uczestniczyli pacjenci z ciężką lub bardzo ciężką POChP, a więc wyjściowo bardzo obciążeni chorobą. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych we wszystkich trzech badaniach, niezależnie od zastosowanej terapii należały zaostrzenia POChP, a więc zdarzenia typowe dla przebiegu analizowanej jednostki chorobowej. Działania niepożądane raportowane były relatywnie rzadko (u <4% pacjentów) u pacjentów leczonych BDP/FF/G; należały do nich najczęściej kandydoza jamy ustnej, suchość w ustach czy też skurcze mięśni [35], [36], [37]. Ponadto:

- żaden ze zgonów odnotowanych w 3 analizowanych badaniach nie został oceniony jako związany z zastosowanym leczeniem [35], [36], [37];
- średnie zmiany ciśnienia krwi, pulsu i innych parametrów EKG były niewielkie względem wartości wyjściowych, i nie różniły się w sposób istotny klinicznie pomiędzy grupą badaną a grupami kontrolnymi [35], [36], [37].

W badaniu TRILOGY [37] jedyne ciężkie działanie niepożądane w grupie leczonej BDP/GG/G – migotanie przedsionków ustąpiło po 15 dniach i nie doprowadziło do przerwania stosowanej terapii.

### **Analizy dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu złożonego zawierającego BDP/FF/G przeprowadzone na podstawie wyników badań RCT w populacji pacjentów z POChP**

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono wyniki analiz zbiorczych (uwzględniających co najmniej 2 badania RCT) dotyczących produktu złożonego zawierającego BDP/FF/G, niespełniających kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy klinicznej w zakresie populacji, tj. przeprowadzone w grupie pacjentów z POChP.

Zidentyfikowane analizy zbiorcze opublikowane jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych, zawierały ocenę istotnych aspektów związanych z bezpieczeństwem terapii analizowaną interferencją, tj.:

- zdarzeń sercowo-naczyniowych: Scuri i wsp. 2017 [32]-[33];
- incydentalnego zapalenia płuc i zaostrzeń choroby: Scuri i wsp. 2017b, 2018 [34].

#### **Scuri i wsp. 2017 [32]-[33]**

W analizie uwzględniono wyniki dwóch wieloośrodkowych, podwójnie zaślepionych, randomizowanych badań klinicznych TRILOGY i TRINITY, przeprowadzonych w populacji pacjentów z objawową POChP, z poważnym lub bardzo poważnym ograniczeniem przepływu powietrza i w przeszłości z zaostrzeniami

choroby. W badaniu TRILOGY pacjenci zostali przydzieleni do grupy badanej, stosującej produkt złożony zawierający 100 µg BDP/6 µg FF/12,5 µg bromku glikopironium (2 podania 2x dobę) oraz do grupy kontrolnej leczonej produktem złożonym zawierającym 100 µg BDP/6 µg FF (Foster; 2 podania, 2x dobę). W badaniu TRINITY chorych zrandomizowano do grupy badanej leczonej 100 µg BDP/6 µg FF/12,5 µg bromku glikopironium (2 podania 2x dobę) oraz do grup kontrolnych leczonych tiotropium (18 µg 1x dobę za pomocą inhalatora suchego proszku) lub BDP/FF+tiotropium. Okres leczenia i obserwacji w obu badaniach wynosił 52 tygodnie.

Oceniano częstość występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. *Major Adverse Cardiovascular Events*; MACE), obejmujących ostry zawał serca, udar, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, arytmie, niewydolność serca.

Częstość występowania MACE i wskaźnik występowania MACE w przeliczeniu na 100 pacjentów-lat w dwóch grupach leczonych BDP/FF/G były podobne do częstości obserwowanych w grupach stosujących BDP/FF czy tiotropium (Tabela 105). Większość zgłoszonych MACE miała ciężkie nasilenie, z nieco większym odsetkiem zgonów w grupie leczonej tylko tiotropium. Co ważne, u pacjentów z istotnymi współistniejącymi chorobami układu krążenia trend był podobny do obserwowanego w populacji ogólnej chorych z POChP. Nie wykazano istotnych różnic w zakresie profilu bezpieczeństwa w przypadku pozostałych analiz w podgrupach (wyodrębnionych ze względu na płeć, wiek, czy stosowanie spejsera). Uzyskane wyniki wskazują, że zastosowanie terapii trójlekowej nie wpływają w większym stopniu na bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe u pacjentów z POChP, co dodatkowo potwierdza korzystny stosunek korzyści do ryzyka analizowanej interwencji. Co ważne, obecność współistniejących chorób serca nie wpływała na częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych.

**Tabela 105. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem komparatorów, w populacji pacjentów z POChP w badaniach TRILOGY i TRINITY – występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) [32], [33].**

MACE	Badanie TRILOGY		Badanie TRINITY		
	Grupa badana BDP/FF/G, N=687	Grupa kontrolna, N=680 BDP/F F	Grupa badana BDP/FF/G, N=1077	Grupa kontrolna I tiotropium, N=1076	Grupa kontrolna II BDP/FF+tiotropium, N=537
<b>MACE zaistniałe w czasie leczenia; n (%)</b>	15 (2,2%)	15 (2,2%)	20 (1,9%)	23 (2,1%)	7 (1,3%)
<b>Ostry zawał serca, n (%)</b>	1 (0,1%)	6 (0,9%)	2 (0,2%)	4 (0,4%)	0
<b>Arytmia, n (%)</b>	3 (0,4%)	2 (0,3%)	1 (0,1%)	1 (0,1%)	1 (0,2%)
<b>Zgon sercowo-naczyniowy, n (%)</b>	3 (0,4%)	3 (0,4%)	8 (0,7%)	6 (0,6%)	2 (0,4%)
<b>Niewydolność serca, n (%)</b>	6 (0,9%)	3 (0,4%)	0	8 (0,7%)	2 (0,4%)

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



MACE	Badanie TRILOGY		Badanie TRINITY		
	Grupa badana BDP/FF/G, N=687	Grupa kontrolna, N=680 BDP/FF	Grupa badana BDP/FF/G, N=1077	Grupa kontrolna I tiotropium, N=1076	Grupa kontrolna II BDP/FF+tiotropium, N=537
Udar, n (%)	2 (0,3%)	2 (0,3%)	9 (0,8%)	3 (0,3%)	2 (0,4%)
Zgon z nieznanymi przyczynami, n (%)	0	0	0	1 (0,1%)	0
Jakiegokolwiek MACE zakończonych zgonem, n (%)	4 (0,6%)	5 (0,7%)	10 (0,9%)	12 (1,1%)	2 (0,4%)
Wskaźnik występowania MACE w przeliczeniu na 1000 pacjentów-let	24,9	25,6	19,5	23,5	13,6

MACE (ang. *Major Adverse Cardiovascular Events*) – poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe.

Scuri i wsp. 2017b, 2018 [34]

W analizie uwzględniono wyniki dwóch wieloośrodkowych, podwójnie zaślepionych, randomizowanych badań klinicznych TRILOGY i TRINITY (opisanych we wcześniejszych częściach niniejszej analizy). Z badań ekstrahowano informacje o umiarkowanych/ciężkich zaostrzeniach choroby i potwierdzonych przypadkach zapalenia płuc. Częstość tego typu zdarzeń została wygenerowana z uwzględnieniem dni w badaniu w porównaniu ze skumulowaną liczbą zdarzeń.

W badaniu TRILOGY odnotowano:

- 288 zaostrzeń (wskaźnik: 0,448 zaostrzeń na pacjentów-rok) oraz 25 zapaleń płuc (wskaźnik: 0,039 zdarzeń na pacjentów-rok) w grupie leczonej produktem złożonym z BDP/FF/G;
- 353 zaostrzenia (0,565 na pacjentów-rok) i 18 zapaleń płuc (0,029 na pacjentów-rok) w grupie kontrolnej, stosującej produkt złożony BDP/FF (Fostair).

W badaniu TRINITY odnotowano:

- 485 zaostrzeń (0,472 na pacjentów-rok) i 30 zapaleń płuc (0,029 na pacjentów-rok) w grupie leczonej produktem złożonym z BDP/FF/G;
- 569 zaostrzeń (0,583 na pacjentów-rok) i 20 zapaleń płuc (0,020 na pacjent-rok) w grupie leczonej tiotropium.

Ogólnie zastosowanie produktu złożonego, trójlekowego BDP/FF/G zmniejszyło o 65 liczbę zaostrzeń w porównaniu do terapii BDP/FF (skorygowany wskaźnik częstości: 0,773,  $p = 0,005$ ) i o 84 zdarzeń w porównaniu z tiotropium (0,801,  $p = 0,003$ ). Nie odnotowano śmiertelnych zapaleń płuc w badaniu TRILOGY, podczas gdy w badaniu TRINITY 5 chorych zmarło z powodu zapalenia płuc (1 w grupie leczonej BDP/FF/G w porównaniu z 4 z grupy leczonej tiotropium). Wszystkie zapalenia płuc sklasyfikowano jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem.



Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Podsumowując, wyniki dwóch niezależnych badań przeprowadzonych w populacji pacjentów z POChP leczonych za pomocą terapii trójlekowej (w tym wziewnym glikokortykosteroidem), wskazują, że liczba zapaleń płuc w porównaniu z liczbą umiarkowanych/poważnych zaostrzeń pozostaje niska.

Korzyść zaobserwowana w postaci zmniejszenia bezwzględnej liczby zaostrzeń przeważa nad wzrostem bezwzględnej liczby zapaleń płuc, co potwierdza dodatni bilans korzyści i ryzyka wynikający z zastosowania analizowanej interwencji.

**Analiza profilu bezpieczeństwa beklometazonu dipropionianu + formoterolu fumaranu dwuwodnego + glikopironium w leczeniu niekontrolowanej astmy u pacjentów stosujących wysokie dawki wziewnych glikokortykosteroidów – wyniki pochodzące z badania RCT o akronimie TRIGGER**

Analiza profilu bezpieczeństwa beklometazonu dipropionianu + formoterolu fumaranu dwuwodnego + glikopironium w porównaniu do beklometazonu dipropionianu + formoterolu fumaranu dwuwodnego w leczeniu niekontrolowanej astmy u pacjentów stosujących wysokie dawki wziewnych glikokortykosteroidów.

W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane zgodnie z preferowaną terminologią, które odnotowano z częstością co najmniej 2,5% w którejkolwiek z grup badaniu TRIGGER oraz ciężkie zdarzenie niepożądane i działania niepożądane (zdarzenia ocenione jako związane z zastosowanym leczeniem), które odnotowano z częstością wynoszącą co najmniej 0,5% w którejkolwiek z grup [1].

**Tabela 106. Bezpieczeństwo stosowania produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA (analiza ITT), w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie [1].**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, N=571	Grupa kontrolna 200 µg BDP/6 µg FF, N=573	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NN H [95% CI]*
Zdarzenia niepożądane	[1], [4]	410 (72%)	443 (77%)	<b>0,93 [0,87; 0,99]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=19 [10; 218]</b>
Zaostrzenie astmy	[1]	323 (57%)	364 (64%)	<b>0,89 [0,81; 0,98]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=15 [8; 79]</b>
Zapalenie jamy nosowej i gardła	[1], [12]	46 (8%)	63 (11%)	0,73 [0,51; 1,05]	>0,05	-
Ból głowy	[1], [12]	25 (4%)	27 (5%)	0,93 [0,55; 1,57]	>0,05	-
Wirusowa infekcja dróg oddechowych	[1], [12]	17 (3%)	28 (5%)	0,61 [0,34; 1,09]	>0,05	-
Zapalenie oskrzeli	[1], [12]	18 (3%)	18 (3%)	1,00 [0,53; 1,89]	>0,05	-

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, N=571	Grupa kontrolna 200 µg BDP/6 µg FF, N=573	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NN H [95% CI]*
Zapalenie gardła	[1], [12]	10 (2%)	12 (2%)	0,84 [0,37; 1,88]	>0,05	-
Wirusowa infekcja górných dróg oddechowych	[1]	4 (1%)	8 (1%)	0,50 [0,16; 1,56]	>0,05	-
Nadciśnienie	[1]	10 (2%)	7 (1%)	1,43 [0,57; 3,62]	>0,05	-
Infekcja górných dróg oddechowych	[1]	9 (2%)	15 (3%)	0,60 [0,27; 1,33]	>0,05	-
Działania niepożądane (związane z zastosowanym leczeniem)	[1]	28 (5%)	24 (4%)	1,17 [0,69; 1,98]	>0,05	-
Dysfonia	[1]	10 (2%)	8 (1%)	1,25 [0,51; 3,06]	>0,05	-
Kaszel	[1]	0 (0%)	1 (<1%)	Peto OR=0,136 [0,003; 6,84]	>0,05	-
Kandydoza jamy ustnej	[1]	3 (1%)	3 (1%)	1,00 [0,23; 4,33]	>0,05	-
Suchość w ustach	[1]	3 (1%)	1 (<1%)	3,01 [0,43; 20,98]	>0,05	-
Wydłużenie odcinka QT w EKG	[1]	1 (<1%)	1 (<1%)	1,00 [0,10; 9,60]	>0,05	-
Skurcze mięśni	[1]	3 (1%)	3 (1%)	1,00 [0,23; 4,33]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane	[1], [4], [12]	28 (5%)	33 (6%)	0,85 [0,52; 1,38]	>0,05	-
Zaostrzenie astmy	[1]	11 (2%)	11 (2%)	1,00 [0,45; 2,25]	>0,05	-
Zapalenie płuc	[1]	3 (1%)	5 (1%)	0,60 [0,16; 2,27]	>0,05	-
Ciężkie działania niepożądane (związane z zastosowanym leczeniem)	[1]	1 (<1%)	2 (<1%)	0,50 [0,07; 3,82]	>0,05	-
Poważne zdarzenia niepożądane	[1]	35 (6%)	55 (10%)	<b>0,64 [0,43; 0,96]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT= 29 [15; 283]</b>
Poważne zdarzenia niepożądane sercowo- naczyniowe	[1]	3 (1%)	3 (1%)	1,00 [0,23; 4,33]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii	[1]	4 (1%)	8 (1%)	0,50 [0,16; 1,56]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do	[1], [12]	1 (<1%)	1 (<1%)	1,00 [0,10; 9,60]	>0,05	-

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, N=571	Grupa kontrolna 200 µg BDP/6 µg FF, N=573	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NN H [95% CI]*
zgonu						

EKG – elektrokardiografia; \*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych cechowała się łagodnym lub umiarkowanym stopniem nasilenia. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej należały zaostrzenia astmy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie produktu złożonego z 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu do 200 µg BDP/6 µg FF, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA **wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym ryzykiem wystąpienia:**

- zdarzeń niepożądanych (ogółem);
- zaostrzenia astmy;
- poważnych zdarzeń niepożądanych;

w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie.

Biorąc pod uwagę parametr NNT, wykazano, że stosowanie produktu złożonego z 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G zamiast 200 µg BDP/6 µg FF, spowoduje, że u 1 pacjenta na:

- 19 chorych nie wystąpi zdarzenie niepożądane;
- 15 chorych nie wystąpi zaostrzenie astmy;
- 29 chorych nie wystąpi poważne zdarzenie niepożądane;

w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie produktu złożonego z 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu do 200 µg BDP/6 µg FF, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:**

- zapalenia jamy ustnej i gardła;
- bólu głowy;
- wirusowej infekcji dróg oddechowych;
- zapalenia oskrzeli;
- zapalenia gardła;
- wirusowej infekcji górnych dróg oddechowych;
- nadciśnienia;
- infekcji górnych dróg oddechowych;

- działań niepożądanych ogółem (związanych z zastosowanym leczeniem);
- dysfonii związanej z zastosowanym leczeniem;
- kaszlu związanego z zastosowanym leczeniem;
- kandydozy jamy ustnej związanej z zastosowanym leczeniem;
- suchości w ustach związanej z zastosowanym leczeniem;
- wydłużenia odcinka QT w EKG, związanego z zastosowanym leczeniem;
- skurczów mięśni związanych z zastosowanym leczeniem;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- ciężkiego zaostrzenia astmy;
- ciężkiego zapalenia płuc;
- ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem;
- poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych;
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii;
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu;

w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie.

#### Ciężkie działania niepożądane (związane z zastosowanym leczeniem)

Jeden pacjent z grupy badanej, stosującej produkt złożony z 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, doświadczył ciężkiego działania niepożądanego – kandydozy przełyku, która ustąpiła po terapii. W grupie kontrolnej leczonej 200 µg BDP/6 µg FF u jednego pacjenta wystąpiło zapalenie płuc, które ustąpiło po terapii, natomiast u drugiego chorego jaskra z zamkniętym kątem przesączania, które nie cofnęły się w czasie uczestnictwa w badaniu. Działania te cechowały się umiarkowanym stopniem nasilenia i nie wymagały zmiany stosowanej terapii [1].

#### Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe

W badaniu TRIGGER poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe wystąpiły ogółem u 6 pacjentów (po 3 w grupie badanej i kontrolnej); żadne z nich nie zostało uznane za związane z zastosowanym leczeniem. W grupie badanej stosującej produkt złożony z 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G u dwóch pacjentów wystąpił ostry zawał serca (Peto OR=7,43 [95% CI: 0,46; 118,90];  $p>0,05$ ), a u jednego zgon z powodu wylewu do mózgu (Peto OR=7,41 [95% CI: 0,15; 373,69];  $p>0,05$ ). Z kolei w grupie kontrolnej, stosującej produkt złożony z 200 µg BDP/6 µg FF do odnotowanych zdarzeń sercowo-naczyniowych należały: ostry udar niedokrwienny u jednego pacjenta, nagła śmierć sercowa u jednego pacjenta oraz pogorszenie niewydolności serca u jednego pacjenta (Peto OR dla każdego z tych zdarzeń 0,136 [0,003; 6,84];  $p>0,05$ ) [1].

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



## Zgony

Jeden pacjent z grupy badanej zmarł z powodu krwotoku mózgowego a jeden chory z grupy kontrolnej zmarł nagle. Zdarzenia te oceniono jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem [1].

## Analiza profilu bezpieczeństwa beklometazonu dipropionianu + formoterolu fumaranu dwuwodnego + glikopironium w porównaniu do beklometazonu dipropionianu + formoterolu fumaranu dwuwodnego + tiotropium w leczeniu niekontrolowanej astmy u pacjentów stosujących wysokie dawki wziewnych glikokortykosteroidów

W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane zgodnie z preferowaną terminologią, które odnotowano z częstością co najmniej 2,5% w którejkolwiek z grup w badaniu TRIGGER oraz ciężkie zdarzenie niepożądane i działania niepożądane (zdarzenia ocenione jako związane z zastosowanym leczeniem), które odnotowano z częstością wynoszącą co najmniej 0,5% w którejkolwiek z grup [1].

**Tabela 107. Bezpieczeństwo stosowania produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego+tiotropium, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA (analiza ITT), w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie.**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, N=571	Grupa kontrolna 200 µg BDP/6 µg FF+2,5 µg tiotropium, N=287	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NN H [95% CI]*
Zdarzenia niepożądane	[1], [4]	410 (72%)	210 (73%)	0,98 [0,90; 1,07]	>0,05	-
Zaostrzenie astmy	[1]	323 (57%)	162 (56%)	1,00 [0,89; 1,14]	>0,05	-
Zapalenie jamy nosowej i gardła	[1], [12]	46 (8%)	34 (12%)	0,68 [0,45; 1,03]	>0,05	-
Ból głowy	[1], [12]	25 (4%)	13 (5%)	0,97 [0,51; 1,85]	>0,05	-
Wirusowa infekcja dróg oddechowych	[1], [12]	17 (3%)	14 (5%)	0,61 [0,31; 1,21]	>0,05	-
Zapalenie oskrzeli	[1], [12]	18 (3%)	12 (4%)	0,75 [0,37; 1,52]	>0,05	-
Zapalenie gardła	[1], [12]	10 (2%)	4 (1%)	1,26 [0,42; 3,77]	>0,05	-
Wirusowa infekcja górnych dróg oddechowych	[1]	4 (1%)	3 (1%)	0,67 [0,17; 2,66]	>0,05	-
Nadciśnienie	[1], [12]	10 (2%)	7 (2%)	0,72 [0,29; 1,81]	>0,05	-
Infekcja górnych dróg oddechowych	[1]	9 (2%)	7 (2%)	0,65 [0,25; 1,66]	>0,05	-
Działania niepożądane (związane z zastosowanym	[1]	28 (5%)	16 (6%)	0,88 [0,49; 1,59]	>0,05	-

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, N=571	Grupa kontrolna 200 µg BDP/6 µg FF+2,5 µg tiotropium, N=287	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NN H [95% CI]*
leczaniem)						
Dysfonia	[1]	10 (2%)	2 (1%)	2,51 [0,63; 10,17]	>0,05	-
Kaszel	[1]	0 (0%)	2 (1%)	<b>Peto OR=0,05 [0,003; 0,947]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=14 4 [40; 4054]</b>
Kandydoza jamy ustnej	[1]	3 (1%)	3 (1%)	0,50 [0,12; 2,17]	>0,05	-
Suchość w ustach	[1]	3 (1%)	2 (1%)	0,75 [0,15; 3,76]	>0,05	-
Wydłużenie odcinka QT w EKG	[1]	1 (<1%)	0 (0%)	Peto OR=4,49 [0,07; 286,21]	>0,05	-
Skurcze mięśni	[1]	3 (1%)	0 (0%)	Peto OR=4,51 [0,41; 49,77]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane	[1], [4], [12]	28 (5%)	15 (5%)	0,94 [0,52; 1,72]	>0,05	-
Zaostrzenie astmy	[1]	11 (2%)	6 (2%)	0,92 [0,36; 2,38]	>0,05	-
Zapalenie płuc	[1]	3 (1%)	2 (1%)	0,75 [0,15; 3,76]	>0,05	-
Ciężkie działania niepożądane (związane z zastosowanym leczeniem)	[1]	1 (<1%)	0 (0%)	Peto OR=4,49 [0,07; 286,21]	>0,05	-
Poważne zdarzenia niepożądane	[1]	35 (6%)	13 (5%)	1,35 [0,74; 2,50]	>0,05	-
Poważne zdarzenia niepożądane sercowo- naczyniowe	[1]	3 (1%)	0 (0%)	Peto OR=4,51 [0,41; 49,77]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii	[1]	4 (1%)	2 (1%)	1,01 [0,22; 4,68]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	[1], [12]	1 (<1%)	0 (0%)	Peto OR=4,49 [0,07; 286,21]	>0,05	-

EKG – elektrokardiografia; \*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych cechowała się łagodnym lub umiarkowanym stopniem nasilenia. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej należały zaostrzenia astmy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie produktu złożonego z 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu do 200 µg BDP/6 µg FF+2,5 µg tiotropium, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA **wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym ryzykiem wystąpienia kaszlu związanego z zastosowanym leczeniem**, w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie.

Biorąc pod uwagę parametr NNT, wykazano, że stosowanie produktu złożonego z 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G zamiast 200 µg BDP/6 µg FF, spowoduje, że u 1 pacjenta na 144 nie wystąpi kaszel związany z zastosowanym leczeniem, w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie produktu złożonego z 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu do 200 µg BDP/6 µg FF+2,5 µg tiotropium, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:**

- zdarzeń niepożądanych (ogółem);
- zaostrzenia astmy;
- zapalenia jamy ustnej i gardła;
- bólu głowy;
- wirusowej infekcji dróg oddechowych;
- zapalenia oskrzeli;
- zapalenia gardła;
- wirusowej infekcji górnych dróg oddechowych;
- nadciśnienia;
- infekcji górnych dróg oddechowych;
- działań niepożądanych ogółem (związanych z zastosowanym leczeniem);
- dysfonii związanej z zastosowanym leczeniem;
- kandydozy jamy ustnej związanej z zastosowanym leczeniem;
- suchości w ustach związanej z zastosowanym leczeniem;
- wydłużenia odcinka QT w EKG, związanego z zastosowanym leczeniem;
- skurczów mięśni związanych z zastosowanym leczeniem;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- ciężkiego zaostrzenia astmy;
- ciężkiego zapalenia płuc;
- ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem;
- poważnych zdarzeń niepożądanych;
- poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych;
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii;
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu;

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie.

#### Ciężkie działania niepożądane (związane z zastosowanym leczeniem)

Jeden pacjent z grupy badanej, stosującej produkt złożony z 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, doświadczył ciężkiego działania niepożądanego – kandydozy przełyku, która ustąpiła po terapii. Działanie to cechowało się umiarkowanym stopniem nasilenia i nie wymagało zmiany stosowanej terapii [1].

#### Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe

W badaniu TRIGGER poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe wystąpiły u 3 pacjentów w grupie badanej i żadnego w grupie kontrolnej; żadne z nich nie zostało uznane za związane z zastosowanym leczeniem [1]. W grupie badanej stosującej produkt złożony z 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G u dwóch pacjentów wystąpił ostry zawał serca (Peto OR=7,43 [95% CI: 0,46; 118,90];  $p>0,05$ ), a u jednego zgon z powodu wylewu do mózgu (Peto OR=7,41 [95% CI: 0,15; 373,69];  $p>0,05$ ).

#### Zgony

Jeden pacjent z grupy badanej zmarł z powodu krwotoku mózgowego, który oceniono jako niezwiązany z zastosowanym leczeniem [1].



## 14.6. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (<https://clinicaltrials.gov> i <https://www.clinicaltrialsregister.eu>) 3 badania nieopublikowane [24], [25], [26] dotyczące zastosowania produktu trójskładnikowego, zawierającego beklometazon dipropionianu, formoterolu fumaran oraz glikopironium, w populacji pacjentów z astmą. Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego Trimbow® w analizowanym wskazaniu, w związku z powyższym ich charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

**Tabela 108. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania produktu trójskładnikowego, zawierającego beklometazon dipropionianu, formoterolu fumaran oraz glikopironium, w populacji pacjentów z astmą.**

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[24]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT02975843</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Open Label, Uncontrolled, Non-randomized, Single Dose, Scintigraphic Study to Investigate Lung Deposition of Inhaled 99mTc Radiolabelled CHF5993 pMDI in Healthy Volunteers, Asthmatic and COPD Patients</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Chiesi Farmaceutici S.p.A.</p>	<p>Badanie interwencyjne (eksperymentalne), jednoramiennie, otwarte, fazy I.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> do 24 godzin.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- depozycja leku w płucach oraz w innych miejscach w drogach oddechowych;</li> <li>- farmakokinetyka;</li> <li>- czas eliminacji;</li> <li>- stężenie metabolitów/leków w osoczu;</li> <li>- ocena funkcji płuc (spirometria).</li> </ul>	Zakończone	<p><u>Osoby dorosłe, zdrowe, z astmą lub z przewlekłą, obturacyjną chorobą płuc (POChP).</u></p> <p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek 18-55 lat;</li> <li>- BMI (wskaźnik masy ciała) 18-32 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>- prawidłowe ciśnienie krwi i EKG;</li> <li>- pacjentki nie będące w ciąży, stosujące skuteczne metody antykoncepcji; mężczyźni których partnerki stosują metody antykoncepcji lub nie są w wieku rozrodczym;</li> <li>- osoby niepalące lub byli palacze;</li> <li>- prawidłowa funkcja płuc;</li> </ul> <p><u>Dodatkowe kryteria dla pacjentów z astmą:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wartość FEV1% przed zastosowaniem leku rozszerzającego oskrzela <math>\geq 60\%</math> i <math>\leq 80\%</math>, stosunek FEV1/FVC <math>&gt; 0,70</math>;</li> <li>- pozytywny wynik testu na odwracalność obturacji oskrzeli (FEV1 <math>\geq 12\%</math> i co najmniej 200 ml w czasie 20-30 min. po podaniu 400 µg salbutamolu;</li> </ul>	28 osób	<p>Znakowany izotopowo 99mTc beklometazonu dipropionian (ang. <i>99mTc radiolabelled beclometasone dipropionate</i>)/ formoterolu fumaran/bromek glikopironium stosowane za pomocą inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem (pMDI).</p> <p>Leki stosowane były 4xdobę. Dobowa dawna wynosiła: 400 µg BDP, 24 µg FF</p>	21 listopada 2016-11 kwietnia 2017

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęci a/ zakończe nia badania
				<p>Dodatkowe kryteria włączenia dla pacjentów z przewlekłą, obturacyjną chorobą płuc:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek 40-75 lat;</li> <li>- palący aktualnie lub w przeszłości;</li> <li>- wartość FEV1% przed zastosowaniem leku rozszerzającego oskrzela <math>\geq 30\%</math> i <math>\leq 50\%</math>, stosunek FEV1/FVC <math>&gt; 0,70</math>;</li> </ul> <p>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kobiety w ciąży lub w okresie karmienia piersią;</li> <li>- uzależnienie od narkotyków w przeszłości;</li> <li>- nadwrażliwość w przeszłości na którykolwiek składnik leku, ICA, LABA lub LAMA;</li> <li>- istotne klinicznie schorzenie lub nieprawidłowy wynik badania laboratoryjnego;                         <ul style="list-style-type: none"> <li>- arytmia w przeszłości, schorzenia kardiologiczne które mogą wpływać na bezpieczeństwo terapii;</li> </ul> </li> <li>- jaskra z wąskim kątem przesączania, przerost gruczołu krokowego lub niedrożność szyi pęcherza moczowego, która zdaniem badacza uniemożliwiłaby stosowanie środków antycholinergiczných;</li> <li>- znacząca utrata krwi <math>\geq 400</math> ml w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym oraz między badaniem przesiewowym a dniem 1;</li> <li>- udział w innym badaniu klinicznym z badanym lekiem w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed podaniem badanego leku;                         <ul style="list-style-type: none"> <li>- ekspozycja na promieniowanie;</li> <li>- żyły uniemożliwiające wkłucie;</li> <li>- niedozwolone stosowanie innych leków;</li> </ul> </li> </ul> <p>Dodatkowe kryteria wykluczenia dla zdrowych ochotników i pacjentów z astmą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bieżące zastosowanie nikotyny lub nikotyny zastępczej.</li> </ul>		<p>oraz 50 µg G w postaci bromku; co odpowiada dawce 100 µg BDP, 6 µg FF oraz 10 µg G w przeliczeniu na jedną inhalację.</p>	

