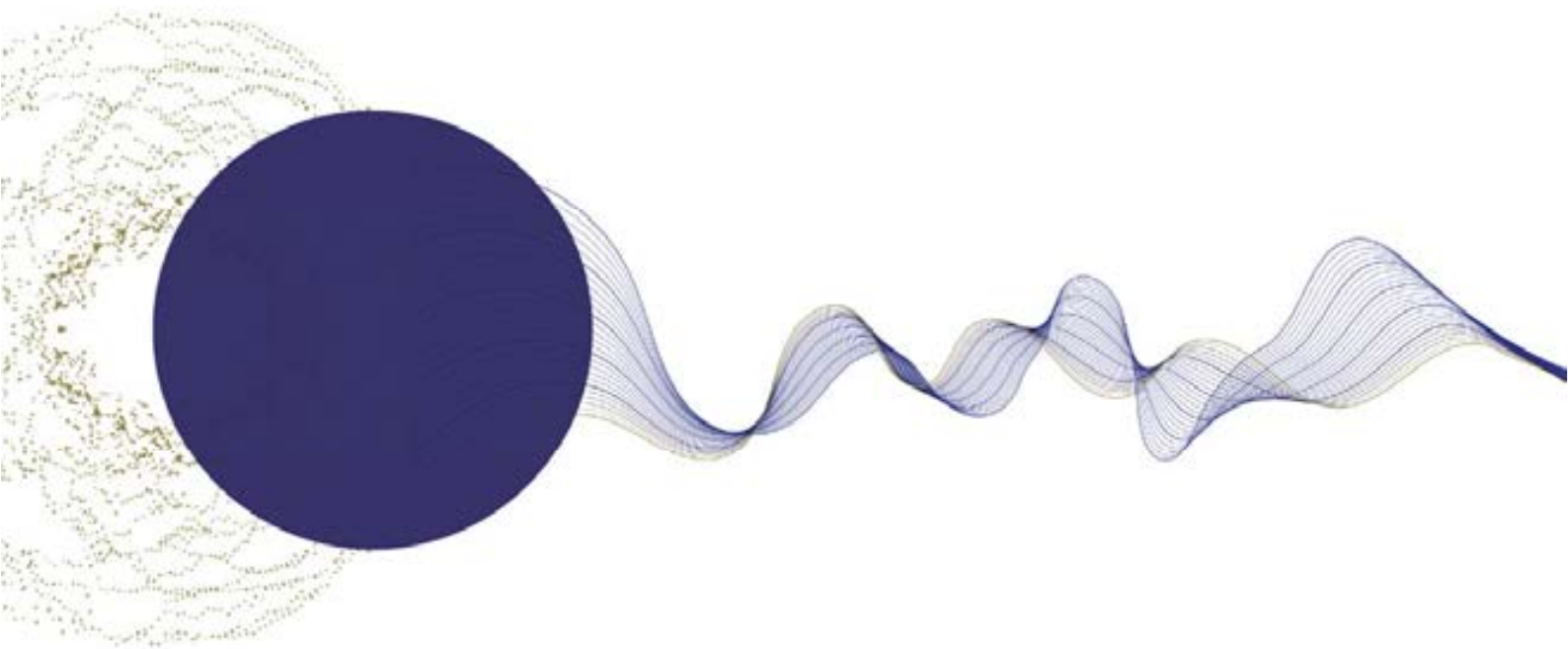




ANALIZA KLINICZNA

Dupilumab (Dupixent®) w terapii przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

WERSJA 2.0
KRAKÓW, PAŹDZIERNIK 2025, UZUPEŁNIENIE ANALIZ KWIECIEŃ 2026



HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3, 31-038 Kraków

tel.: +48 (0) 12 421-88-32

hta.pl

Projekt zakończono: 10 października 2025 roku

W dniu 24 kwietnia 2026 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr DWOK.4131.3.2026.2.ML dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego (wersja 2.0)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Sanofi Poland

ul. Marcina Kasprzaka 6

01-211 Warszawa

[REDACTED]

Spis treści

Indeks skrótów	5
Najważniejsze informacje	8
Streszczenie	9
1. Wstęp	12
1.1. Cel analizy klinicznej	12
1.2. Definicja problemu zdrowotnego	12
2. Metodyka analizy klinicznej	14
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	14
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia	14
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych	15
2.3.1. Przeszukanie źródeł informacji medycznej	15
2.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji	17
2.3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań	17
2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych	18
2.5. Analiza statystyczna	18
3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych	20
4. Charakterystyka i ocena homogeniczności badań	27
5. Wyniki analizy klinicznej	32
5.1. Skuteczność i bezpieczeństwo	32
5.1.1. Zaostrzenia choroby	32
5.1.2. Nasilenie objawów	35
5.1.3. Czynność płuc	39
5.1.4. Zaprzeszanie udziału w badaniu i zaprzestanie leczenia	42
5.1.5. Zdarzenia niepożądane	43
5.1.6. Jakość życia pacjentów	51
5.2. Efektywność rzeczywista terapii	55
5.2.1. Zaostrzenia choroby	56
5.2.2. Nasilenie objawów	58
5.2.3. Czynność płuc	59
5.2.4. Zdarzenia niepożądane	60
5.2.5. Jakość życia pacjentów	61
6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa	63
7. Opublikowane przeglądy systematyczne	67
8. Wnioski	71
9. Ograniczenia	72
10. Dyskusja	74
11. Ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku	76
Bibliografia	77

Spis elementów	85
Aneks A. Wyniki przeszukań.....	87
A.1. Strategia wyszukiwania	87
A.2. Dodatkowe źródła.....	89
A.3. Badania wykluczone.....	92
Aneks B. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań.....	95
Aneks C. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań efektywności rzeczywistej.....	108
Aneks D. Ocena wiarygodności przeglądów systematycznych.....	112
Aneks E. Pozostałe wyniki badań BOREAS i NOTUS	114
E.1. Analizy w warstwach	114
E.1.1. Analiza w warstwach (zaostżenia choroby)	114
E.1.2. Analiza w warstwach (czynność płuc).....	121
E.2. Biomarkery zapalenia typu 2.	127
E.3. Ekspozycja na leczenie	128
Aneks F. Wyniki metaanaliz - forest-ploty	129
F.1. Zaostżenia choroby	129
F.2. Czynność płuc	129
F.3. Zaprzestanie udziału w badaniu i zaprzestanie leczenia	130
F.4. Zdarzenia niepożądane	131
Aneks G. Poszerzona analiza bezpieczeństwa (raporty EudraVigilance i WHO).....	145
G.1. EMA (ADRREPORTS)	146
G.2. Raporty WHO/VigiBase	146
Aneks H. Formularze stosowane w analizie klinicznej	152
H.1. Formularz do oceny wiarygodności badań RCT	152
H.2. Formularz oceny badań obserwacyjnych i jednoramiennych zaproponowany przez NICE	155
H.3. Formularz do oceny wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II	155

Indeks skrótów

AE	Zdarzenie(a) niepożądane (<i>Adverse event(s)</i>)
AESI	Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (<i>Adverse Events of Special Interest</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BMI	Wskaźnik masy ciała (<i>Body Mass Index</i>)
CAT	Test oceniający POChP (<i>Chronic obstructive pulmonary disease Assessment Test</i>)
CDA-AMC/CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
DPL	Dupilumab
EOS	Eozynofile (<i>Eosinophils</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
E-RS COPD	Skala oceny nasilenia objawów POChP (<i>Evaluating Respiratory Symptoms of COPD</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FEV1	Natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (<i>Forced expiratory volume in 1 second</i>)
FVC	Natężona pojemność życiowa (<i>Forced vital capacity</i>)
GOLD	Światowa Inicjatywa Zwalczania Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (<i>The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard ratio</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
IQR	Rozstęp ćwiartkowy (<i>Interquartile range</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention-to-treat analysis</i>)
IVRS/IWRS	Interaktywny System Odpowiedzi (<i>Interactive Voice Response System/Interactive Web Response System</i>)
LABA	Długo działający agonista receptora beta–2 (<i>Long-acting beta agonist</i>)

LAMA	Długo działający antagonistą receptorów muskarynowych (<i>Long-acting muscarin antagonist</i>)
LSM	Średnia najmniejszych kwadratów (<i>least square mean</i>)
MD	Różnica średnich (<i>Mean difference</i>)
MHRA	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Opieki Zdrowotnej (<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>modified Intention-to-treat analysis</i>)
MRC	Skala Oceny Nasilenia Dusznosci (<i>Medical Research Council</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NNH	Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej, zamiast porównywanej, spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego – efektu szkodliwego (<i>Number needed to harm</i>)
NNT	Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu niekorzystnego epizodu klinicznego lub uzyskać pozytywny efekt u jednego z nich (<i>Number needed to treat</i>)
OR	Iloraz szans (<i>Odds ratio</i>)
p	Poziom istotności statystycznej (wartość p)
PLC	Placebo
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
PRAC	Komitet ds. Oceny Ryzyka (<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>)
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
PTChP	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
ReR	Iloraz częstości (<i>Rate ratio</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk difference</i>)
RoB2	Narzędzie (wersja 2.) do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach randomizowanych opracowane przez The Cochrane Collaboration (<i>Risk of Bias version 2</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie(a) niepożądane (<i>Serious Adverse Event(s)</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard deviation</i>)

SQRQ	Kwestionariusz szpitala św. Jerzego oceniający jakość życia pacjentów ze schorzeniami układu oddechowego (<i>St George's Respiratory Questionnaire</i>)
ST	Terapia standardowa (<i>Standard therapy</i>)
TH	Test heterogeniczności
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
wGKS	Wziewny glikokortykosteroid
WMD	Średnia ważona różnic (<i>Weighted mean difference</i>)

Najważniejsze informacje

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)	• Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) należy do najczęstszych chorób układu oddechowego. Globalna chorobowość na POChP wynosi 10%. Wg szacunków z 2019 roku w Polsce na POChP zdiagnozowano u 1,4 mln osób. • Charakterystyczną cechą choroby jest proces zapalny, który doprowadza do zmniejszenia drożności dróg oddechowych i zmniejszenia wydolności układu oddechowego. • Za główną przyczynę rozwoju POChP uznaje się palenie tytoniu, aczkolwiek wśród czynników ryzyka wymienia się także zanieczyszczenie środowiska. • Ważnym problemem z jakim zmagają się pacjenci chorzy na POChP są zaostrzenia choroby, które są uznanym, klinicznie istotnym punktem końcowym wpływającym na zwiększenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i na zwiększenie śmiertelności pacjentów. • Wystąpienie jednego zaostrzenia POChP w ciągu roku zwiększa ryzyko zawału serca o 10%, a w przypadku pojawienia się ≥ 2 ciężkich zaostrzeń ryzyko zawału serca wzrasta aż o 82%. W przypadku wystąpienia w ciągu roku ≥ 3 ciężkich zaostrzeń choroby wiąże się z ponad 4-krotnie wyższym ryzykiem zgonu w porównaniu z brakiem występowania zaostrzeń.
Zapalenie typu 2. w przebiegu POChP	• Ryzyko występowania zaostrzenia jest szczególnie wysokie u pacjentów z POChP i zapaleniem typu 2. • Zapalenie typu 2. charakteryzuje się zwiększonym poziomem eozynofili we krwi. Autorzy polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej, jako wartość graniczną świadczącą o zapaleniu typu 2, wskazują poziom eozynofili ≥ 300 komórek/μL krwi. • Występowanie podwyższonej liczby eozynofili powoduje około 30-procentowe zwiększenie ryzyka występowania zaostrzeń POChP.
Aktualne postępowanie terapeutyczne u pacjentów z POChP i zapaleniem typu 2.	• Zgodnie z polskimi i międzynarodowymi wytycznymi, występowanie w ciągu roku co najmniej 2 zaostrzeń o nasileniu umiarkowanym lub co najmniej 1 ciężkiego zaostrzenia oraz podwyższony poziom eozynofili we krwi (≥ 300 komórek/μL) stanowią wskazanie do stosowania terapii trójkowej złożonej z długodziałającego beta2-mimetyku (LABA), długodziałającego antagonisty muskarynowego (LAMA) oraz wziewnego glikokortykosteroidu (wGKS) lub terapii dwulekowej (LABA + LAMA) w przypadku, gdy wGKS są nieodpowiednie. • Zgodnie z danymi pochodzącymi z badań obserwacyjnych, pomimo stosowania terapii trójkowej zaostrzenia choroby mogą występować u nawet 43% pacjentów.
Dupilumab odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby pacjentów z POChP i obecnym zapaleniem typu 2.	• Do niedawna u pacjentów z POChP i zapaleniem typu 2. nie było dostępnego żadnego leczenia biologicznego. • W lipcu 2024 roku Europejska Agencja Leków (EMA; ang. European Medicines Agency) rozszerzyła wskazania do stosowania dupilumabu w ramach leczenia podtrzymującego u pacjentów z POChP charakteryzującą się zwiększoną liczbą eozynofili we krwi. • Zarejestrowany już wcześniej przez EMA i FDA w 5 innych wskazaniach (w tym m.in. astmie i atopowym zapaleniu skóry) dupilumab działa poprzez blokowanie wspólnego składnika receptorowego dla interleukiny-4 i interleukiny-13 będących kluczowymi czynnikami wywołującymi zapalenie typu 2. • Wysoką skuteczność dupilumabu u pacjentów z POChP i zapaleniem typu 2. potwierdzono w dwóch wieloośrodkowych, podwójnie zaślepionych, randomizowanych badaniach klinicznych BOREAS i NOTUS, w których wykazano, że dodanie dupilumabu do standardowego leczenia podtrzymującego przyczyniło się do znamiennej statystycznie i klinicznie, sięgającej od 30 do 34% redukcji występowania umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń w ciągu roku. • W obu badaniach wykazano również, że dupilumab w porównaniu z placebo znamienne statystycznie poprawił funkcjonowanie płuc u pacjentów mierzone za pomocą parametrów spirometrycznych, przy bardzo korzystnym profilu bezpieczeństwa, co łącznie przyczyniło się do znamiennej statystycznie poprawy jakości życia chorych.

Streszczenie

CEL

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu (produkt leczniczy Dupixent®) w skojarzeniu z kortykosteroidem wziewnym (wGKS), długodziałającym beta2-mimetykiem (LABA) i długodziałającym antagonistą muskarynowym (LAMA) lub w skojarzeniu z LABA i LAMA, jeśli wGKS nie jest odpowiedni, stosowanych w terapii dorosłych pacjentów z niekontrolowaną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) charakteryzującą się zwiększoną liczbą eozynofiliów we krwi, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

METODYKA

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego opracowanego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL) w celu identyfikacji badań klinicznych, badań efektywności rzeczywistej oraz przeglądów systematycznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo interwencji tj. dupilumabu (DPL) w skojarzeniu z LABA + LAMA + wGKS lub w skojarzeniu z LABA + LAMA.

WYNIKI PRZESZUKANIA

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano:

- 2 podwójnie zaślepiene badania randomizowane BOREAS i NOTUS,
- 2 badania obserwacyjne dotyczące efektywności rzeczywistej dupilumabu,
- 6 przeglądów systematycznych oceniających interwencję w populacji chorych z POChP¹.

CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH

Badania BOREAS i NOTUS to wieloośrodkowe randomizowane (typ badania IIA wg AOTMiT), podwójnie zaślepiene badania III fazy przeprowadzone w układzie grup równoległych, których celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa DPL z PLC stosowanych w skojarzeniu z terapią standardową (ST; LABA + LAMA + wGKS lub LABA + LAMA) w leczeniu niekontrolowanej POChP z zapaleniem typu 2. charakteryzującym się zwiększonym poziomem eozynofiliów we krwi (≥ 300 eozynofiliów/ μ L). Niekontrolowaną POChP zdefiniowano jako występowanie duszności określonej na ≥ 2 punkty (zakres 0–4) w skali *Medical Research Council* (MRC) oraz ≥ 2 umiarkowane lub ≥ 1 ciężkie zaostrzenie choroby w poprzednim roku. Do obu badań włączano pacjentów z wyjściowymi wartościami FEV1/FVC $< 0,70$ oraz FEV1 $> 30\%$ i $\leq 70\%$, którzy palili w przeszłości lub palą obecnie tytoń, natomiast wykluczano pacjentów z astmą.

¹Poza 6 wymienionymi przeglądami systematycznymi, w ramach uzupełnień minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego do analizy włączono niezaindeksowany w bazach wiedzy medycznej (PubMed, Embase, Cochrane Library) przegląd systematyczny Young 2025. Uzupełnienie przeprowadzono w kwietniu 2026 roku.

W ramach badania BOREAS i NOTUS randomizacji podlegało łącznie 1874 pacjentów, w tym 938 osób przydzielono do grupy DPL + ST, a 936 chorych do grupy PLC + ST. Charakterystyka wyjściowa populacji była porównywalna między grupami i pomiędzy obydwoma badaniami. Średnia liczba umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń w ciągu ostatniego roku wynosiła w obu badaniach nieco ponad 2, a mediana liczby eozynofili w krwi w momencie randomizacji wynosiła odpowiednio 340/ μ L w grupie badanej i 330/ μ L w grupie kontrolnej. Prawie wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu BOREAS i NOTUS stosowali wcześniej terapię trójkową – w grupach badanych (DPL + ST) było to odpowiednio 97% i 99%, a w grupach kontrolnych (PLC + ST) w obu badaniach było to 98%.

Wysoki stopień homogeniczności badań BOREAS i NOTUS w zakresie metodyki, charakterystyki populacji i interwencji umożliwił przeprowadzenie ilościowej kumulacji (metaanalizy) wyników obu badań.

WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI

Metaanaliza badań BOREAS i NOTUS wykazała, że 52-tygodniowe leczenie DPL + ST w porównaniu z PLC + ST wiąże się z istotnym statystycznie:

- zmniejszeniem rocznej częstości umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP (ReR = 0,69 [0,595; 0,79]),
- zmniejszeniem ryzyka umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP (OR = 0,78 [0,64; 0,93]),
- wydłużeniem czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (HR = 0,76 [0,65; 0,88]) oraz do wystąpienia ciężkiego zaostrzenia (HR = 0,61 [0,41; 0,92]),
- zmniejszeniem nasilenia objawów POChP ocenianych w skali E-RS COPD (WMD = -0,9 pkt [-1,4; -0,4]),
- zmniejszeniem nasilenia duszności w przebiegu POChP ocenianej w skali E-RS COPD (WMD = -0,6 [-0,9; -0,3]),
- zwiększeniem wartości parametrów spirometrycznych świadczących o poprawie czynności płuc, w tym:
 - FEV1 przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela (WMD = 0,07 [0,04; 0,11]),
 - FEV1/FVC po podaniu leku rozkurczającego oskrzela w (WMD = 0,02 [0,01; 0,022])²
 - FVC przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela (WMD = 0,07 [0,03; 0,11])³.

WYNIKI ANALIZY BEZPIECZEŃSTWA

W ramach analizy bezpieczeństwa, skumulowane wyniki badań BOREAS i NOTUS nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy DPL + ST i PLC + ST odnośnie do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych ogółem prowadzących do zaprzestania terapii, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem i zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania.

Zgodnie z oceną EMA profil bezpieczeństwa w grupie DPL + ST obserwowany w badaniach BOREAS i NOTUS nie różnił się od tego obserwowanego w ramach innych zarejestrowanych wcześniej wskazań DPL (m.in. dla wskazania obejmującym leczenie astmy).

² Wynik dla 12-tygodniowego okresu leczenia DPL + ST.

³ Wynik dla 12-tygodniowego okresu leczenia DPL + ST.

JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW

Jakość życia pacjentów w badaniach BOREAS i NOTUS była oceniana kwestionariuszem Szpitala Św. Jerzego (SGRQ; ang. *St George's Respiratory Questionnaire*). Wyniki metaanalizy obu badań wskazały na istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów leczonych DPL + ST względem pacjentów otrzymujących PLC + ST w 52 tyg. w zakresie:

- ogólnego wyniku SGRQ (WMD = -3,4 [-5,0; -1,8],
- domeny objawowej SGRQ (WMD = -3,5 [-5,5; -1,5],
- domeny aktywności kwestionariuszu SGRQ (WMD = -4,0 [-5,9; -2,1],
- domeny wpływu na życie choroby (WMD = -2,9 [-4,6; -1,1],

Ponadto w ramieniu DPL + ST znamienne wyższy niż w grupie PLC + był odsetek pacjentów z poprawą ogólnego wyniku SGRQ względem wartości wyjściowych o co najmniej 4, 8 punktów (OR = 1,3 [1,1; 1,6]), a także o co najmniej 12 punktów (OR = 1,4 [1,1; 1,7] i OR = 1,3 [1,1; 1,6]).

