

Budezonid/formoterol/glikopironium  
(Trixeo Aerosphere®) w leczeniu  
umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej  
obturacyjnej choroby płuc

Analiza kliniczna

Warszawa, 2022

**Autorzy****Dane kontaktowe**

HealthQuest sp. z o.o.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34  
kontakt@healthquest.pl  
<http://www.healthquest.pl>

**Konflikt interesów**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez AstraZeneca Pharma Poland sp. z o.o.

**Zamawiający**

AstraZeneca Pharma Poland sp. z o.o.  
ul. Postępu 14,  
02-676 Warszawa  
tel. +48 22 2457300  
fax. +48 22 4853007  
[www.astrazeneca.pl](http://www.astrazeneca.pl)

# Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów .....	4
Streszczenie .....	6
Słowa kluczowe.....	11
<b>1 Cel analizy klinicznej.....</b>	<b>12</b>
<b>2 Analiza problemu decyzyjnego.....</b>	<b>13</b>
2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne.....	14
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania .....	17
<b>3 Metody .....</b>	<b>19</b>
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia .....	19
3.1.1 Kryteria włączenia.....	19
3.1.2 Kryteria wykluczenia .....	20
3.2 Źródła danych.....	21
3.3 Strategie wyszukiwania badań .....	21
3.4 Selekcja informacji .....	24
3.5 Ocena wiarygodności badań .....	25
3.6 Strategia ekstrakcji danych.....	25
3.7 Analiza statystyczna .....	26
<b>4 Wyniki przeglądu systematycznego.....</b>	<b>27</b>
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych.....	27
4.1.1 Ocena jakości badań wtórnych .....	34
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	37
4.2.1 Metody badań randomizowanych .....	39
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych.....	43
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia.....	45
4.2.4 Charakterystyka populacji .....	46
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych.....	50
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia/badania.....	51
4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych .....	54
<b>5 Analiza skuteczności .....</b>	<b>56</b>
5.1 Zaostrzenia POChP .....	57
5.2 Zmiana wartości FEV <sub>1</sub> .....	58
5.3 Zmiana zużycia leków doraźnych .....	59
5.4 Zmiana wyniku kwestionariusza SGRQ .....	60
5.5 Zmiana wyniku kwestionariusza TDI .....	61
5.6 Zmiana wyniku kwestionariusza E-RS.....	62
<b>6 Analiza bezpieczeństwa .....</b>	<b>64</b>

6.1	Zdarzenia niepożądane .....	64
<b>7</b>	<b>Dodatkowe dowody naukowe .....</b>	<b>69</b>
7.1	Charakterystyka dodatkowych dowodów naukowych .....	69
7.2	Analiza skuteczności .....	80
7.3	Analiza bezpieczeństwa .....	81
<b>8</b>	<b>Analiza efektywności praktycznej .....</b>	<b>84</b>
<b>9</b>	<b>Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....</b>	<b>85</b>
9.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 85	
9.2	Europejska Agencja Leków.....	85
9.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków .....	86
9.4	WHO Uppsala Monitoring Center (VigiAccess).....	86
<b>10</b>	<b>Ograniczenia .....</b>	<b>88</b>
<b>11</b>	<b>Dyskusja.....</b>	<b>91</b>
<b>12</b>	<b>Wyniki końcowe z przeglądu badań .....</b>	<b>96</b>
<b>13</b>	<b>Wnioski .....</b>	<b>99</b>
<b>14</b>	<b>Aneks .....</b>	<b>101</b>
14.1	Arkusze oceny badania wg Jadad.....	101
14.2	Arkusze oceny wg skali Cochrane.....	101
14.3	Arkusze oceny badania wg skali AMSTAR 2 .....	102
14.4	Metoda Buchera .....	107
14.5	Skale i kwestionariusze .....	108
14.5.1	<i>St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)</i> .....	108
14.5.2	Ocena duszności wg kwestionariusza <i>Transition Dyspnea Index (TDI)</i> .....	108
14.5.3	Kwestionariusz E-RS .....	108
14.6	Spis badań włączonych .....	109
14.7	Spis badań wykluczonych .....	111
14.8	Krytyczna ocena badań włączonych do analizy .....	113
14.9	Zgodność z minimalnymi wymaganiami .....	121
	<b>Spis rysunków.....</b>	<b>123</b>
	<b>Spis tabel .....</b>	<b>124</b>
	<b>Bibliografia .....</b>	<b>127</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AUC	pole powierzchni pod krzywą (ang. <i>area under the curve</i> )
BDI	<i>Baseline Dyspnea Index</i> - kwestionariusz oceniający wyjściowy stopień nasilenia duszności
BEK	beklometazon
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i> )
BUD	budezonid
CAT	test oceniający przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (ang. <i>COPD Assessment Test</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>Confidence Interwał</i> )
DPI	inhalator proszkowy (ang. <i>dry powder inhaler</i> )
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
E-RS	<i>EXACT [EXAcerbations of Chronic pulmonary disease Tool]-Respiratory Symptoms</i> - kwestionariusz oceniający zaostrzenia POChP
EXACT	<i>EXAcerbations of Chronic pulmonary disease Tool</i> - kwestionariusz oceniający częstość, stopień nasilenia i czas trwania zaostrzeń POChP
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
FEF <sub>25-75%</sub>	przepływ w środku natężonego wydechu pomiędzy 25 and 75% natężonej pojemności życiowej
FEV <sub>1</sub>	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. <i>forced expiratory volume in one second</i> )
FOR	formoterol
FVC	natężona pojemność życiowa (ang. <i>forced vital capacity</i> )
GLI	glikopironium
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
IC	pojemność wdechowa (ang. <i>inspiratory capacity</i> )
ICS	kortykosteroidy wziewne (ang. <i>inhaled corticosteroids</i> )
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i> )
LABA	długo działający agonista receptora B (ang. <i>long-acting B adrenoceptor agonists</i> )
LAMA	długo działający antagonist receptoru muskarynowego (ang. <i>long-acting muscarinic antagonists</i> ), lek przeciwcholinergiczny
MACE	poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. <i>major adverse cardiovascular events</i> )
MD	różnica średnich (ang. <i>Mean Difference</i> )
MDI	inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (ang. <i>metered-dose inhaler</i> )
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i> )
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
p	poziom istotności statystycznej
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i> )
PLA	placebo

POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc (ang. <i>chronic obstructive pulmonary disease</i> )
PRN	w razie potrzeby (łac. <i>pro re nata</i> )
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
RR	współczynnik częstości występowania (ang. <i>rate ratio</i> )
SABA	krótco działające B2-mimetyki wziewne (ang. <i>short-acting B adrenoceptor agonists</i> )
SAMA	krótco działające leki przeciwcholinergiczne (ang. <i>short-acting muscarinic antagonists</i> )
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i> )
SGRQ	<i>St. George's Respiratory Questionnaire</i> - kwestionariusz oceniający jakość życia chorych z POChP
TDI	<i>Transition Dyspnea Index</i> - kwestionariusz oceniający zmianę stopnia nasilenia duszności
TIO	tiotropium
„trough” FEV <sub>1</sub>	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa mierzona bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki leku (tj. przy najniższym stężeniu leku)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
URTI	zakażenia górnych dróg oddechowych (ang. <i>upper respiratory tract infection</i> )
ZN	zdarzenia niepożądane

## Streszczenie

W niniejszej analizie „/” oznacza preparat złożony w 1 inhalatorze, „+” oznacza skojarzenie leków w osobnych inhalatorach, natomiast substancje czynne oddzielone przecinkiem oznaczają dowolne połączenia leków (tj. preparaty złożone oraz skojarzenia leków w osobnych inhalatorach).

### Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Trixeo Aerosphere® (budezonid/formoterol/glikopironium, BUD/FOR/GLI) w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem kortykosteroidu wziewnego z długo działającym lekiem z grupy agonistów receptora B2 (ICS i LABA) lub skojarzeniem leku z grupy agonistów receptora B2 z długo działającym antagonistą receptora muskarynowego (LABA i LAMA), w porównaniu do dowolnego połączenia<sup>2</sup> budezonidu, formoterolu i glikopironium (BUD, FOR i GLI), budezonidu, formoterolu i tiotropium (BUD, FOR i TIO) oraz beklometazonu, formoterolu i glikopironium (BEK, FOR i GLI).

Wnioskowana populacja nie jest w pełni zgodna z populacją chorych włączonych do badań klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie, ponieważ w badaniach uwzględniono również chorych z łagodną i bardzo ciężką postacią choroby, a stosowane wcześniej leczenie obejmowało nie tylko ICS i LABA oraz LABA i LAMA, jednak pacjenci o charakterystyce zgodnej z opisem we wniosku refundacyjnym stanowili większość we wszystkich włączonych badaniach.

### Metody

Przeprowadzono systematyczny przegląd piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano także z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad i Cochrane.

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo połączenia BUD/FOR/GLI w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z POChP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem ICS i LABA lub skojarzeniem LABA i LAMA, w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami, tj. dowolnym połączeniem<sup>2</sup> BUD, FOR i GLI, BUD, FOR i TIO oraz BEK, FOR i GLI. Zgodnie z kryteriami włączenia, populacja wnioskowana powinna stanowić większość pacjentów włączonych do badania.

Przy pomocy zastosowanych strategii poszukiwano także badań dotyczących efektywności praktycznej połączenia BUD/FOR/GLI w POChP oraz opracowań wtórnych zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych.

Porównanie pośrednie przeprowadzono metodą Buchera.

## Wyniki przeglądu badań wtórnych

Do analizy włączono 5 opracowań wtórnych, w których przedstawiono wyniki porównania BUD/FOR/GLI z BEK/FOR/GLI oraz BUD/FOR/GLI z BUD/FOR+TIO na podstawie przeprowadzonych metaanaliz sieciowych.

## Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Do 18 sierpnia 2022 r., w wyniku wyszukiwania randomizowanych badań klinicznych odnaleziono 2 badania RCT (ETHOS i KRONOS) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR oraz 1 badanie RCT (TRILOGY) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR, spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego BUD/FOR/GLI z BEK/FOR/GLI, przy założeniu równości BUD/FOR i BEK/FOR (wspólny komparator), jako leków tej samej klasy (dodatkowo, DDD [zdefiniowana dawka dobową] wg WHO dla BUD i BEK wynosi tyle samo, tj. 0,8 mg dla aerozolu i proszku do inhalacji oraz 1,5 mg dla roztworu do inhalacji).

Analiza skuteczności wykazała brak istotnych statystycznie różnic w grupach BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych, dla których możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego:

- roczna częstość umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP (RR=1,13 [95% CI: 0,93; 1,37], p=ns);
- czas do wystąpienia pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP (HR=1,11 [95% CI: 0,91; 1,37], p=ns);
- odsetek pacjentów, u których wystąpiło umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie POChP w ciągu 52 tyg. (OR=1,07 [95% CI: 0,83; 1,38], p=ns, RD=0,01 [95% CI: -0,05; 0,07], p=ns);
- wzrost (poprawa) względem wartości początkowych porannej wartości FEV<sub>1</sub> (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa) przed podaniem dawki w ciągu 24/26 tyg. (MD=-5,00 [95% CI: -41,31; 31,31], p=ns oraz MD=-7,00 [95% CI: -42,70; 28,70], p=ns), jak również w 52 tyg. (MD=2,00 [95% CI: -37,51; 41,51], p=ns).
- wzrost (poprawa) względem wartości początkowych wartości FEV<sub>1</sub> <4 godz.<sup>4</sup> po podaniu dawki w ciągu 24/26 tyg. (MD=-12,00 [95% CI: -53,07; 29,07], p=ns);
- redukcja średniego dobowego zużycia leków doraźnych względem wartości początkowych w ciągu 24/26 tyg. (MD=-0,18 [95% CI: -0,41; 0,05], p=ns) oraz po 52 tyg. (MD= -0,24 [95% CI: -0,50; 0,02], p=ns);
- odsetek dni bez użycia leków doraźnych względem wartości początkowych po 52 tyg. (MD= 1,75 [95% CI: -2,25; 5,75], p=ns);
- redukcja (poprawa) względem wartości początkowych wyniku kwestionariusza SGRQ (*St. George's Respiratory Questionnaire*), oceniającego jakość życia w POChP, w 52 tyg. (MD=0,22 [95% CI: -1,57; 2,01], p=ns).
- odsetek chorych, u których wystąpił spadek (poprawa) wyniku kwestionariusza SGRQ o  $\geq 4$  punkty w 24/26 tyg. oraz w 52 tyg. badania (odpowiednio OR=0,81 [95% CI: 0,63; 1,04], p=ns, RD=-0,05 [95% CI: -0,11; 0,01], p=ns oraz OR=0,90 [95% CI: 0,7; 1,16], p=ns, RD=-0,02 [95% CI: -0,08; 0,04], p=ns);



- wzrost (poprawa) wyniku kwestionariusza TDI (*Transition Dyspnea Index*), oceniającego zmianę stopnia nasilenia duszności, w ciągu 24/26 tyg. (MD=0,08 [95% CI: -0,25; 0,41], p=ns) oraz w 52 tyg. (MD=0,05 [95% CI: -0,30; 0,40], p=ns);
- odsetek chorych, u których wystąpił wzrost (poprawa) wyniku kwestionariusza TDI o  $\geq 1$  zarówno w 24/26 tyg. badania, jak i 52 tyg. (odpowiednio OR=0,88 [95% CI: 0,68; 1,13], p=ns oraz OR=1,07 [95% CI: 0,83; 1,37], p=ns);
- redukcja (poprawa) całkowitego wyniku kwestionariusza E-RS (*EXACT [EXAcerbations of Chronic pulmonary disease Tool]-Respiratory Symptoms*), oceniającego objawy oddechowe, względem wartości początkowych w ciągu 24/26 tyg. (MD=-0,02 [95% CI: -0,50; 0,46], p=ns oraz MD=0,44 [95% CI: -0,18; 1,06], p=ns), jak również w ciągu 52 tyg. (MD=-0,28 [95% CI: -0,82; 0,26], p=ns).

Analiza bezpieczeństwa wykazała brak istotnych statystycznie różnic w grupach BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych, dla których możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego:

- zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia (OR=1,15 [95% CI: 0,85; 1,56], p=ns, RD=0,03 [95% CI: -0,04; 0,10], p=ns),
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (OR=0,63 [95% CI: 0,30; 1,34], p=ns, RD=0,00 [95% CI: -0,05; 0,05], p=ns),
- poważne zdarzenia niepożądane (OR=1,18 [95% CI: 0,86; 1,63], p=ns, RD=0,03 [95% CI: -0,02; 0,07], p=ns),
- poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (OR=0,39 [95% CI: 0,01; 12,64], p=ns, RD=0,00 [95% CI: -0,01; 0,01], p=ns),
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (OR=0,85 [95% CI: 0,50; 1,45], p=ns, RD=0,00 [95% CI: -0,04; 0,03], p=ns),
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu (OR=0,81 [95% CI: 0,33; 1,97], p=ns, RD=-0,001 [95% CI: -0,02; 0,02], p=ns).

Zapalenie płuc oraz poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe również występowały z porównywalną częstością w grupach BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI.

Kandydoza jamy ustnej oraz nadciśnienie tętnicze występowały rzadziej w grupie BUD/FOR/GLI w porównaniu do grupy BEK/FOR/GLI, jednak dla parametru odpowiednio RD oraz OR nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej.

Powyższe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa BUD/FOR/GLI i BEK/FOR/GLI potwierdzają wyniki opracowań wtórnych włączonych do niniejszego przeglądu oraz analiza dodatkowych dowodów naukowych, w ramach których przeprowadzono porównanie pośrednie BUD/FOR/GLI i BEK/FOR/GLI za pomocą wspólnego komparatora BUD/FOR w subpopulacji chińskiej.

Zgodnie z wynikami metaanaliz sieciowych BUD/FOR/GLI charakteryzuje się porównywalną częstością występowania zaostrzeń POChP łącznie, ciężkich zaostrzeń POChP, zgonów z jakiegokolwiek powodu, zgonów związanych z POChP, zapalenia płuc oraz dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych z BUD/FOR+TIO.

Nie odnaleziono żadnych badań umożliwiających porównanie stosowania BUD/FOR/GLI w 1 inhalatorze oraz osobno w 2 lub 3 różnych inhalatorach, jednak dane literaturowe wskazują na lepsze przestrzeganie zaleceń lekarskich w przypadku stosowania mniejszej liczby inhalatorów, co przekłada się na większą kontrolę choroby.

W przypadku analizy efektywności praktycznej nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, tj. oceniających stosowanie BUD/FOR/GLI w POChP w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

### **Wnioski**

Na podstawie 2 badań RCT (ETHOS i KRONOS) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR oraz 1 badania RCT (TRILOGY) oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR, w ramach analizy głównej przeprowadzono porównanie pośrednie, przy założeniu równości BUD/FOR i BEK/FOR (wspólny komparator), jako leków tej samej klasy (dodatkowo, DDD wg WHO dla BUD i BEK wynosi tyle samo, tj. 0,8 mg dla aerozolu i proszku do inhalacji oraz 1,5 mg dla roztworu do inhalacji), w wyniku którego wykazano brak istotnych statystycznie różnic w grupach BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych dotyczących skuteczności, tj. roczna częstość umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP, czas do wystąpienia pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP, odsetek pacjentów, u których wystąpiło umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie POChP, wzrost (poprawa) względem wartości początkowych porannej wartości FEV<sub>1</sub> przed podaniem dawki oraz <4 godz. po podaniu dawki w ciągu 24/26 tyg., redukcja średniego dobowego zużycia leków doraźnych względem wartości początkowych, odsetek dni bez użycia leków doraźnych, redukcja (poprawa) względem wartości początkowych wyniku SGRQ (ocena jakości życia u chorych z POChP), odsetek chorych, u których wystąpił spadek (poprawa) wyniku SGRQ o  $\geq 4$  punkty, wzrost (poprawa) wyniku TDI (ocena zmiany stopnia nasilenia duszności), odsetek chorych, u których wystąpił wzrost (poprawa) wyniku TDI o  $\geq 1$ , redukcja (poprawa) całkowitego wyniku kwestionariusza E-RS (ocena objawów oddechowych) względem wartości początkowych.

Analiza bezpieczeństwa również wykazała brak istotnych statystycznie różnic w grupach BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych, dla których możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego, tj. zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, poważne zdarzenia niepożądane, poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu. Zapalenie płuc oraz poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe także występowały z porównywalną częstością w grupach BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI.

Powyższe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa BUD/FOR/GLI i BEK/FOR/GLI potwierdzają wyniki opracowań wtórnych włączonych do niniejszego przeglądu oraz analiza dodatkowych dowodów naukowych, w ramach których przeprowadzono porównanie pośrednie leków za pomocą wspólnego komparatora w subpopulacji chińskiej.

Nie odnaleziono badań pozwalających na porównanie bezpośrednie lub pośrednie BUD/FOR/GLI z BUD, FOR i TIO, jednakże zgodnie z wynikami metaanaliz sieciowych BUD/FOR/GLI charakteryzuje się porównywalną częstością występowania zaostrzeń POChP

łącznie, ciężkich zaostrzeń POChP, zgonów z jakiegokolwiek powodu, zgonów związanych z POChP, zapalenia płuc oraz dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych z BUD/FOR+TIO.

Poszczególne składniki leku Trixeo Aerosphere, tj. budezonid, glikopironium i formoterol, od dawna stosowane są w leczeniu POChP i mają dobrze rozpoznany profil skuteczności i bezpieczeństwa. Podobnie jak w przypadku innych wziewnych leków skojarzonych w jednym inhalatorze, profil bezpieczeństwa składowych jest identyczny, jak w przypadku stosowania tych preparatów w monoterapii.

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa leku Trixeo Aerosphere® oraz badań oceniających stosowanie BUD/FOR/GLI w POChP w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Należy podkreślić, że w szerokich badaniach rejestracyjnych, lek Trixeo Aerosphere® cechuje podobna do Trimbrow® oraz dwukrotnie mniejsza w porównaniu z Trelegy Ellipta® częstość występowania zapalenia płuc w populacji leczonej.

Niezależne metaanalizy sieciowe wskazują, że profil skuteczności i bezpieczeństwa dostępnych leków potrójnych jest porównywalny. Niemniej, Trixeo Aerosphere® różni się od dostępnych w Polsce preparatów potrójnych unikatową technologią zawieszenia cząsteczek leków („Aerosphere”). Nośnikami leków są cząstki fosfolipidowe o składzie takim, jak surfaktant powlekający drogi oddechowe i pęcherzyki płucne człowieka. Lek jest bardzo dobrze tolerowany. Wielkość cząstek fosfolipidowych jest dostosowana tak, aby zoptymalizować dotarcie trzech leków o różnym mechanizmie działania (rozszerzającym oskrzela i przeciwzapalnym).

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych nie ma podstaw do wskazania terapii bardziej efektywnej i lepiej tolerowanej. BUD/FOR/GLI może być uznany za terapię o porównywalnej skuteczności i porównywalnym profilu bezpieczeństwa w stosunku do BEK/FOR/GLI, przy korzyściach klinicznych obu preparatów znacznie przewyższających ryzyko ich stosowania. Dostępne dowody wskazują również na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo połączenia BUD/FOR/GLI oraz BUD/FOR+TIO. Nie odnaleziono żadnych badań umożliwiających porównanie stosowania BUD/FOR/GLI w 1 inhalatorze oraz osobno w 2 lub 3 różnych inhalatorach, jednak należy mieć na uwadze udowodnioną w danych literaturowych korzyść dla pacjentów płynącą ze stosowania produktu złożonego, które związane jest z podniesieniem komfortu pacjenta, a mniejsza liczba inhalatorów i wygoda dawkowania, przekładają się na poprawę szeroko pojętej współpracy pacjenta z lekarzem (*adherence*), zarówno mierzoną stopniem stosowania się do zaleceń (*compliance*), jak i wytrwałością terapeutyczną (*persistence*), co pozwala na dalsze zwiększenie skuteczności leczenia.

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów klinicznych należy wnioskować, że lek Trixeo Aerosphere® stanowi skuteczną i bezpieczną opcję w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc w stopniu umiarkowanym do ciężkiego.

## Słowa kluczowe

budezonid, glikopironium, formoterol, Trixeo Aerosphere, przewlekła obturacyjna choroba płuc, analiza kliniczna

# 1 Cel analizy klinicznej

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Trixeo Aerosphere® (budezonid/formoterol/glikopironium<sup>1</sup>) w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem kortykosteroidu wziewnego z długo działającym lekiem z grupy agonistów receptora B2 (ICS i LABA) lub skojarzeniem leku z grupy agonistów receptora B2 z długo działającym antagonistą receptora muskarynowego (LABA i LAMA).

Wnioskowana populacja nie jest w pełni zgodna z populacją chorych włączonych do badań klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie (we włączonych badaniach dodatkowo część pacjentów miała łagodną i bardzo ciężką postać choroby oraz część pacjentów była nieskutecznie leczona za pomocą innych terapii niż ICS i LABA oraz LABA i LAMA), jednak ze względu na brak innych danych zdecydowano o włączeniu tych badań do analizy, zwłaszcza, że pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią POChP nieskutecznie leczeni ICS i LABA lub LABA i LAMA stanowili większość chorych w badaniach.

Mając na uwadze skład produktu Trixeo Aerosphere® (budezonid/formoterol/glikopironium) oraz wnioskowane wskazanie refundacyjne można uznać, że lek wybiorą głównie chorzy dotychczas nieskutecznie leczeni połączeniem budezonid i formoterol (ICS i LABA) oraz formoterol i glikopironium (LABA i LAMA). U chorych nieskutecznie leczonych za pomocą połączenia budezonid i formoterol możliwe jest dołączenie glikopironium, tiotropium, umeklidinium, przy czym najczęściej wybierane jest tiotropium i glikopironium, a w przypadku chorych nieskutecznie leczonych połączeniem formoterol i glikopironium możliwe jest dołączenie budezonidu, beklometazonu, cyklezonidu, flutykazonu, mometazonu, przy czym najczęściej stosowany jest budezonid i beklometazon.<sup>1,2</sup>

W związku z powyższym uznano, że najbardziej odpowiednim komparatorem dla Trixeo Aerosphere będzie dowolne połączenie<sup>2</sup>:

- **budezonidu, formoterolu i glikopironium;**
- **budezonidu, formoterolu i tiotropium;**
- **beklometazonu, formoterolu i glikopironium.**

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: [REDACTED] *Budezonid/formoterol/glikopironium (Trixeo Aerosphere®) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2022*).

---

<sup>1</sup> W niniejszej analizie „/” oznacza preparat złożony w 1 inhalatorze, „+” oznacza skojarzenie leków w osobnych inhalatorach, natomiast substancje czynne oddzielone przecinkiem oznaczają dowolne połączenia leków (tj. preparaty złożone oraz skojarzenia leków w osobnych inhalatorach).

<sup>2</sup> Wyrażenie „dowolne połączenie” oznacza kombinację wszystkich leków w jednym inhalatorze lub wszystkich leków w osobnych inhalatorach lub 2 leków w jednym inhalatorze w połączeniu z 1 lekiem w osobnym inhalatorze (np. 3 substancje czynne w 1, 2 lub 3 inhalatorach).

## 2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach PICO(S), przedstawiono w osobnym dokumencie: **[REDACTED]** *Budezonid/formoterol/glikopironium (Trixeo Aerosphere®) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2022.* Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa połączenia budezonid/formoterol/glikopironium w leczeniu POChP wg schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab.. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem kortykosteroidu wziewnego z długo działającym lekiem z grupy agonistów receptora $\beta_2$ lub skojarzeniem leku z grupy agonistów receptora $\beta_2$ z długo działającym antagonistą receptora muskarynowego.
Interwencja (I)	Trixeo Aerosphere® (budezonid/formoterol/glikopironium, AstraZeneca AB).
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Budezonid, formoterol i glikopironium - dowolne połączenie<sup>2</sup>;</li> <li>• budezonid, formoterol i tiotropium - dowolne połączenie<sup>2</sup>;</li> <li>• beklometazon, formoterol i glikopironium - dowolne połączenie<sup>2</sup>.</li> </ul>
Efekty zdrowotne (O)	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaostrzenia POChP (częstość zaostrzeń, czas do pierwszego zaostrzenia, odsetek pacjentów z zaostrzeniem),</li> <li>• zmiana wartości FEV<sub>1</sub>,</li> <li>• zmiana zużycia leków doraźnych,</li> <li>• ocena objawów choroby;</li> <li>• jakość życia.</li> </ul> <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane,</li> <li>• zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,</li> <li>• poważne zdarzenia niepożądane,</li> <li>• poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,</li> <li>• zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia,</li> <li>• zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu,</li> <li>• zdarzenia niepożądane występujące z częstością <math>\geq 2\%</math>.</li> </ul>
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efektywność kliniczna - badania randomizowane z grupą kontrolną,</li> <li>• opracowania wtórne - przeglądy systematyczne i raporty HTA,</li> <li>• badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.</li> </ul>

FEV<sub>1</sub> - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. *forced expiratory volume in one second*); POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc.

## 2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest najczęstszą przewlekłą, niezakaźną chorobą układu oddechowego XXI wieku. Na podstawie programu *Burden of Obstructive Lung Diseases* (BOLD) i innych szeroko zakrojonych badań epidemiologicznych szacuje się, że liczba przypadków POChP w 2010 r. na świecie wyniosła 384 mln, z ogólną częstością występowania na poziomie 11,7% (95%CI: 8,4-15,0%). Na całym świecie, rocznie dochodzi do około trzech milionów zgonów z powodu tej choroby.<sup>3</sup> Zgodnie z danymi *World Health Organization* (WHO) w 2019 r. choroba spowodowała 3,23 mln zgonów i jest trzecią przyczyną zgonów na świecie, a także drugą co do częstości chorobą wymagającą interwencji medycznych w trybie nagłym. Niemal 90% zgonów z powodu POChP u osób w wieku poniżej 70 lat występuje w krajach o niskim i średnim dochodzie.<sup>4,5</sup> Mając na uwadze wzrost odsetka osób palących w krajach rozwijających się oraz starzenie się społeczeństwa w krajach o wysokim dochodzie, przewidywany jest wzrost zachorowań na POChP w ciągu kolejnych 40 lat z przewidywaną liczbą zgonów z powodu POChP w 2060 roku na poziomie ponad 5,4 mln rocznie.<sup>3</sup>

Metaanaliza badań opartych na spirometrii w populacji świata u osób  $\geq 40$  r.ż. pokazuje jej występowanie na poziomie około 10%.<sup>6,7</sup> Chorobowość zależy głównie od rozpowszechnienia nałogu palenia tytoniu w przeszłości. W niektórych krajach dużą rolę odgrywa również narażenie na zanieczyszczenia powietrza w pomieszczeniach zamkniętych wskutek spalania biomasy.<sup>8</sup>

W Polsce nie przeprowadzono badania epidemiologicznego obejmującego reprezentatywną próbę całej populacji, dostępne są jedynie badania cząstkowe. Można przypuszczać, że POChP dotyka około 10% populacji, przy czym około 1/5 chorych ma zaawansowaną postać choroby, z ograniczeniem przepływu powietrza przez oskrzela mierzonym za pomocą wskaźnika FEV<sub>1</sub> poniżej 50% wartości należnej. Wyniki analiz przeprowadzonych w ostatniej dekadzie wskazują na znaczący odsetek chorych z brakiem właściwego rozpoznania.<sup>9</sup>

Szacuje się, że w Polsce choruje około 2 mln osób, jednakże liczba ta z pewnością jest niedoszacowana z uwagi na brak badań reprezentatywnej próby populacji kraju. Częstość występowania POChP w kilku regionach Polski, gdzie wykonano badania spirometryczne, jest bardzo zróżnicowana, np. 9,3% w Sierpcu i okolicach,<sup>10</sup> 10% w Zabrze,<sup>11</sup> a w Małopolsce choruje aż 26% badanych.<sup>12</sup> Dane te jednak nie odzwierciedlają rzeczywistych liczb osób chorujących na POChP w Polsce, ponieważ nadal papierosy pali prawie 9 milionów Polaków (minimum tyle samo jest biernymi palaczami), a nikotyna pozostaje głównym czynnikiem sprawczym rozwoju POChP.<sup>6</sup>

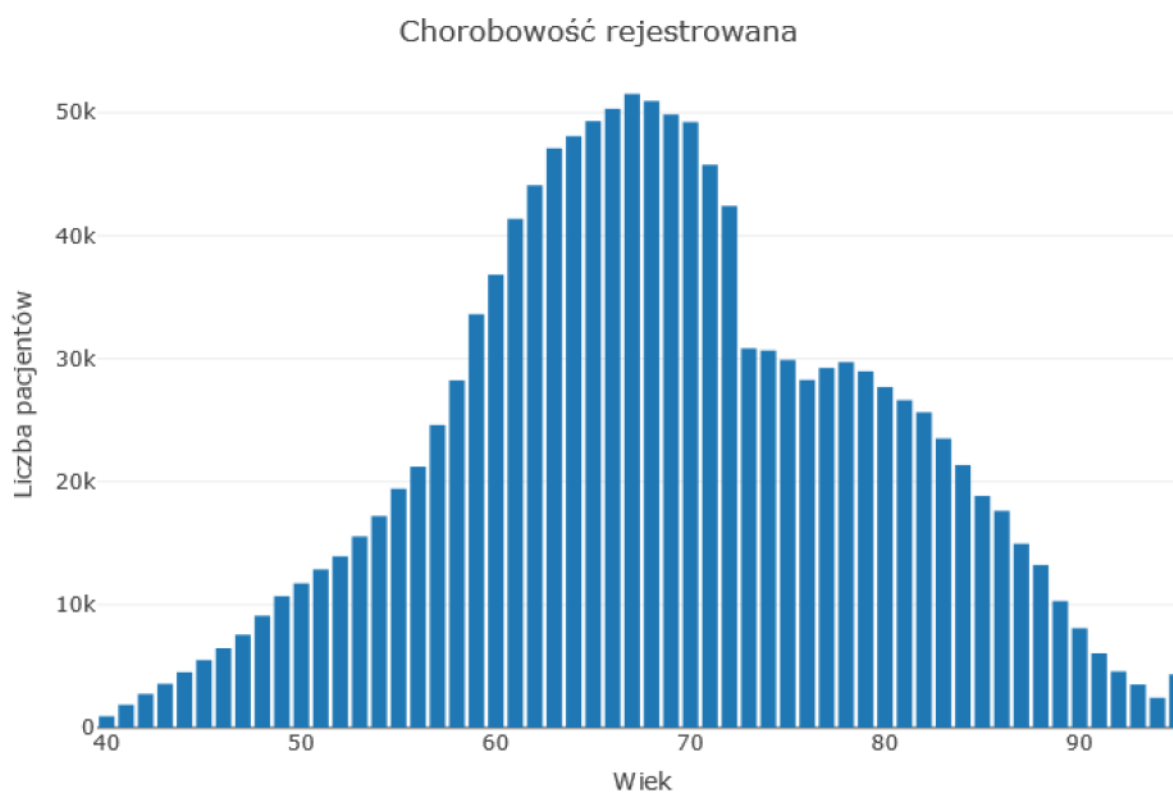
Zgodnie z danymi NFZ, chorobowość rejestrowana POChP w Polsce systematycznie wzrasta i w 2018 roku osiągnęła 1,29 mln chorych (vs 0,6 mln w 2010 roku). Systematycznie wzrasta także liczba zgonów z powodu POChP (35,8 tys. w 2010 roku vs 70,1 tys. w 2018 roku). Z kolei zapadalność rejestrowana z roku na rok jest coraz niższa (213,3 tys. w 2010 r. vs 105,5 tys. w 2018 roku). W poniższej tabeli przedstawiono liczby pacjentów z POChP (chorobowość rejestrowana, zapadalność rejestrowana, liczba zgonów) w kolejnych latach w Polsce zgodnie z danymi NFZ.<sup>13</sup>

Tab. 1. Liczba pacjentów z POChP (chorobowość, zapadalność, liczba zgonów) w kolejnych latach w Polsce zgodnie z danymi NFZ.<sup>13</sup>

Rok	Chorobowość	Zapadalność	Zgony
2010	642 522	213 299	35 817
2011	787 656	183 692	42 647
2012	910 132	167 847	48 887
2013	1 005 775	142 607	54 781
2014	1 078 626	125 431	55 449
2015	1 150 051	130 693	61 982
2016	1 209 165	119 366	62 585
2017	1 257 522	113 530	67 300
2018	1 294 594	105 451	70 093

Na poniższym wykresie przedstawiono rozkład wieku pacjentów z POChP w Polsce zgodnie z danymi Map Potrzeb Zdrowotnych z 2018 roku. Minimalny wiek pacjentów wzięty pod uwagę w analizach to 40 lat. Pacjenci w wieku 95 lat lub wyższym zostali zgrupowani.<sup>13</sup>

Rys. 1. Rozkład wieku pacjentów z POChP w Polsce zgodnie z danymi Map Potrzeb Zdrowotnych z 2018 roku.<sup>13</sup>



Chorobowość POChP, zapadalność i liczbę zgonów na 100 tys. ludności zgodnie z danymi NFZ przedstawiono poniżej.<sup>13</sup>



Tab. 2. Współczynniki chorobowości, zapadalności i umieralności na POChP zgodnie z danymi NFZ.<sup>13</sup>

Rok	Chorobowość	Zapadalność	Zgony
<b>Liczba pacjentów na 100 tys. ludności</b>			
2010	3 523	1 170	196
2011	4 284	999	232
2012	4 909	905	264
2013	5 376	762	293
2014	5 704	663	293
2015	6 017	684	324
2016	6 250	617	323
2017	6 428	580	344
2018	6 547	533	354
<b>Liczba pacjentów na 100 tys. ludności (wystandaryzowana dla wieku, płci oraz miejsca zamieszkania)</b>			
2010	3 783	1 245	239
2011	4 560	1 055	277
2012	5 195	954	312
2013	5 656	791	343
2014	5 975	682	339
2015	6 284	701	371
2016	6 501	630	364
2017	6 661	591	383
2018	6 765	541	391

Według badania Globalnego Obciążenia Chorobami w Polsce w 2017 roku na POChP cierpiało 3,2 mln osób, jednak od 2012 roku liczba chorych stopniowo maleje (spadek o 14%). Wynika to ze zmniejszającej się liczby nowych przypadków zachorowań od 2011 roku, co z kolei powiązane jest z ograniczaniem palenia tytoniu. Od 2011 roku odsetek osób codziennie palących tytoni zmniejszył się z 31% do 24%, jednak w przypadku kobiet w 2017 roku zaobserwowano wzrost z 18% do 20%.<sup>14</sup> Pod względem zapadalności na POChP w 2017 roku kobiety (483 na 100 tys.) przewyższyły mężczyzn (450 na 100 tys.). Największą liczbę zachorowań notuje się wśród osób między 60 a 64 r.ż. W przeliczeniu na 100 tys. ludności liczba nowych przypadków zachorowań wzrasta z wiekiem (z wykluczeniem grupy wiekowej 70-85 lat, w której obserwuje się zmniejszenie zapadalności). W krajach Unii Europejskiej najniższa zapadalność na POChP występuje we Francji (256 na 100 tys.), natomiast najwyższa na Węgrzech (565 na 100 tys.). W porównaniu do krajów o tym samym indeksie społeczno-demograficznym (SDI)<sup>3</sup> Polska odznacza się najwyższym wskaźnikiem zapadalności i chorobowości, jednak jedynie w Polsce i w Wielkiej Brytanii od kilku lat obserwuje się trend spadkowy.<sup>13</sup>

<sup>3</sup> Średnia geometryczna wskaźników całkowitego współczynnika dzietności poniżej 25 roku, średniego poziomu edukacji dla osób w wieku 15 lat i starszych oraz średniego dochodu na mieszkańca. Kraje o tym samym indeksie społeczno-demograficznym co Polska to Słowacja, Litwa, Nowa Zelandia, Włochy, Malta i Wielka Brytania.