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>Dodatkowe kryteria wykluczenia dla chorych na astmę i POChP:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stosowanie ogólnoustrojowych sterydów w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym oraz między badaniem przesiewowym a dniem 1;</li> <li>- zagrażający życiu / niestabilny stan układu oddechowego, w tym zakażenie górnych lub dolnych dróg oddechowych, w ciągu ostatnich 30 dni przed badaniem przesiewowym oraz między badaniem przesiewowym a dniem 1;</li> <li>- wymóg stosowania ciągłej terapii tlenowej (dozwolony jest dodatkowy tlen nieprzekraczający 2 l / min, tylko w nocy i / lub podczas ćwiczeń);</li> </ul> <p><u>Dodatkowe kryteria wykluczające tylko dla pacjentów z astmą:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana dawki lub rodzaju leków na astmę w ciągu 4 tygodni przed wizytą przesiewową;</li> <li>- zaostrzenie astmy w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym oraz między badaniem przesiewowym a dniem 1;</li> <li>- w przeszłości POChP lub jakkolwiek przewlekła choroba układu oddechowego inne niż astma;</li> </ul> <p><u>Dodatkowe kryteria wykluczenia tylko dla pacjentów z POChP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana dawki lub rodzaju leków na POChP w ciągu 4 tygodni przed wizytą przesiewową;</li> <li>- zaostrzenie POChP w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym oraz między badaniem przesiewowym a dniem 1</li> <li>- w przeszłości astma lub jakkolwiek przewlekła choroba układu oddechowego inna niż POChP</li> </ul>			

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[25]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT03795350</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Open Label, Uncontrolled, Non-randomized, Single Dose, Scintigraphic Study to Investigate Lung Deposition of Inhaled <sup>99m</sup>Tc Radiolabelled TRIMBOW® pMDI in Healthy Volunteers, Asthmatic and COPD Patients</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Chiesi Farmaceutici S.p.A.</p>	<p>Badanie interwencyjne (eksperymentalne), jednoramienne, otwarte, fazy I.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> do 24 godzin.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- depozycja leku w płucach oraz w innych miejscach w drogach oddechowych;</li> <li>- ilość wydychanego leku;</li> <li>- farmakokinetyka;</li> <li>- stężenie metabolitów/leków w osoczu;</li> <li>- ocena funkcji płuc (spirometria).</li> </ul>	Przedwcześnie zakończone (z powodu epidemii koronawirusa)	<p><u>Osoby dorosłe, zdrowe, z astmą lub POChP.</u></p> <p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek 18-55 lat;</li> <li>- osoby rozumiejące i potrafiące wykonywać procedury związane z udziałem w badaniu;</li> <li>- dobry stan fizyczny;</li> <li>- BMI (wskaźnik masy ciała) 18-32 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>- prawidłowe ciśnienie krwi oraz wynik badania EKG;</li> <li>- pacjentki nie będące w ciąży, stosujące skuteczne metody antykoncepcji; mężczyźni których partnerki stosują skuteczne metody antykoncepcji lub nie są w wieku rozrodczym;</li> </ul> <p><u>Dodatkowe kryteria dla pacjentów zdrowych i z astmą:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek 28-55 lat;</li> <li>- osoby niepalące lub byli palacze;</li> </ul> <p><u>Dodatkowe kryteria włączenia dla osób zdrowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- prawidłowa funkcja płuc: FEV1% ≥80%.</li> </ul> <p><u>Dodatkowe kryteria włączenia dla osób z astmą</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- astma od co najmniej 12 miesięcy, zdiagnozowana na podstawie kryteriów GINA;</li> <li>- wartość FEV1% przed zastosowaniem leku rozszerzającego oskrzela ≥60% i ≤80%,</li> <li>- pozytywny wynik testu na odwracalność obturacji oskrzeli (wzrost o ≥12% i co najmniej 200 ml w czasie 20-30 min. po podaniu 400 µg salbutamolu;</li> </ul> <p><u>Dodatkowe kryteria włączenia dla pacjentów z przewlekłą, obturacyjną chorobą płuc:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek 40-80 lat;</li> <li>- palący aktualnie lub przeszłości;</li> <li>- potwierdzona diagnoza POChP;</li> </ul>	19 osób	<p>Znakowany izotopowo <sup>99m</sup>Tc beklometazonu dipropionian (ang. <i><sup>99m</sup>Tc radiolabelled beclometasone dipropionate</i>) / formoterolu fumaran/bromek glikopironium stosowany za pomocą inhalatora ciśnieniowego z dozownikami (pMID) – produkt złożony Trimbow®.</p> <p>Leki stosowane były 4xdobę. Dobowa dawna wynosiła: 400 µg BDP, 24 µg FF oraz 50 µg G w postaci bromku; co odpowiada dawce 100 µg BDP, 6 µg FF oraz 10 µg G w przeliczeniu na jedną inhalację.</p>	14 stycznia 2019-3 kwietnia 2020

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>- wartość FEV1% przed zastosowaniem leku rozszerzającego oskrzela <math>\leq 50\%</math>, stosunek FEV1/FVC <math>&lt; 0,70</math> 10-15 minut po zastosowaniu 400 <math>\mu\text{g}</math> salbutamolu;</p> <p>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kobiety w ciąży lub w okresie karmienia piersią;</li> <li>- klinicznie istotne i niekontrolowane zaburzenia układu oddechowego, serca, wątroby, przewodu pokarmowego, nerek, układu hormonalnego, metaboliczne, neurologiczne lub psychiczne;</li> <li>- klinicznie istotne nieprawidłowe wartości laboratoryjne podczas badań przesiewowych sugerujące nieznaną chorobę i wymagające dalszych badań klinicznych;</li> <li>- pacjenci z diagnozą jaskry z wąskim kątem przesączania, przerostu prostaty lub niedrożności szyi pęcherza;</li> <li>- pozytywny wynik testu na HIV1 lub HIV2 podczas badań przesiewowych;</li> <li>- oddawanie krwi lub utrata krwi krócej niż 2 miesiące przed badaniem przesiewowym</li> <li>- udział w innym badaniu klinicznym, w którym otrzymano badany lek, a ostatnie badania przeprowadzono mniej niż 90 dni przed badaniem przesiewowym;</li> <li>- w przeszłości nadużywanie alkoholu w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym lub pozytywny test na obecność alkoholu w wydychanym powietrzu;</li> <li>- w przeszłości udokumentowanie nadużywania narkotyków w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym;</li> <li>- pozytywne wyniki badań serologicznych dotyczących zapalenia wątroby, które wskazują na ostre lub przewlekłe zapalenie wątroby typu B lub zapalenie wątroby typu C podczas badań</li> </ul>			

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęci a/ zakończe nia badania
				<p>przesiewowych;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi, takimi jak, ale nie wyłącznie, niestabilna choroba niedokrwienna serca, niewydolność lewej komory serca klasy III / IV według NYHA, ostra choroba niedokrwienna serca w ostatnim roku przed badaniem przesiewowym, mogącymi mieć wpływ na bezpieczeństwo pacjenta lub ocenę wyniku badania zgodnie z osądem Badacza;</li> <li>- stan żył uniemożliwiający wkłucie;</li> <li>- przyjmowanie niedozwolonych leków towarzyszących we wcześniej określonym okresie przed badaniem przesiewowym;</li> <li>- narażenie na promieniowanie, w tym z obecnego badania, w ciągu ostatnich 12 miesięcy</li> <li>- znana nietolerancja / nadwrażliwość lub przeciwwskazania do zastosowania badanych leków.</li> </ul> <p><u>Dodatkowe kryteria wykluczające tylko dla pacjentów z astmą i POChP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stosowanie ogólnoustrojowych leków kortykosteroidowych w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym lub kortykosteroidów o powolnym uwalnianiu w ciągu 12 tygodni przed badaniem przesiewowym lub przed 1. dniem;</li> <li>- rozpoznanie raka płuc lub historia raka płuc;</li> <li>- operacja zmniejszania objętości płuc w przeszłości;</li> <li>- zakażenie dolnych dróg oddechowych wymagające użycia antybiotyków.</li> </ul> <p><u>Dodatkowe kryteria wykluczenia tylko dla zdrowych ochotników:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- osoby z historią problemów z oddychaniem;</li> </ul>			

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p><u>Dodatkowe kryteria wykluczające tylko dla pacjentów z astmą:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- historia astmy prawie śmiertelnej, hospitalizacja z powodu astmy na oddziale intensywnej terapii;</li> <li>- każda zmiana dawki, harmonogramu lub składu leków stosowanych w leczeniu astmy w ciągu 4 tygodni przed wizytą przesiewową lub w dniu 1;</li> <li>- przemijająca (nietrwąca) astma:</li> <li>- leczenie przewlekłe ogólnoustrojowymi kortykosteroidami lub anty IgE lub innymi przeciwciałami monoklonalnymi;</li> <li>- znane zaburzenia oddechowe inne niż astma.</li> </ul> <p><u>Dodatkowe kryteria wykluczające tylko dla pacjentów z POChP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- każda zmiana dawki, harmonogramu lub składu leków stosowanych w leczeniu POChP na 4 tygodnie przed badaniem przesiewowym;</li> <li>- równoczesna diagnoza astmy;</li> <li>-znane zaburzenia oddechowe inne niż POChP, które zdaniem Badacza wpłynęłyby na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa lub narażałyby pacjenta na ryzyko;</li> <li>- terapia tlenowa: pacjenci wymagający długotrwałej (co najmniej 12 godzin dziennie) terapii tlenowej z powodu przewlekłej hipoksemii;</li> <li>- zmiana dawki lub rodzaju leków na POChP w ciągu 4 tygodni przed wizytą przesiewową.</li> </ul>			

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[26]	<p><u>Identyfikator badania:</u> 2019-002238-35</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A single-dose, uncontrolled, open label, non-randomized, clinical pharmacology study of CHF 5993 100/6/12.5 µg pMDI (fixed combination of beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate plus glycopyrronium bromide) in asthmatic adolescent patients and adult patients.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Chiesi Farmaceutici S.p.A.</p>	<p>Badanie interwencyjne (eksperymentalne), jednoramiennie, otwarte, fazy II.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> 7-10 miesięcy.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- farmakokinetyka;</li> <li>- funkcja płuc;</li> <li>- profil bezpieczeństwa i tolerancja leku.</li> </ul>	W toku	<p>Pacjenci z astmą (w wieku dojrzewania i dorośli).</p> <p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pisemna świadoma zgoda pacjenta lub przedstawiciela prawnego przedstawiciela / pacjenta uzyskana przed jakąkolwiek procedurą związaną z badaniem;</li> <li>- zdolność do zrozumienia procedur badania, związanych z nimi ryzyk i umiejętności przeszkolenia w zakresie prawidłowego korzystania z urządzenia pMDI z AIM™ (Monitor inhalacji aerozolu) Vitalograph®;</li> <li>- mężczyźni i kobiety w wieku ≥ 12 i &lt;18 lat lub mężczyźni i kobiety w wieku ≥ 18 i &lt;65 lat;</li> <li>- wskaźnik masy ciała (BMI) w zakresie od 18,0 do 30,0 kg / m<sup>2</sup> włącznie;</li> <li>- diagnoza astmy zgodnie w wytycznymi GINA postawiona 6 miesięcy przed wizytą przesiewową;</li> <li>- mężczyźni / kobiety w wieku dojrzewania i dorośli z kontrolowaną astmą zgodnie z wytycznymi GINA (zaktualizowanymi w 2019 r.), aby umożliwić okres wypłukiwania z wdychanego BDP na 2 dni przed wizytą w badaniu;</li> <li>- mężczyźni / kobiety w wieku dojrzewania i dorośli z kontrolowaną astmą regularnie leczeni średnimi dawkami ICS zgodnie z wytycznymi GINA samodzielnie lub w połączonych dawkach z LABA i stosujący krótko działających wziewnych β<sub>2</sub>-agonistów jako środki łagodzące;</li> <li>- młodzież i dorośli z FEV<sub>1</sub> wyrażonym jako % wartości należnej, wynoszącym &gt; 70% po wstrzymaniu leczenia krótko działającym agonistą receptora β<sub>2</sub> przez minimum 6 godzin przed badaniem przesiewowym lub 24 godziny w przypadku długotrwałego działania agonisty β;</li> </ul>	80 osób	<p>Produkt złożony Trimbow® - beklometazonu dipropionian 100 µg/ formoterolu fumaran 6 µg /bromek glikopironium 12,5 µg (odpowiada 10 µg glikopironium).</p>	

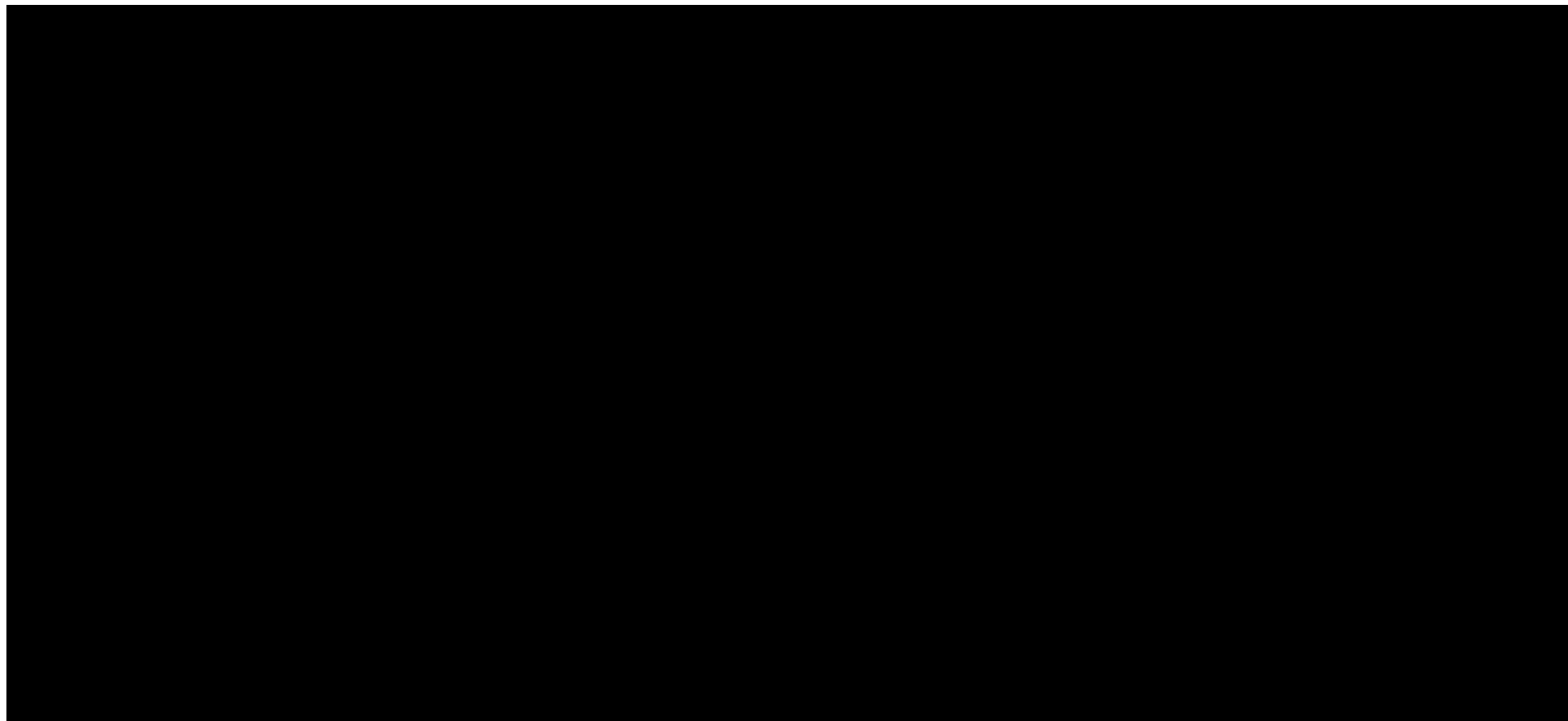


Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>- niepalący lub byli palacze, którzy przestali palić &gt; 1 rok przed badaniem przesiewowym;                      - dobry stan fizyczny i psychiczny, ustalony na podstawie wywiadu lekarskiego i ogólnego badania klinicznego, podczas badań przesiewowych i wizyty 1 przed podaniem leku;                      - pacjentki w wieku rozrodczym stosujące skuteczne metody antykoncepcji lub pacjentki nie będące w wieku rozrodczym.</p> <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u>                      - oddawanie krwi (o objętości <math>\geq 450</math> ml) lub utrata krwi, mniej niż 2 miesiące przed badaniem przesiewowym lub przed wizytą 1;                      - nieprawidłowy poziom hemoglobiny zdefiniowany jako <math>&lt;12,0</math> g / dl u kobiet i <math>&lt;14,0</math> g / dl u mężczyzn;                      - kobiety w ciąży i karmiące piersią, potwierdzone dodatnim testem ciążowym w surowicy podczas badania przesiewowego lub testem ciążowym w moczu podczas wizyty 1 przed podaniem leku;                      - diagnoza POChP u dorosłych pacjentów, zgodnie z aktualnymi wytycznymi GOLD;                      - pozytywny wynik testu na HIV1 lub HIV2 lub pozytywne wyniki na zapalenie wątroby, które wskazuje na ostre lub przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B (tj. dodatni antygen powierzchniowy HBs HB, dodatnie przeciwciała rdzeniowe HB anti-HBc) lub zapalenie wątroby typu C (dodatnie przeciwciała przeciw HCV);                      - żyły uniemożliwiające wkłucie;                      - udokumentowana historia nadużywania alkoholu w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym;                      - udokumentowana historia nadużywania narkotyków w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym lub pozytywny wynik</p>			

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęci a/ zakończe nia badania
				<p>testu na obecność narkotyków w moczu w badaniu przesiewowym lub przed podaniem leku;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z dodatnim testem moczu na obecność kotyniny podczas badania przesiewowego lub przed podaniem;</li> <li>- istotne klinicznie nieprawidłowe wartości laboratoryjne, sugerujące nieznaną chorobę i wymagające dalszych badań klinicznych;</li> <li>- istotne klinicznie i niekontrolowane zaburzenia czynności serca, wątroby, nerek, przewodu pokarmowego, układu hormonalnego, metabolicznego, neurologicznego lub psychiatrycznego, które mogą zakłócać pomyślne zakończenie badania;</li> <li>- znana nietolerancja / nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą / składnik zawarty w którymkolwiek z preparatów użytych w badaniu;</li> <li>- pacjenci z diagnozą jaskry z wąskim kątem przesączania, przerostem gruczołu krokowego lub niedrożnością szyi pęcherza, która zdaniem badacza uniemożliwiłaby stosowanie leku antycholinergicznego;</li> <li>- nieprawidłowy wynik 12-odprowadzeniowego EKG (tj.: QRS&gt; 120 ms i / lub PR&gt; 210 ms i / lub puls &lt;40 uderzeń na minutę i / lub puls&gt; 110 uderzeń na minutę i / lub CFC&gt; 450 ms dla mężczyzn lub CFC&gt; 470 ms dla kobiet, biorąc pod uwagę średnią z trzech powtórzeń) lub wyniki EKG ocenione przez badacza jako nieprawidłowe klinicznie podczas badania przesiewowego.</li> <li>- nieprawidłowe ciśnienie krwi (tj .: rozkurczowe ciśnienie krwi&gt; 90 mmHg i / lub skurczowe ciśnienie krwi&gt; 140 mmHg, biorąc pod uwagę średnią z trzech powtórzeń) podczas badań przesiewowych;</li> <li>- udział w innym badaniu klinicznym z badanym</li> </ul>			

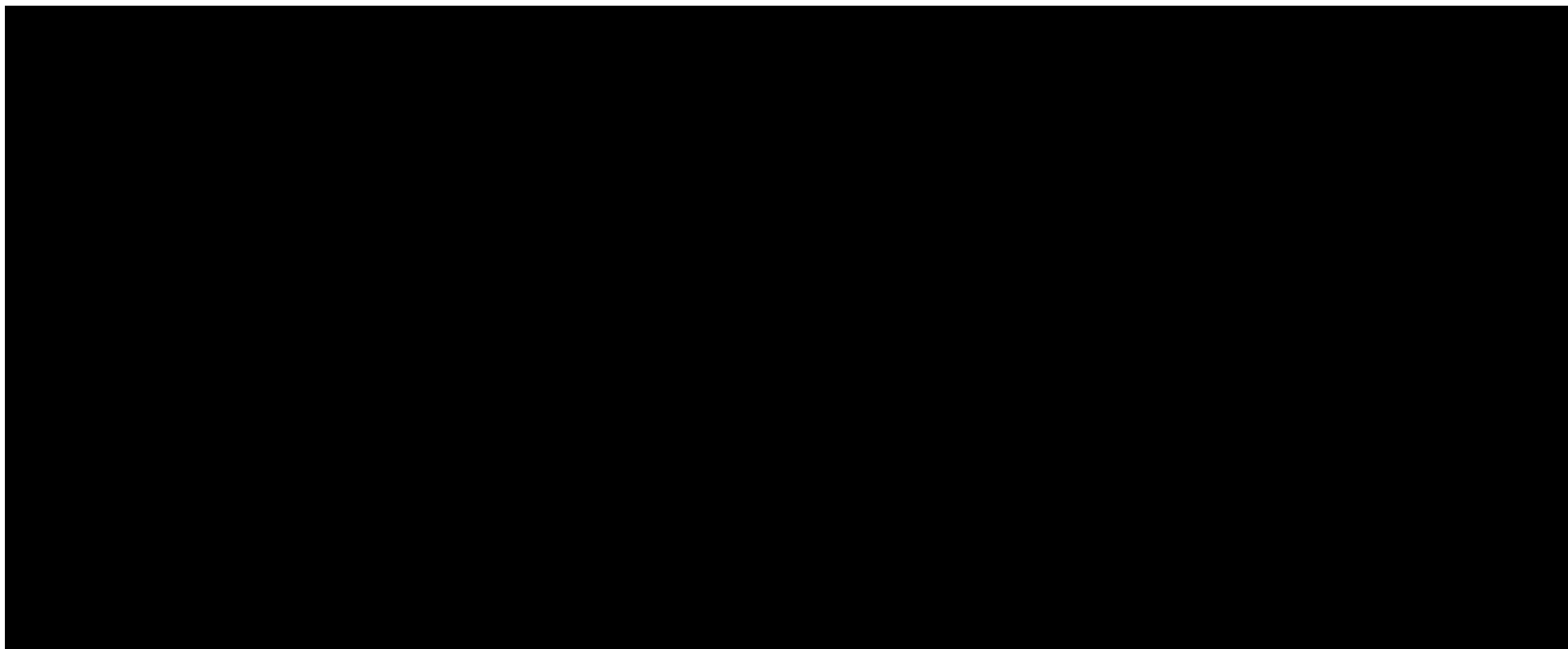
Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				lekiem w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania tego badanego leku (w zależności od tego, który jest dłuższy) przed podaniem badanego leku; główny badacz może rozważyć dłuższy i bardziej odpowiedni czas na podstawie okresu półtrwania w fazie eliminacji i / lub długoterminowa toksyczność poprzedniego badanego leku. - pacjenci przyjmujący leki zawierające enzymy, leki hamujące enzymy, leki biologiczne lub inne leki o znanym potencjalnie toksycznym działaniu na wątrobę (np. izoniazyd, nimesulid, ketokonazol) na 3 miesiące przed badaniem przesiewowym lub wizytą 1; - pacjenci spożywający duże ilości kofeiny (> 5 napojów kofeinowych, np. kawa, herbata, cola dziennie). - pacjenci, którzy mieli infekcję dolnych dróg oddechowych w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym lub wizytą 1; - pacjenci będący pracownikami nocnej zmiany w ciągu 8 tygodni przed badaniem przesiewowym lub wizytą 1 oraz w trakcie badania.			

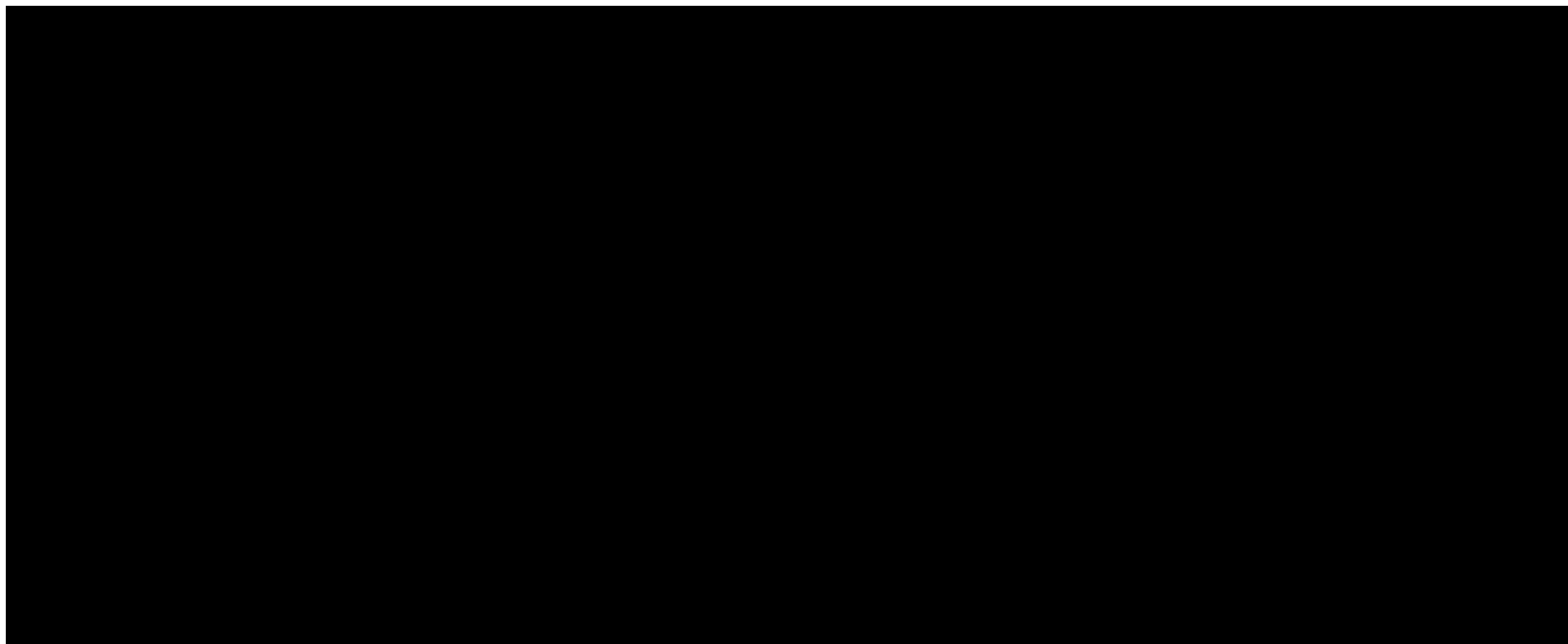
POChP – przewlekła, obturacyjna choroba płuc; FEV1- natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa, EKG – elektrokardiografia, HIV – ludzki wirus niedoboru odporności.



Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.

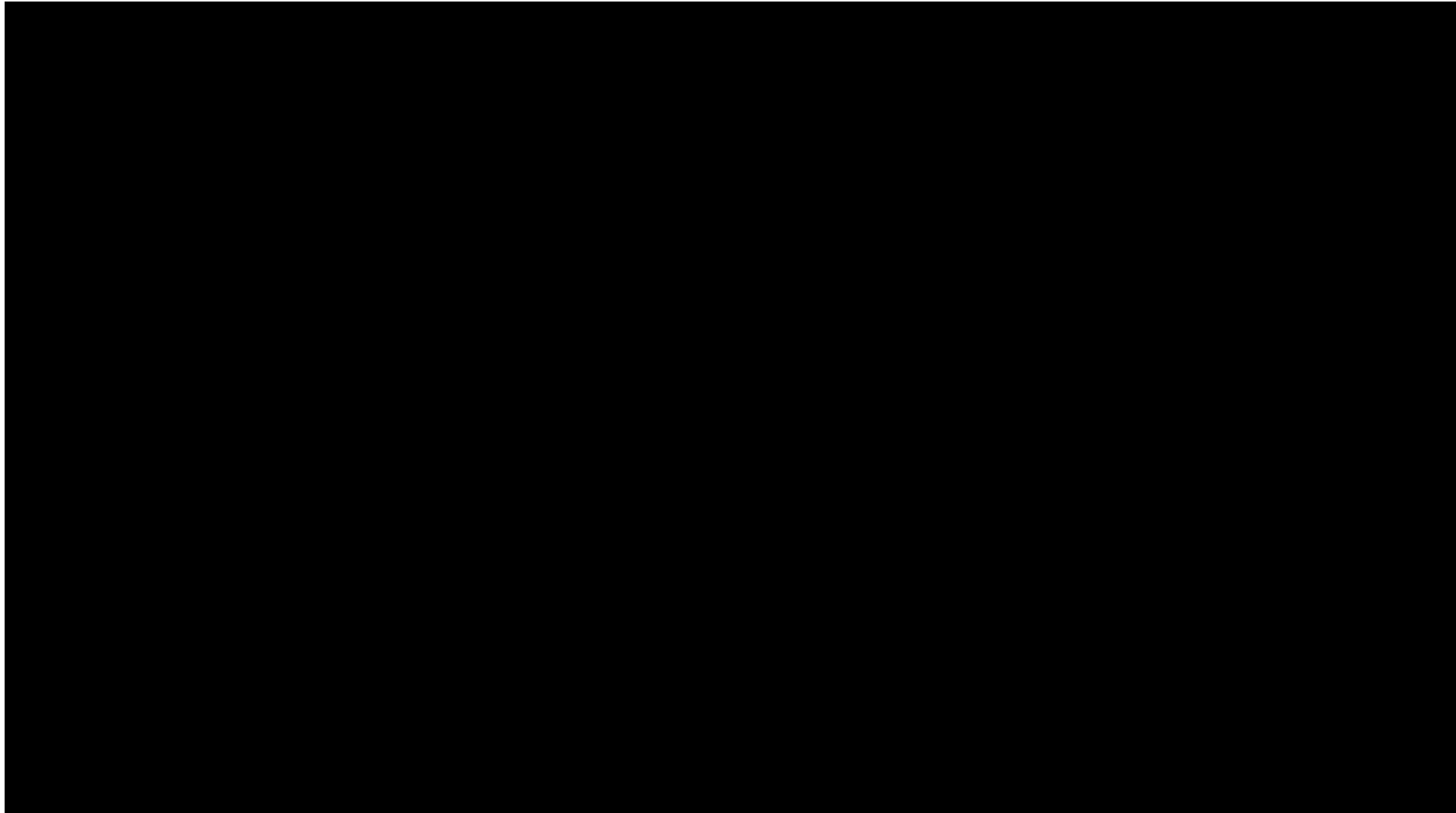
---

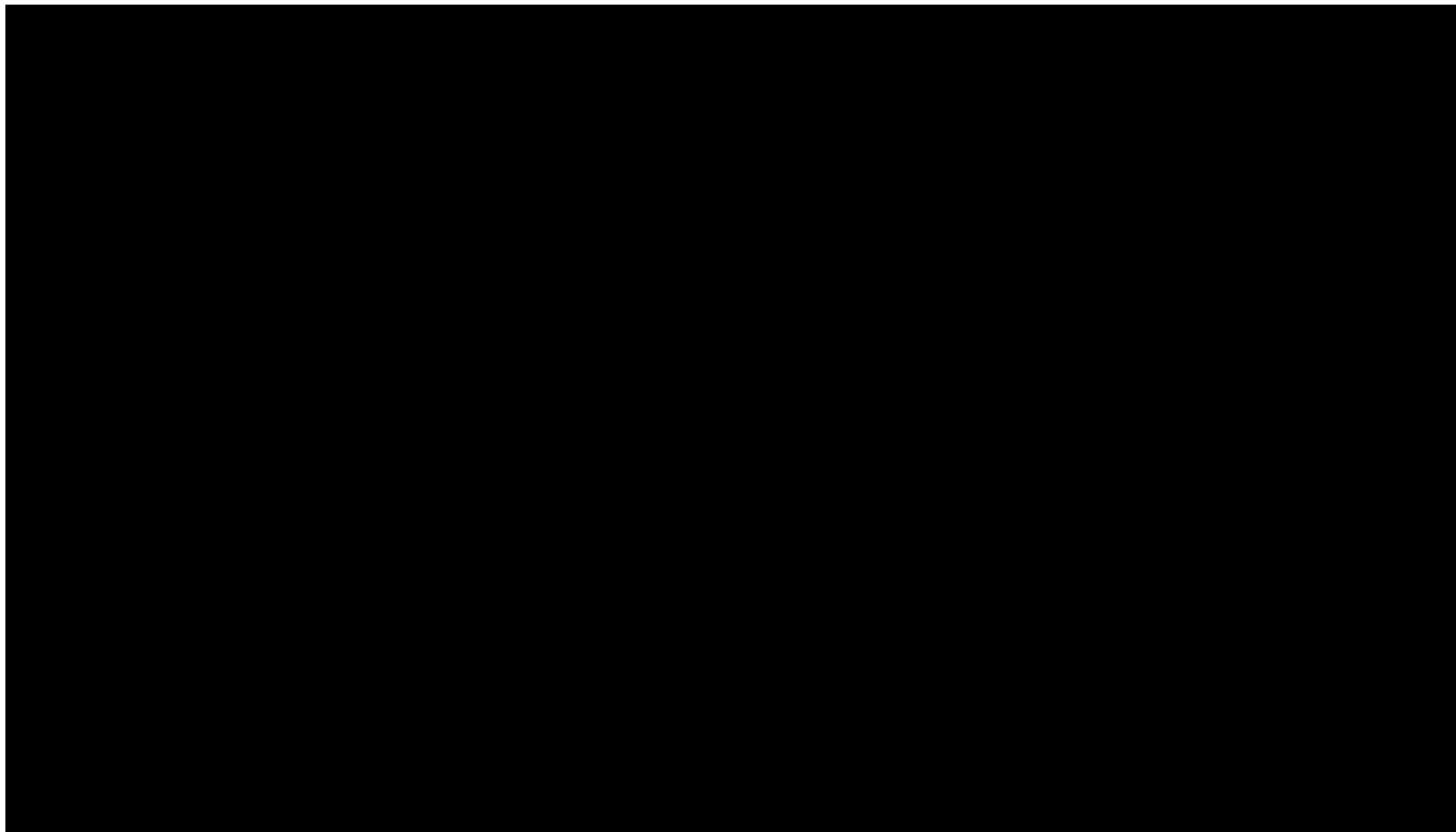




Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.

