Trimbow® (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, wrzesień 2024 (aktualizacja marzec 2024)

healthquest.pl

Autorzy

[redacted]

Konsultacje

[redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 12 lok. 2A
01-517 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
http://www.healthquest.pl

Zamawiający

[redacted]

Informacje dodatkowe

Dokument poprawiony i zaktualizowany w związku z pismem AOTMiT OT.423.0.2.2025.4.PB z dnia 7 marca 2025 r.

HealthQuest

Spis treści

Spis treści **2**

Wykaz skrótów i akronimów **5**

Streszczenie **7**

1 Cel pracy **9**

2 Metodyka **11**

2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych 11

2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia 11

2.3 Strategia ekstrakcji danych 14

2.4 Ocena jakości informacji 15

2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne) 15

2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne) 15

3 Wyniki przeglądu systematycznego **17**

3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych ... 17

3.1.1 Opracowania pierwotne 17

3.1.2 Badania efektywności praktycznej 20

3.1.3 Opracowania wtórne 22

3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych 24

3.3 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy 25

3.4 Ocena jakości informacji 27

3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej 29

4 Analiza wyników badań pierwotnych **30**

4.1 Skuteczność leczenia 30

4.1.1 Zmiana porannego FEV_1 (przed podaniem terapii) 30

4.1.2 Częstość umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń 33

4.1.3 Zmiana szczytowego FEV_1 w ciągu 3 godzin po podaniu dawki 34

4.1.4 Zmiana porannego PEF 35

4.1.5 Czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia 37

4.1.6 Częstość umiarkowanych zaostrzeń 38

4.1.7 Zmiana FEV_1 AUC_{0-3h} 38

4.1.8 Zmiana wieczornego PEF 39

4.1.9 Odsetek pacjentów z odpowiedzią FEV_1 41

4.1.10 Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACQ-7 ... 41
4.1.11 Zmiana średniego zużycia leków ratunkowych ... 42
4.1.12 Zmiana odsetka dni wolnych od terapii ratunkowej ... 43
4.1.13 Zmiana wyniku kontroli codziennych objawów astmy ... 45
4.1.14 Zmiana odsetka dni wolnych od objawów astmy ... 47
4.1.15 Zmiana odsetka dni z kontrolą astmy ... 48
4.1.16 Zmiana wyniku ACQ-7 ... 50
4.2 Profil bezpieczeństwa ... 51
5 Poszerzona analiza skuteczności bezpieczeństwa ... 57
5.1.1 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports ... 57
5.1.2 VigiAccess ... 58
6 Analiza wyników efektywności praktycznej ... 60
7 Dyskusja i ograniczenia ... 63
7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki ... 63
7.2 Zidentyfikowane ograniczenia ... 63
7.3 Wyniki innych analiz ... 64
7.4 Siła dowodów ... 64
8 Wnioski ... 68
Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych ... 69
Interwencja ... 69
Komparator ... 71
Aneks 2. Prace włączone do opracowania ... 73
Badania pierwotne ... 73
Interwencja ... 73
Komparator ... 73
Badania efektywności praktycznej ... 74
Opracowania wtórne ... 74
Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania ... 75
Badania pierwotne ... 75
Interwencja ... 75
Komparator ... 75
Badania efektywności praktycznej ... 75
Opracowania wtórne ... 76
Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych ... 77

clinicaltrials.gov 77
Interwencja 77
Komparator 77
clinicaltrialsregister.eu 78
Interwencja 78
Komparator 78
Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych 79
Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych 102
Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania 104
Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania 105
Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań 107
Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego 108
Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych 111
Aneks 13. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne 112
Aneks 14. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych 116
Spis rysunków 118
Spis tabel 119
Bibliografia 122

Wykaz skrótów i akronimów

ACQ-7	Kwestionariusz kontroli astmy (ang. *Asthma Control Questionnaire*)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AQLQ	Kwestionariusz Jakości Życia w Astmie (ang. *Asthma Quality of Life Questionnaire*)
b.d.	Brak danych
BDP	beklometazonu dipropionian
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. *confidence interval*)
DPI	Inhalator suchego proszku (ang. *dry-powder inhaler*)
EKG	Elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
FEV_1	Natężona pierwszosekundowa objętość wydechowa (ang. *forced expiratory volume in 1 second)*
FF	formoterol
FP	Flutikazonu propionian
FVC	Natężona pojemność życiowa (ang. *forced vital capacity*)
G	glikopironium
GRADE	System oceny dowodów i zaleceń - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HD	Wysoka dawka (ang. h*igh dose*)
HR	ryzyko względne (ang. *hazard ratio*)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. *health technology assessment*)
ICS	Kortykosteroidy wziewne (ang. *Inhaled Corticosteroids*)
IND	indakaterol
ITT	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*)
LABA	długo działające beta-mimetyki (ang. *long-acting beta-agonist*)
LAMA	długo działające leki antymuskarynowe (ang. *long-acting muscarinic antagonists*)
LD	Niska dawka (ang. *low dose*)
MD	Średnia dawka (ang. *medium dose*)
MF	furoinian mometazonu
NICE	Brytyjska agencja HTA - National Institute for health and Care Excellence
NYHA	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. *New York Heart Association*)
OR	iloraz szans (ang. *odds ratio*)
p	istotność statystyczna

PEF	Szczytowy przepływ wydechowy (ang. *Peak expiratory flow*)
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. population, intervention, comparison, outcomes, study)
pMDI	Inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (ang. *pressurized metered-dose inhaler*)
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
QTc	Odstęp QT (ang. *Corrected QT Interval*)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. *randomised controlled trial*)
RD	różnica ryzyka (ang. *risk difference*)
RR	Wskaźnik względny (ang. *rate ratio*)
SAD	Choroba małych dróg oddechowych (ang. *Small Airways Disease*)
SAL	Salmeterol
SD	odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)
SE	błąd standardowy (ang. *standard error*)
SGRQ	Kwestionariusz oddechowy St. George's (ang. *St. George's Respiratory Questionnaire*)
Tio	tiotropium

Streszczenie

Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania Trimbow® pMDI (beklometazon dipropionianu 172 µg + formoterol fumaranu dwuwodny 5 µg + glikopironium 9 µg: BDP/FF/G w dawce 172/5/9 µg) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą, z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i dużych dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku. Ze względu na brak refundacji i rejestracji glikopironium we wnioskowanym wskazaniu, ocenę skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania Trimbow® pMDI we wnioskowanej populacji oparto na porównaniu z refundowanymi preparatami łącznymi zawierającymi BDP/FF w dawkach ekwiwalentnych (preparaty Fostex® pMDI i Formodual® pMDI) w skojarzeniu z jedynym LAMA zarejestrowanym w astmie (tiotropium). Dodatkowo ocenę skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania Trimbow® pMDI we wnioskowanej populacji uzupełniono o porównanie z innym refundowanym połączeniem ICS(w wysokich dawkach)+LABA+LAMA tj. preparat Enerzair® (mometazonu furoinian 136 µg + indakaterol 114 µg + glikopironium bromek 58 µg: MF/IND/G w dawce 136/114/58 µg).

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali RoB2 wg Cochrane dla badań randomizowanych. Porównanie przeprowadzono poprzez porównanie bezpośrednie oraz zestawienie wyników.

Wyniki

W toku przeszukiwania baz danych oraz w oparciu o przegląd materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa 1 RCT oceniające BDP/FF/G i BDP/FF+Tio (TRIGGER) oraz dwa RCT oceniające skuteczności i bezpieczeństwa komparatora wnioskowanej interwencji – MF/IND/G (ARGON i IRIDIUM). Zidentyfikowane badania nie pozwoliły na przeprowadzenie porównania pośredniego między BDP/FF/G a MF/IND/G – w analizie przedstawiono jedynie zestawienie wyników dla tego porównania.

Porównanie przeprowadzono dla następujących punktów końcowych: zmiana porannego FEV_1 (przed podaniem terapii), częstość umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń, zmiana szczytowego FEV_1 w ciągu 3h po podaniu dawki, zmiana porannego PEF oraz czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia. Analiza skuteczności wykazała, że wnioskowany lek, w stosunku do BDP/FF+Tio, jest porównywalnie skuteczny w zakresie ocenianych punktów końcowych. Wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa wskazały na akceptowalny profil bezpieczeństwa leczenia, porównywalny z leczeniem stosowanym aktualnie w analizowanym wskazaniu. W tabeli poniżej zestawiono podsumowanie wyników analizy.

Tab. 1. Podsumowanie wyników.

Punkt końcowy	**Liczba uczestników** (w tym wnioskowana interwencja) Liczba badań **Czas obserwacji**	**Wyniki:**
BDP/FF/G vs BDP/FF+Tio		
Zmiana porannego FEV_1 (przed podaniem terapii)	858 (571) 1 RCT 26 tygodni	MD -45 (95%CI -103;13) mL P = 0,13
Częstość umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń	858 (571) 1 RCT 52 tygodnie	RR 1,07 (95%CI 0,88;1,30) P = 0,5
Zmiana szczytowego FEV_1	858 (571) 1 RCT 26 tygodni	MD -33 (95%CI -92;26) mL P = 0,27
Zmiana porannego PEF	858 (571) 1 RCT 26 tygodni	MD -0,2 (95%CI -6,0;5,6) L/min P = 0,95
Czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia	858 (571) 1 RCT 52 tygodnie	HR 0,97 (95%CI 0,81;1,18) P = 0,78
Zdarzenia niepożądane	858 (571) 1 RCT 52 tygodnie	OR (95% CI) 0,93 (0,68; 1,28) p = 0,6731 RD (95% CI) -0,01 (-0,08; 0,05) p = 0,671
Ciężkie zdarzenia niepożądane	858 (571) 1 RCT 52 tygodnie	OR (95% CI) 1,38 (0,72; 2,64) p = 0,3378 RD (95% CI) 0,02 (-0,02; 0,05) p = 0,313

BDP - dipropionian beklometazonu; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; G – glikopironium; FEV_1 - natężona pierwszosekundowa objętość wydechowa (ang. *forced expiratory volume*); PEF - szczytowy przepływ wydechowy (ang. *Peak expiratory flow*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR - Wskaźnik względny (ang. *rate ratio*); HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); p – istotność statystyczna; Tio – tiotropium.

Wnioski

Dostępne dowody naukowe wskazują na porównywalne skuteczność oraz bezpieczeństwo terapii Trimbow® pMDI (BDP/FF/G w dawce 172/5/9 µg) w porównaniu z leczeniem BDP/FF+Tio w dawkach ekwiwalentnych w populacji pacjentów z astmą niekontrolowaną pomimo stosowania produktu złożonego zawierającego ICS w wysokich dawkach/LABA, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie choroby w ciągu poprzedzającego roku. Ze względu na brak danych, nie można ocenić względnej skuteczność oraz bezpieczeństwo terapii Trimbow® pMDI (BDP/FF/G w dawce 172/5/9 µg) w porównaniu do skojarzenia MF/IND/G w dawce 136/114/58 µg.

1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania Trimbow® pMDI (beklometazon dipropionianu 172 µg + formoterol fumaranu dwuwodny 5 µg + glikopironium 9 µg: BDP/FF/G w dawce 172/5/9 µg) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą, z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i dużych dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku. Ze względu na brak refundacji i rejestracji glikopironium we wnioskowanym wskazaniu, ocenę skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania Trimbow® pMDI we wnioskowanej populacji oparto na porównaniu z refundowanymi preparatami łącznymi zawierającymi BDP/FF w dawkach ekwiwalentnych (preparaty Fostex® pMDI i Formodual® pMDI) w skojarzeniu z jedynym LAMA zarejestrowanym w astmie (tiotropium). Dodatkowo ocenę skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania Trimbow® pMDI we wnioskowanej populacji uzupełniono o porównanie z innym refundowanym połączeniem ICS+LABA+LAMA (w wysokich dawkach) tj. preparat Enerzair® (mometazonu furoinian 136 µg + indakaterol 114 µg + glikopironium bromek 58 µg: MF/IND/G w dawce 136/114/58 µg).

Zamieszczony w Tab. 2 schemat PICOS ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [APD Trimbow].

Tab. 2. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z astmą, z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i dużych dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku.
Interwencja (I)	Trimbow® (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium), 172 mikrogramy + 5 mikrogramów + 9 mikrogramów, aerozol inhalacyjny*
Komparator (C)	• beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny w dawce 172 mikrogramy + 5 mikrogramów, aerozol inhalacyjny oraz tiotropium*; • mometazonu furoinian + indakaterol+ glikopironium bromek w dawce 136 mikrogramów + 114 mikrogramów + 58 mikrogramów~
Efekty zdrowotne (O)	skuteczność: • zmiana porannego FEV_1 (przed podaniem terapii); • częstość umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń; • zmiana szczytowego FEV_1 w ciągu 3 godzin po podaniu dawki;

	• zmiana porannego PEF; • czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia; bezpieczeństwo: • zdarzenia niepożądane; • ciężkie zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	Opracowania pierwotne: • randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, lub w przypadku ich braku – badania obserwacyjne. Opracowania wtórne: • przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego. Badania efektywności praktycznej: • jakiekolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

* dawka dostarczona beklometazonu 172 µg odpowiada 200 µg dawki odmierzonej
dawka dostarczona formoterolu 5 µg odpowiada 6 µg dawki odmierzonej
dawka dostarczona glikopironium 10 µg odpowiada 9 µg dawki odmierzonej
~ dawka dostarczona mometazonu furoinian 136 µg odpowiada 160 µg dawki odmierzonej
dawka dostarczona indakaterolu 114 µg odpowiada 150 µg dawki odmierzonej
dawka dostarczona glikopironium bromek 58 µg odpowiada 63 µg dawki odmierzonej

2 Metodyka

2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

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

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

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

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

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

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

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

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczano przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 23.07.2024 r.

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

2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim. Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod względem zgodności z kryteriami selekcji przedstawionymi w Tab. 3, Tab. 4, Tab. 5, odpowiednio dla badań pierwotnych, opracowań wtórnych i efektywności praktycznej.

Tab. 3. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z astmą, z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i dużych dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku.	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach.
Interwencja	Trimbow® pMDI (BDP/FF/G w dawce 172/5/9 µg)	Preparat Trimbow® podawany w innych dawkach niż w kryteriach włączenia. Preparat Trimbow® podawany w innej postaci niż pMDI.
Komparatory	• BDP/FF pMDI w dawce 172/5 µg plus Tio; • MF/IND/G w dawce 136/114/58 µg	Preparaty • BDP/FF plus Tio; • MF/IND/G podawane w innych dawkach niż w kryteriach włączenia. BDP/FF podane w innej formie niż pMDI.
Punkty końcowe	skuteczność: • zmiana porannego FEV_1 (przed podaniem terapii); • częstość umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń; • zmiana szczytowego FEV_1; • zmiana porannego PEF; • czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia; bezpieczeństwo: • zdarzenia niepożądane; • ciężkie zdarzenia niepożądane.	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.
Typ badań	Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych). Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa). Analizy *post hoc* badań włączonych do przeglądu.	Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania poglądowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		Abstrakty konferencyjne badań. włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowe traktowano jako nadrzędne). Analizy *post hoc* badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.

Tab. 4. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory		
Punkty końcowe		
Typ badań	Opracowania, w których dokonano przeglądu co najmniej 2 baz danych, w tym przynajmniej jednej bazy spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. Opracowania, w których przegląd prac został przeprowadzony przez co najmniej 2 badaczy.	Opracowania nie mające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne). Opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii) Opracowania, w których przeprowadzono przegląd mniej niż 2 baz danych spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. Opracowania, w których przegląd wykonało mniej niż 2 badaczy. Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

Tab. 5. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory	Niewymagany.	Nie ograniczano przeszukiwania ze względu na komparator.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Typ badań	Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real world data*, *real world evidence*): • prospektywne; • retrospektywne; • obserwacyjne; • bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów).	Badania mające cechy badań klinicznych (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo). Opisy przypadków. Prace poglądowe. Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

2.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania ([redacted] do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 365), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania ([redacted] pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz (wzór formularza w aneksie 12). Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełno tekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych*. Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano jedynie w przypadku, gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełno tekstowej lub w przypadku poszukiwania wyników dla subpopulacji z badania (tylko jeśli z wnioskowanego wskazania wynikała potrzeba poszukiwania danych dla subpopulacji). W przypadku danych przedstawionych na wykresach wykorzystywano program WebPlotDigitizer.

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

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

* http://www.clinicaltrials.gov oraz https://www.clinicaltrialsregister.eu

2.4 Ocena jakości informacji

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

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

2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowano z badania włączonego do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. W przypadku zmiennych kategorycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie:

- OR (ang. *odds ratio*) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel),
- RR (ang. *rate ratio*) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel),
- HR (ang. *hazard ratio*) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel).

Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej różnicy (ang. *mean difference*, MD) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p.

2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Dane dotyczące bezpieczeństwa ekstrahowano z badania włączonego do opracowania. Częstość występowania poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych dla

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

ocenianych interwencji przedstawiono w formie tabelarycznej. Statystyki przedstawiono w formie OR (ang. *odds ratio*) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz RD (ang *risk difference*) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel).

3 Wyniki przeglądu systematycznego

3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych

3.1.1 Opracowania pierwotne

3.1.1.1 Interwencja

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii Trimbow® pMDI (BDP/FF/G w dawce 172/5/9 µg) z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 2.2.

W toku przeszukiwań baz danych 160 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 5 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 2 prace (zarówno pełnotekstowe, jak i abstrakt konferencyjny), które opisywały 1 RCT dotyczące zastosowania BDP/FF/G pMDI w dawce 172/5/9 µg w analizowanej populacji.

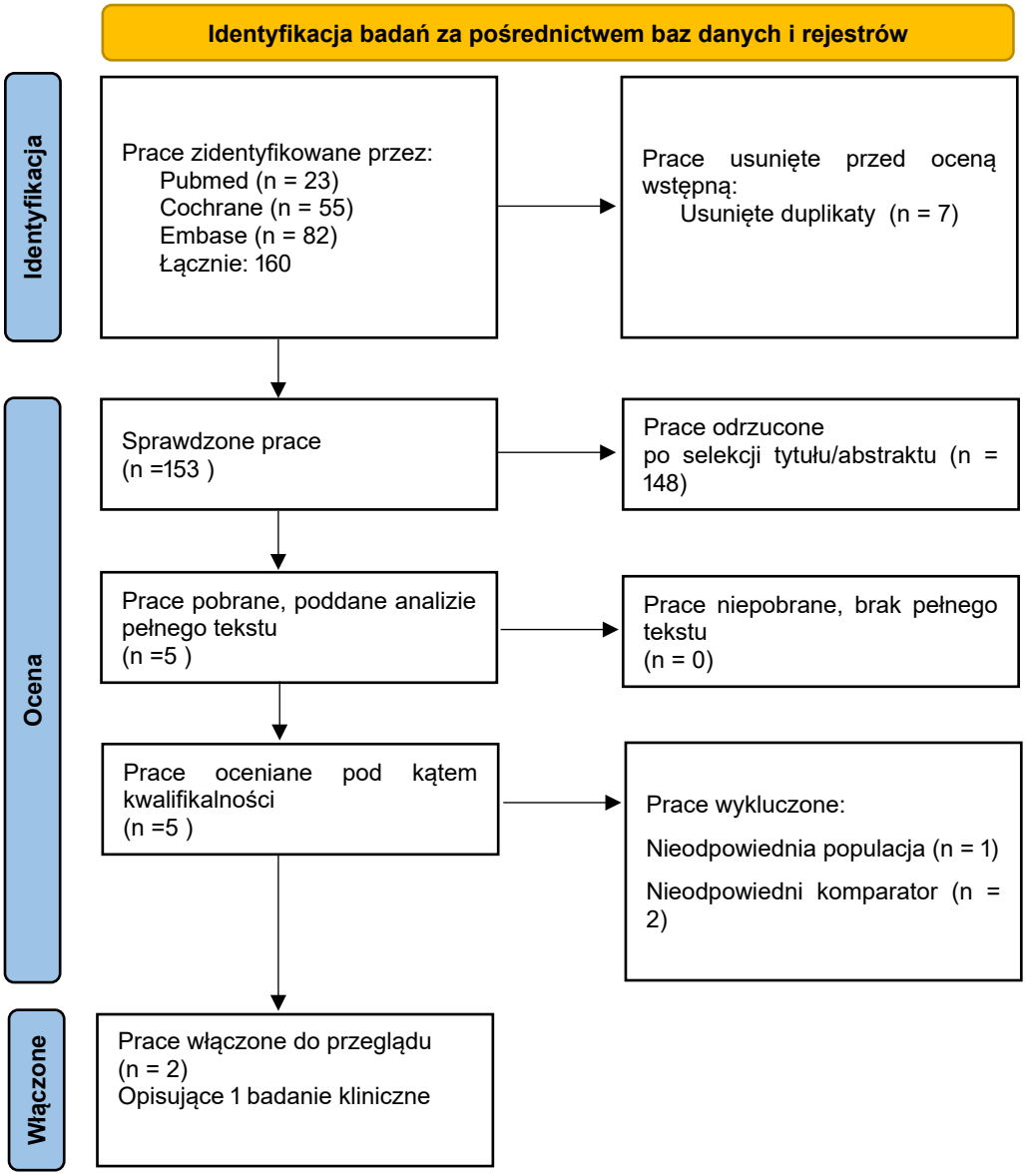
Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa BDP/FF/G pMDI w dawce 172/5/9 µg włączono:

- TRIGGER;
- Canonica 2019 (abstrakt konferencyjny do badania TRIGGER).

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

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

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) — diagram PRISMA [PRISMA 2020].



3.1.1.2 Komparator

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii MF/IND/G w dawce 136/114/58 µg.

W toku przeszukiwań baz danych 153 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 3 pełne teksty zostały

poddane szczegółowej analizie pod względem włączenia do opracowania. Do opracowania włączono 2 prace (zarówno pełnotekstowe, jak i abstrakt konferencyjny), które opisywały 2 RCT dotyczące zastosowania MF/IND/G w dawce 136/114/58 µg w analizowanej populacji.

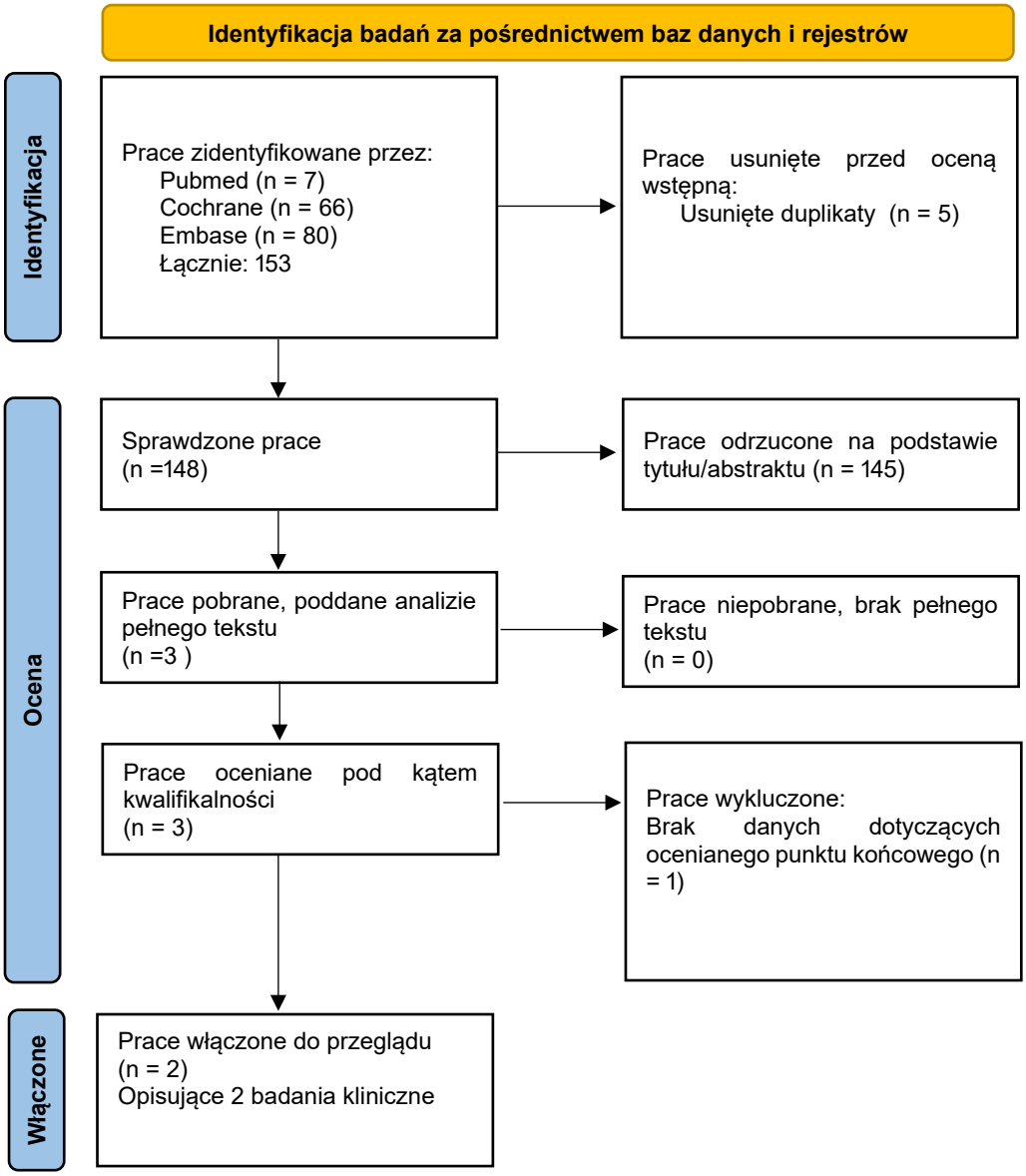
Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa MF/IND/G w dawce 136/114/58 µg włączono:

- ARGON;
- IRIDIUM.

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

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

Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) dla komparatora —diagram PRISMA [PRISMA 2020].



3.1.2 Badania efektywności praktycznej

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

W toku przeszukiwań baz danych, po wykluczeniu duplikatów, 159 tytułów i abstraktów zostało wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 2 pełne teksty zostały poddane szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania.

Do opracowania włączono 1 pracę, która opisywała 1 prospektywne badanie dotyczące zastosowania BDP/FF/G w pMDI dawce 172/5/9 µg w analizowanej populacji.

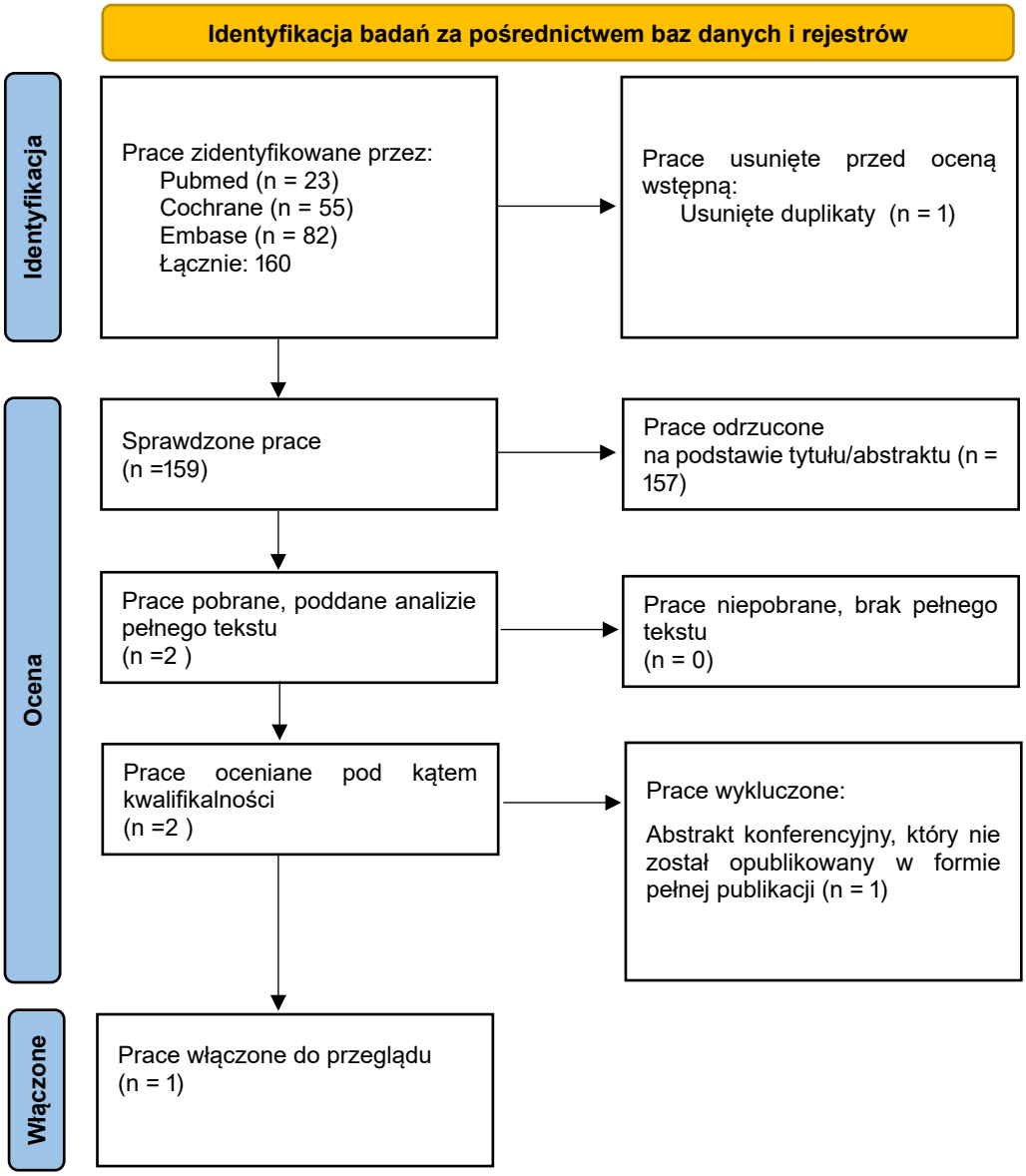
Podsumowując, do analizy efektywności praktycznej BDP/FF/G pMDI w dawce 172/5/9 µg włączono:

- Carpagnano 2024.