WNIOSKI

DPL to pierwszy lek biologiczny zarejestrowany we wskazaniu POChP. Dodany do standardowej terapii podtrzymującej przyczynia się do znamiennej statystycznie **redukcji rocznej liczby zaostrzeń choroby, wydłużając czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia umiarkowanego lub ciężkich, jak również czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia ciężkiego**. Ponadto DPL przyczynia się do zmniejszenia nasilenia objawów POChP i poprawy czynności płuc, nie zwiększając ryzyka zdarzeń niepożądanych. Wysoka skuteczność DPL + ST w zakresie redukcji ryzyka zaostrzeń oraz dobry profil bezpieczeństwa mają swoje odzwierciedlenie w znamiennej statystycznie poprawie jakości życia pacjentów w porównaniu z pacjentami stosującymi PLC + ST. Terapia DPL + ST stanowi zatem odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów z POChP i zapaleniem typu 2.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu (produkt leczniczy Dupixent®) w skojarzeniu z kortykosteroidem wziewnym (wGKS), długodziałającym beta2-mimetykiem (LABA) i długodziałającym antagonistą muskarynowym (LAMA) lub w skojarzeniu z LABA i LAMA, jeśli wGKS nie jest odpowiedni, stosowanych w terapii dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) i z zapaleniem typu 2. charakteryzującym się liczbą eozynofiliów we krwi na poziomie ≥ 300 komórek/ μL), u których w ciągu 12 mies. wystąpiły co najmniej 2 umiarkowane zaostrzenia choroby tj. zaostrzenia wymagające stosowania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym lub/i antybiotyku lub co najmniej 1 ciężkie zaostrzenie choroby tj. zaostrzenie wymagające hospitalizacji, oraz którzy spełniają kryteria wnioskowanego programu lekowego.

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [1, 2].

1.2. Definicja problemu zdrowotnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 1). Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) [3].

Tabela 1.
Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy

Obszar	Opis
Populacja	• Dorośli pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) i z zapaleniem typu 2., charakteryzującym się podwyższoną liczbą eozynofili w krwi na poziomie ≥ 300 komórek/μL, stosujący terapię trójkową złożoną z długodziałającego antagonisty muskarynowego (LAMA), długodziałającego beta-2-mimetyku (LABA) oraz kortykosteroidu wziewnego (wGKS) lub terapii dwulekowej złożonej z LAMA i LABA, jeśli stosowanie wGKS nie jest odpowiednie, u których w ciągu 12 mies. wystąpiły co najmniej 2 umiarkowane zaostrzenia choroby tj. zaostrzenia wymagające stosowania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i/lub antybiotyku lub co najmniej 1 ciężkie zaostrzenie choroby tj. zaostrzenie wymagające hospitalizacji, oraz którzy spełniają kryteria wnioskowanego programu lekowego.
Interwencja	• Dupilumab (DPL, produkt leczniczy Dupixent®) stosowany w skojarzeniu z terapią standardową LABA + LAMA + wGKS lub terapią LABA + LAMA, jeśli wGKS nie jest odpowiedni.
Komparator	• Terapia standardowa (ST; ang. <i>standard therapy</i>) obecnie refundowana w Polsce w populacji docelowej tj. terapia trójkowa LABA + LAMA + wGKS lub terapia dwulekowa LABA + LAMA, jeśli wGKS nie jest odpowiedni.
Punkty końcowe	• Roczna liczba zaostrzeń, • czas do wystąpienia zaostrzenia, • nasilenie objawów, • czynność płuc, • zaprzestanie udziału w badaniu i zaprzestanie terapii, • bezpieczeństwo terapii, • jakość życia pacjentów.
Metodyka	• Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, • badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej), • przeglądy systematyczne.

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

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

- określenie kryteriów włączenia badań do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja pierwotnych badań w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- opracowanie wyników badań,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 2).

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) i z zapaleniem typu 2, charakteryzującym się podwyższoną liczbą eozynofiliów we krwi na poziomie ≥ 300 komórek/μL, stosujący terapię trójkową złożoną z długodziałającego antagonisty muskarynowego (LAMA), długodziałającego beta-2-mimetyku (LABA) oraz kortykosteroidu wziewnego (wGKS) lub terapii dwulekowej złożonej z LAMA i LABA, jeśli stosowanie wGKS nie jest odpowiednie, u których w ciągu 12 mies. wystąpiły co najmniej 2 umiarkowane zaostrzenia choroby tj. zaostrzenia wymagające stosowania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i/lub antybiotyku lub co najmniej 1 ciężkie zaostrzenie choroby tj. zaostrzenie wymagające hospitalizacji, oraz którzy spełniają kryteria wnioskowanego programu lekowego.	x
Interwencja	Dupilumab (DPL, produkt leczniczy Dupixent®) stosowany w skojarzeniu z terapią standardową tj. LABA + LAMA + wGKS lub LABA + LAMA, jeśli wGKS nie jest odpowiedni.	x
Komparator	Terapia standardowa (ST; ang. <i>standard therapy</i>) obecnie refundowana w Polsce w populacji docelowej tj. terapia trójkowa LABA + LAMA + wGKS lub terapia dwulekowa LABA + LAMA, jeśli wGKS nie jest odpowiedni.	x
Punkty końcowe	- Roczna liczba zaostrzeń, - czas do wystąpienia zaostrzenia, - nasilenie objawów, - czynność płuc, - zaprzeszanie udziału w badaniu i zaprzestanie terapii, - bezpieczeństwo terapii, - jakość życia pacjentów.	Parametry farmakokinetyczne.
Metodyka	- Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, - badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej), - przeglądy systematyczne.	- Badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne, - opisy pojedynczych przypadków, - opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.
Inne	- Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, - badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, a także raporty z badań klinicznych oraz badania opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych – wyłącznie jako uzupełnienie badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej.	x

2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

2.3.1. Przeszukanie źródeł informacji medycznej

W ramach przeszukania przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających ocenianej interwencji i populacji, które następnie połączono operatorami logicznymi, uzyskując strategię wyszukiwania, zastosowaną do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej

czułości, obejmującą doniesienia raportujące wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa.

Strategia wyszukiwania dla interwencji została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków (■■■■■■■■■■), którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania, celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania finalnej wersji strategii wyszukiwania. Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba (■■■■■■■■■■). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka (■■■■■■■■■■).

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Korzystano z :

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych,
- stron agencji regulatorowych i producentów leków.

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

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library,
- Rejestry badań klinicznych (Clinicaltrials.gov, Clinicaltrialsregister.eu),
- Strony internetowe towarzystw naukowych (m.in. Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP), Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA), *European Respiratory Society* (ERS), *American Thoracic Society* (ATS), *Canadian Thoracic Society* (CTS)),
- strony internetowe z raportami z badań opublikowanymi przez producentów produktów leczniczych (Sanofi),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (EMA, FDA).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono 20 czerwca 2024 roku. Aktualizacje przeszukania przeprowadzono 7 kwietnia (pierwsza aktualizacja) oraz 1 października 2025 roku (druga aktualizacja). Szczegółowe informacje na temat użytych słów kluczowych wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Aneks A).

2.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (■■■■). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego, niezależnego analityka (■■■■). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

2.3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

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

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

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i innych dokumentach zebranych w czasie przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia).

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności, każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, wyjściowa liczba zaostrzeń POChP, wyjściowa wartość parametrów określających czynność płuc, wyjściowa liczba eozynofiliów we krwi),
- ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa,
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania).

Ocenę wiarygodności badań obserwacyjnych oceniono w skali NICE, w której uwzględniono następujące kryteria:

- Czy badanie było wieloośrodkowe?
- Czy cel badania (hipoteza) był jasno określony?
- Czy kryteria włączenia/wykluczenia były jasno sformułowane?
- Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
- Czy badanie było prospektywne?
- Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekutywny?
- Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
- Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach? [6] (Aneks H.2).

Przeglądy systematyczne oceniono przy użyciu skali AMSTAR 2 [7] (Aneks H.3).

2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona przez jednego analityka (■■■■). Następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez innego analityka (■■■■).

W analizie klinicznej w pierwszej kolejności ekstrahowano dane z publikacji głównych do badań i w przypadku takich danych w tabelach z wynikami nie podawano źródeł. W przypadkach, gdy dane pochodziły z pozostałych publikacji lub raportów, w tabelach z wynikami każdorazowo podawano źródło w przypisach.

2.5. Analiza statystyczna

Wyniki porównania dla punktów końcowych opisujących częstotliwość zdarzeń zaprezentowano w postaci współczynnika częstości (ReR; ang. *rate ratio*). Wyniki dla zmiennych dychotomicznych zaprezentowano w postaci parametru względnego (OR; *odds ratio*) oraz parametrów bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). W przypadku, gdy różnica była istotna statystycznie, podawano wartość NNT (*Number Needed to Treat*) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*), a gdy różnica była nieistotna statystycznie wartość parametru RD (ang. *risk difference*). Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu (m.in. czas do wystąpienia zaostżenia) prezentowano w postaci hazardów względnych (HR; ang. *hazard ratio*).

Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci średniej różnicy (MD) i przedziałów ufności (CI), a pochodzące z metaanaliz w postaci średniej ważonej różnicy (WMD) i przedziału ufności.

W przypadku metaanaliz przeprowadzonych przez autorów niniejszej analizy klinicznej podawano wynik testu heterogeniczności:

- $p < 0,1$ – oznacza heterogeniczność badań, stosowano wówczas model efektów losowych DerSimonian&Laird,
- $p > 0,1$ – oznacza homogeniczność badań; stosowano wówczas model efektów stałych (Mantel-Haenszel).

Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$). We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel oraz Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

W wyniku podstawowego przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 375 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 322 pozycji na podstawie tytułów i abstraktów kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 29 pozycji bibliograficznych (Rysunek 1).

Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniły:

- 2 podwójnie zaślepione badania randomizowane:
 - BOREAS opisane w 13 publikacjach,
 - NOTUS opisane w 5 publikacjach,
- 1 przegląd systematyczny Xiong 2024 dotyczący porównania leków biologicznych dodanych do standardowych terapii podtrzymujących w POChP z dwulekową terapią standardową (Tabela 3).

W wyniku pierwszej aktualizacji przeszukania odnaleziono łącznie 165 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 119 pozycji na podstawie tytułów i abstraktów kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 30 pozycji bibliograficznych (Rysunek 2). W ramach aktualizacji przeszukania zidentyfikowano 10 dodatkowych publikacji do badania BOREAS, 4 nowe publikacje do badania NOTUS oraz 7 nowych publikacji, w których raportowano wyniki obu badań. Ponadto odnaleziono 4 nowe przeglądy systematyczne (Tabela 4).

W wyniku drugiej aktualizacji przeszukania znaleziono łącznie 142 pozycje bibliograficzne (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 102 pozycji na podstawie tytułów i abstraktów kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 26 pozycji bibliograficznych (Rysunek 3). Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 21 publikacji, w tym 17 nowych publikacji do badań BOREAS i NOTUS. W ramach drugiej aktualizacji przeszukania odnaleziono także 1 przegląd systematyczny oraz 2 badania obserwacyjne (3 publikacje) dotyczące efektywności rzeczywistej DPL + ST (Tabela 5).

Łącznie w wyniku przeszukania systematycznego oraz dwóch jego aktualizacji do analizy klinicznej włączono:

- 2 badania randomizowane BOREAS i NOTUS opisane w 54 publikacjach,
- 6 przeglądów systematycznych opisanych w 7 publikacjach,
- 2 badania efektywności rzeczywistej (3 publikacje)

W kwietniu 2026 roku jako uzupełnienie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego do analizy klinicznej włączono przegląd systematyczny Young 2025 (nie został on uwzględniony w schematach PRISMA).

Tabela 3.
Publikacje włączone do analizy klinicznej – pierwsze przeszkowanie

L.p.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
Badanie kliniczne BOREAS			
1.	Bhatt 2023a*	Publikacja pełnotekstowa	[8]
2.	Bafadhel 2024	Abstrakt i poster konferencyjny	[9, 10]
3.	Bafadhel 2023	Abstrakt konferencyjny	[11]
4.	Bhatt 2023b	Abstrakt konferencyjny	[12]
5.	Bhatt 2023c	Abstrakt konferencyjny	[13]
6.	Bhatt 2023d	Abstrakt konferencyjny i poster konferencyjny	[14, 15]
7.	Bhatt 2024b	Abstrakt konferencyjny	[16]
8.	Christenson 2024a	Abstrakt i poster konferencyjny	[17]
9.	Hanania 2024	Abstrakt konferencyjny	[18]
10.	Papi 2024a	Abstrakt i poster konferencyjny	[19, 20]
11.	EUCTR2018-001953-28-FI 2019	Raport z clinicaltrialsregister.eu	[21]
12.	NCT03930732 2019	Raport z clinicaltrials.gov	[22]
Badanie kliniczne NOTUS			
1.	Bhatt 2024c*	Publikacja pełnotekstowa	[23]
2.	Bhatt 2024d	Abstrakt konferencyjny	[24]
3.	EUCTR2018-001954-91 2020	Raport z clinicaltrialsregister.eu	[25]
4.	NCT04456673 2020	Raport z clinicaltrials.gov	[26]
Badania kliniczne BOREAS i NOTUS			
5.	Raport EMA dotyczący oceny DPL w POChP		[27]
Przegląd systematyczny			
6.	Xiong 2024	Publikacja pełnotekstowa	[28]

*Publikacja główna.

Tabela 4.
Publikacje włączone do analizy klinicznej – pierwsza aktualizacja przeszkowania

L.p.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
Badanie kliniczne BOREAS			
1.	Bhatt 2025a	Publikacja pełnotekstowa	[29]
2.	Bhatt 2024e	Abstrakt i prezentacja konferencyjna	[30, 31]
3.	Bhatt 2024f	Abstrakt konferencyjny	[32]
4.	Bafadhel 2024b	Abstrakt konferencyjny	[33]
5.	Papi 2024b	Abstrakt konferencyjny	[34]
6.	Rabe 2024a	Abstrakt i poster konferencyjny	[35, 36]
7.	Christenson 2024	Abstrakt konferencyjny	[37]
8.	Rabe 2024b	Abstrakt i poster konferencyjny	[38, 39]
9.	Vogelmeier 2025	Publikacja pełnotekstowa	[40]
10.	Vogelmeier 2024	Abstrakt i poster konferencyjny	[41, 42]
Badanie kliniczne NOTUS			
11.	Bhatt 2024g	Abstrakt konferencyjny	[43]
12.	Bhatt 2024h	Abstrakt konferencyjny	[44]

L.p.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
13.	Bhatt 2024i	Abstrakt konferencyjny	[45]
14.	Bhatt 2024i	Odpowiedź na list do autora	[46]
Badania kliniczne BOREAS i NOTUS			
15.	Bhatt 2025b	Publikacja pełnotekstowa	[47]
16.	Bhatt 2025c	Publikacja pełnotekstowa	[48]
17.	Bhatt 2025d	List do autorów badań	[49]
18.	Bhatt 2024k	Abstrakt konferencyjny	[50]
19.	Bhatt 2024l	Abstrakt i poster konferencyjny	[26, 27]
20.	Robinson 2025	Abstrakt i prezentacja konferencyjna	[51, 52]
Przegląd systematyczny			
1.	Hu 2025	Publikacja pełnotekstowa	[53]
2.	Freund 2024	Publikacja pełnotekstowa	[54]
3.	Mohamed 2024	Publikacja pełnotekstowa	[55]
4.	Pitre 2025	Publikacja pełnotekstowa	[56]

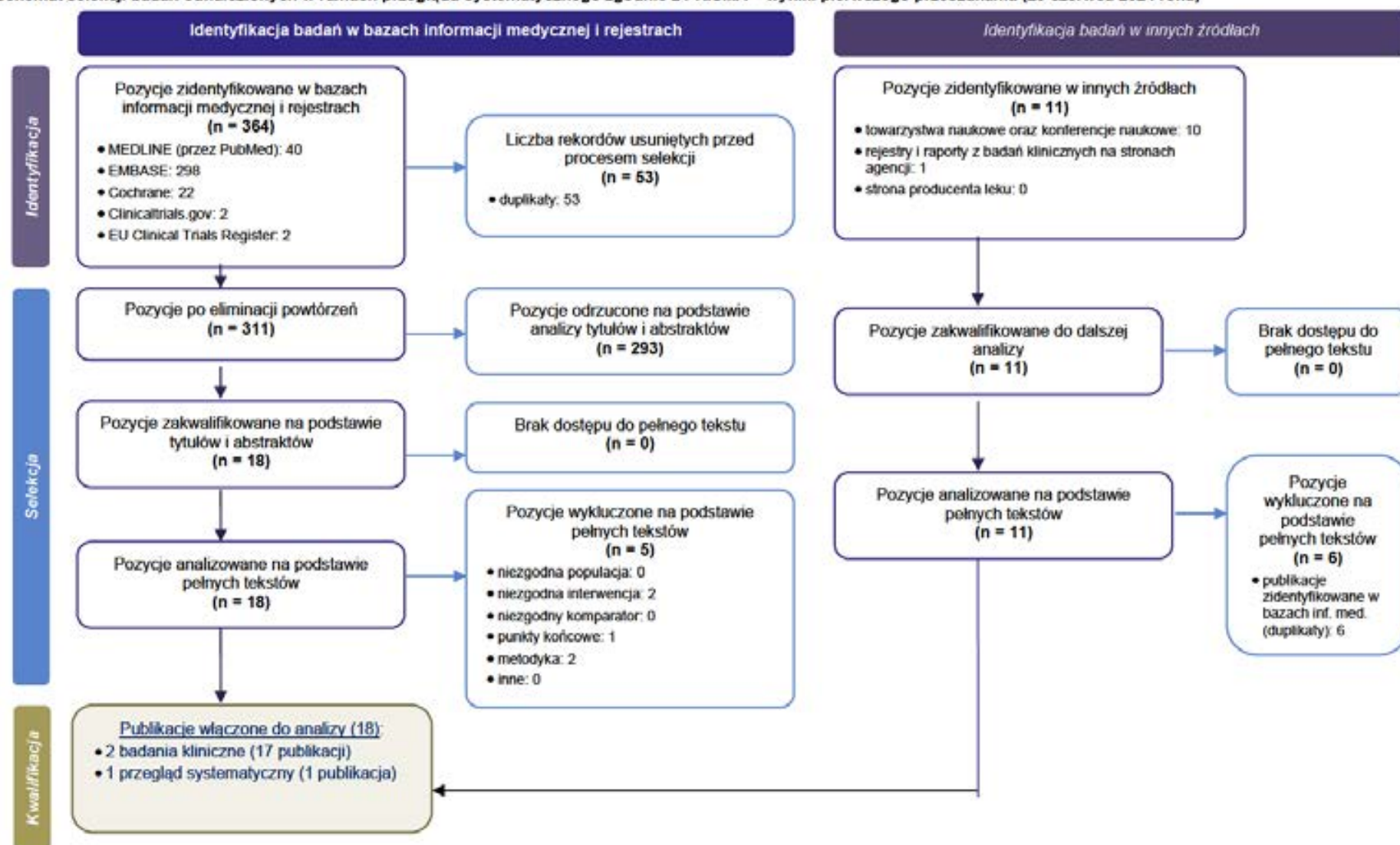
Tabela 5.
Publikacje włączone do analizy klinicznej – druga aktualizacja przeszukania

L.p.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
Badanie kliniczne BOREAS			
5.	Christenson 2025a	Publikacja pełnotekstowa	[57]
Badanie kliniczne NOTUS			
6.	Bhatt 2025e	Abstrakt konferencyjny	[58]
Badania kliniczne BOREAS i NOTUS			
7.	Bhatt 2025f	Publikacja pełnotekstowa	[59]
8.	Bhatt 2025g	Abstrakt konferencyjny	[60]
9.	Bhatt 2025h	Abstrakt konferencyjny	[61]
10.	Bhatt 2025i	Abstrakt konferencyjny	[62]
11.	Bhatt 2025j	Abstrakt konferencyjny	[63]
12.	Bafadhel 2025a	Abstrakt konferencyjny	[64]
13.	Bafadhel 2025b	Abstrakt konferencyjny	[65]
14.	Bafadhel 2025c	Abstrakt konferencyjny	[66]
15.	Christenson 2025b	Abstrakt i poster konferencyjny	[67, 68]
16.	Couillard 2025	Abstrakt konferencyjny	[69]
17.	Ramakrishnan 2025	Abstrakt konferencyjny	[70]
18.	Robinson 2025	Abstrakt konferencyjny	[71]
19.	Singh 2025a	Abstrakt konferencyjny	[72]
20.	Singh 2025b	Abstrakt konferencyjny	[73]
21.	Raport NICE dotyczący oceny DPL w POChP		[74]
Przegląd systematyczny			
22.	Li 2025	Publikacja pełnotekstowa	[75]
Badania efektywności rzeczywistej			
23.	Freund 2025a*	Publikacja pełnotekstowa	[76]
	Freund 2025b	Abstrakt konferencyjny	[77]
24.	Shi 2024	Publikacja pełnotekstowa	[78]