---

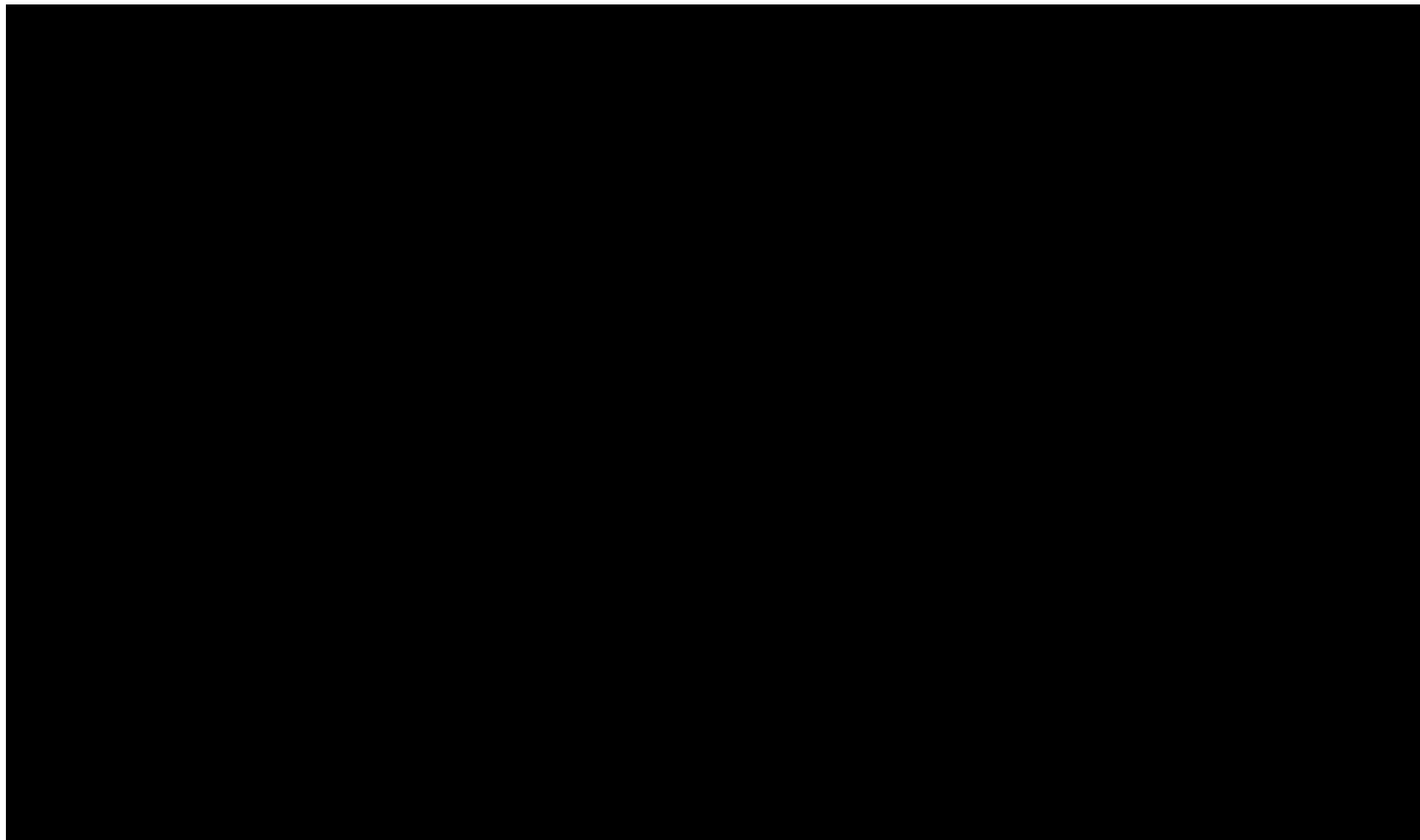




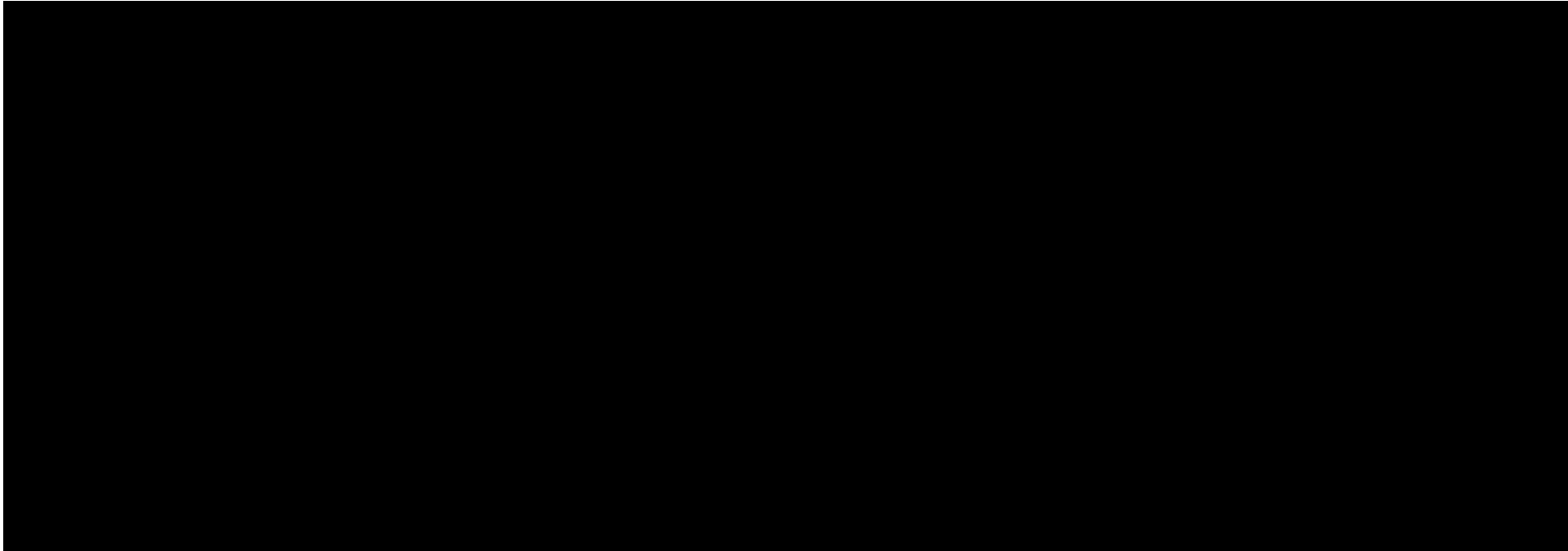


Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.

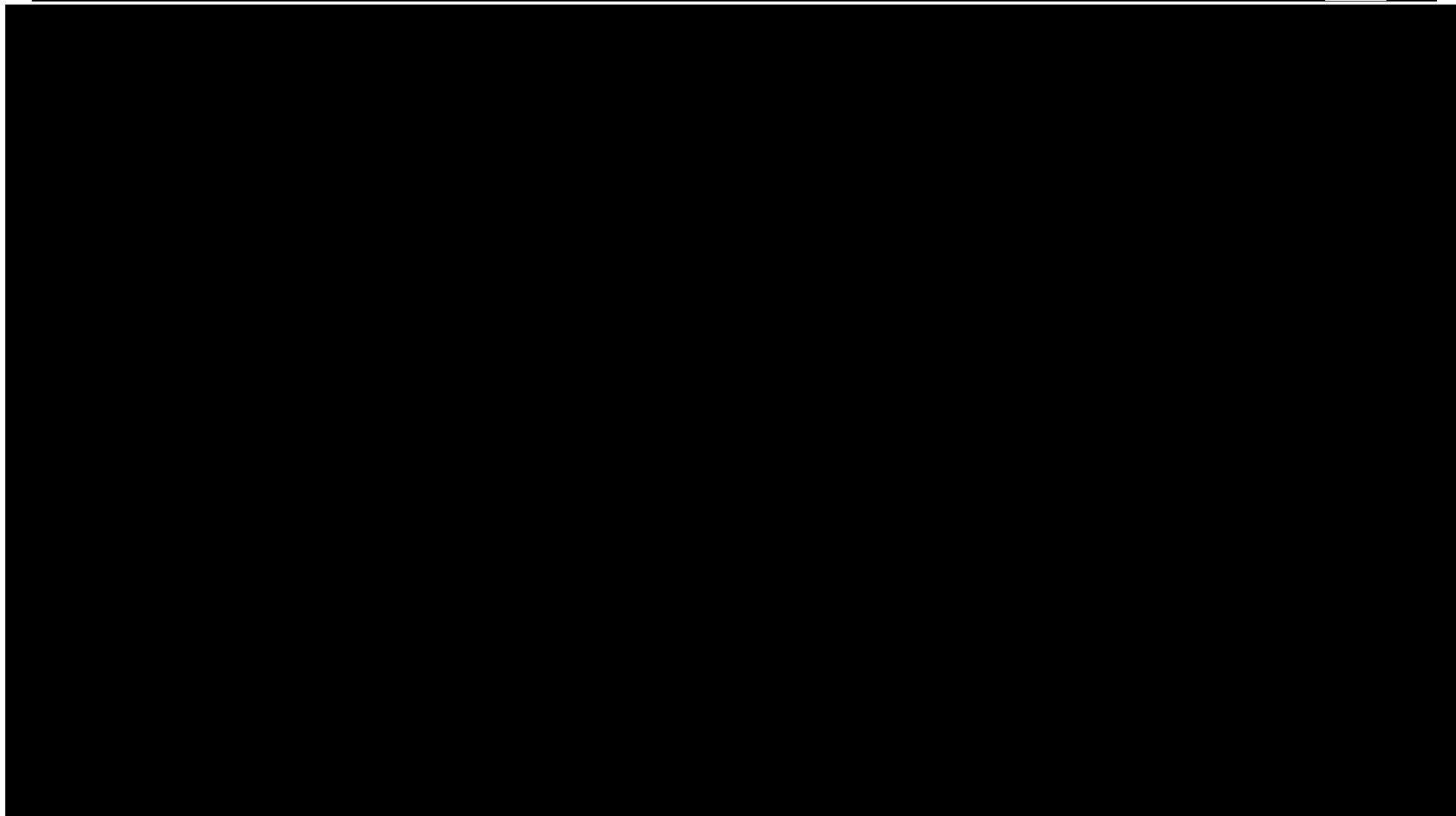




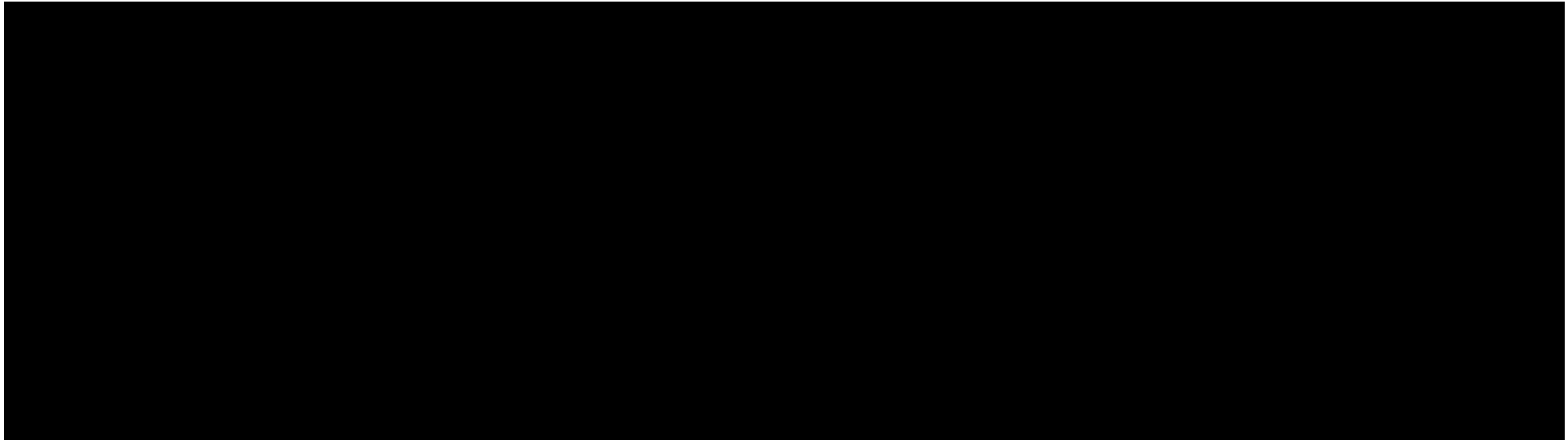
Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.

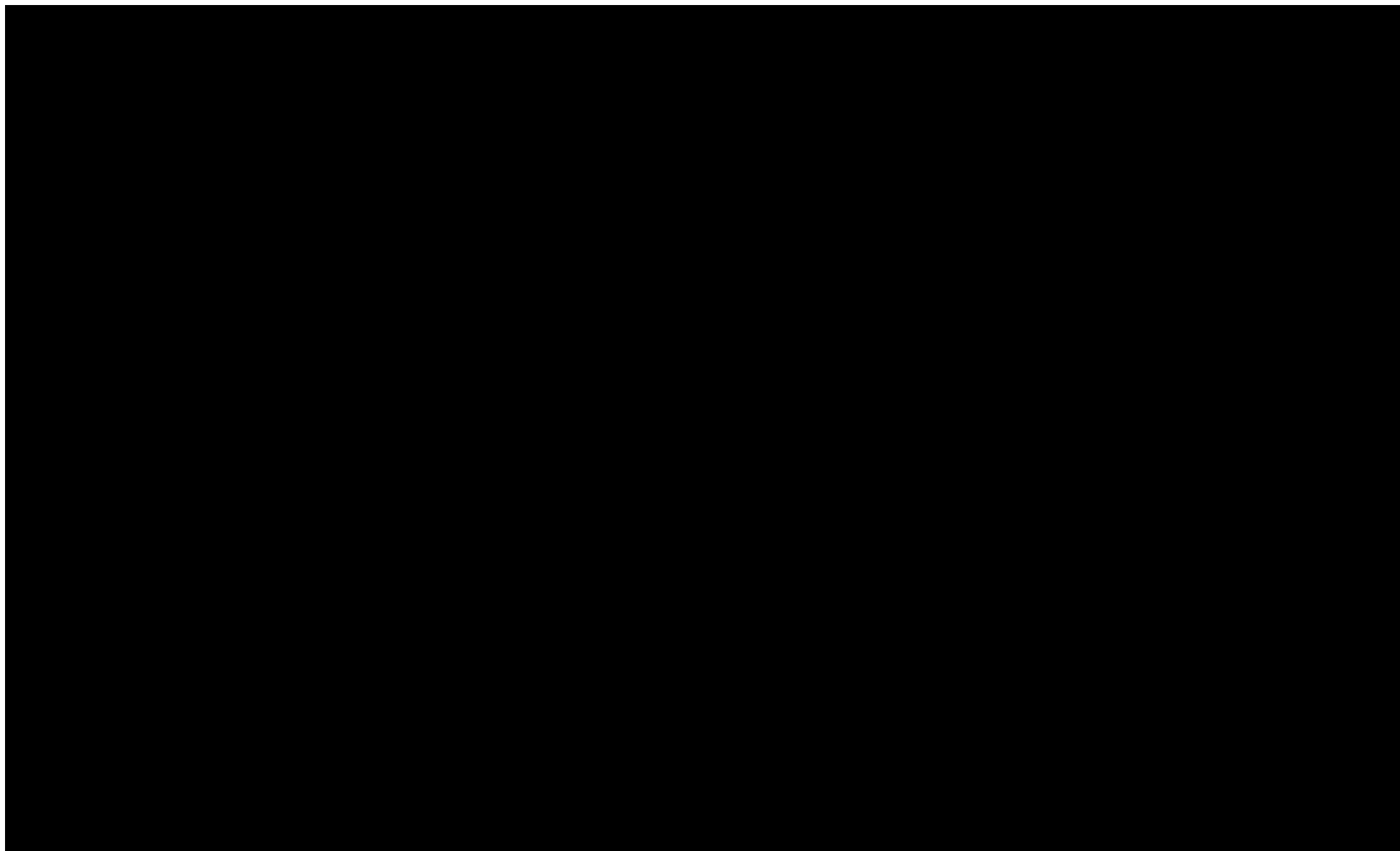


Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą.  
Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.

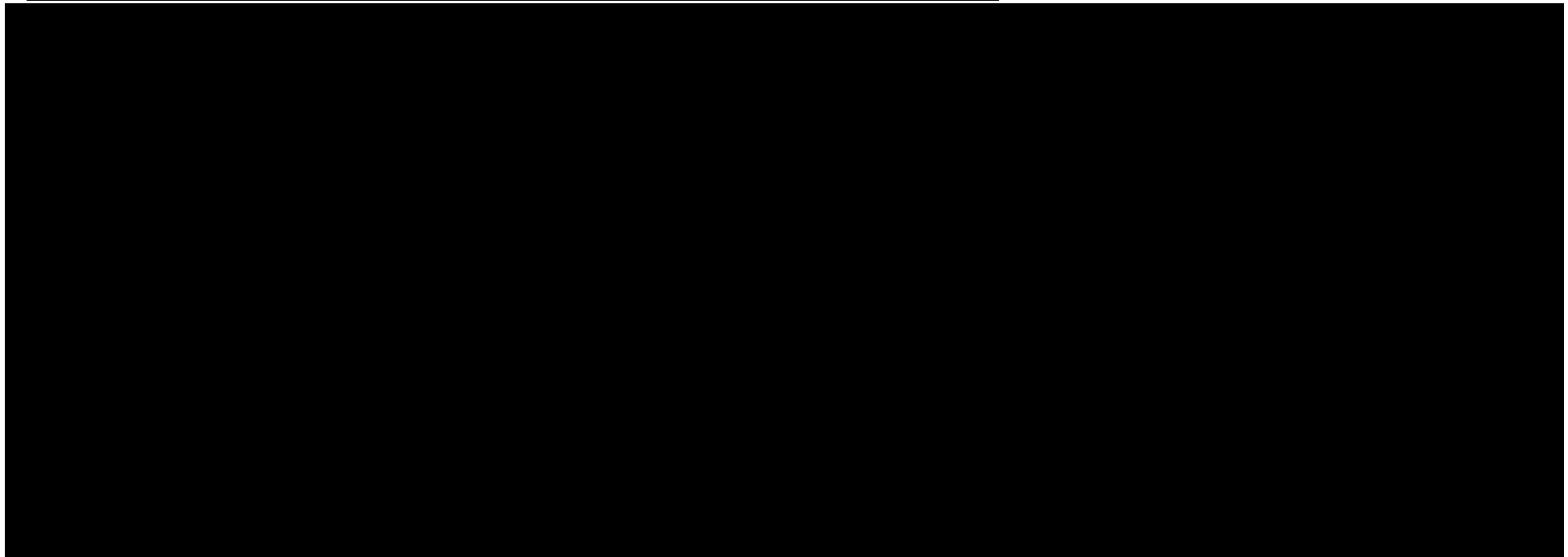


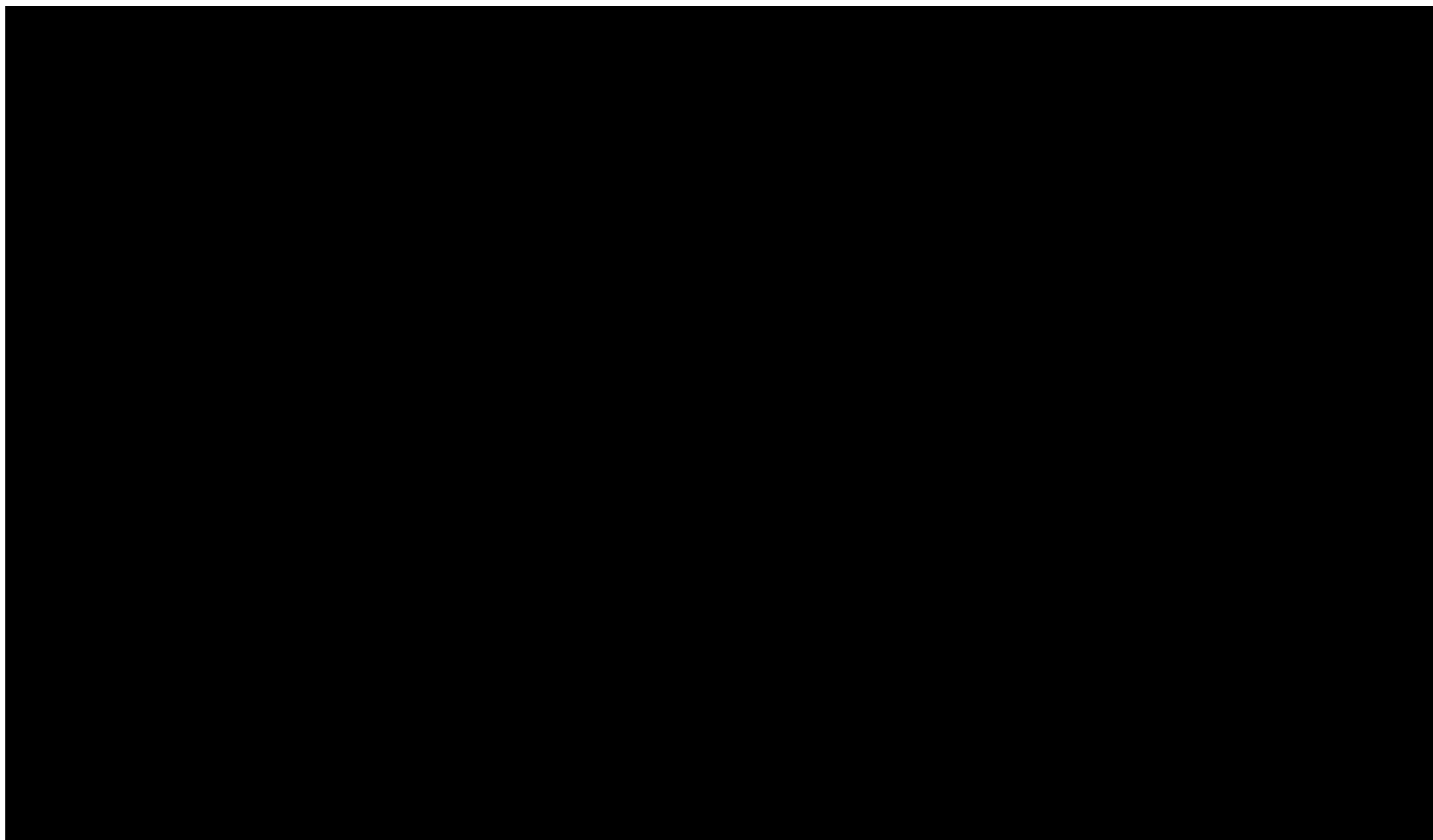
Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.





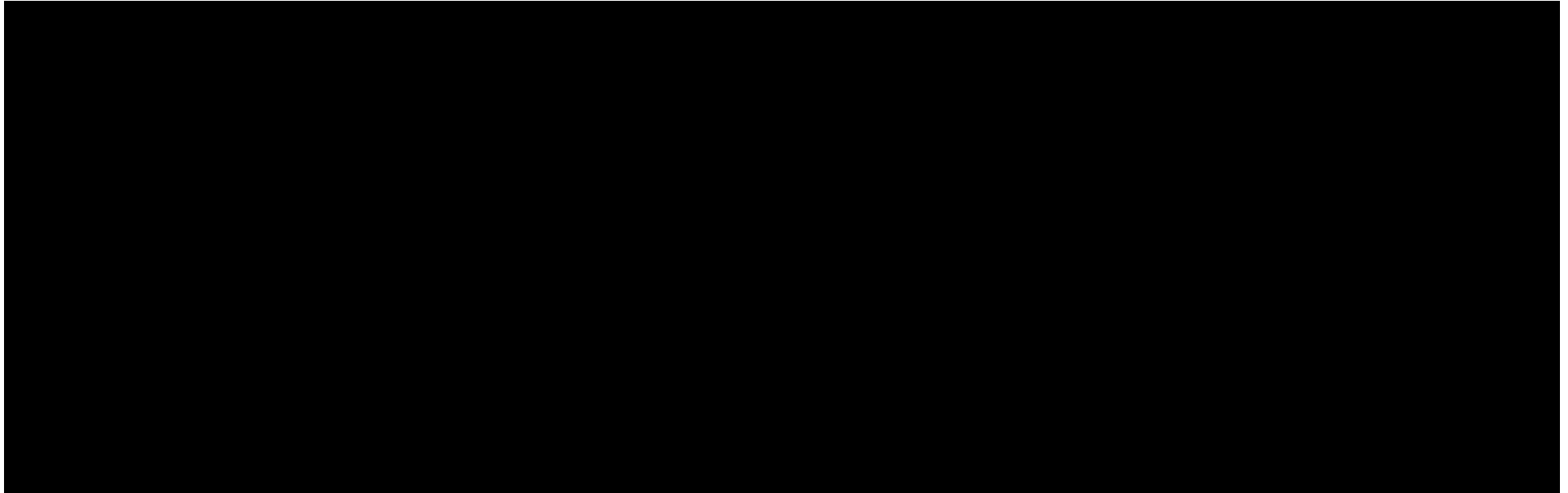
Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.