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

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 3.

Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) — diagram PRISMA [PRISMA 2020].



3.1.3 Opracowania wtórne

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

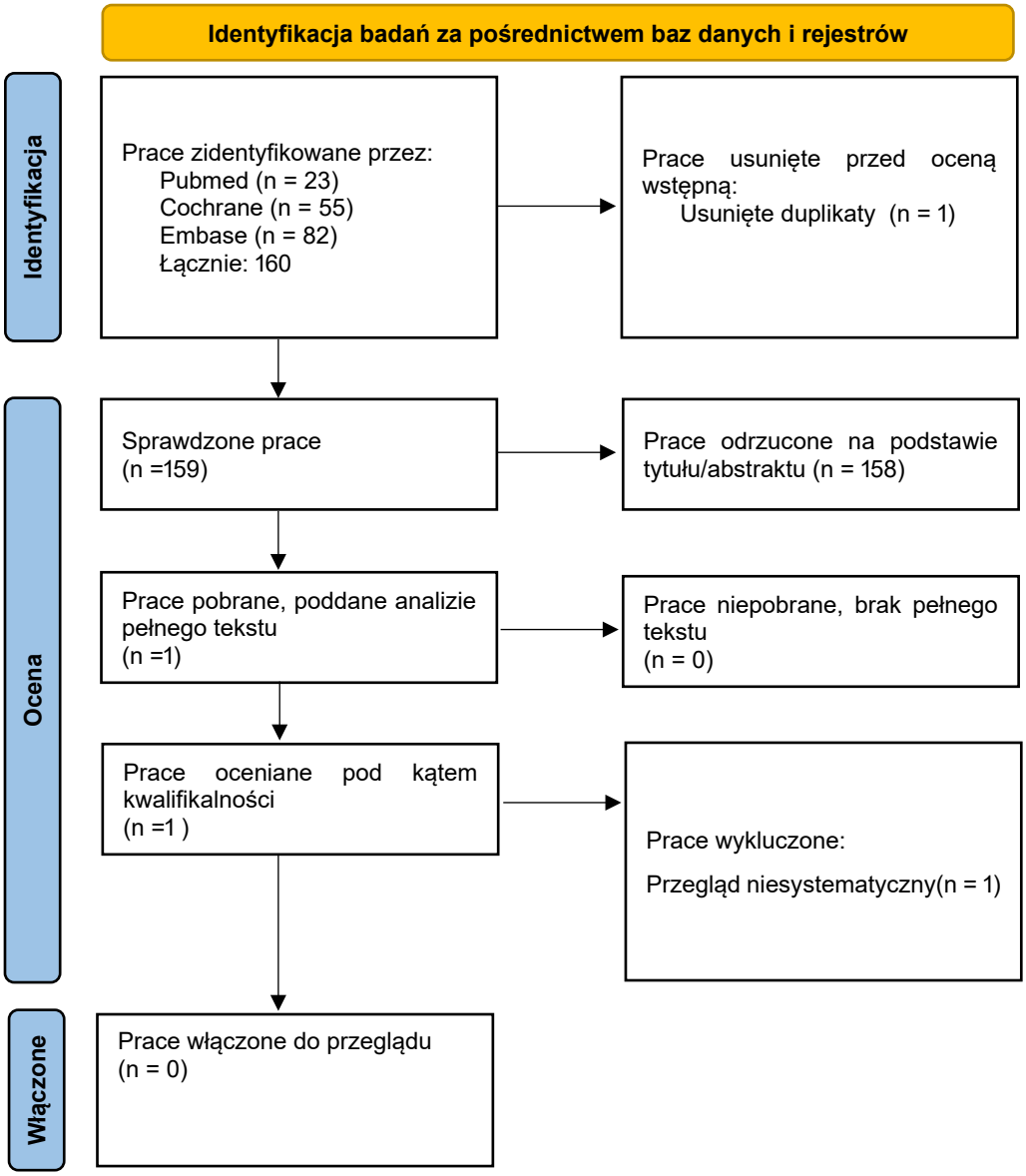
W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (przedstawione w rozdziale 2.2), w toku przeszukiwań baz danych, po wykluczeniu

duplikatów, 159 tytułów i abstraktów zostało wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania.

Po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy odrzucono 158 ze względu na brak zgodności z kryteriami włączenia do niniejszej analizy. Analizie pod katem kryteriów włączenia/wykluczenia z niniejszego opracowania poddano 1 pełen tekst. Ostatecznie, nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego, w którym analizowano by skuteczność lub bezpieczeństwo BDP/FF/G pMDI w dawce 172/5/9 µg w analizowanej populacji pacjentów.

Diagram przedstawiający proces selekcji opracowań wtórnych włączonych do przeglądu przedstawiono na Rys. 4.

Rys. 4. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) — diagram PRISMA [PRISMA 2020].



3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

Poszukiwano opracowań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria, przedstawione w rozdziale 2.2 w Tab. 4. Nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego spełniającego te kryteria.

3.3 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Do analizy włączono 1 kontrolowane badania kliniczne porównujące wnioskowaną interwencję z jednym z komparatorów oraz 2 badania z wynikami dla drugiego komparatora, które szczegółowo opisano Aneksach 5-9. W Tab. 6 zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań włączonych do analizy.

Tab. 6. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Akronim badania TRIGGER **Źródło finansowania** Badanie sponsorowane przez firmę Chiesi Farmaceutici.	**Badanie 3 fazy:** Badanie z podwójnie ślepą próbą, randomizowane, z aktywną kontrolą **Interwencja** BDP/FF/G pMDIw dawce 172/5/9 µg **Komparator** BDP/FF pMDi w dawce 172/5 µg + Tio **Czas obserwacji** 52 tygodnie **Hipoteza** brak	**Kryteria włączenia** • Pacjenci w wieku 18–75 lat, • udokumentowana historia astmy trwającą co najmniej 1 rok przed badaniem przesiewowym i została ona zdiagnozowana przed ukończeniem 40. roku życia, • wymuszona objętość wydechową pierwszosekundową (FEV_1) przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela mniejsza niż 80% wartości należnej normy oraz zmiana FEV_1 o ponad 12% i ponad 200 ml po 10–15 minutach od inhalacji salbutamolu w dawce 400 µg, • niekontrolowana astma (Kwestionariusz kontroli astmy-7 [ACQ-7] ≥1,5), • co najmniej jedno zaostrzenie wymagające leczenia kortykosteroidami ogólnoustrojowymi lub wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji w ciągu poprzednich 12 miesięcy, • pacjent otrzymywał stabilną dawkę wziewnego kortykosteroidu plus długo działający β2-agonista przez co najmniej 4 tygodnie przed przystąpieniem do badania (duża dawka wziewnego kortykosteroidu). **Kryteria wykluczenia** • historia astmy niemal śmiertelnej lub wcześniejsze przyjęcie na oddział intensywnej terapii z powodu astmy, co mogłoby narazić pacjenta na ryzyko, • ciężkie zaostrzenie w ciągu 4 tygodni przed przystąpieniem do badania lub w okresie wstępnym, • jakakolwiek inna poważna choroba płuc, która mogłaby wpływać na oceny w badaniu, • obecni palacze lub byli palacze z 10 lub więcej paczkolatami narażenia lub którzy rzucili palenie 1 rok lub krócej przed badaniem przesiewowym,	**Pierwszorzędowy** • zmiana porannego FEV1 (przed podaniem terapii); • częstość umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń; **Pozostałe** • zmiana szczytowego FEV_1 w ciągu 3 godzin po podaniu dawki; • zmiana porannego PEF; • czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia; • zdarzenia niepożądane; • ciężkie zdarzenia niepożądane.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		• obecne leczenie przeciwciałami monoklonalnymi lub innymi lekami biologicznymi; klinicznie istotne schorzenia układu sercowo-naczyniowego lub nieprawidłowości laboratoryjne, • niestabilna choroba współistniejąca, która mogłaby mieć wpływ na skuteczność lub bezpieczeństwo. **Liczba pacjentów** N= 858 (ITT) Interwencja: n= 571 Komparator: n= 287	
Akronim badania ARGON **Źródło finansowania** Badanie sponsorowane przez firmę Novartis Pharma AG, Basel.	**Badanie 3 fazy:** Badanie fazy IIIb, wieloośrodkowe, częściowo zaślepione, randomizowane, otwarte, z aktywną kontrolą, równoległe **Interwencja** MF/IND/G **Czas obserwacji** 24 tygodnie **Hipoteza** Non-inferiority	**Kryteria włączenia** • pacjenci w wieku ≥18 lat; • objawowa astma przez ≥6 miesięcy przed badaniem przesiewowym leczona średnimi lub wysokimi dawkami LABA/ICS; • historia ≥1 ciężkiego zaostrzenia astmy, które wymagało opieki lekarskiej, wizyty na izbie przyjęć lub hospitalizacji oraz ogólnoustrojowego leczenia kortykosteroidami przez co najmniej 3 dni w ciągu ostatnich 12 miesięcy; • objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV_1) przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela <85% przewidywanej normy i odwracalność FEV_1 wynoszącą ≥12% i 200 ml lub z historycznymi dowodami w ciągu ostatnich 5 lat odwracalności lub dodatniego testu prowokacji oskrzelowej. **Kryteria wykluczenia** • historia palenia >20 paczkolat; • rozpoznanie POChP lub innych przewlekłych chorób układu oddechowego; • historia zespołu długiego QT lub wydłużony odstęp QTc. **Liczba pacjentów** Interwencja: n= 476	**Pierwszorzędowy** • zmiana całkowitego wyniku AQLQ po 24. tygodniach od wartości początkowej; **Pozostałe** • zmiana FEV_1 przed podaniem kolejnej dawki po 24. tygodniach od wartości początkowej; • zmiana średniego porannego PEF po 24. tygodniach od wartości początkowej; • zmiana średniego wieczornego PEF po 24. tygodniach od wartości początkowej; • zmiana całkowitego wyniku ACQ-7 po 24. tygodniach od wartości początkowej; • zmiana całkowitego wyniku SGRQ po 24. tygodniach od wartości początkowej;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			• zdarzenia niepożądane.
Akronim badania IRIDIUM **Źródło finansowania** Badanie sponsorowane przez firmę Novartis Pharma AG, Basel.	**Badanie 3 fazy:** Badanie fazy 3 z podwójnie ślepą próbą, podwójnie pozorowane, z aktywną kontrolą, równoległe **Interwencja** MF/IND/G **Czas obserwacji** 52 tygodnie **Hipoteza** Superiority	**Kryteria włączenia** • pacjenci w wieku od 18 do 75 lat; • zdiagnozowana astma przez okres co najmniej 1 roku przed badaniem przesiewowym; • FEV_1 poniżej 80% przewidywanej normy i wzrost FEV_1 o co najmniej 12% i 200 ml po podaniu salbutamolu lub albuterolu; • astma objawowa; • udokumentowana historia co najmniej jednego zaostrzenia astmy, które wymagało opieki medycznej ze strony lekarza, wizyty na pogotowiu, hospitalizacji i systemowego leczenia kortykosteroidami w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym; • średnie lub wysokie dawki ICS–LABA przez co najmniej 3 miesiące i w stabilnej dawce przez co najmniej 1 miesiąc przed badaniem przesiewowym. **Kryteria wykluczenia** • palenie wyrobów tytoniowych w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym lub historia palenia powyżej 10 paczkolat; • przewlekła choroba płuc inna niż astma lub zaostrzenie astmy wymagające ogólnoustrojowych kortykosteroidów, hospitalizacji lub wizyty na pogotowiu w ciągu 6 tygodni od badania przesiewowego; • infekcja dróg oddechowych lub zaostrzenie astmy w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym lub w okresie wstępnym oraz klinicznie istotne choroby współistniejące. **Liczba pacjentów** Interwencja: n= 619	**Pierwszorzędowy** • zmiana FEV_1 przed podaniem kolejnej dawki po 26. tygodniach od wartości początkowej; **Pozostałe** • zmiana całkowitego wyniku ACQ-7 po 26. tygodniach od wartości początkowej; • częstość zaostrzeń astmy i czas do pierwszego zaostrzenia astmy w ciągu 52. tygodni; • zmiana porannego i wieczornego PEF w ciągu 26. i 52. tygodni leczenia; • zdarzenia niepożądane.

3.4 Ocena jakości informacji

Ocenę jakości randomizowanych badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z oceną ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration. Wykorzystano wersję 2 narzędzia Cochrane do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją (RoB 2), która jest zalecanym narzędziem do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją uwzględnionych w ramach przeglądu systematycznego.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w podręczniku Cochrane (wersja 6.1), badania RCT oceniono z wykorzystaniem aktualnego narzędzia Cochrane Risk of Bias (RoB 2, wersja 2). Przy użyciu narzędzia RoB 2, ocena jakości badań dokonywana jest w zakresie poszczególnych punktów końcowych. RoB 2 składa się z zestawu 5 domen oceny ryzyka błędu

systematycznego, a każda z nich koncentruje się na różnych aspektach projektowania i prowadzenia badań oraz sposobu raportowania wyników. W narzędziu RoB 2 uwzględniono następujące domeny:

- domena 1 — proces randomizacji;
- domena 2 — odchylenia od zaplanowanych interwencji;
- domena 3 — brakujące dane wynikowe;
- domena 4 — pomiar efektu;
- domena 5 — selekcja raportowania wyników.

Każda domena obejmuje serię pytań („pytań sygnalizacyjnych"), na które istnieje 5 wariantów odpowiedzi, tj.: tak/prawdopodobnie tak, nie/prawdopodobnie nie oraz brak informacji. Ostateczna ocena ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen, jak i ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego generowana jest za pomocą algorytmu opracowanego przez twórców narzędzia RoB 2. Narzędzie Rob 2 dostępne jest w formie skoroszytu programu Microsoft Excel. Szczegółowe wytyczne dotyczące sposobu oceny badań RCT za pomocą narzędzia RoB 2, oraz dostęp do narzędzia RoB 2 jest możliwy poprzez stronę: https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome

W celu oceny ryzyka błędu systematycznego poszczególnych zidentyfikowanych badań, w pierwszej kolejności wybrano punkty końcowe, które będą podlegać ocenie. Zgodnie z dostępnymi danymi, oraz zaleceniami przedstawionymi w podręczniku Cochrane, aby za pomocą RoB 2 oceniać główne punkty końcowe, w ramach niniejszej oceny jakości zidentyfikowanych RCT uwzględniono sześć, najistotniejszych z punktu widzenia jednostki chorobowej punktów końcowych:

- zmiana porannego FEV_1 (przed podaniem terapii);
- częstość umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń;
- zmiana szczytowego FEV_1 w ciągu 3 godzin po podaniu dawki;
- zmiana porannego PEF;
- czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia;
- zdarzenia niepożądane;
- ciężkie działania niepożądane.

Szczegółową ocenę poszczególnych badań przedstawiono w Aneksie 10.

W badaniach TRIGGER oraz ARGON w przypadku wszystkich ocenianych punktów końcowych uzyskano niskie ryzyko w zakresie popełnienia błędu systematycznego w każdej z kategorii. Wyjątek stanowi domena „pomiar efektu", w której we wszystkich punktach końcowych

uzyskano pewne zastrzeżenia w zakresie popełnienia błędu systematycznego, a co za tym idzie, ogólny błąd oceniono na niosący pewne zastrzeżenia (co wynika z obiektywnego charakteru ocenianych punktów końcowych opartych na pomiarach funkcji płuc, klinicznych zdarzeniach lub występowaniu zdarzeń niepożądanych). Obniżenie punktacji wynikało z brakiem zaślepienia w grupie kontrolnej – BDP/FF + Tio oraz FP/SAL + Tio. W naszej ocenie brak zaślepienia, w kontekście ocenianych punktów końcowych nie powoduje wysokiego ryzyka błędu systematycznego.

W badaniu IRIDIUM w przypadku wszystkich ocenianych punktów końcowych uzyskano niskie ryzyko w zakresie popełnienia błędu systematycznego w każdej z kategorii. Ogólny błąd oceniono na niski.

3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

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

Punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania danej terapii. Oceniane punkty końcowe są spójne z założeniami przyjętymi w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD Trimbow]. Podsumowując, spójność zarówno wewnętrzną, jak i zewnętrzną badania włączonego do niniejszej analizy można określić jako wysoką.

4 Analiza wyników badań pierwotnych

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania skuteczności leczenia BDP/FF/G pMDI w dawce 172/5/9 µg, a BDP/FF pMDI w dawce 172/5 µg plus Tio oraz MF/IND/G w dawce 136/114/58 µg.

4.1 Skuteczność leczenia

Skuteczność leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- zmiana porannego FEV_1 (przed podaniem terapii);
- częstość umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń;
- zmiana szczytowego FEV_1 w ciągu 3h po podaniu dawki;
- zmiana porannego PEF;
- czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia;
- częstość umiarkowanych zaostrzeń,
- zmiana FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h;}$
- zmiana wieczornego PEF;
- odsetek pacjentów z odpowiedzią FEV_1;
- odsetek pacjentów z odpowiedzią ACQ-7;
- zmiana średniego zużycia leków ratunkowych;
- zmiana odsetka dni wolnych od terapii ratunkowej;
- zmiana wyniku kontroli codziennych objawów astmy;
- zmiana odsetka dni wolnych od objawów astmy;
- zmiana odsetka dni z kontrolą astmy;
- zmiana wyniki ACQ-7.

4.1.1 Zmiana porannego FEV_1 (przed podaniem terapii)

Terapia BDP/FF/G przez 26. tygodni doprowadziła do poprawy w zakresie porannego FEV_1 (229 mL) w stosunku do wartości wyjściowej. Dane dotyczące komparatora pokazują, że leczenie BDP/FF + Tio przez 26. tygodni jest porównywalne do BDP/FF/G i poprawia FEV_1 przed podaniem terapii o 274 mL w stosunku do wartości wyjściowej. Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) w zakresie poprawy porannej

wartości FEV_1 przed podaniem leków, w 26. tygodniu terapii, pomiędzy zastosowaniem produktu złożonego z BDP/FF/G a BDP/FF + Tio.

Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie poprawy porannej wartości FEV_1 przed podaniem leków, w 4., 12., 40. i 52. tygodniu terapii, pomiędzy zastosowaniem produktu złożonego z BDP/FF/G a BDP/FF + Tio. Wartości odczytane z wykresu - Rys. 5.

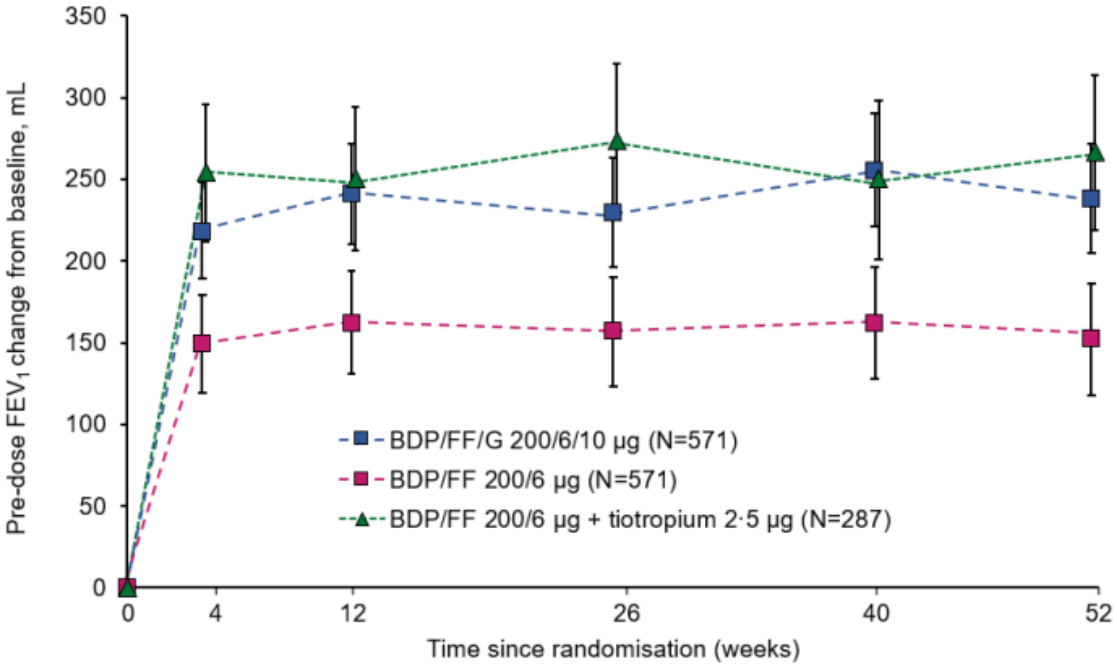
Wyniki przedstawiono w Tab. 7.

Tab. 7. Zmiana porannego FEV_1 (przed podaniem terapii) – BDP/FF/G vs BDP/FF+Tio.

Tydzień	BDP/FF/G		BDP/FF+Tio		MD (95% CI)	Wartość p^
	N	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)		
26.	571	229 (196; 263) mL	287	274 (227; 321) mL	-45 (-103;13) mL	0,13
Inne punkty obserwacji						
4.	568	218 (b.d.) mL*	284	254 (b.d.) mL*	- 36 (b.d.) mL	Ns
12.	558	241 (b.d.) mL*	279	250 (b.d.) mL*	- 9 (b.d.) mL	Ns
40.	542	256 (b.d.) mL*	269	250 (b.d.) mL*	6 (b.d.) mL	Ns
52.	523	238(b.d.) mL*	263	266 (b.d.) mL*	- 28 (b.d.) mL	Ns

* wartości odczytane z wykresu.^ - wartości z publikacji. BDP - dipropionian beklometazonu; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; G – glikopironium; Tio – tiotropium; FEV_1 - natężona pierwszosekundowa objętość wydechowa (ang. *forced expiratory volume*); p - istotność statystyczna; MD – średnia skorygowana (adjustowana) różnica.; Ns – brak istotności statystycznej; b.d. – brak danych.

Rys. 5. Zmiana porannego FEV_1 (przed podaniem terapii).



W badaniach ARGON oraz IRIDIUM przedstawiono zmianę porannego FEV_1 podczas leczenia MF/IND/G. Wyniki te zestawiono z wynikami dla grupy interwencji z badania TRIGGER. W badaniu ARGON zmiana porannego FEV_1 wyniosła 334 mL w czasie 24. tygodni. W badaniu IRIDIUM zmiana porannego FEV_1 wyniosła 320 mL w czasie 26. tygodni. Poprawa porannego FEV_1 w badaniach ARGON oraz IRIDIUM jest numerycznie większa od tego raportowanego w badaniu TRIGGER. Wyniki w Tab. 8.

Tab. 8. Zmiana porannego FEV1 (przed podaniem terapii) - BDP/FF/G vs MF/IND/G.

TRIGGER		ARGON		IRIDIUM	
BDP/FF/G		MF/IND/G		MF/IND/G	
N	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)
571	229 (196;263) mL	438	334 (b.d.) mL*	541	320 (b.d.) mL*

* wartości dla zmiany FEV_1 przed podaniem kolejnej dawki. MF/IND/G w dawce 136/114/58 µg stosuje się raz dziennie, dlatego założono tożsamość punktów końcowych.

BDP - dipropionian beklometazonu; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; G – glikopironium; IND – indakaterol; MF -furoinian mometazonu; FEV_1 - natężona pierwszosekundowa objętość wydechowa (ang. *forced expiratory volume*); b.d. – brak danych.

4.1.2 Częstość umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń

W badaniu TRIGGER roczna częstość umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń wśród pacjentów leczonych BDP/FF/G wynosi 1,73. Dane dotyczące komparatora pokazują, że BDP/FF + Tio przez 52. tygodnie jest porównywalna do BDP/FF/G i roczna częstość umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń wynosi 1,61. Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie rocznego wskaźnika umiarkowanych i poważnych zaostrzeń astmy, pomiędzy zastosowaniem produktu złożonego z BDP/FF/G w porównaniu do BDP/FF + Tio.

Wyniki przedstawiono w Tab. 9.

Tab. 9. Częstość umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń - BDP/FF/G vs BDP/FF+Tio.

BDP/FF/G		BDP/FF+Tio		RR (95% CI)	Wartość p^
n/N (%)	Roczny wskaźnik (95% CI)	n/N (%)	Roczny wskaźnik (95% CI)		
571/571 (100%)	1,73 (1,54; 1,93)	287 (100%)	1,61 (1,37; 1,90)	1,07 (0,88;1,30)	0,50

^ - wartości z publikacji. BDP - dipropionian beklometazonu; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; G – glikopironium; Tio – tiotropium; p - istotność statystyczna; RR – wskaźnik względny (ang. *Rate ratio*).

W badaniach ARGON oraz IRIDIUM przedstawiono częstość umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń podczas leczenia MF/IND/G. Wyniki te zestawiono z wynikami dla grupy interwencji z badania TRIGGER. W badaniu ARGON roczna częstość umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń wyniosła 0,51 wśród pacjentów leczonych MF/IND/G. W badaniu IRIDIUM roczna częstość umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń wyniosła 0,46 wśród pacjentów leczonych MF/IND/G. Wykazany w badaniach ARGON oraz IRIDIUM roczny wskaźnik umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń jest numerycznie niższy od tego wskaźnika w badaniu TRIGGER. Wyniki w Tab. 10.

Tab. 10. Częstość umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń – BDF/FF/G vs MF/IND/G

TRIGGER		ARGON		IRIDIUM	
BDP/FF/G		MF/IND/G		MF/IND/G	
n/N (%)	Roczny wskaźnik (95% CI)	n/N (%)	Roczny wskaźnik (95% CI)	n/N (%)	Roczny wskaźnik (95% CI)
571/571 (100%)	1,73 (1,54; 1,93)	bd	0,51 (b.d.)	615/619 (99,35%)	0,46 (0,39; 0,54)

BDP - dipropionian beklometazonu; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; G – glikopironium; IND – indakaterol; MF -furoinian mometazonu; PEF - szczytowy przepływ wydechowy (ang. Peak expiratory flow); b.d. -brak danych.

4.1.3 Zmiana szczytowego FEV_1 w ciągu 3 godzin po podaniu dawki

Terapia BDP/FF/G przez 26. tygodni doprowadziła do poprawy w zakresie szczytowego FEV_1 (229 mL) w stosunku do wartości wyjściowej. Dane dotyczące komparatora pokazują, że leczenie BDP/FF + Tio przez 26. tygodni jest porównywalne do BDP/FF/G i poprawia szczytowy FEV_1 o 555 mL w stosunku do wartości wyjściowej. Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie poprawy szczytowej wartości FEV_1, w 26. tygodniu terapii, pomiędzy zastosowaniem produktu złożonego z BDP/FF/G a BDP/FF + Tio.

Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie poprawy szczytowego FEV_1 przed podaniem leków, w 4., 12., 40. i 52. tygodniu terapii, pomiędzy zastosowaniem produktu złożonego z BDP/FF/G a BDP/FF + Tio. Wartości odczytane z wykresu - Rys. 6.

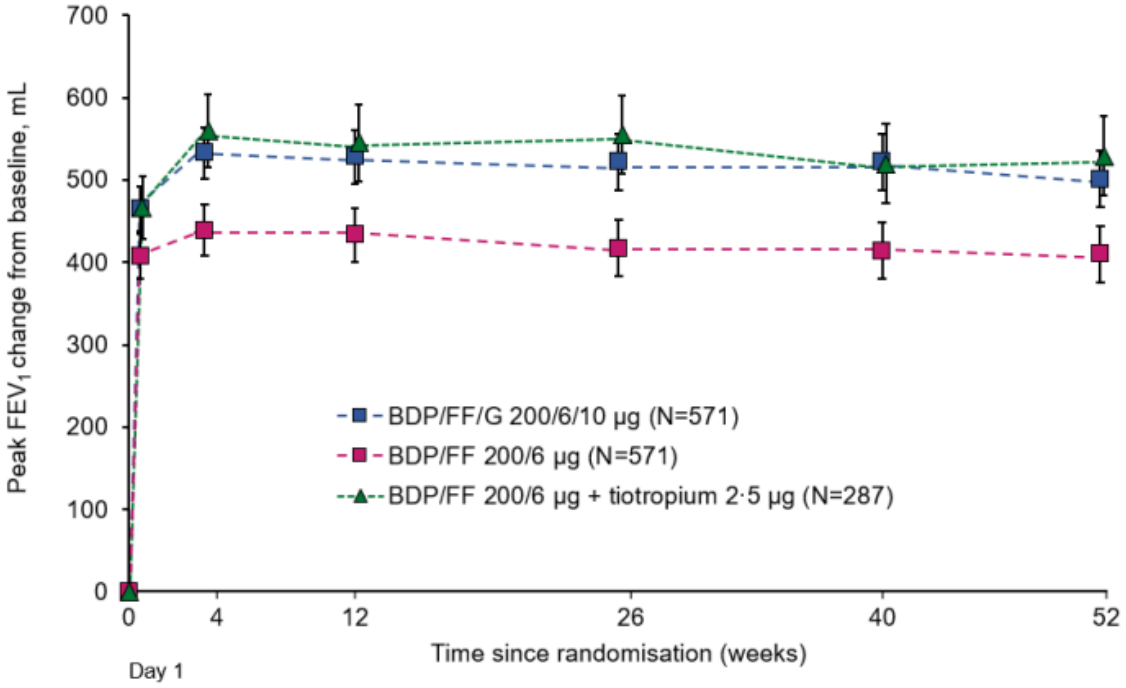
Wyniki przedstawiono w Tab. 11.