Szczegółowy opis dostępnych danych epidemiologicznych przedstawiono w osobnym dokumencie (patrz: [REDAKTOWANE]  
*Budezonid/formoterol/glikopironium (Trixeo Aerosphere®) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2022*).

## 2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Aktualnie produkt Trixeo Aerosphere® (budezonid/formoterol/glikopironium) nie jest refundowany w Polsce,<sup>1</sup> a wnioskowane warunki finansowania Trixeo Aerosphere® obejmują włączenie produktu leczniczego do istniejącej grupy limitowej „199.4, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi”.

Technologie opcjonalną dla Trixeo Aerosphere stanowią:

- **budezonid, formoterol i glikopironium** - dowolne połączenie<sup>2</sup>;
- **budezonid, formoterol i tiotropium** - dowolne połączenie<sup>2</sup>;
- **beklometazon, formoterol i glikopironium** - dowolne połączenie<sup>2</sup>.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych<sup>1</sup> obecnie analizowane technologie opcjonalne finansowane są w ramach następujących grup limitowych:

- 198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe (poziom odpłatności - ryczałt):
  - formoterol,
- 199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach (poziom odpłatności - ryczałt):
  - budezonid + formoterol,
- 199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach (poziom odpłatności - ryczałt lub 30%):
  - beklometazon + formoterol,
  - budezonid + formoterol,
- 199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach (poziom odpłatności - ryczałt):
  - beklometazon + formoterol,
  - budezonid + formoterol,
- 199.4, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi (poziom odpłatności - 30%):
  - beklometazon + formoterol + glikopironium,

- flutykazon + wilanterol + umeklidynium,
- 200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole (poziom odpłatności - ryczałt):
  - budezonid,
- 200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w niskich dawkach (poziom odpłatności - ryczałt):
  - budezonid,
- 200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w średnich dawkach (poziom odpłatności - ryczałt):
  - budezonid,
- 200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w wysokich dawkach (poziom odpłatności - ryczałt):
  - budezonid,
- 201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe (poziom odpłatności - ryczałt lub 30%):
  - glikopironium,
  - tiotropium.

Bardziej szczegółowe informacje na temat aktualnego statusu finansowania technologii opcjonalnych przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: [REDAKTOWANE] *Budezonid/formoterol/glikopironium (Trixeo Aerosphere®) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2022*), przy czym ze względu na znaczną liczbę refundowanych leków w wymienionych powyżej grupach limitowych, przedstawiono jedynie informacje dotyczące leków stanowiących podstawę limitu.

## 3 Metody

### 3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie połączenia budezonidu, formoterolu i glikopironium w jednym inhalatorze (BUD/FOR/GLI) z dowolnym połączeniem<sup>2</sup> budezonidu, formoterolu i glikopironium (BUD, FOR i GLI), budezonidu, formoterolu i tiotropium (BUD, FOR i TIO) lub beklometazonu, formoterolu i glikopironium (BEK, FOR i GLI) u dorosłych chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią POChP, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem ICS i LABA lub LAMA i LABA.

#### 3.1.1 Kryteria włączenia

##### Populacja:

- dorośli chorzy z POChP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem ICS i LABA lub LAMA i LABA - w przypadku braku badań w tak ściśle zdefiniowanej populacji chorych, dopuszczono możliwość włączenia badań w populacji szerszej (np. POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego, pacjenci nieskutecznie leczeni również innymi połączeniami, a nie tylko ICS i LABA lub LAMA i LABA), ale obejmującej w większości chorych opisanych we wniosku refundacyjnym.

##### Interwencja:

- budezonid/formoterol/glikopironium (BUD/FOR/GLI) w jednym inhalatorze w dawce zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego;

##### Komparatory:

- budezonid, formoterol i glikopironium - dowolne połączenie<sup>2</sup>;
- budezonid, formoterol i tiotropium - dowolne połączenie<sup>2</sup>;
- beklometazon, formoterol i glikopironium - dowolne połączenie<sup>2</sup>.

##### Punkty końcowe:

W ramach oceny skuteczności:

- zaostrzenia POChP (częstość zaostrzeń, czas do pierwszego zaostrzenia, odsetek pacjentów z zaostrzeniem)
- zmiana wartości FEV<sub>1</sub>,
- zmiana zużycia leków doraźnych,
- ocena objawów choroby,
- jakość życia.

W ramach oceny bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,

- poważne zdarzenia niepożądane;
- poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu;
- zdarzenia niepożądane występujące z częstością  $\geq 2\%$ .

#### Rodzaj badań:

Do analizy **efektywności klinicznej** włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:

- prospektywne,
- randomizowane,
- z grupą kontrolną.

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie połączenia budezonid/glikopironium/formoterol u dorosłych chorych z POChP (ze względu na niewielką liczbę doniesień na temat efektywności praktycznej leków, nie zawężano populacji chorych do stopnia POChP lub stosowanych wcześniej terapii). W przypadku oceny efektywności praktycznej nie wprowadzono żadnych predefiniowanych kryteriów ograniczających odnośnie rodzaju lub obecności komparatora.

Do przeglądu **opracowań wtórnych** włączono badania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE i/lub *the Cochrane Library*), oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo połączenia budezonid/formoterol/glikopironium w leczeniu analizowanej populacji chorych, zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych.

Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

### **3.1.2 Kryteria wykluczenia**

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- pacjenci z nakładaniem astmy i POChP;
- badania typu *cross-over*,
- badania, w których okres obserwacji wynosił < 10 tyg.;
- <50% populacji rasy kaukaskiej (wyjątek - patrz rozdz. 7 Dodatkowe dowody naukowe);
- dawkowanie BUD/FOR/GLI niezgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego;

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),
- doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki,
- nieadekwatny cel badania.

## 3.2 Źródła danych

Przeszukiwano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 18 sierpnia 2022 r.,
- EMBASE z datą odcięcia 18 sierpnia 2022 r.,
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 18 sierpnia 2022 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 18 sierpnia 2022 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych, w tym:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*),
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

## 3.3 Strategie wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 18 sierpnia 2022 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████████). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: Tab. 3, Tab. 4, Tab. 5, Tab. 6 odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano badań pierwotnych i opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo oraz badań oceniających efektywność praktyczną połączenia budezonidu, formoterolu i glikopironium w 1 inhalatorze zgodnie ze schematem PICO(S) niniejszej analizy.

Wstępne przeszukiwanie baz danych wykazało brak badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z komparatorami, w związku z czym strategię wyszukiwania od razu opracowano tak, aby odnaleźć również wszystkie badania dla analizowanych komparatorów, które umożliwią przeprowadzenie porównania pośredniego.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych, typu badań oraz języka publikacji. Wykorzystane zapytania dotyczą POChP i poszukiwanych terapii (z wyjątkiem bazy CRD, gdzie ograniczono się wyłącznie do leków, ze względu na niewielką liczbę trafień).

**Tab. 3. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji i komparatorów w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 18.08.2022 r.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	"pulmonary disease, chronic obstructive" [Mesh]	64 107
#2	chronic obstructive pulmonary disease [tw] or chronic obstructive pulmonary diseases [tw] or chronic obstructive lung disease [tw] or chronic obstructive airway disease [tw] or chronic airflow obstruction [tw] or chronic airflow obstructions [tw] or COPD [tw] or COAD [tw]	79 360
#3	#1 OR #2	100 604
#4	budesonide [mh] or budesonide [tw]	6 951
#5	"formoterol fumarate" [mh] or formoterol fumarate [tw] or formoterol [tw] or eformoterol [tw] or arformoterol [tw] or BD 40A [tw]	2 872
#6	glycopyrrolate [mh] or glycopyrrolate [tw] or glycopyrronium [tw] or glycopyrronium bromide [tw] or nva 237 [tw]	1 838
#7	tiotropium bromide [mh] or tiotropium bromide [tw] or tiotropium [tw] or BA 679 BR [tw]	1 976
#8	beclomethasone [mh] or beclomethasone [tw] or beclometasone [tw] or beclomethasone dipropionate [tw] or beclometasone dipropionate [tw]	4 023
#9	#4 AND #5 AND #6	66
#10	#4 AND #5 AND #7	84
#11	#5 AND #6 AND #8	54
#12	#9 OR #10 OR #11	176
#13	#3 AND #12	145

**Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji i komparatorów w systemie bazy EMBASE, dane na dzień 18.08.2022 r.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'chronic obstructive lung disease'/exp	162 398
#2	'chronic obstructive pulmonary disease' OR 'chronic obstructive pulmonary diseases' OR 'chronic obstructive lung disease' OR 'chronic	192 498

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
	obstructive airway disease' OR 'chronic airflow obstruction' OR 'chronic airflow obstructions' OR copd OR coad	
#3	#1 OR #2	192 498
#4	'budesonide'/exp or budesonide	26 296
#5	'formoterol fumarate'/exp OR 'formoterol fumarate' OR formoterol OR eformoterol OR arformoterol OR 'bd 40a'	10 518
#6	'glycopyrronium'/exp OR glycopyrrolate OR glycopyrronium OR 'glycopyrronium bromide' OR 'nva 237'	8 703
#7	'tiotropium bromide'/exp OR 'tiotropium bromide' OR tiotropium OR 'ba 679 br'	7 119
#8	'beclomethasone'/exp OR beclomethasone OR beclometasone OR 'beclomethasone dipropionate' OR 'beclometasone dipropionate'	15 777
#9	#4 AND #5 AND #6	376
#10	#4 AND #5 AND #7	1 126
#11	#5 AND #6 AND #8	326
#12	#9 OR #10 OR #11	1 481
#13	#3 AND #12	1 146
#14	#13 AND [embase]/lim	1 134

Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji i komparatorów w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 18.08.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [pulmonary disease, chronic obstructive] explode all trees	6 351
#2	"chronic obstructive pulmonary disease" or "chronic obstructive pulmonary diseases" or "chronic obstructive lung disease" or "chronic obstructive airway disease" or "chronic airflow obstruction" or "chronic airflow obstructions" or COPD or COAD	22 788
#3	#1 OR #2	23 414
#4	MeSH descriptor: [budesonide] explode all trees	1 932
#5	budesonide	5 294
#6	#4 OR #5	5 294
#7	MeSH descriptor: [formoterol fumarate] explode all trees	1 197
#8	"formoterol fumarate" or formoterol or eformoterol or arformoterol or "BD 40A"	3 552
#9	#7 OR #8	3 552
#10	MeSH descriptor: [glycopyrrolate] explode all trees	526
#11	glycopyrrolate or glycopyrronium or "glycopyrronium bromide" or "nva 237"	1 891
#12	#10 OR #11	1 891
#13	MeSH descriptor: [tiotropium bromide] explode all trees	723
#14	"tiotropium bromide" or tiotropium or "BA 679 BR"	2 449
#15	#13 OR #14	2 449



Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#16	MeSH descriptor: [beclomethasone] explode all trees	1 148
#17	beclomethasone or beclometasone or "beclomethasone dipropionate" or "beclometasone dipropionate"	2 767
#18	#16 OR #17	2 767
#19	#6 AND #9 AND #12	107
#20	#6 AND #9 AND #15	119
#21	#9 AND #12 AND #18	117
#22	#19 OR #20 OR #21	305
<b>#23</b>	<b>#3 AND #22</b>	<b>244</b>
#24	#23 in Cochrane Reviews	23
#25	#23 in Cochrane Trials	219
#26	#23 in Clinical Answers	2

Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji i komparatorów w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination*, dane na dzień 18.08.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	budesonide	175
#2	formoterol or eformoterol or arformoterol	112
#3	glycopyrrolate or glycopyrronium	21
#4	tiotropium	91
#5	beclomethasone or beclometasone	108
#6	#1 AND #2 AND #3	1
#7	#1 AND #2 AND #4	10
#8	#2 AND #3 AND #5	0
<b>#9</b>	<b>#6 OR #7 OR #8</b>	<b>10</b>

### 3.4 Selekcja informacji

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

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO(S) z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż angielski i polski.

### 3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przed dwóch analityków (■■■■).

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań oceniano przy użyciu skali Jadad<sup>15</sup> oraz COCHRANE,<sup>16</sup> a opracowania wtórne przy użyciu skali AMSTAR 2 (patrz rozdz. 14.1, 14.2, 14.3).

Dodatkowo badania oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiające wykazanie:
  - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
  - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
  - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- charakterystyki grupy osób badanych,
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- wskazania źródeł finansowania badania,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 4.2.2.

W aneksie 14.8 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych randomizowanych badań klinicznych.

### 3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych (■■■■) przy użyciu przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania elektronicznego formularza, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza (■■■■) pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne (skuteczność),

- zdarzenia niepożądane.

### 3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne, takie jak iloraz szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. *risk difference*, RD). W badaniach klinicznych włączonych do przeglądu, część wyników przedstawiono w postaci hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR), opisującego prawdopodobieństwo zajścia danego zdarzenia w badanych grupach w określonym czasie, zakładając, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło. Zaostrzenia POChP raportowano w postaci rocznej częstości występowania w przeliczeniu na 1 pacjenta (ang. *rate ratio*, RR). Dla odróżnienia, w niektórych opracowaniach wtórnych przedstawiono ryzyko względne, również oznaczone skrótem RR (ang. *relative risk*). Do oceny danych ciągłych obliczono różnicę średnich (MD, ang. *mean difference*). Dla wymienionych miar wyznaczono 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*, 95% CI).

W metaanalizach domyślnie stosowano stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect model*). W przypadku, gdy badania charakteryzowały się dużą heterogenicznością potwierdzoną statystyką ( $I^2$  powyżej 50%), stosowano losowy model danych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników (ang. *random effect model*). W przypadku, gdy  $I^2 > 75\%$  wyniki analizowano w podgrupach.

W celu pośredniego porównania interwencji i komparatorów wykorzystano metodę Buchera<sup>17</sup> (patrz aneks 14.4).

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą programu Excel na platformie Microsoft 365. Metaanalizy wygenerowano w programie RevMan wersja 5.4.1.

## 4 Wyniki przeglądu systematycznego

### 4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

W celu odnalezienia opracowań wtórnych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa połączenia budezonidu, formoterolu i glikopironium w 1 inhalatorze w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z datą odcięcia 18 sierpnia 2022 r. oraz strony wybranych agencji oceny technologii medycznych z datą odcięcia 16 sierpnia 2022 r.

Poszukiwano przeglądów systematycznych dotyczących stosowania połączenia budezonidu, formoterolu i glikopironium w 1 inhalatorze w analizowanym wskazaniu (zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia), posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury (co najmniej 2 autorów, wyszukiwanie przeprowadzone w co najmniej 2 bazach, strategia wyszukiwania badań).

Strategię wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w rozdz. 3.3.

W bazach przeszukiwanych pod kątem badań wtórnych odnaleziono 15 publikacji, spośród których 10 nie spełniło kryteriów włączenia do przeglądu (patrz rozdz. 4.2 i 14.7.). Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono publikacji, które spełniłyby kryteria włączenia do przeglądu.

Diagram wg QUROM<sup>18</sup>/PRISMA<sup>19</sup> przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych i wtórnych) przedstawiono w rozdziale 4.2.

Ostatecznie do analizy włączono 5 opracowań wtórnych, których charakterystykę i wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

We wszystkich włączonych opracowaniach wtórnych wykazano porównywalną skuteczność BUD/FOR/GLI w dawce 320/9,6/18 µg oraz innych trójlekowych terapii złożonych i skojarzonych składających się z ICS, LABA i LAMA (w tym BEK/FOR GLI oraz BUD/FOR+TIO) w redukcji częstości zaostrzeń oraz poprawie funkcjonowania płuc, objawów i jakości życia. Profil bezpieczeństwa również był porównywalny we wszystkich analizowanych grupach, bez istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, zapalenia płuc i zgonów.

Tab. 7. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
Bourdin 2021	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa BUD/FOR/GLI i innych terapii potrójnych ICS, LABA i LAMA złożonych lub skojarzonych u chorych z POChP - przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa.	Pacjenci w wieku $\geq 40$ lat z umiarkowaną lub ciężką POChP.	Terapia potrójna złożona lub skojarzona ICS, LABA i LAMA w porównaniu z jakąkolwiek inną terapią, placebo, BSC lub obserwacją.	RCTs, w tym badania <i>cross-over</i> do czasu zmiany terapii, z czasem trwania $\geq 10$ tyg.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Funkcjonowanie płuc: „trough” FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub> po podaniu leku, FEV<sub>1 AUC</sub>;</li> <li>objawy/duszność: wynik TDI, zużycie leków doraźnych;</li> <li>zaostżenia POChP;</li> <li>jakość życia: SGRQ, EQ-5D;</li> <li>bezpieczeństwo i tolerancja leku.</li> </ul>
Ferguson 2020	Ocena skuteczności BUD/FOR/GLI MDI w porównaniu z innymi połączeniami ICS, LAMA i LABA u chorych z POChP - przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa.	Dorośli chorzy w wieku $\geq 40$ lat z POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego (FEV <sub>1</sub> $\leq 80\%$ ).	Terapia potrójna ICS, LAMA i LABA w jednym inhalatorze lub osobno vs terapia potrójna (ICS, LAMA i LABA) w jednym inhalatorze lub osobno*, podwójna (ICS i LABA lub LABA i LAMA) w jednym inhalatorze lub osobno, monoterapia (ICS, LABA, LAMA) lub placebo.	Badania RCT trwające co najmniej 10 tyg. opublikowane w języku angielskim.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zaostżenia (ciężkie, umiarkowane do ciężkich);</li> <li>funkcjonowanie płuc (max. FEV<sub>1</sub>, min. FEV<sub>1</sub>);</li> <li>SGRQ (całkowity wynik, respondenci);</li> <li>wynik TDI;</li> <li>stosowanie leków doraźnych.</li> </ul>
Ismaila 2022	Porównanie skuteczności FLU/UME/WIL oraz innych terapii trójlekowych i dwulekowych w leczeniu POChP - przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa.	Pacjenci w wieku $\geq 18$ lat z POChP.	FLU/SAL 500/50 $\mu$ g + TIO 18 $\mu$ g, BUD/FOR 400/12 $\mu$ g + TIO 18 $\mu$ g, FLU/WIL 100/25 $\mu$ g + UME 62,5 $\mu$ g, BEK/FOR/GLI 100/6/12,5 $\mu$ g, BUD/FOR/GLI	Badania RCTs trwające $\geq 8$ tyg., w których porównano $\geq 1$ interwencję z jakąkolwiek terapią (w tym terapią złożoną).	<ul style="list-style-type: none"> <li>FEV<sub>1</sub> przed i po podaniu dawki leku (w ml i % wartości należnej), FVC przed i po podaniu leku (w ml), FEV<sub>1</sub>/FVC, wynik SGRQ, wynik TDI, stosowanie leków doraźnych, liczba dni bez stosowania leków</li> </ul>

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
			320/9,6/18 µg, BUD/FOR/GLI 160/9,6/18 µg lub inne połączenie LABA/ICS + LAMA		doraźnych, częstość występowania zaostrzeń, zdarzeń niepożądanych, zapalenia płuc, przerwanie leczenia, zgonów, hospitalizacji, czas do wystąpienia zdarzenia/zaostrzenia, użyteczność (np. EQ-5D) i inne.
Lee 2021	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa trójlekowych terapii złożonych (ICS/LAMA/LABA) w leczeniu POChP - przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa metodą Bayes'a.	Pacjenci ze stabilną POChP.	Połączenie ICS/LAMA/LABA w 1 inhalatorze.	RCTs równoległe z czasem trwania ≥12 tyg. opublikowane w języku angielskim.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ostre zaostrzenia;</li> <li>• zgony.</li> </ul>
Rogliani 2022	Porównanie skuteczności i profilu bezpieczeństwa złożonych terapii trójlekowych w leczeniu POChP - przegląd systematyczny i metaanaliza.	Pacjenci z POChP.	ICS/LABA/LAMA - leki złożone w 1 inhalatorze.	RCTs ≥24 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaostrzenia umiarkowane lub ciężkie;</li> <li>• funkcjonowanie płuc;</li> <li>• duszność;</li> <li>• jakość życia;</li> <li>• SAEs;</li> <li>• CV SAEs;</li> <li>• zapalenie płuc;</li> <li>• zgony z jakiegokolwiek powodu.</li> </ul>

BUD - budezonid; CV - sercowo-naczyniowy; FEV<sub>1</sub> - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; FLU - flutykazon; FVC - natężona pojemność życiowa; FOR - formoterol; GLI - glikopironium; ICS - kortykosteroidy wziewne; LABA - długo działający agonista receptora β; LAMA - długo działający antagonist receptoru muskarynowego; MDI - inhalator ciśnieniowy z dozownikiem; POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc; RCT - randomizowane kontrolowane

badanie kliniczne; SAEs - poważne zdarzenia niepożądane; SAL - salmeterol; SGRQ - *St. George's Respiratory Questionnaire*; TDI - *Transition Dyspnea Index*; TIO - tiotropium; UME - umeklidynium; WIL - wilanterol; \* schematy zawierające różne substancje czynne.

Tab. 8. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych włączonych do przeglądu oraz wyniki.

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥ 2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
Bourdin 2021	Embase, Medline, Medline In-Process, CENTRAL z datą odcięcia czerwiec 2020 r.	Tak/tak/tak	19 badań (178 publikacji), w tym ETHOS, KRONOS i TRILOGY włączone w ramach niniejszego opracowania	<p><u>BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI</u></p> <p>RR [95%CI]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaostrzenia umiarkowane do ciężkich: 0,99 [0,86; 1,06], p=ns;</li> <li>• zaostrzenia ciężkie: 1,00 [0,74; 1,26], p=ns;</li> </ul> <p>OR [95% CI]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź SGRQ: 1,01 [0,90; 1,19], p=ns</li> <li>• ZN łącznie: 1,03 [0,93; 1,28], p=ns;</li> <li>• poważne ZN: 1,00 [0,90; 1,19], p=ns;</li> </ul> <p>RD [95% CI]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zapalenie płuc: 0,001 [-0,008; 0,016], p=ns;</li> </ul> <p>zmiana względem wartości początkowych po 52 tyg. obserwacji: MD [95%CI]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wartości „trough” FEV<sub>1</sub>: 9,8 [-28,2; 56,0], p=ns;</li> <li>• wyniku SGRQ: -0,15 [-1,36; 0,58], p=ns;</li> <li>• dobowego zużycia leków doraźnych: -0,17 [-0,52; 0,08], p=ns.</li> </ul> <p><u>BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR+TIO, RR [95%CI]</u></p> <p>zaostrzenia ciężkie: 1,02 [0,82; 1,58], p=ns.</p>	Wykazano porównywalną skuteczność BUD/FOR/GLI w dawce 320/9,6/18 µg oraz innych trójlekowych terapii złożonych i skojarzonych składających się z ICS, LABA i LAMA w redukcji częstości zaostrzeń oraz poprawie funkcjonowania płuc, objawów i jakości życia. Podobnie, profil bezpieczeństwa również był porównywalny we wszystkich analizowanych grupach.
Ferguson 2020	EMBASE, MEDLINE, MEDLINE In-Process, CENTRAL z datą odcięcia	Tak/tak/tak	18 badań, w tym KRONOS i TRILOGY włączone w ramach niniejszego opracowania	<p><u>BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI</u></p> <p>RR [95%CI]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaostrzenia umiarkowane do ciężkich: 0,99 [0,80; 1,17], p=ns;</li> <li>• zaostrzenia ciężkie: 0,96 [0,63; 1,21], p=ns;</li> </ul>	BUD/FOR/GLI MDI charakteryzuje się porównywalną skutecznością z innymi połączeniami ICS, LAMA i LABA zarówno w jednym,

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥ 2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
	październik 2019 r.			<p>zmiana względem wartości początkowych po 24 tyg. obserwacji: MD [95%CI]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wartości „trough” FEV<sub>1</sub>: -0,8 [-50,9; 47,7]</li> <li>• maksymalnej wartości FEV<sub>1</sub>: 5,2 [-38,5; 52,1]</li> <li>• wyniku SGRQ: -0,09 [-1,52; 1,39]</li> <li>• wyniku TDI: -0,04 [-0,50; 0,32]</li> <li>• dobowego zużycia leków doraźnych w okresie 12-24 tyg.: 0,00 [-0,22; 0,28]</li> </ul> <p><u>BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR+TIO, RR [95%CI]</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaostrzenia ciężkie: 1,00 [0,71; 1,47], p=ns.</li> </ul>	jak i osobnych inhalatorach, pod względem redukcji częstości zaostrzeń POChP oraz poprawy funkcjonowania płuc u chorych z POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego.
Ismaila 2022	Medline, Medline In Process, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment (przez OVID) z datą odcięcia 3 marca 2017 i kolejnymi aktualizacjami - ostateczna data aktualizacji - 16 października 2020 r.	Tak/tak/tak	23 RCTs, w tym ETHOS, KRONOS i TRILOGY	<p><u>Ranking, P-score</u></p> <p>Zmiana „trough” FEV<sub>1</sub> po 12 tyg.:</p> <p>BEK/FOR/GLI, P-score=0,667053</p> <p>TIO+BUD/FOR, P-score=0,642772</p> <p>BUD/FOR/GLI, P-score=0,354549</p> <p>Roczna częstość występowania zaostrzeń umiarkowanych do ciężkich:</p> <p>TIO+BUD/FOR, P-score=0,933395</p> <p>BEK/FOR/GLI, P-score=0,605628</p> <p>BUD/FOR/GLI, P-score=0,396058</p>	W rankingu BUD/FOR/GLI zajmował dalsze miejsce w porównaniu do BEK/FOR/GLI i TIO+BUD/FOR pod względem zmiany „trough” FEV <sub>1</sub> po 12 tyg. leczenia oraz rocznej częstości występowania zaostrzeń umiarkowanych do ciężkich.
Lee 2021	PubMed, Embase, the	Tak/tak/tak	21 RCTs, w tym KRONOS i TRILOGY	<u>BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI</u>	Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic



Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥ 2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
	Cochrane Library z datą odcięcia 31 grudnia 2019 r.		włączone w ramach niniejszego opracowania	<p>OR [95% CI]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaostrzenia łącznie: 1,04 [0,18; 6,30];</li> <li>• zaostrzenia umiarkowane do ciężkich: 0,98 [0; 5642];</li> <li>• zgony z jakiegokolwiek powodu: 1 [0-2192];</li> <li>• MACE: 0,18 [0; 2970];</li> <li>• zapalenie płuc: 0,29 [0; 489,5].</li> </ul> <p><u>BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR/TIO:</u></p> <p>OR [95% CI]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaostrzenia łącznie: 1,49 [0,34; 7,03];</li> <li>• zgony z jakiegokolwiek powodu: 1,69 [0-3572];</li> <li>• zgony związane z POChP: 2,81 [0; 206000000];</li> <li>• MACE: 0 [0; 10530];</li> <li>• zapalenie płuc: 0,63 [0; 982,7].</li> </ul>	pomiędzy poszczególnymi ICS/LAMA/LABA w częstości występowania ostrych zaostrzeń i zgonów. W rankingu uwzględniającym punkty końcowe związane z zaostrzeniami, śmiertelnością i zdarzeniami niepożądanymi BUD/FOR/GLI zajął 8. miejsce, BDP/FOR/GLI - 7. miejsce, natomiast BUD/FOR/TIO - 1. miejsce.
Rogliani 2022	ClinicalTrials.gov, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Embase, EU Clinical Trials Register, MEDLINE, Scopus, Web of Science z datą odcięcia 6 września 2021 r.	Tak/tak/tak	4 RCTs: ETHOS, KRONOS, TRILOGY i IMPACT	<p><u>BEK/FOR/GLI (200/12/25 µg) vs BUD/FOR/GLI (320/9,6/18 µg), RR/MD [95% CI]:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaostrzenia umiarkowane lub ciężkie: RR=1,03 [0,25; 4,49];</li> <li>• „trough” FEV<sub>1</sub>: MD=-9,28 ml [-95,15; 78,11];</li> <li>• wynik TDI: MD=-0,09 [-0,65; 0,49];</li> <li>• wynik SGRQ: MD=-0,53 [-2,89; 1,87];</li> <li>• SAEs: RR=0,78 [0,22; 2,54];</li> <li>• CV SAEs: RR=1,02 [0,32; 3,33];</li> <li>• zapalenie płuc: RR=1,34 [0,50; 3,59];</li> <li>• zgony: RR=1,11 [0,31; 3,12].</li> </ul>	Wszystkie analizowane terapie trójlekowe złożone w 1 inhalatorze są skuteczne i bezpieczne, bez różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych sercowo-naczyniowych i zapalenia płuc. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami BEK/FOR/GLI i BUD/FOR/GLI w ramach przeprowadzonej metaanalizy sieciowej.

BUD - budezonid; FEV<sub>1</sub> - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; FOR - formoterol; GLI - glikopironium; ICS - kortykosteroidy wziewne; LABA - długo działający agonista receptora B; LAMA - długo działający antagonist receptoru muskarynowego; POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc; SGRQ - *St. George's Respiratory Questionnaire*; TDI - *Transition Dyspnea Index*; TIO - tiotropium; „trough” FEV<sub>1</sub> - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa mierzona bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki leku (tj. przy najniższym stężeniu leku).

### 4.1.1 Ocena jakości badań wtórnych

Do oceny jakości przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR 2. Zidentyfikowane opracowanie wtórne oceniano między innymi pod względem:

- kryteriów włączenia badań do przeglądu,
- selekcji badań,
- jakości badań,
- wskazania konfliktu interesu.

3 opracowania wtórne włączone do analizy klinicznej charakteryzowały się krytycznie niską jakością wg skali AMSTAR 2, 1 opracowanie wtórne - niską, natomiast 1 opracowanie wtórne - umiarkowaną. Najczęściej występujące wady krytyczne to:

- nieprzedstawienie listy badań wykluczonych z przeglądu;
- brak przeprowadzenia odpowiedniego badania dotyczącego błędu publikacji.

Ponadto, autorzy wszystkich przeglądów nie wyjaśnili kryteriów wyboru typów badań klinicznych oraz nie opisali źródeł finansowania badań włączonych do przeglądu.

Szczegółową ocenę badań wtórnych włączonych do analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 9. Ocena jakości opracowań wtórnych włączonych do analizy wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	Bourdin 2021	Ferguson 2020	Ismaila 2022	Lee 2021	Rogliani 2022
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	tak	tak	tak	tak	tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?	częściowo tak	tak	częściowo tak	tak	tak
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	nie	nie	nie	nie	nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	tak	tak	tak	tak	tak
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	tak	tak	tak*	tak	tak
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	tak	tak	tak*	tak	tak*
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	nie	nie	nie	tak	nie
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	tak	tak	tak	tak	tak
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	tak	częściowo tak	tak	tak	tak
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	nie	nie	nie	nie	nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	tak	tak	tak	tak	tak
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?	tak	tak	tak	tak	tak
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	tak	tak	tak	tak	tak
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	tak	tak	tak	tak	tak
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędów publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	nie	nie	nie	tak	tak**

Ocena jakości badań wtórnych	Bourdin 2021	Ferguson 2020	Ismaila 2022	Lee 2021	Rogliani 2022
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	tak	tak	tak	tak	tak
<b>Ogólna ocena</b>	<b>krytycznie niska</b>	<b>krytycznie niska</b>	<b>krytycznie niska</b>	<b>umiark owana</b>	<b>niska</b>

PICO - populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe; \* nie podano, ale jest  $\geq 2$  autorów badania; \*\* zbyt mała liczba włączonych badań.

## 4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania BUD/FOR/GLI w jednym inhalatorze oraz dowolnych połączeń BUD, FOR i GLI, BUD, FOR i TIO lub BEK, FOR i GLI u dorosłych chorych z umiarkowaną lub ciężką POChP (lub szerszej, zgodnie z kryteriami włączenia - patrz rozdz. 3.1.1), w porównaniu z komparatorem, który umożliwi porównanie pośrednie analizowanych interwencji (tj. BUD/FOR/GLI z BUD, FOR i GLI, BUD, FOR i TIO lub BEK, FOR i GLI).

Przy pomocy zastosowanych strategii (patrz rozdz. 3.3) poszukiwano także badań efektywności praktycznej (patrz rozdz. 8) oraz opracowań wtórnych (patrz rozdz. 4.1) dotyczących BUD/FOR/GLI (w 1 inhalatorze) w analizowanej populacji chorych zgodnie z kryteriami włączenia.

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Pełne teksty wybranych publikacji oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUROM<sup>18</sup>/PRISMA<sup>19</sup>, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań przedstawiono poniżej (Rys. 2).