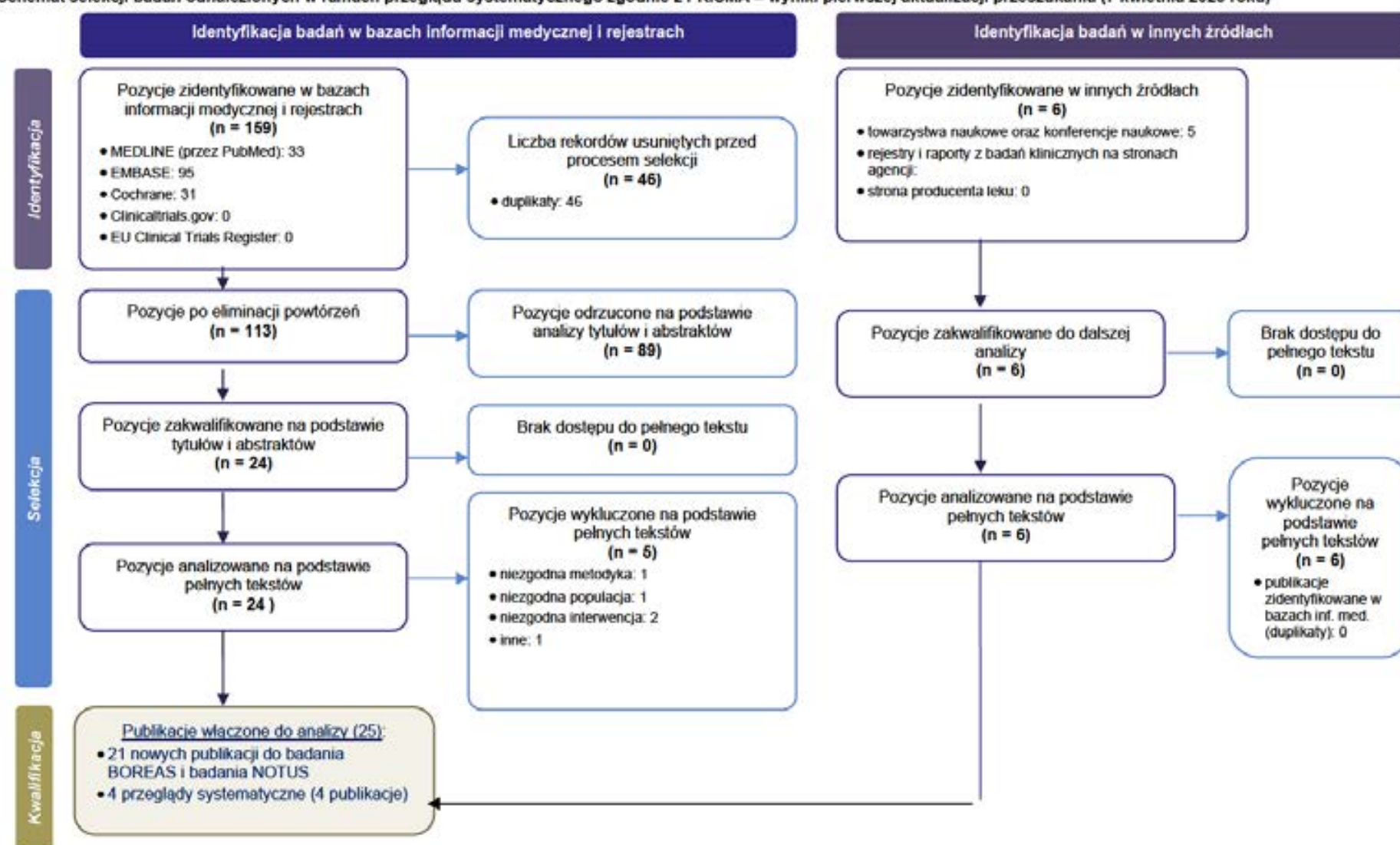
a) Publikacja główna.

Rysunek 1.

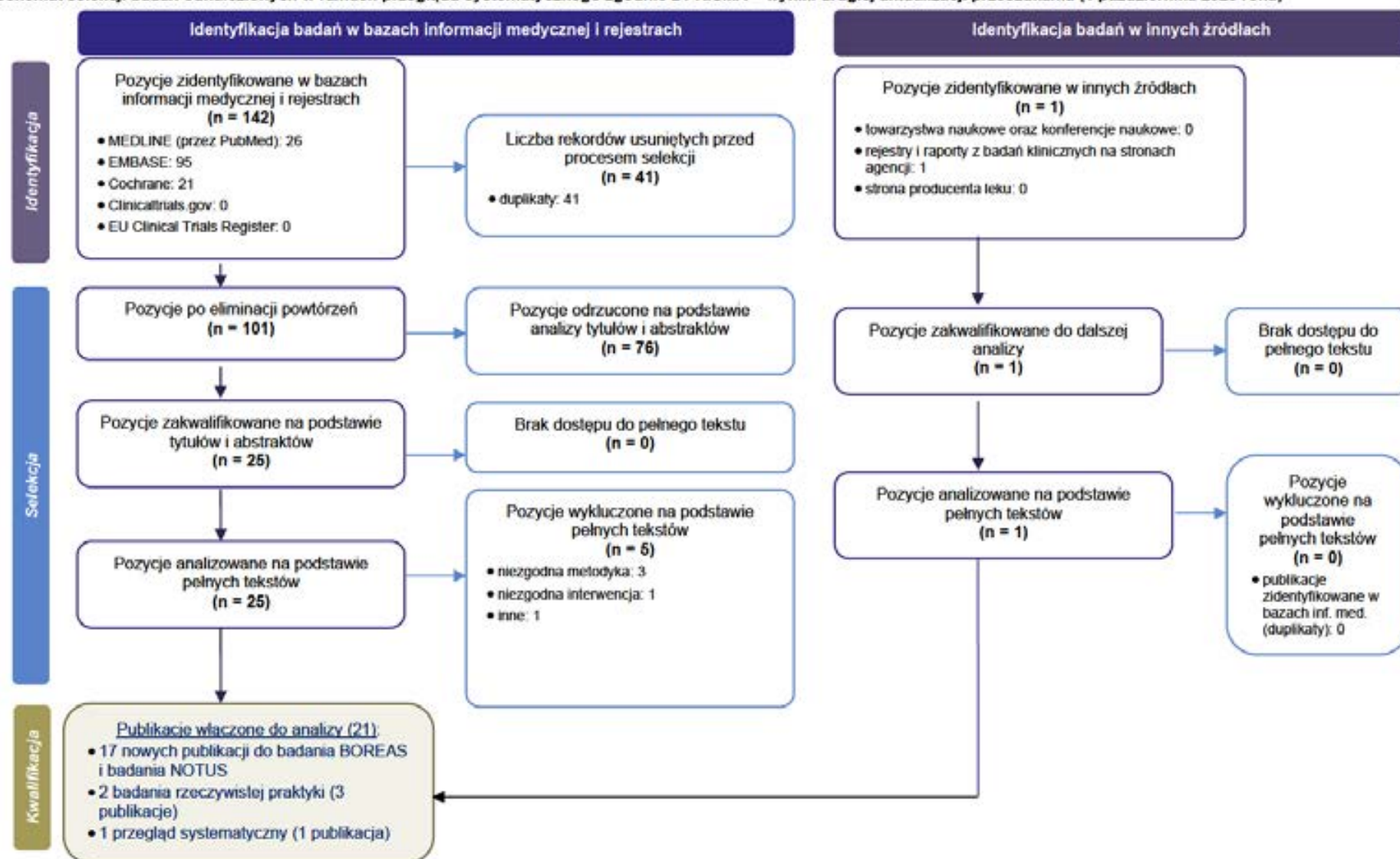
Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – wyniki pierwszego przeszukania (20 czerwca 2024 roku)



Rysunek 2.
Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – wyniki pierwszej aktualizacji przeszukania (7 kwietnia 2025 roku)



Rysunek 3.
Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – wyniki drugiej aktualizacji przeszukania (1 października 2025 roku)



4. Charakterystyka i ocena homogeniczności badań

Program badawczy dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa DPL dodanego do standardowej terapii trójkowej (LABA + LAMA + wGKS) lub dwulekowej (LABA + LAMA jeżeli wGKS jest nieodpowiedni) POChP obejmował 2 bliźniacze badania randomizowane o akronimach BOREAS i NOTUS. Badanie BOREAS rozpoczęło rekrutację pacjentów pod koniec 2019 roku i zakończyło się w połowie 2023 roku. Należy zaznaczyć, że okres trwania badania BOREAS przypadł na początek pandemii Covid-19, a tym samym na okres restrykcyjnych obostrzeń epidemiologicznych. Autorzy badania BOREAS zwrócili uwagę, że obowiązujące wówczas restrykcje mogły wpływać na zachowania pacjentów i zmniejszenie występowania zaostrzeń POChP w obu porównywanych grupach. Badanie NOTUS rozpoczęło rekrutację pacjentów w lipcu 2020 roku i prowadzone było do 2024 roku, a więc jego przebieg obejmował okres pandemii Covid-19 z obniżonym poziomem restrykcji epidemiologicznych. Badania prowadzone były w Europie, w tym również w Polsce, a także w Azji (Korea Południowa), Stanach Zjednoczonych, a także w krajach Ameryki Południowej i w Afryce (Republika Południowej Afryki).

Oba badania zaprojektowano jako wieloośrodkowe randomizowane (typ badania IIA wg AOTMiT), podwójnie zaślepione próby kliniczne III fazy w układzie grup równoległych. Celem badań BOREAS i NOTUS było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa DPL z PLC dodanych do terapii standardowej w leczeniu niekontrolowanej POChP z zapaleniem typu 2. charakteryzującym się zwiększonym poziomem eozynofili w krwi (≥ 300 eozynofiliów/ μL).

W badaniach BOREAS i NOTUS przeprowadzono centralną randomizację 1:1 ze stratyfikacją ze względu na kraj, w którym prowadzono badanie, a także ze względu na stosowanie wysokich dawek wGKS [tak/nie]. W badaniu NOTUS stratyfikowano także pacjentów ze względu na status palenia tytoniu podczas badania kwalifikacyjnego (palenie w przeszłości vs palenie obecnie). Ukrycie kodu alokacji było w obu badaniach prawidłowe – zastosowano interaktywny system odpowiedzi (IVRS/IWRS; ang. *Interactive Voice Response System/Interactive Web Response System*). Badania były podwójnie zaślepione – zaślepieniu poddani byli pacjenci, badacze i personel ośrodków badawczych. Zarówno DPL jak i PLC podawane były w identycznych ampułko-strzykawkach o pojemności 2 ml (Tabela 6).

Do badań BOREAS i NOTUS kwalifikowano dorosłych pacjentów z niekontrolowaną POChP, którą rozpoznawano, jeżeli:

- duszność w skali *Medical Research Council* (MRC) wynosiła ≥ 2 (zakres 0–4), oraz
- w wywiadzie stwierdzono 2 umiarkowane lub 1 ciężkie zaostrzenie choroby w poprzednim roku, przy czym co najmniej jedno zaostrzenie musiało wystąpić w trakcie stosowania potrójnej terapii podtrzymującej obejmującej długodziałającego antagonistę muskarynowego (LAMA),

długodziałającego beta2-mimetyka (LABA) i kortykosteroid wziewny wGKS lub dwulekowej terapii (LABA + LAMA) w przypadku, gdy stosowanie wGKS było nieodpowiednie.

Kryterium kwalifikacji do obu badań stanowiło występowanie zapalenia typu 2, potwierdzone poprzez poziom eozynofiliów wynoszący $\geq 300/\mu\text{L}$. Biorąc pod uwagę fluktuację poziomów stężenia eozynofiliów we krwi, włączenie pacjenta do badania następowało w przypadku uzyskania niezbędnego progu (≥ 300 eozynofiliów/ μL) w jednym z maksymalnie 3 pomiarów wykonanych podczas badań kwalifikacyjnych.

Ponadto do badań włączano pacjentów z wyjściowymi wartościami $\text{FEV}_1/\text{FVC} < 0,70$ oraz $\text{FEV}_1 > 30\%$ i $\leq 70\%$, którzy palili w przeszłości lub palą obecnie tytoń, natomiast wykluczano pacjentów z astmą. Do badania BOREAS włączano pacjentów w wieku 40–80 lat, natomiast do badania NOTUS mogli być kwalifikowani pacjenci nieco starsi (w wieku 40–85 lat).

Badania BOREAS i NOTUS były identyczne pod względem sposobu dawkowania DPL. Lek podawany był podskórnie co 2 tygodnie w dawce 300 mg (Tabela 8). Autorzy badań nie podali szczegółów dotyczących stosowania poszczególnych leków z grup LAMA, LABA i wGKS.

Badania BOREAS i NOTUS trwały 64 tygodnie, przy czym stosowanie interwencji lub PLC obejmowało 52 tygodnie, a podczas kolejnych 12 tygodni (okres *off-treatment*) prowadzono samą obserwację (Rysunek 4).

W ramach badania BOREAS i NOTUS randomizacji podlegało odpowiednio 939 pacjentów i 935 pacjentów. Łącznie więc w obu badaniach klinicznych wzięło udział niemal 1900 pacjentów. Charakterystyka wyjściowa pacjentów była zbliżona zarówno pomiędzy porównywanymi grupami jak i pomiędzy badaniami. Pomimo ww. nieznacznej różnicy w kryteriach włączenia w zakresie wieku średni wiek pacjentów w obu badaniach wynosił około 65 lat. Średnia liczba umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń w ciągu ostatniego roku wynosiła nieco ponad 2. W obu badaniach mediana liczby eozynofiliów we krwi w momencie randomizacji wynosiła odpowiednio $340/\mu\text{L}$ w grupie badanej i $330/\mu\text{L}$ w grupie kontrolnej. Średni wyjściowy poziom eozynofiliów we krwi (SD) w grupie badanej i kontrolnej badania BOREAS wynosił odpowiednio 394 (261) i 408 (331) oraz 412 (357) i 402 (314) w badaniu NOTUS. Niemal wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu BOREAS i NOTUS stosowali wcześniej terapię trójkową – w grupach stosujących DPL + ST było to odpowiednio 97% i 99%, a w grupach stosujących PLC + ST w obu badaniach było to 98% (Tabela 4).

Pierwszorzędowym punktem końcowym w obu badaniach był skorygowany roczny wskaźnik umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń. W badaniu oceniano również punkty końcowe odnoszące się do parametrów spirometrycznych, nasilenia objawów choroby, bezpieczeństwa terapii oraz jakości życia pacjentów. Autorzy obu badań analizowali drugorzędowe punkty końcowe w sposób hierarchiczny.

Wyniki dotyczące skuteczności analizowano zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT; ang. *intention to treat analysis*), natomiast analizę bezpieczeństwa oceniono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją

leczenia (mITT; ang. *modified intention to treat analysis*), uwzględniając pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę przypisanego leku.

Wyniki w grupie kontrolnej tj. otrzymującej PLC + ST wykazały w przypadku badania BOREAS nieznacznie wyższy w porównaniu z badaniem NOTUS skorygowany wskaźnik rocznych umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń, a także nieco wyższą zmianę w wartości FEV1 przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela. Powyższe nieznaczne różnice można tłumaczyć faktem, iż badanie BOREAS prowadzone było przez większość czasu w okresie pandemii COVID-19, która z powodu zmiany zachowań pacjentów (izolacja domowa, brak oddziaływania czynników środowiskowych) wpłynęła na niższą liczbę raportowanych zaostrzeń POChP (Tabela 9).

Ryzyko błędu systematycznego w badaniach BOREAS i NOTUS oceniono jako niskie we wszystkich analizowanych obszarach (Tabela 10). Sponsorem badania była firma Sanofi i Regeneron Pharmaceuticals. Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności badania przedstawiono w Aneksie (Aneks B).

Podsumowując, zaobserwowano niemal całkowitą homogeniczność pomiędzy badaniami BOREAS i NOTUS co umożliwiło przeprowadzenie ilościowej kumulacji (metaanalizy) wyników z obu badań.

Tabela 6.
Ocena homogeniczności badań BOREAS i NOTUS w zakresie metodyki

Metodyka		BOREAS	NOTUS
Porównanie		DPL + ST vs PLC + ST	DPL + ST vs PLC + ST
Liczba pacjentów		939	935
Testowana hipoteza		<i>Superiority</i>	<i>Superiority</i>
Schemat badania	RCT	TAK	TAK
	Zaślepienie	TAK (podwójne zaślepienie)	TAK (podwójne zaślepienie)
Stratyfikacja		stratyfikacja według kraju przeprowadzenia badania i stosowania wysokich dawek i wGKS (tak/nie) stosowanych na początku badania	stratyfikacja według kraju przeprowadzenia badania i stosowania wysokich dawek i wGKS (tak/nie) stosowanych na początku badania oraz palenia tytoniu podczas badania kwalifikacyjnego
Pierwszorzędowy punkt końcowy		Skorygowany roczny wskaźnik umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń	Skorygowany roczny wskaźnik umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń
Analiza wyników	Skuteczność	ITT	ITT
	Bezpieczeństwo	mITT	mITT
Okres obserwacji		64 tygodnie (52 tygodnie stosowania interwencji + 12 tygodni obserwacji bez stosowania interwencji)	64 tygodnie (52 tygodnie stosowania interwencji + 12 tygodni obserwacji bez stosowania interwencji)

ITT – ang. *intention to treat*; mITT – ang. *modified intention to treat*.