Tab. 11. Zmiana szczytowego FEV_1.

Tydzień	BDP/FF/G		BDP/FF+Tio		MD (95% CI)	Wartość p^
	N	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)		
26.	571	522 (488;556) mL	287	555 (507;603) mL	-33 (-92;26) mL	0,27
Inne punkty obserwacji						
4.	561	530 (b.d.) mL*	281	557 (b.d.) mL*	-27 (b.d.) mL	Ns
12.	557	525 (b.d.) mL*	277	542 (b.d.) mL*	- 17 (b.d.) mL	Ns
40.	538	520 (b.d.) mL*	268	518 (b.d.) mL*	2 (b.d.) mL	Ns
52.	533	498 (b.d.) mL*	262	526 (b.d.) mL*	28 (b.d.) mL	Ns

* wartości odczytane z wykresu. ^ - wartości z publikacji. BDP - dipropionian beklometazonu; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; G – glikopironium; Tio – tiotropium; FEV_1 - natężona pierwszosekundowa objętość wydechowa (ang. *forced expiratory volume*); p - istotność statystyczna; Ns – brak istotności statystycznej MD – średnia skorygowana (adjustowana) różnica; b.d. – brak danych.

Rys. 6. Zmiana szczytowego FEV_1 w ciągu 3 h po podaniu dawki.



4.1.4 Zmiana porannego PEF

W badaniu TRIGGER terapia BDP/FF/G przez 26. tygodni doprowadziła do poprawy w zakresie porannego PEF (10,1 L/min) w stosunku do wartości wyjściowej. Dane dotyczące komparatora pokazują, że leczenie BDP/FF + Tio przez 26. tygodni jest porównywalne do BDP/FF/G i poprawia poranny PEF o 10,3 L/min w stosunku do wartości wyjściowej. Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie poprawy porannego PEF, w 26. tygodniu terapii, pomiędzy zastosowaniem produktu złożonego z BDP/FF/G a BDP/FF+ Tio.

Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie poprawy porannego PEF w 1.-4., 5.-12., 13.-26., 27.-40. 41.-52. i 52. tygodniu terapii, pomiędzy zastosowaniem produktu złożonego z BDP/FF/G a BDP/FF + Tio. Wartości odczytane z wykresu - Rys. 7.

Wyniki przedstawiono w Tab. 12.

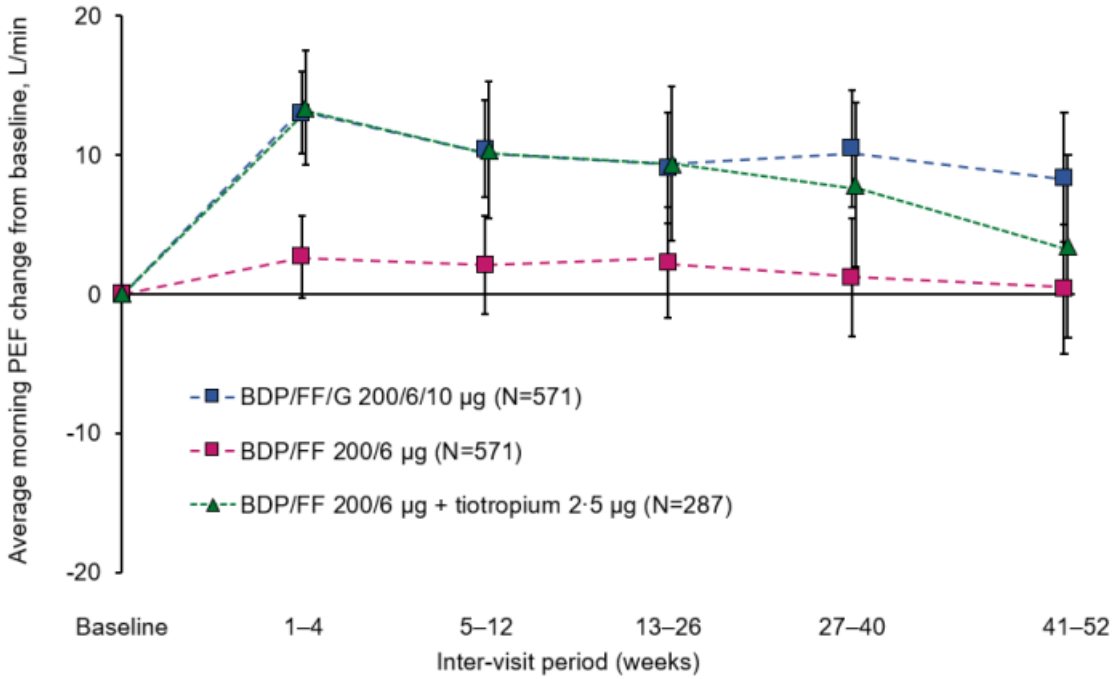
Tab. 12. Zmiana porannego PEF – BDP/FF/G vs BDP/FF+Tio.

Tydzień	BDP/FF/G		BDP/FF+Tio		MD (95% CI)	Wartość p^
	N	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)		
26.	571	10,1 (6,7;13,5) L/min	287	10,3 (5,5;15,0) L/min	-0,2 (-6,0;5,6) L/min	0,95
Inne punkty obserwacji						

Tydzień	BDP/FF/G		BDP/FF+Tio		MD (95% CI)	Wartość p^
	N	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)		
1.-4.	559	13,1 (b.d.) L/min*	283	13,5 (b.d.) L/min*	- 0,4 L/min	Ns
5.-12.	553	10,3 (b.d.) L/min*	280	10,2 (b.d.) L/min*	0,1 L/min	Ns
13.-26.	541	9,2 (b.d.) L/min*	277	9,5 (b.d.) L/min*	- 0,3 L/min	Ns
27.-40.	534	10,4 (b.d.) L/min*	267	7,8 (b.d.) L/min*	2,6 L/min	Ns
41.-52.	519	8,4 (b.d.) L/min*	258	3,4 (b.d.) L/min*	5,0 L/min	Ns
52.	571	b.d.	287	b.d.	1,8 (-4,5; 8,0) L/min	0,58

* wartości odczytane z wykresu. ^ - wartości z publikacji. BDP - dipropionian beklometazonu; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; G – glikopironium; Tio – tiotropium; PEF - szczytowy przepływ wydechowy (ang. *Peak expiratory flow*); p - istotność statystyczna; MD – średnia skorygowana (adjustowana) różnica; Ns – brak istotności statystycznej; b.d. – brak danych.

Rys. 7. Zmiana porannego PEF.



W badaniach ARGON oraz IRIDIUM przedstawiono zmianę porannego PEF podczas leczenia MF/IND/G. Wyniki te zestawiono z wynikami dla grupy interwencji z badania TRIGGER. W badaniu ARGON zmiana porannego PEF wyniosła 35,85 L/min. pomiędzy 17. - 24. tygodniem. W badaniu IRIDIUM zmiana porannego PEF wyniosła 47,7 L/min. po 26. tygodniu. Poprawa porannego PEF w badaniach ARGON oraz IRIDIUM jest numerycznie większa od tego raportowanego w badaniu TRIGGER. Wyniki w Tab. 13.

Tab. 13. Zmiana porannego PEF – BDP/FF/G vs MF/INF/G.

TRIGGER		ARGON		IRIDIUM	
BDP/FF/G		MF/IND/G		MF/IND/G	
N	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)
571	10,1 (6,7;13,5) L/min	b.d.	35,85 (b.d.) L/min	596	47,7 (b.d.) L/min

BDP - dipropionian beklometazonu; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; G – glikopironium; IND – indakaterol; MF -furoinian mometazonu; PEF - szczytowy przepływ wydechowy (ang. *Peak expiratory flow*); b.d. – brak danych.

4.1.5 Czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia

W badaniu TRIGGER czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia wśród pacjentów leczonych BDP/FF/G wynosi 28,9 tygodni. Dane dotyczące komparatora pokazują, że leczenie BDP/FF + Tio jest porównywalne do BDP/FF/G i czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia wynosi 34,9 tygodnie. Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie czasu do pierwszego umiarkowanego lub poważnego zaostrzenia astmy, pomiędzy zastosowaniem produktu złożonego z BDP/FF/1G w porównaniu do BDP/FF + Tio.

Wyniki przedstawiono w Tab. 14.

Tab. 14. Czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia – BDP/FF/G vs BDB/FF + Tio.

BDP/FF/G		BDP/FF+Tio		HR (95% CI)	Wartość p^
n/N (%)	Tygodnie	n/N (%)	Tygodnie		
571/571 (100%)	28,9	287/287 (100%)	34,9	0,97 (0,81;1,18)	0,78

^ - wartości z publikacji. BDP - dipropionian beklometazonu; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; G – glikopironium; p - istotność statystyczna; HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*).

W badaniu IRIDIUM przedstawiono czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia podczas leczenia MF/IND/G. Wynik ten zestawiono z wynikiem dla grupy interwencji z badania TRIGGER. W badaniu IRIDIUM czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia wyniósł 52,3 tygodnie wśród pacjentów leczonych MF/IND/G. Czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia w badaniu IRIDIUM był numerycznie dłuższy od tego raportowanego w badaniu TRIGGER. Wyniki w Tab. 15.

Tab. 15. Czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia - BDP/FF/G vs MF/IND/G.

TRIGGER		IRIDIUM	
BDP/FF/G		MF/IND/G	
n/N (%)	Tygodnie	N	Tygodnie

TRIGGER		IRIDIUM	
571/571 (100%)	28,9	615/619 (99,35%)	52,3

BDP - dipropionian beklometazonu; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; G – glikopironium; IND – indakaterol; MF -furoinian mometazonu.

4.1.6 Częstość umiarkowanych zaostrzeń

Roczna częstość umiarkowanych zaostrzeń wśród pacjentów leczonych 200 BDP/FF/G wynosi 1,43. Dane dotyczące komparatora pokazują, że leczenie BDP/FF + Tio przez 52. tygodnie jest porównywalna do BDP/FF/G i roczna częstość umiarkowanych zaostrzeń wynosi 1,37. Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie rocznego wskaźnika umiarkowanych zaostrzeń astmy, pomiędzy zastosowaniem produktu złożonego z BDP/FF/G w porównaniu do BDP/FF + Tio. Wyniki przedstawiono w Tab. 16.

Tab. 16. Częstość umiarkowanych zaostrzeń.

BDP/FF/G		BDP/FF+Tio		RR (95% CI)	Wartość p^
n/N (%)	Roczny wskaźnik (95% CI)	n/N (%)	Roczny wskaźnik (95% CI)		
571/571 (100%)	1,43 (1,26; 1,62)	287 (100%)	1,37 (1,14; 1,63)	0,9 (0,76;1,07)	0,25

^ - wartości z publikacji. BDP - dipropionian beklometazonu; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; G – glikopironium; RR (ang. *rate ratio*) – wskaźnik względny; p - istotność statystyczna.

4.1.7 Zmiana FEV_1 AUC_{0-3h}

Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie zmiany wartości FEV_1 AUC_{0-3h} od wartości wyjściowej, w 4., 12., 26., 40. i 52. tygodniu terapii, pomiędzy zastosowaniem produktu złożonego z BDP/FF/G a BDP/FF + Tio. Wartości odczytane z wykresu - Rys. 8.

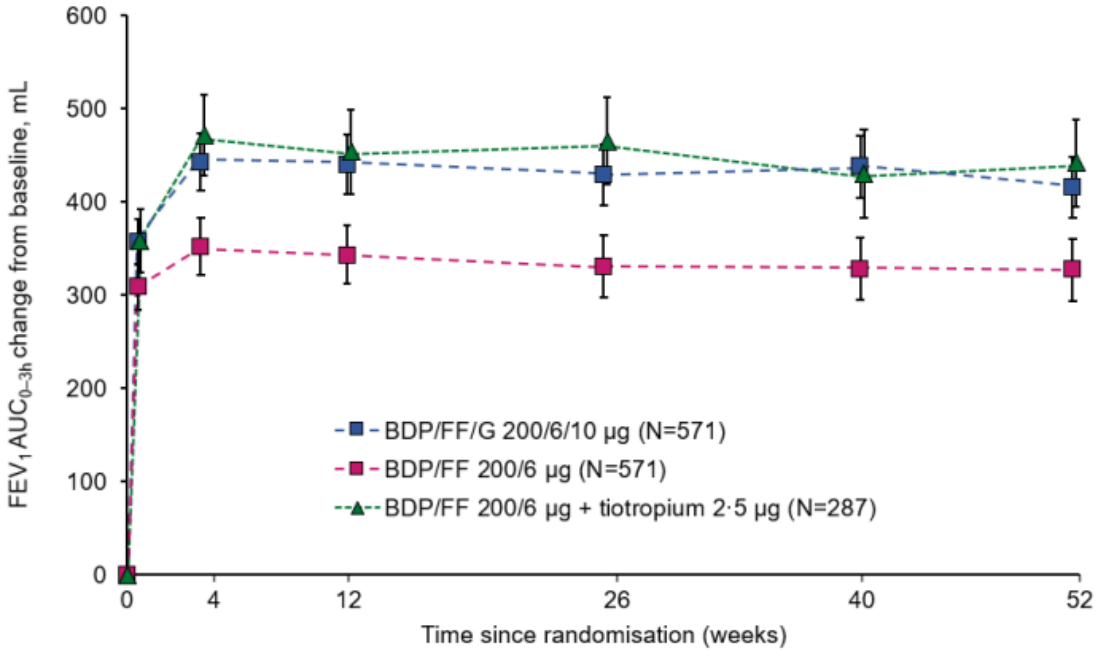
Wyniki przedstawiono w Tab. 17.

Tab. 17. Zmiana FEV_1 AUC_{0-3h}.

Tydzień	BDP/FF/G		BDP/FF+Tio		MD (95% CI)	Wartość p^
	N	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)		
4.	563	470 (b.d.) mL*	281	441 (b.d.) mL*	- 29 (b.d.) mL	Ns
12.	557	454 (b.d.) mL*	277	440 (b.d.) mL*	- 14 (b.d.) mL	Ns
26.	546	467 (b.d.) mL*	272	431 (b.d.) mL*	- 36 (b.d.) mL	Ns
40.	540	438 (b.d.) mL*	268	431 (b.d.) mL*	7 (b.d.) mL	Ns
52.	534	415 (b.d.) mL*	262	441 (b.d.) mL*	- 26 (b.d.) mL	Ns

^ - wartości z publikacji. * wartości odczytane z wykresu. BDP - dipropionian beklometazonu; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; G – glikopironium; Tio – tiotropium; FEV_1 - natężona pierwszosekundowa objętość wydechowa (ang. *forced expiratory volume*); p - istotność statystyczna; MD – średnia skorygowana (adjustowana) różnica.; Ns – brak istotności statystycznej; b.d. – brak danych.

Rys. 8. Zmiana FEV_1 AUC_{0-3h}.



4.1.8 Zmiana wieczornego PEF

Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie poprawy porannego PEF 5.-12., 13.-26., 27.-40. 41.-52., 26. i 52. tygodniu terapii od wartości wyjściowej, pomiędzy zastosowaniem produktu złożonego z BDP/FF/G a BDP/FF + Tio. Jedynie w tygodniach 1.-4. analiza wykazała istotnie statystycznie różnice pomiędzy terapiami na korzyść terapii BDP/FF + Tio. Wartości odczytane z wykresu - Rys. 9.

Wyniki przedstawiono w Tab. 18.

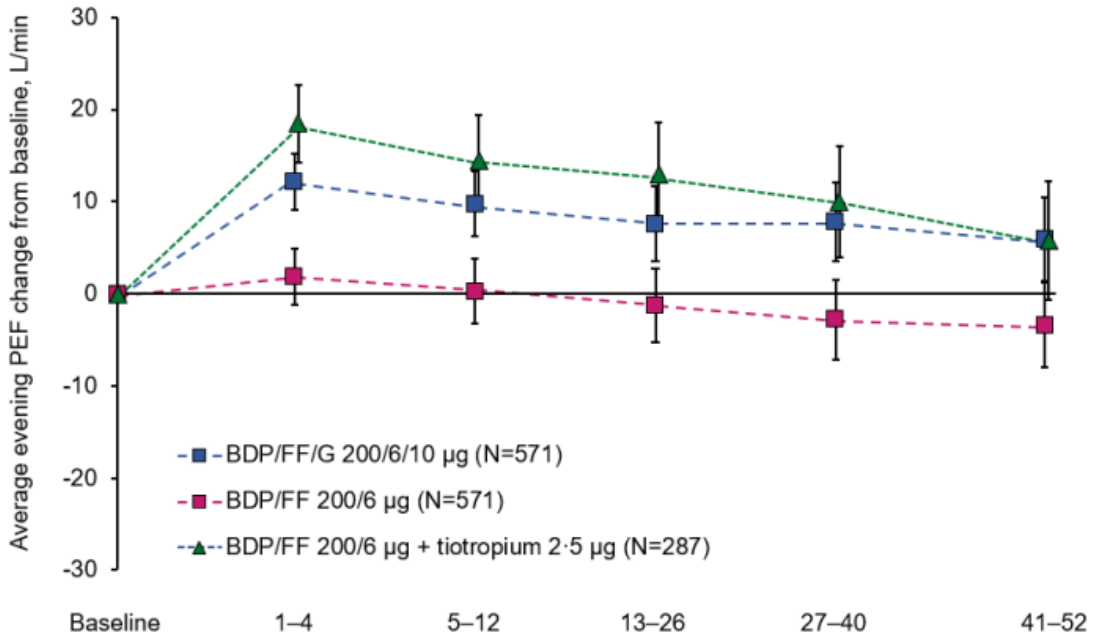
Tab. 18. Zmiana wieczornego PEF – BDP/FF/G vs BDP/FF+Tio.

Tydzień	BDP/FF/G		BDP/FF+Tio		MD (95% CI)	Wartość p^
	N	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)		
26.	571	b.d.	287	b.d.	-5,3 (-11,2; 0,6) L/min	0,08
Inne punkty obserwacji						
1.-4.	561	12,5 (b.d.) L/min*	285	18,8 (b.d.) L/min*	- 6,3 (b.d) L/min	<0,05
5.-12.	554	9,9 (b.d.) L/min*	278	14,9 (b.d.) L/min*	- 4,7 (b.d) L/min	Ns

Tydzień	BDP/FF/G		BDP/FF+Tio		MD (95% CI)	Wartość p^
	N	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)		
13.-26.	543	7,8 (b.d.) L/min*	276	13,1 (b.d.) L/min*	- 5,3(b.d) L/min	Ns
27.-40.	531	8,0 (b.d.) L/min*	267	10,2 (b.d.) L/min*	- 2,2 (b.d) L/min	Ns
41.-52.	518	5,9 (b.d.) L/min*	258	5,8 (b.d.) L/min*	0,1 (b.d) L/min	Ns
52.	571	b.d	287	b.d.	-3,2 (-9,6; 3,1) L/min	0,32

* wartości odczytane z wykresu. ^ - wartości z publikacji. BDP - dipropionian beklometazonu; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; G - glikopironium; Tio - tiotropium; PEF - szczytowy przepływ wydechowy (ang. *Peak expiratory flow*); p - istotność statystyczna; MD - średnia skorygowana (adjustowana) różnica; Ns - brak istotności statystycznej; b.d. - brak danych.

Rys. 9. Zmiana wieczornego PEF.



W badaniach ARGON oraz IRIDIUM przedstawiono zmianę wieczornego PEF podczas leczenia MF/IND/G. Wyniki te zestawiono z wynikami dla grupy interwencji z badania TRIGGER. W badaniu ARGON zmiana wieczornego PEF wyniosła 31,86 L/min. pomiędzy 17. - 24. tygodniem. W badaniu IRIDIUM zmiana wieczornego PEF wyniosła 39,6 L/min. po 26. tygodniu. Poprawa wieczornego PEF w badaniach ARGON oraz IRIDIUM jest numerycznie większa od tego raportowanego w badaniu TRIGGER. Wyniki w Tab. 19.

Tab. 19. Zmiana wieczornego PEF – BDP/FF/G vs MF/INF/G.

TRIGGER		ARGON		IRIDIUM	
BDP/FF/G		MF/IND/G		MF/IND/G	
N	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)
571	9,03 (b.d.) L/min*	b.d.	31,86 (b.d.) L/min	596	39,6 (b.d.) L/min

TRIGGER	ARGON	IRIDIUM

* wartość odczytana z wykresu. BDP - dipropionian beklometazonu; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; G – glikopironium; IND – indakaterol; MF -furoinian mometazonu; PEF - szczytowy przepływ wydechowy (ang. *Peak expiratory flow*); b.d. – brak danych.

4.1.9 Odsetek pacjentów z odpowiedzią FEV_1

Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie odsetka pacjentów z odpowiedzią FEV_1, pomiędzy zastosowaniem produktu BDP/FF/G, a BDP/FF + Tio. Wyniki przedstawiono w Tab. 20.

Tab. 20. Odsetek pacjentów z odpowiedzią FEV_1.

Tydzień	BDP/FF/G n/N (%)	BDP/FF+Tio n/N (%)	OR (95% CI)	Wartość p^	RD (95% CI)	Wartość p
26.	328/571 (57%)	174/287 (61%)	0,878 (0,657; 1,174)	0,38	-0,03 (-0,10; 0,04)	0,370
52.	326/571 (57%)	158/287 (55%)	1,088 (0,817; 1,449)	0,56	0,02 (-0,05; 0,09)	0,570

^ - wartości z publikacji. BDP - dipropionian beklometazonu; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; G – glikopironium; Tio – tiotropium; FEV_1 - natężona pierwszosekundowa objętość wydechowa (ang. *forced expiratory volume*); p - istotność statystyczna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio)*.

4.1.10 Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACQ-7

Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie odsetka pacjentów z odpowiedzią ACQ-7, pomiędzy zastosowaniem produktu BDP/FF/G, a BDP/FF + Tio. Wyniki przedstawiono w Tab. 21.

Tab. 21. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACQ-7 – BDP/FF/G vs BDP/FF + Tio.

Tydzień	BDP/FF/G n/N (%)	BDP/FF+Tio n/N (%)	OR (95% CI)	Wartość p^	RD (95% CI)	Wartość p
26.	350/571 (61%)	180/287 (63%)	0,913 (0,678; 1,229)	0,55	-0,01 (-0,08; 0,05)	0,685
52.	356/571 (62%)	168/287 (59%)	1,136 (0,846; 1,525)	0,40	0,04 (-0,03; 0,11)	0,282

^ - wartości z publikacji. BDP - dipropionian beklometazonu; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; G – glikopironium; Tio – tiotropium; ACQ-7 -Kwestionariusz kontroli astmy (ang. *Asthma Control Questionnaire*); p - istotność statystyczna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio)*.

W badaniach ARGON oraz IRIDIUM przedstawiono odsetek pacjentów z odpowiedzią ACQ-7 podczas leczenia MF/IND/G. Wyniki te zestawiono z wynikami dla grupy interwencji z

badania TRIGGER. W badaniu ARGON odsetek pacjentów z odpowiedzią ACQ-7 wyniósł 85% w 24. tygodniu. W badaniu IRIDIUM odsetek pacjentów z odpowiedzią ACQ-7 wyniósł 71% w 26. tygodniu. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACQ-7 w badaniach ARGON oraz IRIDIUM jest numerycznie większy od tego raportowanego w badaniu TRIGGER. Wyniki w Tab. 22

Tab. 22. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACQ-7 – BDP/FF/G vs MF/IND/G.

TRIGGER	ARGON	IRIDIUM
BDP/FF/G n/ N (%)	**MF/IND/G n/ N (%)**	**MF/IND/G n/ N (%)**
350/571 (61%)	387/454 (85%)	403/566 (71%)

BDP - dipropionian beklometazonu; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; G – glikopironium; IND – indakaterol; MF -furoinian mometazonu; ACQ-7 -Kwestionariusz kontroli astmy (ang. *Asthma Control Questionnaire*); b.d. – brak danych.

4.1.11 Zmiana średniego zużycia leków ratunkowych

Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie zmiany średniego zużycia leków ratunkowych (liczba podań na dobę) od wartości wyjściowej, pomiędzy zastosowaniem produktu BDP/FF/G, a BDP/FF + Tio. Jedynie w tygodniach 1.-4. analiza wykazała istotnie statystycznie różnice pomiędzy terapiami. Wartości odczytane z wykresu - Rys. 10.

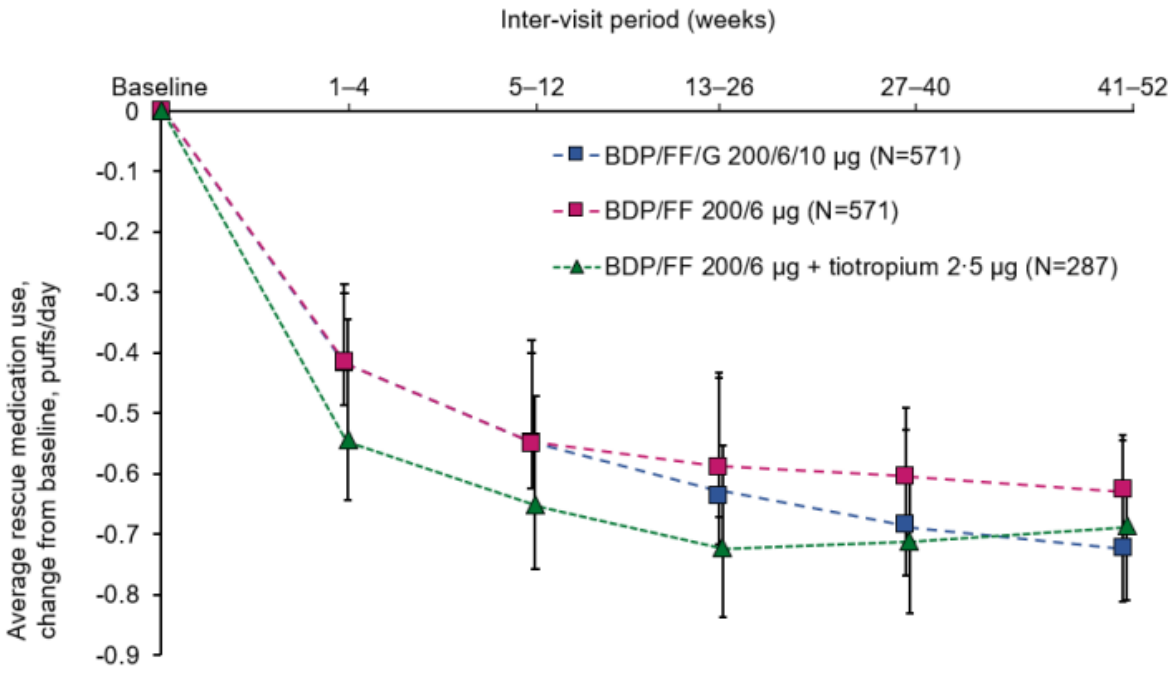
Wyniki przedstawiono w Tab. 23.

Tab. 23. Zmiana średniego zużycia leków ratunkowych (liczba podań/dobę) - BDP/FF/G vs BDP/FF + Tio.

Tydzień	BDP/FF/G		BDP/FF + Tio		MD (95% CI)	Wartość p^
	N	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)		
26.	571	0,575 (-0,647; -0,502) Inhalacja/dzień	287	-0,672 (-0,775; -0,570) Inhalacja/dzień	0,098 (-0,028; 0,223) Inhalacja/dzień	0,13
52.	571	-0,638 (-0,713; -0,562) Inhalacja/dzień	287	-0,686 (-0,792; -0,579) Inhalacja/dzień	0,048 (-0,083; 0,179) inhalacja/dzień	0,47
Inne punkty obserwacji						
1.-4.	570	-0,412 (b.d)*	287	- 540 (b.d)*	0,128 (b.d.)	<0,05
5.-12.	565	- 0,548 (b.d)*	282	- 650 (b.d)*	0,102 (b.d.)	Ns
13.-26.	557	- 0,636 (b.d)*	279	- 0,723 (b.d)*	0,087 (b.d.)	Ns
27.-40.	551	- 0,688 (b.d)*	271	- 0,716 (b.d)*	0,028 (b.d.)	Ns
41.-52.	537	- 0,728 (b.d)*	264	- 0,690 (b.d)*	- 0,038 (b.d.)	Ns

* wartości odczytane z wykresu. ^ - wartości z publikacji. BDB - dipropionian beklometazonu; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; G – glikopironium; p - istotność statystyczna; MD – średnia różnica; Tio – tiotropium; Ns – brak istotności statystycznej; b.d. – brak danych.