Do 18 sierpnia 2022 r., w wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR (ETHOS i KRONOS) oraz 1 randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR (TRILOGY) w leczeniu chorych z POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego, spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego i umożliwiające porównanie pośrednie BUD/FOR/GLI z BEK/FOR/GLI, przy założeniu równości BUD/FOR i BEK/FOR (wspólny komparator), jako leków tej samej klasy (dodatkowo, DDD wg WHO dla BUD i BEK wynosi tyle samo, tj. 0,8 mg dla aerozolu i proszku do inhalacji oraz 1,5 mg dla roztworu do inhalacji).

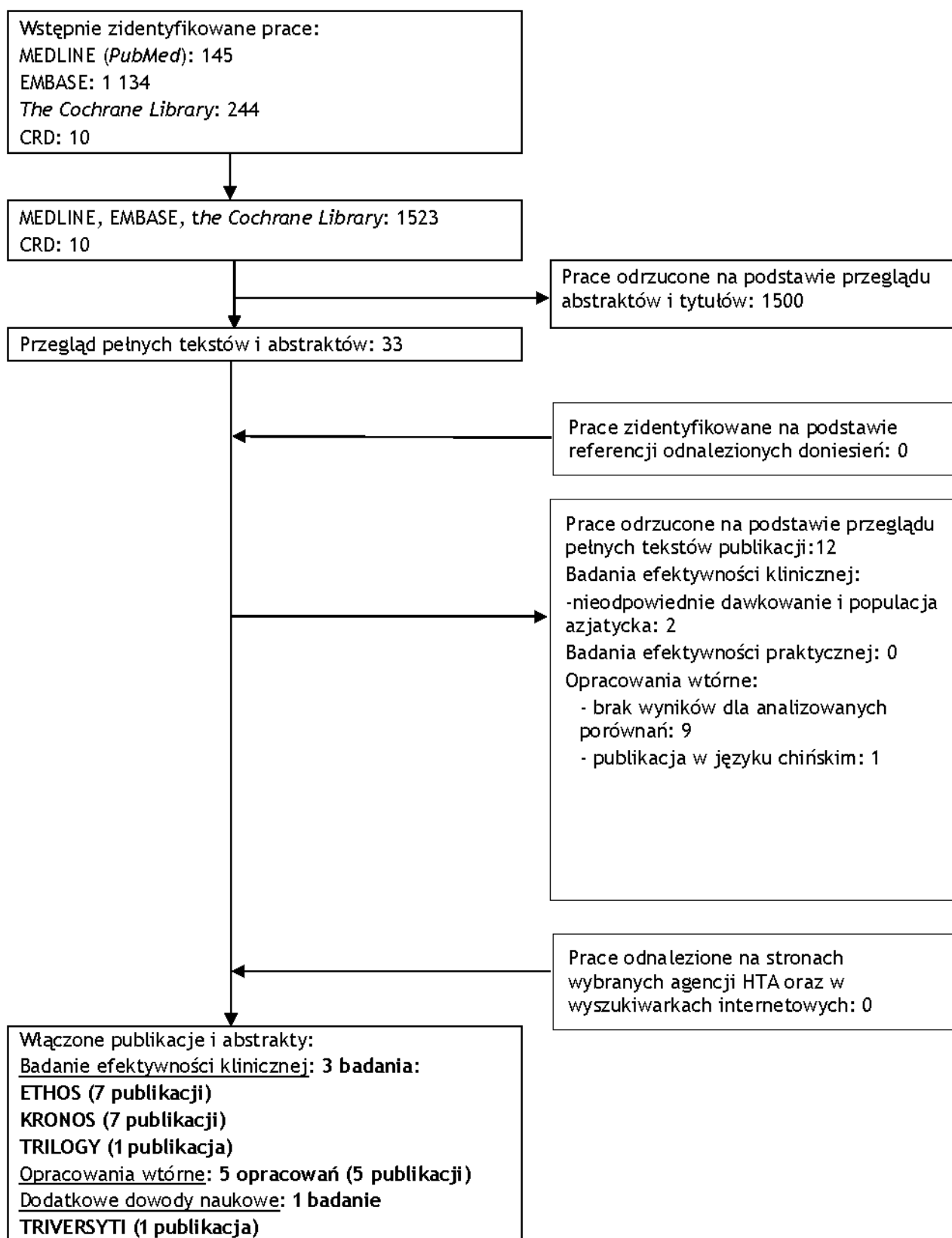
Ponadto, w celu wsparcia wniosków z analizy głównej, gdzie porównanie pośrednie przeprowadzono przy założeniu równości BUD/FOR i BEK/FOR, jako wspólnego komparatora, odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne TRIVERSYTI oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania BEK/FOR/GLI vs BUD/FOR, które wyłączono z analizy głównej ze względu na 100% populacji azjatyckiej, a które włączono do dodatkowych dowodów naukowych ze względu na możliwość porównania pośredniego poprzez ten sam wspólny komparator BUD/FOR DPI, który również występuje w badaniu KRONOS i dla którego również opublikowano wyniki dla subpopulacji chińskiej (patrz rozdz. 7).

Ostatecznie do przeglądu systematycznego badań pierwotnych zakwalifikowano 3 randomizowane badania kliniczne: ETHOS (7 publikacji pełnotekstowych), KRONOS (7 publikacji pełnotekstowych) i TRILOGY (1 publikacja pełnotekstowa) oraz 1 badanie kliniczne analizowane w ramach dodatkowych dowodów naukowych: TRIVERSYTI (1 publikacja pełnotekstowa). Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono w aneksie 14.6.

Listę publikacji wykluczonych z przeglądu przedstawiono w aneksie 14.7.

Rys. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa BUD, FOR i GLI, BUD, FOR i TIO oraz BEK, FOR i GLI (diagram QUOROM<sup>18</sup>/PRISMA<sup>19</sup>).



## 4.2.1 Metody badań randomizowanych

Do przeglądu włączono 2 badania RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR (ETHOS i KRONOS) oraz 1 badanie RCT (TRILOGY) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR, które wykorzystano do wykonania porównania pośredniego BUD/FOR/GLI z BEK/FOR/GLI, przy założeniu równości BUD/FOR i BEK/FOR (wspólny komparator), jako leków tej samej klasy (dodatkowo, DDD wg WHO dla BUD i BEK wynosi tyle samo, tj. 0,8 mg dla aerozolu i proszku do inhalacji oraz 1,5 mg dla roztworu do inhalacji).

ETHOS, KRONOS i TRILOGY to prospektywne, międzynarodowe, wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.

Do badań dla BUD/FOR/GLI (ETHOS, KRONOS) włączono dorosłych chorych z POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego, a do badania dla BEK/FOR/GLI (TRILOGY) - z POChP o nasileniu ciężkim do bardzo ciężkiego. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia chorych przedstawiono w rozdz. 4.2.3.

W badaniu ETHOS chorych randomizowano do grup BUD/FOR/GLI (320/14,4/10 µg/2xd, 1 inhalator), BUD/FOR/GLI (160/14,4/10 µg/2xd, 1 inhalator), GLI/FOR (14,4/10 µg/2xd, 1 inhalator) oraz BUD/FOR MDI (320/10 µg/2xd, 1 inhalator), natomiast w badaniu KRONOS porównywano grupy BUD/FOR/GLI (320/14,4/10 µg/2xd, 1 inhalator), GLI/FOR (14,4/10 µg/2xd, 1 inhalator), BUD/FOR MDI (320/10 µg/2xd, 1 inhalator) oraz BUD/FOR DPI (400/12 µg/2xd, 1 inhalator), przy czym w niniejszym przeglądzie analizowano jedynie ramiona umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego, gdzie leki podawane były za pomocą MDI (ang. *metered-dose inhaler*) w dawkach zgodnych z ChPL, tj. BUD/FOR/GLI (320/14,4/10 µg/2xd) oraz BUD/FOR (320/10 µg/2xd). W badaniu TRILOGY porównywano 2 grupy, tj. BEK/FOR/GLI (100/12,5/6 µg/2xd, 1 inhalator) oraz BEK/FOR (100/6 µg/2xd, 1 inhalator). We wszystkich badaniach dopuszczone było stosowanie leków doraźnych (arbiteroł w badaniu ETHOS i salbutamol w badaniach KRONOS i TRILOGY), które musiały być wstrzymane na co najmniej 6 godzin przed rozpoczęciem badań.

Do badania ETHOS, KRONOS i TRILOGY włączono łącznie odpowiednio 8588 (w tym 2157 chorych w grupie BUD/FOR/GLI 320/14,4/10 µg/2xd i 2151 chorych w grupie BUD/FOR), 1902 (w tym 640 chorych w grupie BUD/FOR/GLI i 316 chorych w grupie BUD/FOR MDI) i 1368 (687 chorych w grupie BEK/FOR/GLI i 681 chorych w grupie BEK/FOR).

Okres obserwacji w badaniach ETHOS i TRILOGY wynosił 52 tyg. (niektóre punkty końcowe raportowano również po odpowiednio 24 i 26 tyg. obserwacji), natomiast KRONOS - 24 tyg. W ośrodkach w Japonii badanie KRONOS rozszerzono do 52 tyg. obserwacji, jednak wyników tej przedłużonej obserwacji nie uwzględniono w niniejszej analizie ze względu na to, iż odnosiła się w całości jedynie do populacji azjatyckiej (100% populacji japońskiej).

Charakterystykę chorych włączonych do badań przedstawiono szczegółowo w rozdz. 4.2.4.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w zmodyfikowanej populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *modified intention-to-treat*, mITT), określonej jako wszyscy pacjenci randomizowani, którzy otrzymali leczenie w ramach badania oraz dla których dostępne były dane między randomizacją a przerwaniem badania, natomiast ocenę bezpieczeństwa - w populacji wszystkich pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leków (ang. *safety population*).



Charakterystykę badań włączonych do analizy oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 10. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup, N
<b>BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR</b>							
ETHOS	prospektywne, międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy 3 z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	ośrodki w 26 krajach	8588	52 tygodnie	dorośli chorzy z POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego	<b>BUD/FOR/GLI (320/14,4/10µg): 2157</b> BUD/FOR/GLI (160/14,4/10µg): 2137 GLI/FOR (14,4/10µg): 2143 <b>BUD/FOR MDI (320/10µg): 2151</b> 2xd
KRONOS	prospektywne, międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy 3 z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	215 ośrodków w Kanadzie, Chinach, Japonii i USA	1902	24 tygodnie	dorośli chorzy z POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego	<b>BUD/FOR/GLI (320/14,4/10µg): 640</b> GLI/FOR (14,4/10µg): 627 <b>BUD/FOR MDI (320/10µg): 316</b> BUD/FOR DPI (400/12µg): 319 2xd
<b>BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR</b>							
TRILOGY	prospektywne, międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy 3 z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	159 ośrodków w 14 krajach	1368	52 tygodnie	dorośli chorzy z POChP o nasileniu ciężkim do bardzo ciężkiego	<b>BEK/FOR/GLI (100/12,5/6µg): 687</b> <b>BEK/FOR (100/6µg): 681</b> 2 inhalacje 2xd

BEK - beklometazon; BUD - budezonid; FOR - formoterol; GLI - glikopironium; POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc.

Tab. 11. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>Intention to treat</i> )	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
<b>BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR</b>						
ETHOS	Tak	Opisane	AstraZeneca	Zmodyfikowana*	H: <i>superiority</i> **	Tak
KRONOS	Tak	Opisane	Pearl - członek AstraZeneca	Zmodyfikowana*	H: <i>superiority</i> ***	Tak
<b>BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR</b>						
TRILOGY	Tak	Opisane	Chiesi Farmaceutici SpA.	Zmodyfikowana*	H: <i>superiority</i>	Tak

\* analiza skuteczności - populacja wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali leczenie w ramach badania oraz dla których dostępne były dane po randomizacji, przed przerwaniem badania; analiza bezpieczeństwa - populacja wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali leczenie; \*\* dla BUD/FOR/GLI(160/14,4/10µg) vs BUD/FOR(320/10µg) *noninferiority*, potem *superiority*; \*\*\* *non-inferiority* dla BUD/FOR MDI vs BUD/FOR DPI.

## 4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.<sup>15</sup> oraz zgodnie ze skalą Cochrane.<sup>16</sup>

Zgodnie ze skalą Jadad oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

Badania ETHOS, KRONOS i TRILOGY charakteryzowały się wysoką jakością (5 punktów w skali Jadad).

Zestawienie oceny jakości badań włączonych do analizy według skali Jadad, wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przedstawia poniższa tabela.

Tab. 12. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.<sup>15</sup>

Badanie	Randomizacja	Podwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
ETHOS	2*	2	1	5	IIA
KRONOS	2**	2 <sup>#</sup>	1	5	IIA
TRILOGY	2***	2	1	5	IIA

\*randomizacja stratyfikowana (1 lub  $\geq 2$  umiarkowane lub ciężkie zaostżenia POChP w przeszłości; FEV<sub>1</sub> 25-<50% lub 50-<65% po podaniu leku rozszerzającego oskrzela, liczba eozynofili w krwi <150 lub  $\geq 150$ , kraj); interaktywny system odpowiedzi internetowej; \*\*randomizacja stratyfikowana (odwracalność obturacji po salbutamolu - tak/nie, kraj, FEV<sub>1</sub>  $\geq 50\%$  lub <50% po podaniu leku rozszerzającego oskrzela); interaktywny system odpowiedzi internetowej; \*\*\* randomizacja stratyfikowana (kraj, stopień ograniczenia przepływu powietrza - FEV<sub>1</sub><30% lub 30-<50%); # otwarte tylko w przypadku ramienia BUD/FOR DPI, które uwzględniono jedynie w ramach dodatkowych dowodów naukowych; AOTMiT - Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Zgodnie z oceną Cochrane, metodyka badań włączonych do analizy charakteryzowała się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie wszystkich domen, z wyjątkiem domeny: „Zaślepienie oceny efektów” oraz „Selektywne raportowanie” w badaniu ETHOS, w zakresie których ryzyko błędu systematycznego jest nieznane. W badaniu ETHOS opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych wymienionych w publikacji, ale nie założonych w badaniu - zgodnie z protokołem w badaniu były jeszcze dodatkowe punkty końcowe. Ponadto podano, że w analizie okresowej niezależny komitet analizował odślepione wyniki skuteczności. Wszystkie badania były finansowane przez firmy farmaceutyczne produkujące leki, w związku z czym ryzyko błędu w domenie „Inne czynniki” jest nieznane w przypadku wszystkich ocenianych badań.

Tab. 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.<sup>16</sup>

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletność wyników	Selektywne raportowanie	Inne czynniki
ETHOS	niskie Randomizacja stratyfikowana	niskie Interaktywny system odpowiedzi internetowej	niskie Badanie podwójnie zaślepienie (zaślepienie badaczy i pacjentów); identyczne inhalatory	nieznane Badanie podwójnie zaślepienie, ale podano, że w analizie okresowej niezależny komitet analizował odsłonięte wyniki skuteczności	niskie Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$	nieznane Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych wymienionych w publikacji, ale nie założonych w badaniu - zgodnie z protokołem w badaniu były jeszcze dodatkowe punkty końcowe	nieznane Badanie finansowane przez producenta leku
KRONOS	niskie Randomizacja stratyfikowana	niskie Interaktywny system odpowiedzi internetowej	niskie Badanie podwójnie zaślepienie* (zaślepienie pacjentów, personelu medycznego i sponsora); identyczne inhalatory	niskie Badanie podwójnie zaślepienie (zaślepienie pacjentów, personelu medycznego i sponsora); identyczne inhalatory	niskie Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$	niskie Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych wymienionych w publikacji	nieznane Badanie finansowane przez producenta leku
TRILOGY	niskie Randomizacja stratyfikowana, interaktywny system odpowiedzi	niskie Interaktywny system odpowiedzi	niskie Badanie podwójnie zaślepienie (zaślepienie pacjentów, badaczy, personelu medycznego i sponsora); identyczne inhalatory	niskie Badanie podwójnie zaślepienie (zaślepienie pacjentów, badaczy, personelu medycznego i sponsora); identyczne inhalatory	niskie Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$	niskie Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych wymienionych w publikacji	nieznane Badanie finansowane przez producenta leku

\* otwarte tylko w przypadku ramienia BUD/FOR DPI, które nie jest przedmiotem niniejszej analizy. Legenda patrz aneks 14.2.

### 4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia (na podstawie publikacji głównych z badań - zgodnie z protokołem kryteriów było więcej) chorych do badań włączonych do analizy.

Do badania ETHOS i KRONOS włączano pacjentów z POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego, podczas gdy do badania TRILOGY kwalifikowali się wyłącznie pacjenci z POChP o nasileniu ciężkim do bardzo ciężkiego. Ponadto, w badaniu KRONOS nie było wymogu wystąpienia zaostrzenia POChP w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym, w odróżnieniu od badań ETHOS i TRILOGY.

Tab. 14. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
ETHOS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek 40-80 lat;</li> <li>• chorzy z objawowym POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego (CAT<math>\geq</math>10);</li> <li>• chorzy leczeni <math>\geq</math>2 wziewnymi lekami podtrzymującymi w czasie badań przesiewowych;</li> <li>• FEV<sub>1</sub>/FVC &lt; 0,7 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela;</li> <li>• FEV<sub>1</sub> 25-65% po podaniu leku rozszerzającego oskrzela;</li> <li>• <math>\geq</math> 10 paczkolet;</li> <li>• udokumentowane <math>\geq</math> 1 umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie POChP (FEV<sub>1</sub> &lt; 50%) lub <math>\geq</math> 2 umiarkowane zaostrzenia lub <math>\geq</math> 1 ciężkie zaostrzenie (FEV<sub>1</sub> <math>\geq</math> 50%) w ciągu roku przed badaniem przesiewowym.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualne rozpoznanie astmy (chorzy z diagnozą astmy w przeszłości, np. w wieku dziecięcym lub nastoletnim, byli włączani do badania) lub aktywna astma w ciągu ostatnich 5-10 lat;</li> <li>• ostre pogorszenie POChP wymagające leczenia doustnymi kortykosteroidami lub antybiotykami &lt; 6 tygodni przed badaniem przesiewowym;</li> <li>• poważne choroby inne niż POChP, w tym kardiologiczne, układu oddechowego, neurologiczne, nerek, endokrynologiczne;</li> <li>• niespełnienie kryteriów akceptowalności i powtarzalności spirometrii;</li> <li>• POChP wynikająca z niedoboru alfa-1-antytrypsyny.</li> </ul>
KRONOS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek 40-80 lat;</li> <li>• obecni lub byli palacze (<math>\geq</math> 10 paczkolet);</li> <li>• chorzy z POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego (FEV<sub>1</sub> 25%-&lt;80% po podaniu leku rozszerzającego oskrzela);</li> <li>• pacjenci objawowi: CAT <math>\geq</math> 10, pomimo otrzymywania <math>\geq</math> 2 wziewnych leków podtrzymujących co najmniej 6 tygodni przed badaniem przesiewowym;</li> <li>• brak konieczności wystąpienia zaostrzenia w ciągu ostatniego roku.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualne rozpoznanie astmy lub choroby układu oddechowego innej niż POChP, która w opinii badacza mogłaby mieć wpływ na wyniki;</li> <li>• ostre pogorszenie POChP wymagające leczenia doustnymi kortykosteroidami lub antybiotykami &lt; 6 tygodni przed badaniem przesiewowym, gdzie okres wymycia (ang. <i>washout</i>) przed wizytą 1. Wynióstby &lt; 4 tyg.;</li> <li>• hospitalizacja z powodu POChP w ciągu <math>\leq</math> 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym, która uniemożliwiła wiarygodne oznaczenie FEV<sub>1</sub> oraz przeprowadzenie spirometrii;</li> <li>• pacjenci wymagający użycia spacerera;</li> <li>• zmiana statusu palenia w ciągu <math>\leq</math> 6 tygodni przed screeningiem;</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
TRILOGY	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek <math>\geq 40</math> lat;</li> <li>• POChP, przy <math>FEV_1 &lt; 50\%</math> (ciężka lub bardzo ciężka POChP) i <math>FEV_1/FVC &lt; 0,7</math> po podaniu leków rozszerzających oskrzela;</li> <li>• <math>\geq 1</math> umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie POChP w ciągu ostatnich 12 miesięcy;</li> <li>• stosowanie ICS i LABA lub ICS i LAMA lub LABA i LAMA (jako leczenie skojarzone lub oddzielne preparaty) lub monoterapia LAMA przez co najmniej 2 miesiące przed badaniem przesiewowym;</li> <li>• pacjenci objawowi - wynik <math>CAT \geq 10</math> oraz ocena <math>BDI \leq 10</math> przy badaniu przesiewowym, przy czym kryterium BDI potwierdzono również w trakcie wizyty randomizacyjnej.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• konieczność długoterminowej terapii tlenem (<math>&gt; 15</math> godz./d).</li> <li>• Diagnoza astmy, alergiczny nieżyt nosa albo atopia w wywiadzie;</li> <li>• zaostrzenie POChP w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania lub podczas wstępnej fazy badania;</li> <li>• klinicznie istotne schorzenia układu sercowo-naczyniowego lub nieprawidłowości laboratoryjne;</li> <li>• niekontrolowana choroba współwystępująca, która mogłaby wpłynąć na skuteczność lub bezpieczeństwo (zgodnie z oceną badacza);</li> <li>• pacjenci otrzymujący potrójną terapię ICS, LABA i LAMA.</li> </ul>

BDI - *Baseline Dyspnea Index*; CAT - test oceniający przewlekłą obturacyjną chorobę płuc;  $FEV_1$  - natężona objętość wydechu pierwszosekundowa; FVC - natężona pojemność życiowa; ICS - kortykosteroidy wziewne; LABA - długo działający agonista receptora  $\beta$ ; LAMA - długo działający antagonistą receptora muskarynowego; POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc.

#### 4.2.4 Charakterystyka populacji

Do badań włączono pacjentów w średnim wieku 63-65 lat, w większości mężczyzn rasy białej z POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego (w badaniu TRILOGY tylko o nasileniu ciężkim do bardzo ciężkiego), trwającym ponad 7 lat.

Pacjenci z POChP w stopniu umiarkowanym do ciężkiego (populacja wnioskowana) stanowili 89,4%, 91,5% i 77,3% w badaniu odpowiednio ETHOS, KRONOS i TRILOGY.

Pacjenci nieskutecznie leczeni ICS i LABA lub LAMA i LABA (populacja wnioskowana) stanowili 45,8%, 56,0% i 72,6% w badaniu odpowiednio ETHOS, KRONOS i TRILOGY.

W badaniu KRONOS ponad 70% pacjentów nie przeżyła żadnego zaostrzenia POChP w ciągu 12 mies. przed badaniem przesiewowym, podczas gdy w badaniach ETHOS i TRILOGY tego typu zdarzenie stanowiło kryterium włączenia do badania.

Proces randomizacji w badaniach był skuteczny i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych populacji całkowitej włączonych do przeglądu badań klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 15. Charakterystyka pacjentów w badaniach włączonych do przeglądu.

Charakterystyka	ETHOS		KRONOS		TRILOGY	
	BUD/FOR/GLI (N=2137)	BUD/FOR (N=2131)	BUD/FOR/GLI (N=639)	BUD/FOR (N=314)	BEK/FOR/GLI (N=687)	BEK/FOR (N=680)
Wiek, lata, średnia (SD)	64,6 (7,6)	64,6 (7,6)	64,9 (7,8)	65,2 (7,2)	63,3 (7,9)	63,8 (8,2)
Mężczyźni, n (%)	1260 (59,0)	1279 (60,0)	460 (72,0)	224 (71,3)	509 (74)	527 (77)
Kobiety, n (%)	877 (41,0)	852 (40,0)	179 (28,0)	90 (28,7)	178 (26)	153 (23)
BMI, kg/m <sup>2</sup> , średnia (SD)	27,6 (6,2)	27,1 (6,2)	26,1 (6,7)	26,1 (5,8)	26,3 (5,4)	26,4 (5,3)
Czas trwania POChP, lata, średnia (SD)	8,4 (6,5)	8,4 (6,1)	7,1 (6,0)	7,3 (6,2)	7,7 (5,8)	7,7 (6,0)
Palenie						
Obecni palacze, n (%)	910 (42,6)	864 (40,5)	256 (40,1)	115 (36,6)	323 (47)	318 (47)
Byli palacze, n (%)	1227 (57,4)	1267 (59,5)	383 (59,9)	199 (63,4)	364 (53)	362 (53)
Paczkołata palenia, średnia (SD)/mediana (zakres)	47,0 (25,1)	47,1 (26,3)	45 (10-256)	45 (10-192)	bd	bd
Rasa						
Rasa biała	1819 (85,1)	1816 (85,2)	329 (51,5)	157 (50,0)	684 (100)	679 (100)
Rasa czarna	78 (3,6)	64 (3,0)	23 (3,6)	15 (4,8)	0 (0)	0 (0)
Rasa azjatycka	162 (7,6)	166 (7,8)	284 (44,4)	142 (45,2)	0 (0)	0 (0)
Rasa inna	78 (3,6)	85 (4,0)	3 (0,5)	0 (0,0)	3 (<1)	1 (<1)
Zaostrzenia POChP w ciągu ostatnich 12 mies.						
Zaostrzenia, średnia (SD)	1,7 (0,8)	1,7 (0,9)	0,4 (0,8)	0,3 (0,6)	bd	bd
Zaostrzenia, mediana (zakres)	bd	bd	0,0 (0-8)	0,0 (0-4)	1,2 (-5)	1,2 (1-6)
0 umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń, n (%)	2 (0,1)	2 (0,1)	469 (73,4)	235 (74,8)	bd	bd
1 umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie, n (%)	940 (44,0)	912 (42,8)	125 (19,6)	61 (19,4)	bd	bd
2 zaostrzenia, n (%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
≥2 umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń, n (%)	1195 (55,9)	1217 (57,1)	45 (7,0)	18 (5,7)	bd	bd
≥3 zaostrzenia, n (%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
≥1 ciężkich zaostrzeń, n (%)	451 (21,1)	458 (21,5)	bd	bd	bd	bd



Charakterystyka	ETHOS		KRONOS		TRILOGY	
	BUD/FOR/GLI (N=2137)	BUD/FOR (N=2131)	BUD/FOR/GLI (N=639)	BUD/FOR (N=314)	BEK/FOR/GLI (N=687)	BEK/FOR (N=680)
Liczba eozynofili w krwi, kom/mm <sup>3</sup> , mediana (zakres)	165 (0-2510)	167 (0-2430)	150 (10-2815)	152,5 (35-920)	bd	bd
<150 kom/mm <sup>3</sup> , n (%)			314 (49,1)	151 (48,1)	bd	bd
≥150 kom/mm <sup>3</sup> , n (%)	1277 (59,8)	1294 (60,7)	325 (50,9)	163 (51,9)	bd	bd
≥300 kom/mm <sup>3</sup> , n (%)	310 (14,5)	333 (15,6)			bd	bd
FEV <sub>1</sub> po podaniu albuterolu/salbutamolu						
FEV <sub>1</sub> , % przewidywanej wartości normalnej, średnia (SD)	43,6 (10,3)	43,4 (10,4)	50,2 (14,3)	50,0 (14,0)	36,9 (8,4)	36,2 (8,6)
≥80%, łagodna POChP, n (%)	2 (<1)	1 (<1)	2 (0,3)	1 (0,3)	0 (0)	0 (0)
50 do <80%, umiarkowana POChP, n(%)	613 (28,7)	614 (28,8)	310 (48,5)	154 (49,0)	0 (0)	0 (0)
30 do <50%, ciężka POChP, n (%)	1305 (61,1)	1283 (60,2)	275 (43,0)	133 (42,4)	532 (77)	525 (77)
<30%, bardzo ciężka POChP, n (%)	217 (10,2)	233 (10,9)	52 (8,1)	26 (8,3)	155 (23)	155 (23)
Zmiana FEV <sub>1</sub> przed i po podaniu leku, ml, średnia (SD)	146,3 (158,0)	142,3 (144,8)	199,7 (144,5)	195,8 (162,1)	bd	bd
FEV <sub>1</sub> po podaniu salbutamolu, L, średnia (SD)	bd	bd	bd	bd	1,11 (0,32)	1,10 (0,33)
FVC po podaniu salbutamolu, L, średnia (SD)	bd	bd	bd	bd	2,73 (0,76)	2,75 (0,76)
FEV <sub>1</sub> /FVC po podaniu salbutamolu, średnia (SD)	bd	bd	bd	bd	0,42 (0,11)	0,41 (0,11)
Odwracalność obturacji po podaniu leku, n (%)	657 (30,7)	654 (30,7)	286 (44,8)	130 (41,4)	10,4 (14,2)	10,4 (14,1)
Stosowanie ICS w czasie badań przesiewowych, n (%)	1706 (79,8)	1704 (80,0)	bd	bd	bd	bd
Wynik CAT, średnia (SD)	19,7 (6,5)	19,5 (6,5)	bd	bd	20,8 (5,9)	20,8 (5,7)
Wynik BDI, średnia (SD)	bd	bd	6,4 (2,1)	6,4 (2,2)	bd	bd
Wynik SGRQ, średnia (SD)	bd	bd	44,1 (17,0)	43,5 (17,0)	bd	bd
Stosowanie spaceru podczas badania, n (%)	bd	bd	kryterium wykluczenia z badania		111 (16)	129 (19)
Stosowane wcześniej terapie, N	2144	2136	639	314		

Charakterystyka	ETHOS		KRONOS		TRILOGY	
	BUD/FOR/GLI (N=2137)	BUD/FOR (N=2131)	BUD/FOR/GLI (N=639)	BUD/FOR (N=314)	BEK/FOR/GLI (N=687)	BEK/FOR (N=680)
PRN SABA i/lub SAMA	1 (<0,1)	1 (<0,01)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
MA	24 (1,1)	21 (1,0)	16 (2,5)	3 (1,0)	0 (0)	0 (0)
- LAMA	23 (1,1)	21 (1,0)	15 (2,3)	3 (1,0)	76 (11)	76 (11)
BA	18 (0,8)	12 (0,6)	4 (0,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
- LABA	15 (0,7)	11 (0,5)	3 (0,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ICS	9 (0,4)	7 (0,3)	3 (0,5)	3 (1,0)	0 (0)	0 (0)
MA i BA	393 (18,3)	401 (18,8)	155 (24,3)	86 (27,4)	0 (0)	0 (0)
- LAMA i LABA	315 (14,7)	305 (14,3)	122 (19,1)	66 (21,0)	95 (14)	107 (16)
ICS i BA	681 (31,8)	706 (33,1)	252 (39,4)	107 (34,1)	0 (0)	0 (0)
- ICS i LABA	663 (30,9)	672 (31,5)	244 (38,2)	102 (32,5)	506 (74)	487 (72)
ICS i MA	27 (1,3)	37 (1,7)	10 (1,6)	7 (2,2)	0 (0)	0 (0)
-ICS i LAMA	14 (0,7)	21 (1,0)	8 (1,3)	6 (1,9)	10 (1)	10 (1)
ICS, MA i BA	986 (46,0)	949 (44,4)	196 (30,7)	107 (34,1)	0 (0)	0 (0)
-ICS, LAMA i LABA	839 (39,1)	833 (39,0)	177 (27,7)	101 (32,2)	0 (0)	0 (0)
Nie stosowano ICS, MA, BA i SAMA lub SABA PRN	5 (0,2)	2 (<0,01)	3 (0,5)	1 (0,3)	0 (0)	0 (0)

BA - agonista receptora B; BDI - *Baseline Dyspnea Index*; CAT - test oceniający przewlekłą obturacyjną chorobę płuc; BMI - wskaźnik masy ciała; FEV<sub>1</sub> - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; FVC - natężona pojemność życiowa; ICS - kortykosteroidy wziewne; LABA - długo działający agonista receptora B; LAMA - długo działający antagonist receptoru muskarynowego; MA - antagonist receptoru muskarynowego; POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc; PRN - w razie potrzeby; SABA - krótko działające B<sub>2</sub>-mimetyki wziewne; SAMA - krótko działające leki przeciwcholinergiczne; SD - odchylenie standardowe; SE - błąd standardowy; SGRQ - *St. George's Respiratory Questionnaire*.

## 4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania (na podstawie publikacji głównych - zgodnie z protokołem oceniano więcej punktów końcowych).

Tab. 16. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
ETHOS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Roczna częstość (średnia liczba na pacjenta na rok) umiarkowanych (wymagających leczenia systemowego glukokortykoidami i/lub antybiotykami przez <math>\geq 3</math> dni) lub ciężkich (zakończone hospitalizacją lub zgonem) zaostrzeń POChP.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP;</li> <li>zmiana względem wartości początkowych średniego dobowego zużycia leków doraźnych w ciągu 24 tygodni;</li> <li>odsetek pacjentów z odpowiedzią na SGRQ (obniżenie wyniku o <math>\geq 4</math> punkty w 24 tyg. względem wartości początkowych);</li> <li>roczna częstość ciężkich zaostrzeń POChP;</li> <li>czas do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.</li> </ul>
KRONOS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pole pod krzywą FEV<sub>1</sub> od 0 do 4 godz. (FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-4</sub>) w ciągu 24 tyg. (BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR);</li> <li>zmiana porannej wartości „trough” FEV<sub>1</sub> przed podaniem dawki leku względem wartości początkowych w ciągu 24 tyg. (BUD/FOR/GLI vs GLI/FOR i BUD/FOR MDI vs BUD/FOR DPI).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiana porannej wartości „trough” FEV<sub>1</sub> przed podaniem dawki leku względem wartości początkowych (BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR MDI);</li> <li>maksymalna zmiana FEV<sub>1</sub> w ciągu 4 godz. po podaniu dawki względem wartości początkowej;</li> <li>częstość umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP;</li> <li>wynik TDI;</li> <li>zmiana dobowego zużycia leków doraźnych względem wartości początkowych;</li> <li>zmiana wyniku SGRQ względem wartości początkowych;</li> <li>E-RS: wynik dla POChP;</li> <li>czas do klinicznie istotnego pogorszenia (spadek wartości FEV<sub>1</sub> o <math>\geq 100</math> ml, wzrost o <math>\geq 4</math> pkt wyniku SGRQ, spadek wyniku TDI o <math>\leq 1</math> pkt lub wystąpienie umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP związanego z leczeniem) w ciągu 24 tyg.;</li> <li>czas do rozpoczęcia działania 1. Dnia (pierwszy punkt czasowy po podaniu dawki, w którym średnia zmiana FEV<sub>1</sub> względem wartości początkowej przekroczy 100 ml);</li> <li>czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia;</li> <li>badanie związku pomiędzy odpowiedzią (poranna wartość „trough” FEV<sub>1</sub> przed podaniem dawki leku i częstość</li> </ul>

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
		umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP) a wyjściową liczbą eozynofili we krwi; <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane;</li> <li>• 12-odprowadzeniowe elektrokardiogramy (EKG);</li> <li>• kliniczne badania laboratoryjne;</li> <li>• pomiary parametrów życiowych.</li> </ul>
TRILOGY	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana względem wartości początkowej FEV<sub>1</sub> przed podaniem leku (rano) w 26 tyg.;</li> <li>• zmiana względem wartości początkowej FEV<sub>1</sub> 2 h po podaniu leku w 26 tyg.;</li> <li>• wynik TDI w 26 tyg.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV<sub>1</sub> przed podaniem leku na każdej wizycie i średnia z całego okresu leczenia;</li> <li>• odpowiedź FEV<sub>1</sub> przed podaniem leku (≥100 ml wzrost w stosunku do wartości wyjściowych) w 26 tyg. i 52 tyg.;</li> <li>• FEV<sub>1</sub> 2 h po podaniu leku na każdej wizycie</li> <li>• wynik TDI na każdej wizycie i odpowiedź TDI (zsumowany wynik ≥1) w 26 tyg. i 52 tyg.;</li> <li>• wynik SGRQ na każdej wizycie i odpowiedź (redukcja o ≥4 jednostki w stosunku do wartości wyjściowej) w 26 tyg. i 52 tyg.;</li> <li>• odsetek dni bez stosowania leków doraźnych i średnia liczba inhalacji na dobę;</li> <li>• częstość zaostrzeń POChP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w ciągu 52 tyg.;</li> <li>• czas do pierwszego zaostrzenia POChP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</li> </ul>

AUC - pole powierzchni pod krzywą; BUD - budezonid; DPI - inhalator proszkowy; FEV<sub>1</sub> - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; FOR - formoterol; GLI - glikopironium; MDI - inhalator ciśnieniowy z dozownikiem; POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc; SGRQ - *St. George's Respiratory Questionnaire*; TDI - *Transition Dyspnea Index*.