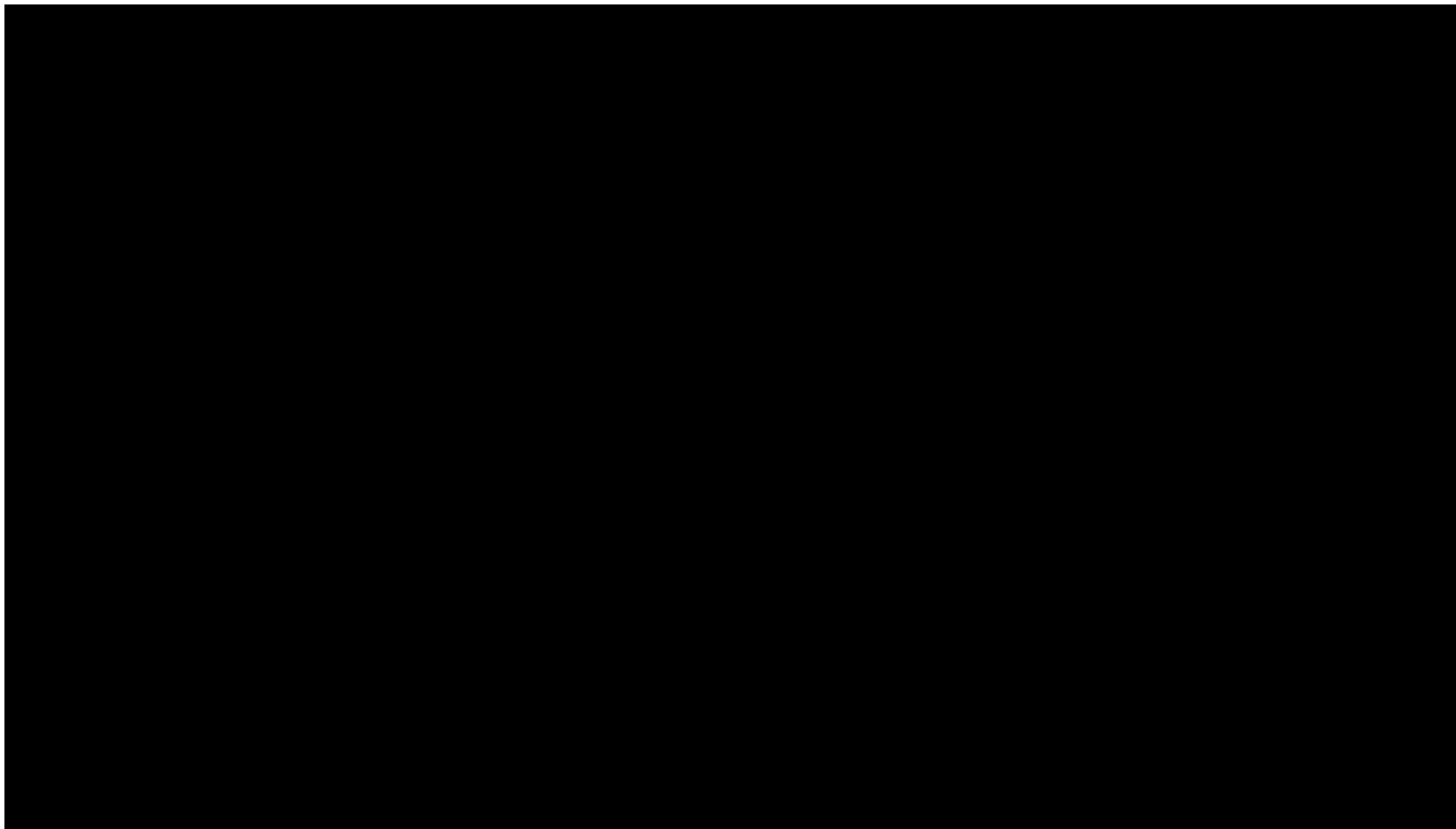




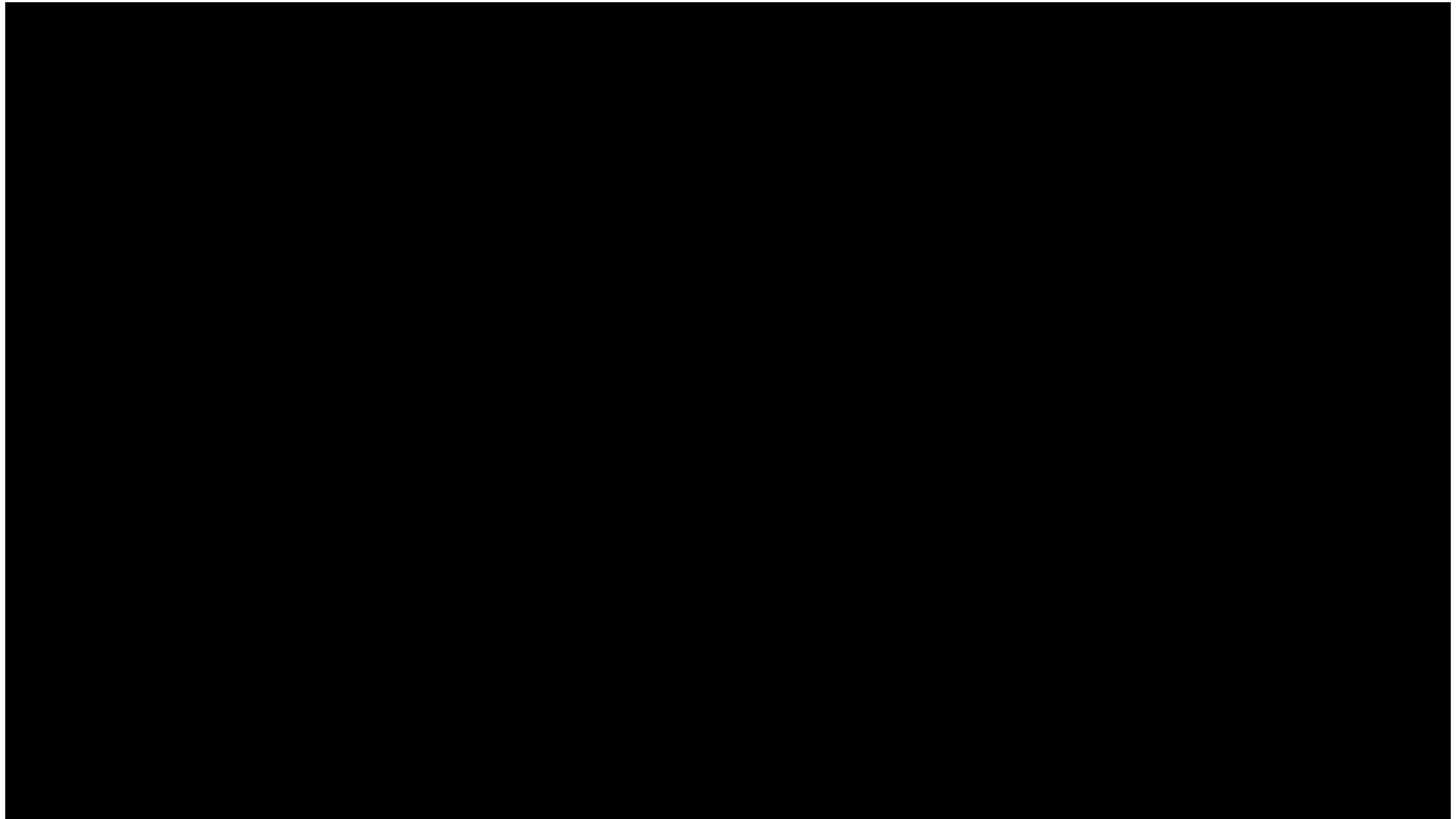


Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.





Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



#### 14.11. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ BEKLOMETAZONU DIPROPIONIANU/FORMOTEROLU FUMARANU DWUWODNEGO/GLIKOPIRONIUM W PORÓWNANIU DO BEKLOMETAZONU DIPROPIONIANU/FORMOTEROLU FUMARANU DWUWODNEGO+TIOTROPIUM W LECZENIU NIEKONTROLOWANEJ ASTMY U PACJENTÓW STOSUJĄCYCH WYSOKIE DAWKI WZIEWNYCH GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW – badanie TRIGGER

W niniejszym podrozdziale przedstawiono wyniki z zakresu skuteczności z badania TRIGGER dotyczące bezpośredniego porównania zastosowania produktu złożonego 200 µg BDP/6 µg FF/ 10 µg G względem 200 µg BDP/6 µg FF + 2,5 µg tiotropium [1].

Poranna wartość FEV1 przed podaniem leków w 26. tygodniu terapii (zmiana względem wartości wyjściowych) – główny punkt końcowy

**Tabela 110. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego+tiotropium, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA – zmiana porannej wartości FEV1 przed podaniem leków (analiza mITT).**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 200 µg BDP/6 µg FF/ 10 µg G, N=571	Grupa kontrolna 200 µg BDP/6 µg FF + 2,5 µg tiotropium, N=287	MD [95% CI]*	Wartość p*
Zmiana porannej wartości FEV1 przed podaniem leków, w 26 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [ml]	[1], [12]	229 [196; 263]	274 [227; 321]	-45 [-103; 13]	0,13

MD – średnia skorygowana (adjustowana) różnica; \*Wartości podane w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała **brak istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie poprawy porannej wartości FEV1 przed podaniem leków**, w 26 tygodniu terapii, pomiędzy zastosowaniem produktu złożonego z 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G a 200 µg BDP/6 µg FF+2,5 µg tiotropium, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA.

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



### Roczny wskaźnik umiarkowanych i poważnych zaostrzeń astmy – główny punkt końcowy

**Tabela 111. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego+tiotropium, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA – roczny wskaźnik umiarkowanych i poważnych zaostrzeń astmy (analiza mITT).**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, N=571	Grupa kontrolna 200 µg BDP/6 µg FF+ 2,5µg tiotropium, N=287	RR <sup>^</sup> [95% CI]*	Wartość p*
<b>Roczny wskaźnik umiarkowanych i poważnych zaostrzeń astmy [95% CI]</b>	[1], [12]	1,73 [1,54; 1,93]	1,61 [1,37; 1,90]	1,07 [0,88; 1,30]	0,50

RR (ang. *rate ratio*) – wskaźnik częstości; \*Wartości podane w publikacji referencyjnej; <sup>^</sup>adjustowany (skorygowany) wskaźnik częstości.

Przeprowadzona analiza wykazała **brak istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie rocznego wskaźnika umiarkowanych i poważnych zaostrzeń astmy**, pomiędzy zastosowaniem produktu złożonego z 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu do 200 µg BDP/6 µg FF + 2,5 µg tiotropium, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA.

Dodatkowo, oprócz rocznego wskaźnika umiarkowanych i poważnych zaostrzeń choroby, stanowiącego jeden z głównych punktów końcowych badania, oceniano również roczny wskaźnik umiarkowanych zaostrzeń astmy oraz odsetek pacjentów z umiarkowanymi i poważnymi zaostrzeniami astmy.

**Tabela 112. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego+tiotropium, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA – roczny wskaźnik umiarkowanych zaostrzeń astmy (analiza mITT) [1].**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, N=571	Grupa kontrolna 200 µg BDP/6 µg FF+2,5 µg tiotropium, N=287	RR <sup>^</sup> [95% CI]*	Wartość p*
<b>Roczny wskaźnik umiarkowanych zaostrzeń astmy [95% CI]</b>	[1]	1,43 [1,26; 1,62]	1,37 [1,14; 1,63]	1,05 [0,84; 1,30]	0,68

RR (ang. *rate ratio*) – wskaźnik częstości; \*Wartości podane w publikacji referencyjnej; <sup>^</sup>adjustowany (skorygowany) wskaźnik częstości.

Przeprowadzona analiza wykazała **brak istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie rocznego wskaźnika umiarkowanych zaostrzeń astmy**, pomiędzy zastosowaniem produktu złożonego z 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu do 200 µg BDP/6 µg FF + 2,5 µg tiotropium, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA [1].

**Tabela 113. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego+tiotropium, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA – odsetek pacjentów z umiarkowanymi lub poważnymi zaostrzeniami choroby (analiza mITT) [1].**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, N=571	Grupa kontrolna 200 µg BDP/6 µg FF+2,5 µg tiotropium, N=287	RR* [95% CI]	Wartość p*	NNT* [95% CI]
<b>Pacjenci z umiarkowanymi lub poważnymi zaostrzeniami choroby, n (%)</b>	[1]	323 (57%)	162 (56%)	1,00 [0,89; 1,14]	>0,05	-

RR (ang. *relative risk*) – ryzyko względne; \*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała **brak istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie ryzyka wystąpienia umiarkowanych zaostrzeń astmy**, pomiędzy zastosowaniem produktu złożonego z 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu do 200 µg BDP/6 µg FF + 2,5 µg tiotropium, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie [1].

#### Zmiana względem wartości wyjściowych szczytowego FEV<sub>1</sub>

**Tabela 114. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego+tiotropium, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA – zmiana szczytowego FEV1 względem wartości wyjściowych (analiza mITT).**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, N=571	Grupa kontrolna 200 µg BDP/6 µg FF+2,5 µg tiotropium, N=287	MD [95% CI]*	Wartość p*
<b>Zmiana szczytowego FEV1 w 26 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [ml]</b>	[1], [12]	522 [488; 556]	555 [507; 603]	-33 [-92; 603]	0,27

MD – średnia skorygowana (adjustowana) różnica; \*Wartości podane w publikacji referencyjnej.

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Przeprowadzona analiza wykazała **brak istotnych statystycznie różnic ( $p>0,05$ ) w zakresie poprawy szczytowego FEV<sub>1</sub>**, w 26 tygodniu terapii, pomiędzy zastosowaniem produktu złożonego z 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G a 200 µg BDP/6 µg FF+2,5 µg tiotropium, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA.

#### Zmiana średniego porannego szczytowego przepływu wydechowego (PEF)

**Tabela 115. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego+tiotropium, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA – zmiana średniego porannego szczytowego przepływu wydechowego (PEF) względem wartości wyjściowych (analiza mITT).**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, N=571	Grupa kontrolna 200 µg BDP/6 µg FF+2,5 µg tiotropium, N=287	MD [95% CI]*	Wartość p*
Zmiana porannego PEF w ciągu 26 tygodni terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [l/min.]	[1], [12]	10,1 [6,7; 13,5]	10,3 [5,5; 15,0]	-0,2 [-6,0; 5,6]	0,95

MD – średnia skorygowana (adjustowana) różnica; \*Wartości podane w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała **brak istotnych statystycznie różnic ( $p>0,05$ ) w zakresie poprawy porannego PEF**, w ciągu 26 tygodni terapii, pomiędzy zastosowaniem produktu złożonego z 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G a 200 µg BDP/6 µg FF+2,5 µg tiotropium, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA.

#### Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia choroby

**Tabela 116. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego+ tiotropium, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA – czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia choroby (analiza mITT) [1].**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 100 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, N=571	Grupa kontrolna 100 µg BDP/6 µg FF+2,5 µg tiotropium, N=287	HR [95% CI]*	Wartość p*
Czas do wystąpienia pierwszego umiarkowanego lub poważnego zaostrzenia choroby, mediana [tygodnie]	[1]	28,9	34,9	0,97 [0,81; 1,18]	0,78
Czas do wystąpienia pierwszego umiarkowanego zaostrzenia choroby, mediana [tygodnie]	[1]	50,7	46,6	0,89 [0,73; 1,09]	0,27

HR (ang. *hazard ratio*) – hazard względny; \*Wartości podane w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała **brak istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pod względem czasu do wystąpienia pierwszego:**

- **umiarkowanego lub poważnego zaostrzenia choroby;**
- **umiarkowanego zaostrzenia choroby;**

między zastosowaniem produktu złożonego z 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G a 200 µg BDP/6 µg FF+2,5 µg tiotropium, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA.

Pozostałe punkty końcowe – dodatkowe wyniki dla FEV1

Wyniki dla pozostałych punktów końcowych dotyczących FEV1 w badaniu TRIGGER wskazywały na brak istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic pomiędzy grupą stosującą BDP/FF/ G w porównaniu z grupą BDP/FF+tiotropium w przypadku:

- wartości FEV1 przed przyjęciem leku w 4, 12, 26, 40 i 52 tygodniu terapii (w 52. tygodniu terapii średnia adjustowana różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną wynosiła -28 ml;  $p > 0,05$ );
- szczytowego FEV1 w 4, 12, 26, 40 i 52 tygodniu terapii (w 52. tygodniu terapii średnia adjustowana różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną wynosiła -28 ml;  $p > 0,05$ );



Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



- $AUC_{0-3 \text{ godz.}}$  dla FEV1 w 4, 12, 26, 40 i 52 tygodniu terapii (w 52. tygodniu terapii średnia adjustowana różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną wynosiła -26 ml;  $p > 0,05$ ) [1].

#### Pozostałe punkty końcowe – dodatkowe wyniki dla PEF

Nie wykazano istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie zmiany uśrednionego porannego i wieczornego PEF w 5-12; 13-26, 27-40 oraz 41-52 tygodniu terapii pomiędzy grupą stosującą 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu do 200 µg BDP/6 µg FF+2,5 µg tiotropium. W tygodniach terapii 1-4 w nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie porannego PEF, natomiast dla wieczornego PEF wykazano istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) przewagę schematu zawierającego tiotropium. W tygodniu 41-52 różnica w zakresie porannego PEF pomiędzy grupą badaną a kontrolną wynosiła 5 l/min ( $p > 0,05$ ), a w przypadku wieczornego PEF 0,1 l/min ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 117. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego+tiotropium, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA – zmiana średniego porannego szczytowego przepływu wydechowego (PEF) względem wartości wyjściowych po 26 i 52 tygodniach (analiza mITT) [1].**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, N=571	Grupa kontrolna 200 µg BDP/6 µg FF+2,5 µg tiotropium, N=287	MD [95% CI]*	Wartość p*
Zmiana średniego porannego PEF po 52 tygodniach terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [l/min.]	[1]	-	-	1,8 [-4,5; 8,0]	0,58
Zmiana średniego wieczornego PEF po 26 tygodniach terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [l/min.]	[1]	-	-	-5,3 [-11,2; 0,6]	0,080
Zmiana średniego wieczornego PEF po 52 tygodniach terapii względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [l/min.]	[1]	-	-	-3,2 [-9,6; 3,1]	0,32

MD – średnia skorygowana (adjustowana) różnica; \*Wartości podane w publikacji referencyjnej.

Dla pozostałych punktów końcowych dotyczących PEF tj.:

- zmiany średniego porannego PEF po 52 tygodniach,

- zmiany średniego wieczornego PEF po 26 i 52 tygodniach względem wartości wyjściowych, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA, **wykazano brak istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ )** pomiędzy grupą stosującą 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu do 200 µg BDP/6 µg FF+2,5 µg tiotropium [1].

#### Pozostałe punkty końcowe – kontrola objawów astmy, wykorzystanie leków ratunkowych

Nie odnotowano istotnych klinicznie i statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie:

- całkowitego wyniku w kwestionariuszu ACQ-7 w 4, 12, 26, 40 i 52 tygodniu terapii (w 52. tygodniu terapii średnia adjustowana różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną wynosiła -0,070 punktu;  $p > 0,05$ );
- kontroli dziennych objawów astmy w 1-4, 5-12, 13-26, 27-40 i 41-52 tygodniu terapii (w 41-52. tygodniu terapii średnia adjustowana różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną wynosiła -0,024 punkty w ADSS;  $p > 0,05$ );
- odsetka dni wolnych od objawów astmy w 1-4, 5-12, 13-26, 27-40 i 41-52 tygodniu terapii (w 41-52. tygodniu terapii średnia adjustowana różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną wynosiła 4,499%;  $p > 0,05$ );
- odsetka dni z kontrolą astmy w 1-4, 5-12, 13-26, 27-40 i 41-52 tygodniu terapii (w 41-52. tygodniu terapii średnia adjustowana różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną wynosiła 3,582%;  $p > 0,05$ );
- stosowania terapii ratunkowych:
  - średniej liczby stosowanych dziennie podań leków ratunkowych w 1-4, 5-12, 13-26, 27-40 i 41-52 tygodniu terapii (w 41-52. tygodniu terapii średnia adjustowana różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną wynosiła -0,038 podań/dobę;  $p > 0,05$ );
  - odsetka dni bez konieczności stosowania leków ratunkowych w 1-4, 5-12, 13-26, 27-40 i 41-52 tygodniu terapii (w 41-52. tygodniu terapii średnia adjustowana różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną wynosiła -1,391 %;  $p > 0,05$ );

pomiędzy grupą stosującą 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G a 200 µg BDP/6 µg FF+2,5 µg tiotropium [1].

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



**Tabela 118. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego+tiotropium, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA – zmiana wykorzystania leków ratunkowych, kontroli objawów astmy, dni wolnych od objawów astmy, dni z kontrolą astmy, względem wartości wyjściowych w tygodniach 1-26 oraz 1-52 (analiza mITT).**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, N=571	Grupa kontrolna 200 µg BDP/6 µg FF+2,5 µg tiotropium, N=571	MD [95% CI]*	Wartość p*
Średnia liczba podań leków ratunkowych w tygodniach 1-26, zmiana względem wartości wyjściowych [podania/dobę] (95% CI)	[1]	-0,575 [-0,647; -0,502]	-0,672 [-0,775; -0,570]	0,098 [-0,028; 0,223]	0,13
Średnia liczba podań leków ratunkowych w tygodniach 1-52, zmiana względem wartości wyjściowych [podania/dobę] (95% CI)	[1]	-0,638 [-0,713; -0,562]	-0,686 [-0,792; -0,579]	0,048 [-0,083; 0,179]	0,47
Odsetek dni bez konieczności stosowania leków ratunkowych w tygodniach 1-26, zmiana względem wartości wyjściowych (95% CI)	[1]	15,786 [13,674; 17,898]	18,390 [15,407; 21,373]	-2,604 [-6,260; 1,052]	0,16
Odsetek dni bez konieczności stosowania leków ratunkowych w tygodniach 1-52, zmiana względem wartości wyjściowych (95% CI)	[1]	17,566 [15,343; 19,788]	19,740 [16,598; 22,882]	-2,174 [-6,024; 1,675]	0,27
Średni całkowity wynik kontroli codziennych objawów astmy w tygodniach 1-26, zmiana względem wartości wyjściowych (95% CI)	[1]	-0,186 [-0,211; -0,160]	-0,194 [-0,231; -0,158]	0,008 [-0,036; 0,053]	0,71
Średni całkowity wynik kontroli codziennych objawów astmy w tygodniach 1-52, zmiana względem wartości wyjściowych (95% CI)	[1]	-0,208 [-0,236; -0,180]	-0,207 [-0,246; -0,167]	-0,001 [-0,050; 0,047]	0,96
Odsetek dni wolnych od objawów astmy w tygodniach 1-26, zmiana względem wartości wyjściowych (95% CI)	[1]	13,187 [11,150; 15,224]	10,419 [7,541; 13,296]	2,768 [-0,757; 6,294]	0,12

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, N=571	Grupa kontrolna 200 µg BDP/6 µg FF+2,5 µg tiotropium, N=571	MD [95% CI]*	Wartość p*
Odsetek dni wolnych od objawów astmy w tygodniach 1-52, zmiana względem wartości wyjściowych (95% CI)	[1]	16,569 [14,298; 18,840]	12,725 [9,514; 15,937]	3,843 [-0,090; 7,777]	0,056
Odsetek dni z kontrolą astmy w tygodniach 1-26, zmiana względem wartości wyjściowych (95% CI)	[1]	12,469 [10,482; 14,457]	1,356 [7,548; 13,164]	2,113 [-1,327; 5,553]	0,23
Odsetek dni z kontrolą astmy w tygodniach 1-52, zmiana względem wartości wyjściowych (95% CI)	[1], [12]	15,601 [13,389; 17,813]	12,530 [9,401; 15,658]	3,071 [-0,760; 6,903]	0,12

MD – średnia skorygowana (adjustowana) różnica; \*Wartości podane w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała **brak istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ )** pomiędzy zastosowaniem produktu złożonego z 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu do 200 µg BDP/6 µg FF+2,5 µg tiotropium, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA w zakresie:

- dziennej liczby stosowanych leków ratunkowych;
- odsetka dni bez konieczności stosowania leków ratunkowych;
- całkowitego wyniku kontroli codziennych objawów astmy;
- odsetka dni wolnych od objawów astmy;
- odsetka dni z kontrolą astmy;

w tygodniach terapii 1-26 jak również 1-52.

Pozostałe punkty końcowe – pacjenci z odpowiedzią w zakresie FEV1 i ACQ-7

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



**Tabela 119. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego+tiotropium, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA – odsetek pacjentów odpowiedzią na leczenie w zakresie FEV1 i ACQ-7 (analiza mITT).**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, N=571	Grupa kontrolna 200 µg BDP/6 µg FF+2,5 µg tiotropium, N=287	OR* [95% CI] RB^ [95% CI]	Wartość p	NNT^ [95% CI]
<b>W 26 tygodniu terapii</b>						
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie w zakresie FEV1, n (%)	[1]	328 (57%)	174 (61%)	OR=0,878 [0,657; 1,174] RB=0,95 [0,85; 1,07]	0,38* >0,05^	-
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie w zakresie ACQ-7, n (%)	[1]	350 (61%)	180 (63%)	OR=0,913 [0,678; 1,229] RB=0,98 [0,88; 1,10]	0,55* >0,05^	-
<b>Po 52 tygodniach terapii</b>						
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie w zakresie FEV1, n (%)	[1]	326 (57%)	158 (55%)	OR=1,088 [0,817; 1,449] RB=1,04 [0,92; 1,18]	0,56* >0,05^	-
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie w zakresie ACQ-7, n (%)	[1], [12]	356 (62%)	168 (59%)	OR=1,136 [0,846; 1,525] RB=1,07 [0,95; 1,20]	0,40* >0,05^	-

OR (ang. Odds ratio) – iloraz szans; RB (ang. *relative benefit*) – korzyść względna; \*wartości podane w publikacji referencyjnej; ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała **brak istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ )** dla:

- prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie w zakresie FEV1 w 26 i 52 tygodniu terapii,
- prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie w zakresie ACQ-7 w 26 i 52 tygodniu terapii,

ponomiędzy zastosowaniem produktu złożonego z 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu do 200 µg BDP/6 µg FF+2,5 µg tiotropium, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA.

Analizy post-hoc

W abstrakcie [7] przeprowadzono analizę post-hoc wyników badania TRIGGER w subpopulacji pacjentów z trwałym ograniczeniem przepływu powietrza. Spośród 1437 zrandomizowanych pacjentów, 880 (61,2%) spełniało kryteria pozwalające na stwierdzenie ograniczonego przepływu powietrza, w tym:

- 357 osób w grupie badanej stosującej produkt złożony z 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G;
- 346 osób w grupie kontrolnej I, stosującej produkt złożony z 200 µg BDP/6 µg FF;
- 177 osób w grupie kontrolnej II, stosującej produkt złożony z 200 µg BDP/6 µg FF+ 2,5 µg tiotropium.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie redukcji wskaźnika zaostrzeń astmy w subpopulacji pacjentów z ograniczonym przepływem powietrza, pomiędzy pacjentami stosującymi produkt złożony z 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu z osobami leczonymi produktem złożonym z 200 µg BDP/6 µg FF+ 2,5 µg tiotropium.

W publikacji Singh i wsp., 2020 [14] przeprowadzono także dodatkową analizę wyników badania TRIGGER, w celu zidentyfikowania czynników, które w największy sposób wpływają na poprawę funkcji oddechowych w wyniku zastosowania terapii potrójnej (BDP/FF/G), względem podwójnej (BDP/FF).

Zmiana FEV<sub>1</sub> przed podaniem leku w stosunku do wartości wyjściowej w 26. tygodniu badania wyrażona w postaci średniej różnicy pomiędzy grupami chorych przyjmującymi BDP/FF/G i BDP/FF, z uwzględnieniem poszczególnych podgrup pacjentów, została przedstawiona w poniższej tabeli.

**Tabela 120. Zmiana FEV<sub>1</sub> przed podaniem leku w stosunku do wartości wyjściowej w 26. tygodniu badania przedstawiona w postaci średniej różnicy pomiędzy grupami przyjmującymi BDP/FF/G i BDP/FF, w poszczególnych subpopulacjach pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA [14].**

Podgrupa pacjentów wyodrębniona ze względu na:		Średnia różnica FEV <sub>1</sub> [ml]	p*
Wiek [lata]	<65	69	<0,05
	≥65	71	>0,05
Płeć	Męska	98	<0,05
	Żeńska	62	<0,05
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	<25	122	<0,05
	25-<30	55	>0,05
	≥30	55	>0,05
Palenie tytoniu	Nie	66	<0,05

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Podgrupa pacjentów wyodrębniona ze względu na:		Średnia różnica FEV <sub>1</sub> [ml]	p*
	<b>Tak – w przeszłości</b>	117	>0,05
<b>Zaostrzenia astmy w poprzednim roku</b>	<b>1</b>	62	<b>&lt;0,05</b>
	<b>&gt;1</b>	101	>0,05
<b>Odwracalność obturacji dróg oddechowych [ml]</b>	<b>200-400</b>	72	<b>&lt;0,05</b>
	<b>&gt;400</b>	87	<b>&lt;0,05</b>
<b>Liczba eozynofili [n/μl]</b>	<b>≤300</b>	62	<b>&lt;0,05</b>
	<b>&gt;300</b>	82	<b>&lt;0,05</b>

\*Wartości przedstawione w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, iż zastosowanie BDP/FF/G w porównaniu do BDP/FF, wiąże się ze statystycznie istotnie większą ( $p < 0,05$ ) poprawą wartości FEV<sub>1</sub> przed podaniem leku, w 26 tygodniu badania, w następujących subpopulacjach pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA:

- <65 roku życia;
- płci męskiej i żeńskiej;
- z BMI <25 kg/m<sup>2</sup>;
- niepalących;
- z maksymalnie jednym zaostrzeniem astmy w ciągu ostatniego roku;
- z odwracalnością obturacji wynoszącą 200-400 i >400 ml;
- z liczbą eozynofili ≤300 i >300 komórek/ μl.

Przeprowadzona analiza wykazała, iż zastosowanie BDP/FF/G w porównaniu do BDP/FF, wiąże się z brakiem statystycznie istotnych różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie zmian wartości FEV<sub>1</sub> przed podaniem leku, w 26 tygodniu badania, w następujących subpopulacjach pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA:

- ≥65 roku życia;

- z BMI 25-<30 i  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>;
- palących w przeszłości;
- z więcej niż jednym zaostrzeniem astmy w ciągu ostatniego roku.

Zmiana średniej porannej wartości PEF w stosunku do wartości wyjściowej w 26. tygodniu badania wyrażona w postaci średniej różnicy pomiędzy grupami chorych przyjmującymi BDP/FF/G i BDP/FF, z uwzględnieniem poszczególnych podgrup pacjentów, została przedstawiona w poniższej tabeli.

**Tabela 121. Zmiana średniej porannej wartości PEF w 26. tygodniu badania przedstawiona w postaci średniej różnicy pomiędzy grupami chorych przyjmujących BDP/FF/G i BDP/FF, w poszczególnych subpopulacjach pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA [14].**

Podgrupa pacjentów		Średnia różnica PEF [l/min]	p*
Wiek [lata]	<65	7,3	<0,05
	$\geq 65$	11,3	<0,05
Płeć	Męska	11,6	<0,05
	Żeńska	6,8	<0,05
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	<25	8,5	<0,05
	25-<30	5,7	>0,05
	$\geq 30$	9,7	<0,05
Palenie tytoniu	Nie	7,1	<0,05
	Tak – w przeszłości	13,8	>0,05
Zaostrzenia astmy w poprzednim roku	1	8,8	<0,05
	>1	5,5	>0,05
Odwracalność obturacji dróg oddechowych [ml]	200-400	10,4	<0,05
	>400	5,3	>0,05
Liczbę eozynofili [n/ $\mu$ l]	$\leq 300$	7,3	<0,05
	>300	7,4	>0,05

\*Wartości przedstawione w publikacji referencyjnej.



Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Przeprowadzona analiza wykazała, iż zastosowanie BDP/FF/G w porównaniu do BDP/FF, wiąże się ze statystycznie istotnie większą ( $p < 0,05$ ) poprawą średniej porannej wartości PEF, w stosunku do wartości wyjściowej w 26. tygodniu badania, w następujących subpopulacjach pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA:

- w wieku  $< 65$  i  $\geq 65$  roku życia;
- płci męskiej i żeńskiej;
- z BMI  $< 25$  i  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>;
- niepalących;
- z maksymalnie jednym zaostrzeniem astmy w ciągu ostatniego roku;
- z odwracalnością obturacji dróg oddechowych wynoszącą 200-400 ml;
- z liczbą eozynofili  $\leq 300$  komórek/  $\mu$ l.