Rys. 10. Zmiana średniego zużycia leków ratunkowych.



W badaniu IRIDIUM przedstawiono zmianę średniego zużycia leków ratunkowych podczas leczenia MF/IND/G. Wyniki te zestawiono z wynikami dla grupy interwencji z badania TRIGGER. W badaniu IRIDIUM zmiana średniego zużycia leków ratunkowych wyniosła – 0,88 inhalacji/dzień w 52. tygodniu. Zmiana średniego zużycia leków ratunkowych w badaniu IRIDIUM jest numerycznie większa od tego raportowanego w badaniu TRIGGER, jednak w badaniu TRIGGER jest to średnie zużycie w przedziale 41.-52. tydzień. Wyniki w Tab. 24.

Tab. 24. Zmiana średniego zużycia leków ratunkowych - BDP/FF/G vs MF/IND/G.

TRIGGER		IRIDIUM	
BDP/FF/G		MF/IND/G	
N	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)
537	- 0,728 (b.d)* inhalacja/dzień	607	-0·88 (b.d.) inhalacja/dzień

* wartości odczytane z wykresu. BDP - dipropionian beklometazonu; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; G – glikopironium; IND – indakaterol; MF -furoinian mometazonu; b.d. – brak danych.

4.1.12 Zmiana odsetka dni wolnych od terapii ratunkowej

Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie zmiany odsetka dni wolnych od terapii ratunkowej od wartości wyjściowej, pomiędzy zastosowaniem produktu BDP/FF/G, a BDP/FF + Tio. Jedynie w tygodniach 1.-4. analiza

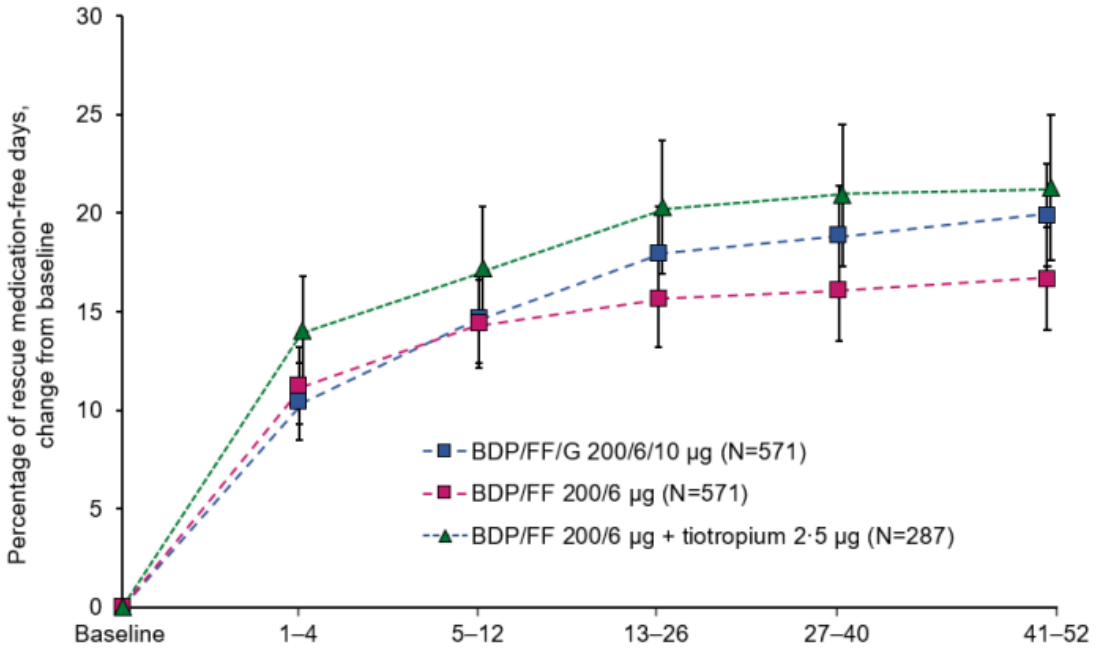
wykazała istotnie statystycznie różnice pomiędzy terapiami. Wartości odczytane z wykresu - Rys. 11. Wyniki przedstawiono w Tab. 25.

Tab. 25. Zmiana odsetka dni wolnych od terapii ratunkowej - BDP/FF/G vs BDP/FF + Tio.

Tydzień	BDP/FF/G		BDP/FF + Tio		MD (95% CI)	Wartość p^
	N	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)		
26.	571	5,8 (13,7; 17,9)	287	18,4 (15,4; 21,4)	-2,6 (-6,3; 1,0)	0,16
52.	571	17,6 (15,3; 19,8)	287	19,7 (16,6; 22,9)	-2,2 (-6,0; 1,7)	0,27
Inne punkty obserwacji						
1.-4.	570	10,3 (b.d)*	287	13,9 (b.d)*	- 3,6 (b.d.)	<0,05
5.-12.	565	14,5 (b.d)*	282	17,0 (b.d)*	- 2,5 (b.d.)	Ns
13.-26.	557	17,8 (b.d)*	279	20,2 (b.d)*	- 2,4 (b.d.)	Ns
27.-40.	551	18,8 (b.d)*	271	20,9 (b.d)*	- 2,0 (b.d.)	Ns
41.-52.	537	20,5 (b.d)*	264	21,9(b.d)*	-1,4 (b.d.)	Ns

* wartości odczytane z wykresu. ^ - wartości z publikacji. BDB - dipropionian beklometazonu; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; G – glikopironium; p - istotność statystyczna; MD – średnia różnica; Tio – tiotropium; Ns – brak istotności statystycznej; b.d. – brak danych.

Rys. 11. Zmiana odsetka dni wolnych od terapii ratunkowej.



W badaniu IRIDIUM przedstawiono zmianę odsetka dni wolnych od terapii ratunkowej podczas leczenia MF/IND/G. Wyniki te zestawiono z wynikami dla grupy interwencji z badania TRIGGER. W badaniu IRIDIUM zmiana odsetka dni wolnych od terapii ratunkowej wyniosła – 25 dni w 52. tygodniu. Zmiana odsetka dni wolnych od terapii ratunkowej w badaniu IRIDIUM jest numerycznie większa od tego raportowanego w badaniu TRIGGER, jednak w badaniu TRIGGER jest dana z przedziału 41.-52. tydzień. Wyniki w Tab. 26.

Tab. 26. Zmiana odsetka dni wolnych od terapii ratunkowej - BDP/FF/G vs MF/IND/G.

TRIGGER		IRIDIUM	
BDP/FF/G		MF/IND/G	
N	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)
537	20,5 (b.d)*	583	25,0 (b.d.)

* wartości odczytane z wykresu. BDP - dipropionian beklometazonu; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; G – glikopironium; IND – indakaterol; MF -furoinian mometazonu; b.d. – brak danych.

4.1.13 Zmiana wyniku kontroli codziennych objawów astmy

Kontrola codziennych objawów astmy była oceniana za pomocą skali punktowej od 0 do 3, gdzie 0 to brak objawów. Oparta jest na samoocenie pacjenta, odnosząca się do występowania objawów astmy.

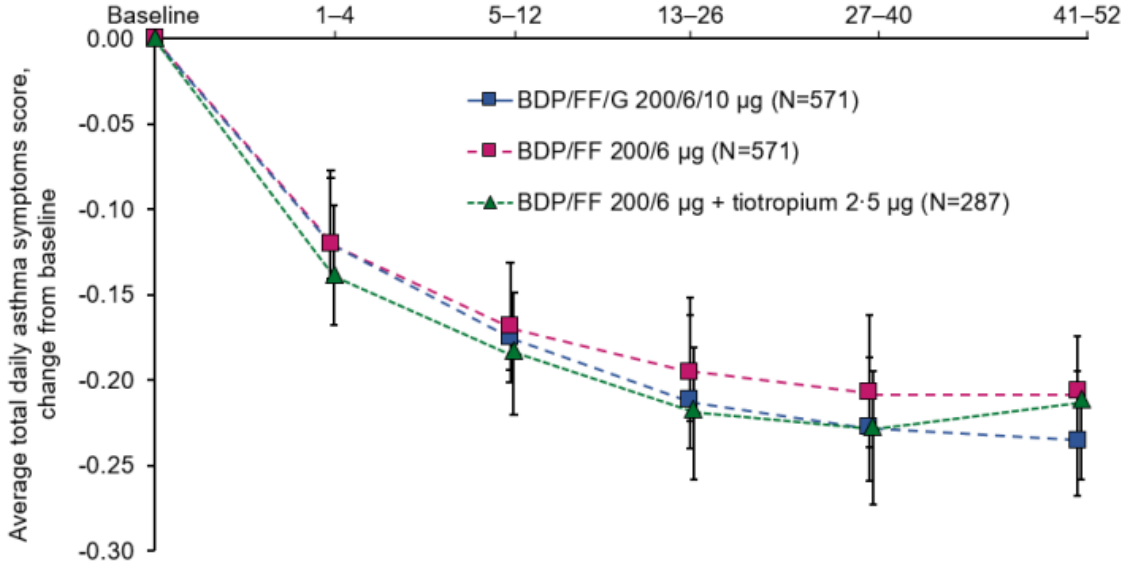
Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie zmiany wyniku kontroli codziennych objawów astmy od wartości wyjściowej, pomiędzy zastosowaniem produktu BDP/FF/G, a BDP/FF + Tio. Wartości odczytane z wykresu - Rys. 12. Wyniki przedstawiono w Tab. 27.

Tab. 27. Zmiana wyniku kontroli codziennych objawów astmy- BDP/FF/G vs BDP/FF + Tio.

Tydzień	BDP/FF/G		BDP/FF + Tio		MD (95% CI)	Wartość p^
	N	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)		
26.	571	-0,186 (-0,211; -0,160)	287	-0,194 (-0,231; -0,158)	0,008 (-0,036; 0,053)	0,71
52.	571	-0,208 (-0,236; -0,180)	287	-0,207 (-0,246; -0,167)	-0,001 (-0,050; 0,047)	0,96
Inne punkty obserwacji						
1.-4.	570	- 0,121 (b.d)*	287	- 0,139 (b.d)*	0,018 (b.d)	Ns
5.-12.	565	- 0,176 (b.d)*	282	- 0,184 (b.d)*	0,008 (b.d)	Ns
13.-26.	557	- 0,207 (b.d)*	279	- 0,219 (b.d)*	0,006 (b.d)	Ns
27.-40.	551	- 0,228 (b.d)*	271	- 0,228 (b.d)*	0 (b.d)	Ns
41.-52.	537	- 0,237 (b.d)*	264	- 0,213 (b.d)*	- 0,024 (b.d)	Ns

* wartości odczytane z wykresu. ^ - wartości z publikacji. BDB - dipropionian beklometazonu; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; G – glikopironium; p - istotność statystyczna; MD – średnia różnica; Tio – tiotropium; Ns – brak istotności statystycznej; b.d. – brak danych.

Rys. 12. Zmiana wyniku kontroli codziennych objawów astmy.



W badaniu IRIDIUM przedstawiono zmianę wyniku kontroli codziennych objawów astmy podczas leczenia MF/IND/G. Wyniki te zestawiono z wynikami dla grupy interwencji z badania TRIGGER. W badaniu IRIDIUM zmiana wyniku kontroli codziennych objawów astmy wyniosła – 0,86 w 52. tygodniu. Zmiana wyniku kontroli codziennych objawów astmy w badaniu IRIDIUM jest większa od tego raportowanego w badaniu TRIGGER, jednak w badaniu TRIGGER jest to wartość dla przedziału czasowego 41.-52. tydzień. Wyniki w Tab. 28.

Tab. 28. Zmiana wyniku kontroli codziennych objawów astmy - BDP/FF/G vs MF/IND/G.

TRIGGER		IRIDIUM	
BDP/FF/G		MF/IND/G	
N	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)
537	- 0,237 (b.d)*	566	- 0,86 (b.d.)

* wartości odczytane z wykresu. BDP - dipropionian beklometazonu; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; G – glikopironium; IND – indakaterol; MF -furoinian mometazonu; b.d. – brak danych.

4.1.14 Zmiana odsetka dni wolnych od objawów astmy

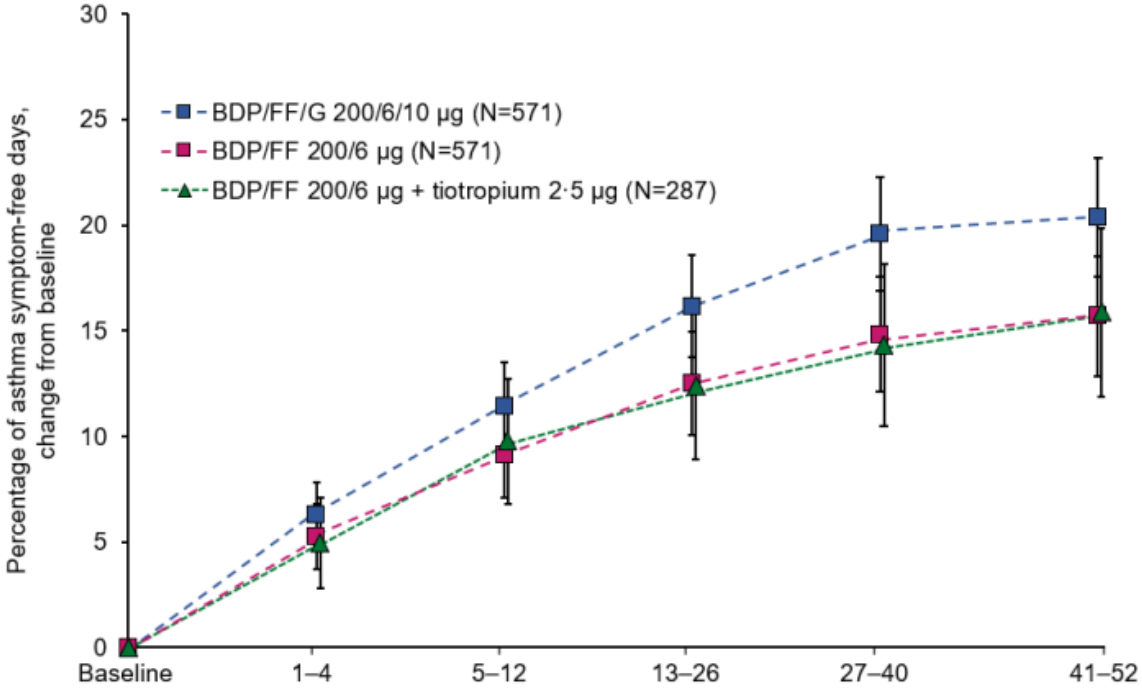
Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie zmiany odsetka dni wolnych od objawów astmy od wartości wyjściowej, pomiędzy zastosowaniem produktu BDP/FF/G, a BDP/FF + Tio. Wartości odczytane z wykresu - Rys. 13. Wyniki przedstawiono w Tab. 29.

Tab. 29. Zmiana odsetka dni wolnych od objawów astmy - BDP/FF/G vs BDP/FF + Tio.

Tydzień	BDP/FF/G		BDP/FF + Tio		MD (95% CI)	Wartość p^
	N	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)		
26.	571	13,2 (11,1; 15,2)	287	10,4 (7,5; 13,3)	2,8 (-0,7; 6,3)	0,12
52.	571	16,6 (14,3; 18,8)	287	12,7 (9,5; 15,9)	3,8 (-0,1; 7,8)	0,056
Inne punkty obserwacji						
1.-4.	570	6,1 (b.d.)*	287	4,8 (b.d.)*	1,3 (b.d)	Ns
5.-12.	565	11,3 (b.d.)*	282	9,7 (b.d.)*	1,7 (b.d)	Ns
13.-26.	557	16,0 (b.d.)*	279	12,2 (b.d.)*	3,8 (b.d)	Ns
27.-40.	551	19,5 (b.d.)*	271	14,2 (b.d.)*	5,3 (b.d)	Ns
41.-52.	537	20,3 (b.d.)*	264	15,8 (b.d.)*	4,4 (b.d)	Ns

* wartości odczytane z wykresu. ^ - wartości z publikacji. BDB - dipropionian beklometazonu; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; G – glikopironium; p - istotność statystyczna; MD – średnia różnica; Tio – tiotropium; Ns – brak istotności statystycznej; b.d. – brak danych.

Rys. 13. Zmiana odsetka dni wolnych od objawów astmy.



W badaniu IRIDIUM przedstawiono zmianę odsetka dni wolnych od objawów astmy podczas leczenia MF/IND/G. Wyniki te zestawiono z wynikami dla grupy interwencji z badania TRIGGER. W badaniu IRIDIUM zmiana odsetka dni wolnych od objawów astmy wyniosła – 22,4 dni w 52. tygodniu. Zmiana odsetka dni wolnych od objawów astmy w badaniu IRIDIUM jest większa od tego raportowanego w badaniu TRIGGER, jednak w badaniu TRIGGER jest to dana raportowana dla przedziału czasowego 41.-52. tydzień. Wyniki w Tab. 30

Tab. 30. Zmiana odsetka dni wolnych od objawów astmy - BDP/FF/G vs MF/IND/G.

TRIGGER		IRIDIUM	
BDP/FF/G		MF/IND/G	
N	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)
537	20,3 (b.d.)*	566	22,4 (b.d.)

* wartości odczytane z wykresu. BDP - dipropionian beklometazonu; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; G – glikopironium; IND – indakaterol; MF -furoinian mometazonu; b.d. – brak danych.

4.1.15 Zmiana odsetka dni z kontrolą astmy

Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie zmiany odsetka dni z kontrolą astmy od wartości wyjściowej, pomiędzy zastosowaniem

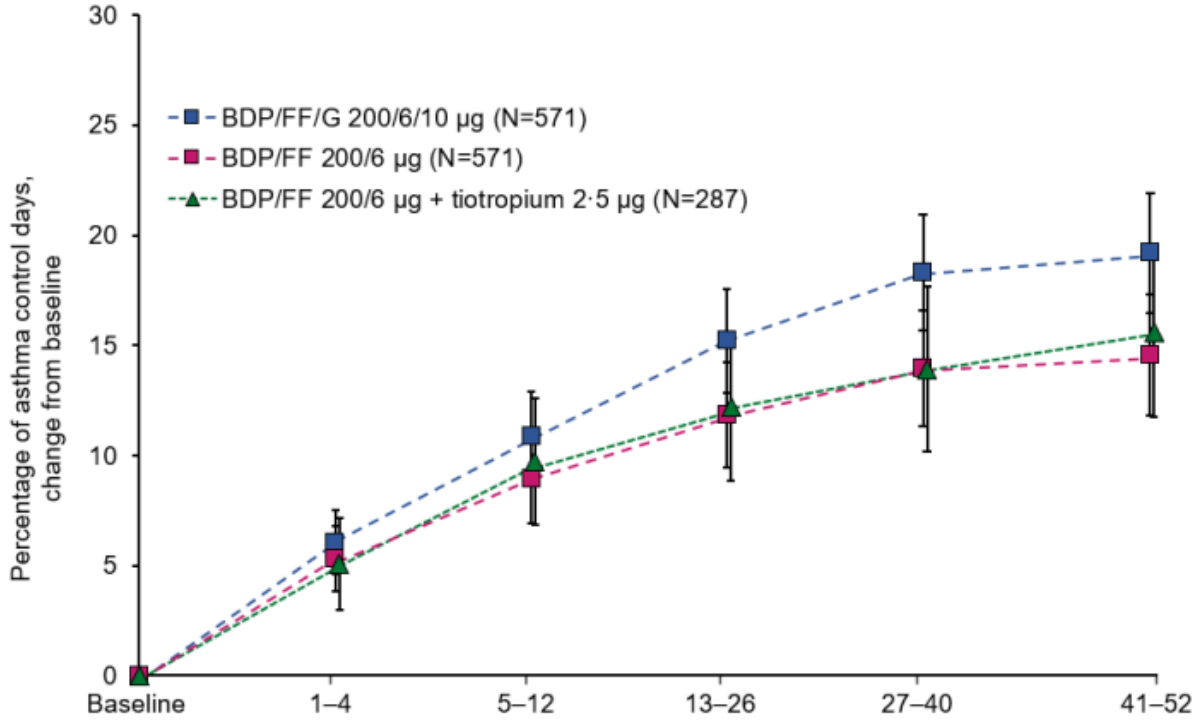
produktu BDP/FF/G, a BDP/FF + Tio. Wartości odczytane z wykresu - Rys. 14. Wyniki przedstawiono w Tab. 31

Tab. 31. Zmiana odsetka dni z kontrolą astmy - BDP/FF/G vs BDP/FF + Tio.

Tydzień	BDP/FF/G		BDP/FF + Tio		MD (95% CI)	Wartość p^
	N	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)		
26.	571	12,469 (10,482; 14,457) dzień	287	10,356 (7,548; 13,164) dzień	2,113 (-1,327; 5,553) dzień	0,23
52.	571	15,601 (13,389; 17,813) dzień	287	12,530 (9,401; 15,658) dzień	3,071 (-0,760; 6,903) dzień	0,12
Inne punkty obserwacji						
1.-4.	570	6,040 (b.d.)*	287	5,064 (b.d.)*	0,976 (b.d.)	Ns
5.-12.	565	10,885 (b.d.)*	282	9,753 (b.d.)*	1,132 (b.d.)	Ns
13.-26.	557	15,332 (b.d.)*	279	12,342 (b.d.)*	2,999 (b.d.)	Ns
27.-40.	551	18,252 (b.d.)*	271	13,838 (b.d.)*	4,414 (b.d.)	Ns
41.-52.	537	19,181 (b.d.)*	264	15,599 (b.d.)*	3,582 (b.d.)	Ns

* wartości odczytane z wykresu. ^ - wartości z publikacji. BDB - dipropionian beklometazonu; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; G – glikopironium; p - istotność statystyczna; MD – średnia różnica; Tio – tiotropium; Ns – brak istotności statystycznej; b.d. – brak danych.

Rys. 14. Zmiana odsetka dni z kontrolą astmy.



4.1.16 Zmiana wyniku ACQ-7

Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie zmiany wyniku ACQ-7 od wartości wyjściowej, pomiędzy zastosowaniem produktu złożonego z BDP/FF/G a BDP/FF + Tio. Wartości odczytane z wykresu - Rys. 15.

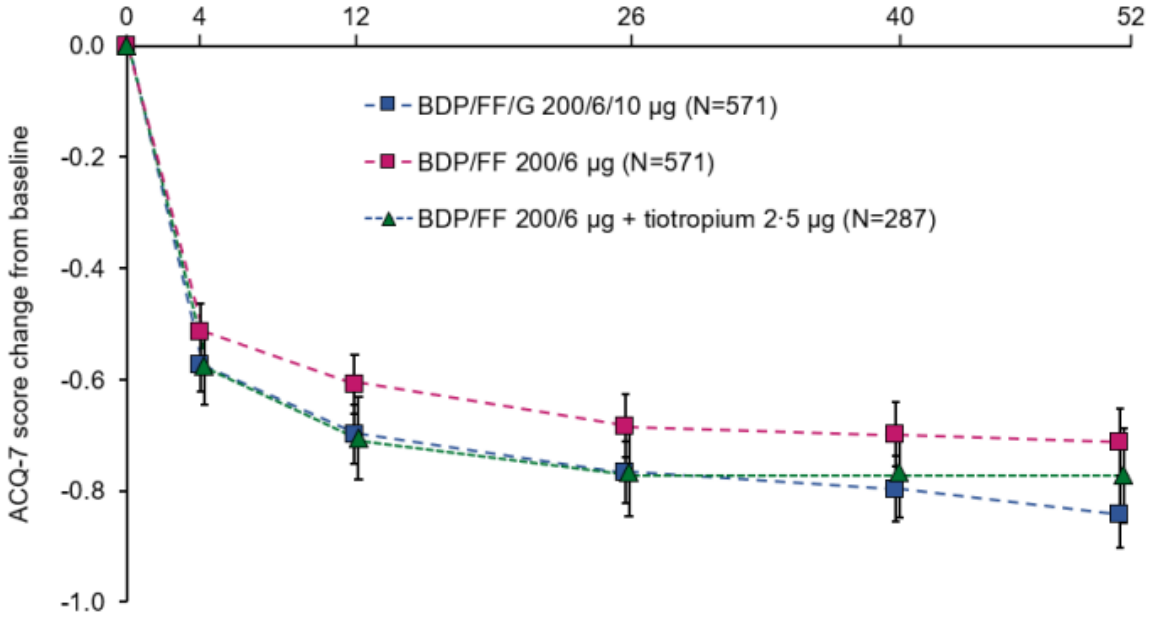
Wyniki przedstawiono w Tab. 32.

Tab. 32. Zmiana wyniku ACQ-7 – BDP/FF/G vs BDP/FF+Tio.

TRIGGER						
Tydzień	BDP/FF/G		BDP/FF+Tio		MD (95% CI)	Wartość p^
	N	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)		
4.	568	- 0,575 (b.d.)*	287	-0,579 (b.d.)*	0,004 (b.d.)	Ns
12.	558	- 0,694 (b.d.)*	279	0,699 (b.d.)*	0,005 (b.d.)	Ns
26.	551	- 0,767 (b.d.)*	275	- 0,766 (b.d.)*	- 0,001 (b.d.)	Ns
40.	542	- 0,795 (b.d.)*	269	- 0,765 (b.d.)*	-0,030 (b.d.)	Ns
52.	534	- 0,842 (b.d.)*	263	- 0,772 (b.d.)*	- 0,070 (b.d.)	Ns

* wartości odczytane z wykresu. ^ - wartości z publikacji. BDP - dipropionian beklometazonu; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; G – glikopironium; Tio – tiotropium; p - istotność statystyczna; MD – średnia skorygowana (adjustowana) różnica.; Ns – brak istotności statystycznej; b.d. – brak danych; ACQ-7 -Kwestionariusz kontroli astmy (ang. *Asthma Control Questionnaire*).

Rys. 15. Zmiana wyniku ACQ-7.



W badaniach ARGON oraz IRIDIUM przedstawiono zmianę wyniku ACQ-7 podczas leczenia MF/IND/G. Wyniki te zestawiono z wynikami dla grupy interwencji z badania TRIGGER. W badaniu ARGON zmiana wyniku ACQ-7 wyniosła -1,172 w czasie 24. tygodni. W badaniu IRIDIUM zmiana wyniku ACQ-7 wyniosła -975 w czasie 26. tygodni. W badaniach ARGON oraz IRIDIUM odnotowano numerycznie większą redukcję nasilenia objawów astmy mierzonej kwestionariuszem ACQ-7 niż w badaniu TRIGGER. Wyniki w Tab. 33.

Tab. 33. Zmiana wyniku ACQ-7 – BDP/FF/G vs MF/IND/G.

TRIGGER		ARGON		IRIDIUM	
BDP/FF/G		MF/IND/G		MF/IND/G	
N	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)
551	- 0,767 (b.d.)*	454	-1,172 (b.d.)	566	-0,975 (b.d.)

* wartości odczytana z wykresu. BDP - dipropionian beklometazonu; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; G – glikopironium; IND – indakaterol; MF -furoinian mometazonu; b.d. – brak danych.

4.2 Profil bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o badanie TRIGGER, ARGON oraz IRIDIUM.

Poniżej przedstawiono wyniki z badania TRIGGER dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa leczenia BDP/FF/G pMDi w dawce 172/5/9 µg i BDP/FF pMDi w dawce 172/5

µg + Tio. Podobny odsetek pacjentów miał zdarzenia niepożądane w obu grupach. Większość zdarzeń miała nasilenie łagodne lub umiarkowane, a niewiele uznano za związane z leczeniem. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym było zaostrzenie astmy. U jednego pacjenta wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: kandydoza przełyku u pacjenta otrzymującego BDP/FF/G pMDI w dawce 172/5/9 µg. To poważne zdarzenie niepożądane związane z leczeniem miało nasilenie umiarkowane i nie wymagało zmiany leczenia w badaniu. Sześciu pacjentów miało poważne niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe, chociaż żadne ze zdarzeń nie zostało uznane za związane z leczeniem. Jeden pacjent miał zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu (krwotok mózgowy). Ten zgon nie powiązano z leczeniem. Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa wykazała brak istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) pomiędzy zastosowaniem produktu złożonego z BDP/FF/G, a BDP/FF + Tio.

W badaniach ARGON oraz IRIDIUM przedstawiono profil bezpieczeństwa leczenia MF/IND/G. Wyniki te zestawiono z wynikami dla grupy interwencji z badania TRIGGER. Podobny odsetek pacjentów miał zdarzenia niepożądane w badaniach TRIGGER oraz IRIDIUM, natomiast w badaniu ARGON jest on nieco niższy.

Tab. 34. Zdarzenia niepożądane.