#### 4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia/badania

Przyczyny przerwania leczenia w badaniach włączonych do analizy oraz przyczyny przerwania badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 17. Przyczyny przerwania leczenia i przyczyny przerwania badań włączonych do analizy.

Parametr	ETHOS		KRONOS		TRILOGY	
	BUD/FOR/GLI	BUD/FOR	BUD/FOR/GLI	BUD/FOR	BEK/FOR/GLI	BEK/FOR
Liczba randomizowanych pacjentów, n	2157	2151	640	316	687	681
Pacjenci, którzy nie otrzymali leku	13	15	1	2	0	1
Pacjenci w analizie bezpieczeństwa**, n	2144	2136	639	314	687	680
Pacjenci w analizie skuteczności*, n	2137	2131	639	314	687	680
Pacjenci, którzy ukończyli badanie, n	1707 (79,1)	1644 (76,4)	566 (88,4)	266 (84,2)	602 (87,6)	579 (85,0)
Pacjenci, którzy ukończyli leczenie, n	1707 (79,6)	1644 (77,0)	566 (88,6)	266 (84,7)	602 (87,6)	579 (85,1)
Pacjenci, którzy przerwali badanie, n (%)	450 (20,9)	507 (23,6)	74 (11,6)	50 (15,8)	85 (12,4)	102 (15,0)
Pacjenci, którzy przerwali leczenie, n (%)	437 (20,4)	492 (23,0)	73 (11,4)	48 (15,3)	85 (12,4)	101 (14,9)
Przyczyny przerwania leczenia						
Zdarzenia niepożądane	118	138	28	11	20	17
Wycofanie zgody	104	130	14	19	45	54
Brak skuteczności	103	136	10	6	3	6
Naruszenie protokołu	30	28	3	4	2	3
Utrata z obserwacji	25	15	10	0	2	5
Wycofanie przez badacza	23	28	5	5	0	0
Wystąpienie kryterium wykluczenia	20	12	3	3	0	0
Powód administracyjny	13	5	0	0	0	0
Zgon	0	0	0	0	13	15
Zaostrzenie POChP	0	0	0	0	0	0
Inne	1	0	0	0	0	1

\* populacja wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali leczenie w ramach badania oraz dla których dostępne były dane po randomizacji, przed przerwaniem badania; \*\* populacja wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali leczenie.

BEK - beklometazon; BUD - budezonid; FOR - formoterol; GLI - glikopironium; POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc.

Odsetki chorych przerywających badanie w grupach BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI były porównywalne (OR=1,04 [95%CI: 0,74; 1,45], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,04; 0,04], p=ns).

Tab. 18. Chorzy, którzy przegrali badanie.

Grupa	Liczba badań	n/N (%)	OR [95%CI] RD [95% CI]	BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI
				OR [95%CI], p RD [95% CI], p
BUD/FOR/GLI	ETHOS	524/2797 (18,7)	0,83 [0,73; 0,95]	1,04 [0,74; 1,45], p=ns 0,00 [-0,04; 0,04], p=ns
BUD/FOR	KRONOS	557/2467 (22,6)	-0,03 [-0,05; -0,01]	
BEK/FOR/GLI	TRILOGY	85/687 (12,4)	0,80 [0,59; 1,09]	
BEK/FOR		102/681 (15,0)	-0,03 [-0,06; 0,01]	

Obserwowano zbliżone częstości przerywania leczenia w grupach BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI (OR=1,04 [95%CI: 0,74; 1,46], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,05; 0,03], p=ns).

Tab. 19. Chorzy, którzy przegrali leczenie.

Grupa	Liczba badań	n/N (%)	OR [95%CI] RD [95% CI]	BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI
				OR [95%CI], p RD [95% CI], p
BUD/FOR/GLI	ETHOS	510/2783 (18,3)	0,84 [0,73; 0,96]	1,04 [0,74; 1,46], p=ns -0,01 [-0,05; 0,03], p=ns
BUD/FOR	KRONOS	540/2450 (22,0)	-0,03 [-0,05; -0,01]	
BEK/FOR/GLI	TRILOGY	85/687 (12,4)	0,81 [0,59; 1,10]	
BEK/FOR		101/680 (14,9)	-0,02 [-0,06; 0,01]	

### 4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych

Poniżej przedstawiono listę badań klinicznych, które uzyskano w wyniku przeszukiwania rejestrów [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) oraz [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu) w celu odnalezienia zakończonych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa BUD, FOR i GLI, BUD, FOR i TIO oraz BEK, FOR i GLI w populacji chorych z POChP.

Wyszukiwania przeprowadzono według strategii ustalonej przez format baz danych. Do okna dialogowego wpisano słowo kluczowe *formoterol and chronic obstructive pulmonary disease* (formoterol stanowi wspólną składową wszystkich analizowanych schematów).

Nie odnaleziono żadnych nieopublikowanych zakończonych badań, które kwalifikowałyby się do przeglądu.

Tab. 20. Wyniki przeglądu badań dostępnych na [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) - data ostatniego przeszukania: 01.09.2022 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR		
NCT02465567	Study to Assess the Efficacy and Safety of PT010 Relative to PT003 and PT009 in Subjects With Moderate to Very Severe COPD (Ethos)	Badanie ETHOS włączone do przeglądu
NCT02497001	A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, 24-Week, Chronic-Dosing, Multi-Center Study to Assess the Efficacy and Safety of PT010, PT003, and PT009 Compared With Symbicort® Turbuhaler® (Kronos) (KRONOS)	Badanie KRONOS włączone do przeglądu
NCT03262012	Study to Assess the Safety and Efficacy of PT010, PT003, and PT009 in Japanese Subjects With COPD Compared With Symbicort® Turbuhaler®	Przedłużona obserwacja w badaniu KRONOS w ośrodkach w Japonii - Ichinose 2019 - nieuwzględniona w analizie ze względu na 100% populacji azjatyckiej
NCT02536508	Study to Assess the Safety and Tolerability of PT010, PT009 and PT003 in Subjects With Moderate to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Dodatkowa ocena w badaniu KRONOS włączona do niniejszego przeglądu - Kerwin 2019
BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR		
NCT01917331	Efficacy of Fixed Combination of Beclometasone + Formoterol + Glycopyrrolate Versus Foster® in COPD	Badanie TRILOGY włączone do przeglądu
BEK/FOR/GLI vs BUD/FOR		
NCT03197818	Active Controlled Trial of CHF5993 Pressurized Metered-dose Inhaler (pMDI) vs Symbicort®Turbuhaler® in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (TRIVERSYTI)	Badanie TRIVERSYTI włączone do przeglądu

Tab. 21. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 01.09.2022 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
EudraCT Number: 2014-005671-92	A Randomized, Double-Blind, Multi-Center, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of PT010 Relative to PT003 and PT009 on COPD Exacerbations over a 52-Week Treatment Period in Subjects With Moderate to Very Severe COPD	Badanie ETHOS włączone do przeglądu
2013-001057-27	A 52-week, double-blind, randomized, multinational, multicentre, 2-arm parallel-group, active-controlled clinical trial of fixed combination of 55hinese55hasone dipropionate plus formoterol fumarate plus glycopyrrolate bromide administered via pMDI (CHF 5993) versus fixed combination of 55hinese55hasone dipropionate plus formoterol fumarate administered via pMDI in patients with chronic obstructive pulmonary disease	Badanie TRILOGY włączone do przeglądu



## 5 Analiza skuteczności

Ocenę skuteczności BUD/FOR/GLI w porównaniu do BEK/FOR/GLI przeprowadzono w oparciu o 3 randomizowane badania kliniczne (ETHOS, KRONOS i TRILOGY). Wyniki badania ETHOS i KRONOS porównujące BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR metaanalizowano, a następnie przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera z wynikami badania TRILOGY porównującego BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR, przy założeniu równości BUD/FOR i BEK/FOR (wspólny komparator), jako leków tej samej klasy (dodatkowo, DDD wg WHO dla BUD i BEK wynosi tyle samo, tj. 0,8 mg dla aerozolu i proszku do inhalacji oraz 1,5 mg dla roztworu do inhalacji).

W analizie skuteczności uwzględniono wszystkie punkty końcowe raportowane w badaniach, dla których możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego:

- roczna częstość umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP;
- czas do wystąpienia pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP;
- odsetek pacjentów, u których wystąpiło umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie POChP w ciągu 52 tyg.;
- wzrost (poprawa) względem wartości początkowych porannej wartości FEV<sub>1</sub> przed podaniem dawki w ciągu 24/26 tyg. i po 52 tyg.;
- wzrost (poprawa) względem wartości początkowych wartości FEV<sub>1</sub> <4 godz. po podaniu dawki w ciągu 24/26 tyg. (wzrost wyniku oznacza poprawę);
- redukcja średniego dobowego zużycia leków doraźnych względem wartości początkowych w ciągu 24/26 tyg. i po 52 tyg.;
- odsetek dni bez użycia leków doraźnych po 52 tyg.;
- redukcja (poprawa) względem wartości początkowych wyniku kwestionariusza SGRQ, oceniającego jakość życia u chorych z POChP, w 52 tyg.;
- odsetek chorych, u których wystąpił spadek (poprawa) wyniku kwestionariusza SGRQ o  $\geq 4$  punkty w 24/26 tyg. oraz w 52 tyg. badania;
- wzrost (poprawa) wyniku kwestionariusza TDI, oceniającego zmianę stopnia nasilenia duszności, w ciągu 24/26 tyg. i po 52 tyg.;
- odsetek chorych, u których wystąpił wzrost (poprawa) wyniku kwestionariusza TDI o  $\geq 1$  w 24/26 tyg. i 52 tyg.;
- redukcja (poprawa) całkowitego wyniku kwestionariusza E-RS, oceniającego objawy oddechowe, względem wartości początkowych w ciągu 24/26 tyg. i 52 tyg.

Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali leczenie w ramach badania oraz dla których dostępne były dane po randomizacji, przed przerwaniem badania.

Analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono na danych 4 268 pacjentów badania ETHOS, 953 pacjentów z badania KRONOS oraz 1367 pacjentów z badania TRILOGY.

W ramach analizy skuteczności nie analizowano wyników w subpopulacjach chorych badania KRONOS przedstawionych w publikacjach Ichinose 2019, Ichinose 2019 oraz Wang 2020, ze względu na to, iż dotyczyły w 100% populacji azjatyckiej.

Metaanalizy i porównania pośrednie przeprowadzono w zbliżonych okresach obserwacji w poszczególnych badaniach (ETHOS, KRONOS -24 tyg. i TRILOGY - 26 tyg. lub ETHOS i TRILOGY - 52 tyg.).

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach poniżej.

## 5.1 Zaostżenia POChP

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI pod względem rocznej częstości umiarkowanych lub ciężkich zaostżeń POChP (RR=1,13 [95% CI: 0,93; 1,37], p=ns).

**Tab. 22. Analiza skuteczności: BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI. Roczna częstość umiarkowanych lub ciężkich zaostżeń POChP.**

Porównanie	Badania	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI RR [95% CI]; p
BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR	ETHOS KRONOS	2776/2445	0,87 [0,79;0,95]	1,13 [0,93; 1,37], p=ns
BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR	TRILOGY	687/680	0,77 [0,65; 0,92]	

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w czasie do wystąpienia pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostżenia POChP pomiędzy grupami BUD/FOR/GLI i BEK/FOR/GLI (HR=1,11 [95% CI: 0,91; 1,37], p=ns).

**Tab. 23. Analiza skuteczności: BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI. Czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostżenia POChP.**

Porównanie	Badania	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	HR [95%CI]	BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI HR [95% CI]; p
BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR	ETHOS	2137/2131	0,89 [0,81; 0,97]	1,11 [0,91; 1,37], p=ns
BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR	TRILOGY	687/680	0,80 [0,67; 0,97]	

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło umiarkowane lub ciężkie zaostżenie POChP w ciągu 52 tyg. był porównywalny w grupach BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI (OR=1,07 [95% CI: 0,83; 1,38], p=ns; RD=0,01 [95% CI: -0,05; 0,07], p=ns).

Tab. 24. Analiza skuteczności: BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie POChP w ciągu 52 tyg.

Grupa	Badania	n/N (%)	OR [95%CI] RD [95% CI]	BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI
				OR [95%CI], p RD [95% CI], p
BUD/FOR/GLI BUD/FOR	ETHOS	1026/2137 (48,0) 1085/2131 (50,9)	0,89 [0,79; 1,00] -0,03 [-0,06; 0,00]	1,07 [0,83; 1,38], p=ns 0,01 [-0,05; 0,07], p=ns
BEK/FOR/GLI BEK/FOR	TRILOGY	213/687 (31) 238/680 (35)	0,83 [0,67; 1,05] -0,04 [-0,09; 0,01]	

## 5.2 Zmiana wartości FEV<sub>1</sub>

W przypadku zmiany względem wartości początkowych porannej wartości FEV<sub>1</sub> przed podaniem dawki w 24/26 tyg. dostępne dane były niewystarczające do przeprowadzenia metaanalizy wyników badań ETHOS i KRONOS, w związku z czym porównania pośrednie przeprowadzono osobno dla ETHOS i TRILOGY oraz KRONOS i TRILOGY.

Wzrost (poprawa) względem wartości początkowych porannej wartości FEV<sub>1</sub> (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa) przed podaniem dawki w ciągu 24/26 tyg. była porównywalna w grupach BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI na podstawie badań ETHOS i TRILOGY (MD=-5,00 [95% CI: -41,31; 31,31], p=ns) oraz KRONOS i TRILOGY (MD=-7,00 [95% CI: -42,70; 28,70], p=ns), jak również w 52 tyg. badań ETHOS i TRILOGY (MD=2,00 [95% CI: -37,51; 41,51], p=ns).

Tab. 25. Analiza skuteczności: BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI. Zmiana względem wartości początkowych porannej wartości FEV<sub>1</sub> przed podaniem dawki w ciągu 24/26 tyg.

Porównanie	Liczba badań	MD [95%CI]; p	BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI MD [95% CI]; p
BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR	ETHOS	76 [54, 99]	-5,00 [-41,31; 31,31], p=ns
BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR	TRILOGY	81 [52; 109]	
BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR	KRONOS	74 [52, 95]	-7,00 [-42,70; 28,70], p=ns
BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR	TRILOGY	81 [52; 109]	

Tab. 26. Analiza skuteczności: BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI. Zmiana względem wartości początkowych porannej wartości FEV<sub>1</sub> przed podaniem dawki w 52 tyg.

Porównanie	Liczba badań	MD [95%CI]; p	BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI MD [95% CI]; p
BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR	ETHOS	65 [40, 89]	2,00 [-37,51; 41,51], p=ns
BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR	TRILOGY	63 [32; 94]	

Wzrost (poprawa) względem wartości początkowych wartości FEV<sub>1</sub> (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa) <4 godz. po podaniu dawki<sup>4</sup> w ciągu 24/26 tyg. była porównywalna w grupach BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI (MD=-12,00 [95% CI: -53,07; 29,07], p=ns).

Tab. 27. Analiza skuteczności: BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI. Zmiana względem początkowych wartości FEV<sub>1</sub> <4 godz. po podaniu dawki w ciągu 24/26 tyg.

Porównanie	Liczba badań	MD [95%CI]; p	BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI MD [95% CI]; p
BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR	KRONOS	105 [78, 133]	-12,00 [-53,07; 29,07], p=ns
BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR	TRILOGY	117 [86; 147]	

### 5.3 Zmiana zużycia leków doraźnych

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI pod względem redukcji średniego dobowego zużycia leków doraźnych względem wartości początkowych w ciągu 24/26 tyg. (MD=-0,18 [95% CI: -0,41; 0,05], p=ns) oraz po 52 tyg. (MD= -0,24 [95% CI: -0,50; 0,02], p=ns).

Tab. 28. Analiza skuteczności: BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI. Zmiana względem wartości początkowych średniego dobowego zużycia leków doraźnych w ciągu 24/26 tyg.

Porównanie	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD [95%CI]; p	BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI MD [95% CI]; p
BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR	ETHOS KRONOS	1718/1567	-0,37 [-0,53, -0,22]	-0,18 [-0,41; 0,05], p=ns
BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR	TRILOGY	687/680	-0,19 [-0,35; -0,02]	

Tab. 29. Analiza skuteczności: BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI. Zmiana względem wartości początkowych średniego dobowego zużycia leków doraźnych w 52 tyg.

Porównanie	Liczba badań	MD [95%CI]; p	BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI MD [95% CI]; p
BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR	ETHOS	-0,35 [-0,53, -0,17]	-0,24 [-0,50; 0,02], p=ns
BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR	TRILOGY	-0,11 [-0,30; 0,08]	

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI pod względem odsetka dni bez użycia leków doraźnych względem wartości początkowych po 52 tyg. (MD= 1,75 [95% CI: -2,25; 5,75], p=ns).

<sup>4</sup> W badaniu TRILOGY: dotyczy wartości FEV<sub>1</sub> 2 godz. po podaniu dawki leku.

Tab. 30. Analiza skuteczności: BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI. Odsetek dni bez użycia leków doraźnych po 52 tyg.

Porównanie	Liczba badań	MD [95%CI]; p	BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI MD [95% CI]; p
BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR	ETHOS	4,34 [2,22, 6,47]	1,75 [-2,25; 5,75], p=ns
BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR	TRILOGY	2,59 [-0,80; 5,97]	

## 5.4 Zmiana wyniku kwestionariusza SGRQ

Redukcja (poprawa) względem wartości początkowych wyniku kwestionariusza SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire), oceniającego jakość życia u chorych z POChP, w 52 tyg. była porównywalna w grupach BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI (MD=0,22 [95% CI: -1,57; 2,01], p=ns).

Tab. 31. Analiza skuteczności: BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI. Zmiana względem wartości początkowych wyniku SGRQ w 52 tyg.

Porównanie	Badania	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD [95%CI]; p	BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI MD [95% CI]; p
BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR	ETHOS	1681/1631	-1,47 [-2,43, -0,51]	0,22 [-1,57; 2,01], p=ns
BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR	TRILOGY	559/532	-1,69 [-3,20; -0,17]	

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI w odsetku chorych, u których wystąpił spadek (poprawa) wyniku kwestionariusza SGRQ o  $\geq 4$  punkty zarówno w 24/26 tyg. badania, jak i 52 tyg. (odpowiednio OR=0,81 [95% CI: 0,63; 1,04], p=ns, RD=-0,05 [95% CI: -0,11; 0,01], p=ns oraz OR=0,90 [95% CI: 0,7; 1,16], p=ns, RD=-0,02 [95% CI: -0,08; 0,04], p=ns).

Tab. 32. Analiza skuteczności: BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI. Odsetek chorych, u których wystąpił spadek wyniku SGRQ o  $\geq 4$  punkty w 24/26 tyg.

Grupa	Liczba badań	n/N (%)	OR [95%CI] RD [95% CI]	BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI
				OR [95%CI], p RD [95% CI], p
BUD/FOR/GLI BUD/FOR	ETHOS	1068/2119 (50,4) 949/2122 (44,7)	1,26 [1,11; 1,42] 0,06 [0,03; 0,09]	0,81 [0,63; 1,04], p=ns -0,05 [-0,11; 0,01], p=ns
BEK/FOR/GLI BEK/FOR	TRILOGY	321/687 (47) 246/680 (36)	1,55 [1,25; 1,92] 0,11 [0,05; 0,16]	

Tab. 33. Analiza skuteczności: BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI. Odsetek pacjentów, u których wystąpił spadek wyniku SGRQ o  $\geq 4$  punkty w 52 tyg.

Grupa	Liczba badań	n/N (%)	OR [95%CI] RD [95% CI]	BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI
				OR [95%CI], p RD [95% CI], p
BUD/FOR/GLI BUD/FOR	ETHOS	937/2119 (44,2) 832/2122 (39,2)	1,23 [1,09; 1,39] 0,05 [0,02; 0,08]	0,90 [0,7; 1,16], p=ns -0,02 [-0,08; 0,04], p=ns
BEK/FOR/GLI BEK/FOR	TRILOGY	297/687 (43) 244/680 (36)	1,36 [1,09; 1,69] 0,07 [0,02; 0,13]	

## 5.5 Zmiana wyniku kwestionariusza TDI

Wzrost (poprawa) wyniku kwestionariusza TDI (ang. *Transition Dyspnea Index*), dotyczącego oceny nasilenia duszności, była porównywalna w grupach BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI w ciągu 24/26 tyg. (MD=0,08 [95% CI: -0,25; 0,41], p=ns) oraz w 52 tyg. (MD=0,05 [95% CI: -0,30; 0,40], p=ns).

Tab. 34. Analiza skuteczności: BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI. Zmiana wyniku TDI w ciągu 24/26 tyg.

Porównanie	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD [95%CI]; p	BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI MD [95% CI]; p
BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR	ETHOS KRONOS	2658/2317	0,29 [0,14; 0,43]	0,08 [-0,25; 0,41], p=ns
BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR	TRILOGY	687/680	0,21 [-0,08; 0,51]	

Tab. 35. Analiza skuteczności: BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI. Zmiana wyniku TDI w 52 tyg.

Porównanie	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD [95%CI]; p	BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI MD [95% CI]; p
BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR	ETHOS	2658/2317	0,26 [0,11; 0,41]	0,05 [-0,30; 0,40], p=ns
BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR	TRILOGY	687/680	0,21 [-0,10; 0,53]	

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI w odsetku chorych, u których wystąpił wzrost (poprawa) wyniku kwestionariusza TDI o  $\geq 1$  zarówno w 24/26 tyg. badania, jak i 52 tyg. (odpowiednio OR=0,88 [95% CI: 0,68; 1,13], p=ns oraz OR=1,07 [95% CI: 0,83; 1,37], p=ns).

Tab. 36. Analiza skuteczności: BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI. Odsetek chorych, u których wystąpił wzrost wyniku TDI o  $\geq 1$  w 24/26 tyg.

Grupa	Liczba badań	OR [95%CI]	BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI
			OR [95%CI], p
BUD/FOR/GLI BUD/FOR	ETHOS	1,124 [0,994; 1,271]	0,88 [0,68; 1,13], p=ns
BEK/FOR/GLI BEK/FOR	TRILOGY	1,28 [1,03; 1,59]	

Tab. 37. Analiza skuteczności: BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI. Odsetek chorych, u których wystąpił wzrost wyniku TDI o  $\geq 1$  w 52 tyg.

Grupa	Liczba badań	OR [95%CI]	BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI
			OR [95%CI], p
BUD/FOR/GLI BUD/FOR	ETHOS	1,161 [1,025; 1,314]	1,07 [0,83; 1,37], p=ns
BEK/FOR/GLI BEK/FOR	TRILOGY	1,09 [0,88; 1,36]	

## 5.6 Zmiana wyniku kwestionariusza E-RS

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w redukcji (poprawie) wyniku kwestionariusza E-RS (ang. *EXACT [EXacerbations of Chronic pulmonary disease Tool]-Respiratory Symptoms*), dotyczącego oceny objawów oddechowych, względem wartości początkowych w ciągu 24/26 tyg. pomiędzy grupami BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI na podstawie badań ETHOS i TRILOGY (MD=-0,02 [95% CI: -0,50; 0,46], p=ns) oraz KRONOS i TRILOGY (MD=0,44 [95% CI: -0,18; 1,06], p=ns), jak również w ciągu 52 tyg. (MD=-0,28 [95% CI: -0,82; 0,26], p=ns).

Tab. 38. Analiza skuteczności: BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI. Zmiana względem wartości początkowych całkowitego wyniku E-RS w ciągu 24/26 tyg.

Porównanie	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD [95%CI]; p	BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI MD [95% CI]; p
BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR	ETHOS	2137/2131*	-0,62 [-0,85; -0,39]	-0,02 [-0,50; 0,46], p=ns
BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR	TRILOGY	687/680	-0,60 [-1,02; -0,17]	
BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR	KRONOS	638/313	-0,16 [-0,61; 0,28]	0,44 [-0,18; 1,06], p=ns
BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR	TRILOGY	687/680	-0,60 [-1,02; -0,17]	

\* założono pełną populację z powodu braku danych.

Tab. 39. Analiza skuteczności: BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI. Zmiana względem wartości początkowych całkowitego wyniku kwestionariusza E-RS w ciągu 52 tyg.

Porównanie	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD [95%CI]; p	BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI MD [95% CI]; p
BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR	ETHOS	2126/2120	-0,63 [-0,89, -0,37]	-0,28 [-0,82; 0,26], p=ns
BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR	TRILOGY	687/680	-0,35 [-0,82; 0,12]	



## 6 Analiza bezpieczeństwa

Ocenę skuteczności BUD/FOR/GLI w porównaniu do BEK/FOR/GLI przeprowadzono w oparciu o 3 randomizowane badania kliniczne (ETHOS, KRONOS i TRILOGY). Wyniki badania ETHOS i KRONOS porównujące BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR metaanalizowano, a następnie przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera z wynikami badania TRILOGY porównującego BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR, przy założeniu równości BUD/FOR i BEK/FOR (wspólny komparator), jako leków tej samej klasy (dodatkowo, DDD wg WHO dla BUD i BEK wynosi tyle samo, tj. 0,8 mg dla aerozolu i proszku do inhalacji oraz 1,5 mg dla roztworu do inhalacji).

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkie punkty końcowe raportowane w badaniach, dla których możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego:

- zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- poważne zdarzenia niepożądane,
- poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu,
- poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością  $\geq 2\%$  w którejkolwiek z grup.

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na danych 4 280 pacjentów badania ETHOS, 953 pacjentów z badania KRONOS oraz 1367 pacjentów z badania TRILOGY. W ramach analizy bezpieczeństwa nie analizowano wyników w subpopulacjach chorych badania KRONOS przedstawionych w publikacjach Ichinose 2019, Ichinose 2019 oraz Wang 2020, ze względu na to, iż dotyczyły one w 100% populacji azjatyckiej.

Metaanalizy i porównania pośrednie przeprowadzono niezależnie od okresu obserwacji w poszczególnych badaniach (KRONOS - 24 tyg., ETHOS i TRILOGY - 52 tyg.).

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach poniżej.

### 6.1 Zdarzenia niepożądane

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami BUD/FOR/GLI i BEK/FOR/GLI w częstości występowania zdarzeń niepożądanych występujących w czasie leczenia, w tym zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, poważnych zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia oraz prowadzących do zgonu.

Kandydoza jamy ustnej oraz nadciśnienie tętnicze występowały rzadziej w grupie BUD/FOR/GLI w porównaniu do grupy BEK/FOR/GLI, jednak dla parametru odpowiednio RD oraz OR nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej (odpowiednio  $OR=0,30$  [95% CI: 0,09;

0,97],  $p < 0,05$ ,  $RD = -0,02$  [95% CI: -0,03; 0,0004],  $p = ns$  oraz  $OR = 0,59$  [95% CI: 0,28; 1,22],  $p = ns$ ,  $RD = -0,02$  [95% CI: -0,04; -0,001],  $p < 0,05$ ).

Tab. 40. Analiza bezpieczeństwa: BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI. Zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	Grupa	Liczba badań	n/N (%)	OR [95%CI] RD [95% CI]	BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI
					OR [95%CI], p RD [95% CI], p
ZN	BUD/FOR/GLI	ETHOS	1756/2783 (63,1)	1,06 [0,85; 1,32] <sup>#</sup>	1,15 [0,85; 1,56], p=ns 0,03 [-0,04; 0,10], p=ns
	BUD/FOR	KRONOS	1552/2450 (63,3)	0,01 [-0,04; 0,07] <sup>#</sup>	
	BEK/FOR/GLI	TRILOGY	368/687 (53,6)	0,92 [0,74; 1,13]	0,63 [0,30; 1,34], p=ns 0,00 [-0,05; 0,05], p=ns
	BEK/FOR		379/680 (55,7)	-0,02 [-0,07; 0,03]	
ZN związane z leczeniem	BUD/FOR/GLI	KRONOS	112/639 (17,5)	1,18 [0,81; 1,70]	0,63 [0,30; 1,34], p=ns 0,00 [-0,05; 0,05], p=ns
	BUD/FOR		48/314 (15,3)	0,02 [-0,03; 0,07]	
	BEK/FOR/GLI	TRILOGY	26/687 (3,8)	1,87 [0,97; 3,62]	0,63 [0,30; 1,34], p=ns 0,00 [-0,05; 0,05], p=ns
	BEK/FOR		14/680 (2,1)	0,02 [-0,001; 0,04]	
Poważne ZN	BUD/FOR/GLI	ETHOS	481/2783 (17,3)	0,98 [0,85; 1,13]	1,18 [0,86; 1,63], p=ns 0,03 [-0,02; 0,07], p=ns
	BUD/FOR	KRONOS	461/2450 (18,8)	-0,003 [-0,02; 0,02]	
	BEK/FOR/GLI	TRILOGY	106/687 (15,4)	0,83 [0,62; 1,10]	1,18 [0,86; 1,63], p=ns 0,03 [-0,02; 0,07], p=ns
	BEK/FOR		123/680 (18,1)	-0,03 [-0,07; 0,01]	
Poważne ZN związane z leczeniem	BUD/FOR/GLI	KRONOS	7/639 (1,1)	1,15 [0,29; 4,47]	0,39 [0,01; 12,64], p=ns 0,00 [-0,01; 0,01], p=ns
	BUD/FOR		3/314 (1,0)	0,001 [-0,01; 0,01]	
	BEK/FOR/GLI	TRILOGY	1/687 (0,1)	2,97 [0,12; 73,13]	0,39 [0,01; 12,64], p=ns 0,00 [-0,01; 0,01], p=ns
	BEK/FOR		0/680 (0,0)	0,001 [-0,003; 0,01]	
ZN prow. do przerw. leczenia	BUD/FOR/GLI	ETHOS	149/2783 (5,4)	0,89 [0,70; 1,12]	0,85 [0,50; 1,45], p=ns 0,00 [-0,04; 0,03], p=ns
	BUD/FOR	KRONOS	151/2450 (6,2)	-0,002 [-0,02; 0,02] <sup>#</sup>	
	BEK/FOR/GLI	TRILOGY	35/687 (5,1)	1,05 [0,65; 1,71]	0,85 [0,50; 1,45], p=ns 0,00 [-0,04; 0,03], p=ns
	BEK/FOR		33/680 (4,9)	0,002 [-0,02; 0,03]	
ZN prow. do zgonu	BUD/FOR/GLI	ETHOS	26/2783 (0,9)	0,75 [0,44; 1,28]	0,81 [0,33; 1,97], p=ns -0,001 [-0,02; 0,02], p=ns
	BUD/FOR	KRONOS	31/2450 (1,3)	-0,003 [-0,01; 0,003]	
	BEK/FOR/GLI	TRILOGY	15/687 (2,2)	0,93 [0,45; 1,89]	0,81 [0,33; 1,97], p=ns -0,001 [-0,02; 0,02], p=ns
	BEK/FOR		16/680 (2,4)	-0,002 [-0,02; 0,01]	
MACE*	BUD/FOR/GLI	ETHOS	33/2783 (1,2)	1,26 [0,75; 2,12]	1,09 [0,56; 2,12], p=ns

Punkt końcowy	Grupa	Liczba badań	n/N (%)	OR [95%CI] RD [95% CI]	BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI
					OR [95%CI], p RD [95% CI], p
	BUD/FOR	KRONOS	25/2450 (1,0)	0,003 [-0,003; 0,01]	0,003 [-0,02; 0,02], p=ns
	BEK/FOR/GLI BEK/FOR	TRILOGY	15/687 (2,2) 15/680 (2,2)	1,16 [0,76; 1,77] -0,0002 [-0,02; 0,02]	
Poważne zapalenie płuc**	BUD/FOR/GLI BUD/FOR	ETHOS KRONOS	72/2783 (2,6) 52/2450 (2,1)	1,33 [0,92; 1,91] 0,01 [-0,002; 0,01]	0,62 [0,23; 1,64], p=ns 0,00 [-0,01; 0,01], p=ns
	BEK/FOR/GLI BEK/FOR	TRILOGY	15/687 (2,2) 7/680 (1,0)	2,15 [0,87; 5,30] 0,01 [-0,002; 0,02]	
Zapalenie płuc	BUD/FOR/GLI BUD/FOR	ETHOS	98/2144 (4,6) 107/2136 (5,0)	0,91 [0,69; 1,20] -0,004 [-0,02; 0,01]	0,72 [0,36; 1,42], p=ns -0,01 [-0,04; 0,01], p=ns
	BEK/FOR/GLI BEK/FOR	TRILOGY	23/687 (3,3) 18/680 (2,6)	1,27 [0,68; 2,38] 0,01 [-0,01; 0,03]	
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	BUD/FOR/GLI BUD/FOR	ETHOS KRONOS	276/2783 (9,9) 260/2450 (10,6)	0,96 [0,80; 1,15] -0,004 [-0,02; 0,01]	0,94 [0,57; 1,55], p=ns -0,01 [-0,03; 0,02], p=ns
	BEK/FOR/GLI BEK/FOR	TRILOGY	39/687 (5,7) 38/680 (5,6)	1,02 [0,64; 1,61] 0,001 [-0,02; 0,03]	
POChP	BUD/FOR/GLI BUD/FOR	ETHOS KRONOS	220/2783 (7,9) 250/2450 (10,2)	0,83 [0,68; 1,00] -0,01 [-0,03; 0,01] <sup>#</sup>	1,00 [0,74; 1,35], p=ns 0,03 [-0,02; 0,08], p=ns
	BEK/FOR/GLI BEK/FOR	TRILOGY	214/687 (31,1) 240/680 (35,3)	0,83 [0,66; 1,04] -0,04 [-0,09; 0,01]	
Ból głowy	BUD/FOR/GLI BUD/FOR	ETHOS	57/2144 (2,7) 68/2136 (3,2)	0,83 [0,58; 1,19] -0,01 [-0,02; 0,005]	1,12 [0,49; 2,58], p=ns 0,00 [-0,02; 0,02], p=ns
	BEK/FOR/GLI BEK/FOR	TRILOGY	12/687 (1,7) 16/680 (2,4)	0,74 [0,35; 1,57] -0,01 [-0,02; 0,01]	
Kandydoza jamy ustnej	BUD/FOR/GLI BUD/FOR	ETHOS	65/2144 (3,0) 57/2136 (2,7)	1,14 [0,79; 1,64] 0,004 [-0,01; 0,01]	<b>0,3 [0,09; 0,97], p&lt;0,05</b> -0,02 [-0,03; 0,0004], p=ns
	BEK/FOR/GLI BEK/FOR	TRILOGY	15/687 (2,2) 4/680 (0,6)	3,77 [1,25; 11,42] 0,02 [0,004; 0,03]	

Punkt końcowy	Grupa	Liczba badań	n/N (%)	OR [95%CI] RD [95% CI]	BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI
					OR [95%CI], p RD [95% CI], p
Nadciśnienie tętnicze	BUD/FOR/GLI	ETHOS	72/2783 (2,6)	0,77 [0,56; 1,06]	0,59 [0,28; 1,22], p=ns -0,02 [-0,04; -0,001], p<0,05
	BUD/FOR	KRONOS	84/2450 (3,4)	-0,01 [-0,02; 0,002]	
	BEK/FOR/GLI	TRILOGY	21/687 (3,1)	1,31 [0,68; 2,53]	
	BEK/FOR		16/680 (2,4)	0,01 [-0,01; 0,02]	

ZN - zdarzenia niepożądane; MACEs - poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *major adverse cardiovascular events*); \* w badaniu ETHOS i KRONOS potwierdzone przez niezależny komitet ds. klinicznych punktów końcowych; \*\* w badaniu ETHOS potwierdzone przez niezależny komitet ds. klinicznych punktów końcowych; # wynik w modelu efektów losowych (ang. *random effect model*).