Tabela 7.
Ocena homogeniczności badań BOREAS i NOTUS w zakresie charakterystyki populacji

Charakterystyka	BOREAS		NOTUS	
	DPL + ST	PLC + ST	DPL + ST	PLC + ST
Liczba pacjentów	468	471	470	465
Wiek pacjentów w latach; średnia (SD)	65,0 (8,0)	65,2 (8,1)	65,2 (8,1)	64,9 (8,5)

Charakterystyka		BOREAS		NOTUS	
		DPL + ST	PLC + ST	DPL + ST	PLC + ST
Płeć (%) mężczyzn		64%	68%	68%	67%
Rasa biała (%)		84%	84%	90%	89%
Palenie tytoniu (%)	W przeszłości	71%	69%	70%	71%
	Obecnie	29%	31%	30%	29%
FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w litrach; średnia (SD)		1,28 (0,45)	1,32 (0,46)	1,35 (0,49)	1,38 (0,50)
FEV1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela	Objętość w litrach; średnia (SD)	1,39 (0,47)	1,41 (0,47)	1,43 (0,49)	1,46 (0,50)
	% przewidywanej wartości (SD)	51% (13)	51% (13)	51% (13)	50% (13)
Stosunek FEV1/FVC po podaniu leku rozszerzającego oskrzela; średnia (SD)		0,5 (0,1)	0,5 (0,1)	0,5 (0,1)	0,5 (0,1)
Liczba eozynofiliów w momencie randomizacji	Średnia (SD) na µl	394 (261)	408 (331)	412 (357)	402 (314)
	Mediana (IQR) na µl	340 (250–460)	330 (230–460)	340 (230–460)	330 (220–470)
Liczba umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń występujących w ciągu poprzedniego roku; średnia (SD)		2,2 (1,1)	2,3 (1,0)	2,2 (1,0)	2,1 (0,7)
Dotychczasowe leczenie POChP (%)	LABA + LAMA + wGKS	97%	98%	99%	98%
	Wysokie dawki wGKS	28%	27%	27%	29%

Tabela 8.
Ocena homogeniczności badań BOREAS i NOTUS w zakresie stosowania interwencji

Charakterystyka	BOREAS	NOTUS
Dawkowanie DPL	300 mg w 2 ml roztworu co 14 dni (± 3)	300 mg w 2 ml roztworu co 14 dni (± 3)
Czas stosowania interwencji	52 tygodnie	52 tygodnie

Tabela 9.
Ocena homogeniczności badań BOREAS i NOTUS w zakresie wyników w grupie kontrolnej (PLC + ST)

Punkt końcowy	OI [tyg]	BOREAS	NOTUS
Skorygowany roczny wskaźnik umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń [95% CI]	52	1,10 [0,93; 1,30]	1,30 [1,05; 1,60]
Zmiana w wartości FEV1 przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela [95% CI]	12	0,077 (0,042; 0,112)	0,057 [0,023; 0,091]
	52	0,070 [0,033; 0,107]	0,054 [0,014; 0,093]

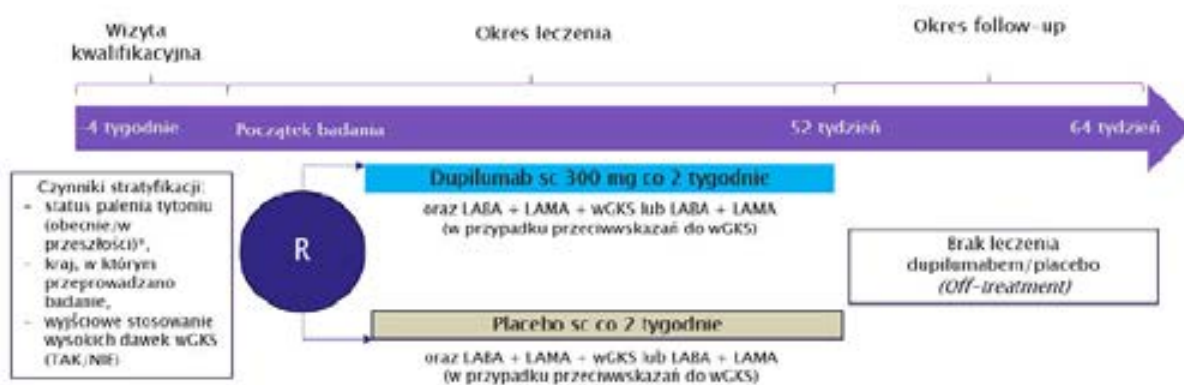
Tabela 10.
Skrócona ocena wiarygodności badań randomizowanych wg skali Cochrane (RoB2)

Punkt końcowy	BOREAS	NOTUS
Domena 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	N	N
Domena 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	N	N
Domena 3: Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	N	N
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	N	N
Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	N	N

Punkt końcowy	BOREAS	NOTUS
Ogólne ryzyko błędu	N	N

W – wysokie; N – niskie; PW – pewne zastrzeżenia

Rysunek 4.
Schemat przeprowadzenia badań BOREAS i NOTUS (opracowanie własne na podstawie publikacji Bhatt 2023 [8] i Bhatt 2024 [23])



R – randomizacja;

*Czynnik stratyfikacyjny zastosowany tylko w badaniu NOTUS.

5. Wyniki analizy klinicznej

5.1. Skuteczność i bezpieczeństwo

5.1.1. Zaostrzenia choroby

POChP z zapaleniem typu 2, wiąże się z występowaniem zaostrzeń choroby, które są negatywnym czynnikiem rokowniczym i wpływają na pogorszenie jakości życia pacjenta, a także zwiększają ryzyko wystąpienia zgonu. W badaniach BOREAS i NOTUS raportowano znamienne statystycznie zmniejszenie częstości występowania umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń w grupie stosującej DPL + ST w porównaniu z grupą PLC + ST odpowiednio o 30% i 34%. Skumulowane wyniki obu badań wykazały, że DPL dodany do ST w porównaniu z terapią PLC + ST redukuje ryzyko wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP o 31% (Tabela 11, Wykres 1).

W grupie DPL + ST istotnie statystycznie niższy niż w grupie kontrolnej był odsetek pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaostrzeniami choroby (Tabela 12).

Wyniki metaanalizy badań BOREAS i NOTUS wykazały ponadto, że stosowanie DPL + ST w porównaniu z PLC + ST przyczyniło się do znamiennego statystycznie wydłużenia czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (HR = 0,76 [0,65; 0,88] jak i do wystąpienia pierwszego ciężkiego zaostrzenia (HR = 0,61 [0,41; 0,92]); Tabela 13, Wykres 3, Wykres 4).

Tabela 11.
Skorygowany roczny wskaźnik umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP dla porównania DPL + ST vs PLC + ST

Badanie	DPL + ST		PLC + ST		DPL + ST vs PLC + ST		p ^a
	N	Skorygowany roczny wskaźnik [95% CI]	N	Skorygowany roczny wskaźnik [95% CI]	ReR [95% CI]	% zmniejszenie częstości vs PLC	
Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia							
BOREAS	468	0,78 [0,64; 0,93]	471	1,10 [0,93; 1,30]	0,70 [0,58; 0,86] ^b	30%	<0,001
NOTUS	470	0,86 [0,70; 1,06]	465	1,30 [1,05; 1,60]	0,66 [0,54; 0,82] ^b	34%	<0,001
Metaanaliza ^a	938	0,79 [bd; bd]	936	1,56 [bd; bd]	0,69 [0,595; 0,79]	31%	<0,0001
Umiarkowane zaostrzenia							
BOREAS	468	bd	471	bd	bd	bd	bd
NOTUS	470	bd	465	bd	bd	bd	bd
Metaanaliza ^a	938	0,69 [bd; bd]	936	1,00 [bd; bd]	0,69 [0,59; 0,80]	31%	<0,0001
Ciężkie zaostrzenia							
BOREAS	468	0,07 [0,04; 0,132]	471	0,09 [0,05; 0,15]	0,85 [0,45; 1,60]	bd	bd
NOTUS	470	0,07 [0,04; 0,12]	465	0,12 [0,07; 0,22]	0,56 [0,31; 1,02]	bd	bd
Metaanaliza ^c	938	0,08 [bd; bd]	936	0,12 [bd; bd]	0,67 [0,44; 1,04**]	nd	0,0725

ppb – liczba części na miliard (ang. *parts per billion*); ReR – iloraz częstości (ang. *rate ratio*)

a) Wartość p raportowana przez autorów badania.

b) Wartość ReR podana przez autorów badania.

c) Wynik metaanalizy pochodzi z raportu EMA [27].

Tabela 12.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie POChP dla porównania DPL + ST vs PLC + ST w leczeniu POChP*

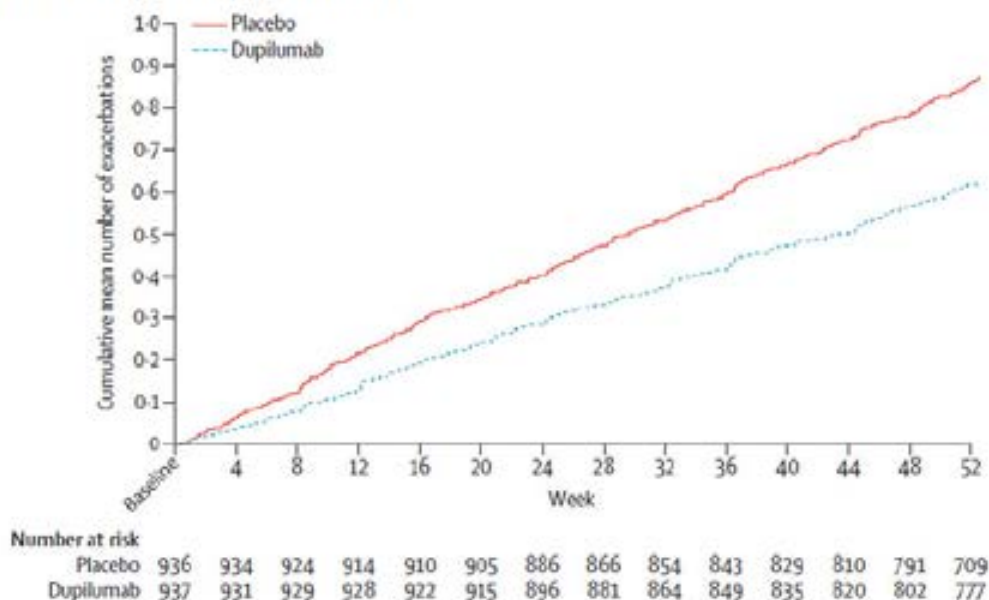
Badanie	DPL + ST	PLC + ST	DPL + ST vs PLC + ST		P
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
BOREAS	182/468 (39%)	212/471 (45%)	0,78 [0,60; 1,01]	-0,06 [-0,12; 0,002]	bd
NOTUS	156/470 (33%)	182/465 (39%)	0,77 [0,59; 1,01]	-0,06 [-0,12; 0,002]	bd
Metaanaliza	338/938 (36%)	394/936 (42%)	0,78 [0,64; 0,93]	NNT = 17 [10; 62]	0,97

*Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

a) Dane pochodzą z raportu EMA [27]. Okres obserwacji wynosił 52 tygodnie.

Wykres 1

Srednia liczba umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP dla porównania DPL + ST vs PLC + ST w leczeniu POChP – metaanaliza badania BOREAS i NOTUS

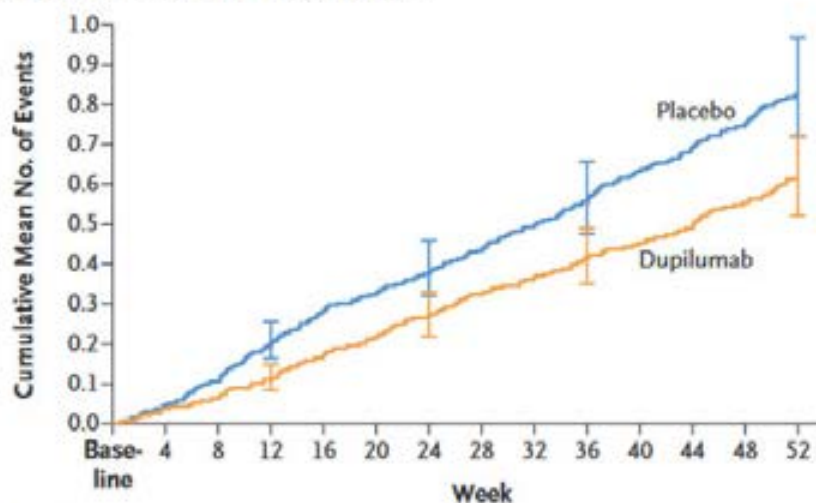


Źródło grafiki: publikacja Bhatt 2025c [47].

Wykres 2

Średnia liczba umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP dla porównania DPL + ST vs PLC + ST w leczeniu POChP – badanie NOTUS

A Moderate or Severe COPD Exacerbations



No. at Risk

Placebo	465	464	458	453	453	448	430	415	403	394	384	368	351	303
Dupilumab	469	464	464	464	460	455	438	424	408	395	385	370	354	344

Źródło grafiki: publikacja Bhatt 2024 [23].

Tabela 13.

Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP dla porównania DPL + ST vs PLC + ST w leczeniu POChP

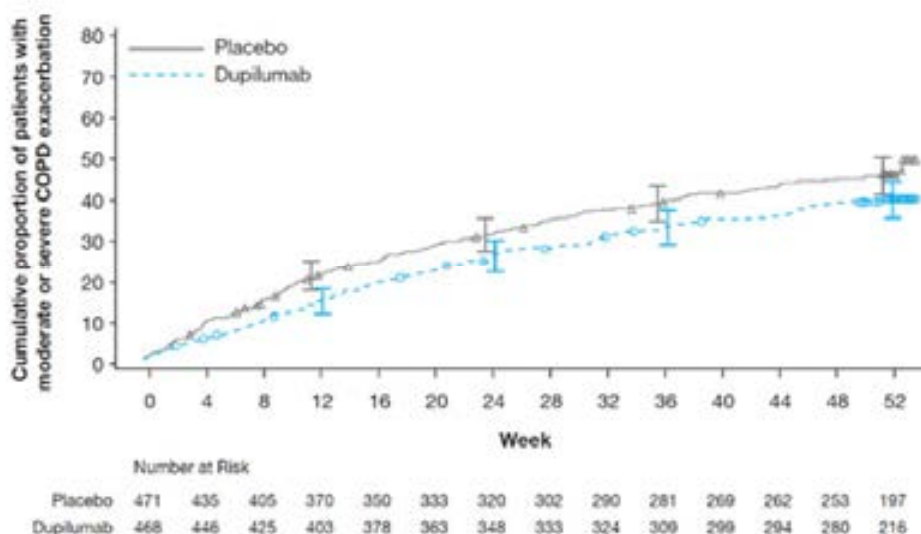
Badanie	OI [tyg.]	DPL + ST		PLC + ST		DPL + ST vs PLC + ST	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p/TH*
Czas do wystąpienia pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia							
BOREAS	52	468	bd	471	bd	0,80 [0,66; 0,98]*	0,03*
NOTUS	52	470	bd	465	bd	0,71 [0,57; 0,89]	0,024*
Metaanaliza	52	938	bd	936	bd	0,76 [0,65; 0,88]	0,43
Czas do wystąpienia pierwszego ciężkiego zaostrzenia							
BOREAS	52	468	bd	471	bd	0,74 [0,42; 1,33]*	0,32*
NOTUS	52	470	bd	465	bd	0,51 [0,29; 0,90]	bd
Metaanaliza	52	938	x	936	x	0,61 [0,41; 0,92]	0,37

*Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

a) Dane pochodzą z raportu EMA [27].

Wykres 3.

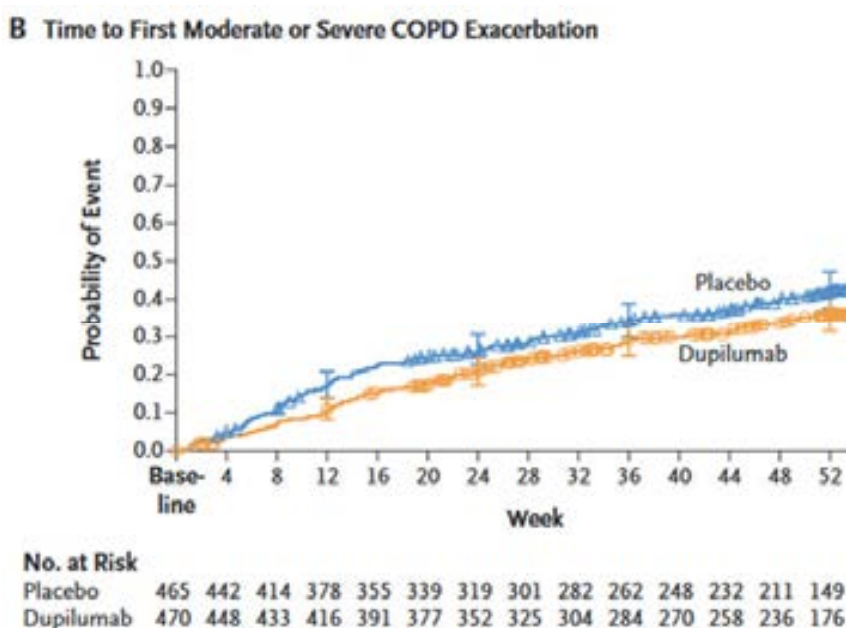
Czas do wystąpienia pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia dla porównania DPL + ST vs PLC + ST w leczeniu POChP – badanie BOREAS



Źródło grafiki: publikacja Bhatt 2023 [8].

Wykres 4.

Czas do wystąpienia pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia dla porównania DPL + ST vs PLC + ST w leczeniu POChP – badanie NOTUS



Źródło grafiki: publikacja Bhatt 2024 [23]

5.1.2. Nasilenie objawów

Na jakość życia pacjentów z POChP wpływa nie tylko sama częstotliwość zaostrzeń, ale także nasilenie objawów choroby. Skumulowane wyniki badań BOREAS i NOTUS wykazały istotny statystycznie spadek średniego wyniku ogólnego w skali oceny nasilenia objawów POChP (E-RS COPD; ang. *Evaluating Respiratory Symptoms of COPD*) skali E-RS COPD (w grupie stosującej DPL w porównaniu z grupą PLC. Spadek wyniku w skali E-RS świadczy o zmniejszeniu nasilenia objawów POChP; Tabela

14, Wykres 5). Znamiennej statystycznie różnicę na korzyść DPL + ST uzyskano również w domenie nasilenia duszności, będącej składową skali E-RS COPD (Wykres 6). W pozostałych dwóch domenach skali E-RD COPD (tj. w domenach kaszlu i płwocin oraz objawów w klatce piersiowej) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami badania (Wykres 6, Wykres 7).

Stosowanie DPL + ST w porównaniu z PLC + ST wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy zarówno w wyniku ogólnym nasilenia objawów jak i w poszczególnych domenach skali E-RS COPD (Tabela 15).

Tabela 14.

Zmiana^a wyniku w skali E-RS COPD dla porównania DPL + ST vs PLC + ST w leczeniu POChP

Badanie	OI [tyg.]	DPL + ST		PLC + ST		DPL + ST vs PLC + ST	p ^b
		N	Średnia ^c [95% CI]	N	Średnia ^c [95% CI]	MD [95% CI]	
Wynik ogólny							
BOREAS	52	468	-2,7 [-3,2; -2,2]	471	-1,6 [-2,1; -1,1]	-1,1 [-1,8; -0,4]	0,001
NOTUS	52	362 ^d	-2,4 [-3,0; -1,8]	359 ^d	-1,8 [-2,4; -1,2]	-0,6 [-1,4; 0,2]	bd
Metaanaliza	52	830	-2,5 (0,2) ^{e,f}	830	-1,6 (0,2) ^{e,f}	WMD = -0,9 [-1,4; -0,4] ^g	0,0006 ^g
Duszność							
BOREAS	52	468	bd	468	bd	-0,65 [-1,02; -0,29] ^g	bd
NOTUS	52	362 ^d	bd	362 ^d	bd	bd	bd
Metaanaliza	52	830	-1,1 (0,1) ^{e,f}	830	-0,6 (0,1) ^{e,f}	WMD = -0,6 [-0,9; -0,3] ^g	<0,0001
Kaszel i płwociny							
BOREAS	52	468	bd	468	bd	-0,27 [-0,49; -0,05] ^g	bd
NOTUS	52	362 ^d	bd	362 ^d	bd	bd	bd
Metaanaliza	52	830	-0,7 (0,1) ^{e,f}	830	-0,5 (0,1) ^{e,f}	WMD = -0,2 [-0,3; 0,0]	0,0096
Objawy w klatce piersiowej							
BOREAS	52	468	bd	468	bd	-0,23 [-0,42; -0,04] ^g	bd
NOTUS	52	362 ^d	bd	362 ^d	bd	bd	bd
Metaanaliza	52	830	-0,7 (0,1) ^{e,f}	830	-0,5 (0,1) ^{e,f}	WMD = -0,1 [-0,3; 0,0]	0,0856

E-RS COPD - skala oceny nasilenia objawów POChP (ang. *Evaluating Respiratory Symptoms of COPD*); OI – okres interwencji

a) Wynik ujemny oznacza zmniejszenie nasilenia objawów POChP względem wartości wyjściowej.

b) Wartość p raportowana przez autorów badania.

c) Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least square mean*).

d) Dane pochodzą wyłącznie od pacjentów, którzy w 52. tygodniu pozostawali w badaniu.

e) Średnia (SE).

f) Dane pochodzą z publikacji Bhatt 2025b.

g) Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Papi 2024a

Tabela 15.