	TRIGGER						ARGON	IRIDIUM
Zdarzenia niepożądane	**BDP/FF/G group (n [%])**	**BDP/FF plus Tio (n [%])**	**OR (95% CI)**	**Wartość p**	**RD (95% CI)**	**Wartość p**	**MF/IND/G (n [%])**	**MF/IND/G (n [%])**
Działania niepożądane	410 (72%)	210 (73%)	0,93 (0,68; 1,28)	0,6731	-0,01 (-0,08; 0,05)	0,671	249 (52,3%)	458 (74%)
Zaostrzenie astmy	323 (57%)	162 (56%)	1,00 (0,75; 1,34)	0,9730	0,00 (-0,07; 0,07)	0,973	115 (24,2%)	247 (41%)
Zapalenie nosogardła	46 (8%)	34 (12%)	0,65 (0,41; 1,04)	0,0732	-0,04 (-0,08; 0,01)	0,088	34 (7,1%)	64 (10%)
Ból głowy	25 (4%)	13 (5%)	0,97 (0,49; 1,92)	0,9190	0,00 (-0,03; 0,03)	0,919	15 (3,2%)	23 (4%)
Wirusowe zakażenie dróg oddechowych	17 (3%)	14 (5%)	0,60 (0,29; 1,23)	0,1633	-0,02 (-0,05; 0,01)	0,192	9 (1,9%)	18 (3%)
Zapalenie oskrzeli	18 (3%)	12 (4%)	0,75 (0,35; 1,57)	0,4404	-0,01 (-0,04; 0,02)	0,459	22 (4,6%)	49 (8%)
Zapalenie gardła	10 (2%)	4 (1%)	1,26 (0,39; 4,06)	0,6971	0,00 (-0,01; 0,02)	0,686	17 (3,6%)	b.d.
Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	4 (1%)	3 (1%)	0,67 (0,15; 3,00)	0,5988	0,00 (-0,02; 0,01)	0,620	11 (2,3%)	21 (3%)
Nadciśnienie	10 (2%)	7 (2%)	0,71 (0,27; 1,89)	0,4972	-0,01 (-0,03; 0,01)	0,518	b.d.	b.d.
Zakażenie górnych dróg oddechowych	9 (2%)	7 (2%)	0,64 (0,24; 1,74)	0,3818	-0,01 (-0,03; 0,01)	0,411	b.d.	33 (5%)
Działania niepożądane związane z leczeniem	28 (5%)	16 (6%)	0,87 (0,46; 1,64)	0,6743	-0,01 (-0,04; 0,03)	0,680	26 (5,5%)	51 (8%)

TRIGGER							ARGON	IRIDIUM
Zdarzenia niepożądane	**BDP/FF/G group (n [%])**	**BDP/FF plus Tio (n [%])**	**OR (95% CI)**	**Wartość p**	**RD (95% CI)**	**Wartość p**	**MF/IND/G (n [%])**	**MF/IND/G (n [%])**
Dysfonia	10 (2%)	2 (1%)	2,54 (0,55; 11,67)	0,2308	0,01 (0,00; 0,02)	0,152	b.d.	b.d.
Kaszel	0	2 (1%)	0,10 (0,00; 2,09)	0,1375	-0,01 (-0,02; 0,00)	0,214	b.d.	b.d.
Grzybica jamy ustnej	3 (1%)	3 (1%)	0,50 (0,10; 2,49)	0,3978	-0,01 (-0,02; 0,01)	0,439	b.d.	b.d.
Suchość w ustach	3 (1%)	2 (1%)	0,75 (0,13; 4,53)	0,7563	0,00 (-0,01; 0,01)	0,766	b.d.	b.d.
Wydłużony odstęp QT w elektrokardiogramie	1 (<1%)	0	1,51 (0,06; 37,23)	0,8004	0,00 (0,00; 0,01)	0,590	b.d.	b.d.
Skurcze mięśni	3 (1%)	0	3,54 (0,18; 68,77)	0,4036	0,01 (0,00; 0,01)	0,198	b.d.	b.d.
Poważne działania niepożądane	28 (5%)	15 (5%)	0,94 (0,49; 1,78)	0,8380	0,00 (-0,03; 0,03)	0,840	18 (3,8%)	46 (7%)
Zaostrzenie astmy	11 (2%)	6 (2%)	0,92 (0,34; 2,51)	0,8707	0,00 (-0,02; 0,02)	0,872	2 (0,4%)	9 (1%)
Zapalenie płuc	3 (1%)	2 (1%)	0,75 (0,13; 4,53)	0,7563	0,00 (-0,01; 0,01)	0,766	5 (1,1%)	3 (0,5%)
Poważne działania niepożądane związane z leczeniem	1 (<1%)	0	1,51 (0,06; 37,23)	0,8004	0,00 (0,00; 0,01)	0,590	b.d.	b.d.
Ciężkie działania niepożądane	35 (6%)	13 (5%)	1,38 (0,72; 2,64)	0,3378	0,02 (-0,02; 0,05)	0,313	b.d.	b.d.
Główne działania niepożądane	3 (1%)	0	3,54 (0,18; 68,77)	0,4036	0,01 (0,00; 0,01)	0,198	b.d.	b.d.
Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia w badaniu	4 (1%)	2 (1%)	1,01 (0,18; 5,52)	0,9952	0,00 (-0,01; 0,01)	0,995	3 (0,6%)	13 (2%)

TRIGGER							ARGON	IRIDIUM
Zdarzenia niepożądane	**BDP/FF/G group (n [%])**	**BDP/FF plus Tio (n [%])**	**OR (95% CI)**	**Wartość p**	**RD (95% CI)**	**Wartość p**	**MF/IND/G (n [%])**	**MF/IND/G (n [%])**
Działania niepożądane prowadzące do zgonu	1 (<1%)	0	1,51 (0,06; 37,23)	0,8004	0,00 (0,00; 0,01)	0,590	b.d.	2 (0,3%)
BDP - dipropionian beklometazonu; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; G – glikopironium; RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); p – istotność statystyczna; Tio – tiotropium; IND – indakaterol; MF -furoinian mometazonu.								

5 Poszerzona analiza skuteczności bezpieczeństwa

5.1.1 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

W tabeli zamieszczonej poniżej (Tab. 35.) przedstawiono dane pochodzące z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Zidentyfikowane zestawienie działań niepożądanych, które odnotowano w czasie stosowania produktu Trimbow ® przedstawiono w podziale na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządów wg MedDRA.

Tab. 35. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 13.09.2024) [*adrreports.eu*].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	10
Choroby serca	113
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	2
Choroby ucha i błędnika	18
Choroby endokrynologiczne	8
Choroby oka	59
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	249
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	374
Choroby wątroby i dróg żółciowych	1
Choroby układu odpornościowego	18
Infekcje i choroby pasożytnicze	174
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	273
Odchylenia w parametrach badań	93
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	27
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	135
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	7
Choroby układu nerwowego	252

Zaburzenia ciąży, połogu i okresu okołoporodowego	0
Kwestie związane z produktem	124
Choroby psychiczne	74
Choroby nerek i układu moczowego	30
Choroby układu rozrodczego i piersi	6
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	571
Choroby skóry i tkanki podskórnej	176
Zaburzenia społeczne	9
Procedury chirurgiczne i medyczne	2
Choroby naczyniowe	41
ŁĄCZNIE	1 427

5.1.2 VigiAccess

Przy użyciu strony międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, odnotowanych w trakcie stosowania produktu Trimbow®. Niepożądane zdarzenia zestawiono z podziałem na kategorie zgodne z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA (Tab. 36.).

Tab. 36. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 13.09.2024) [*vigiaccess.org*].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	11
Choroby serca	180
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	2
Choroby ucha i błędnika	24
Choroby endokrynologiczne	9
Choroby oka	74
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	369
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	547
Choroby wątroby i dróg żółciowych	1
Choroby układu odpornościowego	23

Infekcje i choroby pasożytnicze	263
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	346
Odchylenia w parametrach badań	111
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	29
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	187
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	10
Choroby układu nerwowego	376
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	1
Kwestie związane z produktem	135
Choroby psychiczne	109
Choroby nerek i układu moczowego	37
Choroby układu rozrodczego i piersi	6
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	974
Choroby skóry i tkanki podskórnej	224
Zaburzenia społeczne	10
Procedury chirurgiczne i medyczne	6
Choroby naczyniowe	63

6 Analiza wyników efektywności praktycznej

W poniższej tabeli zobrazowano dane dla 1 zidentyfikowanego opracowania z zakresu efektywności praktycznej, tj. zastosowania leczenia beklometazonu dipropionianu + formoterolu fumaranu dwuwodny + glikopironium w analizowanym wskazaniu w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej – poza ściśle kontrolowanymi warunkami badania klinicznego. Badania opublikowane w postaci pełnej publikacji to:

- Carpagnano 2024.

Opisano metodykę badania, charakterystykę i liczebność populacji z uwzględnieniem zgodności populacji z populacją wnioskowaną. Wyniki przedstawiono w odniesieniu do kluczowych punktów końcowych.

Szczegółowe dane na temat zidentyfikowanego badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 37. Charakterystyka i wyniki badania z zakresu efektywności praktycznej.

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki				Wnioski
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny					
Carpagnano 2024	Prospektywne badanie długookresowe	Do badania włączono 32 uczestników w wieku 18 lat i starszych, u których zdiagnozowano potwierdzoną, ciężką, niekontrolowaną astmę zgodnie z wytycznymi kroku 5 Globalnej Inicjatywy na rzecz Astmy. Przez co najmniej rok osoby te przechodziły schemat terapii potrójnej wziewnej, obejmującej kortykosteroidy wziewne w dużych dawkach (ICS), podawane przy użyciu co najmniej dwóch oddzielnych urządzeń wziewnych, bez jakiejkolwiek wcześniejszego lub obecnego leczenia terapiami biologicznymi.	Jako początek badania wyznaczono czas T0, oznaczający przejście od schematu „otwartej inhalacyjnej terapii potrójnej", którego uczestnicy stosowali przez co najmniej rok, do rozpoczęcia schematu potrójnej terapii z użyciem jednego inhalatora z wysoką dawką BDP/FF/G, określaną jako „terapia potrójną inhalacją zamkniętą". Wyniki raportowano w czasie T0 oraz po trzech miesiącach stosowania terapii wysoką dawką BDP/FF/G w jednym inhalatorze (T3).					Przejście na potrójną terapię pojedynczym inhalatorem z użyciem bardzo drobnego beklometazonu, formoterolu i glikopironium (BDP/FF/G) na trzy miesiące znacząco poprawiło kontrolę choroby w naszej grupie badanej. Wyniki ACT znacznie wzrosły, odzwierciedlając lepsze zarządzanie chorobami. Jednocześnie zaobserwowaliśmy poprawę stanu zapalnego małych

Parametry	Czas T0	Czas T3	Wartość p
ACT m ± Sd	15,75 ± 5,92	22,53 ± 1,45	<0,001
Średnie użycie środka doraźnego w zeszłym miesiącu (n) m ± Sd	1,03 ± 1,59	0,25 ± 0,76	0,01
%FEV_1 m ± Sd	73,20 ± 22,86	73,90 ± 24,06	0,84
FEV_1 (1) m ± Sd	2,27 ± 0,99	2,30 ±0,99	0,74
%FVC m ± sd	84,85 ± 19,57	86,37 ± 15,65	0,62
FVC (1) m ± sd	3,21 ± 0,79	3,41 ± 1,14	0,2
%FEV_1/FVC m ± sd	67,16 ± 12,75	67,88 ± 12,49	0,698
%FEV25-75 m ± Sd	48,53 ± 13,31	63,62 ± 13,46	<0,001
%Rt0t m ± sd	145,80 ± 86,72	151,35 ± 67,1	0,739
%TLC m ± sd	106,47 ± 22,38	101,78 ± 22,01	0,101
TLC(1)m±sd	6,24 ± 1,16	5,84 ± 1,19	0,058
%RV m ± Sd	165,70 ± 65,31	141,65 ± 52,1	0,001

		Kwalifikowalność wymagała fenotypu SAD, na który wskazywał spadek oporu zmierzony za pomocą IOS z 5 do 20 Hz (R5–R20) powyżej 0,07 lub %FEF25–75 w badaniu spirometrycznym poniżej 65%.		RV (1) m ± Sd	3,24 ± 1,29	2,86 ± 0,94	0,008	dróg oddechowych ocenianego za pomocą FeNO 350 oraz poprawy funkcji małych dróg oddechowych wszystkimi badanymi wskaźnikami (%FEV25–75, R5–20 Hz, X5, Fres, AX). W naszej grupie badanej zaobserwowaliśmy jednoczesną poprawę funkcji małych dróg oddechowych i wyników ACT bez istotnych zmian w FEV1, które pozostały niezmienione.
				%RV ,/TLC m ± Sd	147,58 ± 37,06	135,09 ± 34,38	0,002	
				RV /TLC m ± Sd	51,61 ± 14,37	46,24 ± 14,9	0,003	
				R5-20 kPa·L−1·s−1 IQ (25; 75)	0,14 (0,08; 0,29)	0,07 (0,04; 0,09)	<0,001	
				Fres Hz IQ (25; 75)	20,90 (17,69; 24,14)	16,33 (12,77; 18,38)	<0,001	
				AX kPa/L IQ (25; 75)	1,25 (0,48; 1,18)	0,77 (0,43; 1,30)	0,009	
				X5 kPa·L −1 s −1 IQ (25; 75)	—1,20 (-1,47; -0,9)	-0,55 (-0,80; -0,50)	<0,001	
				Eosinophils (n/ IL) m ± sd	262,59 ± 276,80	250,21 ± 259,29	0,16	
				FeNO 50 (ppb) m ± sd	12,28 ± 11,76	13,96 ± 16,84	0,639	
				FeN0350 (ppb) m ± sd	21,81 ± 13,83	9,31 ± 9,44	<0,001	

ACT – Test Kontroli Astmy (ang. *Asthma Control Test*); FEV_1 - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. *forced expiratory volume in the 1st second*); FVC - natężona pojemność życiowa (ang. *forced vital capacity*); FEF_{25-75} – natężony przepływ wydechowy między 25% a 75% FVC (ang. *forced expiratory flow between 25% and 75% of FVC*); TLC – całkowita pojemność płuc (ang. *total lung capacity*); Rtot – całkowity opór (ang. *total resistance*); RV – objętość zalegająca (ang. *Residual volume);* R5–R20 – opór dróg oddechowych w zakresie od 5 do 20 Hz (ang. *airway resistance from 5 to 20 Hz*); Fres – częstotliwość rezonansowa (ang. *resonance frequency*); AX – pole reaktywności (ang. *reactance area*); X5 – reaktywność przy 5 Hz (ang. *reactance at 5 Hz*); Eos – eozynofilia (ang. *eosinophilia*); FeNO 50 – frakcyjne stężenie tlenku azotu w wydychanym powietrzu przy przepływie 50 mL/s (ang. *fractional exhaled nitric oxide at 50 mL/s*); FeNO 350 – frakcyjne stężenie tlenku azotu w wydychanym powietrzu przy przepływie 350 mL/s (ang. *fractional exhaled nitric oxide at 350 mL/s*); m ± sd – średnia ± odchylenie standardowe (ang. *mean ± standard deviation*); n -liczba (ang. *number*); IQ 25–75 – rozstęp międzykwartylowy 25–75 (ang. *interquartile 25–75*); kPa·L −1 ·s −1 - kiloPascal na litr/sekundę; kPa/L - kiloPascal na litr; Hz - Hertz; ppb – części na miliard (ang. parts per bilion); BDP - dipropionian beklometazonu; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; G – glikopironium.

7 Dyskusja i ograniczenia

7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania Trimbow® pMDI (BDP/FF/G pMDI w dawce 172/5/9 µg) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą, z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i dużych dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku w porównaniu do BDP/FF pMDI w dawce 172/5 µg plus Tio oraz MF/IND/G w dawce 136/114/58 µg.

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

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali ROB 2 wg Cochrane dla badań randomizowanych. Porównanie przeprowadzono poprzez porównanie bezpośrednie.

Do dnia 13.09.2024 r., w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa BDP/FF/G pMDI w dawce 172/5/9 µg 1 pracę pełnotekstową opisującą kontrolowaną próbę kliniczną oraz 1 pracę pełnotekstową opisującą badanie efektywności praktycznej.

Do dnia 13.09.2024 r., w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa 2 prace pełnotekstowe opisujące kontrolowane próby kliniczne dla komparatora MF/IND/G w dawce 136/114/58 µg.

7.2 Zidentyfikowane ograniczenia

- podczas wyszukiwania i selekcji badań nie zidentyfikowano opracowań wtórnych;
- w badaniu TRIGGER porównanie BDP/FF/G pMDI w dawce 172/5/9 µg z BDP/FF pMDI w dawce 172/5 µg + Tio było niezaślepione,;
- w badaniu TRIGGER dla porównania BDP/FF/G pMDI w dawce 172/5/9 µg z BDP/FF pMDI w dawce 172/5 µg + Tio nie zdefiniowano hipotezy, a liczebność populacji nie została uzasadniona mocą testu;
- nie zidentyfikowano badań porównujących wnioskowaną terapię z MF/IND/G w dawce 136/114/58 µg. Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia analizy

skuteczności i bezpieczeństwa w sposób bezpośredni lub pośredni, zastosowano zestawienie wyników z badania TRIGGER (ramię interwencji - BDP/FF/G pMDI w dawce 172/5/9 µg) z wynikami z badań ARGON oraz IRIDIUM dla MF/IND/G w dawce 136/114/58 µg (ramię komparatora).

7.3 Wyniki innych analiz

W toku przeszukiwania baz danych tj. Medline, Embase i The Cochrane Library zidentyfikowano opracowanie z zakresu efektywności praktycznej spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy. W tym opracowaniu można zaobserwować jednoczesną poprawę funkcji małych dróg oddechowych i wyników ACT bez istotnych zmian w FEV_1, które pozostały niezmienione.

7.4 Siła dowodów

W trakcie przeszukiwania baz danych zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne odpowiadające ocenianej technologii medycznej. Badanie bezpośrednio porównuje terapię BDP/FF/G pMDI w dawce 172/5/9 µg z BDP/FF pMDI w dawce 172/5 µg plus Tio. Siłę dowodów naukowych oceniono jako umiarkowaną (dla poranny FEV_1 (przed podaniem terapii) oraz częstości umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń) oraz niską (dla pozostałych punktów końcowych). Z powodu braku zaślepienia w grupie BDP/FF +Tio, siła dowodów wszystkich punktów końcowych została obniżona o jeden punkt. Na ocenę niską przyczyniły się pewne braki precyzji związane z brakiem zaślepienia badania.

Ocenę siły dowodów zgodnie ze skalą GRADE przedstawiono w Tab. 38.

Tab. 38. Siła dowodów wg GRADE.

Punkt końcowy	Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników		
	Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Wyniki:	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
BDP/FF/G vs BDP/FF+Tio										
Zmiana porannego FEV_1 (przed podaniem terapii)	1 (RCT)	Poważne ograniczenie (-1)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Nie zaobserwowano (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	BDP/FF/G 229 (95%CI 196;263) mL BDP/FF+Tio 274 (95%CI 227;321) mL MD -45 (95%CI -103;13) mL P = 0,13	Wysoka (6)	⊕⊕⊕◯ (umiarkowana)
Częstość umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń	1 (RCT)	Poważne ograniczenie (-1)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Nie zaobserwowano (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	BDP/FF/G 1,73 (95%CI 1,54; 1,93) BDP/FF+Tio 1,61 (95%CI 1,37; 1,90) RR 1,07 (95%CI 0,88;1,30) P = 0,5	Krytyczna (7)	⊕⊕⊕◯ (umiarkowana)
Zmiana szczytowego FEV_1	1 (RCT)	Poważne ograniczenie (-1)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Pewne braki precyzji (-1)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	BDP/FF/G 522 (95%CI 488;556) mL BDP/FF+Tio 555 (95%CI 507;603) mL MD -33 (95%CI -92;26) mL P = 0,27	Wysoka (6)	⊕⊕◯◯ (niska)

Punkt końcowy	Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników		
	Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Wyniki:	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
Zmiana porannego PEF	1 (RCT)	Poważne ograniczenie (-1)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Pewne braki precyzji (-1)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	BDP/FF/G 10,1 (95%CI 6,7;13,5) L/min BDP/FF+Tio 10,3 (95%CI 5,5;15,0) L/min MD -0,2 (95%CI -6,0;5,6) L/min P = 0,95	Wysoka (6)	⊕⊕◯◯ (niska)
Czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia	1 (RCT)	Poważne ograniczenie (-1)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Pewne braki precyzji (-1)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	BDP/FF/G 28,9 BDP/FF+Tio 34,9 HR 0,97 (95%CI 0,81;1,18) P = 0,78	Krytyczna (7)	⊕⊕◯◯ (niska)
Zdarzenia niepożądane	1 (RCT)	Poważne ograniczenie (-1)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Pewne braki precyzji (-1)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	BDP/FF/G 410 (72%) BDP/FF+Tio 210 (73%) OR (95% CI) 0,93 (0,68; 1,28) p = 0,6731 RD (95% CI) -0,01 (-0,08; 0,05) p = 0,671	Wysoka (6)	⊕⊕◯◯ (niska)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	1 (RCT)	Poważne ograniczenie (-1)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Pewne braki precyzji (-1)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	BDP/FF/G 35 (6%) BDP/FF+Tio 13 (5%) OR (95% CI) 1,38 (0,72; 2,64) p = 0,3378	Krytyczna (7)	⊕⊕◯◯ (niska)

Punkt końcowy	Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników		
	Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Wyniki:	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
								RD (95% CI) 0,02 (-0,02; 0,05) p = 0,313		

BDP - dipropionian beklometazonu; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; G – glikopironium; FEV_1 - natężona pierwszosekundowa objętość wydechowa (ang. *forced expiratory volume*); PEF - szczytowy przepływ wydechowy (ang. *Peak expiratory flow*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR - Wskaźnik względny (ang. *rate ratio*); HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); p – istotność statystyczna; Tio – tiotropium.

8 Wnioski

Dostępne dowody naukowe wskazują na porównywalne skuteczność oraz bezpieczeństwo terapii Trimbow® pMDI (BDP/FF/G w dawce 172/5/9 µg) w porównaniu z leczeniem BDP/FF+Tio w dawkach ekwiwalentnych w populacji pacjentów z astmą niekontrolowaną pomimo stosowania produktu złożonego zawierającego ICS w wysokich dawkach/LABA, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie choroby w ciągu poprzedzającego roku. Ze względu na brak danych, nie można ocenić względnej skuteczność oraz bezpieczeństwo terapii Trimbow® pMDI (BDP/FF/G w dawce 172/5/9 µg) w porównaniu do skojarzenia MF/IND/G w dawce 136/114/58 µg.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Interwencja

Tab. 39. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, wtórnych oraz praktycznych w bazie Medline (PubMed), 13.09.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Beclomethasone [MeSH Terms]	3 121
#2	Beclomethasone [Text Word]	4 033
#3	Beclomethasone Dipropionate [Text Word]	1 992
#4	Beclometasone [Text Word]	252
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	4 119
#6	Formoterol Fumarate [MeSH Terms]	2 195
#7	Formoterol Fumarate [Text Word]	2 284
#8	Formoterol [Text Word]	3 125
#9	#6 OR #7 OR #8	3 125
#10	Glycopyrrolate [MeSH Terms]	1 268
#11	Glycopyrrolate [Text Word]	1 801
#12	Glycopyrronium Bromide [Text Word]	171
#13	Glycopyrronium [Text Word]	625
#14	#10 OR #11 OR #12 OR #13	2 007
#15	#5 AND #9 AND #14	69
#16	Asthma [MeSh Terms]	146 558
#17	Asthma [Text Word]	206 451
#18	Asthmas [Text Word]	75
#19	Bronchial Asthma [Text Word]	19 872
#20	#16 OR #17 OR #18 OR #19	206 775
#21	#15 AND #20	23

Tab. 40. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, wtórnych oraz praktycznych w bazie Cochrane Library,13.09.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Beclomethasone] explode all trees	1 267
#2	Beclomethasone	2 564

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#3	Beclomethasone Dipropionate	1 682
#4	Beclometasone	620
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	2 839
#6	MeSH descriptor: [Formoterol Fumarate] explode all trees	1 380
#7	Formoterol Fumarate	1 929
#8	Formoterol	3 696
#9	#6 OR #7 OR #8	3 696
#10	MeSH descriptor: [Glycopyrrolate] explode all trees	632
#11	Glycopyrrolate	1 322
#12	Glycopyrronium Bromide	544
#13	Glycopyrronium	1 128
#14	#10 OR #11 OR #12 OR #13	2 113
#15	#5 AND #9 AND #14	132
#16	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	15 089
#17	Asthma	39 224
#18	Asthmas	15
#19	Bronchial Asthma	6 794
#20	#16 OR #17 OR #18 OR #19	39 234
#21	#15 AND #20	55

Tab. 41. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, wtórnych oraz praktycznych w bazie Embase, 13.09.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'beclomethasone dipropionate'/exp OR 'beclomethasone dipropionate'	9 069
#2	'formoterol fumarate'/exp OR 'formoterol fumarate'	2 536
#3	'glycopyrronium'/exp OR glycopyrronium	10 326
#4	#1 AND #2 AND #3	138
#5	'asthma'/exp OR asthma	402 044
#6	#4 AND #5	82

Komparator

Tab. 42. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla komparatora w bazie Medline (PubMed), 13.09.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Asthma [MeSh Terms]	146 558
#2	Asthma [Text Word]	206 451
#3	Asthmas [Text Word]	75
#4	Bronchial Asthma [Text Word]	19 872
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	206 775
#6	indacaterol [Supplementary Concept]	327
#7	indacaterol [Text Word]	596
#8	#6 OR #7	596
#9	Glycopyrrolate [MeSH Terms]	1 268
#10	Glycopyrrolate [Text Word]	1 801
#11	Glycopyrronium Bromide [Text Word]	171
#12	Glycopyrronium [Text Word]	625
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	2 007
#14	Mometasone Furoate [MeSH Terms]	935
#15	Mometasone Furoate [Text Word]	1 273
#16	Mometasone [Text Word]	1 445
#17	#14 OR #15 OR #16	1 445
#18	#8 AND #13 AND #17	43
#19	#5 AND #18	41
#20	#5 AND #18 Clinical Trial	7
#21	#5 AND #18 Clinical Trial, Randomized Controlled Trial	7

Tab. 43. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla komparatora w bazie Cochrane Library, 13.09.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	15 089
#2	Asthma	39 224
#3	Asthmas	15
#4	Bronchial Asthma	6 794
#5	#1 OR #2 OR ## OR #4	39 233

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#6	MeSH descriptor: [Glycopyrrolate] explode all trees	632
#7	Glycopyrrolate	1 322
#8	Glycopyrronium Bromide	544
#9	Glycopyrronium	1 128
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	2 113
#11	indacaterol	930
#12	MeSH descriptor: [Mometasone Furoate] explode all trees	549
#13	Mometasone Furoate	1 394
#14	Mometasone	1 612
#15	#12 OR #13 OR #14	1 612
#16	#10 AND #11 AND #15	69
#17	#5 AND #16	66

Tab. 44. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla komparatora w bazie Embase, 13.09.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'asthma'/exp OR asthma	402 044
#2	'glycopyrronium'/exp OR glycopyrronium	10 326
#3	'indacaterol'/exp OR indacaterol	2 242
#4	'mometasone furoate'/exp OR 'mometasone furoate'	7 068
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	163
#6	#5 AND ('clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomized controlled trial'/de)	80

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

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

Badania pierwotne

Interwencja

Tab. 45. Prace włączone do przeglądu - badania pierwotne.

Kod badania	Publikacja	Charakterystyka publikacji
TRIGGER	Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, Papi A, Singh D, Corre S, Zuccaro F, Vele A, Kots M, Georges G, Petruzzelli S, Canonica GW. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. Lancet. 2019 Nov 9;394(10210):1737-1749.	Badanie fazy 3, prowadzone w grupach równoległych, z podwójnie ślepą próbą, randomizowane, z aktywną kontrolą
Canonica 2019	Canonica G.W.W., Virchow J.C., Kots M., Zuccaro F., Carzana E., Vele A., Georges G., Petruzzelli S., Efficacy and Safety of High ICS Dose Fixed-Combination ICS/LABA/LAMA pMDI Compared with ICS/LABA and ICS/LABA + LAMA in Patients with Uncontrolled Asthma: The TRIGGER Study, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2019;199:A7362	Abstrakt konferencyjny do badania TRIGGER

Komparator

Tab. 46. Prace włączone do przeglądu - badania pierwotne dla komparatora.

Kod badania	Publikacja	Charakterystyka publikacji
ARGON	Gessner C, Kornmann O, Maspero J, van Zyl-Smit R, Krüll M, Salina A, Gupta P, Bostel S, Fucile S, Conde LG, Pfister P. Fixed-dose combination of indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate once-daily versus salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with uncontrolled asthma: A randomised, Phase IIIb, non-inferiority study (ARGON). Respir Med. 2020 Aug-Sep;170:106021. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106021. Epub 2020 May 27. Erratum in: Respir Med. 2020 Dec;175:106186.	Badanie fazy IIIb, wieloośrodkowe, częściowo zaślepione, randomizowane, równoległe, non-inferiority, otwarte, z aktywną kontrolą
IRIDIUM	Kerstjens HAM, Maspero J, Chapman KR, van Zyl-Smit RN, Hosoe M, Tanase AM, Lavecchia C, Pethe A, Shu X, D'Andrea P; IRIDIUM trial investigators. Once-daily, single-inhaler mometasone-indacaterol-glycopyrronium versus mometasone-indacaterol or twice-daily fluticasone-salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study. Lancet Respir Med. 2020 Oct;8(10):1000-1012.	Badanie fazy 3 z podwójnie ślepą próbą, podwójnie pozorowane, równoległe, z aktywną kontrolą

Badania efektywności praktycznej

Tab. 47. Prace włączone do przeglądu – badania efektywności praktycznej.