## 7 Dodatkowe dowody naukowe

Badanie TRIVERSYTI było randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem klinicznym przeprowadzonym w Chinach (578 pacjentów, 82% populacji całkowitej), Korei Południowej i Tajwanie, w którym oceniano stosowanie BEK/FOR/GLI MDI w porównaniu z BUD/FOR DPI u chorych z ciężką lub bardzo ciężką postacią POChP w okresie 24 tyg. W publikacji z badania przedstawiono osobno wyniki dla populacji całkowitej włączonej do badania oraz subpopulacji chińskiej.

Badanie KRONOS było randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem klinicznym przeprowadzonym w USA, Kanadzie, Japonii i Chinach (432 pacjentów, 22,7% populacji całkowitej), w którym oceniano stosowanie BEK/FOR/GLI MDI w porównaniu z FOR/GLI MDI, BUD/FOR MDI oraz BUD/FOR DPI u chorych z POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego w okresie 24 tyg. Poza publikacją główną z badania dostępna jest publikacja z wynikami w subpopulacji chińskiej - Wang 2020.

Mając na uwadze ograniczenia analizy głównej, takie jak przeprowadzenie porównania pośredniego przy założeniu równości BUD/FOR i BEK/FOR, jako wspólnego komparatora, heterogeniczność populacji pod względem rasy, różne okresy obserwacji, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowego porównania pośredniego BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI przez taki sam wspólny komparator BUD/FOR DPI w subpopulacji chińskiej w okresie 24 tyg. - porównanie to nie kwalifikowało się do analizy głównej ze względu na 100% populacji azjatyckiej.

W niniejszych analizach nie uwzględniono wyników badań ETHOS i TRILOGY, ponieważ populacja azjatycka w tych badaniach stanowiła odpowiednio 8% i 0%, nie prowadzono obserwacji z wykorzystaniem inhalatora DPI, a okres obserwacji wynosił 52 tyg.

Poniżej przedstawiono charakterystykę badań oraz pacjentów w badaniach KRONOS i TRIVERSYTI w subpopulacji chińskiej.

### 7.1 Charakterystyka dodatkowych dowodów naukowych

W ramach dodatkowych dowodów naukowych analizowano 1 badanie RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR DPI (KRONOS) oraz 1 badanie RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania BEK/FOR/GLI vs BUD/FOR DPI (TRIVERSYTI) w subpopulacji chińskiej, u chorych z POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego.

KRONOS i TRIVERSYTI to prospektywne, międzynarodowe, wieloośrodkowe randomizowane badania kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, jedynie w badaniu KRONOS w ramieniu BUD/FOR DPI badanie miało charakter otwarty.

W badaniu KRONOS chorych randomizowano do grup BUD/FOR/GLI (320/14,4/10 µg/2xd), GLI/FOR (14,4/10 µg/2xd), BUD/FOR MDI (320/10 µg/2xd) oraz BUD/FOR DPI (400/12 µg/2xd), przy czym w ramach dodatkowych dowodów naukowych analizowano jedynie ramiona umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego, tj. BUD/FOR/GLI (320/14,4/10 µg/2xd) oraz BUD/FOR DPI (400/12 µg/2xd). W badaniu TRIVERSYTI porównywano 2 grupy,

tj. BEK/FOR/GLI (100/10/6 µg/2xd) oraz BUD/FOR DPI (160/4,5 µg/4xd). W badaniach dopuszczone było stosowanie leków doraźnych (salbutamol).

Wspólny komparator BUD/FOR DPI w badaniu KRONOS podawany był w dawce 800/24 µg/d, natomiast w badaniu TRIVERSYTI - 640/18 µg/d.

Do badania KRONOS i TRIVERSYTI włączono łącznie odpowiednio 432 chorych (w tym 144 w grupie BUD/FOR/GLI i 72 w grupie BUD/FOR DPI) oraz 578 chorych (288 w grupie BEK/FOR/GLI i 290 w grupie BUD/FOR DPI).

Okres obserwacji w badaniach KRONOS i TRIVERSYTI wynosił 24 tyg.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w zmodyfikowanej populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *modified intention-to-treat*, mITT), określonej jako wszyscy pacjenci randomizowani, którzy otrzymali leczenie w ramach badania oraz dla których dostępne były dane między randomizacją a przerwaniem badania, natomiast ocenę bezpieczeństwa - w populacji wszystkich pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leków.

Charakterystykę badań włączonych do analizy oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 41. Charakterystyka badań klinicznych analizowanych w ramach dodatkowych dowodów naukowych - subpopulacja chińska, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup, N
<b>BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR DPI</b>							
KRONOS	prospektywne, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy 3 z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	42 ośrodki w Chinach	432	24 tygodnie	dorośli chorzy z POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego	<u>BUD/FOR/GLI (320/14,4/10 µg): 144</u> GLI/FOR (14,4/10 µg): 144 BUD/FOR (320/10 µg): 72 <u>BUD/FOR DPI (400/12 µg): 72</u> 2xd
<b>BEK/FOR/GLI vs BUD/FOR DPI</b>							
TRIVERSYTI	prospektywne, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy 3 z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	41 ośrodków w Chinach	578	24 tygodnie	dorośli chorzy z POChP o nasileniu ciężkim do bardzo ciężkiego	<u>BEK/FOR/GLI (100/10/6 µg): 288</u> <u>BUD/FOR DPI (160/4,5 µg): 290</u> 2 inhalacje 2xd

BEK - beklometazon; BUD - budezonid; DPI - inhalator proszkowy; FOR - formoterol; GLI - glikopironium; POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc.



Tab. 42. Charakterystyka badań klinicznych analizowanych w ramach dodatkowych dowodów naukowych - subpopulacja chińska, cz. 2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>Intention to treat</i> )	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
<b>BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR DPI</b>						
KRONOS	Tak	Opisane	Pearl - członek AstraZeneca	Zmodyfikowana*	H: superiority**	Tak
<b>BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR</b>						
TRIVERSYTI	Tak	Opisane	Chiesi Farmaceutici SpA.	Zmodyfikowana*	H: <i>superiority</i>	Tak

\* analiza skuteczności - populacja wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali leczenie w ramach badania oraz dla których dostępne były dane po randomizacji, przed przerwaniem badania, analiza bezpieczeństwa - populacja wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali leczenie; \*\* *non-inferiority* dla porównania BUD/FOR MDI vs BUD/FOR DPI, nie będącego przedmiotem niniejszej analizy.

Badanie TRIVERSYTI charakteryzowało się wysoką jakością (5 punktów w skali Jadad), natomiast badanie KRONOS było otwarte w grupie BUD/FOR DPI, co spowodowało obniżenie punktacji (3 punkty w skali Jadad).

Tab. 43. Ocena jakości badań analizowanych w ramach dodatkowych dowodów naukowych wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.<sup>15</sup>

Badanie	Randomizacja	Podwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
KRONOS	2*	0**	1	3	IIA
TRIVERSYTI	2	2	1	5	IIA

\*randomizacja stratyfikowana (odwracalność obturacji po salbutamolu - tak/nie, kraj, FEV<sub>1</sub> ≥50% lub <50% po podaniu leku rozszerzającego oskrzela); interaktywny system odpowiedzi internetowej;  
\*\*otwarte w przypadku ramienia BUD/FOR DPI; AOTMiT - Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Zgodnie z oceną Cochrane, metodyka badań włączonych do analizy dodatkowych dowodów naukowych charakteryzowała się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie wszystkich domen, z wyjątkiem domeny: „Zaślepienie badaczy i pacjentów” i „Zaślepienie oceny efektów” w badaniu KRONOS, ze względu na otwarty charakter badania w ramieniu BUD/FOR DPI.

Tab. 44. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach analizowanych w ramach dodatkowych dowodów naukowych.<sup>16</sup>

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletność wyników	Selektywne raportowanie	Inne czynniki
KRONOS	niskie Randomizacja stratyfikowana	niskie Interaktywny system odpowiedzi internetowej	wysokie Badanie otwarte w grupie BUD/FOR DPI	wysokie Badanie otwarte w grupie BUD/FOR DPI	niskie Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$	niskie Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych wymienionych w publikacji	nieznane Badanie finansowane przez producenta leku
TRIVERSY TI	niskie Randomizacja blokowa, stratyfikowana przeprowadzona centralnie	niskie Interaktywny system odpowiedzi	niskie Badanie podwójnie zaślepione (zaślepienie pacjentów, badaczy, personelu medycznego i sponsora), maskowane z użyciem odpowiednich placebo ze względu na podawanie leków w różnych inhalatorach (MDI i DPI)	niskie Badanie podwójnie zaślepione (zaślepienie pacjentów, badaczy, personelu medycznego i sponsora), maskowane z użyciem odpowiednich placebo ze względu na podawanie leków w różnych inhalatorach (MDI i DPI)	niskie Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$	niskie Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych wymienionych w publikacji	nieznane Badanie finansowane przez producenta leku

BUD - budezonid; DPI - inhalator proszkowy; FOR - formoterol; MDI - inhalator ciśnieniowy z dozownikiem.

Legenda patrz aneks 14.2.

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do badań włączonych do analizy w ramach dodatkowych dowodów naukowych.

Do badania KRONOS włączano pacjentów z POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego, podczas gdy do badania TRIVERSYTI kwalifikowali się wyłącznie pacjenci z POChP o nasileniu ciężkim do bardzo ciężkiego. Ponadto, w badaniu KRONOS nie było wymogu wystąpienia zaostrzenia POChP w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym, w odróżnieniu od badania TRIVERSYTI.

**Tab. 45. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniach analizowanych w ramach dodatkowych dowodów naukowych.**

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>KRONOS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek 40-80 lat;</li> <li>• obecni lub byli palacze (<math>\geq 10</math> paczko-lat);</li> <li>• chorzy z POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego (<math>FEV_1</math> 25%-&lt;80% po podaniu leku rozszerzającego oskrzela, współczynnik 0,88 zastosowany dla chińskiej populacji);</li> <li>• pacjenci objawowi: CAT <math>\geq 10</math>, pomimo otrzymywania <math>\geq 2</math> wziewnych leków podtrzymujących co najmniej 6 tygodni przed badaniem przesiewowym;</li> <li>• brak konieczności wystąpienia zaostrzenia w ciągu ostatniego roku.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualne rozpoznanie astmy lub choroby układu oddechowego innej niż POChP, która w opinii badacza mogłaby mieć wpływ na wyniki;</li> <li>• ostre pogorszenie POChP wymagające leczenia doustnymi kortykosteroidami lub antybiotykami &lt;6 tygodni przed badaniem przesiewowym, gdzie okres <i>washout</i> przed wizytą 1 wyniósłby &lt; 4 tyg.;</li> <li>• hospitalizacja z powodu POChP w ciągu <math>\leq 3</math> miesięcy przed badaniem przesiewowym, która uniemożliwiła wiarygodne oznaczenie <math>FEV_1</math> oraz przeprowadzenie spirometrii;</li> <li>• pacjenci wymagający użycia spacerera;</li> <li>• zmiana statusu palenia w ciągu <math>\leq 6</math> tygodni przed screeniowaniem;</li> <li>• konieczność długoterminowej terapii tlenem (&gt; 15 godz./d).</li> </ul>
<b>TRIVERSYTI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek <math>\geq 40</math> lat;</li> <li>• POChP <math>\geq 12</math> mies.;</li> <li>• obecni lub byli palacze (<math>\geq 10</math> paczko-lat);</li> <li>• <math>FEV_1</math> &lt; 50% wartości należnej po podaniu leku (stopień POChP ciężki do bardzo ciężkiego);</li> <li>• <math>\geq 1</math> zaostrzenie w ciągu ostatnich 12 mies.;</li> <li>• chorzy, którzy otrzymywali ICS i LABA, ICS i LAMA, LABA i LAMA, LAMA lub LABA (ale nie ICS, LABA i LAMA) przez <math>\geq 2</math> mies.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnoza astmy;</li> <li>• zaostrzenie POChP w ciągu <math>\leq 4</math> tyg. przed rozpoczęciem badania;</li> <li>• stosowanie tradycyjnej medycyny chińskiej w chorobach układu oddechowego.</li> </ul>

CAT - test oceniający przewlekłą obturacyjną chorobę płuc;  $FEV_1$  - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; ICS - kortykosteroidy wziewne; LABA - długo działający agonista receptora  $\beta$ ; LAMA - długo działający antagonistą receptora muskarynowego; POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc.

Do badań włączono pacjentów w średnim wieku 64-65 lat, w przeważającej większości mężczyzn (>94%) z POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego, trwającym 4-6 lat, wśród których <30% nadal paliło papierosy.

Pacjenci z POChP w stopniu umiarkowanym do ciężkiego (populacja wnioskowana) stanowili 91,2% i 63,7% w badaniu odpowiednio KRONOS i TRIVERSYTI.

Pacjenci nieskutecznie leczeni ICS i LABA lub LAMA i LABA (populacja wnioskowana) stanowili 56,9% i 76,9% w badaniu odpowiednio KRONOS i TRIVERSYTI.

W badaniu KRONOS ponad 60% pacjentów nie przebyła żadnego zaostrzenia POChP w ciągu 12 mies. przed badaniem przesiewowym, podczas gdy w badaniu TRIVERSYTI tego typu zdarzenie stanowiło kryterium włączenia do badania.

Proces randomizacji w badaniach był skuteczny i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych subpopulacji chińskiej włączonych do analizy dodatkowych dowodów naukowych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 46. Charakterystyka pacjentów w badaniach analizowanych w ramach dodatkowych dowodów naukowych - populacja chińska.**

Charakterystyka	KRONOS		TRIVERSYTI	
	BUD/FOR/GLI (N=144)	BUD/FOR (N=72)	BEK/FOR/GLI (N=286)	BUD/FOR (N=290)
Wiek, lata, średnia (SD)	63,8 (6,0)	65,3 (6,1)	65,3 (7,1)	65,3 (7,4)
Mężczyźni, n (%)	138 (95,8)	70 (97,2)	271 (94,8)	273 (94,1)
BMI, kg/m <sup>2</sup> , średnia (SD)	22,5 (3,4)	22,7 (3,0)	21,8 (3,4)	21,5 (3,4)
Czas trwania POChP, lata, średnia (SD)	4,7 (5,4)	3,9 (3,7)	6,3 (5,9)	5,8 (4,6)
<b>Palenie</b>				
Obecni palacze, n (%)	40 (27,8)	14 (19,4)	71 (24,8)	75 (25,9)
Byli palacze, n (%)	104 (72,2)	58 (80,6)	215 (75,2)	215 (74,1)
Paczkołata palenia, średnia (SD)/mediana (zakres)	35 (10-150)	38,5 (10-144)	39,0 (23,9)	40,8 (23,0)
<b>Zaostrzenia POChP w ciągu ostatnich 12 mies.</b>				
Zaostrzenia, średnia (SD)	0,6 (1,1)	0,7 (1,2)	bd	bd
Zaostrzenia, mediana (zakres)	0 (0-8)	0 (0-8)	1 (1-11)	1 (1-7)
0 umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń, n (%)	91 (63,2)	44 (61,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
1 umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie, n (%)	39 (27,1)	18 (25,0)	218 (76,2)	226 (77,9)
2 zaostrzenia, n (%)	bd	bd	41 (14,3)	43 (14,8)
≥2 umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń, n (%)	14 (9,7)	10 (13,9)	bd	bd
≥3 zaostrzenia, n (%)	bd	bd	27 (9,4)	21 (7,2)
<b>Liczba eozynofili w krwi, kom/mm<sup>3</sup>, mediana (zakres)</b>	90 (20-1290)	100 (35-1100)	bd	bd
<150 kom/mm <sup>3</sup> , n (%)	108 (75,0)	52 (72,2)	bd	bd
≥150 kom/mm <sup>3</sup> , n (%)	36 (25,0)	20 (27,8)	bd	bd
<b>FEV<sub>1</sub> po podaniu albuterolu/salbutamolu</b>				
FEV <sub>1</sub> , % przewidywanej wartości normalnej, średnia (SD)	47,9 (14,3)	48,3 (12,7)	34,1 (8,9)	33,5 (8,7)

Charakterystyka	KRONOS		TRIVERSYTI	
	BUD/FOR/GLI (N= 144)	BUD/FOR (N=7 2)	BEK/FOR/GLI (N= 286)	BUD/FOR (N= 290)
≥80%, łagodna POChP, n (%)	2 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
50 do <80%, umiarkowana POChP, n(%)	59 (41,0)	32 (44,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
30 do <50%, ciężka POChP, n (%)	73 (50,7)	33 (45,8)	183 (64,0)	184 (63,4)
<30%, bardzo ciężka POChP, n (%)	10 (6,9)	7 (9,7)	103 (36,0)	106 (36,6)
Zmiana FEV <sub>1</sub> przed i po podaniu leku, ml, średnia (SD)	197,6 (118,6)	234,4 (121,8)	bd	bd
Odwracalność obturacji po podaniu leku, n (%)	65 (45,1)	35 (48,6)	bd	bd
Odwracalność obturacji po podaniu leku, %, średnia (SD)	bd	bd	13,8 (13,2)	13,0 (12,7)
Stosowanie ICS w czasie badań przesiewowych, n (%)	137 (95,1)	67 (93,1)	bd	bd
Wynik CAT, średnia (SD)	15,7 (4,0)	16,6 (5,6)	16,6 (7,1)	17,3 (6,7)
Wynik BDI, średnia (SD)	6,4 (1,9)	6,8 (2,1)		
Wynik SGRQ, średnia (SD)	38,7 (15,3)	37,7 (17,0)	43,9 (17,3)	43,1 (16,7)
Stosowane wcześniej terapie, N				
- LAMA	5 (3,5)	1 (1,4)	73 (25,5)	60 (20,7)
MA i BA	2 (1,4)	4 (5,6)	2 (0,7)	9 (3,1)
- LAMA i LABA	1 (0,7)	2 (2,8)	2 (0,7)	9 (3,1)
- ICS i LABA	81 (56,3)	39 (54,2)	211 (73,8)	221 (76,2)
-ICS i LAMA	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
ICS, MA i BA	55 (38,2)	28 (38,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
-ICS, LAMA i LABA	52 (36,1)	26 (36,1)	0 (0,0)	0 (0,0)

BA - agonista receptora B; BDI - *Baseline Dyspnea Index*; CAT - test oceniający przewlekłą obturacyjną chorobę płuc; BMI - wskaźnik masy ciała; FEV<sub>1</sub> - natężona objętość wydechu pierwszosekundowa; ICS - kortykosteroidy wziewne; LABA - długo działający agonista receptora B; LAMA - długo działający antagonist receptoru muskarynowego; MA - antagonist receptoru muskarynowego; POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc; SD - odchylenie standardowe; SGRQ - *St. George's Respiratory Questionnaire*.

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych włączonych do analizy dodatkowych dowodów naukowych.

Tab. 47. Zestawienie punktów końcowych w badaniach analizowanych w ramach dodatkowych dowodów naukowych.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
KRONOS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiana porannej wartości „trough” FEV<sub>1</sub> przed podaniem dawki leku względem wartości początkowych w ciągu 12-24 tyg.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiana porannej wartości „trough” FEV<sub>1</sub> przed podaniem dawki leku względem wartości początkowych w ciągu 24 tyg.;</li> <li>pole pod krzywą FEV<sub>1</sub> od 0 do 4 godz. (FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-4</sub>) w ciągu 12-24 tyg.;</li> </ul>

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• maksymalna zmiana FEV<sub>1</sub> w ciągu 4 godz. po podaniu dawki względem wartości początkowej w ciągu 12-24 tyg.;</li> <li>• czas do rozpoczęcia działania 1. Dnia (pierwszy punkt czasowy, w którym zmiana FEV<sub>1</sub> względem wartości początkowej przekroczy 100 ml);</li> <li>• zmiana wyniku TDI w ciągu 12-24 tyg.;</li> <li>• zmiana wyniku SGRQ względem wartości początkowych w ciągu 12-24 tyg.;</li> <li>• zmiana dobowego zużycia leków doraźnych względem wartości początkowych w ciągu 24 tyg.;</li> <li>• czas do klinicznie istotnego pogorszenia (spadek wartości FEV<sub>1</sub> o <math>\geq</math> 100 ml, wzrost o <math>\geq</math> 4 pkt wyniku SGRQ, spadek wyniku TDI o <math>\leq</math> 1 pkt lub wystąpienie umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP związanego z leczeniem) w ciągu 24 tyg.;</li> <li>• częstość umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP;</li> <li>• czas do wystąpienia pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP;</li> <li>• zdarzenia niepożądane;</li> <li>• 12-odprowadzeniowe elektrokardiogramy (EKG);</li> <li>• kliniczne badania laboratoryjne;</li> <li>• pomiary parametrów życiowych.</li> </ul>
TRIVERSYTI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana względem wartości początkowej FEV<sub>1</sub> przed podaniem leku (rano) w 24 tyg.;</li> <li>• zmiana względem wartości początkowej FEV<sub>1</sub> 2 h po podaniu leku w 24 tyg.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana względem wartości początkowej FEV<sub>1</sub> przed podaniem leku (rano) na każdej wizycie oraz ogółem w ciągu 24 tyg.;</li> <li>• zmiana względem wartości początkowej FEV<sub>1</sub> 2 h po podaniu leku na każdej wizycie oraz ogółem w ciągu 24 tyg.;</li> <li>• odpowiedź FEV<sub>1</sub> (<math>\geq</math>100 ml wzrost w stosunku do wartości wyjściowych) w 24 tyg.;</li> <li>• zmiana względem wartości początkowej FVC, FEF<sub>25-75%</sub> oraz IC przed podaniem leku oraz FVC 2 godz. po podaniu leku na wszystkich wizytach i w ciągu 24 tyg.;</li> <li>• czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP;</li> <li>• częstość umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP;</li> <li>• zmiana wyniku SGRQ względem wartości początkowych w 12 i 24 tyg. oraz ogółem;</li> <li>• zmiana wyniku CAT względem wartości początkowych na wszystkich wizytach i ogółem;</li> <li>• odpowiedź SGRQ w 24 tyg.;</li> </ul>

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana względem wartości początkowych zużycia leków doraźnych w każdym okresie między wizytami i ogółem;</li> <li>bezpieczeństwo i tolerancja leku.</li> </ul>

AUC - pole powierzchni pod krzywą; CAT - test oceniający przewlekłą obturacyjną chorobę płuc; FEF<sub>25-75%</sub> - przepływ w środku natężonego wydechu pomiędzy 25 and 75% natężonej pojemności życiowej; FEV<sub>1</sub> - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; FVC - natężona pojemność życiowa; IC - pojemność wdechowa; POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc; SGRQ - *St. George's Respiratory Questionnaire*; TDI - *Transition Dyspnea Index*.

Przyczyny przerwania leczenia w badaniach włączonych do analizy oraz przyczyny przerwania badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 48. Przyczyny przerwania leczenia/badania w badaniach analizowanych w ramach dodatkowych dowodów naukowych.

Parametr	KRONOS		TRIVERSYTI	
	BUD/FOR/GLI	BUD/FOR DPI	BEK/FOR/GLI	BUD/FOR DPI
Liczba randomizowanych pacjentów, n	144	72	288	290
Pacjenci w analizie skuteczności, n	144	72	286	290
Pacjenci w analizie bezpieczeństwa, n	144	72	287	290
Pacjenci, którzy ukończyli leczenie, n	138	63	261	257
Pacjenci, którzy przegrali leczenie, n (%)	6 (4,2)	9 (12,5)	27 (9,4)	33 (11,4)
Przyczyny przerwania leczenia				
Zdarzenia niepożądane	4	4	7	3
Wycofanie zgody	2	2	9	16
Naruszenie protokołu	0	2	6	5
Utrata z obserwacji	0	0	1	0
Wystąpienie kryterium wykluczenia	0	1	0	0
Zgon	0	0	1	3
Zaostrzenie POChP	0	0	1	4
Inne	0	0	2	2

BUD - budezonid; DPI - inhalator proszkowy; FOR - formoterol; GLI - glikopironium; POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc.

Odsetki chorych przerywających leczenie/badanie w grupach BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI były porównywalne (OR=0,37 [95%CI: 0,11; 1,25], p=ns; RD=-0,06 [95%CI: -0,16; 0,04], p=ns).

Tab. 49. Chorzy, którzy przegrali leczenie/badanie w badaniach analizowanych w ramach dodatkowych dowodów naukowych.

Grupa	Liczba badań	n/N (%)	OR [95%CI] RD [95% CI]	BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI
				OR [95%CI], p RD [95% CI], p
BUD/FOR/ GLI BUD/FOR	KRONOS	6/144 (4,2) 9/72 (12,5)	0,30 [0,10; 0,89] -0,08 [-0,17; -0,0003]	0,37 [0,11; 1,25], p=ns -0,06 [-0,16; 0,04], p=ns



BEK/FOR/G LI BEK/FOR	TRIVERSYTI	27/288 (9,4) 33/290 (11,4)	0,81 [0,47; 1,38] -0,02 [-0,07; 0,03]	
----------------------------	------------	-------------------------------	--	--

## 7.2 Analiza skuteczności

Roczna częstość umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP była porównywalna w grupie BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI (RR=1,02 [95% CI: 0,56; 1,87], p=ns).

Tab. 50. Analiza skuteczności w populacji chińskiej: BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI. Roczna częstość umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP.

Porównanie	Liczba badań	RR [95%CI]; p	BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI HR [95% CI]; p
BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR	KRONOS	0,51 [0,25; 1,04]	1,02 [0,56; 1,87], p=ns
BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR	TRIVERSYTI	0,500 [0,357; 0,700]	

Wzrost (poprawa) względem wartości początkowych porannej wartości FEV<sub>1</sub> przed podaniem dawki<sup>5</sup> w ciągu 24 tyg. była porównywalna w grupach BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI (MD=5,00 [95% CI: -42,64; 52,64], p=ns).

Tab. 51. Analiza skuteczności w populacji chińskiej: BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI. Zmiana względem wartości początkowych porannej wartości FEV<sub>1</sub> przed podaniem dawki w ciągu 24 tyg.

Porównanie	Liczba badań	MD [95%CI]; p	BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI MD [95% CI]; p
BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR	KRONOS	81 [38, 124]	5,00 [-42,64; 52,64], p=ns
BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR	TRIVERSYTI	76 [56; 97]	

Wzrost (poprawa) względem wartości początkowych wartości FEV<sub>1</sub> <4 godz. po podaniu dawki<sup>6</sup> w ciągu 24 tyg. (12-24 tyg. w badaniu KRONOS) była porównywalna w grupach BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI (MD=-16,00 [95% CI: -74,96; 42,96], p=ns).

Tab. 52. Analiza skuteczności w populacji chińskiej: BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI. Zmiana względem wartości początkowych wartości FEV<sub>1</sub> <4 godz. po podaniu dawki w ciągu 24 tyg.

Porównanie	Liczba badań	MD [95%CI]; p	BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI MD [95% CI]; p
BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR	KRONOS	118 [64, 173]	-16,00 [-74,96; 42,96], p=ns

<sup>5</sup> W badaniu KRONOS: dotyczy wartości „trough” FEV<sub>1</sub>, tj. mierzonej bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki leku (przy najniższym stężeniu leku).

<sup>6</sup> W badaniu TRIVERSYTI: dotyczy wartości FEV<sub>1</sub> 2 godz. po podaniu dawki.

BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR	TRIVERSYTI	134 [112; 157]	
------------------------	------------	----------------	--

Redukcja średniego dobowego zużycia leków doraźnych względem wartości początkowych w ciągu 24 tyg. była porównywalna w grupie BUD/FOR/GLI w porównaniu do grupy BEK/FOR/GLI (MD= -0,34 [95% CI: -1,04; 0,36], p=ns).

Tab. 53. Analiza skuteczności w populacji chińskiej: BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI. Zmiana względem wartości początkowych średniego dobowego zużycia leków doraźnych w ciągu 24 tyg.

Porównanie	Liczba badań	MD [95%CI]; p	BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI MD [95% CI]; p
BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR	KRONOS	-0,49 [-1,18; 0,20]	-0,34 [-1,04; 0,36], p=ns
BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR	TRIVERSYTI	-0,15 [-0,23; -0,06]	

Redukcja (poprawa) wyniku kwestionariusza SGRQ, oceniającego jakość życia chorych z POChP, względem wartości początkowych w ciągu 24 tyg. (12-24 tyg. w badaniu KRONOS) była porównywalna w grupie BEK/FOR/GLI oraz BUD/FOR/GLI (MD=0,15 [95% CI: -3,46; 3,76], p=ns).

Tab. 54. Analiza skuteczności w populacji chińskiej: BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI. Zmiana względem wartości początkowych wyniku kwestionariusza SGRQ w ciągu 24 tyg.

Porównanie	Liczba badań	MD [95%CI]; p	BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI MD [95% CI]; p
BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR	KRONOS	-3,42 [-6,44; -0,39]	0,15 [-3,46; 3,76], p=ns
BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR	TRIVERSYTI	-3,57 [-5,53; -1,60]	

### 7.3 Analiza bezpieczeństwa

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości zdarzeń niepożądanych, dla których możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy grupami BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI przez wspólny komparator BUD/FOR DPI w subpopulacji pacjentów chińskiego pochodzenia (porównanie przez identyczny komparator było możliwe jedynie w takiej subpopulacji), w tym zdarzeń niepożądanych występujących w czasie leczenia, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, poważnych zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu. Zapalenie płuc także występowało z porównywalną częstością w grupach BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI - patrz tabela poniżej.

Tab. 55. Analiza bezpieczeństwa w populacji chińskiej: BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI. Zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	Grupa	Liczba badań	n/N (%)	OR [95%CI] RD [95% CI]	BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI
					OR [95%CI], p RD [95% CI], p
ZN	BUD/FOR/GLI BUD/FOR	KRONOS	82/144 (56,9) 44/72 (61,1)	0,84 [0,47; 1,50] -0,04 [-0,18; 0,10]	1,14 [0,58; 2,22], p=ns 0,03 [-0,13; 0,19], p=ns
	BEK/FOR/GLI BEK/FOR	TRIVERSYTI	173/287 (60,3) 195/290 (67,2)	0,74 [0,53; 1,04] -0,07 [-0,15; 0,01]	
ZN związane z leczeniem	BUD/FOR/GLI BUD/FOR	KRONOS	31/144 (21,5) 19/72 (26,4)	0,77 [0,40; 1,48] -0,05 [-0,17; 0,07]	1,35 [0,45; 4,08], p=ns -0,03 [-0,15; 0,09], p=ns
	BEK/FOR/GLI BEK/FOR	TRIVERSYTI	8/287 (2,8) 14/290 (4,8)	0,57 [0,23; 1,37] -0,02 [-0,05; 0,01]	
Poważne ZN	BUD/FOR/GLI BUD/FOR	KRONOS	12/144 (8,3) 11/72 (15,3)	0,50 [0,21; 1,21] -0,07 [-0,16; 0,03]	0,88 [0,32; 2,39], p=ns -0,01 [-0,12; 0,1], p=ns
	BEK/FOR/GLI BEK/FOR	TRIVERSYTI	30/287 (10,5) 49/290 (16,9)	0,57 [0,35; 0,93] -0,06 [-0,12; -0,01]	
Poważne ZN związane z leczeniem	BUD/FOR/GLI BUD/FOR	KRONOS	5/144 (3,5) 4/72 (5,6)	0,61 [0,16; 2,35] -0,02 [-0,08; 0,04]	0,20 [0,01; 6,56], p=ns -0,02 [-0,08; 0,04], p=ns
	BEK/FOR/GLI BEK/FOR	TRIVERSYTI	1/287 (0,3) 0/290 (0,0)	3,04 [0,12; 74,98] 0,003 [-0,01; 0,01]	
ZN prow. do przerw. leczenia	BUD/FOR/GLI BUD/FOR	KRONOS	4/144 (2,8) 4/72 (5,6)	0,49 [0,12; 2,00] -0,03 [-0,09; 0,03]	0,61 [0,11; 3,34], p=ns -0,02 [-0,09; 0,05], p=ns
	BEK/FOR/GLI BEK/FOR	TRIVERSYTI	8/287 (2,8) 10/290 (3,4)	0,80 [0,31; 2,06] -0,01 [-0,03; 0,02]	
ZN prow. do zgonu	BUD/FOR/GLI BUD/FOR	KRONOS	0/144 (0,0) 1/72 (1,4)	0,16 [0,01; 4,10] -0,01 [-0,05; 0,02]	0,48 [0,01; 21,91], p=ns 0,00 [-0,04; 0,04], p=ns
	BEK/FOR/GLI BEK/FOR	TRIVERSYTI	1/287 (0,3) 3/290 (1,0)	0,33 [0,03; 3,23] -0,01 [-0,02; 0,01]	
Zapalenie płuc*	BUD/FOR/GLI	KRONOS	3/144 (2,1)	1,51 [0,15; 14,78]	2,65 [0,20; 35,73], p=ns

Punkt końcowy	Grupa	Liczba badań	n/N (%)	OR [95%CI] RD [95% CI]	BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI
					OR [95%CI], p RD [95% CI], p
	BUD/FOR		1/72 (1,4)	0,01 [-0,03; 0,04]	0,02 [-0,02; 0,06], p=ns
	BEK/FOR/GLI BEK/FOR	TRIVERSYTI	4/287 (1,4) 7/290 (2,4)	0,57 [0,17; 1,97] -0,01 [-0,03; 0,01]	
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	BUD/FOR/GLI BUD/FOR	KRONOS	7/144 (4,9) 4/72 (5,6)	0,87 [0,25; 3,07] -0,01 [-0,07; 0,06]	0,92 [0,22; 3,86], p=ns -0,01 [-0,08; 0,07], p=ns
	BEK/FOR/GLI BEK/FOR	TRIVERSYTI	16/287 (5,6) 17/290 (5,9)	0,95 [0,47; 1,92] -0,003 [-0,04; 0,04]	
POChP	BUD/FOR/GLI BUD/FOR	KRONOS	4/144 (2,8) 8/72 (11,1)	0,23 [0,07; 0,79] -0,08 [-0,16; -0,01]	0,52 [0,15; 1,87], p=ns 0,07 [-0,03; 0,17], p=ns
	BEK/FOR/GLI BEK/FOR	TRIVERSYTI	49/287 (17,1) 93/290 (32,1)	0,44 [0,29; 0,65] -0,15 [-0,22; -0,08]	
URTI	BUD/FOR/GLI BUD/FOR	KRONOS	35/144 (24,3) 13/72 (18,1)	1,46 [0,72; 2,97] 0,06 [-0,05; 0,18]	1,13 [0,49; 2,59], p=ns 0,02 [-0,10; 0,14], p=ns
	BEK/FOR/GLI BEK/FOR	TRIVERSYTI	55/287 (19,2) 45/290 (15,5)	1,29 [0,84; 1,99] 0,04 [-0,03; 0,10]	
Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej	BUD/FOR/GLI BUD/FOR	KRONOS	2/144 (1,4) 3/72 (4,2)	0,32 [0,05; 1,98] -0,03 [-0,08; 0,02]	0,97 [0,05; 19,02], p=ns -0,02 [-0,07; 0,03], p=ns
	BEK/FOR/GLI BEK/FOR	TRIVERSYTI	1/287 (0,3) 3/290 (1,0)	0,33 [0,03; 3,23] -0,01 [-0,02; 0,01]	

\* w badaniu KRONOS potwierdzone przez niezależny komitet ds. klinicznych punktów końcowych.