Przeprowadzona analiza wykazała, iż zastosowanie BDP/FF/G w porównaniu do BDP/FF, wiąże się z brakiem statystycznie istotnych różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie zmiany średniej porannej wartości PEF w stosunku do wartości wyjściowej, w 26 tygodniu badania, w następujących subpopulacjach pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA:

- z BMI 25- $< 30$  i  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>;
- palących w przeszłości;
- z więcej niż jednym zaostrzeniem astmy w ciągu ostatniego roku;
- z odwracalnością obturacji wynoszącą  $> 400$  ml;
- z liczbą eozynofili  $> 300$  komórek/  $\mu$ l.

Skorygowane współczynniki częstości występowania umiarkowanych i poważnych zaostrzeń astmy wyrażone w postaci średniej różnicy pomiędzy grupami chorych przyjmującymi BDP/FF/G i BDP/FF, z uwzględnieniem poszczególnych podgrup pacjentów, zostały przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 122. Skorygowane współczynniki częstości występowania umiarkowanych i poważnych zaostrzeń astmy przedstawione w postaci średniej różnicy pomiędzy grupami chorych przyjmujących BDP/FF/G i BDP/FF, w poszczególnych subpopulacjach pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA [14].**

Podgrupa pacjentów		RR	p*
Wiek [lata]	<65	0,90	>0,05
	≥65	0,74	>0,05
Płeć	Męska	0,84	>0,05
	Żeńska	0,89	>0,05
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	<25	0,77	>0,05
	25-<30	0,90	>0,05
	≥30	0,91	>0,05
Palenie tytoniu	Nie	0,88	>0,05
	Tak – w przeszłości	0,87	>0,05
Zaostrzenia astmy w poprzednim roku	1	0,86	>0,05
	>1	0,96	>0,05
Odwracalność obturacji dróg oddechowych [ml]	200-400	1,00	>0,05
	>400	0,78	<b>&lt;0,05</b>
Liczba eozynofili [n/μl]	≤300	0,87	>0,05
	>300	0,91	>0,05

\*Wartości przedstawione w publikacji referencyjnej; RR: współczynnik częstości.

Przeprowadzona analiza wykazała, iż zastosowanie BDP/FF/G w porównaniu do BDP/FF, wiąże się ze statystycznie istotnie niższym ( $p < 0,05$ ) prawdopodobieństwem wystąpienia umiarkowanych i poważnych zaostrzeń astmy, w przypadku subpopulacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA z odwracalnością obturacji dróg oddechowych wynoszącą  $>400$  ml.

Przeprowadzona analiza wykazała, iż zastosowanie BDP/FF/G w porównaniu do BDP/FF, wiąże się z brakiem statystycznie istotnych różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia umiarkowanych i poważnych zaostrzeń astmy, w następujących subpopulacjach pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA:

- w wieku  $>65$  i  $\geq 65$  roku życia;

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



- płci męskiej i żeńskiej;
- z BMI <25, 25-<30 i ≥30 kg/m<sup>2</sup>;
- palących w przeszłości i niepalących;
- niezależnie od liczby zaostrzeń astmy w ciągu ostatniego roku;
- z odwracalnością obturacji wynoszącą 200-400 ml;
- z liczbą eozynofili ≤300 i >300 komórek/ μl.

Zmiana szczytowego FEV<sub>1</sub> w stosunku do wartości wyjściowej w 26. tygodniu badania wyrażona w postaci średniej różnicy pomiędzy grupami chorych przyjmującymi BDP/FF/G i BDP/FF, z uwzględnieniem poszczególnych podgrup pacjentów, została przedstawiona w poniższej tabeli.

**Tabela 123. Zmiana szczytowego FEV<sub>1</sub> w stosunku do wartości wyjściowej w 26. tygodniu badania przedstawiona w postaci średniej różnicy pomiędzy grupami chorych przyjmujących BDP/FF/G i BDP/FF, w poszczególnych subpopulacjach pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA [14].**

Podgrupa pacjentów		Średnia różnica szczytowego FEV <sub>1</sub> [ml]	p*
Wiek [lata]	<65	91	<0,05
	≥65	137	<0,05
Płeć	Męska	149	<0,05
	Żeńska	85	<0,05
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	<25	114	<0,05
	25-<30	111	<0,05
	≥30	94	<0,05
Palenie tytoniu	Nie	90	<0,05
	Tak – w przeszłości	195	<0,05
Zaostrzenia astmy w poprzednim roku	1	85	<0,05
	>1	176	<0,05
Odwracalność obturacji dróg oddechowych [ml]	200-400	110	<0,05
	>400	116	<0,05

Podgrupa pacjentów		Średnia różnica szczytowego FEV <sub>1</sub> [ml]	p*
Liczbę eozynofili [n/μl]	≤300	81	<0,05
	>300	129	<0,05

\*Wartości przedstawione w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, iż zastosowanie BDP/FF/G w porównaniu do BDP/FF, wiąże się ze statystycznie istotnie większą ( $p < 0,05$ ) poprawą szczytowej wartości FEV<sub>1</sub> w stosunku do wartości wyjściowej, w przypadku wszystkich subpopulacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA, tj.:

- w wieku <65 i ≥65 roku życia;
- płci męskiej i żeńskiej ;
- z BMI <25, 25-<30 i ≥30 kg/m<sup>2</sup>;
- niepalących i palących w przeszłości;
- niezależnie od liczby zaostrzeń astmy w ciągu ostatniego roku;
- z odwracalnością obturacji wynoszącą 200-400 i >400 ml;
- z liczbą eozynofili ≤300 i >300 komórek/ μl.

#### **14.12. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ BEKLOMETAZONU DIPROPIONIANU/ FORMOTEROLU FUMARANU DWUWODNEGO/ GLIKOPIRONIUM W PORÓWNANIU DO BEKLOMETAZONU DIPROPIONIANU + FORMOTEROLU FUMARANU DWUWODNEGO W LECZENIU NIEKONTROLOWANEJ ASTMY U PACJENTÓW STOSUJĄCYCH ŚREDNIE I WYSOKIE DAWKI WZIEWNYCH GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW – SPULOWANE ANALIZY WYNIKÓW BADAŃ TRIMARAN I TRIGGER**

Roczny wskaźnik zaostrzeń astmy

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



**Tabela 124. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania ICS (średnie i wysokie dawki) i LABA – spulowany roczny wskaźnik zaostrzeń astmy (analiza mITT).**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 100 lub 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, N=1146	Grupa kontrolna 100 lub 200 µg BDP/6 µg FF, N=1145	RR <sup>^</sup> [95% CI]*	Wartość p*
Roczny wskaźnik poważnych zaostrzeń astmy [95% CI]	[1], [2], [10], [12]	0,24 [0,21; 0,28]	0,31 [0,27; 0,35]	0,77 [0,64; 0,93]	<b>0,0076</b>
Roczny wskaźnik umiarkowanych zaostrzeń astmy [95% CI]	[1]	1,52 [1,39; 1,65]	1,72 [1,58; 1,87]	0,88 [0,78; 1,00]	<b>0,043</b>
Roczny wskaźnik umiarkowanych i poważnych zaostrzeń astmy [95% CI]	[1]	1,79 [1,65; 1,94]	2,07 [1,92; 2,24]	0,86 [0,77; 0,96]	<b>0,0083</b>

RR (ang. *rate ratio*) – wskaźnik częstości; \*Wartości podane w publikacji referencyjnej; <sup>^</sup>adjustowany (skorygowany) wskaźnik częstości.

Przeprowadzona spulowana analiza wykazała, że zastosowanie produktu złożonego z 100 lub 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu do 100 lub 200 µg BDP/6 µg FF, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania ICS i LABA **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) mniejszym rocznym wskaźnikiem:**

- **umiarkowanych zaostrzeń choroby;**
- **poważnych zaostrzeń choroby;**
- **umiarkowanych i poważnych zaostrzeń choroby.**

Odsetek pacjentów z poważnymi zaostrzeniami choroby

**Tabela 125. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich i wysokich dawek ICS i LABA – spulowany odsetek pacjentów z poważnymi zaostrzeniami choroby (analiza mITT) [1].**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 100 lub 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, N=1146	Grupa kontrolna 100 lub 200 µg BDP/6 µg FF, N=1145	RR <sup>^</sup> [95% CI]	Wartość p <sup>^</sup>	NNT* [95% CI]
Pacjenci z poważnymi zaostrzeniami choroby, n (%)	[1]	208 (18%)	257 (22%)	0,81 [0,69; 0,96]	<0,05	24 [14; 110]

RR (ang. *relative risk*) – ryzyko względne; \*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona spulowana analiza wykazała, że zastosowanie produktu złożonego z 100 lub 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu do 100 lub 200 µg BDP/6 µg FF, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania ICS i LABA **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) mniejszym ryzykiem wystąpienia poważnych zaostrzeń choroby** w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie.

Biorąc pod uwagę parametr NNT, wykazano, że stosowanie produktu złożonego z 100 lub 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G zamiast 100 lub 200 µg BDP/6 µg FF, spowoduje, że u 1 pacjenta na 24 chorych nie wystąpi poważne zaostrzenie astmy, w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie.

#### Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia choroby

**Tabela 126. Skuteczność kliniczna produktu złożonego z beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium względem beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu dwuwodnego+ tiotropium, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania ICS (średnie lub wysokie dawki) i LABA – czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia choroby (analiza mITT).**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 100 lub 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, N=1146	Grupa kontrolna 100 lub 200 µg BDP/6 µg FF, N=1145	HR [95% CI]*	Wartość p*
Czas do wystąpienia pierwszego umiarkowanego lub poważnego zaostrzenia choroby, mediana [tygodnie]	[1]	28,3	21,1	0,82 [0,74; 0,91]	<b>0,0002</b>
Czas do wystąpienia pierwszego umiarkowanego zaostrzenia choroby, mediana [tygodnie]	[1]	45,3	30,0	0,83 [0,74; 0,93]	<b>0,0010</b>

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 100 lub 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G, N=1146	Grupa kontrolna 100 lub 200 µg BDP/6 µg FF, N=1145	HR [95% CI]*	Wartość p*
Czas do wystąpienia pierwszego poważnego zaostrzenia choroby, mediana [tygodnie]	[1], [10], [12]	-	-	0,79 [0,66; 0,95]	<b>0,011</b>

HR (ang. *hazard ratio*) – hazard względny; \*Wartości podane w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona spolowana analiza wykazała, że zastosowanie produktu złożonego z 100 lub 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu do 100 lub 200 µg BDP/6 µg FF, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania ICS i LABA **wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym wydłużeniem czasu do wystąpienia pierwszego:**

- **umiarkowanego lub poważnego zaostrzenia choroby;**
- **umiarkowanego zaostrzenia choroby;**
- **poważnego zaostrzenia choroby.**

Biorąc pod uwagę parametr NNT (obliczony w publikacji referencyjnej dla spolowanych wyników badań TRIMARAN i TRIGGER) wykazano, że zastosowanie produktu złożonego z 100 lub 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G zamiast 100 lub 200 µg BDP/6 µg FF spowoduje, że u 1 pacjenta na:

- 3 nie wystąpi umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie choroby;
- 14 nie wystąpi umiarkowane zaostrzenie choroby;
- 5 nie wystąpi poważne zaostrzenie choroby;

w okresie obserwacji wynoszącym 1 rok [1].

## Analizy post-hoc

W abstrakcie konferencyjnym [2] przeprowadzono dodatkową analizę rocznego wskaźnika dni, w czasie których pacjenci musieli stosować ogólnoustrojowe glikokortykosteroidy, z powodu poważnego zaostrzenia astmy.

Przeprowadzona spulowana analiza wykazała, że zastosowanie produktu złożonego z 100 lub 200 µg BDP/6 µg FF/10 µg G w porównaniu do 100 lub 200 µg BDP/6 µg FF, w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania ICS i LABA **wiąże się z istotną statystycznie (p<0,05) redukcją rocznego wskaźnika dni (o 23,7%), w których konieczne było stosowanie ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów (RR=0,763; 95% CI: 0,558; 1,042).**

W opracowaniu Singh i wsp., 2020 przedstawionym w formie abstraktu konferencyjnego [5] oraz publikacji pełnotekstowej [14] przeprowadzono dodatkową analizę w spulowanych podgrupach, w celu zidentyfikowania czynników, które w największy sposób wpływają na redukcję rocznego wskaźnika poważnych zaostrzeń astmy w wyniku zastosowania terapii potrójnej (BDP/FF/G), względem podwójnej (BDP/FF).

Skorygowane współczynniki częstości występowania poważnych zaostrzeń astmy wyrażone w postaci średniej różnicy pomiędzy grupami chorych przyjmującymi BDP/FF/G i BDP/FF (z badań TRIMARAN i TRIGGER), z uwzględnieniem poszczególnych podgrup pacjentów, zostały przedstawione w poniższej tabeli [14].

**Tabela 127. Skorygowane współczynniki częstości występowania poważnych zaostrzeń astmy przedstawione w postaci średniej różnicy pomiędzy grupami przyjmującymi BDP/FF/G i BDP/FF, w poszczególnych subpopulacjach pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich lub wysokich dawek ICS i LABA (analiza spulowana) [14].**

Podgrupa pacjentów wyodrębniona ze względu na:		RR	p*
Wiek [lata]	<65	0,77	<0,05
	≥65	0,77	>0,05
Płeć	Męska	0,65	<0,05
	Żeńska	0,84	>0,05
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	<25	0,57	<0,05
	25-<30	0,90	>0,05
	≥30	0,79	>0,05
Palenie tytoniu	Nie	0,76	<0,05



Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Podgrupa pacjentów wyodrębniona ze względu na:		RR	p*
	<b>Tak – w przeszłości</b>	0,78	>0,05
<b>Zaostrzenia astmy w poprzednim roku</b>	<b>1</b>	0,73	<b>&lt;0,05</b>
	<b>&gt;1</b>	0,83	>0,05
<b>Odwracalność obturacji dróg oddechowych [ml]</b>	<b>200-400</b>	0,83	>0,05
	<b>&gt;400</b>	0,73	<b>&lt;0,05</b>
<b>Liczbę eozynofili [n/μl]</b>	<b>≤300</b>	0,79	>0,05
	<b>&gt;300</b>	0,73	<b>&lt;0,05</b>

\*Wartości przedstawione w publikacji referencyjnej; RR: współczynnik częstości.

Przeprowadzona analiza wykazała, iż zastosowanie BDP/FF/G w porównaniu do BDP/FF, wiąże się ze statystycznie istotnie niższym ( $p < 0,05$ ) prawdopodobieństwem wystąpienia poważnych zaostrzeń astmy, w następujących subpopulacjach pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich lub wysokich dawek ICS i LABA:

- <65 roku życia;
- płci męskiej;
- z BMI <25 kg/m<sup>2</sup>;
- niepalących;
- z maksymalnie jednym zaostrzeniem astmy w ciągu poprzedniego roku;
- z odwracalnością obturacji dróg oddechowych wynoszącą >400 ml;
- z liczbą eozynofili >300 komórek/ μl.

Przeprowadzona analiza wykazała, iż zastosowanie BDP/FF/G w porównaniu do BDP/FF wiąże się z brakiem statystycznie istotnych różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia poważnych zaostrzeń astmy, w następujących subpopulacjach pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich lub wysokich dawek ICS i LABA:

- ≥65 roku życia;

- płci żeńskiej;
- z BMI 25- <30 i  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>;
- palących w przeszłości;
- z więcej niż jednym zaostrzeniem astmy w ciągu poprzedniego roku;
- z odwracalnością obturacji wynoszącą 200-400 ml;
- z liczbą eozynofili  $\leq 300$  komórek/  $\mu$ l.

W analizie zbiorczej Papi i wsp. przedstawionej w postaci publikacji pełnotekstowej [15] oraz w abstrakcie konferencyjnym [16] oceniono wpływ terapii potrójnej (BDP/FF/G) na częstość występowania zaostrzeń astmy w ciągu różnych pór roku. Była to analiza spolowanych danych z dwóch badań RCT (TRIMARAN oraz TRIGGER). Pacjenci z przetrwałym ograniczeniem przepływu powietrza (PAL) zostali zidentyfikowani na podstawie:

- FEV1  $\leq 80\%$  należnej wartości prawidłowej,
- FEV1/ FVC  $\leq 0,7$  po podaniu 400  $\mu$ g salbutamolu w pMDI.

Pory roku zostały znormalizowane na półkulach północnej i południowej. W analizie uwzględniono 2291 pacjentów, z których 1361 (688 [60,0%] i 673 [58,8%] odpowiednio w grupach BDP/FF/G i BDP/FF) miało PAL.

Liczba i wskaźnik umiarkowanych do ciężkich zaostrzeń były najwyższe zimą, a następnie jesienią i wiosną.

Zastosowanie terapii BDP/FF/G, w porównaniu do BDP/FF, związane było z redukcją częstości występowania zaostrzeń astmy o umiarkowanym/ poważnym nasileniu, odpowiednio w populacji ogólnej i wśród pacjentów z PAL o:

- 11% i 23% (zima),
- 21% i 23% (jesień),
- 14% i 21% (wiosna),
- 5% i 13% (lato) [16].

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Zgodnie z wynikami przedstawionymi w opracowaniu [15] w zakresie występowania umiarkowanych/ poważnych zaostrzeń astmy zastosowanie BDP/FF/G w porównaniu BDP/FF wiązało się ze statystycznie istotną ( $p < 0,05$ ) redukcją ich częstości w:

- populacji ogólnej w okresie zimowym: redukcja o 20,3% (RR=0,80, 95% CI: 0,70-0,91),
- populacji pacjentów z PAL w okresie:
  - zimowym: redukcja o 29,4% (RR=0,71; 95% CI: 0,60-0,83),
  - wiosennym: 18,9% (RR=0,81; 95% CI: 0,67-0,99).

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w opracowaniu [15] w zakresie występowania umiarkowanych/ poważnych zaostrzeń astmy zastosowanie BDP/FF/G w produkcie złożonym (cząsteczki *exrafine*), w porównaniu BDP/FF wiązało się z brakiem statystycznie istotnej ( $p > 0,05$ ) redukcji ich częstości w:

- populacji ogólnej w okresie:
  - wiosennym: redukcja o 10,9% (RR=0,89, [95% CI: 0,76-1,04),
  - letnim: redukcja o 8,6% (RR=0,91, [95% CI: 0,77-1,08),
  - jesiennym: redukcja o 12,0% (RR=0,88, [95% CI: 0,76-1,03);
- populacji pacjentów z PAL w okresie:
  - letnim: redukcja o 17,4% (RR=0,83; 95% CI: 0,67-1,02),
  - jesiennym: redukcja o 13,8% (RR=0,86; 95%CI: 0,71-1,05).

We wszystkich tych przypadkach zastosowanie BDP/FF/G, w porównaniu do BDP/FF wiązało się jednak z liczbową redukcją częstości występowania umiarkowanych/ poważnych zaostrzeń astmy w analizowanych grupach.

#### **14.13. ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA META-ANALIZY**

##### **14.13.1. ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA META-ANALIZY DLA BADAŃ DLA TIOTROPIUM STOSOWANEGO WRAZ Z ICS [ŚREDNIE DAWKI] I LABA**

Analizę możliwości przeprowadzenia meta-analizy wyników badań dla tiotropium stosowanego wraz z ICS [ŚREDNIE dawki] i LABA przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 128. Podsumowanie możliwości przeprowadzenia meta-analizy badań z randomizacją dotyczących zastosowania tiotropium wraz z ICS (średnie dawki) i LABA.**

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji, liczba pacjentów dla których raportowano dane	Najważniejsze oceniane punkty końcowe
<p><b>Badanie Hoshino i wsp. 2019 [17] vs Hoshino i wsp. 2016 [18]</b></p>	<p><u>Identyczny opis obu badań:</u>                      RCT [na podstawie deklaracji Autorów], otwarte, w układzie grup równoległych</p> <p><b>Różnice:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w przypadku badania Hoshino i wsp. 2019 opis metody randomizacji wskazuje, że mogła to być pseudorandomizacja,</li> <li>- w badaniu Hoshino i wsp. 2016 nie przedstawiono metody randomizacji</li> </ul>	<p><u>Podobna populacja:</u>  <u>Pod względem kryteriów włączenia (objawowa astma pomimo terapii ICS i LABA) i charakterystyki wyjściowej</u>  <i>Hoshino i wsp. 2019 – kryteria włączenia</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- udokumentowana historia astmy (&gt;3 miesiące),</li> <li>- astma objawowa w czasie badania skринingowego,</li> <li>- astma rozpoznana na podstawie wyraźnej historii istotnych objawów i udokumentowanej odwracalnej niedrożności dróg oddechowych (&gt; 12% FEV<sub>1</sub> po inhalacji krótko działającego b2-agonisty),</li> <li>- terapia podtrzymująca ICS/+LABA przez 4 lub więcej tygodni przed badaniem skринingowym [w fazie run-in wszyscy stosowali ICS (budezonid, średnia dawka) +formoterol],</li> <li>- FEV<sub>1</sub> &gt; 60% przewidywanej wartości normalnej,</li> <li>- pacjenci niepalący lub byli palacze &lt;5 paczko-lat, którzy zaprzestali palenia co najmniej 1 rok przed włączeniem do badania</li> </ul> <p><i>Hoshino i wsp. 2016 – kryteria włączenia</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dorośli,</li> </ul>	<p><u>Podobny okres leczenia i obserwacji:</u>                      Podobny w obu badaniach (48 tygodni) + faza run-in</p> <p><b>Różnice:</b></p> <p>W badaniu Hoshino i wsp. 2019 po 48 – tygodniowym okresie leczenia dodatkowo 4 tygodniowy okres zbierania wyników dla punktów końcowych</p>	<p><b>W obu badaniach nie podano metody analizy danych (ITT, mITT, PP), jak również nie sprecyzowano liczby pacjentów dla których były dostępne wyniki dla poszczególnych punktów końcowych</b></p> <p>Badanie Hoshino i wsp. 2019 – 87/102 pacjentów ukończyło badanie</p> <p>Badanie Hoshino i wsp. 2016 – 53/65 pacjentów ukończyło badanie</p>	<p>Punkty końcowe w obu badaniach były podobnie zdefiniowane.</p> <p><b>W przypadku bezpieczeństwa jedynie w badaniu Hoshino 2016 podano odsetki pacjentów z wystąpieniem zaostrzeń, w przypadku pozostałych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa w obu badaniach wyniki przedstawiono jedynie opisowo.</b></p>

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji, liczba pacjentów dla których raportowano dane	Najważniejsze oceniane punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek 20–75 lat,</li> <li>- pacjenci z FEV<sub>1</sub> przed lekiem rozszerzającym oskrzela w zakresie 60–90% wartości przewidywanej przez 3 miesiące lub z astmą w wywiadzie w momencie włączenia do badania,</li> <li>- astma potwierdzona w badaniu skringowym odwracalnością FEV<sub>1</sub> wynoszącą 12% i 200 ml po 15–30 minutach po podaniu 400 g salbutamolu,</li> <li>- leczenie podtrzymujące stabilną, średnią dawką ICS (400-800 g budesonidu lub odpowiednika) w kombinacji o ustalonej dawce z LABA lub krótko działającym 2-agonistą przez co najmniej 4 tygodnie przed badaniem skringowym,</li> <li>- pacjenci niepalący lub byli palacze &lt;5 paczko-lat, którzy zaprzestali palenia co najmniej 1 rok przed włączeniem do badania</li> </ul> <p><b>Różnice:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w badaniu Hoshino i wsp. 2018 podano, że około 35% pacjentów miało zaostrzenia w poprzedzającym roku, w badaniu Hoshino i wsp. 2016 nie podano takiej informacji.</li> </ul> <p>Schemat leczenia: podobny w obu badaniach</p>			
<p><b>Podsumowując, ze względu istotne niepewności odnośnie:</b></p> <p><b>- sposobu randomizacji [prawdopodobnie pseudorandomizacja vs brak danych na temat metody randomizacji];</b></p>					

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji, liczba pacjentów dla których raportowano dane	Najważniejsze oceniane punkty końcowe
<p>- metody analizy danych: w obu badaniach: wyjściowo zrandomizowano wyższą liczbę pacjentów, przy czym pewien odsetek chorych nie ukończył badania; pomimo, że w charakterystyce wyjściowej przedstawiono jedynie dane dla pacjentów, którzy ukończyli badanie, w publikacjach nie określono wprost jak również nie podano dokładnie dla jakiej liczby pacjentów były dostępne wyniki dla poszczególnych punktów końcowych; podobnie nie odniesiono się do metody analizy danych [ITT, mITT czy PP];                      - w przypadku oceny bezpieczeństwa większość kluczowych wyników przedstawiona jedynie w sposób opisowy;</p> <p style="text-align: center;"><b>przeprowadzenie meta-analizy wyników obu badań uznano za niewskazane.</b></p>					

#### 14.13.2. ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA META-ANALIZY DLA BADAŃ DLA MONTELUKASTU STOSOWANEGO WRAZ Z ICS [ŚREDNIE DAWKI] I LABA

Analizę możliwości przeprowadzenia meta-analizy wyników badań dla montelukastu stosowanego wraz z ICS [ŚREDNIE dawki] i LABA przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 129. Podsumowanie możliwości przeprowadzenia meta-analizy badań z randomizacją dotyczących zastosowania montelukastu wraz z ICS (średnie dawki) i LABA.**

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji, liczba pacjentów dla których raportowano dane	Najważniejsze oceniane punkty końcowe
<b>Badanie Hoshino i wsp. 2019 [17] vs Snowise i wsp. 2013 [19]*</b>	<p><u>Identyczny opis obu badań:</u>                      RCT [na podstawie deklaracji Autorów]</p> <p><b>Różnice:</b>                      - w przypadku badania Hoshino i wsp. 2019 opis metody randomizacji wskazuje, że mogła to być pseudorandomizacja,                      - badanie Hoshino i wsp. 2019 było otwarte i przeprowadzone w układzie grup równoległych a badanie Snowise i wsp.</p>	<p><u>Podobna populacja:</u>                      Pod względem kryteriów włączenia (objawowa astma pomimo terapii ICS i LABA) i charakterystyki wyjściowej Hoshino i wsp. 2019 – kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- udokumentowana historia astmy (&gt;3 miesiące),</li> <li>- astma objawowa w czasie badania screeningowego,</li> <li>- astma rozpoznana na podstawie wyraźnej historii istotnych objawów i udokumentowanej odwracalnej niedrożności dróg oddechowych (&gt; 12%</li> </ul>	<p><b>Różnice:</b>                      W badaniu Hoshino i wsp. 2019: 2-tygodniowa faza run-in, następnie po 48 – tygodniowym okresie leczenia dodatkowo 4 tygodniowy okres zbierania wyników dla punktów końcowych.</p> <p>Badanie Snowise i wsp. 2013 obejmowało 6-tygodniowy okres leczenia, w którym pierwsze 3</p>	<p><b>W badaniu Hoshino i wsp. 2019 nie podano metody analizy danych (ITT, mITT, PP), jak również nie sprecyzowano liczby pacjentów dla których były dostępne wyniki dla poszczególnych punktów końcowych</b></p> <p><b>W badaniu Snowise i wsp. 2013 analizę danych przeprowadzono dla pacjentów, którzy otrzymali co najmniej</b></p>	<p>W obu badaniach oceniano następujące, podobne punkty końcowe:                      - FEV1;                      - jakość życia w skali AQLQ.</p> <p><b>Niemniej jednak:</b>                      - w badaniu Hoshino i wsp. 2019 ponadto podano że do obliczenia FVC i FEV1% posłużono się formułą opracowaną dla populacji japońskiej;                      - w badaniu Hoshino i wsp. 2019 podano wartości liczbowe dla zmian jakości życia w skali AQLQ, a w badaniu Snowise i wsp. 2013 wyniki podano jedynie w szcztąkowy, opisowy sposób;</p>

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji, liczba pacjentów dla których raportowano dane	Najważniejsze oceniane punkty końcowe
	podwójnie zaślepione i w układzie grup skrzyżowanych.	<p>FEV<sub>1</sub> po inhalacji krótko działającego b2-agonisty),                      - terapia podtrzymująca ICS/+LABA przez 4 lub więcej tygodni przed badaniem screeningowym [w fazie run-in wszyscy stosowali ICS (budezonid, średnia dawka]+formoterol],                      - FEV<sub>1</sub>&gt; 60% przewidywanej wartości normalnej,                      - pacjenci niepalący lub byli palacze &lt;5 paczko-lat, którzy zaprzestali palenia co najmniej 1 rok przed włączeniem do badania</p> <p><u>Snowise i wsp. 2013 – kryteria włączenia</u>                      - dorośli;                      - niekontrolowana astma,                      - FEV<sub>1</sub> przed lekiem rozszerzającym oskrzela wynoszące od 50% do 80% przewidywanej wartości normalnej podczas badań skringingowych i podczas randomizacji, a u pacjentów, którzy palili obecnie lub w przeszłości - FEV<sub>1</sub> / współczynnik natężonej pojemności życiowej &gt;70%,                      - odwracalność FEV<sub>1</sub> wynosząca 12% i 200 ml w ciągu około 30 minut (±15 minut) po maksymalnie czterech inhalacjach aerozolu do inhalacji salbutamolu lub jednej inhalacji rozpylonego roztworu salbutamolu,                      - stosowanie proszku do inhalacji propionian flutykazonu/ salmeterol w dawce 250/50 mg dwa razy dziennie przez co najmniej 2 tygodnie przed badaniem screeningowym,                      - codzienne objawy astmy przez co najmniej jeden krótki okres w ciągu dnia</p>	tygodnie uznano za okres <i>wash-out</i> , a do analizy skuteczności wykorzystano tylko dane z ostatnich 3 tygodni każdego okresu leczenia. Do analizy profilu bezpieczeństwa wykorzystywano dane z całości okresu przyjmowania danej interwencji; całkowity czas trwania udziału w badaniu wyniósł do 23 tygodni	<p><b>jedną dawkę przypisaną terapii (ITT)</b></p> <p>Badanie Hoshino i wsp. 2019 – 87/102 pacjentów ukończyło badanie.</p> <p>Badanie Snowise i wsp. 2013 – 120/145 pacjentów ukończyło badanie.</p>	<p><b>Różnice:</b></p> <p>- ocena bezpieczeństwa: w badaniu Snowise i wsp. 2013 przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa w postaci odsetków pacjentów z zdarzeniami/działaniami niepożądanymi, w badaniu Hoshino i wsp. 2019 wyniki przedstawiono głównie jedynie opisowo (bez podania odsetków pacjentów z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi).</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji, liczba pacjentów dla których raportowano dane	Najważniejsze oceniane punkty końcowe
		i zażywanie albuterolu ratunkowego przez trzy z ostatnich siedmiu kolejnych dni przed randomizacją  <b>Różnice:</b> - do badania Hoshino i wsp. 2019 włączano pacjentów obu płci, natomiast do badania Snowise i wsp. 2013 (części dotyczącej ICS [średnie dawki] +LABA) jedynie kobiety  <u>Schemat leczenia: podobny w obu badaniach (we wszystkich grupach pacjenci stosowali ICS [średnie dawki]/LABA</u>  <b>Różnice:</b> w badaniu Hoshino i wsp. 2019 jako ICS stosowano budezonid a jako LABA – formoterol, a w badaniu Snowise i wsp. 2013 jako ICS propionian flutykazonu a jako LABA - salmeterol			
<p><b>Podsumowując, ze względu na różnice:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w sposobie randomizacji [prawdopodobnie pseudorandomizacja vs randomizacja], metodyce badań: otwarte vs podwójnie zaślepienie, w układzie grup równoległych vs w układzie skrzyżowanym;</li> <li>- charakterystyki wyjściowej pacjentów (populacja mieszana vs tylko kobiety);</li> <li>- w długości okresu leczenia i obserwacji (48 tygodni vs 6 tygodni dla każdego z ramion);</li> <li>- w zakresie metody analizy danych: analiza ITT w badaniu Snowise i wsp. 2013 [19] vs niepewność co do metody w badaniu Hoshino i wsp. 2019 [17] ( wyjściowo zrandomizowano wyższą liczbę pacjentów, przy czym pewien odsetek chorych nie ukończył badania; pomimo, że w charakterystyce wyjściowej przedstawiono jedynie dane dla pacjentów, którzy ukończyli badanie, w publikacjach nie określono wprost jak również nie podano dokładnie dla jakiej liczby pacjentów były dostępne wyniki dla poszczególnych punktów końcowych; podobnie nie odniesiono się do metody analizy danych [ITT, mITT czy PP]);</li> <li>- w sposobie definiowania/przedstawienia danych dla punktów końcowych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa)</li> </ul> <p><b><u>przeprowadzenie meta-analzy wyników obu badań uznano za niewskazane.</u></b></p>					

\*w publikacji Snowise i wsp. 2013 przedstawiono wyniki dwóch badań: w jednym z nich badano dodanie montelukastu, salmeterolu, placebo lub GKS2190915 do terapii bazowej ICS (a więc oceniano jedynie schematy dwulekowe), a w drugim badaniu dodanie montelukastu lub GKS2190915 lub placebo do ICS/BALA; w niniejszej analizie odniesiono się jedynie do części badania dedykowanej ocenie efektywności dodania montelukastu do ICS/LABA vs ICS/LABA.



Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



---

#### **14.14. ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA PORÓWNANIA POŚREDNIEGO**

##### **14.14.1. ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA PORÓWNANIA POŚREDNIEGO Z TIOTROPIUM**

Analizę możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego wyników badań dla analizowanej interwencji i tiotropium stosowanych wraz z ICS [ŚREDNIE dawki] i LABA przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 130. Podsumowanie możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego badań z randomizacją dla analizowanej interwencji i tiotropium.**

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe
<p><b>Badanie TRIMARAN [16] vs badanie Hoshino i wsp. 2019 [17]</b></p>	<p><u>Podobna metodyka badań:</u>                      RCT [zgodnie z deklaracją autorów], w układzie grup równoległych</p> <p><b>Różnice:</b>                      - w badaniu TRIMARAN zastosowano podwójne zaślepienie, a badanie Hoshino i wsp. 2019 było otwarte;                      - badanie TRIMARAN było randomizowane, natomiast w badaniu Hoshino i wsp. 2019 opis randomizacji wskazują, że mogła to być pseudorandomizacja;                      - znaczne dysproporcje w liczbie włączonych pacjentów: w badaniu TRIMARAN ponad 1000 chorych, w badaniu Hoshino i wsp. 2019 jedynie 102 (do wszystkich 3 ramion)</p>	<p><u>Podobna populacja:</u>                      pacjenci dorośli z astmą niekontrolowaną średnimi dawkami ICS i LABA;</p> <p><b>Różnice dotyczyły:</b>                      - liczby zaostrzeń w poprzedzającym roku: w badaniu TRIMARAN u wszystkich pacjentów musiało wystąpić co najmniej jedno zaostrzenie w ciągu poprzedzającego roku, w badaniu Hoshino i wsp. 2019 nie było to kryterium włączenia (w charakterystyce wyjściowej podano, że w poprzedzającym roku ok. 35% chorych miało zaostrzenie),                      - w charakterystyce wyjściowej w badaniu TRIMARAN wartość FEV1% wynosiła około 55, natomiast w badaniu Hoshino około 71;</p>	<p><u>Zbliżony okres obserwacji:</u>                      Podobny okres leczenia i obserwacji: 52 tygodnie +faza run-in w badaniu TRIMABAR i 48 tygodni + faza run-in i dodatkowy okresie zbierania danych w badaniu Hoshino i wsp. 2019.</p> <p><u>Podobny schemat terapii:</u>                      W grupach kontrolnych i badanych pacjenci stosowali ICS [średnie dawki]+LABA</p> <p><b>Różnice:</b>                      W badaniu TRIMARAN pacjenci stosowali ICS/LABA w postaci aerozolu o bardzo małych cząstkach, w przypadku badania Hoshino i wsp. 2019 w postaci standardowej;                      - w badaniu TRIMARAN jako ICS stosowano beklometazon a w badaniu Hoshino i wsp. 2019 – budezonid.</p>	<p>Badanie TRIMARAN: 69/1155 pacjentów ukończyło badanie. Analizę danych przeprowadzono w populacji mITT.</p> <p>Badanie Hoshino i wsp. 2019 – 87/102 pacjentów ukończyło badanie. <b>Nie podano metody analizy danych (ITT, mITT, PP), jak również nie sprecyzowano liczby pacjentów dla których były dostępne wyniki dla poszczególnych punktów końcowych.</b></p>	<p>W obu badaniach oceniano następujące, podobne punkty końcowe:                      - zmiana wartości FEV1;                      - zmiana wartości FVC,                      - zaostrzenia astmy;                      - poprawa jakości życia.</p> <p><b>Niemniej jednak występowały istotne różnice w definiowaniu tych punktów końcowych:</b>                      - w przypadku wskaźników spirometrycznych w badaniu TRIMARAN podano, że były oceniane przed podaniem leków, z kolei w badaniu Hoshino i wsp. 2019 nie podano takiej informacji, ponadto podano że do obliczenia FVC i FEV1% posłużono się formułą opracowaną dla populacji japońskiej; zmiany względem wartości baseline podawano w postaci średniej [95% CI] w badaniu TRIMARAN, natomiast w Badaniu Hoshino i wsp. 2019 – w postaci średniej i SD;                      - w badaniu Hoshino i wsp. 2019 nie wskazano, czy wartości parametrów spirometrycznych były mierzone przed czy po podaniu leku i w jakim momencie dnia (rano czy wieczorem);                      - w badaniu TRIMARAN oceniano głównie roczny wskaźnik zaostrzeń astmy a w badaniu Hoshino i wsp. 2019 odsetek pacjentów z zaostrzeniami;                      - poprawę jakości życia oceniano w innych kwestionariuszach (badanie TRIMARAN: ACQ-7 vs badanie Hoshino i wsp. 2019 AQLQ)</p> <p><b>Pozostałe różnice:</b>                      - ocena bezpieczeństwa: w badaniu TRIMARAN przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa w postaci odsetków pacjentów z zdarzeniami/działaniami niepożądanymi, w badaniu Hoshino i wsp. 2019 wyniki przedstawiono jedynie opisowo</p>

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe
					(bez podania odsetków pacjentów z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi).

**Podsumowując z uwagi na:**

- różnice w projekcie badań (podwójnie zaślepione vs otwarte, randomizacja vs prawdopodobnie pseudorandomizacja), znaczne dysproporcje pomiędzy liczbą pacjentów uwzględnionych w obu badaniach;
- różnice w zakresie charakterystyki populacji pacjentów włączonych do badań (w zakresie liczby zaostrzeń astmy w poprzedzającym roku, wartości FEV1%);
- potencjalne różnice w metodzie analizy danych: w badaniu TRIMARAN analiza mITT a w badaniu Hoshino i wsp. 2019 wyjściowo zrandomizowano wyższą liczbę pacjentów, przy czym pewien odsetek chorych nie ukończył badania; pomimo, że w charakterystyce wyjściowej przedstawiono jedynie dane dla pacjentów, którzy ukończyli badanie, w publikacjach nie **określono wprost jak również nie podano dokładnie** dla jakiej liczby pacjentów były dostępne wyniki dla poszczególnych punktów końcowych; podobnie nie odniesiono się do metody analizy danych [ITT, mITT czy PP];

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe
<p>- różnice w sposobie raportowania/definicjach punktów końcowych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa,</p> <p><b><u>Przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy badaniami TRIMARAN i Hoshino i wsp. 2019 uznano za niemożliwe.</u></b>                      Tym samym potwierdzono zasadność nieuwzględnienia badania Hoshino i wsp. 2019 [17] w NMA dostarczonym przez Zamawiającego [27].</p>					
<p><b>Badanie TRIMARAN [16] vs badanie Hoshino i wsp. 2016 [18]</b></p>	<p><u>Podobna metodyka badań:</u>                      RCT, w układzie grup równoległych</p> <p><b><u>Różnice:</u></b>                      - w badaniu TRIMARAN zastosowano podwójne zaślepienie, a badanie Hoshino i wsp. 2016 było otwarte;                      - znaczne dysproporcje w liczbie włączonych pacjentów: w badaniu TRIMARAN ponad 1000 chorych, w badaniu Hoshino i wsp. 2016 jedynie 65.</p>	<p><u>Podobna populacja:</u>                      pacjenci dorośli z astmą niekontrolowaną średnimi dawkami ICS i LABA</p> <p><b><u>Różnice dotyczyły:</u></b>                      - liczby zaostrzeń w poprzedzającym roku: w badaniu TRIMARAN u wszystkich pacjentów musiało wystąpić co najmniej jedno zaostrzenie w ciągu poprzedzającego roku, w badaniu Hoshino i wsp. 2016 nie podano takiej informacji;                      - w charakterystyce wyjściowej w badaniu TRIMARAN wartość FEV1% wynosiła około 55, natomiast w badaniu Hoshino ponad 70.</p>	<p><u>Zbliżony okres obserwacji:</u>                      Podobny okres leczenia i obserwacji: 52 tygodnie + faza run-in w badaniu TRIMARAN i 48 tygodni + faza run-in w badaniu Hoshino i wsp. 2016.</p> <p><u>Podobny schemat terapii:</u>                      W grupach kontrolnych i badanych pacjenci stosowali ICS [średnie dawki]+LABA</p> <p><b><u>Różnice:</u></b>                      W badaniu TRIMARAN stosowani ICS/LABA w postaci aerozolu o bardzo małych cząstkach, w przypadku badania Hoshino i wsp. 2016 prawdopodobnie w postaci standardowej;                      - w badaniu TRIMARAN jako ICS stosowano beklometazon a w badaniu Hoshino i wsp. 2016 – budesonid lub jego ekwiwalent.</p>	<p>Badanie TRIMARAN:                      69/1155 pacjentów ukończyło badanie. Analizę danych przeprowadzono w populacji mITT.</p> <p>Badanie Hoshino i wsp. 2016 – 53/65 pacjentów ukończyło badanie. <b>Nie podano metody analizy danych (ITT, mITT, PP), jak również nie sprecyzowano liczby pacjentów dla których były dostępne wyniki dla poszczególnych punktów końcowych.</b></p>	<p>W obu badaniach oceniano następujące, podobne punkty końcowe:                      - zmiana wartości FEV1;                      - zmiana wartości FVC,                      - poprawa jakości życia (objawów astmy).</p> <p><b><u>Niemniej jednak występowały istotne różnice w definiowaniu tych punktów końcowych:</u></b>                      - w przypadku wskaźników spirometrycznych w badaniu TRIMARAN podano, że były oceniane przed podaniem leków, z kolei w badaniu Hoshino i wsp. 2016 nie podano takiej informacji, ponadto podano że do obliczenia FVC i FEV1% posłużono się formułą opracowaną dla populacji japońskiej; zmiany względem wartości baseline podawano w postaci średniej [95% CI] w badaniu TRIMARAN, natomiast w Badaniu Hoshino i wsp. 2019 – w postaci średniej i SD;                      - w badaniu Hoshino i wsp. 2019 nie wskazano, czy wartości parametrów spirometrycznych były mierzone przed czy po podaniu leku i w jakim momencie dnia (rano czy wieczorem);                      - poprawę jakości życia (objawów astmy) oceniano w innych kwestionariuszach (badanie TRIMARAN: ACQ-7 vs badanie Hoshino i wsp. 2016 AQLQ)</p> <p><b><u>Pozostałe różnice:</u></b>                      - ocena bezpieczeństwa: w badaniu TRIMARAN przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa w postaci odsetków pacjentów z zdarzeniami/działaniami niepożądanymi, w badaniu Hoshino i wsp. 2016 wyniki przedstawiono głównie jedynie opisowo (bez podania odsetków pacjentów z</p>

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe
					poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi); odsetek pacjentów podano jedynie w przypadku zaostrzeń astmy [ <i>excaivals</i> ], przy czym nie podano liczby pacjentów uwzględnionych w ocenie bezpieczeństwa.
<p><b>Podsumowując z uwagi na:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- różnice w projekcie badań (podwójnie zaślepione vs otwarte, znaczne dysproporcje pomiędzy liczbą pacjentów uwzględnionych w obu badaniach;</li> <li>- różnice w zakresie charakterystyki populacji pacjentów włączonych do badań (w zakresie liczby zaostrzeń astmy w poprzedzającym roku, wartości FEV1%);</li> <li>- potencjalne różnice w metodzie analizy danych: w obu badaniach: w badaniu TRIMARAN analiza mITT a w badaniu Hoshino i wsp. 2016 wyjściowo zrandomizowano wyższą liczbę pacjentów, przy czym pewien odsetek chorych nie ukończył badania; pomimo, że w charakterystyce wyjściowej przedstawiono jedynie dane dla pacjentów, którzy ukończyli badanie, w publikacjach nie <u>określono wprost jak również nie podano dokładnie</u> dla jakiej liczby pacjentów były dostępne wyniki dla poszczególnych punktów końcowych; podobnie nie odniesiono się do metody analizy danych [ITT, mITT czy PP];</li> <li>- różnice w sposobie raportowania/definicjach punktów końcowych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa,</li> </ul> <p><b><u>Przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy badaniami TRIMARAN i Hoshino i wsp. 2016 uznano za niemożliwe.</u></b> Tym samym potwierdzono zasadność nieuwzględnienia badania Hoshino i wsp. 2016 [18] w NMA dostarczonym przez Zamawiającego [27]</p>					

#### 14.14.2. ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO Z MONTELUKASTEM

Analizę możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego wyników badań dla analizowanej interwencji i montelukastu stosowanych wraz z ICS [ŚREDNIE dawki] i LABA przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 131. Podsumowanie możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego badań z randomizacją dla analizowanej interwencji i montelukastu.**

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe
<b>Badanie TRIMARAN [1]-[16] vs badanie Hoshino i wsp. 2019 [17]</b>	<p><u>Podobna metodyka badań:</u> RCT [zgodnie z deklaracją autorów], w układzie grup równoległych</p> <p><b>Różnice:</b> - w badaniu TRIMARAN zastosowano podwójne zaślepienie, a badanie</p>	<p><u>Podobna populacja:</u> pacjenci dorośli z astmą niekontrolowaną średnimi dawkami ICS i LABA;</p> <p><b>Różnice dotyczyły:</b> - liczby zaostrzeń w poprzedzającym roku: w badaniu TRIMARAN u wszystkich pacjentów musiało wystąpić co</p>	<p><u>Zbliżony okres obserwacji:</u> Podobny okres leczenia i obserwacji: 52 tygodnie +faza run-in w badaniu TRIMABAR i 48 tygodni + faza run-in w badaniu Hoshino i wsp. 2019 + dodatkowa faza zbierania wyników.</p> <p><u>Podobny schemat terapii:</u></p>	<p>Badanie TRIMARAN: 69/1155 pacjentów ukończyło badanie. Analizę danych przeprowadzono w populacji mITT.</p> <p>Badanie Hoshino i wsp. 2019 – 87/102 pacjentów ukończyło badanie. <b>Nie podano metody analizy danych</b></p>	<p>W obu badaniach oceniano następujące, podobne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana wartości FEV1;</li> <li>- zmiana wartości FVC,</li> <li>- zaostrzenia astmy;</li> <li>- poprawa jakości życia.</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe
	Hoshino i wsp. 2019 było otwarte; - badanie TRIMARAN było randomizowane, natomiast w badaniu Hoshino i wsp. 2019 opis randomizacji wskazują, że mogła to być pseudorandomizacja; - znaczne dysproporcje w liczbie włączonych pacjentów: w badaniu TRIMARAN ponad 1000 chorych, w badaniu Hoshino i wsp. 2019 jedynie 102 (do wszystkich 3 ramion)	najmniej jedno zaostrzenie w ciągu poprzedzającego roku, w badaniu Hoshino i wsp. 2019 nie było to kryterium włączenia (w charakterystyce wyjściowej podano, że w poprzedzającym roku ok. 35% chorych miało zaostrzenie), - w charakterystyce wyjściowej w badaniu TRIMARAN wartość FEV1% wynosiła około 55, natomiast w badaniu Hoshino około 71;	W grupach kontrolnych i badanych pacjenci stosowali ICS [średnie dawki]+LABA  <b>Różnice:</b> W badaniu TRIMARAN stosowano ICS/LABA w postaci aerozolu o bardzo małych cząstkach, w przypadku badania Hoshino i wsp. 2019 w postaci standardowej; - w badaniu TRIMARAN jako ICS stosowano beklometazon a w badaniu Hoshino i wsp. 2019 – budezonid.	<b>(ITT, mITT, PP), jak również nie sprecyzowano liczby pacjentów dla których były dostępne wyniki dla poszczególnych punktów końcowych.</b>	<b><u>Niemniej jednak występowały istotne różnice w definiowaniu tych punktów końcowych:</u></b> - w przypadku wskaźników spirometrycznych w badaniu TRIMARAN podano, że były oceniane przed podaniem leków, z kolei w badaniu Hoshino i wsp. 2019 nie podano takiej informacji, ponadto podano że do obliczenia FVC i FEV1% posłużono się formułą opracowaną dla populacji japońskiej; - w badaniu TRIMARAN oceniano głównie roczny wskaźnik zaostrzeń astmy a w badaniu Hoshino i wsp. 2019 odsetek pacjentów z zaostrzeniami; - poprawę jakości życia oceniano w innych kwestionariuszach (badanie TRIMARAN: ACQ-7 vs badanie Hoshino i wsp. 2019 AQLQ)  <b><u>Pozostałe różnice:</u></b> - ocena bezpieczeństwa: w badaniu TRIMARAN przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa w postaci odsetków pacjentów z zdarzeniami/działaniami niepożądanymi, w badaniu Hoshino i wsp. 2019 wyniki przedstawiono jedynie opisowo (bez podania odsetków pacjentów z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi).
<b>Podsumowując z uwagi na:</b>					
<p>- różnice w projekcie badań (podwójnie zaślepione vs otwarte, randomizacja vs prawdopodobnie pseudorandomizacja), znaczne dysproporcje pomiędzy liczbą pacjentów uwzględnionych w obu badaniach;</p> <p>- różnice w zakresie charakterystyki populacji pacjentów włączonych do badań (w zakresie liczby zaostrzeń astmy w poprzedzającym roku, wartości FEV1%);</p> <p>- potencjalne różnice w metodzie analizy danych: w obu badaniach: w badaniu TRIMARAN [1]-[16] analiza mITT a w badaniu Hoshino i wsp. 2019 vs badanie [17] wyjściowo zrandomizowano wyższą liczbę pacjentów, przy czym pewien odsetek chorych nie ukończył badania; pomimo, że w charakterystyce wyjściowej przedstawiono jedynie dane dla pacjentów, którzy ukończyli badanie, w publikacjach nie określono wprost jak również nie podano dokładnie dla jakiej liczby pacjentów były dostępne wyniki dla poszczególnych punktów końcowych; podobnie nie odniesiono się do metody analizy danych [ITT, mITT czy PP];</p> <p>- różnice w sposobie raportowania/definicjach punktów końcowych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa.</p>					
<b><u>Przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy badaniami TRIMARAN i Hoshino i wsp. 2019 uznano za niemożliwe.</u></b>					

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe
<b>Badanie TRIMARAN [1]-[16] vs badanie Snowise i wsp. 2013 [19]*</b>	<p><u>Podobna metodyka badań:</u> RCT, podwójnie zaślepienie</p> <p><b>Różnice:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badanie TRIMARAN przeprowadzono w układzie grup równoległych a badanie Snowise i wsp. 2013 w układzie grup skrzyżowanych;</li> <li>- znaczne dysproporcje w liczbie włączonych pacjentów: w badaniu TRIMARAN ponad 1000 chorych, w badaniu Snowise i wsp. 2013 jedynie 145.</li> </ul>	<p><u>Podobna populacja:</u> pacjenci dorośli z astmą niekontrolowaną średnimi dawkami ICS i LABA</p> <p><b>Różnice dotyczyły:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- liczby zaostrzeń w poprzedzającym roku: w badaniu TRIMARAN u wszystkich pacjentów musiało wystąpić co najmniej jedno zaostrzenie w ciągu poprzedzającego roku, w badaniu Snowise i wsp. 2013 nie podano takiej informacji;</li> <li>- w charakterystyce wyjściowej w badaniu TRIMARAN wartość FEV1% wynosiła średnio około 55, natomiast w badaniu Snowise i wsp. 2013 - 63;</li> <li>- płci chorych – w badaniu Snowise i wsp. 2013 rekrutowano jedynie kobiety</li> </ul>	<p><b>Różna długość okresu leczenia/obserwacji:</b> 52 tygodnie +faza run-in w badaniu TRIMABAR, a w badaniu Snowise i wsp. po 6 tygodni terapii w poszczególnych ramionach + okresy wymywania pomiędzy poszczególnymi terapiami.</p> <p><u>Podobny schemat terapii:</u> W grupach kontrolnych i badanych pacjenci stosowali ICS [średnie dawki]+LABA</p> <p><b>Różnice:</b> W badaniu TRIMARAN stosowali ICS/LABA w postaci aerozolu o bardzo małych cząstkach, w przypadku badania Snowise i wsp. 2013 prawdopodobnie w postaci standardowej;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w badaniu TRIMARAN jako ICS stosowano beklometazon, a jako LABA – formoterol, natomiast w badaniu Snowise i wsp. 2013 jako ICS – propionian flutykazonu, a jako LABA – salmeterol.</li> </ul>	<p><u>Analogiczne metody analizy danych:</u> Badanie TRIMARAN: 69/1155 pacjentów ukończyło badanie. Analizę danych przeprowadzono w populacji mITT.</p> <p>Badanie Snowise i wsp. 2013 – 120/145 pacjentów ukończyło badanie. Analizę danych przeprowadzono dla pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisaną terapii (mITT)</p>	<p><u>W obu badaniach oceniano następujące, podobne punkty końcowe m.in.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana wartości FEV1;</li> <li>- zmiana wartości FVC, PEF,</li> <li>- poprawa jakości życia;</li> <li>- dni z bez objawów astmy;</li> <li>- konieczność stosowania leczenia ratunkowego.</li> </ul>
<p><b>Podsumowując z uwagi na:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- różnice w projekcie badań (badanie w układzie grup równoległych vs badanie w układzie skrzyżowanym; dysproporcje pomiędzy liczbą pacjentów uwzględnionych w obu badaniach);</li> <li>- różnice w zakresie charakterystyki populacji pacjentów włączonych do badań (w zakresie informacji o zaostrzeniach, wartości FEV1%, włączenia pacjentów obu płci vs włączenia jedynie kobiet);</li> <li>- znaczne różnice w długości okresu leczenia i punktów czasowych, w których raportowania wyniki (26-52 tygodni vs 6 tygodni),</li> </ul> <p><b>Przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy badaniami TRIMARAN [1]-[16] i Snowise i wsp. 2013 [19] uznano za niemożliwe.</b></p>					

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą.  
Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.

---



\*w publikacji Snowise i wsp. 2013 przedstawiono wyniki dwóch badań: w jednym z nich badano dodanie montelukastu, salmeterolu, placebo lub GKS2190915 do terapii bazowej ICS (a więc oceniano jedynie schematy dwulekowe), a w drugim badaniu dodanie montelukastu lub GKS2190915 lub placebo do ICS/BALA; w niniejszej analizie odniesiono się jedynie do części badania dedykowanej ocenie efektywności dodania montelukastu do ICS/LABA vs ICS/LABA



## 14.15. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT)

Tabela 132. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań o akronimach TRIMARAN i TRIGGER\* [1]- [16], przeprowadzona głównie na podstawie danych z referencji [1].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
<b>Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie określone jako randomizowane. Komentarz: randomizacja w stosunku 1:1 w badaniu TRIMARAN (grupa badana: grupa kontrolna), natomiast w badaniu TRIGGER w stosunku 2:2:1 (grupa badana: grupa kontrolna I: grupa kontrolna II), przeprowadzona na podstawie listy randomizacyjnej wygenerowanej z zastosowaniem dostawcy interaktywnego systemu zapowiedzi (ang. <i>interactive response technology provider</i> ), ze stratyfikacją ze względu na kraj.
<b>Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: dzięki zastosowaniu automatycznego interaktywnego systemu zapowiedzi przyjęto, że kod alokacji został utajniony.
<b>Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego dla grup BDP/GG/G i BDP/FF, wysokie dla grupy DBP/FF+tiotropium	Badanie opisane jako podwójnie zamaskowane w referencji [1], natomiast jako poczwórnienie zaślepienie w referencji [8]-[11]. Komentarz: pacjenci, badacze, personel ośrodka oraz sponsor byli zaślepieni w przypadku grup stosujących BDP/GG/G i BDP/FF (obie interwencje podawano przy zastosowaniu inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem).  Grupa leczona BDP/FF+tiotropium nie podlegała zaślepieniu.
<b>Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego dla grup BDP/GG/G i BDP/FF, wysokie dla grupy DBP/FF+tiotropium	Badanie opisane jako podwójnie zamaskowane w referencji [1], natomiast jako poczwórnienie zaślepienie w referencji [8]-[11]. Komentarz: Pacjenci, badacze, personel ośrodka oraz sponsor byli zaślepieni w przypadku grup stosujących BDP/GG/G i BDP/FF (obie interwencje podawano przy zastosowaniu inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem). Na stronie rejestru badań klinicznych podano informację o zaślepieniu osób oceniających punkty końcowe.  Grupa leczona BDP/FF+tiotropium nie podlegała zaślepieniu.
<b>Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Podano liczbę pacjentów w grupie badanej i kontrolnej, którzy przegrali udział w badaniu wraz z przyczynami (ogółem w obu badaniach było to niewielki odsetek tj. <9% pacjentów). Odsetek pacjentów, którzy zostali utraceni z okresu obserwacji był bardzo niski (pojedyncze przypadki). Komentarz: Ocena skuteczności przeprowadzono w populacji mITT a bezpieczeństwa w populacji ITT.
<b>Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak możliwości dokładnej oceny z uwagi na brak dostępu do protokołu badania, jednakże nie istnieją podstawy wskazujące na

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą.  
 Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Kategoria	Decyzja	Komentarz
		wybiórcze raportowanie wyników – wszystkie wyszczególnione w opisie badania punkty końcowe zostały zaraportowane.
<b>Inne źródła błędu systematycznego</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: nie zidentyfikowano innych źródeł błędu systematycznego.

\*ze względu na identyczną metodologię badania TRIMARAN i TRIGGER, ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego przeprowadzono łącznie dla obu badań.

**Tabela 133. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania o akronimie TRISKEL\* [20]-[23], przeprowadzona głównie na podstawie danych z referencji [22] i [23].**

Kategoria	Decyzja	Komentarz
<b>Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)</b>	Niskie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Badanie określone jako randomizowane, wygenerowana lista randomizacyjna. Komentarz: brak danych na temat sposobu sporządzenia listy randomizacyjnej.
<b>Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: podano informację, że lista randomizacyjna została wysłana do placówki etykietującej i nie była dostępna dla pacjentów, badaczy, monitorów i personelu.
<b>Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie opisane jako podwójnie zamaskowane w referencjach [20] i [22], natomiast jako poczwórnienie zaślepienie w referencji [23]. Komentarz: pacjenci, badacze, personel ośrodka oraz sponsor byli zaślepieni.  Leki dostarczone były w białych, identycznie wyglądających pojemnikach.
<b>Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie opisane jako podwójnie zamaskowane w referencjach [20] i [22], natomiast jako poczwórnienie zaślepienie w referencji [23]. Komentarz: pacjenci, badacze, personel ośrodka oraz sponsor byli zaślepieni.
<b>Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Podano liczbę pacjentów w grupie badanej i kontrolnej, którzy przegrali udział w badaniu wraz z przyczynami (żaden pacjent nie został utracony z okresu obserwacji). Komentarz: Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji mITT a bezpieczeństwa w populacji ITT.
<b>Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)</b>	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak możliwości dokładnej oceny z uwagi na brak dostępu do protokołu badania, dla dwóch punktów końcowych: FEV1 2 godziny po zastosowaniu leku w 14 dniu terapii i zmiany FEV1 2 godziny po podaniu leku w dniu 14 nie przeprowadzono analizy statystycznej wyników.
<b>Inne źródła błędu systematycznego</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: nie zidentyfikowano innych źródeł błędu systematycznego.

\*Ze względu na brak publikacji pełnoetatowej, ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego przeprowadzono w oparciu o dane z rejestrów badań klinicznych, w których nie zawarto szczegółowych informacji dotyczących metodyki badania, stąd jego ocena może być zaniżona.