Kod badania	Publikacja
Carpagnano 2024	Carpagnano GE, Portacci A, Dragonieri S, Montagnolo F, Iorillo I, Lulaj E, Maselli L, Buonamico E, Quaranta VN. Managing Small Airway Disease in Patients with Severe Asthma: Transitioning from the "Silent Zone" to Achieving "Quiet Asthma". J Clin Med. 2024 Apr 17;13(8):2320.

Opracowania wtórne

Nie zidentyfikowano.

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Badania pierwotne

Interwencja

Tab. 48. Prace wykluczone z przeglądu – badania pierwotne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Papi 2022	Papi A, Singh D, Virchow JC, Canonica GW, Vele A, Georges G. Normalisation of airflow limitation in asthma: Post-hoc analyses of TRIMARAN and TRIGGER. Clin Transl Allergy. 2022 Apr 17;12(4):e12145.	Nieodpowiednia populacja, pacjenci z trwałe ograniczeniem przepływu powietrza
Papi 202	Papi A, Virchow JC, Singh D, Kots M, Vele A, Georges G, Canonica GW. Extrafine triple therapy and asthma exacerbation seasonality: TRIMARAN and TRIGGER post hoc analyses. J Allergy Clin Immunol. 2021 Jul;148(1):262-265.e2.	Nieodpowiedni komparator, pacjenci leczeni BDP/FF
Singh 2020	Singh D, Virchow JC, Canonica GW, Vele A, Kots M, Georges G, Papi A. Determinants of response to inhaled extrafine triple therapy in asthma: analyses of TRIMARAN and TRIGGER. Respir Res. 2020 Oct 29;21(1):285.	Nieodpowiedni komparator, pacjenci leczeni BDP/FF

Komparator

Tab. 49. Prace wykluczone z przeglądu – badania pierwotne dla komparatora.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Maspero 2021	Jorge Maspero, Huib A. M. Kerstjens, Kenneth R. Chapman, Richard Van Zyl-Smit, Ana-Maria Tanase, David Lawrence, Abhijit Pethe, Karen Mezzi, Peter D'Andrea „Efficacy of mometasone/indacaterol/glycopyrronium (MF/IND/GLY) on lung function and exacerbations in patients with inadequately controlled asthma with high-dose ICS/LABA therapy (on GINA step 5) prior to study entry: Results from IRIDIUM study" European Respiratory Journal 2021 58: PA3391	Brak danych dotyczących ocenianych punktów końcowych

Badania efektywności praktycznej

Tab. 50. Prace wykluczone z przeglądu – badania efektywności praktycznej.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Richards 2024	Richards J, Rangwani N, Russell R reatment with extrafine formulation single-inhaler triple therapy improves disease control and adherence in patients with asthma – a 3-month interim analysis from the TriMaximize UK study	Abstrakt konferencyjny, który nie został opublikowany w formie pełnej publikacji

Opracowania wtórne

Tab. 51. Prace wykluczone z przeglądu – opracowania wtórne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Foster 2024	Foster K, Wong CYJ. Advances in inhaler therapy for asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a comprehensive review of Fostair™ and Trimbow™. J Pharm Pharmacol. 2024 Jul 2:rgae090.	Przegląd niesystematyczny

Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych

clinicaltrials.gov

Interwencja

Tab. 52. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
NCT02676089	TRIGGER	Beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate plus glycopyrronium bromide 200/6/12.5 µg	Beclomethasone dipropionate plus formoterol fumarate 200/6 µg plus tiotropium 2.5 µg	Nie	Virchow 2019, Orlovic 2022, Papi 2022, Singh 2020, Singh 2020	Zakończony

Komparator

Tab. 53. Randomizowane badania kliniczne dla komparatora, zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
NCT02571777	IRIDIUM	Mometasone, indacaterol, glycopyrronium	Mometasone, indacaterol oraz fluticasone, salmeterol	Tak	Kerstjens 2020, Chapman 2021	Zakończony
NCT03158311	ARGON	Indacaterol, glycopyrronium, mometasone furoate	Salmeterol, fluticasone plus tiotropium	Tak	Nie	Zakończony

clinicaltrialsregister.eu

Interwencja

Tab. 54. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.

Numer kodowy protokołu sponsora	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
CCD-05993AB2-02	TRIGGER	Beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate plus glycopyrronium bromide 200/6/12.5 µg	Beclomethasone dipropionate plus formoterol fumarate 200/6 µg plus tiotropium 2.5 µg	Tak	Nie	Zakończony

Komparator

Tab. 55. Randomizowane badania kliniczne dla komparatora, zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.

Numer kodowy protokołu sponsora	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
CQVM149B2302	IRIDIUM	Mometasone, indacaterol, glycopyrronium	Mometasone, indacaterol oraz fluticasone, salmeterol	Tak	Nie	Zakończone
CQVM149B2306	ARGON	Indacaterol, glycopyrronium, mometasone furoate	Salmeterol, fluticasone plus tiotropium	Tak	Nie	Zakończone

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

Tab. 56. Kryteria włączenia i wykluczenia.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
TRIGGER	• Pisemna świadoma zgoda pacjenta uzyskana przed jakimikolwiek procedurami związanymi z badaniem. • Pacjenci płci męskiej lub żeńskiej w wieku ≥18 i ≤75 lat. • Pacjenci muszą mieć udokumentowaną historię astmy od co najmniej 1 roku, a astma musi zostać zdiagnozowana przed 40. rokiem życia. • Pacjenci z niekontrolowaną astmą, leczeni podwójną terapią wyłącznie dużymi dawkami ICS (>1000 µg dawki dziennej BDP nieekstrafinowanej lub szacunkowa dawka porównywalna klinicznie) w skojarzeniu z LABA w stałej dawce przez co najmniej cztery tygodnie przed badaniem przesiewowym. Dzienna dawka LABA: można uwzględnić pacjentów przyjmujących formoterol 24 µg, salmeterol 100 µg, wilanterol 25 µg lub inną zatwierdzoną dawkę LABA, klinicznie porównywalną.	• Niemożność przeprowadzenia badania czynności płuc, przestrzegania procedur badania lub przyjmowania badanego leku. • Podatność na docieranie < 50% przy randomizacji. • Historia astmy zagrażającej życiu lub przebyta hospitalizacja z powodu astmy na oddziale intensywnej terapii, co w ocenie badacza może narazić pacjenta na nadmierne ryzyko. • Hospitalizacja, przyjęcie na izbę przyjęć lub stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych w przypadku zaostrzenia astmy w ciągu 4 tygodni przed wizytą przesiewową lub w okresie wstępnym. • Pacjenci, u których w okresie 4 tygodni przed wizytą przesiewową lub w okresie przygotowawczym wystąpiło zaostrzenie astmy lub infekcja dróg oddechowych. • Jakakolwiek zmiana dawki, schematu lub receptury kombinacji ICS i LABA w ciągu 4 tygodni przed wizytą przesiewową.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	• Pacjenci z FEV_1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela <80% przewidywanej wartości prawidłowej, po odpowiednim wypłukaniu leków rozszerzających oskrzela, podczas wizyt przesiewowych i randomizacyjnych. • Pacjenci z pozytywną odpowiedzią na test odwracalności podczas badania przesiewowego, zdefiniowaną jako ΔFEV1 > 12% i > 200 ml w porównaniu z wartością wyjściową 10–15 minut po inhalacji 400 µg salbutamolu pMDI. • Pacjenci z niekontrolowaną astmą, potwierdzoną wynikiem w Kwestionariuszu Kontroli Astmy 7© ≥1,5 (to kryterium musi zostać spełnione podczas badania przesiewowego i na koniec okresu wstępnego). • Udokumentowana historia jednego lub więcej zaostrzeń astmy wymagających leczenia kortykosteroidami o działaniu ogólnoustrojowym, wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji w szpitalu w ciągu ostatnich 12 miesięcy. • Postawa i umiejętność współpracy: - zostać przeszkolonym w zakresie prawidłowego korzystania z inhalatorów pMDI;	• Pacjenci stosujący kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym przez 4 tygodnie lub kortykosteroidy o powolnym uwalnianiu przez 12 tygodni przed badaniem przesiewowym. • Pacjenci cierpiący na POChP w rozumieniu aktualnych wytycznych GOLD. • Historia rozpoznania mukowiscydozy, rozstrzeni oskrzeli, niedoboru alfa 1-antytrypsyny lub jakiejkolwiek innej istotnej choroby płuc, która może zakłócać ocenę badania. • Obecni palacze lub byli palacze, których całkowite skumulowane narażenie wynosi co najmniej 10 paczkolat lub którzy rzucili palenie na rok lub krócej przed wizytą przesiewową.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	- wykonanie wszystkich procedur związanych z badaniem, w tym technicznie akceptowalnych badań czynności płuc; - prawidłowego korzystania z elektronicznego dziennika/przepływomierza szczytowego.	• Pacjenci, u których w ocenie badacza występują klinicznie istotne schorzenia układu krążenia, takie jak między innymi: zastoinowa niewydolność serca (klasa NYHA > 3), ostra choroba niedokrwienna serca w ciągu ostatniego roku przed kwalifikacją do badania, utrzymujące się zaburzenia rytmu serca w wywiadzie lub utrwalone i nieutrwalone zaburzenia rytmu serca zdiagnozowane w ciągu ostatnich 6 miesięcy (utrwalone oznaczają trwające dłużej niż 30 sekund lub kończące się jedynie działaniem zewnętrznym lub prowadzące do zapaści hemodynamicznej; nieutrwalone oznaczają > 3 uderzenia < 30 sekund i/lub kończą się samoistnie, i/lub bezobjawowe), bloki przewodzenia impulsów wysokiego stopnia (≥ blok AV drugiego stopnia typu 2). Podobnie pacjenci cierpiący na uporczywe, długotrwałe lub napadowe migotanie przedsionków nie będą brani pod uwagę przy zapisie. Uwaga: Pacjenci z utrwalonym migotaniem przedsionków (od co najmniej 6 miesięcy) ze spoczynkową częstością akcji komór < 100/min, kontrolowaną strategią kontroli częstości rytmu (tj. selektywny ß-bloker, bloker kanału wapniowego, wszczepienie stymulatora, digoksyna lub terapia ablacyjna) można uwzględnić przy zapisie.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		• Nieprawidłowe i klinicznie istotne 12-odprowadzeniowe EKG skutkujące aktywnym problemem medycznym, który według oceny badacza może mieć wpływ na bezpieczeństwo pacjenta. • Pacjenci, u których elektrokardiogram (12-odprowadzeniowe EKG) podczas badań przesiewowych lub podczas wizyt randomizacyjnych wykazuje QTcF >450 ms dla mężczyzn lub QTcF >470 ms dla kobiet (kryterium nie dotyczy pacjentów ze stymulatorem serca lub utrwalonym migotaniem przedsionków). • Pacjenci, u których w wywiadzie lub aktualnie rozpoznano jaskrę z wąskim kątem przesączania, objawowy przerost prostaty, niedrożność szyi pęcherza moczowego, która w opinii badacza uniemożliwiałaby stosowanie leków antycholinergicznych. Uwaga: Do włączenia można uwzględnić pacjentów z łagodnym rozrostem prostaty, których stan jest stabilny w trakcie leczenia. • Inna poważna, ostra lub przewlekła choroba medyczna, nowotwór złośliwy, psychiatryczna lub nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, które mogą zwiększać ryzyko związane z udziałem w badaniu lub podawaniem badanego leku lub mogą zakłócać interpretację wyników badania i, w ocenie badacza, utrudniałyby temat nieodpowiedni do włączenia do tego badania.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		• Pacjenci, którzy otrzymali szczepienie w ciągu dwóch tygodni przed badaniem przesiewowym lub w okresie wstępnym. • Pacjenci ubezwłasnowolnieni umysłowo lub prawnie lub pacjenci umieszczeni w placówce na mocy zarządzenia urzędowego lub sądowego. • Pacjenci, którzy w ciągu dwóch lat przed rozpoczęciem badania nadużywali alkoholu lub narkotyków. • Pacjenci ze stwierdzoną nietolerancją/nadwrażliwością lub przeciwwskazaniami do leczenia β2-agonistami, wziewnymi kortykosteroidami, lekami przeciwcholinergicznymi lub gazami pędnymi/substancjami pomocniczymi. • Pacjenci, którzy przeszli poważną operację w ciągu trzech miesięcy przed wizytą przesiewową lub planowaną operację w trakcie badania. • Pacjenci leczeni lekami moczopędnymi nieoszczędzającymi potas (chyba że są podawane w ustalonej dawce w połączeniu z lekiem oszczędzającym potas lub zmieniono je na leki oszczędzające potas przed badaniem przesiewowym), nieselektywnymi lekami beta-adrenolitycznymi, chinidyną, lekami przeciwarytmicznymi podobnymi do chinidyny lub jakikolwiek lek mogący wydłużyć odstęp QTc lub wydłużenie odstępu QTc w wywiadzie.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		• Pacjenci leczeni inhibitorami monoaminooksydazy i trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi. • Pacjenci leczeni przeciwciałami monoklonalnymi (np. przeciwciałami anty-IgE lub anty-IgG) lub lekami biologicznymi. • Pacjenci, którzy według opinii badacza otrzymują jakąkolwiek terapię, która może kolidować z badanymi lekami. • Kobiety w ciąży lub karmiące piersią oraz wszystkie kobiety fizjologicznie zdolne do zajścia w ciążę (tj. kobiety w wieku rozrodczym), JEŚLI nie stosują jednego lub więcej z następujących wysoce skutecznych środków antykoncepcyjnych: - Założenie wkładki wewnątrzmacicznej lub wewnątrzmacicznego systemu uwalniającego hormony - Złożona (zawierająca estrogen i progesteron) antykoncepcja hormonalna związana z hamowaniem owulacji (doustna, dopochwowa, przezskórna) - Antykoncepcja hormonalna zawierająca wyłącznie progesteron związana z hamowaniem owulacji (doustna, w postaci zastrzyków, wszczepiana) - Obustronne zamknięcie jajowodów - Partner poddany wazektomii.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		• Przez cały okres badania należy stosować niezawodną antykoncepcję. Każda kobieta po menopauzie (menopauza fizjologiczna zdefiniowana jako „brak miesiączki przez 12 kolejnych miesięcy bez alternatywnej przyczyny medycznej”) lub kobiety poddane trwałej sterylizacji (np. obustronne wycięcie jajników, histerektomia lub obustronna salpingektomia) mogą być włączone do badania. Testy ciążowe zostaną wykonane w momencie włączenia do badania (badanie surowicy podczas wizyty przesiewowej i badanie moczu podczas wizyt przesiewowych i randomizacyjnych) u wszystkich kobiet w wieku rozrodczym. • Pacjenci, którzy otrzymali badany lek w ciągu 2 miesięcy lub sześciu okresów półtrwania (w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy) przed wizytą przesiewową, lub którzy zostali wcześniej randomizowani w tym badaniu, lub obecnie uczestniczą w innym badaniu klinicznym.
ARGON	• Pisemna świadoma zgoda była wymagana przed wykonaniem jakiejkolwiek oceny związanej z badaniem. Włączeni zostali wyłącznie pacjenci w pełni zdolni do czynności prawnych (pacjenci, którzy nie byli w stanie wyrazić zgody, nie zostali zrekrutowani do tego badania). • Dorośli pacjenci płci męskiej i żeńskiej w wieku ≥18 lat.	• Pacjenci, którzy palili przez okres dłuższy niż 20 paczkolat (Uwaga: 1 paczka odpowiada 20 papierosom; 10 paczkolat = 1 paczka/dzień × 10 lat lub pół paczki/dzień × 20 lat). • Pacjenci ze zdiagnozowaną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	• Pacjenci z rozpoznaniem astmy przez okres co najmniej 6 miesięcy przed pierwszą wizytą z obecnym nasileniem astmy ≥4 stopnia. • Pacjenci, którzy stosowali kombinacje ICS/LABA na astmę przez co najmniej 3 miesiące i przy stabilnej średniej lub wysokiej dawce ICS/LABA przez co najmniej 1 miesiąc przed pierwszą wizytą. • Wymagano, aby pacjenci wykazywali objawy podczas badania przesiewowego pomimo leczenia średnimi lub wysokimi stabilnymi dawkami ICS/LABA, zgodnie z definicją wyniku ACQ-7 ≥1,5 podczas wizyt 101 i 201 (wizyta randomizacyjna). • Pacjenci z historią co najmniej jednego ciężkiego zaostrzenia astmy, które wymagało opieki medycznej ze strony lekarza, wizyty w izbie przyjęć (lub lokalnej równoważnej strukturze) lub hospitalizacji w ciągu 12 miesięcy przed pierwszą wizytą i wymagało leczenia ogólnoustrojowymi kortykosteroidami (SCS) przez co najmniej 3 dni, w tym samoleczenia pod nadzorem lekarza doustnymi kortykosteroidami jako części pisemnego planu działania w astmie.	• Pacjenci, u których wystąpił atak astmy/zaostrzenie wymagające ogólnoustrojowych sterydów lub hospitalizacji albo wizyty na pogotowiu w ciągu 6 tygodni od pierwszej wizyty (badanie przesiewowe). Jeśli u pacjentów wystąpił atak astmy/zaostrzenie wymagające ogólnoustrojowych sterydów lub hospitalizacji albo wizyty na pogotowiu między wizytą 1 a wizytą 201, zostali oni ponownie przebadani 6 tygodni po wyzdrowieniu z zaostrzenia. • Pacjenci, u których kiedykolwiek konieczna była intubacja z powodu ciężkiego ataku astmy/zaostrzenia. • Pacjenci z chorobą kliniczną, która prawdopodobnie uległa pogorszeniu po podaniu ICS (np. jaskra, zaćma i złamania z powodu kruchości kości) i którzy byli narażeni na ryzyko uczestnictwa w badaniu zgodnie z oceną medyczną badacza. • Pacjenci leczeni długo działającym antagonistą muskarynowym na astmę w ciągu 3 miesięcy przed pierwszą wizytą. • Pacjenci z jaskrą z wąskim kątem, objawowym łagodnym rozrostem gruczołu krokowego lub niedrożnością szyi pęcherza moczowego lub ciężką niewydolnością nerek lub zatrzymaniem moczu. Brano pod uwagę pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, których stan był stabilny podczas leczenia.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	○ Wcześniejsze ciężkie zaostrzenie astmy w tym kontekście musiało być poparte dokumentacją (tj. taką jak notatki źródłowe, dokumentacja apteczna, dokumentacja szpitalna lub zapisy wykresów) nieplanowanej potrzeby opieki medycznej u dowolnego lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, pulmonologa, na izbie przyjęć i w szpitalu z powodu zaostrzenia objawów astmy i leczenia SCS z powodu ciężkiego zaostrzenia astmy, w tym samoleczenia pod nadzorem lekarza doustnymi kortykosteroidami jako części pisemnego planu działania w astmie. • Wymuszona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV_1) przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela wynosząca <85% przewidywanej wartości prawidłowej u pacjenta po odstawieniu leków rozszerzających oskrzela przed spirometrią podczas wizyty 101 i wizyty 201.	• Pacjenci z zakażeniem dróg oddechowych lub klinicznie istotnym pogorszeniem astmy, zgodnie z definicją badacza, w ciągu 4 tygodni przed wizytą 1 lub między wizytą 1 a wizytą 201. Pacjenci mogą zostać ponownie przebadani 4 tygodnie po wyzdrowieniu z zakażenia dróg oddechowych lub pogorszenia astmy. • Pacjenci z jakimikolwiek przewlekłymi schorzeniami górnych dróg oddechowych (np. przewlekłe zapalenie zatok), które zdaniem badacza mogłyby wpływać na ocenę badania lub optymalny udział w badaniu. • Pacjenci z historią przewlekłych chorób płuc innych niż astma, w tym (ale nie wyłącznie) sarkoidoza, śródmiąższowa choroba płuc, mukowiscydoza, klinicznie istotne rozstrzenie oskrzeli i czynna gruźlica. • Pacjenci z niekontrolowaną cukrzycą typu I lub typu II. • Pacjenci, u których podczas wizyty 101 stwierdzono klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych. • Pacjenci, którzy stosowali inne leki badane w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania przed włączeniem do badania, aż do momentu, gdy oczekiwany efekt farmakodynamiczny powrócił do wartości wyjściowych, w zależności od tego, który okres był dłuższy.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	○ Powtórne badanie było dozwolone raz podczas każdej wizyty (poprzez przełożenie wizyty). Powtórne badanie 101 musiało zostać zaplanowane w dniu, który mógł zapewnić wystarczająco dużo czasu na otrzymanie potwierdzenia od centralnego recenzenta spirometrii przed randomizacją. ○ Ponowne badanie było dozwolone raz, jeśli pacjent nie spełnił kryteriów podczas ponownej wizyty.	• Pacjenci, którzy według oceny badacza mieli klinicznie istotne schorzenie, takie jak (ale nie wyłącznie) niestabilna choroba niedokrwienna serca, niewydolność lewej komory klasy III/IV według New York Heart Association, arytmia, niekontrolowane nadciśnienie, choroba naczyń mózgowych, choroba psychiczna, choroby neurodegeneracyjne lub inne choroby neurologiczne, niekontrolowana niedoczynność i nadczynność tarczycy oraz inne choroby autoimmunologiczne, hipokaliemia, stan hiperadrenergiczny lub zaburzenia okulistyczne lub pacjenci ze schorzeniem, które mogłoby zagrozić bezpieczeństwu pacjenta lub jego przestrzeganiu, zakłócić ocenę lub uniemożliwić ukończenie badania. • Pacjenci z napadowym (np. przerywanym) migotaniem przedsionków zostali wykluczeni. Pacjenci z uporczywym migotaniem przedsionków zdefiniowanym jako ciągłe migotanie przedsionków przez co najmniej 6 miesięcy i kontrolowane za pomocą strategii kontroli częstości rytmu serca (tj. selektywne beta-blokery, blokery kanału wapniowego, wszczepienie rozrusznika, digoksyna lub terapia ablacyjna) przez co najmniej 6 miesięcy mogą zostać rozważeni pod kątem włączenia do badania. U takich pacjentów migotanie przedsionków musiało być obecne podczas wizyty 101 z częstością komór w spoczynku <100/min.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	• Pacjenci, u których zaobserwowano wzrost FEV_1 o ≥12% i 200 ml po 15–30 minutach od podania 400 µg salbutamolu lub 360 µg albuterolu (dawka równoważna) przez urządzenie dystansujące podczas wizyty 101. Pacjenci musieli wykazać odwracalność podczas wizyty 101, albo poprzez pozytywny test odwracalności, albo poprzez historyczne dowody odwracalności lub pozytywny test prowokacji oskrzelowej wykonany w ciągu 5 lat przed pierwszą wizytą i zgodnie z wytycznymi American Thoracic Society/European Respiratory Society. Jeśli odwracalność nie została wykazana podczas wizyty 101, test odwracalności mógł zostać powtórzony raz. ○ Jeśli odwracalność nie została wykazana podczas wizyty 101 (lub po powtórzeniu) i historyczne dowody odwracalności nie były dostępne (lub nie zostały wykonane zgodnie z wytycznymi American Thoracic Society/European Respiratory Society), u pacjentów odnotowano wynik badania przesiewowego jako niepowodzenie.	• Pacjenci z historią zawału mięśnia sercowego w ciągu 12 miesięcy przed wizytą 1. • Jednoczesne stosowanie środków, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT, chyba że można je trwale odstawić na czas trwania badania. • Pacjenci z historią zespołu długiego QT lub u których QTc mierzone podczas wizyty 101 (metodą Fridericia) było wydłużone (>450 ms dla mężczyzn i >460 ms dla kobiet). U tych pacjentów nie przeprowadzono ponownego badania przesiewowego. • Pacjenci, u których stwierdzono klinicznie istotną nieprawidłowość w EKG podczas wizyty 101 (dowód zawału mięśnia sercowego w EKG podczas wizyty 101 został klinicznie oceniony przez badacza z dokumentacją pomocniczą). • Wywiad dotyczący nowotworu złośliwego dowolnego układu narządów (z wyjątkiem zlokalizowanego raka podstawnokomórkowego skóry lub in situ raka szyjki macicy), leczonego lub nieleczonego, w ciągu ostatnich 5 lat, niezależnie od tego, czy występowały dowody na nawrót miejscowy lub przerzuty. • Pacjenci z wywiadem nadwrażliwości na laktozę, którykolwiek z leków badanych lub jego substancje pomocnicze lub na podobne leki z tej klasy, w tym niepożądane reakcje na aminy sympatykomimetyczne lub leki wziewne lub jakikolwiek ich składnik.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		• Pacjenci, którzy nie uzyskali akceptowalnego wyniku spirometrii podczas wizyty 101 (potwierdzonego przez nadpisanie) i wizyty 201 (spirometr) zgodnie z kryteriami American Thoracic Society/European Respiratory Society dotyczącymi akceptowalności i powtarzalności. Powtórka była dozwolona raz na każdą wizytę, zaplanowaną tak blisko, jak to możliwe, ale nie tego samego dnia. Jeśli pacjent nie przeszedł ponownej oceny, może zostać ponownie zbadany jeden raz. • Pacjenci przyjmujący jakiekolwiek leki z klas wymienionych w Załączniku 2. • Pacjenci przyjmujący jakiekolwiek leki związane z astmą z klas określonych w Załączniku 1. • Pacjenci przyjmujący leki z klas wymienionych w Załączniku 3 zostali wykluczeni, chyba że lek został ustabilizowany przez określony okres i spełnione zostały określone warunki. • Pacjenci poddawani immunoterapii podtrzymującej (odczulaniu) z powodu alergii przez okres krótszy niż 3 miesiące przed wizytą 101 lub pacjenci poddawani immunoterapii podtrzymującej przez okres dłuższy niż 3 miesiące przed wizytą 101, ale u których spodziewano się zmiany w trakcie trwania badania.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		• Pacjenci odbywający karę pozbawienia wolności, nieposiadający stałego miejsca zamieszkania lub przetrzymywani na podstawie lokalnych przepisów/regulacji dotyczących zdrowia psychicznego. • Pacjenci bezpośrednio związani z członkami zespołu badawczego lub członkami ich rodzin. • Pacjenci, którzy nie mogli używać inhalatora proszkowego Concept1, Accuhaler®/Diskus®, Respimat® lub inhalatora z dozownikiem. Urządzenia typu Spacer nie były dozwolone do stosowania w leczeniu badanym. • Wywiad dotyczący nadużywania alkoholu lub innych substancji, które według oceny badacza mogłyby mieć wpływ na prowadzenie badania. • Pacjenci ze znaną historią nieprzestrzegania zaleceń lekarskich lub którzy nie byli w stanie wypełnić eDiary pacjenta, używać elektronicznego miernika przepływu szczytowego lub wypełnić kwestionariuszy Patient Reported Outcome. • Pacjenci, którzy nie utrzymywali regularnych cykli dzień/noc, czuwanie/sen (np. nieregularni pracownicy nocnej zmiany). Stałych pracowników nocnej zmiany można brać pod uwagę przy włączaniu. • Kobiety w ciąży lub karmiące piersią, gdzie ciążę zdefiniowano jako stan kobiety po poczęciu i do zakończenia ciąży, potwierdzony dodatnim wynikiem laboratoryjnego badania hCG.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		• Kobiety w wieku rozrodczym, zdefiniowane jako wszystkie kobiety fizjologicznie zdolne do zajścia w ciążę, chyba że stosują wysoce skuteczne metody antykoncepcji podczas dawkowania badanego leczenia i okresu obserwacji.
IRIDIUM	• Dorosły pacjent płci męskiej lub żeńskiej w wieku ≥18 lat i ≤75 lat. • Pisemna świadoma zgoda uzyskana przed wykonaniem jakiejkolwiek oceny związanej z badaniem. • Pacjenci z rozpoznaniem astmy, przez okres co najmniej 1 roku przed badaniem przesiewowym. • Pacjenci, którzy stosowali średnie lub duże dawki kombinacji wziewnych kortykosteroidów i długo działających β2-agonistów (ICS–LABA) na astmę przez ≥3 miesiące i w stabilnych dawkach przez ≥1 miesiąc przed badaniem przesiewowym. • Pacjenci z objawami podczas badania przesiewowego pomimo leczenia średnimi lub dużymi stabilnymi dawkami ICS–LABA. Pacjenci z kwestionariuszem kontroli astmy (ACQ-7) uzyskują wynik ≥1,5 zarówno na początku, jak i na końcu okresu wstępnego przed randomizacją.	• Pacjenci, którzy palili lub wdychali produkty tytoniowe w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym lub którzy mieli historię palenia dłuższą niż 10 paczkolat. • Zaostrzenie astmy wymagające ogólnoustrojowych sterydów lub hospitalizacji lub wizyty na pogotowiu w ciągu 6 tygodni od badania przesiewowego. • Pacjenci, którzy kiedykolwiek wymagali intubacji z powodu ciężkiego zaostrzenia astmy. • Pacjenci, u których wystąpił stan kliniczny, który prawdopodobnie uległby pogorszeniu po podaniu ICS (np. jaskra, zaćma i złamania z powodu kruchości kości), którzy według oceny medycznej badacza byli narażeni na udział w badaniu. • Pacjenci leczeni długo działającym antagonistą receptora muskarynowego (LAMA) na astmę w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	○ W przypadku powtórzenia spirometrii z powodu niespełnienia kryteriów objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, można powtórzyć również ACQ-7 • Pacjenci z udokumentowaną historią ≥1 zaostrzenia astmy, które wymagało opieki medycznej ze strony lekarza, wizyty na oddziale ratunkowym (lub w lokalnej równoważnej placówce) lub hospitalizacji w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym i wymagało leczenia doustnymi kortykosteroidami. ○ Poprzednie zaostrzenie astmy w tym kontekście opierało się na przypomnieniu sobie przez pacjenta nieplanowanej potrzeby uzyskania opieki medycznej u lekarza pierwszego kontaktu, pulmonologa, na oddziale ratunkowym lub w szpitalu oraz leczenia doustnymi kortykosteroidami z powodu zaostrzenia astmy	• Pacjenci z jaskrą z wąskim kątem, objawowym łagodnym rozrostem gruczołu krokowego lub niedrożnością szyi pęcherza moczowego lub ciężką niewydolnością nerek lub zatrzymaniem moczu. Pacjenci z objawowym łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, którzy byli stabilni podczas leczenia, mogą być brani pod uwagę. • Pacjenci, u których wystąpiła infekcja dróg oddechowych lub zaostrzenie astmy, zgodnie z ustaleniami badacza, w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym lub w okresie wstępnym. • Pacjenci z dowodami podczas oględzin (nie było wymagane badanie laboratoryjne) klinicznie istotnej (zdaniem badacza) kandydozy jamy ustnej i gardła w momencie randomizacji lub wcześniej, z leczeniem lub bez. • Pacjenci z jakimikolwiek przewlekłymi schorzeniami górnych dróg oddechowych (np. przewlekłe zapalenie zatok), które zdaniem badacza mogłyby mieć wpływ na ocenę badania lub optymalny udział w badaniu. • Pacjenci z historią przewlekłych chorób płuc innych niż astma, w tym (ale nie wyłącznie) przewlekła obturacyjna choroba płuc, sarkoidoza, śródmiąższowa choroba płuc, mukowiscydoza, klinicznie istotne rozstrzenie oskrzeli i czynna gruźlica. • Pacjenci z cukrzycą typu I lub niekontrolowaną cukrzycą typu II.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