ZN - zdarzenia niepożądane; MACEs - poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe; POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc; URTI - zakażenia górnych dróg oddechowych.

## 8 Analiza efektywności praktycznej

W celu odnalezienia badań dotyczących efektywności praktycznej połączenia budezonidu z glikopironium i formoterolem w 1 inhalatorze w leczeniu chorych z POChP przeszukiwano bazy PubMed (MEDLINE), EMBASE i *the Cochrane Library* z datą odcięcia 18 sierpnia 2022 r.

Nie zidentyfikowano żadnej publikacji, które można by było ocenić pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia. Diagram wg QUOROM<sup>18</sup>/PRISMA<sup>19</sup>, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań przedstawiono w rozdz. 4.2.

Listę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono w aneksie 14.4.

Listę publikacji wykluczonych z przeglądu przedstawiono w aneksie 14.7.

Nie odnaleziono badań efektywności praktycznej spełniających predefiniowane kryteria włączenia. W wyniku wyszukiwania dodatkowych dowodów naukowych nie zidentyfikowano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oceniających stosowanie połączenia budezonidu, formoterolu i glikopironium w 1 inhalatorze w leczeniu POChP.

## 9 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W kolejnych rozdziałach przedstawiono aktualne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania połączenia budezonidu, glikopironium i formoterolu w 1 inhalatorze skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, których poszukiwano na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration*, FDA) oraz *WHO Uppsala Monitoring Centre* – dostęp 01.09.2022 r.

### 9.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania połączenia budezonidu, formoterolu i glikopironium - dostęp: 01.09.2022 r.

### 9.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków, w tym *EMA European Database of ADR*, nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla połączenia budezonidu, formoterolu i glikopironium - dostęp 01.09.2022 r.

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących Trixeo Aerosphere® odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance 2022) prowadzonej przez EMA - dostęp 01.09.2022 r.

Tab. 56. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących Trixeo Aerosphere®.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby:			Łącznie
	wykonujące zawody medyczne	niewykonujące zawodów medycznych	nieprzypisane do żadnej z grup	
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	0	0	0	0
Zaburzenia serca	1	2	0	3
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	0	0	0	0
Zaburzenia ucha i błędnika	0	0	0	0
Zaburzenia endokrynologiczne	1	0	0	1

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby:			Łącznie
	wykonujące zawody medyczne	niewykonujące zawodów medycznych	nieprzypisane do żadnej z grup	
Zaburzenia oka	0	0	0	0
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	7	0	0	7
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	21	3	0	24
Zaburzenia wątroby	0	0	0	0
Zaburzenia układu immunologicznego	0	0	0	0
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	3	2	0	5
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	9	3	0	12
Nieprawidłowe wyniki badań	13	1	0	14
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	0	0	0	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1	1	0	2
Choroby nowotworowe	0	0	0	0
Zaburzenia układu nerwowego	8	1	0	9
Ciąża, stan połogowy i okołoporodowy	0	0	0	0
Problemy związane z produktem	9	4	0	13
Zaburzenia psychiczne	2	0	0	2
Zaburzenia nerek i układu moczowego	2	0	0	2
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	0	0	0	0
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	28	10	0	38
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	4	0	0	4
Okoliczności społeczne	0	0	0	0
Procedury chirurgiczne i medyczne	1	0	0	1
Zaburzenia naczyniowe	2	0	0	2
<b>Łącznie</b>	<b>62</b>	<b>15</b>	<b>0</b>	<b>77</b>

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 01.09.2022 r.

### 9.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Na stronie internetowej Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (*U.S. Food and Drug Administration, FDA*) nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania połączenia budezonidu, formoterolu i glikopironium - dostęp: 01.09.2022 r.

### 9.4 WHO Uppsala Monitoring Center (VigiAccess)

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących połączenie budezonidu, formoterolu i glikopironium w 1 inhalatorze

odnalezione w bazie *VigiAccess*<sup>™</sup> prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center* (WHO-UMC)<sup>20</sup> - dostęp: 01.09.2022 r.

Tab. 57. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących Breztri Aerosphere.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	4
Zaburzenia serca	41
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	1
Zaburzenia ucha i błędnika	10
Zaburzenia endokrynologiczne	3
Zaburzenia oka	73
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	96
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	425
Zaburzenia układu immunologicznego	26
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	152
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	576
Nieprawidłowe wyniki badań	133
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	26
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	70
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	31
Zaburzenia układu nerwowego	129
Problemy związane z produktem	483
Zaburzenia psychiczne	74
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	26
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	3
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	600
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	37
Sytuacje społeczne	23
Procedury chirurgiczne i medyczne	6
Zaburzenia naczyniowe	23
<b>Łączna liczba zgłoszeń</b>	<b>1 102</b>

Źródło: WHO Uppsala Monitoring Center; dostęp 01.09.2022 r.



## 10 Ograniczenia

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania połączenia w 1 inhalatorze BUD/FOR/GLI w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z POChP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem ICS i LABA lub LABA i LAMA w porównaniu do BUD, FOR i GLI (dowolne połączenie<sup>2</sup>), BUD, FOR i TIO (dowolne połączenie<sup>2</sup>) oraz BEK, FOR i GLI (dowolne połączenie<sup>2</sup>).

W wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa nie odnaleziono żadnych badań umożliwiających bezpośrednie lub pośrednie porównanie BUD/FOR/GLI (1 inhalator) z BUD, FOR i GLI (dowolne połączenie<sup>2</sup>) oraz BUD, FOR i TIO (dowolne połączenie<sup>2</sup>). Nie odnaleziono również badań bezpośrednio porównujących BUD/FOR/GLI (1 inhalator) z BEK, FOR i GLI (dowolne połączenie<sup>2</sup>), natomiast zidentyfikowano 2 badania RCT bezpośrednio porównujące BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR (ETHOS i KRONOS) oraz 1 badanie RCT bezpośrednio porównujące BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR (TRILOGY), umożliwiające porównanie pośrednie BUD/FOR/GLI z BEK/FOR/GLI, przy założeniu równości BUD/FOR i BEK/FOR (wspólny komparator), jako leków tej samej klasy (dodatkowo, DDD wg WHO dla BUD i BEK wynosi tyle samo, tj. 0,8 mg dla aerozolu i proszku do inhalacji oraz 1,5 mg dla roztworu do inhalacji).

Ponadto, w celu wsparcia wniosków z analizy głównej, gdzie porównanie pośrednie przeprowadzono przy założeniu równości BUD/FOR i BEK/FOR, jako wspólnego komparatora, odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne TRIVERSYTI oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania BEK/FOR/GLI vs BUD/FOR, które wyłączono z analizy głównej ze względu na 100% populacji azjatyckiej (w publikacji osobno przedstawiono wyniki dla subpopulacji chińskiej), a które włączono do dodatkowych dowodów naukowych ze względu na możliwość porównania pośredniego poprzez ten sam wspólny komparator BUD/FOR DPI (przy czym należy zaznaczyć, że BUD/FOR DPI w badaniu KRONOS podawany był w dawce 800/24 µg/d, natomiast w badaniu TRIVERSYTI - 640/18 µg/d), który również występuje w badaniu KRONOS i dla którego również opublikowano wyniki dla subpopulacji chińskiej (Wang 2020). Mając na uwadze różnice w charakterystyce populacji chorych włączonych do badania TRILOGY i TRIVERSYTI (odpowiednio 100% rasy białej i 100% rasy azjatyckiej), brak wspólnego komparatora (odpowiednio BEK/FOR MDI i BUD/FOR DPI), różne okresy obserwacji (odpowiednio 52 tyg. i 24 tyg.) zdecydowano nie metaanalizować wyników badań TRILOGY i TRIVERSYTI.

Dodatkowo, odnaleziono 5 opracowań wtórnych, w których przeprowadzono porównanie BUD/FOR/GLI z BEK/FOR/GLI oraz BUD/FOR/GLI z BUD/FOR+TIO za pomocą metaanalizy sieciowej. W 2 opracowaniach nie uwzględniono wyników badania ETHOS (wyszukiwania przeprowadzono w 2019 r., a wyniki badania ETHOS opublikowano w 2020 r.). Ponadto, 3 opracowania wtórne włączone do analizy klinicznej charakteryzowały się krytycznie niską jakością wg skali AMSTAR 2, 1 opracowanie wtórne - niską, natomiast 1 opracowanie wtórne - umiarkowaną. Najczęściej występujące wady krytyczne to nieprzedstawienie listy badań wykluczonych z przeglądu oraz brak przeprowadzenia odpowiedniego badania dotyczącego błędów publikacji. Ponadto, autorzy wszystkich przeglądów nie wyjaśnili kryteriów wyboru typów badań klinicznych oraz nie opisali źródeł finansowania badań włączonych do przeglądu. W związku z powyższymi wynikami przeprowadzonych metaanaliz sieciowych należy interpretować bardzo ostrożnie.

Wnioskowana populacja nie jest w pełni zgodna z populacją chorych włączonych do badań klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie, ponieważ w badaniach uwzględniono nie tylko chorych z POChP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, ale również z łagodną POChP (3 pacjentów w badaniu ETHOS i 3 pacjentów w badaniu KRONOS) oraz bardzo ciężką POChP (odpowiednio 10,5%, 8,2%, 22,7% oraz 36,3% w badaniu ETHOS, KRONOS, TRILOGY i TRIVERSYTI). Ponadto, pacjenci przed włączeniem do badania byli nieskutecznie leczeni nie tylko połączeniem ICS i LABA lub LABA i LAMA, ale również stosowali wyłącznie monoterapię (ISC, LAMA, LABA), połączenie ICS i LAMA, terapię trójlekową ICS, LAMA i LABA (odpowiednio 39% i 29% pacjentów w badaniu ETHOS i KRONOS), leki krótkodziałające (SAMA, SABA) w monoterapii lub w połączeniu z LAMA i/lub LABA i/lub ICS, regularnie lub jedynie w razie potrzeby, a nawet włączono kilkoro pacjentów, którzy nie stosowali wcześniej żadnego leczenia (7 pacjentów w badaniu ETHOS i 4 pacjentów w badaniu KRONOS). Pacjenci z POChP w stopniu umiarkowanym do ciężkiego (populacja wnioskowana) stanowili 89,4%, 91,5% i 77,3% w badaniu odpowiednio ETHOS, KRONOS i TRILOGY, natomiast pacjenci nieskutecznie leczeni ICS i LABA lub LAMA i LABA (populacja wnioskowana) stanowili 45,8%, 56,0% i 72,6% w badaniu odpowiednio ETHOS, KRONOS i TRILOGY.

Proces randomizacji w poszczególnych badaniach był skuteczny, jednak obserwowano różnice w charakterystyce populacji chorych między badaniami. Do badania ETHOS i KRONOS włączono chorych z POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego, podczas gdy do badań TRILOGY i TRIVERSYTI kwalifikowali się wyłącznie pacjenci z POChP o nasileniu ciężkim do bardzo ciężkiego. Odsetek chorych z POChP o nasileniu umiarkowanym ( $FEV_{1\geq 50\%}$  i  $< 80\%$  wartości należnej) w badaniach ETHOS i KRONOS wynosił odpowiednio 29% i 49% (w tym kilkoro pacjentów z łagodną POChP,  $FEV_{1\geq 80\%}$ ), natomiast w badaniach TRILOGY i TRIVERSYTI w ogóle nie włączano pacjentów z łagodną i umiarkowaną POChP. W badaniu KRONOS 45% populacji stanowili Azjaci (w ramach dodatkowych dowodów naukowych analizowano wyniki w subpopulacji chińskiej wg publikacji Wang 2020), podczas gdy w badaniu ETHOS odsetek ten wynosił niespełna 8%. Z kolei w badaniu TRILOGY wszyscy chorzy byli rasy białej, natomiast w badaniu TRIVERSYTI - całość populacji stanowili Azjaci. W badaniu KRONOS ponad 70% pacjentów nie przebyła żadnego zaostrzenia POChP w ciągu 12 mies. przed badaniem przesiewowym, podczas gdy w pozostałych badaniach tego typu zdarzenie stanowiło kryterium włączenia do badania.

W badaniu ETHOS i TRILOGY okres obserwacji wynosił 52 tyg. (dla niektórych punktów końcowych opublikowano również wyniki po odpowiednio 24 i 26 tyg.), natomiast badanie KRONOS i TRIVERSYTI trwało 24 tyg. W badaniu KRONOS dodatkowo rozszerzono okres obserwacji do 52 tyg., ale tylko w populacji azjatyckiej, w związku z czym wyników przedłużonych obserwacji nie uwzględniono w niniejszym przeglądzie.

Włączone do analizy badania to międzynarodowe, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, charakteryzujące się wysoką jakością (5 punktów w skali Jadad). Zgodnie z oceną Cochrane, metodyka badań włączonych do analizy charakteryzowała się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie wszystkich domen, z wyjątkiem domeny: „Zaślepienie oceny efektów” oraz „Selektywne raportowanie” w badaniu ETHOS, w zakresie których ryzyko błędu systematycznego jest nieznanne. W badaniu ETHOS opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych wymienionych w publikacji, ale nie założonych w badaniu - zgodnie z protokołem w badaniu były jeszcze dodatkowe punkty końcowe. Ponadto podano, że w analizie okresowej niezależny komitet analizował odślepienie wyniki skuteczności.

Zgodnie z oceną Cochrane, metodyka badań włączonych do analizy dodatkowych dowodów naukowych charakteryzowała się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie wszystkich domen, z wyjątkiem domeny: „Zaślepienie badaczy i pacjentów” i „Zaślepienie oceny efektów” w badaniu KRONOS, ze względu na otwarty charakter badania w ramieniu BUD/FOR DPI, co spowodowało również obniżenie punktacji w skali Jadad do 3 pkt.

Wszystkie badania włączone do przeglądu były finansowane przez firmy farmaceutyczne produkujące leki, w związku z czym ryzyko błędu w domenie „Inne czynniki” jest nieznane w przypadku wszystkich ocenianych badań.

We wszystkich badaniach ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji chorych randomizowanych, którzy otrzymali leczenie w ramach badania oraz dla których dostępne były dane po randomizacji, przed przerwaniem badania (mITT, ang. *modified intention-to-treat*), natomiast ocenę bezpieczeństwa - w populacji wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (ang. *safety population*).

Obserwowano różnice w liczebności populacji chorych. W badaniu ETHOS do każdego z ramion stanowiących przedmiot niniejszej analizy włączono ponad 2 tys. chorych, w badaniu KRONOS - 639 i 314 odpowiednio w grupie interwencji i komparatora, w badaniu TRILOGY - 687 i 680. W ramach dodatkowych dowodów naukowych analizowano 144 i 72 chorych w badaniu KRONOS oraz 286 i 290 chorych w badaniu TRIVERSYTI.

Mając na uwadze opisane powyżej różnice między badaniami ETHOS i KRONOS, uwzględnienie w metaanalizach wyników obu badań łącznie spowodowało wzrost heterogeniczności. W przypadku, gdy heterogeniczność osiągnęła wartość mieszczącą się w zakresie 51%-75%, uzasadnione było wykorzystanie modelu efektów losowych.

**Włączone do niniejszej analizy badania należy uznać za wiarygodne i wolne od istotnych ograniczeń. Zidentyfikowanym ograniczeniem całej analizy klinicznej jest brak dowodów naukowych bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z komparatorami w analizowanej populacji chorych, a przeprowadzone porównania pośrednie BUD/FOR/GLI z BEK/FOR/GLI (zwłaszcza ze względu na opisane różnice między badaniami, założenie wspólnego komparatora) oraz wyniki opublikowanych metaanaliz sieciowych (dla BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI oraz BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR+TIO) należy interpretować bardzo ostrożnie.**

W niniejszym przeglądzie raportowano wszystkie punkty końcowe, dla których możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego. Niestety, różne definicje poszczególnych punktów końcowych lub różny sposób ich raportowania w badaniach sprawił, że wielu porównań nie dało się przeprowadzić, zwłaszcza w analizie skuteczności.

W przypadku analizy efektywności praktycznej, nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, tj. oceniających stosowanie połączenia budezonidu, glikopironium i formoterolu w 1 inhalatorze u chorych z POChP w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Brak niezależnych badań obserwacyjnych na tym etapie jest naturalną konsekwencją oczekiwania na upowszechnienie terapii po rejestracji leku w danym wskazaniu.

## 11 Dyskusja

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania połączenia w 1 inhalatorze BUD/FOR/GLI w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z POChP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem ICS i LABA lub LABA i LAMA w porównaniu do BUD, FOR i GLI (dowolne połączenie<sup>2</sup>), BUD, FOR i TIO (dowolne połączenie<sup>2</sup>) oraz BEK, FOR i GLI (dowolne połączenie<sup>2</sup>).

W ramach analizy efektywności klinicznej włączono badania uzyskane w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination*. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Jakość randomizowanych badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad i Cochrane, natomiast opracowań wtórnych - za pomocą skali AMSTAR 2.

Do 18 sierpnia 2022 r. odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne oceniające stosowanie BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR (ETHOS i KRONOS) oraz 1 badanie RCT porównujące BEK/FOR/GLI z BEK/FOR (TRILOGY) w populacji dorosłych chorych z POChP, umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego przy założeniu równości BUD/FOR i BEK/FOR (wspólny komparator), jako substancji czynnych będących lekami tej samej klasy (dodatkowo, DDD wg WHO dla BUD i BEK wynosi tyle samo, tj. 0,8 mg dla aerozolu i proszku do inhalacji oraz 1,5 mg dla roztworu do inhalacji).

Dodatkowo, w celu wsparcia wniosków z analizy głównej, gdzie porównanie pośrednie przeprowadzono przy założeniu równości BUD/FOR i BEK/FOR, jako wspólnego komparatora, odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne TRIVERSYTI oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania BEK/FOR/GLI vs BUD/FOR, które wyłączono z analizy głównej ze względu na 100% populacji azjatyckiej (w publikacji osobno przedstawiono wyniki dla subpopulacji chińskiej), a które włączono do dodatkowych dowodów naukowych ze względu na możliwość porównania pośredniego poprzez ten sam wspólny komparator BUD/FOR DPI (przy czym należy zaznaczyć, że BUD/FOR DPI w badaniu KRONOS podawany był w dawce 800/24 µg/d, natomiast w badaniu TRIVERSYTI - 640/18 µg/d), który również występuje w badaniu KRONOS i dla którego również opublikowano wyniki dla subpopulacji chińskiej (Wang 2020).

Wnioskowana populacja nie jest w pełni zgodna z populacją chorych włączonych do badań klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie, ponieważ w badaniach uwzględniono również chorych z łagodną i bardzo ciężką postacią choroby, a stosowane wcześniej leczenie obejmowało nie tylko ICS i LABA oraz LABA i LAMA.

Włączone do przeglądu badania charakteryzowały się wysoką jakością (5 punktów w skali Jadad) oraz niskim ryzykiem błędu systematycznego zgodnie z oceną jakości randomizowanych badań klinicznych wg Cochrane. Jedynie w badaniu ETHOS opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych wymienionych w publikacji, ale nie założonych w badaniu (zgodnie z protokołem w badaniu były jeszcze dodatkowe punkty końcowe) oraz podano, że w analizie okresowej niezależny komitet analizował odślepione wyniki skuteczności, w związku z czym ryzyko błędu systematycznego jest nieznane. W przypadku analizy dodatkowych dowodów naukowych istotne ograniczenie stanowił otwarty charakter badania KRONOS w ramieniu BUD/FOR DPI. Wszystkie badania włączone do przeglądu były finansowane przez firmy farmaceutyczne produkujące leki, w związku z czym ryzyko błędu w domenie „Inne czynniki” jest nieznane w przypadku wszystkich ocenianych badań.

W niniejszym przeglądzie raportowano wszystkie punkty końcowe, dla których możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego, z czego częstość występowania zaostrzeń wydaje się najlepiej odzwierciedlać skuteczność analizowanych terapii. Był to też pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu ETHOS.

We wszystkich badaniach ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji chorych randomizowanych, którzy otrzymali leczenie w ramach badania oraz dla których dostępne były dane po randomizacji, przed przerwaniem badania (mITT, ang. *modified intention-to-treat*), natomiast ocenę bezpieczeństwa - w populacji wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (ang. *safety population*).

Analiza skuteczności wykazała brak istotnych statystycznie różnic w grupach BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych, dla których możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego:

- roczna częstość umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP;
- czas do wystąpienia pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP;
- odsetek pacjentów, u których wystąpiło umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie POChP w ciągu 52 tyg.;
- wzrost (poprawa) względem wartości początkowych porannej wartości FEV<sub>1</sub> przed podaniem dawki w ciągu 24/26 tyg. i po 52 tyg. (wzrost wyniku oznacza poprawę);
- wzrost (poprawa) względem wartości początkowych wartości FEV<sub>1</sub> <4 godz. po podaniu dawki w ciągu 24/26 tyg. (wzrost wyniku oznacza poprawę);
- redukcja średniego dobowego zużycia leków doraźnych względem wartości początkowych w ciągu 24/26 tyg. i po 52 tyg.;
- odsetek dni bez użycia leków doraźnych w ciągu 24/26 tyg. i po 52 tyg.;
- redukcja (poprawa) względem wartości początkowych wyniku kwestionariusza SGRQ, oceniającego jakość życia u chorych z POChP w 52 tyg.;
- odsetek chorych, u których wystąpił spadek (poprawa) wyniku kwestionariusza SGRQ o  $\geq 4$  punkty w 24/26 tyg. oraz w 52 tyg. badania;
- wzrost (poprawa) wyniku kwestionariusza TDI, oceniającego zmianę stopnia nasilenia duszności, w ciągu 24/26 tyg. i 52 tyg.;
- odsetek chorych, u których wystąpił wzrost (poprawa) wyniku kwestionariusza TDI o  $\geq 1$  w 24/26 tyg. i 52 tyg.;
- redukcja (poprawa) całkowitego wyniku kwestionariusza E-RS, oceniającego objawy oddechowe, względem wartości początkowych w ciągu 24/26 tyg. i 52 tyg.

Analiza bezpieczeństwa wykazała brak istotnych statystycznie różnic w grupach BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych, dla których możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego, w tym:

- zdarzeń niepożądanych występujących w czasie leczenia,
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem,
- poważnych zdarzeń niepożądanych,

- poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem,
- zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia,
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu,
- poszczególnych zdarzeń niepożądanych występujących z częstością  $\geq 2\%$  w którejkolwiek z grup.

Zapalenie płuc oraz poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe również występowały z porównywalną częstością w grupach BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI.

Kandydoza jamy ustnej oraz nadciśnienie tętnicze występowały rzadziej w grupie BUD/FOR/GLI w porównaniu do grupy BEK/FOR/GLI, jednak dla parametru odpowiednio RD oraz OR nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej.

Powyższe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa BUD/FOR/GLI i BEK/FOR/GLI potwierdzają wyniki opracowań wtórnych włączonych do niniejszego przeglądu oraz analiza dodatkowych dowodów naukowych, w ramach których przeprowadzono porównanie pośrednie leków w subpopulacji chińskiej.

W badaniu KRONOS ponad 70% pacjentów nie przebyła żadnego zaostrzenia POChP w ciągu 12 mies. przed badaniem przesiewowym, podczas gdy w pozostałych badaniach tego typu zdarzenie stanowiło kryterium włączenia do badania. Wyniki analizy *post hoc* w badaniu KRONOS (Martinez 2021) wskazują, że terapia BUD/FOR/GLI była jeszcze bardziej skuteczna w porównaniu do BUD/FOR w subpopulacji chorych, u których wystąpiło  $\geq 1$  zaostrzenie POChP w ciągu 12 mies. przed rozpoczęciem badania niż w populacji całkowitej, w związku z czym uwzględnienie w niniejszym przeglądzie populacji całkowitej badania KRONOS w metaanalizach i porównaniach pośrednich było bardzo konserwatywne.

Zgodnie z wynikami metaanaliz sieciowych BUD/FOR/GLI charakteryzuje się porównywalną częstością występowania zaostrzeń POChP łącznie, ciężkich zaostrzeń POChP, zgonów z jakiegokolwiek powodu, zgonów związanych z POChP, zapalenia płuc oraz dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych z BUD/FOR+TIO.

Nie odnaleziono żadnych badań umożliwiających porównanie stosowania budezonidu, glikopironium i formoterolu łącznie w 1 inhalatorze oraz osobno w 2 lub 3 różnych inhalatorach. Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego Zhang 2020, stosowanie trzech substancji czynnych w 1 inhalatorze w porównaniu do 3 osobnych inhalatorów u chorych z POChP i astmą, wiązało się z lepszym przestrzeganiem planu terapeutycznego zaordynowanego przez lekarza, mniejszym wykorzystaniem zasobów opieki zdrowotnej oraz było kosztowo-efektywne. Ponadto, w kilku badaniach włączonych do analizy Zhang 2020 zaobserwowano, że lepsze przestrzeganie planu terapeutycznego przez chorych stosujących jeden inhalator przekładało się na mniejszą częstość zaostrzeń w porównaniu do chorych stosujących 3 osobne inhalatory.<sup>21</sup> Doniesienia naukowe wskazują, że stosowanie jednego inhalatora jest wygodniejsze dla pacjentów, co może prowadzić do lepszego stosowania się do zaleceń i poprawiać stopień kontroli choroby.<sup>22,23</sup> Stosowanie się do zaleceń wiąże się z >40% redukcją hospitalizacji i ok. 60% redukcją ryzyka zgonu w populacji chorych z POChP.<sup>24</sup>

Wyniki najnowszego badania obserwacyjnego przeprowadzonego w Hiszpanii w latach 2018-2019, obejmującego 4650 pacjentów potwierdzają, że zastosowanie preparatów złożonych (Trimbow, Trelegy Elipta) w porównaniu do terapii skojarzonych (głównie ICS/LABA+LAMA i LABA/LAMA+ICS) u chorych z umiarkowaną lub ciężką POChP powoduje większą wytrwałość

w stosowaniu się do zaleceń lekarskich (o 37%), co prowadzi do redukcji ryzyka zgonu z jakiegokolwiek powodu (o 33%), zaostrzeń POChP (o 32%) i zużycia zasobów medycznych, tym samym generując oszczędności.<sup>25</sup>

Inhalatory różnią się między sobą parametrami technicznymi oraz ważnymi z punktu widzenia chorego - parametrami użytkowymi, takimi jak zewnętrzne cechy fizyczne, sposób uwalniania leku, opór wewnętrzny urządzenia, zakres optymalnego przepływu wdechowego, obecność nośnika, liczba zawartych lub ładowanych dawek leku oraz możliwość kontroli liczby dawek leku pozostających w inhalatorze. Konstrukcja urządzenia wpływa na wielkość i charakter depozycji płucnej, a tym samym skuteczność kliniczną inhalowanych leków. Cechy fizyczne, użytkowe oraz bezpośrednio związane z techniką inhalacji wpływają na zdolność do prawidłowego użycia, preferencję oraz adherencję chorego, przez co w znacznym stopniu decydują o akceptacji terapii inhalacyjnej oraz ścisłym przestrzeganiu zaleceń lekarskich (*compliance*), co z kolei w istotnym stopniu wpływa na satysfakcję ze stosowanej terapii oraz warunkuje skuteczność długotrwałego leczenia wziewnego.<sup>26,27</sup> Prawidłowe stosowanie 1 inhalatora znacznie minimalizuje ryzyko związane z niewłaściwym stosowaniem 3 różnych inhalatorów. Zgodnie z Rekomendacją Prezesa AOTMiT dla Trelegy Ellipta® stosowanie produktu złożonego zawierającego 3 substancje czynne w 1 inhalatorze związane jest z podniesieniem komfortu pacjenta.<sup>28</sup>

W związku z powyższym, wartością dodaną produktu Trixeo Aerosphere® jest postać tego leku, tj. jeden inhalator zawierający LABA, LAMA i ICS, co powinno pozytywnie wpływać na stosowanie się do zaleceń, a w efekcie na kontrolę choroby.

Niezależne metaanalizy sieciowe (NMA) wskazują, że profil skuteczności i bezpieczeństwa dostępnych leków potrójnych jest porównywalny (rozdz. 4.1). Niemniej, Trixeo Aerosphere® różni się od dostępnych w Polsce preparatów potrójnych unikatową technologią zawieszenia cząsteczek leków („Aerosphere”). Nośnikami leków są cząstki fosfolipidowe, o składzie takim, jak surfaktant powlekający drogi oddechowe i pęcherzyki płucne człowieka. Lek jest bardzo dobrze tolerowany. Wielkość cząstek fosfolipidowych jest dostosowana tak, aby zoptymalizować dotarcie trzech leków o różnym mechanizmie działania (rozszerzającym oskrzela i przeciwzapalnym).

Poszczególne składniki leku Trixeo Aerosphere, tj. budezonid, glikopironium i formoterol, od dawna stosowane są w leczeniu POChP i mają dobrze poznany profil skuteczności i bezpieczeństwa. W Polsce dostępne są w postaci leków w pojedynczych inhalatorach lub też preparatów dwuskładnikowych (budezonid/formoterol).<sup>1</sup> Niemniej, korzyści wynikające ze stosowania jak najmniejszej liczby inhalatorów skłaniają do opracowywania nowych preparatów, zawierających trzy substancje czynne w jednym inhalatorze.

Profil skuteczności i bezpieczeństwa leku Trixeo Aerosphere® charakteryzuje się efektem klasy kortykosteroidów, leków przeciwcholinergicznym i  $\beta_2$ -mimetyków, związanym z poszczególnymi składnikami skojarzenia. Podobnie jak w przypadku innych wziewnych leków skojarzonych w jednym inhalatorze, profil bezpieczeństwa składowych jest identyczny jak w przypadku stosowania tych preparatów w monoterapii.

Nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania połączenia w 1 inhalatorze budezonidu, formoterolu i glikopironium. Jedyne dostępne dane dotyczyły podejrzewanych działań niepożądanych u osób stosujących połączenie w 1 inhalatorze budezonidu, formoterolu i glikopironium odnalezione w bazie EudraVigilance prowadzonej przez EMA oraz VigiAccess™ prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center (WHO-UMC).

Należy podkreślić, że w szerokich badaniach rejestracyjnych, lek Trixeo Aerosphere® cechuje podobna do Trimbaw® lub dwukrotnie mniejsza w porównaniu z Trelegy Ellipta® częstość występowania zapalenia płuc w populacji leczonej.

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych nie ma podstaw do wskazania terapii bardziej efektywnej i lepiej tolerowanej. Budezonid w połączeniu z formoterolem i glikopironium w 1 inhalatorze może być uznany za terapię o porównywalnej skuteczności i porównywalnym profilu bezpieczeństwa w stosunku do beklometazonu w połączeniu z glikopironium i formoterolem, przy korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko ich stosowania. Dostępne dowody wskazują również na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo połączenia BUD/FOR/GLI oraz BUD/FOR+TIO. Terapia lekiem Trixeo Aerosphere® może być wartościową opcją terapeutyczną dla części pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią POChP, u których osiągnięto korzyści z terapii potrójnej z wykorzystaniem więcej niż 1 inhalatora, a którzy mają trudności z terapią prowadzoną z użyciem kilku inhalatorów.



## 12 Wyniki końcowe z przeglądu badań

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania połączenia budezonidu, formoterolu i glikopironium w 1 inhalatorze w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. dowolnym połączeniem<sup>2</sup> budezonidu, formoterolu i glikopironium, beklometazonu, formoterolu i glikopironium oraz budezonidu, formoterolu i tiotropium u chorych z umiarkowaną lub ciężką POChP.

Do 18 sierpnia 2022 r., w wyniku wyszukiwania randomizowanych badań klinicznych odnaleziono 2 badania RCT (ETHOS i KRONOS) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR oraz 1 badanie RCT (TRILOGY) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR, spełniające kryteria włączenia do analizy głównej przeglądu systematycznego, umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego, przy założeniu równości BUD/FOR i BEK/FOR (wspólny komparator), jako leków tej samej klasy (dodatkowo, DDD wg WHO dla BUD i BEK wynosi tyle samo, tj. 0,8 mg dla aerozolu i proszku do inhalacji oraz 1,5 mg dla roztworu do inhalacji).