**Tabela 134. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie TRIBUTE [35].**

Kategoria	Decyzja	Komentarz
<b>Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie określone jako randomizowane. Komentarz: randomizacja w stosunku 1:1 do grupy badanej i kontrolnej, przeprowadzona na podstawie listy randomizacyjnej wygenerowanej z zastosowaniem dostawcy interaktywnego systemu zapowiedzi (ang. <i>interactive response technology provider</i> ), ze stratyfikacją ze względu na kraj i nasilenie ograniczenia przepływu powietrza.
<b>Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: dzięki zastosowaniu interaktywnego systemu zapowiedzi przyjęto, że kod alokacji został utajniony.
<b>Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie opisane jako podwójnie zamaskowane, zastosowano technikę <i>double-dummy</i> . Komentarz: pacjenci, badacze, personel ośrodka oraz sponsor byli zaślepieni.
<b>Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie opisane jako podwójnie zamaskowane, zastosowano technikę <i>double-dummy</i> . Komentarz: pacjenci, badacze, personel ośrodka oraz sponsor byli zaślepieni.
<b>Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Podano liczbę pacjentów w grupie badanej i kontrolnej, którzy przerwali udział w badaniu wraz z przyczynami. Odsetek pacjentów, którzy zostali utraceni z okresu obserwacji był bardzo niski (pojedyncze przypadki). Komentarz: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji ITT.
<b>Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak możliwości dokładnej oceny z uwagi na brak dostępu do protokołu badania, jednakże nie istnieją podstawy wskazujące na wybiórcze raportowanie wyników – wszystkie wyszczególnione w opisie badania punkty końcowe zostały zaraportowane.
<b>Inne źródła błędu systematycznego</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: nie zidentyfikowano innych źródeł błędu systematycznego.

**Tabela 135. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie TRINITY [36].**

Kategoria	Decyzja	Komentarz
<b>Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie określone jako randomizowane. Komentarz: randomizacja w stosunku 2:2:1 (grupa badana: grupa kontrolna I: grupa kontrolna II), przeprowadzona na podstawie listy randomizacyjnej wygenerowanej z zastosowaniem dostawcy interaktywnego systemu zapowiedzi (ang. <i>interactive response technology provider</i> ) – badacze kontaktowali się z pacjentami z zastosowaniem

Kategoria	Decyzja	Komentarz
		interaktywnego systemu zapowiedzi, ze stratyfikacją ze względu na kraj oraz ciężkość ograniczenia przepływu powietrza (wartość FEV1 po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela <30% wartości należnej lub 30-50% wartości należnej; minimum 20% rekrutowanych pacjentów miało FEV1 <30%).
<b>Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: dzięki zastosowaniu interaktywnego systemu zapowiedzi przyjęto, że kod alokacji został utajniony.
<b>Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie opisane jako podwójnie zamaskowane. Komentarz: pacjenci, badacze, personel ośrodka oraz sponsor byli zaślepieni w przypadku grup stosujących BDP/GG/G i tiotropium – zastosowano technikę double-dummy - (BDP/F/G oraz BDP/FF lub placebo podawano przy zastosowaniu inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem 2x dobę, jednocześnie pacjenci otrzymywali tiotropium lub placebo za pomocą inhalatora proszkowego 1x dobę.
<b>Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie opisane jako podwójnie zamaskowane. Komentarz: pacjenci, badacze, personel ośrodka oraz sponsor byli zaślepieni w przypadku grup stosujących BDP/GG/G i tiotropium – zastosowano technikę double-dummy - (BDP/F/G oraz BDP/FF lub placebo podawano przy zastosowaniu inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem 2x dobę, jednocześnie pacjenci otrzymywali tiotropium lub placebo za pomocą inhalatora proszkowego 1x dobę.
<b>Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Podano liczbę pacjentów w grupie badanej i kontrolnej, którzy przegrali udział w badaniu wraz z przyczynami (ogółem w obu badaniach było to <15% pacjentów). Odsetek pacjentów, którzy zostali utraceni z okresu obserwacji był bardzo niski (pojedyncze przypadki). Komentarz: Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji mITT a bezpieczeństwa w populacji ITT.
<b>Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak możliwości dokładnej oceny z uwagi na brak dostępu do protokołu badania, jednakże nie istnieją podstawy wskazujące na wybiórcze raportowanie wyników – wszystkie wyszczególnione w opisie badania punkty końcowe zostały zaraportowane.
<b>Inne źródła błędu systematycznego</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: nie zidentyfikowano innych źródeł błędu systematycznego.

Tabela 136. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie TRILOGY [37].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
<b>Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie określone jako randomizowane.

Kategoria	Decyzja	Komentarz
		Komentarz: randomizacja w stosunku 1:1 do grupy badanej i kontrolnej, przeprowadzona na podstawie listy randomizacyjnej wygenerowanej z zastosowaniem dostawcy interaktywnego systemu zapowiedzi (ang. <i>interactive response technology provider</i> ), ze stratyfikacją ze względu na kraj i nasilenie ograniczenia przepływu powietrza.
<b>Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: dzięki zastosowaniu interaktywnego systemu zapowiedzi przyjęto, że kod alokacji został utajniony.
<b>Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie opisane jako podwójnie zamaskowane. Komentarz: pacjenci, badacze, personel ośrodka oraz sponsor byli zaślepieni (identyczny wygląd inhalatorów).
<b>Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie opisane jako podwójnie zamaskowane. Komentarz: pacjenci, badacze, personel ośrodka oraz sponsor byli zaślepieni.
<b>Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Podano liczbę pacjentów w grupie badanej i kontrolnej, którzy przegrali udział w badaniu wraz z przyczynami. Odsetek pacjentów, którzy zostali utraceni z okresu obserwacji był bardzo niski (pojedyncze przypadki). Komentarz: Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji ITT.
<b>Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak możliwości dokładnej oceny z uwagi na brak dostępu do protokołu badania, jednakże nie istnieją podstawy wskazujące na wybiórcze raportowanie wyników – wszystkie wyszczególnione w opisie badania punkty końcowe zostały zareportowane.
<b>Inne źródła błędu systematycznego</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: nie zidentyfikowano innych źródeł błędu systematycznego.

Tabela 137. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Hoshino i wsp., 2019 [17]

Kategoria	Decyzja	Komentarz
<b>Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)</b>	Wysokie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Badanie określone jako randomizowane. Komentarz: randomizację przeprowadzono przy użyciu generatora liczb pseudolosowych; randomizacja blokowa z rozmiarem bloku równym 6; opis przedstawiony w publikacji sugeruje zatem pseudorandomizację
<b>Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)</b>	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Brak informacji odnoszących się do utajnienia kodu alokacji.

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą.  
 Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Kategoria	Decyzja	Komentarz
<b>Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)</b>	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Badanie opisane jako otwarte
<b>Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)</b>	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Badanie opisane jako otwarte
<b>Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)</b>	Wysokie/ niejasne ryzyko błędu systematycznego	Brak informacji odnoszących się do utraty pacjentów z okresu obserwacji. Komentarz: podano jedynie, iż zrandomizowano 102 chorych, podczas gdy badanie ukończyło 87 z nich oraz, że żadnego z pacjentów nie utracono z badania z powodu zdarzeń niepożądanych.
<b>Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak możliwości dokładnej oceny z uwagi na brak dostępu do protokołu badania, jednakże nie istnieją podstawy wskazujące na wybiórcze raportowanie wyników – wszystkie wyszczególnione w opisie badania punkty końcowe zostały zaraportowane.
<b>Inne źródła błędu systematycznego</b>	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: Niewielka liczba pacjentów w ramionach badawczych.

Tabela 138. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Hoshino i wsp., 2016 [18].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
<b>Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)</b>	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Badanie określone jako randomizowane. Komentarz: brak informacji odnoszących się do metody randomizacji.
<b>Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)</b>	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Brak informacji odnoszących się do utajnienia kodu alokacji.
<b>Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)</b>	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Badanie opisane jako otwarte
<b>Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)</b>	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Badanie opisane jako otwarte
<b>Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: podano liczbę pacjentów, którzy ukończyli/ nie ukończyli badania, jak również przyczyny utraty chorych z okresu badania/ obserwacji.
<b>Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak możliwości dokładnej oceny z uwagi na brak dostępu do protokołu badania, jednakże nie istnieją podstawy wskazujące na wybiórcze raportowanie wyników – wszystkie wyszczególnione w opisie badania punkty końcowe zostały zaraportowane.

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą.  
 Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Kategoria	Decyzja	Komentarz
Inne źródła błędu systematycznego	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: Niewielka liczba pacjentów w ramionach badawczych.

Tabela 139. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Snowise i wsp., 2013 [19].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Badanie określone jako randomizowane. Komentarz: brak informacji odnoszących się do metody randomizacji.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Brak informacji odnoszących się do utajnienia kodu alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie opisane jako podwójnie zaślepienie
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie opisane jako podwójnie zaślepienie
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: podano liczbę pacjentów którzy ukończyli/ nie ukończyli badania, jak również przyczyny utraty chorych z okresu badania/ obserwacji.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak możliwości dokładnej oceny z uwagi na brak dostępu do protokołu badania, jednakże nie istnieją podstawy wskazujące na wybiórcze raportowanie wyników – wszystkie wyszczególnione w opisie badania punkty końcowe zostały zaraportowane.
Inne źródła błędu systematycznego	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: nie zidentyfikowano innych źródeł błędu systematycznego.





Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą.  
Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



#### 14.16. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	-	-
[Redacted]	+	-
[Redacted]	-	-
[Redacted]	+	[Redacted]
[Redacted]	-	[Redacted]
[Redacted]	-	[Redacted]
[Redacted]	+	-
[Redacted]	+	[Redacted]
[Redacted]	+	-
[Redacted]	+	[Redacted]
[Redacted]	+	-
[Redacted]	+	[Redacted]
[Redacted]	+	-
[Redacted]	-	-
[Redacted]	+	-
[Redacted]	-	[Redacted]

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.







\*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

#### 14.17. OPIS SKALI I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Tabela 142. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystyka skali/kwestionariusza
<b>Kwestionariusz kontroli astmy-7 (ang. Asthma Control Questionnaire-7, ACQ-7)</b>	<p>Jest to kwestionariusz pozwalający określić poziom kontroli astmy oraz jego ewentualne zmiany następujące spontanicznie lub też będące wynikiem stosowanego leczenia. Metoda ta zalecana jest do stosowania wobec pacjentów w wieku 10-11 lat i starszych (oryginalne badania walidacyjne przeprowadzono wśród pacjentów w wieku lat 17 i starszych).</p> <p>Kwestionariusz składa się z 6 pytań odnoszących się do objawów występujących w poprzednim tygodniu oraz wyniku badania spirometrycznego. Pytania podzielone są na następujące domeny:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wybudzenia nocne, poziom ograniczenia aktywności i objawy poranne (nasilenie dolegliwości obserwowane bezpośrednio po przebudzeniu),</li> <li>• spłycenie, skrócenie i występowanie świszczącego oddechu,</li> <li>• częstość wykorzystania leku doraźnego (ang. <i>reliever</i>)</li> <li>• badanie spirometryczne (pytanie skierowane do personelu medycznego wykonującego badanie odnoszące się do wartości FEV<sub>1</sub>).</li> </ul> <p>Odpowiedzi na każde z pytań pacjent udziela w skali 7-punktowej, gdzie 0 oznacza brak ograniczeń/nieprawidłowości w danym zakresie, a 6 występowanie maksymalnych ograniczeń/nieprawidłowości. Analogicznie, wynik badania spirometrycznego oceniany jest przez personel medyczny w skali 7-stopniowej.</p> <p>Ostateczna ocena punktowa stopnia kontroli choroby obliczana jest jako średnia arytmetyczna punktów uzyskanych w poszczególnych pytaniach, zawiera się więc w zakresie od 0 do 6. W zależności od liczby uzyskanych punktów poziom kontroli astmy określany jest jako:</p>

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/kwestionariusza																					
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;1,5 - słabo kontrolowana (przy czym 6 punktów oznacza ciężką utratę kontroli astmy),</li> <li>• &gt;0,75 do 1,25 - „szara strefa” (wyniki na granicy adekwatnej kontroli choroby),</li> <li>• do 0,75- adekwatnie kontrolowana,</li> <li>• 0 – całkowicie kontrolowana.</li> </ul> <p>Za minimalną klinicznie istotną różnicę w wyniku osiągniętym w Kwestionariuszu ACQ-7 uznaje się zmianę o <b>0,5 jednostki (punktu)</b>, względem wartości wyjściowej.</p> <p>W przypadku badań wykonywanych systematycznie wzrost wyniku o co najmniej 0,5 punktu względem wartości wyjściowych uzasadnia rozważenie zmiany stosowanego leczenia.</p> <p>Źródło: <a href="https://toolkit.severeasthma.org.au/diagnosis-assessment/questionnaires/">https://toolkit.severeasthma.org.au/diagnosis-assessment/questionnaires/</a> (marzec 2021);  <a href="https://podyplomie.pl/medycyna/10690,rola-lekarza-podstawowej-opieki-zdrowotnej-w-uzyskaniu-wlasciwej-kontroli-astmy-u-mlodziezy-oraz?page=2">https://podyplomie.pl/medycyna/10690,rola-lekarza-podstawowej-opieki-zdrowotnej-w-uzyskaniu-wlasciwej-kontroli-astmy-u-mlodziezy-oraz?page=2</a> (marzec 2021);  <a href="http://www.qoltech.co.uk/acq.html">http://www.qoltech.co.uk/acq.html</a> (marzec 2021).  <a href="https://toolkit.severeasthma.org.au/resources/asthma-assessment-resources/">https://toolkit.severeasthma.org.au/resources/asthma-assessment-resources/</a>. (maj 2021).  <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK409867/table/T31/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK409867/table/T31/</a> (maj 2021)                      Raheerison C, Bourdin A, Bonniaud P, i wsp. Updated guidelines (2015) for management and monitoring of adult and adolescent asthmatic patients (from 12 years and older) of the Société de pneumologie de langue française (SPLF) (summary). Rev Mal Respir. 2016;33(4):271-278.</p>																					
<p><i>Daily Asthma Symptom Score (DASS)</i></p>	<p>Jest to skala punktowa, oparta na samoocenie pacjenta, odnosząca się do występowania objawów astmy i ich wpływu na codzienne czynności i sen.</p> <p>Wynik podzielony jest na dwie części: dzienną i nocną, których zestawienie przedstawiono w tabeli:</p> <table border="1" data-bbox="475 981 1385 1370"> <thead> <tr> <th>Punktacja</th> <th>Objawy dzienne</th> <th>Objawy nocne</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>Brak objawów</td> <td>Brak objawów</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Objawy występują raz w ciągu dnia, przez krótki czas</td> <td>Wybudzenie z powodu objawów występuje raz lub stanowią one przyczynę wcześniejszej pobudki</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Objawy występują dwukrotnie w ciągu dnia, przez krótki czas</td> <td>Wybudzenie z powodu objawów występuje <math>\geq 2</math> razy (w tym stanowią one przyczynę wcześniejszej pobudki)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Objawy występują przez większość dnia, nie będąc jednak przyczyną zaburzenia normalnej aktywności</td> <td>Objawy stanowią przyczynę bezsenności przez większą część nocy</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Objawy występują przez większość dnia i zaburzają normalną aktywność</td> <td>Objawy stanowią przyczynę całkowitej bezsenności (brak snu przez całą noc)</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Objawy uniemożliwiają pracę oraz normalne wykonywanie codziennych czynności</td> <td>Nie dotyczy</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wynik dzienny rejestrowany przez chorego każdego wieczoru i punktowany od 0 do 5. Punktacja nocna, w skali od 0 do 4, określana jest natomiast każdego ranka. Wynik całkowity wyznaczany jest jako wartość średnia domeny dziennej i nocnej, przy czym wyższy wynik punktowy świadczy o relatywnie cięższych objawach choroby.</p> <p>Źródło: Clinical Review Report: Fluticasone Propionate (Aermony Respiclick): (Teva Canada Innovation): Indication: For the maintenance treatment of steroid-responsive bronchial asthma as prophylactic therapy in patients 12 years of age and older [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Jan. Appendix 5, Validity of Outcome Measures. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541829/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541829/</a> (marzec 2021)</p>	Punktacja	Objawy dzienne	Objawy nocne	0	Brak objawów	Brak objawów	1	Objawy występują raz w ciągu dnia, przez krótki czas	Wybudzenie z powodu objawów występuje raz lub stanowią one przyczynę wcześniejszej pobudki	2	Objawy występują dwukrotnie w ciągu dnia, przez krótki czas	Wybudzenie z powodu objawów występuje $\geq 2$ razy (w tym stanowią one przyczynę wcześniejszej pobudki)	3	Objawy występują przez większość dnia, nie będąc jednak przyczyną zaburzenia normalnej aktywności	Objawy stanowią przyczynę bezsenności przez większą część nocy	4	Objawy występują przez większość dnia i zaburzają normalną aktywność	Objawy stanowią przyczynę całkowitej bezsenności (brak snu przez całą noc)	5	Objawy uniemożliwiają pracę oraz normalne wykonywanie codziennych czynności	Nie dotyczy
Punktacja	Objawy dzienne	Objawy nocne																				
0	Brak objawów	Brak objawów																				
1	Objawy występują raz w ciągu dnia, przez krótki czas	Wybudzenie z powodu objawów występuje raz lub stanowią one przyczynę wcześniejszej pobudki																				
2	Objawy występują dwukrotnie w ciągu dnia, przez krótki czas	Wybudzenie z powodu objawów występuje $\geq 2$ razy (w tym stanowią one przyczynę wcześniejszej pobudki)																				
3	Objawy występują przez większość dnia, nie będąc jednak przyczyną zaburzenia normalnej aktywności	Objawy stanowią przyczynę bezsenności przez większą część nocy																				
4	Objawy występują przez większość dnia i zaburzają normalną aktywność	Objawy stanowią przyczynę całkowitej bezsenności (brak snu przez całą noc)																				
5	Objawy uniemożliwiają pracę oraz normalne wykonywanie codziennych czynności	Nie dotyczy																				
<p><i>Klasyfikacja New York Heart Association (NYHA)</i></p>	<p>Skala NYHA pozwala na klasyfikację pacjentów z objawami niewydolności mięśnia sercowego do jednej z czterech klas w zależności od symptomów występujących w spoczynku i podczas aktywności. Jest to system stosowany, przede wszystkim, do prognozowania i monitorowania skuteczności interwencji terapeutycznych w niewydolności serca.</p> <p>Klasyfikacja opiera się na samoocenie pacjenta dokonywanej w zakresie objawów przedmiotowych i podmiotowych. Ich podział na poszczególne klasy przedstawiono w poniższej tabeli:</p> <table border="1" data-bbox="475 1863 1385 2011"> <thead> <tr> <th>Klasa</th> <th>Wydolność wysiłkowa</th> <th>Występowanie objawów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>Bez ograniczeń</td> <td>Normalny wysiłek fizyczny nie stanowi źródła większego zmęczenia, duszności i/lub kołatania serca</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>Niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej</td> <td>Dolegliwości nie są obecne w spoczynku, jednak normalne zajęcia wymagające aktywności fizycznej powodują zmęczenie, kołatanie serca i/lub duszności</td> </tr> </tbody> </table>	Klasa	Wydolność wysiłkowa	Występowanie objawów	I	Bez ograniczeń	Normalny wysiłek fizyczny nie stanowi źródła większego zmęczenia, duszności i/lub kołatania serca	II	Niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej	Dolegliwości nie są obecne w spoczynku, jednak normalne zajęcia wymagające aktywności fizycznej powodują zmęczenie, kołatanie serca i/lub duszności												
Klasa	Wydolność wysiłkowa	Występowanie objawów																				
I	Bez ograniczeń	Normalny wysiłek fizyczny nie stanowi źródła większego zmęczenia, duszności i/lub kołatania serca																				
II	Niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej	Dolegliwości nie są obecne w spoczynku, jednak normalne zajęcia wymagające aktywności fizycznej powodują zmęczenie, kołatanie serca i/lub duszności																				

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/kwestionariusza																										
	III	Znaczne ograniczenie aktywności fizycznej	Dolegliwości nie są obecne w spoczynku, jednak niższy niż normalnie stopień aktywności powoduje wystąpienie objawów (kołatanie serca, duszności, zmęczenie)																								
	IV	Brak możliwości podejmowania aktywności fizycznej (każda aktywność powoduje występowanie dolegliwości)	Objawy występują nawet w spoczynku, a jakakolwiek aktywność nasila dolegliwości (kołatanie serca, duszności, zmęczenie)																								
<p><b>Parametry wentylacyjne oceniane podczas badania spirometrycznego</b></p>	<p><b>Nasilona pierwszosekundowa objętość wydechu, ang. <i>Forced expiratory volume in one second (FEV<sub>1</sub>)</i></b></p>	<p>Objętość powietrza wydmuchiwana z płuc podczas pierwszej sekundy natężonego wydechu.</p> <p>Jest to wartość uzależniona od wielkości płuc (pojemności życiowej) oraz od drożności dróg oddechowych.</p> <p>Niskie wartości FEV<sub>1</sub> uzyskiwane w badaniu spirometrycznym świadczą o zwężeniu oskrzeli i zmniejszeniu przepływu powietrza w czasie wydechu (np. u chorego z napadem astmy lub astmą słabo kontrolowaną). Stopnie ciężkości obturacji (niezależnie od występującego schorzenia) w zależności od wyniku FEV<sub>1</sub> przedstawiono w poniższej tabeli:</p> <table border="1" data-bbox="721 1151 1385 1339"> <thead> <tr> <th>Wartość FEV<sub>1</sub></th> <th>Obecność zaburzeń</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FEV<sub>1</sub> ≥ 100% WN*</td> <td>Możliwa wartość fizjologiczna</td> </tr> <tr> <td>70% WN* ≤ FEV<sub>1</sub> &lt; 100% WN*</td> <td>Zaburzenia łagodne</td> </tr> <tr> <td>60% WN* ≤ FEV<sub>1</sub> &lt; 70% WN*</td> <td>Zaburzenia umiarkowane</td> </tr> <tr> <td>50% WN* ≤ FEV<sub>1</sub> &lt; 60% WN*</td> <td>Zaburzenia umiarkowanie ciężkie</td> </tr> <tr> <td>35% WN* ≤ FEV<sub>1</sub> &lt; 50% WN*</td> <td>Zaburzenia ciężkie</td> </tr> <tr> <td>FEV<sub>1</sub> &lt; 35% WN*</td> <td>Zaburzenia bardzo ciężkie</td> </tr> </tbody> </table> <p>*WN – wartość należna</p> <p>Wartości FEV<sub>1</sub> występujące w poszczególnych stopniach ciężkości astmy przedstawiono w poniższej tabeli:</p> <table border="1" data-bbox="721 1442 1385 1576"> <thead> <tr> <th>Stopień ciężkości astmy</th> <th>Wartość FEV<sub>1</sub></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sporadyczna</td> <td>≥80% WN*</td> </tr> <tr> <td>Lekka przewlekła</td> <td>≥80% WN*</td> </tr> <tr> <td>Umiarkowana</td> <td>&lt;80% WN*</td> </tr> <tr> <td>Ciężka</td> <td>&lt;80% WN*</td> </tr> </tbody> </table> <p>*WN – wartość należna</p> <p>Definicje minimalnej klinicznie istotnej różnicy FEV<sub>1</sub> są więc zróżnicowane w zależności od publikacji źródłowej. Za minimalną odczuwalną przez pacjenta różnicę w wyniku FEV<sub>1</sub> uznaje się zmianę o 0,23 l lub 10,4%, albo ≥20% w badaniach krótkoterminowych (tj. trwających kilka tygodni) i ≥15% w badaniach długoterminowych (tj. trwających ≥ 1 rok). W publikacji Tepper i wsp., 2012 zaproponowano także zmianę FEV<sub>1</sub> o 100-200 ml jako minimalną klinicznie istotną różnicę tego parametru; <b>zmiana o 100 ml jest również najczęściej uznawana za klinicznie istotną w innych schorzeniach dróg oddechowych, np. przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc</b></p> <p>Za minimalną klinicznie istotną różnicę w odwracalności obturacji oskrzeli uznaje się 12% (i 200 ml) poprawę FEV<sub>1</sub> po podaniu 4 inhalacji albuterolu, względem wartości wyjściowej.</p>		Wartość FEV <sub>1</sub>	Obecność zaburzeń	FEV <sub>1</sub> ≥ 100% WN*	Możliwa wartość fizjologiczna	70% WN* ≤ FEV <sub>1</sub> < 100% WN*	Zaburzenia łagodne	60% WN* ≤ FEV <sub>1</sub> < 70% WN*	Zaburzenia umiarkowane	50% WN* ≤ FEV <sub>1</sub> < 60% WN*	Zaburzenia umiarkowanie ciężkie	35% WN* ≤ FEV <sub>1</sub> < 50% WN*	Zaburzenia ciężkie	FEV <sub>1</sub> < 35% WN*	Zaburzenia bardzo ciężkie	Stopień ciężkości astmy	Wartość FEV <sub>1</sub>	Sporadyczna	≥80% WN*	Lekka przewlekła	≥80% WN*	Umiarkowana	<80% WN*	Ciężka	<80% WN*
Wartość FEV <sub>1</sub>	Obecność zaburzeń																										
FEV <sub>1</sub> ≥ 100% WN*	Możliwa wartość fizjologiczna																										
70% WN* ≤ FEV <sub>1</sub> < 100% WN*	Zaburzenia łagodne																										
60% WN* ≤ FEV <sub>1</sub> < 70% WN*	Zaburzenia umiarkowane																										
50% WN* ≤ FEV <sub>1</sub> < 60% WN*	Zaburzenia umiarkowanie ciężkie																										
35% WN* ≤ FEV <sub>1</sub> < 50% WN*	Zaburzenia ciężkie																										
FEV <sub>1</sub> < 35% WN*	Zaburzenia bardzo ciężkie																										
Stopień ciężkości astmy	Wartość FEV <sub>1</sub>																										
Sporadyczna	≥80% WN*																										
Lekka przewlekła	≥80% WN*																										
Umiarkowana	<80% WN*																										
Ciężka	<80% WN*																										

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/kwestionariusza										
	<p>Źródło:  <a href="https://www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/68602,spirometria">https://www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/68602,spirometria</a> (marzec 2021)  <a href="https://gpnotebook.com/simplepage.cfm?ID=-368705530&amp;linkID=15326&amp;cook=no">https://gpnotebook.com/simplepage.cfm?ID=-368705530&amp;linkID=15326&amp;cook=no</a> (marzec 2021)                      Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące wykonywania badań spirometrycznych. Pneumonologia i Alergologia Polska 2006, 74, Suplement 1.                      Grzelewska-Rzymowaska I, Mikołajczyk J, Korczyńska-Bednarek J. Astma w badaniach spirometrycznych. <i>Pediatr Med Rodz</i> 2010, 6 (1):8-14                      Clinical Review Report: Benralizumab (Fasenra): (AstraZeneca Canada Inc.): Indication: An add-on maintenance treatment of adult patients with severe eosinophilic asthma. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018;Appendix 5, Validity of Outcome Measures.  <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541779/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541779/</a>. (maj 2021).                      Santanello NC, Zhang J, Seidenberg B, Reiss TF, Barber BL. What are minimal important changes for asthma measures in a clinical trial? <i>Eur Respir J</i>. 1999 Jul;14(1):23-7. doi: 10.1034/j.1399-3003.1999.14a06.x. <a href="https://erj.ersjournals.com/content/erj/14/1/23.full.pdf">https://erj.ersjournals.com/content/erj/14/1/23.full.pdf</a>. (maj 2021).                      Bonini M, Di Paolo M, Bagnasco D i wsp. Minimal clinically important difference for asthma endpoints: an expert consensus report. <i>European Respiratory Journal</i>. 2020;29(156). <a href="https://err.ersjournals.com/content/29/156/190137">https://err.ersjournals.com/content/29/156/190137</a>. (maj 2021).                      Tepper RS, Wise RS, Covar R i wsp. Asthma outcomes: pulmonary physiology. <i>J Allergy Clin Immunol</i>. 2012;129(3 Suppl):S65-S87. doi:10.1016/j.jaci.2011.12.986.  <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4263032/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4263032/</a>.                      Lipworth BJ, Jabbal S. Reappraisal of the clinical effect of mepolizumab. <i>The Lancet Respiratory Medicine</i>. 2017;5(6):e20. <a href="https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanres/PIIS2213-2600(17)30183-2.pdf">https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanres/PIIS2213-2600(17)30183-2.pdf</a>. (maj 2021).  <a href="https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.201310-1863PP">https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.201310-1863PP</a> (maj 2021)  <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17136971/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17136971/</a> (maj 2021)</p>										
<p><b>Nasilona pojemność życiowa, ang. Forced vital capacity (FVC)</b></p>	<p>Jest to ilość powietrza możliwa do wydmuchania od najgłębszego wdechu do maksymalnego wydechu. Uzależniona jest od wielkości płuc (zwykle jest to wartość nieco mniejsza niż ich pojemność życiowa), jak również wieku, płci i wysokości ciała badanego.</p> <p>FVC mieści się zwykle w zakresie 3-6 litrów, a jej zmniejszenie świadczy o obturacji lub restrykcji dróg oddechowych (do zróżnicowania typu nieprawidłowości konieczne jest określenie wartości innych wskaźników wentylacji).</p> <p>Stopnie ciężkości obturacji (niezależnie od występującego schorzenia) w zależności od wyniku FVC przedstawiono w poniższej tabeli:</p> <table border="1" data-bbox="719 1547 1385 1682"> <thead> <tr> <th>Wartość FVC</th> <th>Obecność zaburzeń</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥ 80% WN*</td> <td>Brak zaburzeń</td> </tr> <tr> <td>70-79% WN*</td> <td>Zaburzenia lekkie</td> </tr> <tr> <td>60-69% WN*</td> <td>Zaburzenia umiarkowane</td> </tr> <tr> <td>&lt;60% WN*</td> <td>Zaburzenia ciężkie</td> </tr> </tbody> </table> <p>*WN – wartość należna</p> <p>Zakładając współczynnik zmienności w ciągu doby wynoszący 8,1% w populacji pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych, szacowany próg klinicznie istotnej zmiany wynosi 13%.</p> <p>Źródło:  <a href="https://www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/68602,spirometria">https://www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/68602,spirometria</a> (marzec 2021)  <a href="https://gpnotebook.com/simplepage.cfm?ID=1349189639">https://gpnotebook.com/simplepage.cfm?ID=1349189639</a> (marzec 2021)  <a href="http://www.worker-health.org/breathingtestresults.html">http://www.worker-health.org/breathingtestresults.html</a> (marzec 2021)</p>	Wartość FVC	Obecność zaburzeń	≥ 80% WN*	Brak zaburzeń	70-79% WN*	Zaburzenia lekkie	60-69% WN*	Zaburzenia umiarkowane	<60% WN*	Zaburzenia ciężkie
Wartość FVC	Obecność zaburzeń										
≥ 80% WN*	Brak zaburzeń										
70-79% WN*	Zaburzenia lekkie										
60-69% WN*	Zaburzenia umiarkowane										
<60% WN*	Zaburzenia ciężkie										