	• Pacjenci z FEV_1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela <80% przewidywanej wartości prawidłowej zarówno na początku, jak i na końcu okresu wstępnego, przed randomizacją.
	• Wzrost FEV_1 o ≥12% i 200 ml w ciągu 15 do 30 minut po podaniu 400 µg salbutamolu/360 µg albuterolu (lub historyczne dowody odwracalności lub pozytywny wynik testu prowokacji oskrzeli w ciągu 2 lat przed badaniem przesiewowym). Wszyscy pacjenci musieli wykonać test odwracalności podczas badania przesiewowego. Jeśli odwracalność nie została wykazana podczas badania przesiewowego, powinno zostać spełnione jedno z następujących kryteriów:
	  ○ Odwracalność można było powtórzyć raz;
	  ○ Pacjenci mogli przystąpić do badania z historycznymi dowodami odwracalności wykonanymi zgodnie z wytycznymi ATS/ERS w ciągu 2 lat przed badaniem przesiewowym;
		• Pacjenci, u których na początku okresu wstępnego wystąpiły klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych.
		• Stosowanie innych leków badanych w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania od momentu włączenia do badania, aż do momentu powrotu oczekiwanych efektów farmakodynamicznych do wartości wyjściowych, w zależności od tego, który okres był dłuższy.
		• Pacjenci, u których, według oceny badacza lub odpowiedzialnego personelu sponsora, występował klinicznie istotny stan, taki jak (ale nie wyłącznie) niestabilna choroba niedokrwienna serca, arytmia III/IV klasy niewydolności lewej komory według New York Heart Association, niekontrolowane nadciśnienie, choroba naczyń mózgowych, choroba psychiczna, choroby neurodegeneracyjne lub inna choroba neurologiczna, niekontrolowana niedoczynność i nadczynność tarczycy oraz inne choroby autoimmunologiczne, hipokaliemia, stan hiperadrenergiczny lub choroba okulistyczna lub pacjenci ze schorzeniem, które mogłoby zagrozić bezpieczeństwu pacjenta lub jego przestrzeganiu, zakłócić ocenę lub uniemożliwić ukończenie badania.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	○ Alternatywnie pacjenci mogli przystąpić do badania z historycznym pozytywnym wynikiem testu prowokacji oskrzeli wykonanego w ciągu 2 lat przed badaniem przesiewowym.	• Pacjenci z napadowym (np. przerywanym) migotaniem przedsionków zostali wykluczeni. Pacjenci z uporczywym migotaniem przedsionków zdefiniowanym jako ciągłe migotanie przedsionków przez co najmniej 6 miesięcy i kontrolowane za pomocą strategii kontroli częstości rytmu serca (tj. selektywne beta-blokery, blokery kanału wapniowego, wszczepienie rozrusznika, digoksyna lub terapia ablacyjna) przez co najmniej 6 miesięcy byli brani pod uwagę przy włączaniu. U takich pacjentów migotanie przedsionków występowało podczas wizyty wstępnej z częstością rytmu komór w spoczynku < 100/min. Na początku wizyty wstępnej migotanie przedsionków zostało potwierdzone odczytem centralnym. • Pacjenci z historią zawału mięśnia sercowego (potwierdzoną klinicznie przez badacza) w ciągu poprzednich 12 miesięcy. • Jednoczesne stosowanie środków, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT, chyba że można je trwale odstawić na czas trwania badania. • Pacjenci z historią zespołu długiego QT lub których QTc mierzony na początku okresu wstępnego (metodą Fridericia) był wydłużony (>450 ms dla mężczyzn i >460 ms dla kobiet) i potwierdzony przez centralnego oceniającego.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		• Pacjenci, u których wystąpiła klinicznie istotna nieprawidłowość EKG na początku okresu wstępnego i w dowolnym momencie okresu wstępnego (w tym nieplanowane EKG). Dowód EKG zawału mięśnia sercowego na początku okresu wstępnego został oceniony klinicznie przez badacza z dokumentacją pomocniczą. • Historia nowotworu złośliwego dowolnego układu narządów (innego niż zlokalizowany rak podstawnokomórkowy skóry lub in situ rak szyjki macicy), leczonego lub nieleczonego, w ciągu ostatnich 5 lat, niezależnie od tego, czy występowały dowody na nawrót miejscowy lub przerzuty. • Pacjenci z historią nadwrażliwości na laktozę, którykolwiek z leków badanych lub podobne leki z tej klasy, w tym niepożądane reakcje na aminy sympatykomimetyczne lub leki wziewne lub jakikolwiek ich składnik.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		• Pacjenci, którzy nie uzyskali akceptowalnego wyniku spirometrii na początku okresu wstępnego zgodnie z kryteriami ATS/ERS dotyczącymi akceptowalności i powtarzalności. Jednorazowa powtórna spirometria mogła zostać dozwolona podczas wizyty ad hoc zaplanowanej tak blisko, jak to możliwe od pierwszej próby. Jeśli pacjent nie przeszedł powtórnej oceny, mógł zostać ponownie przebadany jeden raz, pod warunkiem, że pacjent powróci do wymaganego leczenia zgodnie z kryteriami włączenia do wcześniejszego leczenia średnią lub dużą dawką ICS-LABA. • Pacjenci, którzy otrzymali jakiekolwiek leki związane z astmą z tej klasy, chyba że przeszli wymagany okres wypłukiwania przed rozpoczęciem okresu wstępnego i randomizacją i przestrzegają programu dostosowania do leczenia. • Pacjenci leczeni lekami moczopędnymi nieoszczędzającymi potasu, nieselektywnymi ß-blokerami o działaniu ogólnym, lekami przeciwarytmicznymi klasy Ia i III, lekami przeciwpsychotycznymi lub innymi lekami mogącymi znacząco wydłużyć odstęp QT.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		• Pacjenci, którzy otrzymywali inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, inhibitory monoaminooksydazy, ogólnoustrojowe leki antycholinergiczne, mizolatynę, terfenadynę, silne inhibitory cytochromu P4503A, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny, żywe atenuowane szczepionki lub inne leki będące w trakcie badań. • Pacjenci, którzy otrzymywali następujące leki, zostali wykluczeni, chyba że lek ustabilizował się na określony czas i spełnione zostały określone warunki:

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		○ Przeciwciała monoklonalne, doustne kortykosteroidy, antagoniści leukotrienów i inhibitory syntezy leukotrienów, preparaty teofiliny o długim działaniu, teofilina o krótkim działaniu, leki mukolityczne niezawierające leków rozszerzających oskrzela, ogólnoustrojowe stabilizatory komórek tucznych, czyste selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, inaktywowana szczepionka przeciw grypie, szczepienie przeciwko pneumokokom lub jakakolwiek inna inaktywowana szczepionka, donosowe kortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe, miejscowe kortykosteroidy w leczeniu egzemy lub w terapii podtrzymującej alergii • Pacjenci z ciężką narkolepsją i/lub bezsennością. • Pacjenci poddawani immunoterapii podtrzymującej (odczulaniu) z powodu alergii przez <3 miesiące przed wizytą wprowadzającą lub pacjenci poddawani immunoterapii podtrzymującej przez >3 miesiące przed wizytą wprowadzającą, ale u których można się spodziewać zmian w trakcie trwania badania.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		• Pacjenci, którzy odbyli karę pozbawienia wolności, nie mieli stałego miejsca zamieszkania lub zostali zatrzymani na podstawie lokalnych przepisów/regulacji dotyczących zdrowia psychicznego. • Pacjenci, którzy byli bezpośrednio związani z członkami zespołu badawczego lub członkami ich rodzin. • Pacjenci, którzy nie mogli używać inhalatora proszkowego Breezhaler®, Diskus® lub inhalatora z dozownikiem. Urządzenia typu Spacer nie były dozwolone w celu podawania leków ratunkowych. • Wywiad dotyczący nadużywania alkoholu lub innych substancji. • Pacjenci ze znaną historią nieprzestrzegania zaleceń lekarskich lub którzy nie byli w stanie lub nie chcieli prowadzić dziennika pacjenta lub nie byli w stanie lub nie chcieli korzystać z urządzenia Electronic Peak Flow z dziennikiem elektronicznym. • Pacjenci, którzy nie utrzymywali regularnych cykli dzień/noc, czuwanie/sen (np. pracownicy zmiany nocnej). • Kobiety w ciąży lub karmiące piersią, w przypadku których ciążę zdefiniowano jako stan kobiety po poczęciu i do zakończenia ciąży, potwierdzony pozytywnym wynikiem laboratoryjnego badania gonadotropiny kosmówkowej.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		• Kobiety w wieku rozrodczym, zdefiniowane jako wszystkie kobiety fizjologicznie zdolne do zajścia w ciążę, chyba że stosują wysoce skuteczne metody antykoncepcji w trakcie dawkowania i przez 30 dni po zakończeniu leczenia badanego.

Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 57. Wyjściowe dane demograficzne.

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek [mediana (zakres)]	Płeć: mężczyźni [n (%)]	Status palenia [n (%)]			Rasa [n (%)]			Wskaźnik masy ciała [kg/m²]	Wskaźnik masy ciała ≥30 kg/m² [n (%)]	Historia palenia [paczko-lata]
				Były palacz	Niepalący	Palacz	Azjatycka	Biała	Inna			
TRIGGER	BDP/FF/G	53,1 (12,2)	212 (37%)	83 (15%)	488 (85%)	0 (0%)	2 (<1%)	569 (>99%)	0	28,4 (5,14)	204 (36%)	4,9 (2,4)
	BDP/FF plus Tio	51,6 (12,3)	103 (36%)	42 (15%)	245 (85%	0 (0%)	0	286 (>99%)	1 (<1%)	28,5 (5,21)	102 (36%)	5,6 (2,6)
ARGON	IND/G/ MF (HD)	52,7 (13,34)	187 (39,3%)	112 (23,5%)	354 (74,4%)	10 (2,1%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	6.4 (4,22)
IRIDIUM	IND/G/ MF (HD)	52,1 (12,91)	238 (38%)	114 (18%)	505 (82%	0 (0%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

BDP - dipropionian beklometazonu; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; G – glikopironium; Tio – tiotropium; b.d. – brak danych; IND – indakaterol; MF -furoinian mometazonu.

Tab. 58. Wyjściowe dane demograficzne c.d.

Badanie	Czas trwania astmy [lata]	Zaostrzenia w zeszłym roku [n (%)]		Wcześniejsze leczenie ICS lub LABA [n (%)]							Codzienna ocena objawów astmy	Odsetek dni kontroli astmy
		1	>1	ICS	ICS+LABA	LABA	ICS+LABA (MD)	ICS+LABA (HD)	ICS+LABA (LD) lub brak ICS+LABA	Zgubione dane		
TRIGGER	24,8 (12,2)	439 (77%)	132 (23%)	153 (27%)	525 (92%)	74 (13%)	b.d.	b.d.	b.d.	0 (0%)	0,81 (0,52)	9,9% (22,66)
	24,5 (12,4)	229 (80%)	58 (20%)	67 (23%)	267 (93%)	35 (12%)	b.d.	b.d.	b.d.	0 (0%)	0,84 (0,50)	10,1% (26,22)
ARGON	22,1 (16,27)	375 (78,8%)	101 (21,2%)	b.d.	b.d.	b.d.	230 (48,3%)	242 (50,8%)	b.d.	3 (0,6%)	b.d.	b.d.
IRIDIUM	19,2 (15,58)	515 (83%)	104 (17%)	b.d.	b.d.	b.d.	389 (63%)	225 (36%)	2 (<1%)	3 (1%	b.d.	b.d.

BDP - dipropionian beklometazonu; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; G – glikopironium; Tio – tiotropium; b.d. – brak danych; IND – indakaterol; MF -furoinian mometazonu; ICS -Kortykosteroidy wziewne (ang. *Inhaled Corticosteroids*); LABA - długo działające beta-mimetyki (ang. *long-acting beta-agonist*); LAMA - długo działające leki antymuskarynowe (ang. *long-acting muscarinic antagonists*); HD – wysoka dawka (ang. *high dose*); MD – średnia dawka (ang. *medium dose*); LD – niska dawka (ang. *low dose*).

Tab. 59. Wyjściowe dane demograficzne c.d 2.

Badanie	Grupa badana (n)	Przed salbutamolem FEV_1 [L]	Przed salbutamolem FEV1, [% przewidywanej wartości prawidłowej]	Przed salbutamolem FEV_1 [% przewidywanej wartości prawidłowej ranga]	Odwracalność [%]	Odwracalność [% ranga]	Stosunek FEV_1/FVC przed salbutamolem	Stosunek FEV_1/FVC przed salbutamolem [ranga]	Stosunek FEV_1/FVC po salbutamolu	Stosunek FEV_1/FVC po salbutamolu [ranga]	Wynik ACQ-7				Wynik ACQ-7	Wynik AQlQ	Wynik SGRQ	Procent dni bez objawów astmy	Szczytowy przepływ wydechowy [l/min]	
											<1,5	1,5-<2	2-<2,5	≥2,5					Rano	Wieczór
TRIGGER	BDP/FF/G	1,6 (0,56)	51,9 (13,5)	15-79	33,2 (20,21)	12,1-147,9	0,59 (0,12)	0,23-0,95	0,63 (0,12)	0,27-0,93	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	2,5 (0,53)	b.d.	b.d.	10,2% (23,09)	279 (104,2)	292 (104,7)
	BDP/FF plus tiotropium	1,6 (0,59)	52,1 (13,2)	22-79	34,9 (26,99)	12,2-234,5	0,59 (0,12)	0,29-0,88	0,63 (0,12)	0,34-0,96	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	2,4 (0,53)	b.d.	b.d.	10,8% (26,58)	287 (106,4)	299 (107,6)
ARGON	IND/G/ MF (HD)	b.d.	62,2 (14,01)	b.d.	28,5 (17,56)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	2 (0,4)	42 (8,8)	167 (35,1)	265 (55,7)	2,6 (0,53)	4,7 (0,86)	39,7 (16,83)	b.d.	b.d.	b.d.
IRIDIUM	IND/G/ MF (HD)	1,6 (0,59)	55,1 (13,47)	b.d.	26,8 (21,31)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	2,5 (0,61)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

BDP - dipropionian beklometazonu; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; G – glikopironium; Tio – tiotropium; b.d. – brak danych; IND – indakaterol; MF -furoinian mometazonu; FEV_1 - natężona pierwszosekundowa objętość wydechowa (ang. forced expiratory volume in 1 second); FVC - Natężona pojemność życiowa (ang. *forced vital capacity*); ACQ-7 - Kwestionariusz kontroli astmy (ang. *Asthma Control Questionnaire*); SGRQ - Kwestionariusz oddechowy St. George's (ang. *St. George's Respiratory Questionnaire*); AQLQ – Kwestionariusz Jakości Życia w Astmie (ang. *Asthma Quality of Life Questionnaire*)

Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 60. Przyczyny nieukończenia badania.

Akronim badania	Parametr	Liczba randomizo-wanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	Liczba pacjentów uwzględnio-nych w analizie bezpieczeń-stwa [n]	Liczba pacjen-tów, którzy przerwali badanie [n]	Przyczyny przerwania leczenia [n (%)]						
							Naruszenie protokołu	Działania niepożądane	Zgon	Brak skuteczności	Wycofa-nie zgody	Utrata z obser-wacji	Inne
TRIGGER	BDP/FF/G	573	571	571	571	37	1	3	1	2	26	0	4
	BDP/FF plus tiotropium	288	287	287	287	25	0	2	0	0	20	1	2
ARGON	IND/G/ MF (HD)	476	476	476	476	16	0	3	0	0	6	1	6
IRIDIUM	IND/G/ MF (HD)	619	616	615	616	59	0	12	1	0	32	1	13

Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania

Tab. 61. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.

Badanie	Punkt końcowy
TRIGGER	Skuteczność — pierwszorzędowe punkty końcowe
	Zmiana porannego FEV_1 (przed podaniem terapii) od wartości wyjściowej w 26. tygodniu oraz podczas wszystkich innych wizyt klinicznych
	Częstość umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń w ciągu 52. tygodni
	Skuteczność — drugorzędowe punkty końcowe
	Zmiana szczytowego FEV_1 w ciągu 3 godzin po podaniu dawki od wartości wyjściowej w 26. tygodniu oraz podczas wszystkich innych wizyt klinicznych
	Zmiana porannego PEF od wartości wyjściowej w ciągu 26. i 52. tygodni oraz podczas wszystkich okresów pomiędzy wizytami klinicznymi
	Czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia w ciągu 52. tygodni
	Zmiana $FEV_1AUC_{0\text{-}3h}$: zmiana pola powierzchni pod krzywą FEV_1 pomiędzy 0 a 3 h od podania leku w porównaniu do wartości wyjściowych podczas wszystkich wizyt klinicznych
	Zmiana wieczornego PEF od wartości wyjściowej w ciągu 26. i 52. tygodni oraz podczas wszystkich okresów pomiędzy wizytami klinicznymi
	Odsetek pacjentów z odpowiedzią FEV_1: odsetek pacjentów, u których zmiana w stosunku do wartości wyjściowych porannego FEV_1 przed podaniem dawki wynosiła ≥100 ml w 26. i 52. tygodniu
	Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACQ-7: odsetek pacjentów, u których odnotowano spadek od wyniku wyjściowego o co najmniej 0,5 jednostki w 26. i 52. tygodniu
	Częstość umiarkowanych zaostrzeń
	Zmiana średniego zużycia leków ratunkowych w każdym okresie między wizytami klinicznymi oraz 26. i 52. tygodniu od wartości wyjściowych
	Zmiana odsetka dni wolnych od terapii ratunkowej w każdym okresie między wizytami klinicznymi oraz 26. i 52. tygodniu od wartości wyjściowych
	Zmiana wyniku kontroli codziennych objawów astmy w każdym okresie między wizytami klinicznymi oraz 26. i 52. tygodniu od wartości wyjściowych
	Zmiana odsetka dni wolnych od objawów astmy w każdym okresie między wizytami klinicznymi oraz 26. i 52. tygodniu od wartości wyjściowych
	Zmiana odsetka dni z kontrolą astmy (tj. dni z całkowitym wynikiem objawów astmy 0 i bez stosowania leków ratunkowych) w każdym okresie między wizytami klinicznymi oraz 26. i 52. tygodniu od wartości wyjściowych
	Jakość życia
	Zmiana w stosunku do wartości początkowej wyniku ACQ-7 podczas wszystkich wizyt klinicznych
	Bezpieczeństwo
	odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi
ARGON	Pierwszorzędowy punkt końcowy

Badanie	Punkt końcowy
	Zmiana całkowitego wyniku AQLQ po 24. tygodniach od wartości początkowej
	Skuteczność — drugorzędowe punkty końcowe
	Zmiana FEV_1 przed podaniem kolejnej dawki po 24. tygodniach od wartości początkowej
	Zmiana średniego porannego PEF po 24. tygodniach od wartości początkowej
	Zmiana średniego wieczornego PEF po 24. tygodniach od wartości początkowej
	Zmiana FVC po 24. tygodniach od wartości początkowej
	Częstość zaostrzeń astmy w ciągu 24. tygodni
	Zmiana $FEF_{25-75\%}$ po 24. tygodniach od wartości początkowej
	Jakość życia
	Zmiana całkowitego wyniku ACQ-7 po 24. tygodniach od wartości początkowej
	Zmiana całkowitego wyniku SGRQ po 24. tygodniach od wartości początkowej
	Bezpieczeństwo
	odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi
IRIDIUM	Skuteczność — pierwszorzędowe punkty końcowe
	Zmiana FEV_1 przed podaniem kolejnej dawki po 26. tygodniach od wartości początkowej
	Skuteczność — drugorzędowe punkty końcowe
	Zmiana całkowitego wyniku ACQ-7 po 26. tygodniach od wartości początkowej
	Zmiana FEV_1 po 52. tygodniach od wartości początkowej
	Zmiana FVC po 52. tygodniach od wartości początkowej
	Zmiana $FEF_{25-75\%}$ po 52. tygodniach od wartości początkowej
	Zmiana FEV_1 po podaniu dawki (1 godz. po podaniu) w różnych punktach czasowych (5, 15, 30 i 60 min) w dniu 1 oraz w tygodniu 26. i 52.
	Zmiana porannego i wieczornego PEF w ciągu 26. i 52. tygodni leczenia
	Częstość zaostrzeń astmy i czas do pierwszego zaostrzenia astmy w ciągu 52. tygodni
	Całkowity dzienny wynik objawów w ciągu 52. tygodni
	Odsetek dni bez objawów i odsetek nocy bez nocnych wybudzeń w ciągu 52. tygodni
	Zmniejszenie liczby inhalacji leku doraźnego i odsetek dni bez stosowania leku doraźnego w ciągu 52 tygodni
	Jakość życia
	Zmiana wyniku ACQ-7 po 52. tygodniach od wartości początkowej
	Zmiana całkowitego wyniku AQLQ po 52. tygodniach od wartości początkowej
	Bezpieczeństwo
	odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi

Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

Tab. 62. Metodyka badań.

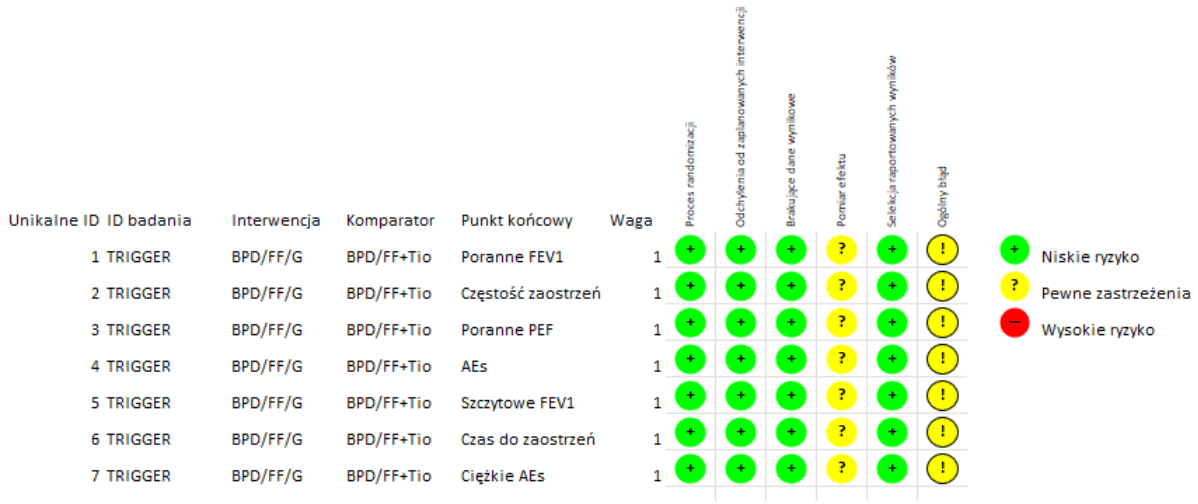
Badanie	TRIGGER	ARGON	IRIDIUM
Metoda badania	Badanie fazy 3, z podwójnie ślepą próbą, randomizowane, z aktywną kontrolą	Badanie fazy IIIb, wieloośrodkowe, częściowo zaślepione, randomizowane, otwarte, z aktywną kontrolą	Badanie fazy 3 z podwójnie ślepą próbą, podwójnie pozorowane, z aktywną kontrolą
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Lokalizacja ośrodków	221 ośrodków w 17 krajach	180 ośrodków w 21 krajach	415 ośrodków w 41 krajach
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	861/858/858	476/476/476	619/615/616
Czas obserwacji	52 tygodnie	24 tygodnie	52 tygodnie
Populacja	Dorośli z niekontrolowaną astmą, z jednym lub kilkoma zaostrzeniami w wywiadzie w ciągu ostatniego roku, wcześniej leczeni wziewnymi kortykosteroidami (w dużych dawkach) w skojarzeniu z długo działającym agonistą receptorów β2	Dorośli pacjenci z objawową astmą, z jednym lub kilkoma zaostrzeniami w wywiadzie w ciągu ostatniego roku, wcześniej leczeni wziewnymi kortykosteroidami (w średnich lub dużych dawkach) w skojarzeniu z długo działającym agonistą receptorów β2	Dorośli pacjenci z objawową astmą, z jednym lub kilkoma zaostrzeniami w wywiadzie w ciągu ostatniego roku, wcześniej leczeni wziewnymi kortykosteroidami (w średnich lub dużych dawkach) w skojarzeniu z długo działającym agonistą receptorów β2
Porównywane interwencje	BDP/FF/G 200 µg/6 µg/10 µg dwie inhalacje dwa razy dziennie BDP/FF 200 µg/6 µg dwie inhalacje dwa razy dziennie plus tiotropium 2,5 µg dwie inhalacje raz dziennie	MF/IND/G 150 µg/50 µg/160 µg raz dziennie	MF/IND/G 150 µg/50 µg/160 µg raz dziennie
Szczegółowy protokół leczenia	Tak	Tak	Tak
Metody statystyczne	Tak	Tak	Tak
Uzasadnienie liczebności próby	Tak	Tak	Tak
Udział sponsora	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Chiesi Farmaceutici.	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Novartis Pharma AG, Basel	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Novartis Pharma AG, Basel
Analiza ITT	Tak	Tak	Tak
Hipoteza	Brak	Non-inferiority	Superiority

Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego

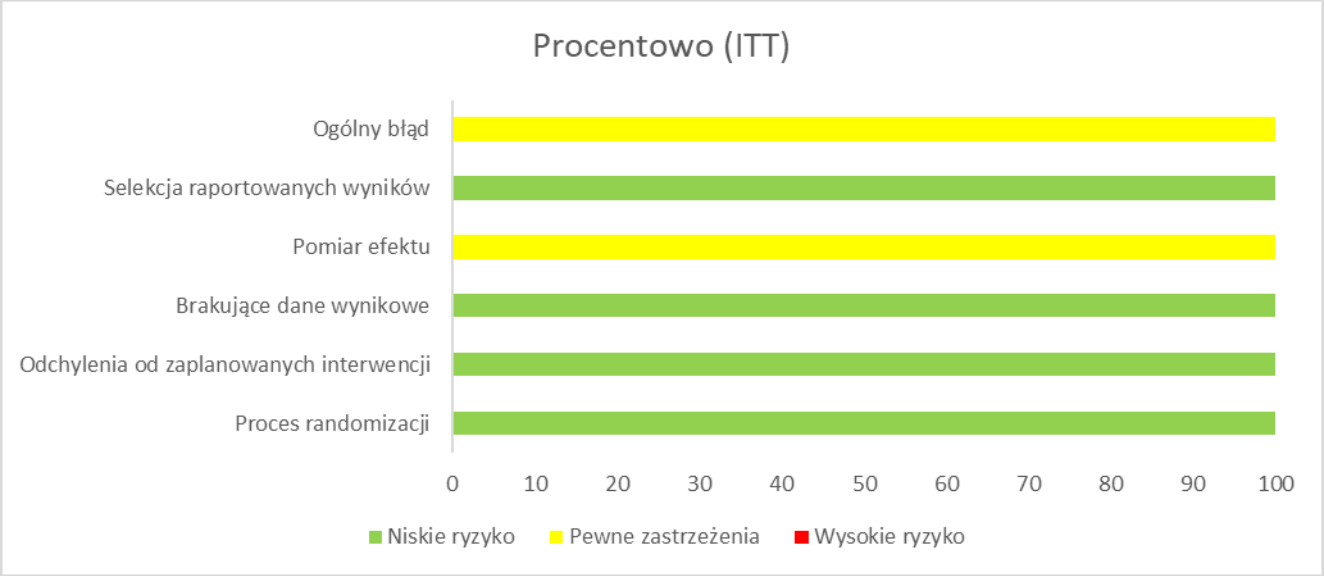
Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego została przeprowadzona wg skali RoB 2 opracowanej przez Cochrane Collaboration. Podsumowanie oceny uwzględnionych w analizie badań oraz przyczyny oceny przedstawiono w rozdziale 3.4.