Odsetek pacjentów z poprawą wyniku w skali E-RS COPD dla porównania DPL + ST vs PLC + ST w leczeniu POChP^a

Badanie	DPL + ST	PLC + ST	DPL + ST vs PLC + ST		p ^b
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	
Poprawa wyniku ogólnego o ≥2 punkty ^c względem wartości wyjściowej					
BOREAS	bd	bd	bd	bd	bd
NOTUS	bd	bd	bd	bd	bd
Metaanaliza	319/830 (38%)	244/830 (31%)	1,4 [1,2; 1,8] ^e	13 [9; 31]	0,0007
Poprawa wyniku w domenie duszności o ≥1 punkt ^c względem wartości wyjściowej					
BOREAS	bd	bd	bd	bd	bd

Badanie	DPL + ST	PLC + ST	DPL + ST vs PLC + ST		p ^b
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	
NOTUS	bd	bd	bd	bd	bd
Metaanaliza	2908/30 (35%) ^a	284/830 (29%) ^a	1,3 [1,1; 1,6] ^a	17 [10; 65]	0,0149
Poprawa wyniku w zakresie kaszlu i płwociny o $\geq 0,7^a$ punktu względem wartości wyjściowej					
BOREAS	bd	bd	bd	bd	bd
NOTUS	bd	bd	bd	bd	bd
Metaanaliza	293/830 (35%) ^c	248/830 (30%) ^c	1,3 [1,0; 1,6] ^c	19 [11; 109]	0,0004
Poprawa wyniku w zakresie objawów w klatce piersiowej o $\geq 0,7$ punktu ^c względem wartości wyjściowej					
BOREAS	bd	bd	bd	bd	bd
NOTUS	bd	bd	bd	bd	bd
Metaanaliza	279/830 (34%) ^c	239/830 (29%) ^c	1,3 [1,0; 1,5] ^c	15 [9; 46]	0,0409

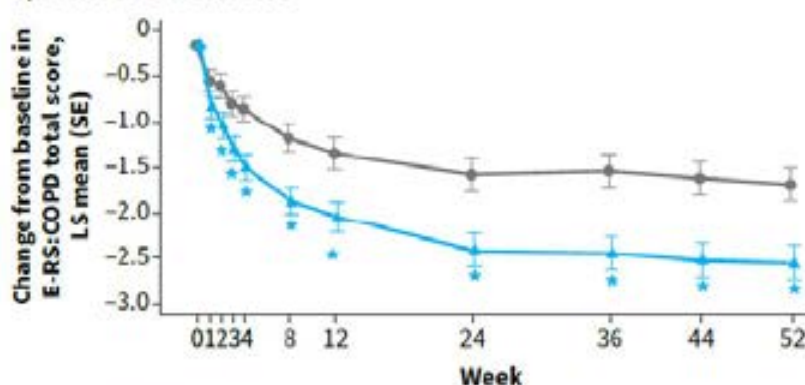
a) Dane pochodzą z publikacji Bhatt 2025b.

b) Wartość p raportowana przez autorów badania.

c) Różnica klinicznie istotna.

Wykres 5.

Zmiana ogólnego* wyniku w skali E-RS COPD dla porównania DPL + ST vs PLC + ST w leczeniu POChP – metaanaliza badań BOREAS i NOTUS

A) E-RS:COPD total score**No. of patients**

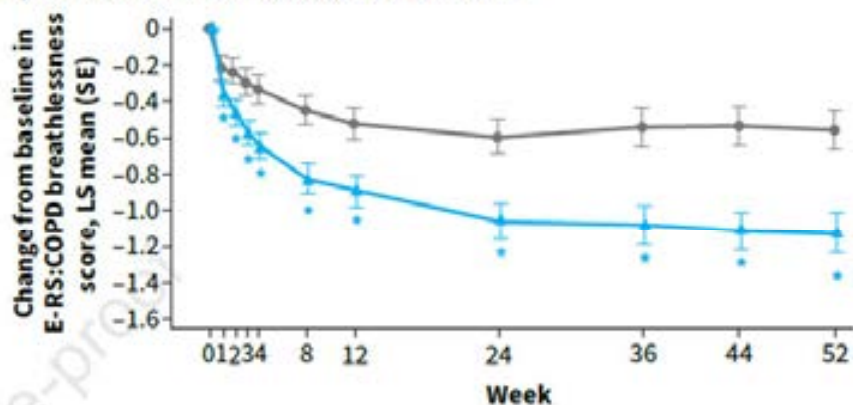
Placebo	822	801	789	776	753	732	720	664
Dupilumab 300 mg q2w	817	791	777	767	756	727	717	664

a) Wynik ujemny oznacza zmniejszenie nasilenia objawów POChP względem wartości wyjściowej. Niebieska krzywa – DPL. Szara krzywa – PLC.
Źródło grafiki: publikacja Bhatt 2025b.

Wykres 6.

Zmiana^a wyniku w domenie nasilenia duszności w skali E-RS COPD dla porównania DPL + ST vs PLC + ST w leczeniu POChP - metaanaliza badań BOREAS i NOTUS

B) E-RS:COPD breathlessness domain score



No. of patients

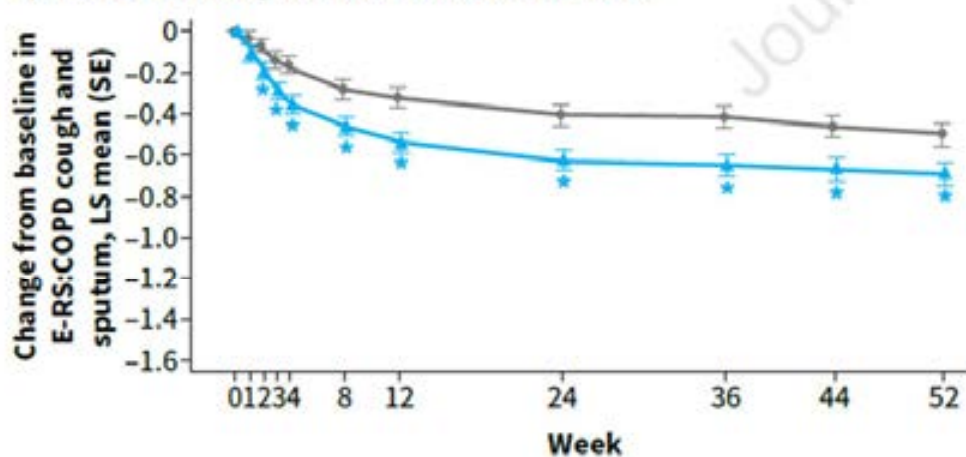
Placebo	822	801	789	776	753	732	720	664
Dupilumab 300 mg q2w	817	791	777	767	756	727	717	664

a) Wynik ujemny oznacza zmniejszenie nasilenia objawów POChP względem wartości wyjściowej. Niebieska krzywa – DPL. Szara krzywa – PLC.
Źródło grafiki: publikacja Bhatt 2025b.

Wykres 7.

Zmiana^a wyniku w domenie nasilenia kaszlu i płwocin skali E-RS COPD dla porównania DPL + ST vs PLC + ST w leczeniu POChP - metaanaliza badań BOREAS i NOTUS

C) E-RS:COPD cough and sputum domain score



No. of patients

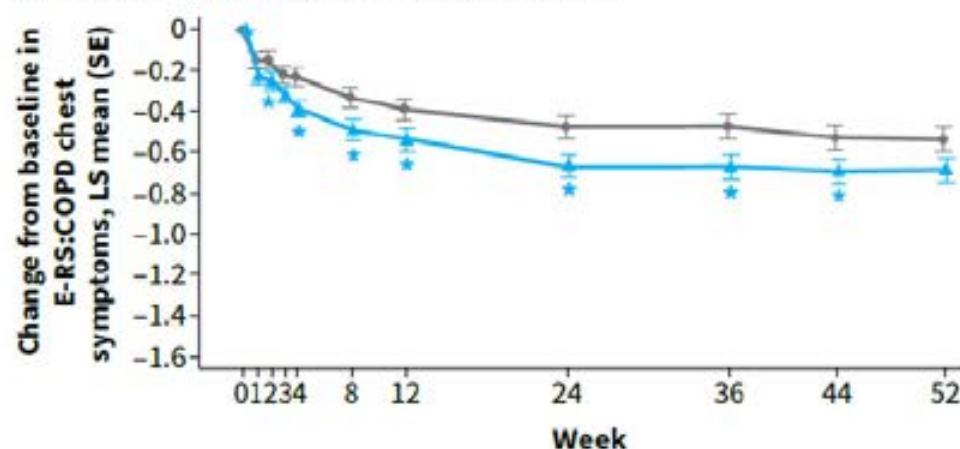
Placebo	822	801	789	776	753	732	720	664
Dupilumab 300 mg q2w	817	791	777	767	756	727	717	664

a) Wynik ujemny oznacza zmniejszenie nasilenia objawów POChP względem wartości wyjściowej. Niebieska krzywa – DPL. Szara krzywa – PLC.
Źródło grafiki: publikacja Bhatt 2025b.

Wykres 8.

Zmiana^a wyniku w domenie nasilenia objawów w klatce piersiowej skali E-RS COPD dla porównania DPL + ST vs PLC + ST w leczeniu POChP - metaanaliza badań BOREAS i NOTUS

D) E-RS:COPD chest symptoms domain score



No. of patients

Placebo	822	801	789	776	753	732	720	664
Dupilumab 300 mg q2w	817	791	777	767	756	727	717	664

a) Wynik ujemny oznacza zmniejszenie nasilenia objawów POChP względem wartości wyjściowej. Niebieska krzywa – DPL. Szara krzywa – PLC.
Źródło grafiki: publikacja Bhatt 2025b.

5.1.3. Czynność płuc

Skumulowane wyniki badań BOREAS i NOTUS wykazały, że stosowanie DPL + ST w porównaniu z PLC + ST wiąże się ze statystycznie istotną poprawą parametrów spirometrycznych, w tym FEV1 przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela (Tabela 16, Wykres 9, Wykres 10), FEV1 po podaniu leku rozkurczającego oskrzela (Tabela 17, Wykres 11), wskaźnika FEV1/FVC (Tabela 18, Wykres 12), a także parametru FVC przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela (Tabela 19).

Tabela 16.

Zmiana w wartości FEV1 przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela dla porównania DPL + ST vs PLC + ST

Badanie	OI [tyg.]	DPL + ST		PLC + ST		DPL + ST vs PLC + ST	p/TH ^c
		N	Średnia ^a [95% CI]	N	Średnia ^a [95% CI]	MD [95% CI]	
BOREAS	52	468	0,153 [0,116; 0,189]	471	0,070 [0,033; 0,107]	0,083 [0,038; 0,128]	<0,001
NOTUS	52	362 ^b	0,115 [0,075; 0,156]	359 ^b	0,054 [0,014; 0,093]	0,062 [0,011; 0,113]	0,02
Metaanaliza	52	830	0,133 [bd] ^a	830	0,073 [bd] ^a	WMD = 0,07 [0,04; 0,11] ^a	<0,0001
BOREAS	12	468	0,160 [0,126; 0,195]	471	0,077 [0,042; 0,112]	0,083 [0,053; 0,112]	<0,0001
NOTUS	12	470	0,139 [0,105; 0,173]	465	0,057 [0,023; 0,091]	0,082 [0,040; 0,124]	<0,001
Metaanaliza	12	938	0,147 [bd] ^a	936	0,064 [bd] ^a	WMD = 0,08 [0,05; 0,11] ^a	<0,001

OI – okres interwencji

^aWartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

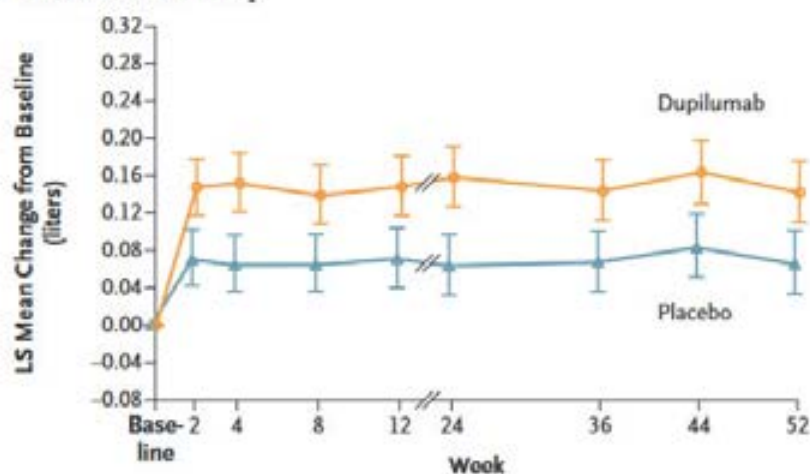
a) Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least square mean*).

b) Dane pochodzą wyłącznie od pacjentów, którzy w 52. tygodniu pozostawali w badaniu.

c) Dane pochodzą z raportu EMA EPAR [27].

Wykres 9

Zmiana wartości FEV₁ przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela dla porównania DPL + ST vs PLC +ST w leczeniu POChP – badanie BOREAS

B Prebronchodilator FEV₁

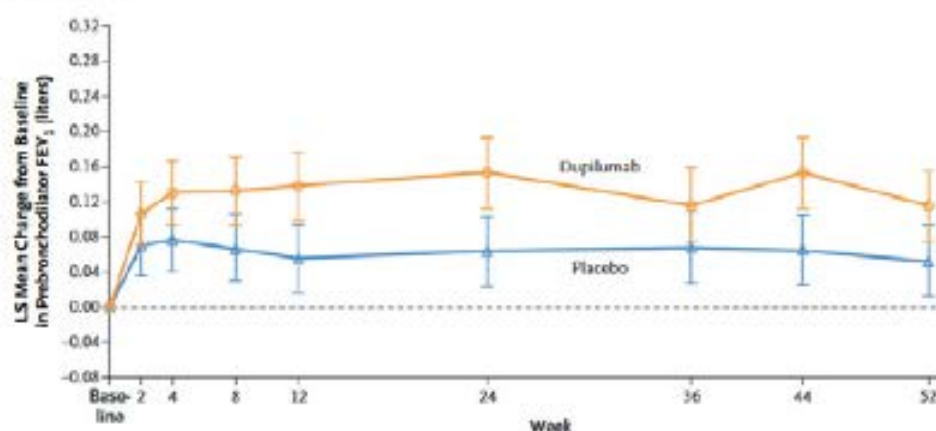
No. of Patients with Data

Placebo	471	455	459	439	439	435	415	404	420
Dupilumab	467	457	454	446	449	443	415	410	426

Źródło grafiki: publikacja Bhatt 2023 [8].

Wykres 10

Zmiana wartości FEV₁ przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela dla porównania DPL + ST vs PLC +ST w leczeniu POChP – badanie NOTUS



No. of Patients with Data

Dupilumab	361	353	352	347	348	341	335	327	332
Placebo	359	344	351	343	342	342	334	326	324

Źródło grafiki: publikacja Bhatt 2024 [23].

Tabela 17.

Zmiana wartości FEV₁ w stosunku do stanu wyjściowego po podaniu leku rozkurczającego oskrzela dla porównania DPL + ST vs PLC + ST – badanie BOREAS

OI [tyg.]	DPL + ST		PLC + ST		DPL + ST vs PLC + ST	p*
	N	Średnia* [95% CI]	N	Średnia* [95% CI]	MD [95% CI]	
52	468	0,138 [0,101; 0,174]	471	0,058 [0,021; 0,096]	0,079 [0,034; 0,124]	0,001
12		0,156 [0,121; 0,192]		0,084 [0,048; 0,120]	0,072 [0,030; 0,115]	0,001

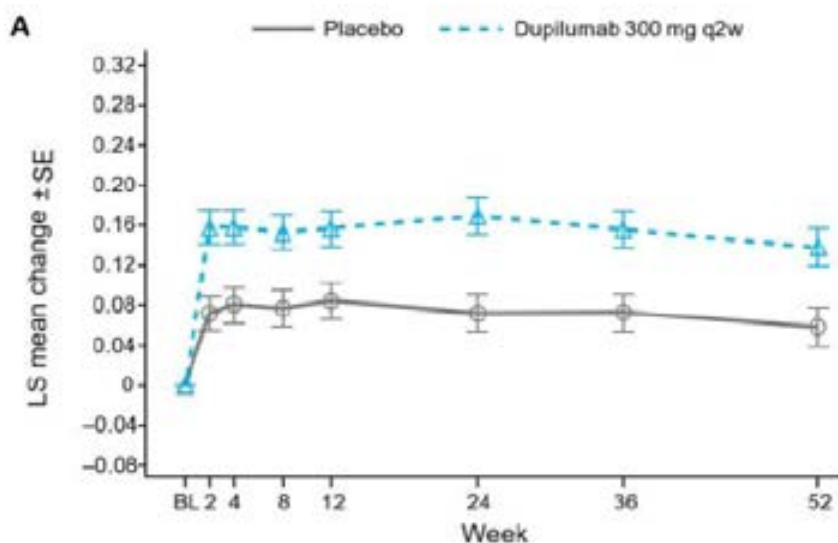
LS – metoda najmniejszych kwadratów

*wartość p raportowana przez autorów badania,

a) Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least square mean*).

Wykres 11.

Zmiana wartości FEV1 w stosunku do stanu wyjściowego po podaniu leku rozkurczającego oskrzela dla porównania DPL + ST vs PLC + ST w leczeniu POChP – badanie BOREAS



Źródło grafiki: publikacja Hanania 2024 [18]. Wykres przedstawia średnie LSM (SE).

Tabela 18.

Zmiana stosunku FEV1/FVC po podaniu leku rozkurczającego oskrzela dla porównania DPL + ST vs PLC + ST – badanie BOREAS

Badanie	OI [tyg]	DPL + ST		PLC + ST		DPL + ST vs PLC + ST	p/TH*
		N	Średnia* [95% CI]	N	Średnia* [95% CI]	MD [95% CI]	
BOREAS	52	468	0,033 [0,025; 0,041]	471	0,023 [0,016; 0,031]	0,01 [0,000; 0,019];	0,055
NOTUS	52	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Metaanaliza	52	bd	bd	bd	bd	bd	bd
BOREAS	12	468	0,037 [0,030; 0,044]	471	0,023 [0,015; 0,030]	0,014 [0,01; 0,02]	0,002
NOTUS	12	470	0,030 [bd; bd] ^b	465	0,013 [bd; bd] ^b	0,02 [0,01; 0,03] ^b	bd
Metaanaliza	12	938	bd	935	bd	WMD = 0,02 [0,01; 0,02]	0,68

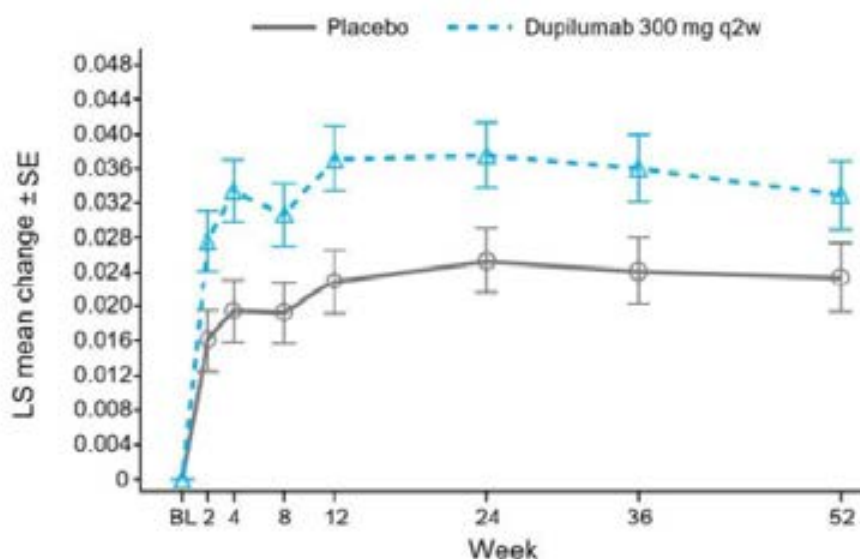
*Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

a) Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least square mean*);

b) Dane pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Dupixent [22].

Wykres 12.

Zmiana stosunku FEV1/FVC po podaniu leku rozkurczającego oskrzela dla porównania DPL + ST vs PLC + ST – badanie BOREAS



Źródło grafiki: publikacja Hanania 2024 [16]. Wykres przedstawia średnie LSM (SE).

Tabela 19.

Zmiana FVC przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela dla porównania DPL + ST vs PLC + ST*

Badanie	OI [tyg.]	DPL + ST		PLC + ST		DPL + ST vs PLC + ST	p*
		N	Średnia ^b (SE)	N	Średnia ^b (SE)	MD [95% CI]	
BOREAS		468	0,098 (0,022)	471	0,029 (0,022)	0,069 [0,016; 0,121]	0,0103
NOTUS	12	470	0,083 (0,024)	465	0,018 (0,024)	0,066 [0,005; 0,126]	0,0327
Metaanaliza		938	x	936	x	WMD = 0,07 [0,03; 0,11]	0,94

SE – błąd standardowy (ang. *Standard error*)

*Wartość p raportowana przez autorów, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

a) Dane pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Dupixent [22].

b) Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least square mean*).

5.1.4. Zaprzestanie udziału w badaniu i zaprzestanie leczenia

W metaanalizie badań BOREAS i NOTUS nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem ryzyka zaprzestania udziału w badaniu. Odsetek pacjentów zaprzestających terapii był niski – w grupie DPL + ST wyniósł 9%, a w przypadku pacjentów stosujących PLC + ST wyniósł 10%. Bardzo rzadko przyczyną zaprzestania terapii było wystąpienie AE (w obu grupach po 3% pacjentów, Tabela 20).

Tabela 20.