Analiza skuteczności wykazała brak istotnych statystycznie różnic w grupach BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych, dla których możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego:

- roczna częstość umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP (RR=1,13 [95% CI: 0,93; 1,37], p=ns);
- czas do wystąpienia pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP (HR=1,11 [95% CI: 0,91; 1,37], p=ns);
- odsetek pacjentów, u których wystąpiło umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie POChP w ciągu 52 tyg. (OR=1,07 [95% CI: 0,83; 1,38], p=ns, RD=0,01 [95% CI: -0,05; 0,07], p=ns);
- wzrost (poprawa) względem wartości początkowych porannej wartości FEV<sub>1</sub> (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa) przed podaniem dawki w ciągu 24/26 tyg. (MD=-5,00 [95% CI: -41,31; 31,31], p=ns oraz MD=-7,00 [95% CI: -42,70; 28,70], p=ns), jak również w 52 tyg. (MD=2,00 [95% CI: -37,51; 41,51], p=ns).
- wzrost (poprawa) względem wartości początkowych wartości FEV<sub>1</sub> <4 godz.<sup>4</sup> po podaniu dawki w ciągu 24/26 tyg. (MD=-12,00 [95% CI: -53,07; 29,07], p=ns);
- redukcja średniego dobowego zużycia leków doraźnych względem wartości początkowych w ciągu 24/26 tyg. (MD=-0,18 [95% CI: -0,41; 0,05], p=ns) oraz po 52 tyg. (MD= -0,24 [95% CI: -0,50; 0,02], p=ns);
- odsetek dni bez użycia leków doraźnych względem wartości początkowych po 52 tyg. (MD= 1,75 [95% CI: -2,25; 5,75], p=ns);
- redukcja (poprawa) względem wartości początkowych wyniku kwestionariusza SGRQ (*St. George's Respiratory Questionnaire*), oceniającego jakość życia w POChP, w 52 tyg. (MD=0,22 [95% CI: -1,57; 2,01], p=ns).
- odsetek chorych, u których wystąpił spadek (poprawa) wyniku kwestionariusza SGRQ o  $\geq 4$  punkty w 24/26 tyg. oraz w 52 tyg. badania (odpowiednio OR=0,81 [95% CI: 0,63;

1,04],  $p=ns$ ,  $RD=-0,05$  [95% CI: -0,11; 0,01],  $p=ns$  oraz  $OR=0,90$  [95% CI: 0,7; 1,16],  $p=ns$ ,  $RD=-0,02$  [95% CI: -0,08; 0,04],  $p=ns$ );

- wzrost (poprawa) wyniku kwestionariusza TDI (*Transition Dyspnea Index*), oceniającego zmianę stopnia nasilenia duszności, w ciągu 24/26 tyg. ( $MD=0,08$  [95% CI: -0,25; 0,41],  $p=ns$ ) oraz w 52 tyg. ( $MD=0,05$  [95% CI: -0,30; 0,40],  $p=ns$ );
- odsetek chorych, u których wystąpił wzrost (poprawa) wyniku kwestionariusza TDI o  $\geq 1$  zarówno w 24/26 tyg. badania, jak i 52 tyg. (odpowiednio  $OR=0,88$  [95% CI: 0,68; 1,13],  $p=ns$  oraz  $OR=1,07$  [95% CI: 0,83; 1,37],  $p=ns$ ).
- redukcja (poprawa) całkowitego wyniku kwestionariusza E-RS (*EXACT [EXAcacerbations of Chronic pulmonary disease Tool]-Respiratory Symptoms*), oceniającego objawy oddechowe, względem wartości początkowych w ciągu 24/26 tyg. ( $MD=-0,02$  [95% CI: -0,50; 0,46],  $p=ns$  oraz  $MD=0,44$  [95% CI: -0,18; 1,06],  $p=ns$ ), jak również w ciągu 52 tyg. ( $MD=-0,28$  [95% CI: -0,82; 0,26],  $p=ns$ ).

Analiza bezpieczeństwa wykazała brak istotnych statystycznie różnic w grupach BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych, dla których możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego:

- zdarzeń niepożądanych występujących w czasie leczenia ( $OR=1,15$  [95% CI: 0,85; 1,56],  $p=ns$ ,  $RD=0,03$  [95% CI: -0,04; 0,10],  $p=ns$ ),
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ( $OR=0,63$  [95% CI: 0,30; 1,34],  $p=ns$ ,  $RD=0,00$  [95% CI: -0,05; 0,05],  $p=ns$ ),
- poważnych zdarzeń niepożądanych ( $OR=1,18$  [95% CI: 0,86; 1,63],  $p=ns$ ,  $RD=0,03$  [95% CI: -0,02; 0,07],  $p=ns$ ),
- poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ( $OR=0,39$  [95% CI: 0,01; 12,64],  $p=ns$ ,  $RD=0,00$  [95% CI: -0,01; 0,01],  $p=ns$ ),
- zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia ( $OR=0,85$  [95% CI: 0,50; 1,45],  $p=ns$ ,  $RD=0,00$  [95% CI: -0,04; 0,03],  $p=ns$ ),
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu ( $OR=0,81$  [95% CI: 0,33; 1,97],  $p=ns$ ,  $RD=-0,001$  [95% CI: -0,02; 0,02],  $p=ns$ ).

Zapalenie płuc oraz duże zdarzenia sercowo-naczyniowe również występowały z porównywalną częstością w grupach BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI.

Kandydoza jamy ustnej oraz nadciśnienie tętnicze występowały rzadziej w grupie BUD/FOR/GLI w porównaniu do grupy BEK/FOR/GLI, jednak dla parametru odpowiednio  $RD$  oraz  $OR$  nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej.

Powyższe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa BUD/FOR/GLI i BEK/FOR/GLI potwierdzają wyniki opracowań wtórnych włączonych do niniejszego przeglądu oraz analiza dodatkowych dowodów naukowych, w ramach których przeprowadzono porównanie pośrednie leków BUD/FOR/GLI i BEK/FOR/GLI za pomocą takiego samego wspólnego komparatora, ale w subpopulacji chińskiej.

Zgodnie z wynikami metaanaliz sieciowych BUD/FOR/GLI charakteryzuje się porównywalną częstością występowania zaostrzeń POChP łącznie, ciężkich zaostrzeń POChP, zgonów z

jakiegokolwiek powodu, zgonów związanych z POChP, zapalenia płuc oraz dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych z BUD/FOR+TIO.

Nie odnaleziono żadnych badań umożliwiających porównanie stosowania BUD/FOR/GLI łącznie w 1 inhalatorze oraz osobno w 2 lub 3 różnych inhalatorach, jednak dane literaturowe wskazują na lepsze przestrzeganie zaleceń lekarskich, co przekłada się na większą kontrolę choroby, w przypadku stosowania mniejszej liczby inhalatorów.

W przypadku analizy efektywności praktycznej, nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, tj. oceniających stosowanie BUD/FOR/GLI w POChP w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

## 13 Wnioski

Na podstawie 2 badań RCT (ETHOS i KRONOS) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR oraz 1 badania RCT (TRILOGY) oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR, w ramach analizy głównej przeprowadzono porównanie pośrednie, przy założeniu równości BUD/FOR i BEK/FOR (wspólny komparator), jako leków tej samej klasy (dodatkowo, DDD wg WHO dla BUD i BEK wynosi tyle samo, tj. 0,8 mg dla aerozolu i proszku do inhalacji oraz 1,5 mg dla roztworu do inhalacji), w wyniku którego wykazano brak istotnych statystycznie różnic w grupach BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych dotyczących skuteczności, tj. roczna częstość umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP, czas do wystąpienia pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP, odsetek pacjentów, u których wystąpiło umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie POChP, wzrost (poprawa) względem wartości początkowych porannej wartości FEV<sub>1</sub> przed podaniem dawki oraz <4 godz. po podaniu dawki w ciągu 24/26 tyg., redukcja średniego dobowego zużycia leków doraźnych względem wartości początkowych, odsetek dni bez użycia leków doraźnych, redukcja (poprawa) względem wartości początkowych wyniku SGRQ (ocena jakości życia u chorych z POChP), odsetek chorych, u których wystąpił spadek (poprawa) wyniku SGRQ o  $\geq 4$  punkty, wzrost (poprawa) wyniku TDI (ocena zmiany stopnia nasilenia duszności), odsetek chorych, u których wystąpił wzrost (poprawa) wyniku TDI o  $\geq 1$ , redukcja (poprawa) całkowitego wyniku kwestionariusza E-RS (ocena objawów oddechowych) względem wartości początkowych.

Analiza bezpieczeństwa również wykazała brak istotnych statystycznie różnic w grupach BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych, dla których możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego, tj. zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, poważne zdarzenia niepożądane, poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu. Zapalenie płuc oraz poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe także występowały z porównywalną częstością w grupach BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI.

Powyższe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa BUD/FOR/GLI i BEK/FOR/GLI potwierdzają wyniki opracowań wtórnych włączonych do niniejszego przeglądu oraz analiza dodatkowych dowodów naukowych, w ramach których przeprowadzono porównanie pośrednie leków za pomocą wspólnego komparatora w subpopulacji chińskiej.

Nie odnaleziono badań pozwalających na porównanie bezpośrednie lub pośrednie BUD/FOR/GLI z BUD, FOR i TIO, jednakże zgodnie z wynikami metaanaliz sieciowych BUD/FOR/GLI charakteryzuje się porównywalną częstością występowania zaostrzeń POChP łącznie, ciężkich zaostrzeń POChP, zgonów z jakiegokolwiek powodu, zgonów związanych z POChP, zapalenia płuc oraz dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych z BUD/FOR+TIO.

Poszczególne składniki leku Trixeo Aerosphere, tj. budezonid, glikopironium i formoterol, od dawna stosowane są w leczeniu POChP i mają dobrze rozpoznany profil skuteczności i bezpieczeństwa. Podobnie jak w przypadku innych wziewnych leków skojarzonych w jednym inhalatorze, profil bezpieczeństwa składowych jest identyczny, jak w przypadku stosowania tych preparatów w monoterapii.

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa leku Trixeo Aerosphere® oraz badań oceniających stosowanie BUD/FOR/GLI w POChP w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Należy podkreślić, że w szerokich badaniach rejestracyjnych, lek Trixeo Aerosphere® cechuje podobna do Trimbow® oraz dwukrotnie mniejsza w porównaniu z Trelegy Ellipta® częstość występowania zapalenia płuc w populacji leczonej.

Niezależne metaanalizy sieciowe wskazują, że profil skuteczności i bezpieczeństwa dostępnych leków potrójnych jest porównywalny. Niemniej, Trixeo Aerosphere® różni się od dostępnych w Polsce preparatów potrójnych unikatową technologią zawieszenia cząsteczek leków („Aerosphere”). Nośnikami leków są cząstki fosfolipidowe o składzie takim, jak surfaktant powlekający drogi oddechowe i pęcherzyki płucne człowieka. Lek jest bardzo dobrze tolerowany. Wielkość cząstek fosfolipidowych jest dostosowana tak, aby zoptymalizować dotarcie trzech leków o różnym mechanizmie działania (rozszerzającym oskrzela i przeciwzapalnym).

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych nie ma podstaw do wskazania terapii bardziej efektywnej i lepiej tolerowanej. BUD/FOR/GLI może być uznany za terapię o porównywalnej skuteczności i porównywalnym profilu bezpieczeństwa w stosunku do BEK/FOR/GLI, przy korzyściach klinicznych obu preparatów znacznie przewyższających ryzyko ich stosowania. Dostępne dowody wskazują również na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo połączenia BUD/FOR/GLI oraz BUD/FOR+TIO. Nie odnaleziono żadnych badań umożliwiających porównanie stosowania BUD/FOR/GLI w 1 inhalatorze oraz osobno w 2 lub 3 różnych inhalatorach, jednak należy mieć na uwadze udowodnioną w danych literaturowych korzyść dla pacjentów płynącą ze stosowania produktu złożonego, które związane jest z podniesieniem komfortu pacjenta, a mniejsza liczba inhalatorów i wygoda dawkowania, przekładają się na poprawę szeroko pojętej współpracy pacjenta z lekarzem (*adherence*), zarówno mierzoną stopniem stosowania się do zaleceń (*compliance*), jak i wytrwałością terapeutyczną (*persistence*), co pozwala na dalsze zwiększenie skuteczności leczenia.

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów klinicznych należy wnioskować, że lek Trixeo Aerosphere® stanowi skuteczną i bezpieczną opcję w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc w stopniu umiarkowanym do ciężkiego.

## 14 Aneks

### 14.1 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 58. Arkusz oceny badania wg Jadad.

Kryterium	Odpowiedź	Punktacja	Ocena
Randomizacja	Tak/Nie	1 lub 0	
Opisana, poprawna metodologia randomizacji	Tak/Nie	1 lub -1	
Metoda podwójnie ślepej próby	Tak/Nie	1 lub 0	
Poprawna metodologia zaślepienia	Tak/Nie	1 lub -1	
Opis utraty chorych w badaniu	Tak/Nie	1 lub 0	
Suma (max 5)			

Opracowano na podstawie:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials, 1996;17:1-12.

### 14.2 Arkusz oceny wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8:

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

- brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
- brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $\leq 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $> 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
  - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Inne czynniki
  - brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - zidentyfikowane czynniki wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu.

## 14.3 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2

Tab. 59. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych
<p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● populacje,</li> <li>● interwencje,</li> <li>● komparator,</li> <li>● efekty zdrowotne,</li> </ul>

Ocena jakości badań wtórnych
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).</li> </ul>
<p>2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zapytania,</li> <li>• strategie wyszukiwania,</li> <li>• kryteria włączenia/wyłączenia,</li> <li>• ocena ryzyka błędu.</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• plan meta-analizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz</li> <li>• plan badania przyczyn heterogeniczności,</li> <li>• uzasadnienia wszelkich odchyłeń od protokołu.</li> </ul>
<p>3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych,</li> <li>• wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań,</li> <li>• wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.</li> </ul>
<p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego),</li> <li>• przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania,</li> <li>• uzasadnić ograniczenia (np. język).</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań,</li> <li>• przeszukać rejestry badań,</li> <li>• skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie,</li> <li>• w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”,</li> <li>• przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania</li> </ul>
<p>5. Czy selekcja badań została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p>



Ocena jakości badań wtórnych
<ul style="list-style-type: none"> <li>co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub</li> <li>dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.</li> </ul>
<p>6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań, lub</li> <li>dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.</li> </ul>
<p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.</p>
<p>8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>populacje,</li> <li>interwencje,</li> <li>komparatory,</li> <li>efekty zdrowotne,</li> <li>projekty badań.</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>szczegółowo opisać populacje,</li> <li>szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy),</li> <li>opisać warunki badania,</li> <li>zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).</li> </ul>
<p>9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nieukrytej alokacji, oraz</li> <li>braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak zgon).</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz</li> </ul>

**Ocena jakości badań wtórnych**

- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

Nierandomizowane badania.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

- czynników zakłócających, oraz
- błędu selekcji.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz
- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.

Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.

11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?

Badania kliniczne z randomizacją.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:

- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- badali przyczyny heterogeniczności.

Nierandomizowane badania.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:

- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz

osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.

12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?

Ocena jakości badań wtórnych
<p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub</li> <li>jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.</li> </ul>
<p>13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub</li> <li>jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.</li> </ul>
<p>14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak”:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub</li> <li>jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.</li> </ul>
<p>15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.</p>
<p>16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub</li> <li>autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.</li> </ul>
<p>Interpretacja wyniku:</p> <p>Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.</p> <p>Krytyczne domeny AMSTAR 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2)</li> </ul>

**Ocena jakości badań wtórnych**

- Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4)
- Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)
- Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pozycja 9)
- Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11)
- Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13)
- Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15)

## Ocena ogólna przeglądu:

- Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.
- Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie\*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.
- Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.
- Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

\* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

Opracowanie na podstawie: [http://amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php) [dostęp: 29.10.2020 r.]

## 14.4 Metoda Buchera

W celu analizy pośredniej skuteczności i bezpieczeństwa lakozamidu w porównaniu z retygabiną korzystano z metody Buchera,<sup>17</sup> wykonując po kolei następujące kroki analizy (przykład dla parametru RR):

1. oszacowanie ryzyka względnego (RR) wystąpienia poszczególnych punktów oceny skuteczności i bezpieczeństwa niezależnie w obu badaniach;
2. oszacowanie różnicy logarytmów ryzyka względnego;
3. oszacowanie wyników RR przy użyciu funkcji eksponentialnej (EXP);
4. oszacowanie błędu standardowego dla poszczególnych logarytmów ryzyka względnego, zgodnie z formułą:  

$$\sqrt{\left(\frac{1}{n_{\text{INTERWENCJA}}} - \frac{1}{N_{\text{INTERWENCJA}}}\right) + \left(\frac{1}{n_{\text{KOMPARATOR B}}} - \frac{1}{N_{\text{KOMPARATOR B}}}\right)}$$
;
5. oszacowanie błędu standardowego dla poszczególnych logarytmów ryzyka względnego, zgodnie z formułą:  

$$\sqrt{\left(\frac{1}{n_{\text{KOMPARATOR A}}} - \frac{1}{N_{\text{KOMPARATOR A}}}\right) + \left(\frac{1}{n_{\text{KOMPARATOR B}}} - \frac{1}{N_{\text{KOMPARATOR B}}}\right)}$$
;
6. oszacowanie błędu standardowego różnicy logarytmów ryzyka względnego jako pierwiastka sumy kwadratów indywidualnych błędów standardowych;

95% przedziały ufności oszacowano przez dodawanie i odejmowanie wartości  $1,96 \cdot SE$  od różnicy logarytmów ryzyka względnego, a następnie przekształcenie przy użyciu funkcji EXP.

## 14.5 Skale i kwestionariusze

### 14.5.1 *St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)*

Kwestionariusz *St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)* służy do oceny jakości życia chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Zawiera pytania podzielone na trzy podstawowe grupy: objawy, aktywność i wpływ na życie codzienne. Poszczególnym odpowiedziom na pytania przypisana jest liczba punktów, których suma stanowi podstawę do obliczenia wyniku oceny jakości życia. Minimalną liczbą punktów możliwą do uzyskania w kwestionariuszu jest 0, zaś maksymalną 100. Dla kwestionariusza SGRQ poprawę jakości życia odzwierciedla spadek wartości wyniku końcowego. Za istotną klinicznie poprawę uznaje się zmniejszenie wyniku końcowego o 4 pkt w porównaniu z wartością początkową.<sup>29</sup> W Polsce znany pod nazwą Kwestionariusz Szpitala Św. Jerzego.

### 14.5.2 Ocena duszności wg kwestionariusza *Transition Dyspnea Index (TDI)*

Kwestionariusz *Transition Dyspnea Index (TDI)* służy do oceny zmian nasilenia duszności i składa się z trzech domen. Zakres wyników możliwych do uzyskania w kwestionariuszu TDI wynosi od -3 (największe pogorszenie) do +3 (największa poprawa) dla każdej z domen (-9 do +9 dla wartości końcowej). Dla kwestionariusza TDI poprawę duszności odzwierciedla wzrost wartości wyniku końcowego. Za istotną klinicznie poprawę uznaje się zwiększenie wyniku końcowego o 1 pkt w porównaniu z wartością początkową.<sup>30</sup>

### 14.5.3 Kwestionariusz E-RS

Kwestionariusz E-RS (EXACT [*EXAc*erbat*ions of Chronic pulmonary disease Tool*]-*Respiratory Symptoms*), składający się z 11 pozycji, jest częścią kwestionariusza EXACT (14 pozycji), które są wypełniane i interpretowane jednocześnie (2 zastosowania 1 zestawu pytań). Podczas gdy EXACT dostarcza informacje na temat ostrych zaostrzeń POChP (częstość, stopień nasilenia, czas trwania zdarzeń objawowych, stopień nasilenia i powrót do zdrowia po zdarzeniach leczonych medycznie), E-RS dostarcza informacji na temat objawów oddechowych - stopień nasilenia objawów oddechowych ogółem oraz stopień nasilenia zadyszki, kaszlu, plwociny i objawów w klatce piersiowej. Wszystkie 14 pozycji są wypełniane przez pacjenta każdego wieczoru przed snem.

W RS-Total Score (0-40 pkt; poprawa  $\geq -2,0$ ) wyróżniamy 3 podskale:

- RS-Zadyszka (0-17 pkt; poprawa  $\geq -1,0$ ) - suma pozycji 7-11;
- RS-Kaszel i Plwocina (0-11 pkt; poprawa  $\geq -0,70$ ) - suma pozycji 2-4;
- RS-Objawy w klatce piersiowej (0-12 pkt; poprawa  $\geq -0,70$ ) - suma pozycji 1, 5, 6.

Redukcja wyniku oznacza poprawę objawów.<sup>31</sup>

## 14.6 Spis badań włączonych

Tab. 60. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
<b>Badania pierwotne - efektywność kliniczna</b>		
1	ETHOS	<p>Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, Trivedi R, St Rose E, Ballal S, McLaren J, Darken P, Aurivillius M, Reisner C, Dorinsky P; ETHOS Investigators. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. <i>N Engl J Med.</i> 2020 Jul 2;383(1):35-48.</p> <p>Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, Trivedi R, St Rose E, Ballal S, McLaren J, Darken P, Reisner C, Dorinsky P. A phase III study of triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler 320/18/9.6 µg and 160/18/9.6 µg using co-suspension delivery technology in moderate-to-very severe COPD: The ETHOS study protocol. <i>Respir Med.</i> 2019 Oct-Nov;158:59-66.</p> <p>Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, Wedzicha JA, Singh D, Wang C, Rossman K, St Rose E, Trivedi R, Ballal S, Darken P, Aurivillius M, Reisner C, Dorinsky P. Reduced All-Cause Mortality in the ETHOS Trial of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Parallel-Group Study. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2021 Mar 1;203(5):553-564.</p> <p>Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, Wedzicha JA, Trivedi R, Jenkins M, Darken P, Aurivillius M, Dorinsky P. Benefits of budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate (BGF) on symptoms and quality of life in patients with COPD in the ETHOS trial. <i>Respir Med.</i> 2021 Aug-Sep;185:106509.</p> <p>Rabe KF, Martinez FJ, Singh D, Trivedi R, Jenkins M, Darken P, Aurivillius M, Dorinsky P. Improvements in lung function with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler versus dual therapies in patients with COPD: a sub-study of the ETHOS trial. <i>Ther Adv Respir Dis.</i> 2021 Jan-Dec;15:17534666211034329.</p> <p>Singh D, Rabe KF, Martinez FJ, Krüll M, Jenkins M, Patel M, Dorinsky P. Relationship between prior inhaled corticosteroid use and benefits of budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate dihydrate on exacerbations, symptoms, health-related quality of life, and lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Analyses from the ETHOS study. <i>Respir Med.</i> 2022 Jun;197:106857.</p> <p>Rhodes K, Jenkins M, de Nigris E, Aurivillius M, Ouwens M. Relationship between risk, cumulative burden of exacerbations and mortality in patients with COPD: modelling analysis using data from the ETHOS study. <i>BMC Med Res Methodol.</i> 2022 May 25;22(1):150.</p>
2	KRONOS	<p>Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, Fabbri LM, Wang C, Ichinose M, Bourne E, Ballal S, Darken P, DeAngelis K, Aurivillius M, Dorinsky P, Reisner C. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. <i>Lancet Respir Med.</i> 2018 Oct;6(10):747-758.</p> <p>Martinez FJ, Ferguson GT, Bourne E, et al. Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol Fumarate Metered Dose Inhaler Improves Exacerbation Outcomes in Patients with COPD without a Recent Exacerbation History: A Subgroup Analysis of KRONOS. <i>Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.</i> 2021;16:179-189.</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>Kerwin EM, Ferguson GT, Mo M, DeAngelis K, Dorinsky P. Bone and ocular safety of budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler in COPD: a 52-week randomized study. <i>Respir Res.</i> 2019 Jul 29;20(1):167.</p> <p>Muro S, Sugiura H, Darken P, Dorinsky P. Efficacy of budesonide/glycopyrrolate/formoterol metered dose inhaler in patients with COPD: post-hoc analysis from the KRONOS study excluding patients with airway reversibility and high eosinophil counts. <i>Respir Res.</i> 2021 Jun 28;22(1):187.</p> <p><u>Populacja azjatycka:</u></p> <p>Ichinose M, Fukushima Y, Inoue Y, Hataji O, Ferguson GT, Rabe KF, Hayashi N, Okada H, Takikawa M, Bourne E, Ballal S, DeAngelis K, Aurivillius M, Dorinsky P, Reisner C. Efficacy and Safety of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol Fumarate Metered Dose Inhaler Formulated Using Co-Suspension Delivery Technology in Japanese Patients with COPD: A Subgroup Analysis of the KRONOS Study. <i>Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.</i> 2019 Dec 23;14:2979-2991.</p> <p>Ichinose M, Fukushima Y, Inoue Y, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol Fumarate Metered Dose Inhaler Formulated Using Co-Suspension Delivery Technology in Japanese Patients with COPD. <i>Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.</i> 2019;14:2993-3002.</p> <p>Wang C, Yang T, Kang J, Chen R, Zhao L, He H, Assam PN, Su R, Bourne E, Ballal S, DeAngelis K, Dorinsky P. Efficacy and Safety of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol Fumarate Metered Dose Inhaler in Chinese Patients with COPD: A Subgroup Analysis of KRONOS. <i>Adv Ther.</i> 2020 Apr;37(4):1591-1607.</p>
3	TRILOGY	Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I, Montagna I, Francisco C, Cohuet G, Vezzoli S, Scuri M, Vestbo J. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting B2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. <i>Lancet.</i> 2016 Sep 3;388(10048):963-73.
<b>Badania pierwotne - efektywność praktyczna</b>		
-	-	-
<b>Dodatkowe dowody naukowe - populacja azjatycka</b>		
1	TRIVERSYTI, BEK/FOR/GLI vs BUD/FOR	Zheng J, Baldi S, Zhao L, Li H, Lee KH, Singh D, Papi A, Grapin F, Guasconi A, Georges G. Efficacy and safety of single-inhaler extrafine triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2 agonist in eastern Asian patients with COPD: the TRIVERSYTI randomised controlled trial. <i>Respir Res.</i> 2021 Mar 23;22(1):90.
<b>Opracowania wtórne, raporty HTA</b>		
1	Bourdin 2021	Bourdin A, Molinari N, Ferguson GT, Singh B, Siddiqui MK, Holmgren U, Ouwens M, Jenkins M, De Nigris E. Efficacy and Safety of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol Fumarate versus Other Triple Combinations in COPD: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. <i>Adv Ther.</i> 2021 Jun;38(6):3089-3112.
2	Ferguson 2020	Ferguson GT, Darken P, Ballal S, Siddiqui MK, Singh B, Attri S, Holmgren U, de Nigris E. Efficacy of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol Fumarate Metered Dose Inhaler (BGF MDI) Versus Other Inhaled Corticosteroid/Long-Acting Muscarinic Antagonist/Long-Acting B2-Agonist (ICS/LAMA/LABA) Triple Combinations in COPD: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. <i>Adv Ther.</i> 2020 Jun;37(6):2956-2975.



Nr	Oznaczenie	Publikacja
3	Ismaila 2022	Ismaila AS, Haeussler K, Czira A, Youn JH, Malmenäs M, Risebrough NA, Agarwal J, Nassim M, Sharma R, Compton C, Vogelmeier CF, Han MK, Halpin DMG. Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol (FF/UMEC/VI) Triple Therapy Compared with Other Therapies for the Treatment of COPD: A Network Meta-Analysis. <i>Adv Ther.</i> 2022 Jul 17. doi: 10.1007/s12325-022-02231-0.
4	Lee 2021	Lee HW, Kim HJ, Jang EJ, Lee CH. Comparisons of Efficacy and Safety between Triple (Inhaled Corticosteroid/Long-Acting Muscarinic Antagonist/Long-Acting Beta-Agonist) Therapies in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis. <i>Respiration.</i> 2021;100(7):631-643.
5	Rogliani 2022	Rogliani P, Ora J, Cavalli F, Cazzola M, Calzetta L. Comparing the Efficacy and Safety Profile of Triple Fixed-Dose Combinations in COPD: A Meta-Analysis and IBiS Score. <i>J Clin Med.</i> 2022 Aug 1;11(15):4491.

## 14.7 Spis badań wykluczonych

Tab. 61. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
<b>Badania pierwotne efektywność kliniczna</b>		
1	Lin YH, Liao XN, Fan LL, Qu YJ, Cheng DY, Shi YH. Long-term treatment with budesonide/formoterol attenuates circulating CRP levels in chronic obstructive pulmonary disease patients of group D. <i>PloS One.</i> 2017 Aug 23;12(8):e0183300.	Populacja azjatycka
2	Zhao D, Ling C, Guo Q, Jin J, Xu H. Efficacy and safety of tiotropium bromide combined with budesonide/formoterol in the treatment of moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. <i>Exp Ther Med.</i> 2018;16(6):4578-4584.	Populacja azjatycka
<b>Opracowania wtórne</b>		
1	Calzetta L, Cazzola M, Matera MG, Rogliani P. Adding a LAMA to ICS/LABA Therapy: A Meta-analysis of Triple Combination Therapy in COPD. <i>Chest.</i> 2019 Apr;155(4):758-770.	Brak analizowanych porównań
2	Calzetta L, Matera MG, Rogliani P, Cazzola M. The role of triple therapy in the management of COPD. <i>Expert Rev Clin Pharmacol.</i> 2020 Aug;13(8):865-874.	Brak analizowanych porównań, przeglądowy charakter publikacji
3	Karner C, Cates CJ. The effect of adding inhaled corticosteroids to tiotropium and long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2011 Sep; 2011(9): CD009039.	Brak analizowanych porównań
4	Rojas-Reyes MX, García Morales OM, Dennis RJ, Karner C. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2016, Issue 6. Art. No.: CD008532.	Brak analizowanych porównań
5	Scott DA, Woods B, Thompson JC, Clark JF, Hawkins N, Chambers M, Celli BR, Calverley P. Mortality and drug therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. <i>BMC Pulm Med.</i> 2015 Nov 11;15:145	Brak analizowanych porównań
6	Tricco AC, Strifler L, Veroniki AA, Yazdi F, Khan PA, Scott A, Ng C, Antony J, Mrklas K, D'Souza J, Cardoso R, Straus SE. Comparative safety and effectiveness of long-acting inhaled	Brak analizowanych porównań*



Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	agents for treating chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and network meta-analysis. <i>BMJ Open</i> . 2015 Oct 26;5(10):e009183.	
7	Zhu Y, Zhang T, Li H, Yang Y, Chen Q, Kong L, Tai B. Discovering the Relative Efficacy of Inhaled Medications for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Multiple Treatment Comparisons. <i>Cell Physiol Biochem</i> . 2017;41(4):1532-1546.	Brak analizowanych porównań
8	Mills EJ, Druyts E, Ghement I, Puhan MA. Pharmacotherapies for chronic obstructive pulmonary disease: a multiple treatment comparison meta-analysis. <i>Clin Epidemiol</i> . 2011;3:107-129. Published 2011 Mar 28. Doi:10.2147/CLEP.S16235	Brak analizowanych porównań
9	Zeng LM, Yu XL, et al. "Efficacy and safety of budesonide/formoterol combined with tiotropium for chinese patients with COPD: A meta-analysis." <i>Chinese Journal of Evidence-Based Medicine</i> 2016; 16(3): 325-333.	Publikacja w języku chińskim
10	Zhang L, Wang X, Zhang Y, Chen W. Efficacy and Safety of Single Inhaler Triple Therapy Versus Separate Triple Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Clin Ther</i> . 2022 Jun;44(6):859-873.	Brak analizowanych porównań

\* W opracowaniu przedstawiono wyniki dla porównania BUD/TIO/FOR vs BUD/FOR, jednak nie ma możliwości zidentyfikowania, na podstawie wyników jakich badań przeprowadzono porównanie (m.in. charakterystyka populacji, dawkowanie leków, okres obserwacji), co uniemożliwia przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego przedstawionych w publikacji wyników dla BUD/TIO/FOR z BUD/FOR/GLI otrzymanymi w niniejszym przeglądzie.

## 14.8 Krytyczna ocena badań włączonych do analizy

### BADANIA PIERWOTNE

Tab. 62. Krytyczna ocena badania ETHOS.

ETHOS					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe <sup>^</sup>	Ocena jakości badania
prospektywne, międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy 3 z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	ośrodki w 26 krajach	dorośli chorzy z POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego <b>N=8588</b> <u>okres obserwacji:</u> 52 tygodnie	BUD /FOR /GLI(320/14,4/10µg): 2157 BUD /FOR /GLI(160/14,4/10µg): 2137 GLI /FOR(14,4/10µg): 2143 BUD /FOR(320/10µg): 2151 2xd	<ul style="list-style-type: none"> <li>Roczna częstość (średnia liczba na pacjenta na rok) umiarkowanych (wymagających leczenia systemowego glukokortykoidami i/lub antybiotykami przez <math>\geq 3</math> dni) lub ciężkich (zakończonych hospitalizacją lub zgonem) zaostrzeń POChP;</li> <li>czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP;</li> <li>zmiana względem wartości początkowych średniego dobowego zużycia leków doraźnych w ciągu 24 tygodni;</li> <li>odsętek pacjentów z odpowiedzią na SGRQ (obniżenie wyniku o <math>\geq 4</math> punkty w 24 tyg. względem wartości początkowych);</li> <li>roczna częstość ciężkich zaostrzeń POChP;</li> <li>czas do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.</li> </ul>	AOTM: IIA JADAD: 5 Cochrane: nieznane w odniesieniu do zaślepienia oceny efektów i selektywnego raportowania, niskie w odniesieniu do pozostałych domen
Kryteria włączenia				Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek 40-80 lat;</li> <li>chorzy z umiarkowanym do bardzo ciężkiego objawowym POChP (<math>CAT \geq 10</math>);</li> <li>chorzy leczeni <math>\geq 2</math> wziewnymi lekami podtrzymującymi w czasie badań przesiewowych;</li> <li><math>FEV_1 /FVC &lt; 0,7</math> po podaniu leku rozszerzającego oskrzela;</li> <li><math>FEV_1</math> 25-65% po podaniu leku rozszerzającego oskrzela;</li> <li><math>\geq 10</math> paczkolet;</li> <li>udokumentowane <math>\geq 1</math> umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie POChP (<math>FEV_1 &lt; 50\%</math>) lub <math>\geq 2</math> umiarkowane zaostrzenia lub <math>\geq 1</math> ciężkie zaostrzenie (<math>FEV_1 \geq 50\%</math>) w ciągu roku przed badaniem przesiewowym.</li> </ul>				<ul style="list-style-type: none"> <li>Aktualne rozpoznanie astmy (chorzy z diagnozą astmy w przeszłości i, np. w wieku dziecięcym lub nastoletnim, byli włączani do badania) lub aktywna astma w ciągu ostatnich 5-10 lat;</li> <li>ostre pogorszenie POChP wymagające leczenia doustnymi kortykosteroidami lub antybiotykami <math>&lt; 6</math> tygodni przed badaniem przesiewowym;</li> <li>poważne choroby inne niż POChP, w tym kardiologiczne, układu oddechowego; neurologiczne, nerek, endokrynologiczne;</li> <li>niepełnienie kryteriów akceptowalności i powtarzalności spiromeetrii;</li> <li>POChP wynikająca z niedoboru alfa-1-antytrypsyny.</li> </ul>	
Komentarz:					
BUD - budezonid; CAT - test oceniający przewlekłą obturacyjną chorobę płuc; $FEV_1$ - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; FOR - formoterol; FVC - natężona pojemność życiowa; GLI - glikopironium; POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc; SGRQ - St. George's Respiratory Questionnaire.					

Tab. 63. Krytyczna ocena badania KRONOS.