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/kwestionariusza											
		Bonini M, Di Paolo M, Bagnasco D i wsp. Minimal clinically important difference for asthma endpoints: an expert consensus report. <i>European Respiratory Review</i> . 2020;29(156). <a href="https://err.ersjournals.com/content/29/156/190137">https://err.ersjournals.com/content/29/156/190137</a> . (maj 2021)										
	<b>Wskaźnik Tiffeneau (FEV<sub>1</sub>%; FEV<sub>1</sub>/VC)</b>	<p>Jest to wskaźnik odsetkowy odnoszący wynik FEV<sub>1</sub> do pojemności życiowej płuc (ang. <i>vital capacity</i>, VC), obliczany jako iloraz FEV<sub>1</sub> i pojemności życiowej.</p> <p>Obturacyę rozpoznaje się w przypadku, kiedy wartość wskaźnika Tiffeneau znajduje się poniżej 70% lub 5 percentyla (norma określana jest na podstawie odpowiedniej dla wieku wartości należnej i znanej wariacji w populacji, gdzie VC<sub>max</sub> jest maksymalną pojemnością życiową zmierzoną w którymkolwiek z manewrów oddechowych).</p> <p>Źródło: <a href="https://www.amboss.com/us/knowledge/Pulmonary_function_testing">https://www.amboss.com/us/knowledge/Pulmonary_function_testing</a> (marzec 2021) Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące wykonywania badań spirometrycznych. <i>Pneumonologia i Alergologia Polska</i> 2006, 74, Suplement 1.</p>										
	<b>Wskaźnik pseudo-Tiffeneau (FEV<sub>1</sub>/FVC)</b>	<p>Jest to iloraz wyników FEV<sub>1</sub> i FVC, a zatem wskaźnik odsetkowy wartości FEV<sub>1</sub> w odniesieniu do FVC.</p> <p>Pozwala on ocenić czy zaburzenia odnotowane w badaniu spirometrycznym wynikają ze zwężenia oskrzeli (obserwuje się wtedy wartości wskaźnika &lt;70%), czy też zmniejszenia objętości płuc (wskaźnik pseudo-Tiffeneau jest wtedy prawidłowy lub zwiększony).</p> <p>Stopnie ciężkości obturacji (niezależnie od występującego schorzenia) w zależności od wyniku FEV<sub>1</sub>/FVC przedstawiono w poniższej tabeli:</p> <table border="1" data-bbox="719 1088 1385 1223"> <thead> <tr> <th>Wartość FEV<sub>1</sub>/FVC</th> <th>Obecność zaburzeń</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥ 70%</td> <td>Brak zaburzeń</td> </tr> <tr> <td>60-69%</td> <td>Zaburzenia lekkie</td> </tr> <tr> <td>50-59%</td> <td>Zaburzenia umiarkowane</td> </tr> <tr> <td>&lt;50%</td> <td>Zaburzenia ciężkie</td> </tr> </tbody> </table> <p>Źródło: <a href="https://www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/68602,spirometria">https://www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/68602,spirometria</a> (marzec 2021) [18] <a href="https://www.nfz-krakow.pl/dla-swiaadczeniodawcow/komunikaty/dzien-spirometrii,1820.html">https://www.nfz-krakow.pl/dla-swiaadczeniodawcow/komunikaty/dzien-spirometrii,1820.html</a>. (marzec 2021) <a href="https://www.amboss.com/us/knowledge/Pulmonary_function_testing">https://www.amboss.com/us/knowledge/Pulmonary_function_testing</a>. (marzec 2021) <a href="http://www.worker-health.org/breathingtestresults.html">http://www.worker-health.org/breathingtestresults.html</a>. (marzec 2021)</p>	Wartość FEV <sub>1</sub> /FVC	Obecność zaburzeń	≥ 70%	Brak zaburzeń	60-69%	Zaburzenia lekkie	50-59%	Zaburzenia umiarkowane	<50%	Zaburzenia ciężkie
	Wartość FEV <sub>1</sub> /FVC	Obecność zaburzeń										
≥ 70%	Brak zaburzeń											
60-69%	Zaburzenia lekkie											
50-59%	Zaburzenia umiarkowane											
<50%	Zaburzenia ciężkie											
<b>Szczytowy przepływ wydechowy, ang. <i>Peak expiratory flow</i> (PEF)</b>	<p>Jest to największy przepływ uzyskiwany przez badanego podczas wydmuchiwania powietrza z płuc.</p> <p>Wyniki znajdujące się poniżej 80% wartości należnej (uzależnionej od typu biogeograficznego, wysokości ciała, płci i wieku) świadczą o zaburzeniach wentylacji płuc.</p> <p>Dodatkowo, wyniki pomiaru PEF wykonywanego w godzinach porannych oraz wieczorem pozwalają na określenie zmienności dobowej, obliczanej jako procentowa różnica wartości uzyskanych ze wspomnianych badań. Wyższy poziom zmienności PEF związany jest z wyższą aktywnością choroby i stopniem zaawansowania występujących zaburzeń wentylacji.</p> <p>Wartości PEF oraz zmienność dobową tego parametru występujące w poszczególnych stopniach ciężkości astmy przedstawiono w poniższej tabeli:</p> <table border="1" data-bbox="719 1951 1385 2027"> <thead> <tr> <th>Stopień ciężkości astmy</th> <th>Wartość PEF i zmienność dobową</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sporadyczna</td> <td>≥80% WN*</td> </tr> </tbody> </table>	Stopień ciężkości astmy	Wartość PEF i zmienność dobową	Sporadyczna	≥80% WN*							
Stopień ciężkości astmy	Wartość PEF i zmienność dobową											
Sporadyczna	≥80% WN*											

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/kwestionariusza								
	<table border="1" data-bbox="719 309 1382 488"> <tr> <td></td> <td>zmienność &lt;20%</td> </tr> <tr> <td><b>Lekka przewlekła</b></td> <td>≥80% WN* zmienność 20-30%</td> </tr> <tr> <td><b>Umiarkowana</b></td> <td>&lt;80% WN* zmienność &gt;30%</td> </tr> <tr> <td><b>Ciężka</b></td> <td>&lt;80% WN* zmienność &gt;30%</td> </tr> </table> <p>*WN - wartość należna</p> <p>Za minimalną odczuwalną przez pacjenta różnicę w wyniku PEF uznaje się zmianę o 18,8 l/ min lub 5,39% względem wartości wyjściowej.</p> <p>Minimalna klinicznie istotna różnica w wartości PEF nie została dotychczas ustalona, ale w badaniach klinicznych dotyczących astmy zmianę porannego PEF między 19, a 25 l/ min uważa się za istotną klinicznie.</p> <p>Źródło:  <a href="https://www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/68602,spirometria">https://www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/68602,spirometria</a> (marzec 2021)  <a href="https://www.amboss.com/us/knowledge/Pulmonary_function_testing">https://www.amboss.com/us/knowledge/Pulmonary_function_testing</a> (marzec 2021) Grzelewska-Rzymowaska I, Mikołajczyk J, Korczyńska-Bednarek J. Astma w badaniach spirometrycznych. <i>Pediatr Med Rodz</i> 2010, 6 (1):8-14            Clinical Review Report: Benralizumab (Fasenra): (AstraZeneca Canada Inc.): Indication: An add-on maintenance treatment of adult patients with severe eosinophilic asthma. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018;Appendix 5, Validity of Outcome Measures.  <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541779/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541779/</a>. (maj 2021).            Santanello NC, Zhang J, Seidenberg B, Reiss TF, Barber BL. What are minimal important changes for asthma measures in a clinical trial? <i>Eur Respir J</i>. 1999 Jul;14(1):23-7. doi: 10.1034/j.1399-3003.1999.14a06.x.  <a href="https://erj.ersjournals.com/content/erj/14/1/23.full.pdf">https://erj.ersjournals.com/content/erj/14/1/23.full.pdf</a>. (maj 2021).            Ortega H, Menzies-Gow A, Llanos JP i wsp. Rapid and consistent improvements in morning PEF in patients with severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab. <i>Advances in therapy</i>. 2018;35(7):1059-1068.  <a href="https://link.springer.com/article/10.1007/s12325-018-0727-8">https://link.springer.com/article/10.1007/s12325-018-0727-8</a>. (maj 2021).</p>		zmienność <20%	<b>Lekka przewlekła</b>	≥80% WN* zmienność 20-30%	<b>Umiarkowana</b>	<80% WN* zmienność >30%	<b>Ciężka</b>	<80% WN* zmienność >30%
	zmienność <20%								
<b>Lekka przewlekła</b>	≥80% WN* zmienność 20-30%								
<b>Umiarkowana</b>	<80% WN* zmienność >30%								
<b>Ciężka</b>	<80% WN* zmienność >30%								
<p><b>Kwestionariusz do oceny jakości życia w astmie (ang. <i>Asthma Quality of Life Questionnaire, AQLQ</i>)</b></p>	<p>Kwestionariusz do oceny jakości życia w astmie jest narzędziem, w którego skład wchodzi 32 pytania pogrupowane w 4 domeny dotyczące:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ograniczenia aktywności,</li> <li>2) objawów podmiotowych,</li> <li>3) aspektów emocjonalnych,</li> <li>4) wpływu czynników środowiskowych nasilających objawy lub ograniczających funkcjonowanie.</li> </ol> <p>Pacjent udziela odpowiedzi na każde pytanie, posługując się 7-punktową skalą Likerta, w której 1 oznacza największe zaburzenie, a 7 — brak zaburzeń. Kwestionariusz występuje w dwóch wersjach: do samodzielnego wypełnienia przez pacjenta oraz do wypełnienia przez personel medyczny w trakcie zbierania wywiadu.</p> <p>Za minimalną klinicznie istotną różnicę w wyniku jakości życia ocenianej za pomocą Kwestionariusza Oceny Jakości Życia w Astmie (ang. <i>Asthma Quality of Life Questionnaire, AQLQ</i>) uznaje się zmianę o <b>0,5 jednostki</b>, względem wartości wyjściowej.</p> <p>Źródło:  <a href="https://journals.viamedica.pl/advances_in_respiratory_medicine/article/view/PiAP.2014.0049/31924">https://journals.viamedica.pl/advances_in_respiratory_medicine/article/view/PiAP.2014.0049/31924</a> (marzec 2021)            Jones PW. Interpreting thresholds for a clinically significant change in health status in asthma and COPD. <i>European Respiratory Journal</i>. 2002;19(3):398-404.  <a href="https://erj.ersjournals.com/content/19/3/398">https://erj.ersjournals.com/content/19/3/398</a>. (maj 2021)  <a href="https://toolkit.severeasthma.org.au/resources/asthma-assessment-resources/">https://toolkit.severeasthma.org.au/resources/asthma-assessment-resources/</a>. (maj 2021)</p>								



Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/kwestionariusza			
	Wziewny glikokortykosteroid (ICS)	Całkowite dobowe dawki niskie (µg)	Całkowite dobowe dawki średnie (µg)	Całkowite dobowe dawki wysokie (µg)
Sugerowany przez GINA podział na niskie, średnie i wysokie dobowe dawki ICS (wziewnych glikokortykosteroidów) u pacjentów dorosłych i dzieci w wieku od 12 lat	Dipropionian beklometazonu (pMDI, standardowa wielkość cząstek, HFA)	200-500	>500-1000	>1000
	Dipropionian beklometazonu (pMDI, bardzo małe cząstki [ <i>extrafine</i> ], HFA)	100-200	>200-400	>400
	Budezonid DPI	200-400	>400-800	>800
	Cyklezonid (pMDI, bardzo małe cząstki, HFA)	80-160	>160-320	>320
	Furoinian flutykazonu (DPI)	100		200
	Propionian flutykazonu (DPI)	100-250	>250-500	>500
	Propionian flutykazonu (pMDI, standardowa wielkość cząstek, HFA)	100-250	>250-500	>500
	Furoinian mometazonu (DPI)	200		400
	Furoinian mometazonu (pMDI, standardowa wielkość cząstek, HFA)	200-400		>400

DPI (ang. *dry powder inhaler*) – inhalator suchego proszku; HFA (ang. *hydrofluoroalkane propellant*) – propelent hydrofluoroalkanowy; pMDI (ang. *pressurized metered dose inhaler*) – inhalator ciśnieniowy z odmierzoną dawką.

Źródło: Wytyczne GINA 2020 [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)

## 14.18. TABELLE POMOCNICZE

Tabela 143. Klasyfikacja doniesień naukowych\*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Meta-analiza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez meta-analizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
<b>Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną</b>	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
<b>Badanie opisowe</b>	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
<b>Opinia ekspertów</b>	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty panelów ekspertów.

\*Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness*. ang. *CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.

**Tabela 144. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [149].**

Kategoria	Opis	Komentarz
<b>Błąd systematyczny doboru próby</b>		
<b>Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)</b>	Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne.	Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej (zastosowania odpowiedniej metody randomizacji).
<b>Zastosowany sposób randomizacji (ujawnienie randomizacji)</b>	Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników.	Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji.
<b>Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów</b>		
<b>Zaślepienie uczestników i personelu medycznego</b> <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny.
<b>Błąd systematyczny z diagnozowania</b>		
<b>Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych</b> <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego.
<b>Błąd systematyczny z wycofania</b>		
<b>Niekompletne dane (utrata z badania)</b> <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać kompletność danych wynikowych dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu do populacji poddanej randomizacji, oraz powody utraty/wykluczenia z badania.	Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych.
<b>Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem</b>		
<b>Wybiórcze raportowanie wyników</b>	Należy opisać w jaki sposób autorzy przeglądu zbadali prawdopodobieństwo wybiórczego raportowania wyniku oraz co zostało wykazane.	Błąd systematyczny raportowania wyników związany z selektywnym/wybiórczym raportowaniem wyników leczenia.
<b>Inny błąd systematyczny</b>		
<b>Inne źródło błędu systematycznego</b>	Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach.	Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach.

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



**Tabela 145. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2\*[153].**

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
<b>1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?</b>	<p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- populacja,</li> <li>- interwencja,</li> <li>- komparator,</li> <li>- punkty końcowe.</li> </ul> <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ramy czasowe okresu obserwacji.</li> </ul>	TAK NIE
<b>2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]</b>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <b>wszystkie</b> poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pytanie (pytania) badawcze,</li> <li>- strategię wyszukiwania,</li> <li>- kryteria włączenia/wykluczenia,</li> <li>- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- plan meta-analizy/syntezy danych jeśli będzie wykonana ORAZ</li> <li>- plan badania przyczyn heterogeniczności,</li> <li>- uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE
<b>3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?</b>	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT),</li> <li>- LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT),</li> <li>- LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.</li> </ul>	TAK NIE
<b>4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]</b>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego),</li> <li>- przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania,</li> <li>- w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań,</li> <li>- przeszukano rejestry badań klinicznych,</li> <li>- uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny,</li> <li>- przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”,</li> <li>- przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE
<b>5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b>	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone,</li> <li>- LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność (<math>\geq 80\%</math>); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka.</li> </ul>	TAK NIE
<b>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b>	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań,</li> <li>- LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność (<math>\geq 80\%</math>); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków.</li> </ul>	TAK NIE
<b>7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]</b>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE
<b>8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</b>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- opisano populację,</li> <li>- opisano interwencje,</li> <li>- opisano komparatory,</li> <li>- opisano punkty końcowe,</li> <li>- opisano projekt badania.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- szczegółowo opisano populację,</li> <li>- szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawkę),</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki),</li> <li>- opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>),</li> <li>- określono ramy czasowe okresu obserwacji.</li> </ul>	
<p><b>9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i>, RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]</b></p>	<p><b><u>Dla badań RCT:</u></b>  Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:  - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ  - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny).</p> <p><b>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</b>  - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ  - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.</p>	<p>TAK  Częściowo TAK  NIE  Uwzględniono jedynie badania nie-RCT</p>
	<p><b><u>Dla badań nie-RCT:</u></b>  Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:  - czynników zakłócających ORAZ  - błędu systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>).</p> <p><b>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</b>  - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ  - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.</p>	<p>TAK  Częściowo TAK  NIE  Uwzględniono jedynie badania RCT</p>
<p><b>10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</b></p>	<p><b>TAK, jeśli:</b>  - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i></p>	<p>TAK  NIE</p>
<p><b>11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]</b></p>	<p><b><u>Dla badań RCT:</u></b>  <b>Tak, jeśli:</b>  - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie  - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła  - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.</p>	<p>TAK  NIE  Nie  przeprowadzono meta-analizy</p>
	<p><b><u>Dla badań nie-RCT:</u></b>  <b>Tak, jeśli:</b>  - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie  - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła,  - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych,  - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku gdy do przeglądu włączono oba typy badań.</p>	<p>TAK  NIE  Nie  przeprowadzono meta-analizy</p>
<p><b>12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?</b></p>	<p><b>Tak, jeśli:</b>  - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB,  - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.</p>	<p>TAK  NIE  Nie  przeprowadzono meta-analizy</p>
<p><b>13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]</b></p>	<p><b>Tak, jeśli:</b>  - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego,  - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.</p>	<p>TAK  NIE</p>
<p><b>14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?</b></p>	<p><b>Tak, jeśli:</b>  - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników,  - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.</p>	<p>TAK  NIE</p>
<p><b>15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią</b></p>	<p><b>Tak, jeśli:</b>  - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.</p>	<p>TAK  NIE</p>

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i> ) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? <b>[Kluczowa domena]</b>		Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	Tak, jeśli: - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów, - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	<p><b>WYSOKA</b> - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p><b>UMIARKOWANA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p><b>NISKA</b> - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p><b>KRYTYCZNIE NISKA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>**Liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:</p>	<p>WYSOKA</p> <p>UMIARKOWANA</p> <p>NISKA</p> <p>KRYTYCZNIE NISKA</p>

\*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

Tabela 146. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: XXXXXXXXXX

Szczegóły badania		
Kod badania:		
Autorzy:		
Tytuł:		
Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania:		
Ocena randomizowanych badań klinicznych zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook.		
Ocena nierandomizowanych badań z grupą kontrolną w skali NOS.		
Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.		
Ocena przeglądów systematycznych zgodnie ze skalą AMSTAR 2:		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania:		
Liczba i lokalizacja ośrodków:		
Kryteria włączenia pacjentów do badania:		
Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:		
Interwencja (dawka, schemat i droga podawania itp.)		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów (rodzaj mutacji, wiek, nasilenie objawów itp.)		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



**14.19. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU, O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU TECHNOLOGII LEKOWEJ O WYSOKIEJ WARTOŚCI KLINICZNEJ ORAZ O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU**

**Dane podstawowe**

<b>Tytuł Analizy Problemu Decyzyjnego:</b>	Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą, z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego. Analiza problemu decyzyjnego (APD)
<b>Autor/autorzy Analizy Problemu Decyzyjnego:</b>	[REDACTED]
<b>Tytuł Analizy klinicznej:</b>	Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą, z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.
<b>Autor/autorzy Analizy klinicznej:</b>	[REDACTED]
<b>Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):</b>	<u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> 4.03.2021 <u>Analiza kliniczna:</u> 12.03.2021

<b>Wyjaśnienie pojęć stosowanych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku</b>	
<b>Badanie pierwotne</b>	Badanie dostarczające oryginalnych danych, uzyskanych na podstawie pomiarów dokonanych w grupie osób badanych.
<b>Badanie wtórne</b>	Analiza danych pochodzących z badań pierwotnych.
<b>Porównanie</b>	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
<b>Przegląd systematyczny</b>	Badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań.
<b>Refundowana technologia opcjonalna</b>	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
<b>Technologia</b>	Technologię medyczną w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy.
<b>Technologia opcjonalna</b>	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.



Pytanie	Sprawdzenie (rozdział w których podano te informacje)
<p><b>1. Czy informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego (część kliniczna)/analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?</b></p>	<p><b>Analiza Problemu Decyzyjnego:</b> Tak; uwzględniono najbardziej aktualne (możliwe do zdobycia) dane dotyczące problemu zdrowotnego, dane epidemiologiczne, wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych (data ostatniego wyszukiwania: marzec 2021).</p> <p><b>Analiza kliniczna:</b> Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych: marzec 2021).</p>
<p><b>2. Czy analiza kliniczna zawiera:</b></p>	
<p><b>2.1. opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?</b></p>	<p>Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są zawarte w Analizie klinicznej w rozdz. 3 oraz w <u>Analizie problemu decyzyjnego</u> w rozdz. 2.</p>
<p><b>2.2. opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?</b></p>	<p>Tak; najważniejsze informacje na temat technologii opcjonalnych są zawarte w <u>Analizie klinicznej</u> w rozdz. 3, jak również bardziej szczegółowe informacje znajdują się w osobnym dokumencie <u>Analiza problemu decyzyjnego</u> w rozdz. 2.6 oraz w rozdz. 5.</p>
<p><b>2.3. przegląd systematyczny badań pierwotnych?</b></p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 4 oraz rozdz. 14.1.</p>
<p><b>2.4. kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie</b></p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4, rozdz. 3;</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4, rozdz. 3;</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4 oraz rozdz. 3,</li> <li>• metodyki badań: rozdz. rozdz. 2.4, rozdz. 3 oraz rozdz. 14.1.</li> </ul>
<p><b>2.5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie</b></p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rozdz. 5.3.</li> </ul>
<p><b>3. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?</b></p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 3, rozdz. 4, rozdz. 9 (Dyskusja) oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> rozdz. 1 i 2,</li> <li>• zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 3, rozdz. 4 i rozdz. 9 (Dyskusja).</li> </ul>
<p><b>4. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:</b></p>	
<p><b>4.1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?</b></p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 5.1; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 5 (uzasadnienie wyboru komparatora).</p>
<p><b>4.2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań?</b></p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 4.2.; rozdz. 14.1.3 oraz rozdz. 14.4.</p>
<p><b>4.3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?</b></p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 14.1.</p>
<p><b>4.4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?</b></p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 14.1 oraz 14.2.</p>



<p><b>4.5.</b> <i>charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:</i></p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej – wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej: rozdz. 5.; rozdz. 14.4.,</li> <li>kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 5.; rozdz. 14.4.,</li> <li>opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 5.; rozdz. 14.4.,</li> <li>charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 5.; rozdz. 14.4.,</li> <li>charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 5.; rozdz. 14.4.,</li> <li>wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 5.; rozdz. 14.4.,</li> <li>informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 5.; rozdz. 14.4.,</li> <li>wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 5.; rozdz. 14.4.</li> </ul>
<p><b>4.6.</b> <i>zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej</i></p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 5 oraz Streszczenie.</p>
<p><b>4.7.</b> <i>informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and Drug Administration)</i></p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 7 i rozdz. 14.5.</p>
<p><b>5.</b> <i>Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?</i></p>	<p>Nie dotyczy. Komparator w niniejszej analizie stanowiło zastosowanie glikopironium, umeklidynium, tiotropium lub montelukastu w połączeniu z ICS/LABA.</p>
<p><b>6.</b> <i>Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?</i></p>	<p>Tak; <u>Analiza problemu decyzyjnego</u>: rozdz. 8. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 12.</p>
<p><b>7.</b> <i>Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</i></p>	<p>Tak; <u>Analiza problemu decyzyjnego</u>: rozdz. 8. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 12.</p>

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



## 14.20. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU

### Dane podstawowe

<b>Tytuł analizy klinicznej:</b>	Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą, z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.
<b>Autorzy analizy klinicznej:</b>	[REDAKOWANE]
<b>Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):</b>	8.03.2021


Pytanie	Sprawdzenie (rozdziały, w których podano te informacje)
<b>1. Informacje wstępne</b>	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
<b>2. Analiza kliniczna</b>	
<b>2.1. Dane</b>	
<i>Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy) – badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness) – badania obserwacyjne/opisowe?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 2.4; rozdz. 2.6; rozdz. 14.1.
<i>Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 3 oraz 14.1.
<i>Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączenia badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 2.4 i rozdz. 14.1.
<b>2.1.1. Źródła danych</b>	
<i>Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazie MEDLINE i EMABSE?</i>	Tak, rozdz. 2.2; rozdz. 14.1.
<i>Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych, dotyczących rozpatrywanego problemu i spełniających kryteria włączenia do analizy (w pierwszej kolejności uwzględniające porównanie badanej technologii z wybranym komparatorem/komparatorami) w podstawowych bazach (MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane)?</i>	Tak, rozdz. 2.3; rozdz. 14.1.
<i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukanie innych baz danych?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> i <a href="http://clinicaltrialsregister.eu">clinicaltrialsregister.eu</a>)?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i>	Tak, rozdz. 2.3 i rozdz. 14.1.

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej,</b></li> <li>• <b>przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi,</b></li> <li>• przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopiśmie specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej,</li> <li>• kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych,</li> <li>• <b>przeprowadzono wyszukanie poprzez wyszukiwarki internetowe,</b></li> <li>• <b>przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych,</b></li> <li>• <b>wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMI PB), EMA, FDA,</b></li> <li>• <b>przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych.</b></li> </ul>	
<b>2.1.2. Strategia wyszukiwania</b>	
<i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i>	Tak, rozdz. 14.1
<i>Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategie różniące się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania,</i></li> <li>• <i>użyte operatory logiki Boole'a,</i></li> <li>• <i>użyte filtry,</i></li> <li>• <i>przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania,</i></li> <li>• <i>liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania.</i></li> </ul>	Tak, rozdz. 14.1.
<b>2.1.3. Selekcja informacji</b>	
<i>Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy rozrózono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Nie zidentyfikowano badań przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej.
<i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i>	Tak, rozdz. 3 i rozdz. 14.1.
<i>Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i>	Tak, rozdz. 14.1, rozdz. 2.2 i 2.3.
<i>Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?</i>	Tak, rozdz. 14.1 i rozdz. 2.6.
<i>Czy w analizie przejrzyste podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i>	Tak, rozdz. 14.1 (rozdz. 14.1.3).
<i>Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?</i>	Tak, rozdz. 14.1.3.
<i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i>	Tak, rozdz. 14.17; rozdz. 14.18.
<b>2.1.4. Ocena jakości informacji</b>	
<i>Czy w analizie klinicznej oceniono podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki</i>	Tak, rozdz. 9 (Dyskusja).

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



<i>stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.</i>	
<i>Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?</i>	Tak, rozdz. 14.15.
<i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	Nie dotyczy, nie zidentyfikowano takich badań.
<i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i>	Nie dotyczy, nie zidentyfikowano takich badań.
<i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>	
<i>Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?</i>	Nie dotyczy.
<b>2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych</b>	
<i>Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?</i>	Tak, rozdz.
<i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Nie dotyczy, nie zidentyfikowano badań przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej.
<i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Nie dotyczy, nie zidentyfikowano badań przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej.
<i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 9 (Dyskusja).
<i>Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i>	Tak, rozdz. 4.2 i rozdz. 14.4.
<i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration ?</i>	Tak, rozdz. 14.4.
<i>Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?</i>	Tak, rozdz. 4.2 i rozdz. 14.4.
<i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 14.4.
<i>Czy plan postępowania w procesie ekstrakowania danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?</i>	Tak, rozdz. 2.8 i rozdz. 14.18 (Tabele pomocnicze – Protokół ekstrakcji danych).
<b>2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności</b>	
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 14.8., 14.9.
<i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą meta-analizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i>	Nie, brak było możliwości przeprowadzenia meta-analizy. Ocenę możliwości przeprowadzenia meta-analizy przedstawiono w rozdziale 14.13.

<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?</i>	Tak, rozdz. 5 i Streszczenie
<b>2.2.1. Synteza jakościowa</b>	
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i>	Tak, rozdz. 5 i Streszczenie.
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?</i>	Tak, rozdz. 5 i Streszczenie.
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczebności próby dla każdej interwencji,</li> <li>• wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego,</li> <li>• parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic).</li> </ul>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 14.8, 14.9.
<b>2.2.2. Meta-analiza (synteza ilościowa)</b>	
<i>Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytocznymi Cochrane Collaboration?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki meta-analiz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do meta-analizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?</i>	Nie dotyczy.
<b>2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe</b>	
<i>Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?</i>	
<i>Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić)</i> Zastosowano: <ul style="list-style-type: none"> <li>• metodę Buchera,</li> <li>• porównanie mieszane/sieciowe (ang. mixed treatment komparsom),</li> <li>• metodę Bayesa,</li> <li>• meta-analizę sieciową metodą Lumley’a (ang. Lumley network meta-analysis),</li> </ul>	Nie dotyczy.



Złożony produkt leczniczy Trimbrow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>meta regresję.</i></li> </ul>	
<p><i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody odpowiednie pogrubić:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. naïve komparsom),</b></li> <li>• <i>porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls),</i></li> <li>• <i>porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect komparsom).</i></li> </ul>	Tak, rozdz. 5.4., 5.8. i Streszczenie
<p><i>Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?</i></p>	Nie dotyczy.
<p><i>Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?</i></p>	Nie dotyczy.
<b>2.3. Ocena bezpieczeństwa</b>	
<p><i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?</i></p>	Tak, rozdz. 5, rozdz. 7, rozdz. 14.5.
<p><i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?</i></p>	Tak, rozdz. 5, rozdz. 7, rozdz. 14.5.
<p><i>Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?</i></p>	Tak, rozdz. 5, rozdz. 7, rozdz. 14.5.
<p><i>Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?</i></p>	Tak, rozdz. 7.
<p><i>Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?</i></p>	Tak, rozdz. 7.
<p><i>Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?</i></p>	Tak, rozdz. 7.
<p><i>Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?</i></p>	Nie uzyskano dostępu do PSUR
<p><i>Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?</i></p>	Tak, dotyczy również innych schorzeń.
<p><i>Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działań niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?</i></p>	Nie dotyczy.
<b>2.4. Przedstawienie wyników</b>	
<p><i>Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?</i></p>	Tak, rozdz. 5.
<p><i>Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?</i></p>	Tak, rozdz. 5 i Streszczenie

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



<i>Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i>	Nie dotyczy, nie odnaleziono badań przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej.
<i>Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?</i>	Tak, rozdz. 5 i Streszczenie.
<i>Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?</i>	Tak, rozdział 5.
<b>2.5. Ograniczenia</b>	
<i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędów systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 10.
<b>2.6. Dyskusja</b>	
<i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i>	Tak, szczegółowe omówienie przedstawione zostało w meta-analizie sieciowej dostarczonej przez Zamawiającego [27], a najważniejsze informacje przedstawiono w dyskusji (rozdz. 9).
<i>Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i>	Tak, rozdz. 9.
<b>2.7. Wnioski końcowe</b>	
<i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i>	Nie dotyczy, nie odnaleziono badań przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej.
<i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 11.