Zaprzestanie udziału w badaniu i zaprzestanie leczenia dla porównania DPL + ST vs PLC + ST

Badanie	DPL + ST	PLC + ST	DPL + ST vs PLC + ST		p/TH*
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	
Zaprzestanie udziału w badaniu ogółem ^a					
BOREAS	23/468 (5%)	31/471 (7%)	0,73 [0,42; 1,28]	-0,02 [-0,05; 0,01]	bd

Badanie	DPL + ST	PLC + ST	DPL + ST vs PLC + ST		p/TH*
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	
NOTUS	35/470 (7%)	35/465 (7%)	0,99 [0,61; 1,61]	-0,001 [-0,03; 0,03]	bd
Metaanaliza	58/938 (7%)	66/935 (8%)	0,87 [0,60; 1,25]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,43
Zaprzestanie udziału w badaniu z powodu AE ^a					
BOREAS	5/468 (1%)	8/471 (2%)	0,63 [0,20; 1,92]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd
NOTUS	6/470 (1%)	12/465 (3%)	0,49 [0,18; 1,31]	-0,01 [-0,03; 0,005]	bd
Metaanaliza	11/938 (1%)	20/935 (2%)	0,54 [0,26; 1,14]	-0,01 [-0,02; 0,002]	0,57
Zaprzestanie terapii ogółem ^b					
BOREAS	42/468 (9%) ^c	54/471 (12%) ^c	0,76 [0,50; 1,16]	-0,02 [-0,06; 0,01]	bd
NOTUS	45/470 (10%) ^c	39/465 (8%) ^c	1,16 [0,74; 1,81]	0,01 [-0,02; 0,05]	bd
Metaanaliza	87/939 (9%)	93/935 (10%)	0,93 [0,68; 1,26]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,18
Zaprzestanie terapii z powodu AE					
BOREAS	14/468 (3%)	15/471 (3%)	0,94 [0,45; 1,96]	-0,002 [-0,02; 0,02]	bd
NOTUS	17/470 (4%)	14/465 (3%)	1,21 [0,59; 2,48]	0,01 [-0,02; 0,03]	bd
Metaanaliza	31/939 (3%)	29/935 (3%)	1,07 [0,64; 1,79]	0,002 [-0,01; 0,02]	0,63

a) Okres obserwacji wynosił 64 tygodnie.

b) Okres leczenia wynosił 52 tygodnie.

c) Dane pochodzą z raportu EMA [27].

5.1.5. Zdarzenia niepożądane

Zgodnie z oceną EMA, DPL jest lekiem, którego profil bezpieczeństwa został już dobrze poznany w innych wskazaniach niż POChP, m.in. w atopowym zapaleniu skóry czy w astmie. Należy podkreślić, że w badaniach BOREAS i NOTUS profil bezpieczeństwa DPL był porównywany bezpośrednio z PLC, a więc z brakiem aktywnego leczenia dodanego do standardowej terapii w POChP.

Metaanaliza wyników badań BOREAS i NOTUS wskazuje na **brak istotnych statystycznie różnic** pomiędzy DPL + ST a PLC + ST pod względem ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń prowadzących do zgonu. Podobnie ryzyko wystąpienia zdarzeń specjalnego zainteresowania, zdarzeń prowadzących do zaprzestania leczenia oraz zdarzeń uznanych za związane z leczeniem nie różniło się istotnie pomiędzy porównywanymi grupami (Tabela 21).

Metaanaliza obu badań dotycząca najczęściej raportowanych AE szczegółowych ($\geq 5\%$ w obydwu grupach) oraz szczegółowych zdarzeń specjalnego zainteresowania także nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy DPL + ST i PLC + ST. Dostępne jedynie w badaniu NOTUS wyniki wykazały znamienne statystycznie różnicę wskazującą na wyższą liczbę przeciwciał przeciwciałekowych w grupie DPL + ST w porównaniu z grupą PLC + ST, niemniej należy zaznaczyć, że w przypadku stosowania przeciwciała monoklonalnych jakim jest DPL pojawianie się tego przeciwciała jest typowe, a samo zdarzenie dotyczyło jedynie 3% pacjentów (Tabela 22, Tabela 23).

Nie wykazano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami pod względem niemal wszystkich wybranych zdarzeń niepożądanych⁴. W grupie DPL + ST w porównaniu z grupą PLC + ST obserwowano istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia reakcji związanej z wstrzyknięciem. Niemniej jednak, reakcje tego typu raportowano stosunkowo rzadko, tj. u 2% pacjentów z grupy DPL + ST (Tabela 25).

Obserwowano także brak znamiennych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami względem zdarzeń niepożądanych zaklasyfikowanych do poszczególnych układów i narządów (Tabela 26).

Tabela 21.
Zdarzenia niepożądane (AE) dla porównania DPL + ST vs PLC + ST^a

Badanie	DPL + ST	PLC + ST	DPL + ST vs PLC + ST		p/TH*
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
AE niezależnie od stopnia					
BOREAS	363/469 (77%)	357/470 (76%)	1,08 [0,80; 1,47]	0,01 [-0,04; 0,07]	bd
NOTUS	313/469 (67%)	306/464 (66%)	1,04 [0,79; 1,36]	0,01 [-0,05; 0,07]	bd
Metaanaliza	676/938 (72%)	663/934 (71%)	1,06 [0,86; 1,29]	0,01 [-0,03; 0,05]	0,83
SAE niezależnie od stopnia					
BOREAS	64/469 (14%)	73/470 (16%)	0,86 [0,60; 1,24]	-0,02 [-0,06; 0,03]	bd
NOTUS	61/469 (13%)	74/464 (16%)	0,79 [0,55; 1,14]	-0,03 [-0,07; 0,02]	bd
Metaanaliza	125/938 (13%)	147/934 (16%)	0,82 [0,64; 1,07]	-0,02 [-0,06; 0,01]	0,74
AE specjalnego zainteresowania (AESI)					
BOREAS	40/469 (9%)	43/470 (9%)	0,93 [0,59; 1,45]	-0,01 [-0,04; 0,03]	bd
NOTUS	39/469 (8%)	33/464 (7%)	1,18 [0,73; 1,92]	0,01 [-0,02; 0,05]	bd
Metaanaliza	79/938 (8%)	76/934 (8%)	1,04 [0,75; 1,44]	0,003 [-0,02; 0,03]	0,46
AE prowadzące do zgonu					
BOREAS	7/469 (1%)	8/470 (2%)	0,88 [0,31; 2,43]	-0,002 [-0,02; 0,01]	bd
NOTUS	12/469 (3%)	7/464 (2%)	1,71 [0,67; 4,39]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Metaanaliza	19/938 (2%)	15/934 (2%)	1,27 [0,64; 2,51]	0,004 [-0,01; 0,02]	0,34
AE prowadzące do trwałego zaprzestania stosowania DPL lub PLC					
BOREAS	14/469 (3%)	16/470 (3%)	0,87 [0,42; 1,81]	-0,004 [-0,03; 0,02]	bd
NOTUS	18/469 (4%)	12/464 (3%)	1,50 [0,72; 3,16]	0,01 [-0,01; 0,04]	bd
Metaanaliza	32/938 (3%)	28/934 (3%)	1,14 [0,68; 1,91]	0,004 [-0,01; 0,02]	0,31
AE uznane za związane z leczeniem ^b					
BOREAS	35/469 (7%)	18/470 (4%)	2,03 [1,13; 3,63]	NNH = 27 [16; 145]	bd
NOTUS	15/469 (3%)	18/464 (4%)	0,82 [0,41; 1,64]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Metaanaliza	50/938 (5%)	36/934 (4%)	1,39 [0,89; 2,18]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,051

^{*}Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

a) Okres obserwacji wynosił 64 tygodnie.

b) Dane pochodzą z raportu EMA [27].

⁴ Kategoria Wybranych zdarzeń niepożądanych została zaprezentowana w raporcie EMA

Tabela 22.

Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia nasilenia, występujące u $\geq 5\%$ pacjentów z każdej z grup dla porównania DPL + ST vs PLC + ST

Badanie	DPL + ST	PLC + ST	DPL + ST vs PLC + ST		p/TH*
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
Zapalenie nosogardła					
BOREAS	44/469 (9%)	45/470 (10%)	0,98 [0,63; 1,51]	-0,002 [-0,04; 0,04]	bd
NOTUS	29/469 (6%)	24/464 (5%)	1,21 [0,69; 2,11]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd
Metaanaliza	73/938 (8%)	69/934 (7%)	1,06 [0,75; 1,49]	0,004 [-0,02; 0,03]	0,56
Ból głowy					
BOREAS	38/469 (8%)	32/470 (7%)	1,21 [0,74; 1,97]	0,01 [-0,02; 0,05]	bd
NOTUS	35/469 (7%)	30/464 (6%)	1,17 [0,70; 1,93]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd
Metaanaliza	73/938 (8%)	62/934 (7%)	1,19 [0,84; 1,69]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,92
Zakażenia górnych dróg oddechowych					
BOREAS	37/469 (8%)	46/470 (10%)	0,79 [0,50; 1,24]	-0,02 [-0,06; 0,02]	bd
NOTUS	bd	bd	bd	bd	bd
Metaanaliza	x	x	x	x	x
POCHP**					
BOREAS	27/469 (6%)	28/470 (6%)	0,96 [0,56; 1,66]	-0,002 [-0,03; 0,03]	bd
NOTUS	23/469 (5%)	36/464 (8%)	0,61 [0,36; 1,05]	-0,03 [-0,06; 0,003]	bd
Metaanaliza	50/938 (5%)	64/934 (7%)	0,77 [0,52; 1,12]	-0,02 [-0,04; 0,01]	0,25
Biegunka					
BOREAS	25/469 (5%)	17/470 (4%)	1,50 [0,80; 2,82]	0,02 [-0,01; 0,04]	bd
NOTUS	bd	bd	bd	bd	bd
Metaanaliza	x	x	x	x	x
Ból pleców					
BOREAS	24/469 (5%)	16/470 (3%)	1,53 [0,80; 2,92]	0,02 [-0,01; 0,04]	bd
NOTUS	bd	bd	bd	bd	bd
Metaanaliza	x	x	x	x	x
Zakażenie COVID-19					
BOREAS	19/469 (4%)	27/470 (6%)	0,69 [0,38; 1,26]	-0,02 [-0,04; 0,01]	bd
NOTUS	44/469 (9%)	38/464 (8%)	1,16 [0,74; 1,83]	0,01 [-0,02; 0,05]	bd
Metaanaliza	63/938 (7%)	65/934 (7%)	0,96 [0,67; 1,38]	-0,003 [-0,03; 0,02]	0,18
Nadciśnienie					
BOREAS	17/469 (4%)	28/470 (6%)	0,59 [0,32; 1,10]	-0,02 [-0,05; 0,004]	bd
NOTUS	bd	bd	bd	bd	bd
Metaanaliza	x	x	x	x	x
Utrzymujące się przeciwciała przeciwłukowe					
BOREAS	bd	bd	bd	bd	bd
NOTUS	14/469 (3%)	3/464 (<1%)	4,73 [1,35; 16,56]	NNH = 42 [24; 157]	bd
Metaanaliza	x	x	x	x	x

*Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

**Zaostrzenia traktowane jako AE.

Okres obserwacji wynosił 64 tygodnie.

Tabela 23.
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI) dla porównania DPL + ST vs PLC + ST^a

Badanie	DPL + ST	PLC + ST	DPL + ST vs PLC + ST		P
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	
Reakcje nadwrażliwości układowej					
BOREAS	2/469 (<1%)	2/470 (<1%)	1,00 [0,14; 7,14]	0,00001 [-0,01; 0,01]	bd
NOTUS	1/469 (<1%)	2/464 (<1%)	0,49 [0,04; 5,46]	-0,002 [-0,01; 0,01]	bd
Metaanaliza	3/938 (<1%)	4/934 (<1%)	0,75 [0,17; 3,34]	-0,001 [-0,01; 0,004]	0,65
Reakcje anafilaktyczne					
BOREAS	0/469 (0%)	1/470 (<1%)	0,33 [0,01; 8,20]	-0,002 [-0,01; 0,004]	bd
NOTUS	0/469 (0%)	1/464 (<1%)	0,33 [0,01; 8,10]	-0,002 [-0,01; 0,004]	bd
Metaanaliza	0/938 (0%)	2/934 (<1%)	0,33 [0,03; 3,19]	-0,002 [-0,01; 0,002]	1,00
Ciężkie reakcje w miejscu podania					
BOREAS	1/469 (<1%)	0/470 (0%)	3,01 [0,12; 74,15]	0,002 [-0,004; 0,01]	bd
NOTUS	0/469 (0%)	0/464 (0%)	0,99 [0,02; 49,96]	0,000 [-0,004; 0,004]	bd
Metaanaliza	1/938 (<1%)	0/934 (0%)	2,00 [0,18; 22,03]	0,001 [-0,003; 0,004]	0,56
Zakażenia					
BOREAS	37/469 (8%)	39/470 (8%)	0,95 [0,59; 1,51]	-0,004 [-0,04; 0,03]	bd
NOTUS	38/469 (8%)	31/464 (7%)	1,23 [0,75; 2,02]	0,01 [-0,02; 0,05]	bd
Metaanaliza	75/938 (8%)	70/934 (7%)	1,07 [0,76; 1,51]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,45
Ciężkie zakażenia					
BOREAS	19/469 (4%)	26/470 (6%)	0,72 [0,39; 1,32]	-0,01 [-0,04; 0,01]	bd
NOTUS	27/469 (6%)	19/464 (4%)	1,43 [0,78; 2,61]	0,02 [-0,01; 0,04]	bd
Metaanaliza	46/938 (5%)	45/934 (5%)	1,02 [0,67; 1,55]	0,001 [-0,02; 0,02]	0,12
Zakażenia pasożytnicze					
BOREAS	0/469 (0%)	0/470 (0%)	1,00 [0,02; 50,61]	0,00 [-0,004; 0,004]	bd
NOTUS	1/469 (<1%)	0/464 (0%)	2,97 [0,12; 73,20]	0,002 [-0,004; 0,01]	bd
Metaanaliza	1/938 (<1%)	0/934 (0%)	1,99 [0,18; 22,01]	0,001 [-0,003; 0,005]	0,67
Zakażenia wymagające pozajelitowego leczenia przeciwbakteryjnego					
BOREAS	29/469 (6%)	30/470 (6%)	0,97 [0,57; 1,64]	-0,002 [-0,03; 0,03]	bd
NOTUS	24/469 (5%)	24/464 (5%)	0,99 [0,55; 1,77]	-0,001 [-0,03; 0,03]	bd
Metaanaliza	53/938 (6%)	54/934 (6%)	0,98 [0,66; 1,44]	-0,001 [-0,02; 0,02]	0,96
Zakażenia wymagające doustnego leczenia przeciwbakteryjnego, dłuższego niż 2 tyg.					
BOREAS	6/469 (1%)	11/470 (2%)	0,54 [0,20; 1,47]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
NOTUS	12/469 (3%)	8/464 (2%)	1,50 [0,61; 3,70]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Metaanaliza	18/938 (2%)	19/934 (2%)	0,94 [0,49; 1,81]	-0,001 [-0,01; 0,01]	0,14
Zakażenia oportunistyczne					
BOREAS	4/469 (1%)	2/470 (<1%)	2,01 [0,37; 11,04]	0,004 [-0,01; 0,01]	bd
NOTUS	2/469 (<1%)	0/464 (0%)	4,97 [0,24; 103,76]	0,004 [-0,003; 0,01]	bd
Metaanaliza	6/938 (1%)	2/934 (<1%)	2,61 [0,60; 11,26]	0,004 [-0,002; 0,01]	0,61
Cięża uczestniczki badania lub cięża partnerki uczestnika badania płci męskiej					
BOREAS	0/469 (0%)	0/470 (0%)	1,00 [0,02; 50,61]	0,00 [-0,004; 0,004]	bd
NOTUS	0/469 (0%)	0/464 (0%)	0,99 [0,02; 49,96]	0,000 [-0,004; 0,004]	bd
Metaanaliza	0/938 (0%)	0/934 (0%)	1,00 [0,06; 15,94]	0,000 [-0,003; 0,003]	1,00
Objawy przedawkowania badanego leku					
BOREAS	0/469 (0%)	0/470 (0%)	1,00 [0,02; 50,61]	0,00 [-0,004; 0,004]	bd

Badanie	DPL + ST	PLC + ST	DPL + ST vs PLC + ST		p
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	
NOTUS	0/469 (0%)	0/464 (0%)	0,99 [0,02; 49,96]	0,000 [-0,004; 0,004]	bd
Metaanaliza	0/938 (0%)	0/934 (0%)	1,00 [0,06; 15,94]	0,000 [-0,003; 0,003]	1,00
Objawy przedawkowania innego leku niż badany					
BOREAS	0/469 (0%)	0/470 (0%)	1,00 [0,02; 50,61]	0,00 [-0,004; 0,004]	bd
NOTUS	0/469 (0%)	0/464 (0%)	0,99 [0,02; 49,96]	0,000 [-0,004; 0,004]	bd
Metaanaliza	0/938 (0%)	0/934 (0%)	1,00 [0,06; 15,94]	0,000 [-0,003; 0,003]	1,00
Eozynofilia z objawami klinicznymi					
BOREAS	0/469 (0%)	0/470 (0%)	1,00 [0,02; 50,61]	0,00 [-0,004; 0,004]	bd
NOTUS	0/469 (0%)	0/464 (0%)	0,99 [0,02; 49,96]	0,000 [-0,004; 0,004]	bd
Metaanaliza	0/938 (0%)	0/934 (0%)	1,00 [0,06; 15,94]	0,000 [-0,003; 0,003]	1,00
Ciężkie zapalenie spojówek					
BOREAS	0/469 (0%)	0/470 (0%)	1,00 [0,02; 50,61]	0,00 [-0,004; 0,004]	bd
NOTUS	1/469 (<1%)	0/464 (0%)	2,97 [0,12; 73,20]	0,002 [-0,004; 0,01]	bd
Metaanaliza	1/938 (<1%)	0/934 (0%)	1,92 [0,16; 23,00]	0,001 [-0,003; 0,004]	0,67
Ciężkie zapalenie powiek					
BOREAS	0/469 (0%)	0/470 (0%)	1,00 [0,02; 50,61]	0,00 [-0,004; 0,004]	bd
NOTUS	0/469 (0%)	0/464 (0%)	0,99 [0,02; 49,96]	0,000 [-0,004; 0,004]	bd
Metaanaliza	0/938 (0%)	0/934 (0%)	1,00 [0,06; 15,94]	0,000 [-0,003; 0,003]	1,00
Zapalenie rogówek					
BOREAS	0/469 (0%)	0/470 (0%)	1,00 [0,02; 50,61]	0,00 [-0,004; 0,004]	bd
NOTUS	1/469 (<1%)	0/464 (0%)	2,97 [0,12; 73,20]	0,002 [-0,004; 0,01]	bd
Metaanaliza	1/938 (<1%)	0/934 (0%)	1,92 [0,16; 23,00]	0,001 [-0,003; 0,004]	0,67
Istotny wzrost stężenia ALT					
BOREAS	0/469 (0%)	2/470 (<1%)	0,20 [0,01; 4,17]	-0,004 [-0,01; 0,003]	bd
NOTUS	0/469 (0%)	0/464 (0%)	0,99 [0,02; 49,96]	0,000 [-0,004; 0,004]	bd
Metaanaliza	0/938 (0%)	2/934 (<1%)	0,33 [0,03; 3,20]	-0,002 [-0,006; 0,002]	0,52

a) Dane pochodzą z raportu EMA [27]. Okres obserwacji wynosił 64 tygodnie.

AESI – zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (ang. *Adverse Events of Special Interest*); IMP – badany produkt leczniczy (ang. *Investigational Medicinal Product*); NIMP – inny niż badany produkt leczniczy (ang. *non-Investigational Medicinal Product*).

Tabela 24.