KRONOS					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe <sup>^</sup>	Ocena jakości badania
prospektywne, międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy 3 z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	215 ośrodków w Kanadzie, Chinach, Japonii i USA	dorośli chorzy z POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego N=1902 okres obserwacji: 24 tygodnie	BUD /FOR /GLI(320/14,4/10µg): 640 GLI /FOR(14,4/10µg): 627 BUD /FOR(320/10µg): 316 BUD /FOR DPI(400/12µg): 319 2xd	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pole pod krzywą FEV<sub>1</sub> od 0 do 4 godz. (FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-4</sub>) w ciągu 24 tyg.;</li> <li>• zmiana porannej wartości „trough” FEV<sub>1</sub> przed podaniem dawki leku względem wartości początkowych w ciągu 24 tyg.;</li> <li>• maksymalna zmiana FEV<sub>1</sub> w ciągu 4 godz. po podaniu dawki względem wartości początkowej;</li> <li>• częstość umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP;</li> <li>• wynik TDI;</li> <li>• zmiana dobowego zużycia leków doraźnych względem wartości początkowych;</li> <li>• zmiana wyniku SGRQ względem wartości początkowych;</li> <li>• E-RS: wynik dla POChP;</li> <li>• czas do klinicznie istotnego pogorszenia w ciągu 24 tyg.;</li> <li>• czas do rozpoczęcia działania 1. dnia (pierwszy punkt czasowy po podaniu dawki, w którym średnia zmiana FEV<sub>1</sub> względem wartości początkowej przekroczy 100 ml);</li> <li>• czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia;</li> <li>• badanie związku pomiędzy odpowiedzią a wyjściową liczbą eozynofili w krwi;</li> <li>• zdarzenia niepożądane;</li> <li>• 12-odprowadzeniowe elektrokardiogramy (EKG);</li> <li>• kliniczne badania laboratoryjne;</li> <li>• pomiary parametrów życiowych.</li> </ul>	AOTM: IIA JADAD: 5 Cochrane: niskie w odniesieniu do wszystkich domen
Kryteria włączenia				Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek 40-80 lat;</li> <li>• obecni lub byli palacze (≥ 10 paczolat);</li> <li>• chorzy z POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego (FEV<sub>1</sub> 25%-&lt;80% po podaniu leku rozszerzającego oskrzela);</li> <li>• pacjenci objawowi: CAT ≥ 10, pomimo otrzymywania ≥ 2 wziewnych leków podtrzymujących co najmniej 6 tygodni przed badaniem przesiewowym;</li> <li>• brak konieczności wystąpienia zaostrzenia w ciągu ostatniego roku.</li> </ul>				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualne rozpoznanie astmy lub choroby układu oddechowego innej niż POChP, która w opinii badacza mogłaby mieć wpływ na wyniki;</li> <li>• ostre pogorszenie POChP wymagające leczenia doustnymi kortykosteroidami lub antybiotykami &lt;6 tygodni przed badaniem przesiewowym, gdzie okres washout przed wizytą 1 wyniósłby &lt; 4 tyg.;</li> <li>• hospitalizacja z powodu POChP w ciągu ≤ 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym, która uniemożliwiła wiarygodne oznaczenie FEV<sub>1</sub> oraz przeprowadzenie spirometrii;</li> <li>• pacjenci wymagający użycia spaceru;</li> <li>• zmiana statusu palenia w ciągu ≤ 6 tygodni przed screeniowaniem;</li> <li>• konieczność długoterminowej terapii tlenem (&gt; 15 godz./d).</li> </ul>	
Komentarz:					
AUC - pole powierzchni pod krzywą; BUD - budezonid; CAT - test oceniający przewlekłą obturacyjną chorobę płuc; DPI - inhalator proszkowy; E-RS - <i>EXACT [EXacerbations of Chronic pulmonary disease Tool]-Respiratory Symptoms</i> ; FEV <sub>1</sub> - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; FOR - formoterol; GLI - glikopironium; POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc; SGRQ - <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i> ; TDI - <i>Transition Dyspnea Index</i> .					

Tab. 64. Krytyczna ocena badania TRILOGY.

TRILOGY					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe <sup>^</sup>	Ocena jakości badania
prospektywne, międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy 3 z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	159 ośrodków w 14 krajach	dorośli chorzy z POChP o nasileniu ciężkim do bardzo ciężkiego N=1368 <u>okres obserwacji:</u> 52 tygodnie	BEK/FOR/GLI(100/12,5/6µg): 687 BEK/FOR(100/6µg): 681 2 inhalacje 2xd	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiana względem wartości początkowej FEV<sub>1</sub> przed podaniem leku (rano) w 26 tyg.;</li> <li>zmiana względem wartości początkowej FEV<sub>1</sub> 2 h po podaniu leku w 26 tyg.</li> <li>wynik TDI w 26 tyg.;</li> <li>FEV<sub>1</sub> przed podaniem leku na każdej wizycie i średnia z całego okresu leczenia;</li> <li>odpowiedź FEV<sub>1</sub> przed podaniem leku (≥100 ml wzrost w stosunku do wartości wyjściowych) w 26 tyg. i 52 tyg.;</li> <li>FEV<sub>1</sub> 2 h po podaniu leku na każdej wizycie;</li> <li>wynik TDI na każdej wizycie i odpowiedź TDI (zsumowany wynik ≥1) w 26 tyg. i 52 tyg.;</li> <li>wynik SGRQ na każdej wizycie i odpowiedź (redukcja o ≥4 jednostki w stosunku do wartości wyjściowej) w 26 tyg. i 52 tyg.;</li> <li>odsetek dni bez stosowania leków doraźnych i średnia liczba inhalacji na dobę;</li> <li>częstość zaostrzeń POChP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w ciągu 52 tyg.;</li> <li>czas do pierwszego zaostrzenia POChP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</li> </ul>	AOTM: IIA JADAD: 5 Cochrane: niskie w odniesieniu do wszystkich domen
Kryteria włączenia				Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek ≥ 40 lat;</li> <li>POChP, przy FEV<sub>1</sub> &lt;50% i FEV<sub>1</sub>/FVC &lt;0,7 po podaniu leków rozszerzających oskrzela;</li> <li>≥1 umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie POChP w ciągu ostatnich 12 miesięcy;</li> <li>stosowanie ICS i LABA lub ICS i LAMA lub LABA i LAMA (jako leczenie skojarzone lub oddzielne preparaty) lub monoterapia LAMA przez co najmniej 2 miesiące przed badaniem przesiewowym;</li> <li>pacjenci objawowi - wynik CAT≥10 oraz ocena BDI≤10 przy badaniu przesiewowym, przy czym kryterium BDI potwierdzono również w trakcie wizyty randomizacyjnej.</li> </ul>				<ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnoza astmy, alergiczny nieżyt nosa albo atopia w wywiadzie;</li> <li>zaostrzenie POChP w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania lub podczas wstępnej fazy badania;</li> <li>klinicznie istotne schorzenia układu sercowo-naczyniowego lub nieprawidłowości laboratoryjne;</li> <li>niekontrolowana choroba współwystępująca, która mogłaby wpłynąć na skuteczność lub bezpieczeństwo (zgodnie z oceną badacza);</li> <li>pacjenci otrzymujący potrójną terapię ICS/LABA/LAMA.</li> </ul>	
Komentarz:					
BDI - <i>Baseline Dyspnea Index</i> ; BEK - beklometazon; CAT - test oceniający przewlekłą obturacyjną chorobę płuc; FEV <sub>1</sub> - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; FOR - formoterol; FVC - natężona pojemność życiowa; GLI - glikopironium; ICS - kortykosteroidy wziewne; LABA - długo działający agonista receptora β; LAMA - długo działający antagonist receptoru muskarynowego; POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc; SGRQ - <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i> ; TDI - <i>Transition Dyspnea Index</i> .					

## DODATKOWE DOWODY NAUKOWE

Tab. 65. Krytyczna ocena badania KRONOS - subpopulacja chińska.

KRONOS - subpopulacja chińska					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe <sup>^</sup>	Ocena jakości badania
prospektywne, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy 3 z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (otwarte tylko w grupie BUD/FOR DPI)	42 ośrodki w Chinach	dorośli chorzy z POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego N=432 <u>okres obserwacji:</u> 24 tygodnie	BUD /FOR /GLI (320/14,4/10 µg): 144 GLI /FOR (14,4/10 µg): 144 BUD /FOR (320/10 µg): 72 BUD /FOR DPI (400/12 µg): 72 2x2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiana porannej wartości „trough” FEV<sub>1</sub> przed podaniem dawki względem wartości początkowych w ciągu 12-24 tyg. i 24 tyg.;</li> <li>pole pod krzywą FEV<sub>1</sub> od 0 do 4 godz. (FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-4</sub>) w ciągu 12-24 tyg.;</li> <li>maksymalna zmiana FEV<sub>1</sub> w ciągu 4 godz. po podaniu dawki względem wartości początkowej w ciągu 12-24 tyg.;</li> <li>czas do rozpoczęcia działania 1. dnia (pierwszy punkt czasowy, w którym zmiana FEV<sub>1</sub> względem wartości początkowej przekroczy 100 ml);</li> <li>wynik TDI w ciągu 12-24 tyg.;</li> <li>zmiana wyniku SGRQ względem wartości początkowych w ciągu 12-24 tyg.;</li> <li>zmiana dobowego zużycia leków doraźnych względem wartości początkowych w ciągu 24 tyg.;</li> <li>czas do klinicznie istotnego pogorszenia w ciągu 24 tyg.;</li> <li>częstość umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP;</li> <li>czas do wystąpienia pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP;</li> <li>zdarzenia niepożądane;</li> <li>12-odprowadzeniowe elektrokardiogramy (EKG);</li> <li>kliniczne badania laboratoryjne;</li> <li>pomiary parametrów życiowych.</li> </ul>	AOTM: IIA JADAD: 3 wysokie w odniesieniu do zaślepienia badaczy i pacjentów oraz oceny efektów, niskie w odniesieniu do pozostałych domen
Kryteria włączenia				Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek 40-80 lat;</li> <li>obecni lub byli palacze (≥ 10 paczolat);</li> <li>chorzy z POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego (FEV<sub>1</sub> 25%-&lt;80% po podaniu leku rozszerzającego oskrzela, współczynnik 0,88 zastosowany dla chińskiej populacji);</li> <li>pacjenci objawowi: CAT ≥ 10, pomimo otrzymywania ≥ 2 wżewnych leków podtrzymujących co najmniej 6 tygodni przed badaniem przesiewowym;</li> <li>brak konieczności wystąpienia zaostrzenia w ciągu ostatniego roku.</li> </ul>				<ul style="list-style-type: none"> <li>Aktualne rozpoznanie astmy lub choroby układu oddechowego innej niż POChP, która w opinii badacza mogłaby mieć wpływ na wyniki;</li> <li>ostre pogorszenie POChP wymagające leczenia doustnymi kortykosteroidami lub antybiotykami &lt;6 tygodni przed badaniem przesiewowym, gdzie okres washout przed wizytą 1 wyniósłby &lt; 4 tyg.;</li> <li>hospitalizacja z powodu POChP w ciągu ≤ 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym, która uniemożliwiła wiarygodne oznaczenie FEV<sub>1</sub> oraz przeprowadzenie spirometrii;</li> <li>pacjenci wymagający użycia spacerera;</li> <li>zmiana statusu palenia w ciągu ≤ 6 tygodni przed screeninżem;</li> <li>konieczność długoterminowej terapii tlenem (&gt; 15 godz./d).</li> </ul>	
Komentarz:					
AUC - pole powierzchni pod krzywą; BUD - budezonid; CAT - test oceniający przewłektą obturacyjną chorobę płuc; FEV <sub>1</sub> - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; FOR - formoterol; GLI - glikopironium; POChP - przewłektą obturacyjną choroba płuc; SGRQ - <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i> ; TDI - <i>Transition Dyspnea Index</i> .					

Tab. 66. Krytyczna ocena badania TRIVERSYTI - subpopulacja chińska.

TRIVERSYTI - subpopulacja chińska					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe <sup>^</sup>	Ocena jakości badania
prospektywne, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy 3 z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	41 ośrodków w Chinach	dorośli chorzy z POChP o nasileniu ciężkim do bardzo ciężkiego N=578 <u>okres obserwacji:</u> 24 tygodnie	BEK/FOR/GLI (100/10/6 µg): 288 BUD/FOR DPI (160/4,5 µg): 290 2 inhalacje 2xd	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiana względem wartości początkowej FEV<sub>1</sub> przed podaniem leku (rano) w 24 tyg.;</li> <li>zmiana względem wartości początkowej FEV<sub>1</sub> 2 h po podaniu leku w 24 tyg.;</li> <li>zmiana względem wartości początkowej FEV<sub>1</sub> przed podaniem leku (rano) na każdej wizycie oraz ogółem w ciągu 24 tyg.;</li> <li>zmiana względem wartości początkowej FEV<sub>1</sub> 2 h po podaniu leku na każdej wizycie oraz ogółem w ciągu 24 tyg.;</li> <li>odpowiedź FEV<sub>1</sub> (≥100 ml wzrost w stosunku do wartości wyjściowych) w 24 tyg.;</li> <li>zmiana względem wartości początkowej FVC, FEF<sub>25-75%</sub> oraz IC przed podaniem leku oraz FVC 2 godz. po podaniu leku na wszystkich wizytach i w ciągu 24 tyg.;</li> <li>czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP;</li> <li>częstość umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP;</li> <li>zmiana wyniku SGRQ względem wartości początkowych w 12 i 24 tyg. oraz ogółem;</li> <li>zmiana wyniku CAT względem wartości początkowych na wszystkich wizytach i ogółem;</li> <li>odpowiedź SGRQ w 24 tyg.;</li> <li>zmiana względem wartości początkowych zużycia leków doraźnych w każdym okresie między wizytami i ogółem;</li> <li>bezpieczeństwo i tolerancja leku.</li> </ul>	AOTM: IIA JADAD: 5 Cochrane: niskie w odniesieniu do wszystkich domen
Kryteria włączenia				Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek ≥ 40 lat;</li> <li>POChP ≥12 mies.;</li> <li>obecni lub byli palacze (≥ 10 paczko-lat);</li> <li>FEV<sub>1</sub> &lt; 50% wartości należnej po podaniu leku;</li> <li>≥ 1 zaostrzenie w ciągu ostatnich 12 mies.;</li> <li>chorzy, którzy otrzymywali ICS/LABA, ICS/LAMA, LABA/LAMA, LAMA lub LABA (ale nie ICS/LABA/LAMA) przez ≥ 2 mies.</li> </ul>				<ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnoza astmy;</li> <li>zaostrzenie POChP w ciągu ≤ 4 tyg. przed rozpoczęciem badania;</li> <li>stosowanie tradycyjnej medycyny chińskiej w chorobach układu oddechowego.</li> </ul>	
Komentarz:					
BEK - beklometazon; BUD - budezonid; CAT - test oceniający przewłęką obturacyjną chorobę płuc; FEF <sub>25-75%</sub> - przepływ w środku natężonego wydechu pomiędzy 25 and 75% natężonej pojemności życiowej; FEV <sub>1</sub> - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; FOR - formoterol; GLI - glikopironium; ICS - kortykosteroidy wziewne; LABA - długo działający agonista receptora β; LAMA - długo działający antagonist receptoru muskarynowego; POChP - przewłęką obturacyjną choroba płuc; SGRQ - <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i> ; TDI - <i>Transition Dyspnea Index</i> .					

## BADANIA WTÓRNE

Tab. 67. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Bourdin 2021.

Bourdin 2021				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową	RCTs, w tym badania <i>cross-over</i> do czasu zmiany terapii, z czasem trwania $\geq 10$ tyg.	Pacjenci w wieku $\geq 40$ lat z umiarkowaną lub ciężką POChP.	Terapia potrójna złożona lub skojarzona ICS, LABA i LAMA w porównaniu z jakąkolwiek inną terapią, placebo, BSC lub obserwacją.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Funkcjonowanie płuc: „trough” FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub> po podaniu leku, FEV<sub>1</sub> AUC;</li> <li>objawy/duszność: wynik TDI, zużycie leków doraźnych;</li> <li>zaostrzenia POChP;</li> <li>jakość życia: SGRQ, EQ-5D;</li> <li>bezpieczeństwo i tolerancja leku.</li> </ul>
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
Embase, Medline, Medline In-Process, CENTRAL z datą odcięcia czerwiec 2020 r.		19 badań (178 publikacji), w tym ETHOS, KRONOS i TRILOGY włączone w ramach niniejszego opracowania		

FEV<sub>1</sub> - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; ICS - kortykosteroidy wziewne; LABA - długo działający agonista receptora  $\beta$ ; LAMA - długo działający antagonist receptoru muskarynowego; POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc; RCT - randomizowane kontrolowane badanie kliniczne; SGRQ - *St. George's Respiratory Questionnaire*; TDI - *Transition Dyspnea Index*.

Tab. 68. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Ferguson 2020.

Ferguson 2020				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową	badania RCT trwające co najmniej 10 tyg. opublikowane w języku angielskim	dorośli chorzy w wieku $\geq 40$ lat z POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego (FEV <sub>1</sub> $\leq 80\%$ )	terapia potrójna ICS+LAMA+LABA w jednym inhalatorze lub osobno vs terapia potrójna (ICS+LAMA+LABA) w jednym inhalatorze lub osobno, podwójna (ICS+LABA lub LABA+LAMA) w jednym inhalatorze lub osobno, monoterapia (ICS, LABA, LAMA) lub placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zaostrzenia (ciężkie, umiarkowane do ciężkich);</li> <li>funkcjonowanie płuc (max. FEV<sub>1</sub>, min. FEV<sub>1</sub>);</li> <li>SGRQ (całkowity wynik, respondenci);</li> <li>wynik TDI;</li> <li>stosowanie leków doraźnych.</li> </ul>
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
EMBASE, MEDLINE, MEDLINE In-Process, CENTRAL z datą odcięcia październik 2019 r.		18 badań, w tym KRONOS i TRILOGY włączone w ramach niniejszego opracowania		

FEV<sub>1</sub> - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; ICS - kortykosteroidy wziewne; LABA - długo działający agonista receptora  $\beta$ ; LAMA - długo działający antagonist receptoru muskarynowego; POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc; RCT - randomizowane kontrolowane badanie kliniczne; SGRQ - *St. George's Respiratory Questionnaire*; TDI - *Transition Dyspnea Index*.



Tab. 69. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Ismaila 2022.

Ismaila 2022				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową	Badania RCTs trwające ≥8 tyg., w których porównano ≥1 interwencję z jakąkolwiek terapią (w tym terapią złożoną).	Pacjenci w wieku ≥18 lat z POChP.	FLU/SAL 500/50 µg + TIO 18 µg, BUD/FOR 400/12 µg + TIO 18 µg, FLU/WIL 100/25 µg + UME 62,5 µg, BEK/FOR/GLI 100/6/12,5 µg, BUD/FOR/GLI 320/9,6/18 µg, BUD/FOR/GLI 160/9,6/18 µg lub inne połączenie LABA/ICS + LAMA	<ul style="list-style-type: none"> <li>FEV<sub>1</sub> przed i po podaniu dawki leku (w ml i % wartości należnej), FVC przed i po podaniu leku (w ml), FEV<sub>1</sub>/FVC, wynik SGRQ, wynik TDI, stosowanie leków doraźnych, liczba dni bez stosowania leków doraźnych, częstość występowania zaostrzeń, zdarzeń niepożądanych, zapalenia płuc, przerwanie leczenia, zgonów, hospitalizacji, czas do wystąpienia zdarzenia/zaostrzenia, użyteczność (np. EQ-5D) i inne.</li> </ul>
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
Medline, Medline In Process, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment (przez OVID) z datą odcięcia 3 marca 2017 i kolejnymi aktualizacjami - ostateczna data aktualizacji - 16 października 2020 r.		23 RCTs, w tym ETHOS, KRONOS i TRILOGY		

FEV<sub>1</sub> - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; FVC - natężona pojemność życiowa; FLU - flutykazon; ICS - kortykosteroidy wziewne; LABA - długo działający agonista receptora β; LAMA - długo działający antagonist receptoru muskarynowego; POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc; RCT - randomizowane kontrolowane badanie kliniczne; SAL - salmeterol; SGRQ - Sł. *George's Respiratory Questionnaire*; TDI - *Transition Dyspnea Index*; TIO - tiotropium; UME - umeklidynium; WIL - wilanterol.

Tab. 70. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Lee 2021.

Lee 2021				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową	RCTs równoległe z czasem trwania ≥12 tyg. opublikowane w języku angielskim.	Pacjenci ze stabilną POChP.	Połączenie ICS/LAMA/LABA w 1 inhalatorze.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ostre zaostrzenia;</li> <li>Zgony.</li> </ul>
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
PubMed, Embase, the Cochrane Library z datą odcięcia 31 grudnia 2019 r.		21 RCTs, w tym KRONOS i TRILOGY włączone w ramach niniejszego opracowania		

ICS - kortykosteroidy wziewne; LABA - długo działający agonista receptora β; LAMA - długo działający antagonist receptoru muskarynowego; POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc; RCT - randomizowane kontrolowane badanie kliniczne.



Tab. 71. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Rogliani 2022.

Rogliani 2022				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą	RCTs ≥24 tyg.	Pacjenci z POChP.	ICS/LABA/LAMA - leki złożone w 1 inhalatorze.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaostrzenia umiarkowane lub ciężkie;</li> <li>• funkcjonowanie płuc;</li> <li>• duszność;</li> <li>• jakość życia;</li> <li>• SAEs;</li> <li>• CV SAEs;</li> <li>• zapalenie płuc;</li> <li>• zgony z jakiegokolwiek powodu.</li> </ul>
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
ClinicalTrials.gov, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Embase, EU Clinical Trials Register, MEDLINE, Scopus, Web of Science z datą odcięcia 6 września 2021 r.		4 RCTs: ETHOS, KRONOS, TRILOGY i IMPACT		

CV - sercowo-naczyniowy; ICS - kortykosteroidy wziewne; LABA - długo działający agonista receptora β; LAMA - długo działający antagonist receptoru muskarynowego; POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc; RCT - randomizowane kontrolowane badanie kliniczne; SAEs - poważne zdarzenia niepożądane.

## 14.9 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 72. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia.<sup>32</sup>

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.1	Tak
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2	Tak
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	4.2	Tak
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	Tak
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	Tak
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	Tak
	metodyki badań?	3.1	Tak
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1, 14.6	Tak
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	3.1, 4.2	Populacja w badaniach jest szersza niż we wniosku
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną, jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalna,	1, 2.2, 5, 6, 7	Tak
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	14.6	Tak
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	Tak
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2	Tak
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2, 7.1	Tak
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:	4.2.1, 7.1	Tak

	<b>Analiza kliniczna</b>	<b>Rozdział</b>	<b>Komentarz</b>
	- wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,		
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3, 7.1	Tak
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.2, 7.1	Tak
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4, 7.1	Tak
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1, 7.1	Tak
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5, 7.1	Tak
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6, 7.1	Tak
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1, 7.1	Tak
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 6, 7.2, 7.3	Tak
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	9	Tak
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	-	Nie dotyczy
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają: dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	14.6, 14.7 Bibliografia	Tak
10	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	Tak

## Spis rysunków

Rys. 1. Rozkład wieku pacjentów z POChP w Polsce zgodnie z danymi Map Potrzeb Zdrowotnych z 2018 roku. ....	15
Rys. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa BUD, FOR i GLI, BUD, FOR i TIO oraz BEK, FOR i GLI (diagram QUOROM/PRISMA). ....	38

## Spis tabel

Tab. 1. Liczba pacjentów z POChP (chorobowość, zapadalność, liczba zgonów) w kolejnych latach w Polsce zgodnie z danymi NFZ. ....	15
Tab. 2. Współczynniki chorobowości, zapadalności i umieralności na POChP zgodnie z danymi NFZ.....	16
Tab. 3. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji i komparatorów w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 18.08.2022 r. ....	22
Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji i komparatorów w systemie bazy EMBASE, dane na dzień 18.08.2022 r. ....	22
Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji i komparatorów w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> , dane na dzień 18.08.2022 r. ....	23
Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji i komparatorów w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> , dane na dzień 18.08.2022 r. ....	24
Tab. 7. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu. ....	28
Tab. 8. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych włączonych do przeglądu oraz wyniki. ....	30
Tab. 9. Ocena jakości opracowań wtórnych włączonych do analizy wg skali AMSTAR 2. ....	35
Tab. 10. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1. ....	41
Tab. 11. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 2. ....	42
Tab. 12. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT. <sup>15</sup> ....	43
Tab. 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. <sup>16</sup> ....	44
Tab. 14. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych. ....	45
Tab. 15. Charakterystyka pacjentów w badaniach włączonych do przeglądu. ....	47
Tab. 16. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy. ....	50
Tab. 17. Przyczyny przerwania leczenia i przyczyny przerwania badań włączonych do analizy. ....	52
Tab. 18. Chorzy, którzy przerwali badanie. ....	53
Tab. 19. Chorzy, którzy przerwali leczenie. ....	53
Tab. 20. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 01.09.2022 r. ....	54
Tab. 21. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 01.09.2022 r. ....	55
Tab. 22. Analiza skuteczności: BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI. Roczna częstość umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP. ....	57
Tab. 23. Analiza skuteczności: BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI. Czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP. ....	57

Tab. 24. Analiza skuteczności: BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie POChP w ciągu 52 tyg. ....	58
Tab. 25. Analiza skuteczności: BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI. Zmiana względem wartości początkowych porannej wartości FEV <sub>1</sub> przed podaniem dawki w ciągu 24/26 tyg. ....	58
Tab. 26. Analiza skuteczności: BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI. Zmiana względem wartości początkowych porannej wartości FEV <sub>1</sub> przed podaniem dawki w 52 tyg. ....	58
Tab. 27. Analiza skuteczności: BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI. Zmiana względem początkowych wartości FEV <sub>1</sub> <4 godz. po podaniu dawki w ciągu 24/26 tyg. ....	59
Tab. 28. Analiza skuteczności: BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI. Zmiana względem wartości początkowych średniego dobowego zużycia leków doraźnych w ciągu 24/26 tyg. ....	59
Tab. 29. Analiza skuteczności: BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI. Zmiana względem wartości początkowych średniego dobowego zużycia leków doraźnych w 52 tyg. ....	59
Tab. 30. Analiza skuteczności: BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI. Odsetek dni bez użycia leków doraźnych po 52 tyg. ....	60
Tab. 31. Analiza skuteczności: BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI. Zmiana względem wartości początkowych wyniku SGRQ w 52 tyg. ....	60
Tab. 32. Analiza skuteczności: BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI. Odsetek chorych, u których wystąpił spadek wyniku SGRQ o $\geq 4$ punkty w 24/26 tyg. ....	60
Tab. 33. Analiza skuteczności: BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI. Odsetek pacjentów, u których wystąpił spadek wyniku SGRQ o $\geq 4$ punkty w 52 tyg. ....	61
Tab. 34. Analiza skuteczności: BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI. Zmiana wyniku TDI w ciągu 24/26 tyg. ....	61
Tab. 35. Analiza skuteczności: BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI. Zmiana wyniku TDI w 52 tyg. ....	61
Tab. 36. Analiza skuteczności: BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI. Odsetek chorych, u których wystąpił wzrost wyniku TDI o $\geq 1$ w 24/26 tyg. ....	62
Tab. 37. Analiza skuteczności: BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI. Odsetek chorych, u których wystąpił wzrost wyniku TDI o $\geq 1$ w 52 tyg. ....	62
Tab. 38. Analiza skuteczności: BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI. Zmiana względem wartości początkowych całkowitego wyniku E-RS w ciągu 24/26 tyg. ....	62
Tab. 39. Analiza skuteczności: BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI. Zmiana względem wartości początkowych całkowitego wyniku kwestionariusza E-RS w ciągu 52 tyg. ....	63
Tab. 40. Analiza bezpieczeństwa: BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI. Zdarzenia niepożądane. ....	66
Tab. 41. Charakterystyka badań klinicznych analizowanych w ramach dodatkowych dowodów naukowych - subpopulacja chińska, cz. 1. ....	71
Tab. 42. Charakterystyka badań klinicznych analizowanych w ramach dodatkowych dowodów naukowych - subpopulacja chińska, cz. 2. ....	72
Tab. 43. Ocena jakości badań analizowanych w ramach dodatkowych dowodów naukowych wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT. <sup>15</sup> ....	73
Tab. 44. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach analizowanych w ramach dodatkowych dowodów naukowych. <sup>16</sup> ....	74
Tab. 45. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniach analizowanych w ramach dodatkowych dowodów naukowych. ....	75

Tab. 46. Charakterystyka pacjentów w badaniach analizowanych w ramach dodatkowych dowodów naukowych - populacja chińska. ....	76
Tab. 47. Zestawienie punktów końcowych w badaniach analizowanych w ramach dodatkowych dowodów naukowych. ....	77
Tab. 48. Przyczyny przerwania leczenia/badania w badaniach analizowanych w ramach dodatkowych dowodów naukowych. ....	79
Tab. 49. Chorzy, którzy przegrali leczenie/badanie w badaniach analizowanych w ramach dodatkowych dowodów naukowych. ....	79
Tab. 50. Analiza skuteczności w populacji chińskiej: BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI. Roczna częstość umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP. ....	80
Tab. 51. Analiza skuteczności w populacji chińskiej: BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI. Zmiana względem wartości początkowych porannej wartości FEV <sub>1</sub> przed podaniem dawki w ciągu 24 tyg. ....	80
Tab. 52. Analiza skuteczności w populacji chińskiej: BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI. Zmiana względem wartości początkowych wartości FEV <sub>1</sub> <4 godz. po podaniu dawki w ciągu 24 tyg. ....	80
Tab. 53. Analiza skuteczności w populacji chińskiej: BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI. Zmiana względem wartości początkowych średniego dobowego zużycia leków doraźnych w ciągu 24 tyg. ....	81
Tab. 54. Analiza skuteczności w populacji chińskiej: BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI. Zmiana względem wartości początkowych wyniku kwestionariusza SGRQ w ciągu 24 tyg. ....	81
Tab. 55. Analiza bezpieczeństwa w populacji chińskiej: BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI. Zdarzenia niepożądane. ....	82
Tab. 56. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących Trixeo Aerosphere®. ....	85
Tab. 57. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących Breztri Aerosphere. ....	87
Tab. 58. Arkusz oceny badania wg Jadad. ....	101
Tab. 59. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2. ....	102
Tab. 60. Spis badań włączonych do przeglądu. ....	109
Tab. 61. Spis badań wykluczonych z przeglądu. ....	111
Tab. 62. Krytyczna ocena badania ETHOS. ....	113
Tab. 63. Krytyczna ocena badania KRONOS. ....	114
Tab. 64. Krytyczna ocena badania TRILOGY. ....	115
Tab. 65. Krytyczna ocena badania KRONOS - subpopulacja chińska. ....	116
Tab. 66. Krytyczna ocena badania TRIVERSYTI - subpopulacja chińska. ....	117
Tab. 67. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Bourdin 2021. ....	118
Tab. 68. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Ferguson 2020. ....	118
Tab. 69. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Ismaila 2022. ....	119
Tab. 70. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Lee 2021. ....	119
Tab. 71. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Rogliani 2022. ....	120
Tab. 72. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia. ....	121

## Bibliografia

---

- <sup>1</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2022 r.
- <sup>2</sup> Narodowy Fundusz Zdrowia. Raport refundacyjny. Wartość refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych za okres styczeń - czerwiec 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8244.html> [dostęp: 13.09.2022 r.].
- <sup>3</sup> GOLD 2022. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2022 Report. file:///C:/Users/eslomska/Downloads/GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021\_WMV.pdf [dostęp 16.08.2022 r.].
- <sup>4</sup> WHO. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Key facts. 20 May 2022. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)) [dostęp 16.08.2022 r.].
- <sup>5</sup> World Health Organization. The top 10 causes of death. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> [dostęp 13.09.2022 r.].
- <sup>6</sup> Kałucka S. Najnowsze wytyczne postępowania w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc na rok 2019/2020 - GOLD 2019/2020. Część I. Epidemiologia, etiologia, rozpoznanie. *Geriatrics* 2020; 14: 5-15.
- <sup>7</sup> Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2006 Sep;28(3):523-32.
- <sup>8</sup> Interna Szczeklika 2019. Zespół red. P. Gajewski i in. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2019.
- <sup>9</sup> Jassem E. Chory na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) w opiece lekarza rodzinnego. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2014; 82, supl. 2: 11-2.
- <sup>10</sup> Bednarek M, Maciejewski J, Wozniak M, Kuca P, Zielinski J. Prevalence, severity and underdiagnosis of COPD in the primary care setting. *Thorax*. 2008 May;63(5):402-7.
- <sup>11</sup> Niepsuj G, Kozielski J, Niepsuj K, et al. Przewlekła obturacyjna choroba płuc wśród mieszkańców Zabrza. *Wiad Lek.* 2002;55(supl. 1):354-9.
- <sup>12</sup> Niżankowska-Mogilnicka E, Mejza F, Buist AS, et al. Prevalence of COPD and tobacco smoking in Malopolska region--results from the BOLD study in Poland. *Pol Arch Med Wewn.* 2007;117(9):402-10.
- <sup>13</sup> Analizy Problemów Zdrowotnych. Przewlekła obturacyjna choroba płuc. [https://analizy.mz.gov.pl/app\\_direct/pochp/#tab-5709-1](https://analizy.mz.gov.pl/app_direct/pochp/#tab-5709-1) [dostęp 16.08.2022 r.].
- <sup>14</sup> Kantar Public dla Głównego Inspektoratu Sanitarnego. Raport z ogólnopolskiego badania ankietowego na temat postaw wobec palenia tytoniu. Październik 2017. <https://gis.gov.pl/wp-content/uploads/2018/04/Postawy-Polak%C3%B3w-do-palania-tytoniu-Raport-2017.pdf> [dostęp 16.08.2022 r.].
- <sup>15</sup> Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.
- <sup>16</sup> Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org).
- <sup>17</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997;50(6):683-91.
- <sup>18</sup> Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet* 1999; 354:1896-900.



- <sup>19</sup> Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.
- <sup>20</sup> WHO Uppsala Monitoring Center. Baza VigiAccess. <http://www.vigiaccess.org/> [dostęp 31.08.2022 r.].
- <sup>21</sup> Zhang S, King D, Rosen VM, Ismaila AS. Impact of Single Combination Inhaler versus Multiple Inhalers to Deliver the Same Medications for Patients with Asthma or COPD: A Systematic Literature Review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020 Feb 26;15:417-438.
- <sup>22</sup> Nannini L, Cates C, Lasserson T, Poole, P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus long-acting beta-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007.
- <sup>23</sup> Nannini L, Lasserson T, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta 2 -agonist in one inhaler versus long-acting beta 2 -agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010.
- <sup>24</sup> Vestbo J, Anderson J, Calverley P, Celli B, Ferguson G, Jenkins C, Knobil K, Willits L, Yates J, Jones P. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax* 2009;64(11):939-943.
- <sup>25</sup> Alcázar-Navarrete B, Jamart L, Sánchez-Covisa J, Juárez M, Graefenhain R, Sicras-Mainar A. Clinical Characteristics, Treatment Persistence, and Outcomes Among Patients With COPD Treated With Single- or Multiple-Inhaler Triple Therapy: A Retrospective Analysis in Spain. *Chest*. 2022 Jul 3:S0012-3692(22)01212-0.
- <sup>26</sup> Anderson P. Patient preference for and satisfaction with inhaler devices. *Eur Respir Rev*. 2005;14(96):109-116.
- <sup>27</sup> Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL, Smaldone GC, Guyatt G. Device selection and outcomes of aerosol therapy: evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest*. 2005 Jan;127(1):335-71.
- <sup>28</sup> Rekomendacja nr 104/2018 z dnia 31 października 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Trelegy Ellipta (fluticasoni furoas + umeclidinium + vilanterolum) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.
- <sup>29</sup> Jones P. St George's Respiratory Questionnaire Manual. 2009. <https://meetinstrumentenzorg.nl/wp-content/uploads/instrumenten/SGRQ-handl-Eng.pdf> [dostęp 16.08.2022 r.]
- <sup>30</sup> Witek TJ Jr, Mahler DA. Minimal important difference of the transition dyspnoea index in a multinational clinical trial. *Eur Respir J*. 2003 Feb;21(2):267-72.
- <sup>31</sup> E-RS (EXACT-Respiratory Symptoms). User Manual (Version 3.0). October 2014. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/user-manual-e-rs-exact-respiratory-symptoms-applicant-submission-version-30\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/user-manual-e-rs-exact-respiratory-symptoms-applicant-submission-version-30_en.pdf) [dostęp 16.08.2022 r.].
- <sup>32</sup> Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. 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 spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.