Poniżej na Rys. 16. i Rys. 17. przedstawiono w sposób graficzny ocenę badań wygenerowaną w narzędziu do oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z kryteriami RoB 2 – w rozbiciu na poszczególne domeny oraz sumarycznie.

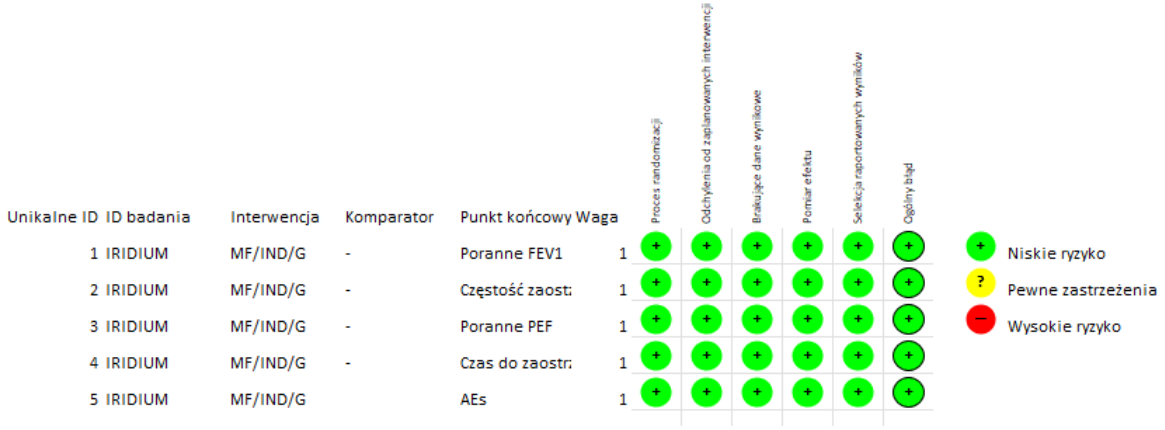
Rys. 16. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane- badanie TRIGGER.



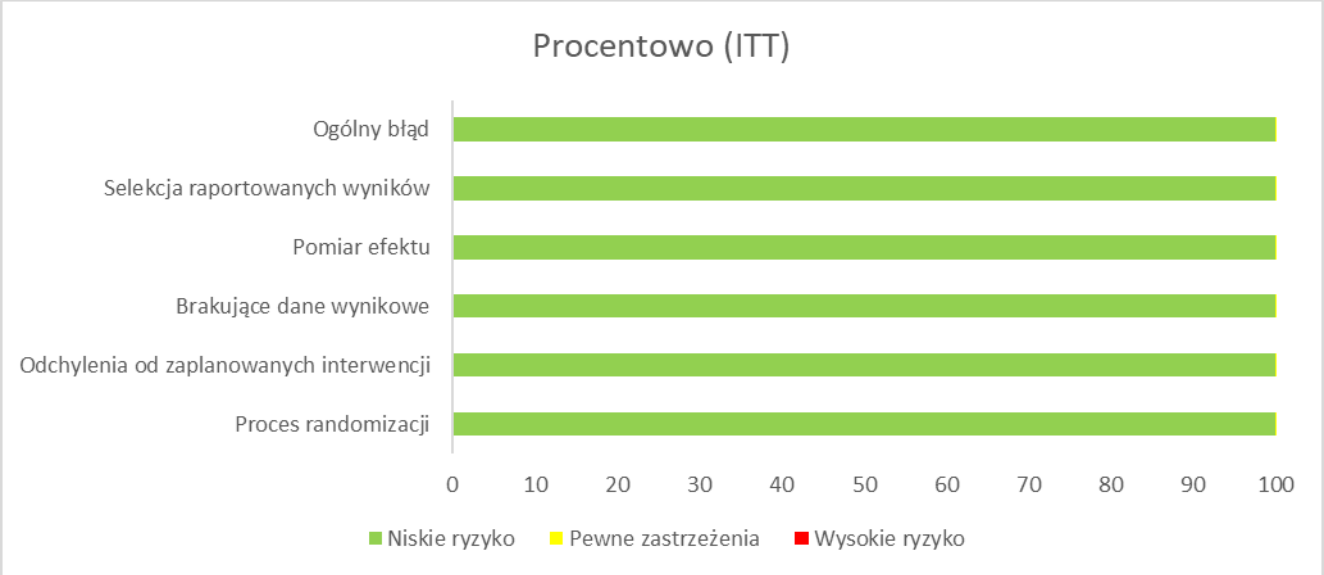
Rys. 17. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo, badanie TRIGGER.



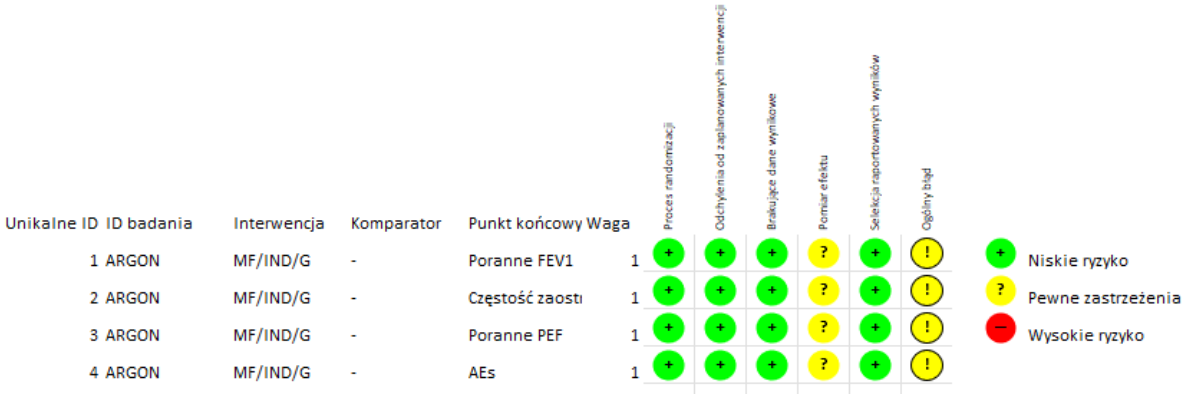
Rys. 18. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - badanie IRIDIUM.



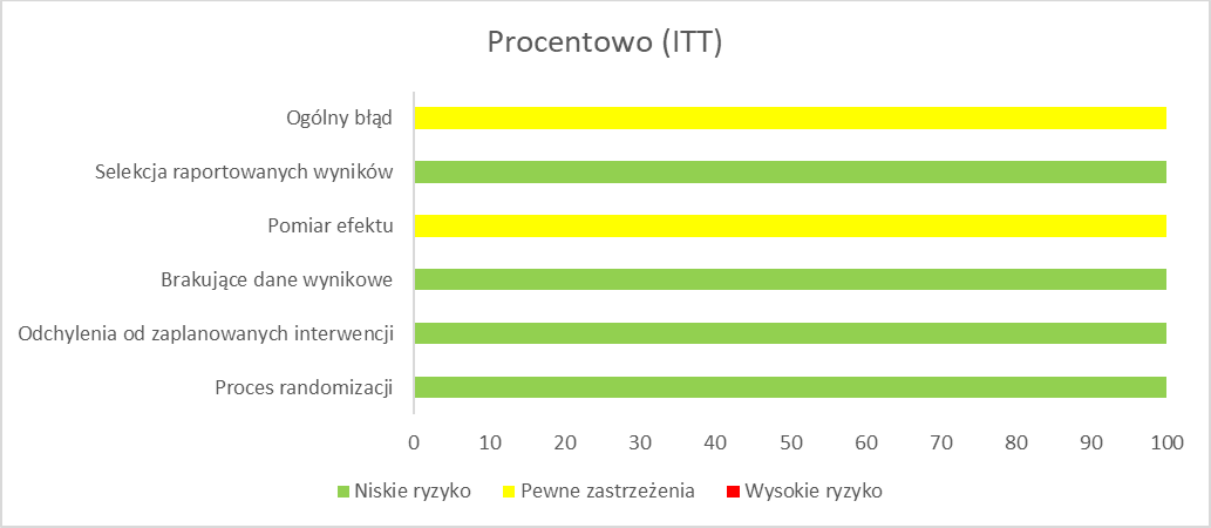
Rys. 19. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo, badanie IRIDIUM.



Rys. 20. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - badanie ARGON.



Rys. 21. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane – procentowo, badanie ARGON.



Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 63. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Dane			
				Interwencja		Kontrola	
				n	N	n	N

Tab. 64. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Rozmiar grupy		Średnia		SD lub SEM lub 95%CI	
				I	K	I	K	I	K

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

Aneks 13. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Komunikatów dotyczących bezpieczeństwa Trimbow® (BDP/FF/G) poszukiwano na stronach internetowych następujących urzędów i agencji:

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

Data ostatniego wyszukiwania: 13.09.2024 r.

EMA

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi występującymi u pacjentów z POChP lub astmą są odpowiednio: dysfonia (0,3% i 1,5%) i kandydoza jamy ustnej (0,8% i 0,3%), zwykle związane z podawaniem wziewnym kortykosteroidów, skurcze mięśni (0,4% i 0,2%), które można przypisać składnikowi będącemu długo działającym agonistą receptorów beta-2, i suchość w jamie ustnej (0,4% i 0,5%), co jest typowym działaniem przeciwcholinergicznym.

U pacjentów z astmą działania niepożądane zwykle występują w ciągu pierwszych 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia i występują rzadziej po długotrwałym stosowaniu (po 6 miesiącach leczenia).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane związane z beklometazonu dipropionianem, formoterolem i glikopironium, które występowały podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu, jak również działania niepożądane poszczególnych składników wprowadzonych do obrotu, wymieniono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania jest zdefiniowana w następujący sposób: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 65. Działania niepożądane.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc (u pacjentów z POChP), zapalenie gardła, kandydoza jamy ustnej, zakażenie dróg moczowych[1], zapalenie błony śluzowej nosa i gardła[1]	Często
	Grypa[1], zakażenie grzybicze jamy ustnej, kandydoza jamy ustnej i gardła, kandydoza przełyku, grzybicze zapalenie jamy ustnej i gardła, zapalenie zatok przynosowych[1], zapalenie błony śluzowej nosa[1], zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit[1], kandydoza sromu i pochwy[1]	Niezbyt często
	Zakażenie (grzybicze) dolnych dróg oddechowych	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Granulocytopenia[1]	Niezbyt często
	Małopłytkowość[1]	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Alergiczne zapalenie skóry[1]	Niezbyt często
	Reakcje nadwrażliwości, w tym rumień, obrzęk warg, twarzy, oczu i gardła	Rzadko
Zaburzenia endokrynologiczne	Zahamowanie czynności nadnerczy[1]	Bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia, hiperglikemia	Niezbyt często
	Zmniejszenie łaknienia	Rzadko
Zaburzenia psychiczne	Niepokój[1]	Niezbyt często
	Nadmierna aktywność psychoruchowa[1], zaburzenia snu[1], lęk, depresja[1], agresja[1], zmiany w zachowaniu (głównie u dzieci)[1]	Częstość nieznana
	Bezsenność	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Drżenie, zawroty głowy, zaburzenia smaku[1], niedoczulica[1]	Niezbyt często
	Hipersomnia	Rzadko
Zaburzenia oka	Nieostre widzenie[1]	Częstość nieznana
	Jaskra[1], zaćma[1]	Bardzo rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	Zapalenie trąbki słuchowej[1]	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Migotanie przedsionków, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, częstoskurcz, tachyarytmia[1], kołatanie serca	Niezbyt często
	Dławica piersiowa (stabilna[1] i niestabilna), dodatkowe pobudzenia (komorowe[1] i nadkomorowe), rytm węzłowy, bradykardia zatokowa	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Przekrwienie[1], uderzenie gorąca[1], nadciśnienie tętnicze	Niezbyt często
	Wynaczynienie krwi	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Dysfonia	Często
	Stan astmatyczny[1], kaszel, kaszel z odkrztuszaniem[1],	Niezbyt często

	podrażnienie gardła, krwawienie z nosa[1], zaczerwienienie gardła	
	Paradoksalny skurcz oskrzeli[1], zaostrzenie astmy, ból jamy ustnej i gardła, zapalenie gardła, suchość w gardle	Rzadko
	Duszność[1]	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka1, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia połykania1, nudności, niestrawność1, uczucie pieczenia warg1, próchnica zębów1, (aftowe) zapalenie jamy ustnej	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka[1], pokrzywka, świąd, nadmierne pocenie się[1]	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy[1]	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni, ból mięśni, ból kończyny[1], ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej[1]	Niezbyt często
	Opóźnienie wzrostu[1]	Bardzo rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bolesne oddawanie moczu, zatrzymanie moczu, zapalenie nerek[1]	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie[1]	Niezbyt często
	Astenia	Rzadko
	Obrzęk obwodowy1	Bardzo rzadko
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego[1], zwiększenie liczby płytek krwi[1], zwiększenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych[1], zwiększenie stężenia insuliny we krwi1, zwiększenie stężenia ciał ketonowych we krwi[1], zmniejszenie stężenia kortyzolu[1]	Niezbyt często
	Zwiększenie ciśnienia krwi1, zmniejszenie ciśnienia krwi[1]	Rzadko
	Zmniejszenie gęstości kości[1]	Bardzo rzadko

[1]Działania niepożądane zgłaszane w ChPL obejmujące co najmniej jeden z poszczególnych składników, ale nieobserwowane jako działania niepożądane podczas prac klinicznych nad doskonaleniem produktu leczniczego Trimbow

Lareb

Skutki uboczne:

Układ oddechowy i klatka piersiowa: 23

Naczynia krwionośne: 8

Serce: 3

Skóra i tkanka podskórna: 6

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: 4

Układ żołądkowo-jelitowy: 11

Oko: 5

Kwestie związane z produktem: 4

Psychologiczne: 14

Mięśnie, stawy i tkanka łączna: 15

Odchylenia w parametrach badań: 4

Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania: 27

Układ nerwowy: 13

Aneks 14. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych

Tab. 66. Wyniki z zakresu skuteczności - BDP/FF/G vs BDP/FF +Tio.

Punkt końcowy	Badanie TRIGGER		
	Interwencja	Komparator	BDP/FF/G vs BDP/FF +Tio
	N lub n/N (%)	N lub n/N (%)	
Zmiana porannego FEV_1 (przed podaniem terapii)	571	287	MD -45 (95% CI -103;13) mL P = 0,13
Częstość umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń	571/571 (100%)	287/287 (100%)	RR 1,07 (95% CI 0,88;1,30) p = 0,50
Zmiana szczytowego FEV_1 w ciągu 3h po podaniu dawki	571	287	MD -33 (95% CI -92;26) mL p = 0,27
Zmiana porannego PEF	571	287	MD -0,2 (95% CI -6,0;5,6) L/min P = 0,95
Czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia	571/571 (100%)	287/287 (100%)	HR 0,97 (95% CI 0,81;1,18) P = 0,78
Częstość umiarkowanych zaostrzeń	571/571 (100%)	287/287 (100%)	RR 0,9 (95% CI 0,76;1,07) p = 0,25
Zmiana FEV_1 AUC_{0-3h} (26. tyg.)	546	272	MD = -36 (95% CI b.d.) mL p = Ns
Zmiana wieczornego PEF	571	287	MD -5,3 (95% CI -11,2; 0,6) L/min p = 0,08
Odsetek pacjentów z odpowiedzią FEV_1 (26. tyg.)	328/571 (57%)	174/287 (61%)	OR 0,878 (95% CI 0,657; 1,174) p = 0,38 RD -0,03 (95% CI -0,10; 0,04) P = 0,370
Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACQ-7 (26. tyg)	350/571 (61%)	180/287 (63%)	OR 0,913 (95% CI 0,678; 1,229) p = 0,55 RD -0,01 (95% CI -0,08; 0,05) p = 0,685
Zmiana średniego zużycia leków ratunkowych (26. tyg.)	571	287	MD 0,098 (-95% CI 0,028; 0,223) Inhalacja/dzień p = 0,13
Zmiana odsetka dni wolnych od terapii ratunkowej (26. tyg.)	571	287	MD –2,604 (95% CI–6,260; 1,052) p = 0,16
Zmiana wyniku kontroli codziennych objawów astmy (26. tyg.)	571	287	MD 0,008 (95% CI -0,036; 0,053) p = 0,71
Zmiana odsetka dni wolnych od objawów astmy (26. tyg.)	571	287	MD 2,768 (95% Ci -0,757; 6,294) p = 0,12
Zmiana odsetka dni z kontrolą astmy (26. tyg.)	571	287	MD 2,113 (95% CI-1,327; 5,553) p = 0,23
Zmiana wyniki ACQ-7 (26 tyg.)	551	275	MD - 0,001 (95% CI b.d.) p = Ns

Tab. 67. Wyniki z zakresu skuteczności - BDP/FF/G vs MF/IND/G.

Punkt końcowy	Badanie TRIGGER		Badanie ARGON		Badanie IRIDIUM	
	N lub n/N (%)	BDP/FF/G	N lub n/N (%)	MF/IND/G	N lub n/N (%)	MF/IND/G
Zmiana porannego FEV_1 (przed podaniem terapii)	571	Średnia 229 (95% CI 196;263) mL	438	Średnia 334 (95% CI b.d.) mL	541	Średnia 320 (95% CI b.d.) mL
Częstość umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń	571/571 (100%)	Roczny wskaźnik 1,73 (95% CI 1,54; 1,93)	b.d.	Roczny wskaźnik 0,51 (95% CI b.d.)	615/619 (99,35%)	Roczny wskaźnik 0,46 (95% CI 0,39; 0,54)
Zmiana porannego PEF	571	Średnia 10,1 (95% CI) 6,7;13,5) L/min	b.d.	Średnia 35,85 (95% CI b.d.) L/min	596	Średnia 47,7 (95% CI b.d.) L/min
Czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia	571/571 (100%)	Tygodnie 28,9	b.d.	b.d.	615/619 (99,35%)	Tygodnie 52,3
Zmiana wieczornego PEF	571	Średnia 9,03 (95% CI b.d.) L/min	b.d.	Średnia 31,86 (95% CI b.d.) L/min	596	Średnia 39,6 (95% CI b.d.) L/min
Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACQ-7	350/571 (61%)	-	387/454 (85%)	-	403/566 (71%)	-
Zmiana średniego zużycia leków ratunkowych	571	Średnia –0,638 (95% CI –0,713; –0,562) Inhalacja/dzień	b.d.	b.d.	607	Średnia –0·88 (95% CI b.d.) inhalacja/dzień
Zmiana odsetka dni wolnych od terapii ratunkowej	571	Średnia 17,566 (95% CI 15,343; 19,788)	b.d.	b.d.	583	Średnia 25,0 (95% Ci b.d.)
Zmiana wyniku kontroli codziennych objawów astmy	571	Średnia -0,208 (95% CI -0,236; -0,180)	b.d.	b.d.	566	Średnia -0,86 (95% CI b.d.)
Zmiana odsetka dni wolnych od objawów astmy	571	Średnia 16,569 (95% CI 14,298; 18,840)	b.d.	b.d.	566	Średnia 22,4 (95% CI b.d.)
Zmiana wyniki ACQ-7	551	Średnia - 0,767 (95% CI b.d.)	454	Średnia - 1,172 (95% CI b.d.)	566	Średnia - 0,975 (95% CI b.d.)

Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) —diagram PRISMA [PRISMA 2020]..... 18

Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) dla komparatora —diagram PRISMA [PRISMA 2020]. 20

Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) — diagram PRISMA [PRISMA 2020]..... 22

Rys. 4. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) — diagram PRISMA [PRISMA 2020]..... 24

Rys. 5. Zmiana porannego FEV_1 (przed podaniem terapii)..... 32

Rys. 6. Zmiana szczytowego FEV_1 w ciągu 3 h po podaniu dawki..... 35

Rys. 7. Zmiana porannego PEF. 36

Rys. 8. Zmiana FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$..... 39

Rys. 9. Zmiana wieczornego PEF. 40

Rys. 10. Zmiana średniego zużycia leków ratunkowych..... 43

Rys. 11. Zmiana odsetka dni wolnych od terapii ratunkowej..... 45

Rys. 12. Zmiana wyniku kontroli codziennych objawów astmy..... 46

Rys. 13. Zmiana odsetka dni wolnych od objawów astmy..... 48

Rys. 14. Zmiana odsetka dni z kontrolą astmy. 49

Rys. 15. Zmiana wyniku ACQ-7. 51

Rys. 16. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane- badanie TRIGGER. 108

Rys. 17. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane – procentowo, badanie TRIGGER..... 108

Rys. 18. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane – badanie IRIDIUM..... 109

Rys. 19. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane – procentowo, badanie IRIDIUM. 109

Rys. 20. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane – badanie ARGON. 109

Rys. 21. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane – procentowo, badanie ARGON..... 110

Spis tabel

Tab. 1. Podsumowanie wyników. 8
Tab. 2. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS. 9
Tab. 3. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym. 12
Tab. 4. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym. 13
Tab. 5. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym. 13
Tab. 6. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy. 25
Tab. 7. Zmiana porannego FEV_1 (przed podaniem terapii) – BDP/FF/G vs BDP/FF+Tio. 31
Tab. 8. Zmiana porannego FEV1 (przed podaniem terapii) – BDP/FF/G vs MF/IND/G. 32
Tab. 9. Częstość umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń – BDP/FF/G vs BDP/FF+Tio. 33
Tab. 10. Częstość umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń – BDF/FF/G vs MF/IND/G 33
Tab. 11. Zmiana szczytowego FEV_1. 34
Tab. 12. Zmiana porannego PEF – BDP/FF/G vs BDP/FF+Tio. 35
Tab. 13. Zmiana porannego PEF – BDP/FF/G vs MF/INF/G. 37
Tab. 14. Czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia – BDP/FF/G vs BDB/FF + Tio. 37
Tab. 15. Czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia - BDP/FF/G vs MF/IND/G. 37
Tab. 16. Częstość umiarkowanych zaostrzeń. 38
Tab. 17. Zmiana FEV_1 AUC_{0-3h}. 38
Tab. 18. Zmiana wieczornego PEF – BDP/FF/G vs BDP/FF+Tio. 39
Tab. 19. Zmiana wieczornego PEF – BDP/FF/G vs MF/INF/G. 40
Tab. 20. Odsetek pacjentów z odpowiedzią FEV_1. 41
Tab. 21. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACQ-7 – BDP/FF/G vs BDP/FF + Tio. 41
Tab. 22. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACQ-7 – BDP/FF/G vs MF/IND/G. 42
Tab. 23. Zmiana średniego zużycia leków ratunkowych (liczba podań/dobę) - BDP/FF/G vs BDP/FF + Tio. 42
Tab. 24. Zmiana średniego zużycia leków ratunkowych - BDP/FF/G vs MF/IND/G. 43
Tab. 25. Zmiana odsetka dni wolnych od terapii ratunkowej - BDP/FF/G vs BDP/FF + Tio. 44
Tab. 26. Zmiana odsetka dni wolnych od terapii ratunkowej - BDP/FF/G vs MF/IND/G. 45
Tab. 27. Zmiana wyniku kontroli codziennych objawów astmy- BDP/FF/G vs BDP/FF + Tio. 46
Tab. 28. Zmiana wyniku kontroli codziennych objawów astmy - BDP/FF/G vs MF/IND/G. 47
Tab. 29. Zmiana odsetka dni wolnych od objawów astmy - BDP/FF/G vs BDP/FF + Tio. 47

Tab. 30. Zmiana odsetka dni wolnych od objawów astmy - BDP/FF/G vs MF/IND/G. 48
Tab. 31. Zmiana odsetka dni z kontrolą astmy - BDP/FF/G vs BDP/FF + Tio. 49
Tab. 32. Zmiana wyniku ACQ-7 – BDP/FF/G vs BDP/FF+Tio. 50
Tab. 33. Zmiana wyniku ACQ-7 – BDP/FF/G vs MF/IND/G. 51
Tab. 34. Zdarzenia niepożądane. 53
Tab. 35. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 13.09.2024) [*adrreports.eu*]. 57
Tab. 36. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 13.09.2024) [*vigiaccess.org*]. 58
Tab. 37. Charakterystyka i wyniki badania z zakresu efektywności praktycznej. 61
Tab. 38. Siła dowodów wg GRADE. 65
Tab. 39. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, wtórnych oraz praktycznych w bazie Medline (PubMed), 13.09.2024. 69
Tab. 40. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, wtórnych oraz praktycznych w bazie Cochrane Library,13.09.2024. 69
Tab. 41. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, wtórnych oraz praktycznych w bazie Embase, 13.09.2024. 70
Tab. 42. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla komparatora w bazie Medline (PubMed), 13.09.2024. 71
Tab. 43. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla komparatora w bazie Cochrane Library, 13.09.2024. 71
Tab. 44. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla komparatora w bazie Embase, 13.09.2024. 72
Tab. 45. Prace włączone do przeglądu – badania pierwotne. 73
Tab. 46. Prace włączone do przeglądu – badania pierwotne dla komparatora. 73
Tab. 47. Prace włączone do przeglądu – badania efektywności praktycznej. 74
Tab. 48. Prace wykluczone z przeglądu – badania pierwotne. 75
Tab. 49. Prace wykluczone z przeglądu – badania pierwotne dla komparatora. 75
Tab. 50. Prace wykluczone z przeglądu – badania efektywności praktycznej. 75
Tab. 51. Prace wykluczone z przeglądu – opracowania wtórne. 76
Tab. 52. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov. 77
Tab. 53. Randomizowane badania kliniczne dla komparatora, zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov. 77
Tab. 54. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu. 78
Tab. 55. Randomizowane badania kliniczne dla komparatora, zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu. 78

Tab. 56. Kryteria włączenia i wykluczenia. 79
Tab. 57. Wyjściowe dane demograficzne..... 102
Tab. 58. Wyjściowe dane demograficzne c.d. 103
Tab. 59. Wyjściowe dane demograficzne c.d 2..... 103
Tab. 60. Przyczyny nieukończenia badania. 104
Tab. 61. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej. 105
Tab. 62. Metodyka badań. 107
Tab. 63. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych. 111
Tab. 64. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych. 111
Tab. 65. Działania niepożądane..... 113
Tab. 66. Wyniki z zakresu skuteczności - BDP/FF/G vs BDP/FF +Tio. 116
Tab. 67. Wyniki z zakresu skuteczności - BDP/FF/G vs MF/IND/G. 117

Bibliografia

AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016. Warszawa, sierpień 2016. http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/ [Dostęp: 13.09.2024]

APD TRIMBOW Analiza problemu decyzyjnego Trimbow. Warszawa, 2024.

ARGON Gessner C, Kornmann O, Maspero J, van Zyl-Smit R, Krüll M, Salina A, Gupta P, Bostel S, Fucile S, Conde LG, Pfister P. Fixed-dose combination of indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate once-daily versus salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with uncontrolled asthma: A randomised, Phase IIIb, non-inferiority study (ARGON). Respir Med. 2020 Aug-Sep;170:106021. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106021. Epub 2020 May 27. Erratum in: Respir Med. 2020 Dec;175:106186.

Canonica 2019 Canonica G.W.W., Virchow J.C., Kots M., Zuccaro F., Carzana E., Vele A., Georges G., Petruzzelli S., Efficacy and Safety of High ICS Dose Fixed-Combination ICS/LABA/LAMA pMDI Compared with ICS/LABA and ICS/LABA + LAMA in Patients with Uncontrolled Asthma: The TRIGGER Study, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2019;199:A7362

Carpagnano 2024 Carpagnano GE, Portacci A, Dragonieri S, Montagnolo F, Iorillo I, Lulaj E, Maselli L, Buonamico E, Quaranta VN. Managing Small Airway Disease in Patients with Severe Asthma: Transitioning from the "Silent Zone" to Achieving "Quiet Asthma". J Clin Med. 2024 Apr 17;13(8):2320.

IRIDIUM Kerstjens HAM, Maspero J, Chapman KR, van Zyl-Smit RN, Hosoe M, Tanase AM, Lavecchia C, Pethe A, Shu X, D'Andrea P; IRIDIUM trial investigators. Once-daily, single-inhaler mometasone-indacaterol-glycopyrronium versus mometasone-indacaterol or twice-daily fluticasone-salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study. Lancet Respir Med. 2020 Oct;8(10):1000-1012.

PRISMA 2020 PRISMA 2020. https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram [Dostęp: 13.09.2024]

TRIGGER Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, Papi A, Singh D, Corre S, Zuccaro F, Vele A, Kots M, Georges G, Petruzzelli S, Canonica GW. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. Lancet. 2019 Nov 9;394(10210):1737-1749.