Inne wybrane zdarzenia niepożądane dla porównania DPL + ST vs PLC + ST*

Badanie	DPL + ST	PLC + ST	DPL + ST vs PLC + ST		p
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia					
BOREAS	14/469 (3%)	2/470 (<1%)	7,20 [1,63; 31,86]	NNH = 39 [23; 109]	bd
NOTUS	9/469 (2%)	2/464 (<1%)	4,52 [0,97; 21,03]	NNH = 67 [34 903]	bd
Metaanaliza	23/938 (2%)	4/934 (<1%)	5,75 [1,97; 16,74]	NNH = 51 [33; 114]	0,67
Nowotwory złośliwe					

Badanie	DPL + ST	PLC + ST	DPL + ST vs PLC + ST		p
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	
BOREAS	8/469 (2%)	9/470 (2%)	0,89 [0,34; 2,32]	-0,002 [-0,02; 0,01]	bd
NOTUS	5/469 (1%)	5/464 (1%)	0,99 [0,28; 3,44]	-0,0001 [-0,01; 0,01]	bd
Metaanaliza	13/938 (1%)	14/934 (1%)	0,93 [0,43; 1,98]	-0,001 [-0,01; 0,01]	0,89
Zapalenie spojówek (wąskie kryteria rozpoznania)					
BOREAS	4/469 (1%)	7/470 (1%)	0,57 [0,17; 1,96]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd
NOTUS	9/469 (2%)	2/464 (<1%)	4,52 [0,97; 21,03]	NNH = 67 [34; 903]	bd
Metaanaliza	13/938 (1%)	9/934 (1%)	1,44 [0,61; 3,39]	0,004 [-0,01; 0,01]	0,04
Zapalenie spojówek (szerokie kryteria rozpoznania)					
BOREAS	5/469 (1%)	9/470 (2%)	0,55 [0,18; 1,66]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd
NOTUS	10/469 (2%)	4/464 (1%)	2,51 [0,78; 8,05]	0,01 [-0,003; 0,03]	bd
Metaanaliza	15/938 (2%)	13/934 (1%)	1,15 [0,54; 2,43]	0,002 [-0,01; 0,01]	0,06
Zapalenie spojówek (zgłoszenia FDA)					
BOREAS	4/469 (1%)	7/470 (1%)	0,57 [0,17; 1,96]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd
NOTUS	9/469 (2%)	2/464 (<1%)	4,52 [0,97; 21,03]	NNH = 67 [34; 903]	bd
Metaanaliza	13/938 (1%)	9/934 (1%)	1,44 [0,61; 3,39]	0,004 [-0,01; 0,01]	0,04
Zakażenia wywołane przez robaki					
BOREAS	0/469 (0%)	0/470 (0%)	1,00 [0,02; 50,61]	0,00 [-0,004; 0,004]	bd
NOTUS	0/469 (0%)	0/464 (0%)	0,99 [0,02; 49,96]	0,000 [-0,004; 0,004]	bd
Metaanaliza	0/938 (0%)	0/934 (0%)	1,00 [0,06; 15,94]	0,000 [-0,003; 0,003]	1,00

a) Dane pochodzą z raportu EMA [27]. Okres obserwacji wyniósł 64 tygodnie.

AESI – zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (ang. *Adverse Events of Special Interest*); IMP – badany produkt leczniczy (ang. *Investigational Medicinal Product*); NIMP – inny niż badany produkt leczniczy (ang. *non-Investigational Medicinal Product*).

Tabela 25.

Zdarzenia niepożądane według układów i narządów dla porównania DPL + ST vs PLC + ST

Badanie	DPL + ST	PLC + ST	DPL + ST vs PLC + ST		p/TH*
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
Ogółem					
BOREAS	363/469 (77%)	357/470 (76%)	1,08 [0,80; 1,47]	0,01 [-0,04; 0,07]	x
NOTUS	313/469 (67%)	306/464 (66%)	1,04 [0,79; 1,36]	0,01 [-0,05; 0,07]	x
Metaanaliza	676/938 (72%)	663/934 (71%)	1,06 [0,86; 1,29]	0,01 [-0,03; 0,05]	0,83
Infekcje i infestacje					
BOREAS	205/469 (44%)	227/470 (48%)	0,83 [0,64; 1,07]	-0,05 [-0,11; 0,02]	x
NOTUS	197/469 (42%)	179/464 (39%)	1,15 [0,89; 1,50]	0,03 [-0,03; 0,10]	x
Metaanaliza	402/938 (43%)	406/934 (43%)	0,98 [0,71; 1,35]	-0,01 [-0,08; 0,07]	0,08
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)					
BOREAS	11/469 (2%)	12/470 (3%)	0,92 [0,40; 2,10]	-0,002 [-0,02; 0,02]	x
NOTUS	8/469 (2%)	8/464 (2%)	0,99 [0,37; 2,66]	-0,0002 [-0,02; 0,02]	x
Metaanaliza	19/938 (2%)	20/934 (2%)	0,95 [0,50; 1,78]	-0,001 [-0,01; 0,01]	0,91
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
BOREAS	17/469 (4%)	15/470 (3%)	1,14 [0,56; 2,31]	0,004 [-0,02; 0,03]	x
NOTUS	12/469 (3%)	13/464 (3%)	0,91 [0,41; 2,02]	-0,002 [-0,02; 0,02]	x
Metaanaliza	29/938 (3%)	28/934 (3%)	1,03 [0,61; 1,75]	0,001 [-0,01; 0,02]	0,68
Zaburzenia układu immunologicznego					
BOREAS	5/469 (1%)	3/470 (1%)	1,68 [0,40; 7,06]	0,004 [-0,01; 0,02]	x

Badanie	DPL + ST	PLC + ST	DPL + ST vs PLC + ST		p/TH*
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
NOTUS	1/469 (<1%)	2/464 (<1%)	0,49 [0,04; 5,46]	-0,002 [-0,01; 0,01]	x
Metaanaliza	6/938 (1%)	5/934 (1%)	1,20 [0,36; 3,94]	0,001 [-0,01; 0,01]	0,39
Zaburzenia endokrynologiczne					
BOREAS	2/469 (<1%)	4/470 (1%)	0,50 [0,09; 2,74]	-0,004 [-0,01; 0,01]	x
NOTUS	2/469 (<1%)	5/464 (1%)	0,39 [0,08; 2,04]	-0,01 [-0,02; 0,005]	x
Metaanaliza	4/938 (<1%)	9/934 (1%)	0,44 [0,14; 1,43]	-0,01 [-0,01; 0,002]	0,84
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
BOREAS	29/469 (6%)	34/470 (7%)	0,85 [0,51; 1,41]	-0,01 [-0,04; 0,02]	x
NOTUS	22/469 (5%)	30/464 (6%)	0,71 [0,40; 1,25]	-0,02 [-0,05; 0,01]	x
Metaanaliza	51/938 (5%)	64/934 (7%)	0,78 [0,53; 1,14]	-0,01 [-0,04; 0,01]	0,66
Zaburzenia psychiatryczne					
BOREAS	14/469 (3%)	22/470 (5%)	0,63 [0,32; 1,24]	-0,02 [-0,04; 0,01]	x
NOTUS	7/469 (1%)	11/464 (2%)	0,62 [0,24; 1,62]	-0,01 [-0,03; 0,01]	x
Metaanaliza	21/938 (2%)	33/934 (4%)	0,63 [0,36; 1,09]	-0,01 [-0,03; 0,002]	0,99
Zaburzenia układu nerwowego					
BOREAS	61/469 (13%)	60/470 (13%)	1,02 [0,70; 1,50]	0,002 [-0,04; 0,05]	x
NOTUS	47/469 (10%)	48/464 (10%)	0,97 [0,63; 1,48]	-0,003 [-0,04; 0,04]	x
Metaanaliza	108/938 (12%)	108/934 (12%)	1,00 [0,75; 1,32]	-0,0004 [-0,03; 0,03]	0,85
Zaburzenia oczu					
BOREAS	8/469 (2%)	9/470 (2%)	0,89 [0,34; 2,32]	-0,002 [-0,02; 0,01]	x
NOTUS	10/469 (2%)	5/464 (1%)	2,00 [0,68; 5,90]	0,01 [-0,01; 0,03]	x
Metaanaliza	18/938 (2%)	14/934 (1%)	1,29 [0,64; 2,60]	0,004 [-0,01; 0,02]	0,27
Zaburzenia słuchu i błędnika					
BOREAS	5/469 (1%)	6/470 (1%)	0,83 [0,25; 2,75]	-0,002 [-0,02; 0,01]	x
NOTUS	5/469 (1%)	5/464 (1%)	0,99 [0,28; 3,44]	-0,0001 [-0,01; 0,01]	x
Metaanaliza	10/938 (1%)	11/934 (1%)	0,90 [0,38; 2,14]	-0,001 [-0,01; 0,01]	0,85
Zaburzenia serca					
BOREAS	33/469 (7%)	40/470 (9%)	0,81 [0,50; 1,31]	-0,01 [-0,05; 0,02]	x
NOTUS	23/469 (5%)	22/464 (5%)	1,04 [0,57; 1,89]	0,002 [-0,03; 0,03]	x
Metaanaliza	56/938 (6%)	62/934 (7%)	0,89 [0,62; 1,30]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,54
Zaburzenia naczyniowe					
BOREAS	33/469 (7%)	45/470 (10%)	0,71 [0,45; 1,14]	-0,03 [-0,06; 0,01]	x
NOTUS	21/469 (4%)	28/464 (6%)	0,73 [0,41; 1,30]	-0,02 [-0,04; 0,01]	x
Metaanaliza	54/938 (6%)	73/934 (8%)	0,72 [0,50; 1,04]	-0,02 [-0,04; 0,002]	0,96
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
BOREAS	75/469 (16%)	80/470 (17%)	0,93 [0,66; 1,31]	-0,01 [-0,06; 0,04]	x
NOTUS	48/469 (10%)	53/464 (11%)	0,88 [0,58; 1,34]	-0,01 [-0,05; 0,03]	x
Metaanaliza	123/938 (13%)	133/934 (14%)	0,91 [0,70; 1,19]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,86
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe					
BOREAS	81/469 (17%)	70/470 (15%)	1,19 [0,84; 1,69]	0,02 [-0,02; 0,07]	x
NOTUS	54/469 (12%)	60/464 (13%)	0,88 [0,59; 1,30]	-0,01 [-0,06; 0,03]	x
Metaanaliza	135/938 (14%)	130/934 (14%)	1,04 [0,80; 1,35]	0,005 [-0,03; 0,04]	0,25

Badanie	DPL + ST	PLC + ST	DPL + ST vs PLC + ST		p/TH*
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					
BOREAS	10/469 (2%)	15/470 (3%)	0,66 [0,29; 1,49]	-0,01 [-0,03; 0,01]	x
NOTUS	7/469 (1%)	2/464 (<1%)	3,50 [0,72; 16,94]	0,01 [-0,002; 0,02]	x
Metaanaliza	17/938 (2%)	17/934 (2%)	1,32 [0,26; 6,65]	0,001 [-0,02; 0,02]	0,06
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
BOREAS	28/469 (6%)	25/470 (5%)	1,13 [0,65; 1,97]	0,01 [-0,02; 0,04]	x
NOTUS	18/469 (4%)	12/464 (3%)	1,50 [0,72; 3,16]	0,01 [-0,01; 0,04]	x
Metaanaliza	46/938 (5%)	37/934 (4%)	1,25 [0,80; 1,95]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,55
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
BOREAS	69/469 (15%)	62/470 (13%)	1,14 [0,78; 1,64]	0,02 [-0,03; 0,06]	x
NOTUS	57/469 (12%)	59/464 (13%)	0,95 [0,64; 1,40]	-0,01 [-0,05; 0,04]	x
Metaanaliza	126/938 (13%)	121/934 (13%)	1,04 [0,80; 1,36]	0,005 [-0,03; 0,04]	0,51
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					
BOREAS	14/469 (3%)	12/470 (3%)	1,17 [0,54; 2,57]	0,004 [-0,02; 0,03]	x
NOTUS	9/469 (2%)	16/464 (13%)	0,55 [0,24; 1,25]	-0,02 [-0,04; 0,01]	x
Metaanaliza	23/938 (2%)	28/934 (3%)	0,81 [0,47; 1,42]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,19
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi					
BOREAS	4/469 (1%)	11/470 (2%)	0,36 [0,11; 1,14]	-0,01 [-0,03; 0,001]	x
NOTUS	6/469 (1%)	3/464 (<1%)	1,99 [0,50; 8,01]	0,01 [-0,01; 0,02]	x
Metaanaliza	10/938 (1%)	14/934 (1%)	0,81 [0,15; 4,32]	-0,004 [-0,03; 0,02]	0,06
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne					
BOREAS	1/469 (<1%)	0/470 (0%)	3,01 [0,12; 74,15]	0,002 [-0,004; 0,01]	x
NOTUS	bd	bd	bd	bd	x
Metaanaliza	bd	bd	bd	bd	bd
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
BOREAS	45/469 (10%)	28/470 (6%)	1,68 [1,03; 2,74]	NNH = 27 [14; 456]	x
NOTUS	28/469 (6%)	13/464 (3%)	2,20 [1,13; 4,31]	NNH = 31 [17; 181]	x
Metaanaliza	73/938 (8%)	41/934 (4%)	1,85 [1,24; 2,74]	NNH = 29 [17; 80]	0,52
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych					
BOREAS	25/469 (5%)	31/470 (7%)	0,80 [0,46; 1,37]	-0,01 [-0,04; 0,02]	x
NOTUS	15/469 (3%)	18/464 (4%)	0,82 [0,41; 1,64]	-0,01 [-0,03; 0,02]	x
Metaanaliza	40/938 (4%)	49/934 (5%)	0,81 [0,52; 1,24]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,95
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne					
BOREAS	64/469 (14%)	77/470 (16%)	0,81 [0,56; 1,16]	-0,03 [-0,07; 0,02]	x
NOTUS	55/469 (12%)	61/464 (13%)	0,88 [0,59; 1,30]	-0,01 [-0,06; 0,03]	x
Metaanaliza	119/938 (13%)	138/934 (15%)	0,84 [0,64; 1,09]	-0,02 [-0,05; 0,01]	0,75
Zdarzenia związane z okolicznościami społecznymi					
BOREAS	1/469 (<1%)	0/470 (0%)	3,01 [0,12; 74,15]	0,002 [-0,004; 0,01]	x
NOTUS	bd	bd	bd	bd	x
Metaanaliza	bd	bd	bd	bd	bd
Zdarzenia związane z problemem z produktem					
BOREAS	0/469 (0%)	1/470 (<1%)	0,33 [0,01; 8,20]	-0,002 [-0,01; 0,004]	x
NOTUS	bd	bd	bd	bd	x

Badanie	DPL + ST	PLC + ST	DPL + ST vs PLC + ST		p/TH*
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
Metaanaliza	bd	bd	bd	bd	bd
Zabiegi chirurgiczne i medyczne					
BOREAS	bd	bd	bd	bd	x
NOTUS	0/469 (0%)	1/464 (<1%)	0,33 [0,01; 8,10]	-0,002 [-0,01; 0,004]	x
Metaanaliza	bd	bd	bd	bd	bd

*Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).
Okres obserwacji wynosił 64 tygodnie.

5.1.6. Jakość życia pacjentów

Jednym z głównych celów leczenia POChP wskazywanych przez wytyczne praktyki klinicznej jest poprawa jakości życia pacjentów. W badaniach BOREAS i NOTUS jakość życia pacjentów była oceniana za pomocą zwalidowanego kwestionariusza Szpitala Św. Jerzego (SGRQ; ang. *St George's Respiratory Questionnaire*), który uwzględnia pytania pogrupowane w 3 domenach (objawy, aktywność, wpływ na życie) oraz prezentuje wynik ogólny.

Wyniki metaanalizy badania BOREAS i badania NOTUS wykazały istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów leczonych DPL + ST względem pacjentów otrzymujących PLC + ST w 52. tyg. leczenia wyrażoną zmniejszeniem wyniku ogólnego SGRQ (Tabela 26, Wykres 13), a także wyników dla każdej z domen kwestionariusza SGRQ tj. domeny objawowej, domeny aktywności oraz domeny wpływu na życie (Wykres 14, Wykres 15, Wykres 16).

Znamienną statystycznie przewagę schematu DPL + ST nad PLC + ST odnotowano także w zakresie odsetka pacjentów z klinicznie istotną poprawą (zmiana o co najmniej 4 punkty⁵) w ogólnym wyniku SGRQ, jak również w poszczególnych domenach kwestionariusza SGRQ (Tabela 27).

Tabela 26.
Poprawa jakości życia ocenianej kwestionariuszem SGRQ dla porównania DPL + ST vs PLC + ST w leczeniu POChP

Badanie	OI [tyg.]	DPL + ST		PLC + ST		DPL + ST vs PLC + ST	p ^b
		N	Średnia ^a [95% CI]	N	Średnia ^a [95% CI]	MD [95% CI]	
Zmiana wyniku ogólnego SGRQ [pkt]							
BOREAS	52	468	-9,7 [-11,3; -8,1]	471	-6,4 [-8,0; -4,8]	-3,4 [-5,5; -1,3]	0,002
NOTUS	52	362 ^c	-9,8 [-11,6; -8,0]	359 ^c	-6,4 [-8,3; -4,6]	-3,4 [-5,8; -0,9]	bd
Metaanaliza ^d	52	830	-10,0 (0,6) ^e	830	-6,6 (0,6) ^e	-3,4 [-5,0; -1,8]	<0,0001
Zmiana wyniku SGRQ w domenie objawów							
BOREAS	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
NOTUS	52	362 ^e	-12,7 [1,1]	359 ^e	-9,4 [1,1]	-3,4 [-6,4; -0,4]	bd
Metaanaliza ^d	52	830	-13,5 (0,8) ^e	830	-10,0 (0,8) ^e	-3,5 [-5,5; -1,5]	0,0006
Zmiana wyniku SGRQ w domenie aktywności							
BOREAS	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

⁵ Zgodnie z publikacją Bhatt 2025b klinicznie istotna różnica względem wartości wyjściowej.

Badanie	OI [tyg.]	DPL + ST		PLC + ST		DPL + ST vs PLC + ST	p ^b
		N	Średnia*[95% CI]	N	Średnia*[95% CI]		
NOTUS	52	362 ^c	-8,8 [1,1]	359 ^c	-5,6 [1,1]	-3,2 [-6,1; -0,4]	bd
Metaanaliza ^d	52	830	-10,0 (0,8) ^e	830	-5,9 (0,8) ^e	-4,0 [-5,9; -2,1]	<0,0001
Zmiana wyniku SGRQ w zakresie wpływu na życie							
BOREAS	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
NOTUS	52	362 ^c	-9,5 [1,0]	359 ^c	-6,2 [1,1]	-3,3 [-6,0; -0,52]	bd
Metaanaliza ^d	52	830	-9,0 (0,7) ^e	x	-6,2 (0,7) ^e	-2,9 [-4,6; -1,1]	0,0012

OI – okres interwencji

a) Średnia najmniejszych kwadratów (ang. *Least square mean*);

b) Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH);

c) Dane pochodzą wyłącznie od pacjentów, którzy w 52 tygodniu pozostawali w badaniu;

d) Wyniki metaanalizy pochodzą z publikacji Bhatt 2025b;

e) Średnia (SE).

Tabela 27.

Odsetek pacjentów uzyskujących klinicznie istotną poprawę jakości życia w skali SGRQ względem wartości wyjściowej dla porównania DPL + ST vs PLC + ST

Badanie	DPL + ST	PLC + ST	DPL + ST vs PLC + ST		p ^a
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	
Poprawa wyniku ogólnego o ≥4 punkty względem wartości wyjściowej					
BOREAS	241/468 (51%)	203/471 (43%)	1,40 [1,08; 1,81] 1,4 [1,1; 1,9]	15 [9; 49]	0,009
NOTUS	186/362 (51%)	167/359 (47%)	1,22 [0,91; 1,63] 1,2 [0,9; 1,6]	RD = 0,05 [-0,02; 0,12]	0,09
Metaanaliza	427/830 (51%)	370/830 (45%)	1,3 [1,1; 1,6] ^c	15 [9; 49]	0,0089 ^d
Poprawa wyniku ogólnego o ≥8 punktów względem wartości wyjściowej					
BOREAS	bd	bd	bd	bd	bd
NOTUS	bd	bd	bd	bd	bd
Metaanaliza	351/830 (42%) ^e	284/830 (34%) ^e	1,4 [1,1; 1,7] ^e	13 [8; 30]	0,0012 ^d
Poprawa wyniku ogólnego o ≥12 punktów względem wartości wyjściowej					
BOREAS	bd	bd	bd	bd	bd
NOTUS	bd	bd	bd	bd	bd
Metaanaliza	286/830 (35%) ^e	218/830 (26%) ^e	1,5 [1,2; 1,9] ^e	13 [8; 27]	0,0004
Poprawa wyniku w zakresie objawów o ≥8 punktów względem wartości wyjściowej					
BOREAS	bd	bd	bd	bd	bd
NOTUS	bd	bd	bd	bd	bd
Metaanaliza	405/830 (49%) ^e	347/830 (42%) ^e	1,3 [1,1; 1,6] ^c	15 [9; 46]	0,0062
Poprawa wyniku w zakresie aktywności o ≥8 punktów względem wartości wyjściowej					
BOREAS	bd	bd	bd	bd	bd
NOTUS	bd	bd	bd	bd	bd
Metaanaliza	303/830 (37%) ^e	250/830 (30%) ^e	1,3 [1,1; 1,7] ^e	16 [10; 54]	0,0074
Poprawa wyniku w zakresie wpływu na życie o ≥8 punktów względem wartości wyjściowej					
BOREAS	bd	bd	bd	bd	bd
NOTUS	bd	bd	bd	bd	bd
Metaanaliza	337/830 (40%) ^e	290/830 (35%) ^e	1,2 [1,0; 1,5] ^e	18 [10; 99]	0,0485
Poprawa wyniku w zakresie objawów o ≥12 punktów względem wartości wyjściowej					
BOREAS	bd	bd	bd	bd	bd
NOTUS	bd	bd	bd	bd	bd

Badanie	DPL + ST	PLC + ST	DPL + ST vs PLC + ST		p ^a
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	
Metaanaliza	336/830 (41%) ^c	296/830 (36%) ^c	1,2 [1,0; 1,5] ^c	21 [11; 652]	0,0565
Poprawa wyniku w zakresie aktywności o ≥ 12 punktów względem wartości wyjściowej					
BOREAS	bd	bd	bd	bd	bd
NOTUS	bd	bd	bd	bd	bd
Metaanaliza	293/830 (35%) ^a	233/830 (28%) ^a	1,4 [1,1; 1,8] ^a	14 [9; 37]	0,0020
Poprawa wyniku w zakresie wpływu na życie o ≥ 12 punktów względem wartości wyjściowej					
BOREAS	bd	bd	bd	bd	bd
NOTUS	bd	bd	bd	bd	bd
Metaanaliza	289/830 (35%) ^a	222/830 (27%) ^a	1,5 [1,2; 1,9] ^a	13 [8; 28]	0,0006

OR – iloraz szans (ang. odds ratio).

a) Wartość p raportowana przez autorów badania.

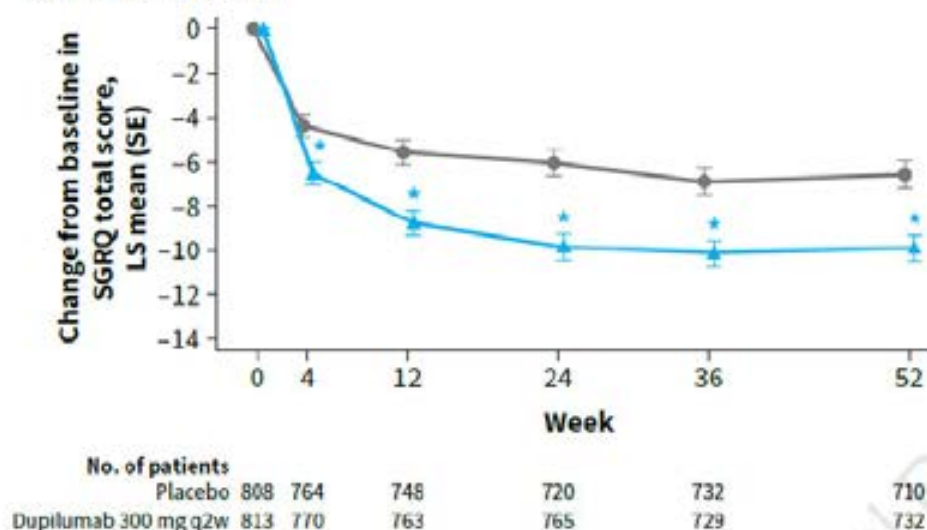
b) Wartość OR podana przez autorów badania.

c) Wynik pochodzi z publikacji Bhatt 2025b.

Wykres 13.

Zmiana wyniku ogólnego jakości życia pacjentów w skali SGRQ dla porównania DPL + ST vs PLC + ST w leczeniu POChP – metaanaliza badań BOREAS i NOTUS

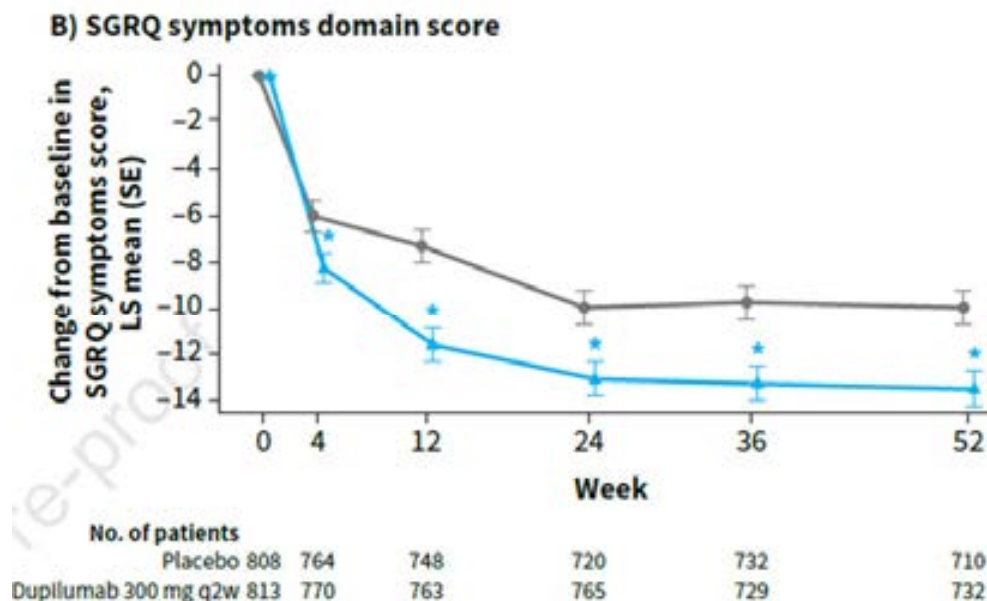
A) SGRQ total score



Źródło grafiki: publikacja Bhatt 2025b. Wynik ujemny oznacza zmniejszenie nasilenia objawów POChP względem wartości wyjściowej. Niebieska krzywa – DPL + ST; szara krzywa – PLC + ST

Wykres 14.

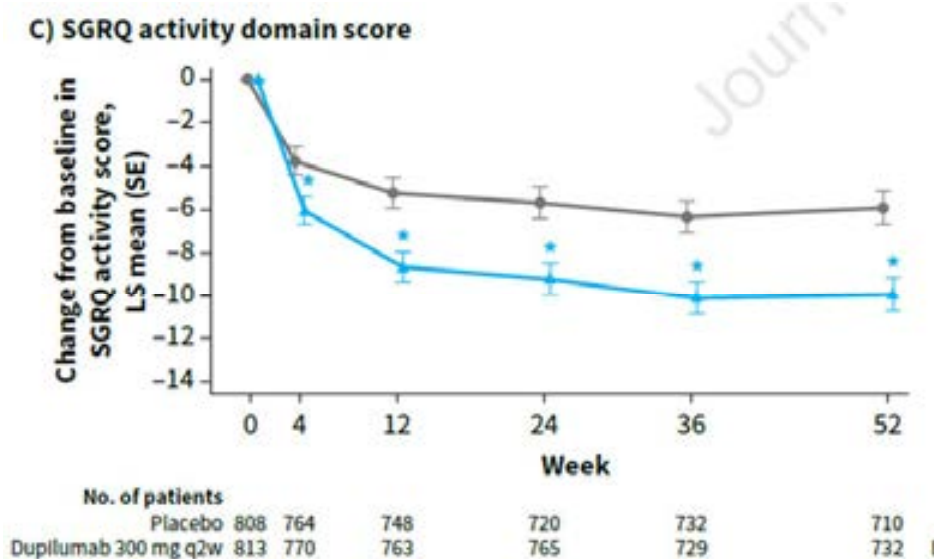
Zmiana wyniku w domenie objawów skali SGRQ dla porównania DPL + ST vs PLC + ST w leczeniu POChP – metaanaliza badań BOREAS i NOTUS



Źródło grafiki: publikacja Bhatt 2025b. Wynik ujemny oznacza zmniejszenie nasilenia objawów POChP względem wartości wyjściowej. Niebieska krzywa – DPL + SR; szara krzywa – PLC + ST

Wykres 15.

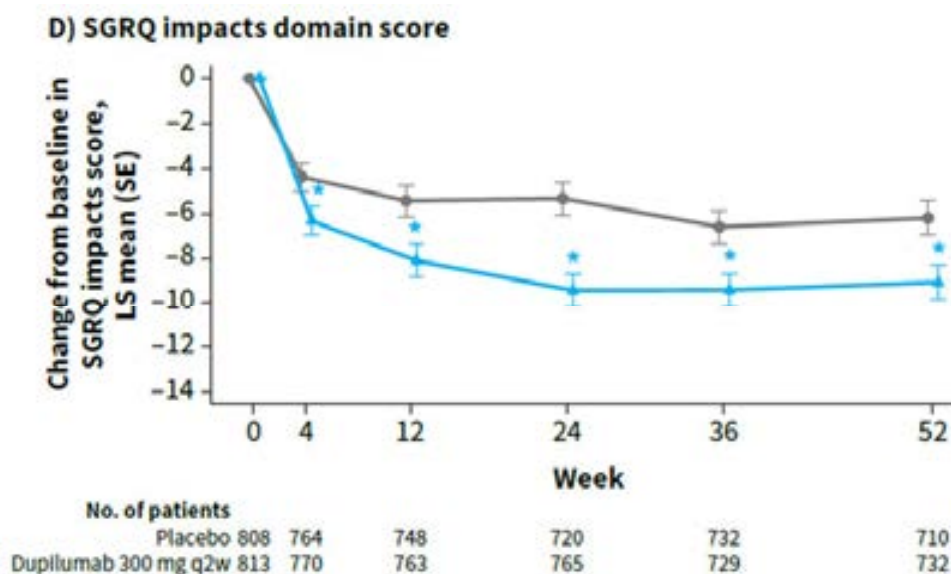
Zmiana wyniku w domenie aktywności skali SGRQ dla porównania DPL + ST vs PLC + ST w leczeniu POChP – metaanaliza badań BOREAS i NOTUS



Źródło grafiki: publikacja Bhatt 2025b. Wynik ujemny oznacza zmniejszenie nasilenia objawów POChP względem wartości wyjściowej. Niebieska krzywa – DPL + SR; szara krzywa – PLC + ST

Wykres 16.

Zmiana wyniku w domenie wpływu na życie pacjentów ocenianej skalą SGRQ dla porównania DPL + ST vs PLC + ST w leczeniu POChP – metaanaliza badań BOREAS i NOTUS



Źródło grafiki: publikacja Bhatt 2025b. Wynik ujemny oznacza zmniejszenie nasilenia objawów POChP względem wartości wyjściowej. Niebieska krzywa – DPL + ST; szara krzywa – PLC + ST

5.2. Efektywność rzeczywista terapii

W wyniku wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano 2 dostępne w formie pełnotekstowej badania obserwacyjne dotyczące efektywności rzeczywistej DPL + ST:

- prospektywne badanie Freund 2025,
- retrospektywne badanie Shi 2024.

W obu badaniach uczestniczyli pacjenci z potwierdzoną POChP i zapaleniem typu 2. charakteryzującym się zwiększonym poziomem eozynofilów we krwi (≥ 300 eozynofilów/ μL), którzy leczeni byli dotychczas trójkową terapią standardową. Populacje docelowe obu badań obserwacyjnych były bardzo zbliżone do populacji docelowej badań klinicznych BOREAS i NOTUS.

Prowadzone w jednym z izraelskich ośrodków prospektywne badanie Freund 2025 obejmowało 23 pacjentów, którzy między lipcem 2023 roku a lutym 2025 roku stosowali terapię DPL + ST. Poza wymienioną powyżej diagnozą POChP i zapaleniem typu 2. pacjenci włączeni do badania musieli charakteryzować się występowaniem zaostrzeń choroby w poprzednim roku pomimo stosowania standardowej terapii trójkowej. Mediana wieku pacjentów biorących udział w badaniu Freund 2025 wynosiła 75 lat, a kobiety stanowiły 52% wszystkich pacjentów. Wyjściowa mediana liczby eozynofilów we krwi wynosiła 350/ μL . DPL u większości pacjentów był stosowany w domu (57%), a u pozostałych pacjentów (43%) w ośrodku klinicznym. Okres leczenia i obserwacji w badaniu Freund 2025 wynosił 1 rok (każdy z pacjentów musiał podlegać co najmniej 6-miesięcznemu okresowi obserwacji). Autorzy badania zaznaczyli, że ostatecznie niemal wszyscy pacjenci ukończyli co najmniej 12-miesięczny okres

leczenia, z wyjątkiem jednego pacjenta, który zmarł⁶ – w analizie został uwzględniony 10-miesięczny okres leczenia tego pacjenta.

Retrospektywne badanie Shi 2024 zostało przeprowadzone w jednym z chińskich szpitali uniwersyteckich. W badaniu wzięło udział 17 pacjentów, którzy pomiędzy styczniem 2020 roku, a październikiem 2023 roku otrzymywali terapię DPL + ST. W ramach badania uwzględniona została również grupa kontrolna, którą stanowiło 17 pacjentów z POChP i zapaleniem typu 2., którzy otrzymywali wyłącznie standardową terapię trójkową (ST). Średnia wieku pacjentów w grupie badanej i kontrolnej wynosiła odpowiednio 65 i 61 lat. W całym badaniu brała udział tylko jedna kobieta – stosowała DPL + ST. Wyjściowe mediany liczby eozynofiliów wynosiły w grupie DPL + ST i ST odpowiednio 360 i 530/ μ L. Jak zaznaczyli autorzy badania Shi 2024 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach obu porównywanych grup. Okres leczenia i obserwacji w badaniu Shi 2024 wynosił 6 miesięcy.

Zarówno w badaniu Freund 2025 jak i Shi 2024 oceniano:

- występowanie zaostrzeń choroby,
- czynność płuc,
- nasilenie objawów.

W badaniu Freund 2025 przedstawiono również analizę postrzegania przez pacjenta skuteczności i bezpieczeństwa stosowanej terapii. Analizę tą przeprowadzono z zastosowaniem kwestionariusza GETE (ang. *Global Evaluation of Treatment Effectiveness*), który najczęściej jest stosowany w przypadku pacjentów z astmą oraz przy pomocy wywiadów opartych na pytaniach otwartych dotyczących doświadczeń z leczenia terapią DPL + ST. Ponadto w badaniu Freund 2025 przedstawiono dane o bezpieczeństwie DPL + ST.

Tabelaryczną charakterystykę badań przedstawiono w Aneksie (Aneks C).

5.2.1. Zaostrzenia choroby

W badaniu obserwacyjnym Freund 2025 raportowano 55-procentową redukcję rocznego wskaźnika umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP względem wartości wyjściowej ($p < 0,001$ ⁷; Tabela 28, Wykres 17). Co najmniej 2 umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia POChP występowały u ponad dwukrotnie niższego odsetka pacjentów leczonych DPL + ST w porównaniu z wartością wyjściową. Dwukrotnie zmniejszyła się również liczba pacjentów, u których występowały ciężkie zaostrzenia POChP (Tabela 29), a także liczba samych zaostrzeń (Tabela 30). Uzyskana w ramach badania Freund 2025 redukcja umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP po zastosowaniu terapii DPL + ST potwierdziła wyniki uzyskane w badaniach klinicznych.

⁶ Zgon pacjenta nastąpił w wyniku złamania biodra.

⁷ Pomimo wskazania wartości $p < 0,001$ autorzy badania nie określili uzyskanej redukcji zaostrzeń jako istotnej statystycznie.

U pacjentów z badania Shi 2024 zarówno w grupie DPL + ST jak i ST nie wystąpiły żadne zaostrzenia choroby. Autorzy badania zauważyli, że mogło to wynikać z krótkiego okresu leczenia pacjentów wynoszącego 6 miesięcy (Tabela 31).

Tabela 28.

Zmiana średniego rocznego wskaźnika umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP u pacjentów leczonych DPL + ST w ramach badania Freund 2025

Okres obserwacji	N	Wartość początkowa	Wartość końcowa	MD (95% CI) ^a	% zmniejszenie częstości względem wartości początkowej	Wartość p ^b
		Średnia (SD)	Średnia (SD)			
1 rok	23	3,47 (0,82)	1,55 (1,29)	1,92 (1,30; 2,54]	55%	<0,001

SD – odchylenie standardowe (ang. *Standard deviation*).

a) Obliczenia własne.

b) Wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 29.

Odsetek pacjentów leczonych DPL + ST, u których wystąpiło umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie POChP w ramach badania Freund 2025

Punkt końcowy	Wartość początkowa	Wartość końcowa	Wartość p ^a
Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie	23/23 (100%)	17/23 (74%)	0,022
Co najmniej 2 umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie	23/23 (100%)	10/23 (44%)	<0,001
Ciężkie zaostrzenie	14/23 (61%)	7/23 (7%)	0,075

Okres obserwacji: 1 rok.

a) Wartość końcowa raportowana przez autorów badania.

Tabela 30.

Liczba zaostrzeń POChP u pacjentów leczonych DPL + ST w ramach badania Freund 2025

Punkt końcowy	N	Wartość początkowa	Wartość końcowa	Wartość p ^a
		Mediana [IQR]	Mediana [IQR]	
Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie	23	3 [2; 3]	1 [0; 2]	<0,001
Ciężkie zaostrzenie POChP	23	1 [0; 1]	0 [0; 1]	0,040

IQR - rozstęp ćwiartkowy (ang. *interquartile range*).

Okres obserwacji: 1 rok.

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

Tabela 31.

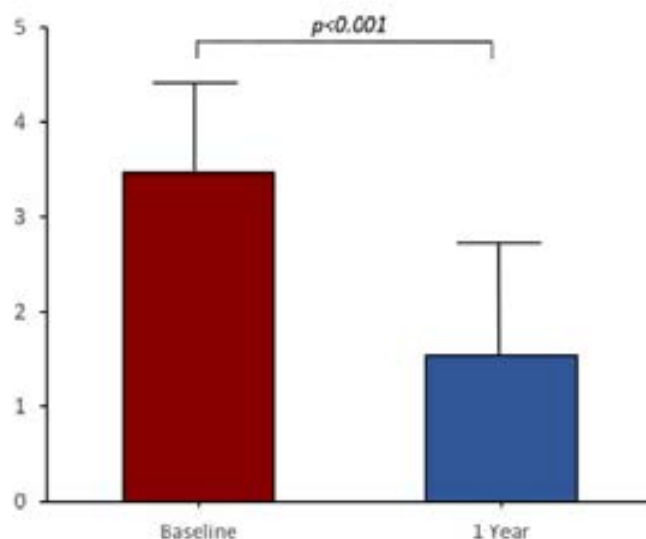
Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie POChP dla porównania DPL + ST i ST w ramach badania Shi 2024

Punkt końcowy	DPL + ST	ST
	n/N (%)	n/N (%)
Jakiegokolwiek zaostrzenie POChP	0/17 (0%)	0/17 (0%)

Okres obserwacji: 6 mies.

Wykres 17.

Zmiana średniego rocznego wskaźnika umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP u pacjentów leczonych DPL + ST w ramach badania Freund 2025; wartość wyjściowa (czerwony) i wartość w okresie obserwacji (niebieski)



Źródło grafiki: Freund 2025 [76].

5.2.2. Nasilenie objawów

W ramach oceny nasilenia objawów klinicznych POChP w obu zidentyfikowanych badaniach obserwacyjnych zastosowano test oceny POChP (CAT; ang. *Chronic obstructive pulmonary disease Assessment Test*).

Zarówno w badaniu Freund 2025 jak i Shi 2024 u pacjentów stosujących DPL + ST wykazano redukcję wyniku testu CAT względem wartości wyjściowych oznaczającą zmniejszenie nasilenia objawów POChP. W przypadku badania Shi 2024 występujące różnice zostały określone jako znamienne statystycznie (Tabela 32, Tabela 33).

Ponadto w badaniu Shi 2024 wykazano, że zmniejszenie nasilenia objawów POChP jest wyższe w grupie DPL + ST w porównaniu z ST, a obserwowane różnice są istotne statystycznie (Tabela 34).

Obserwowane zmniejszenie nasilenia objawów POChP związane z leczeniem DPL + ST są potwierdzeniem wyników uzyskanych w badaniach klinicznych.

Tabela 32.

Zmiana nasilenia objawów POChP mierzona testem CAT względem wartości wyjściowych u pacjentów leczonych DPL + ST w ramach badania Freund 2025

Punkt końcowy	Wartości wyjściowe		Wartości końcowe		Wartość p ^a
	N	Mediana [IQR]	N	Mediana [IQR]	
Wynik CAT	23	18 [15; 22]	23	15 [12; 20]	0,003

CAT – test oceny POChP (ang. *COPD Assessment Test*), IQR – rozstęp ćwiartkowy (ang. *interquartile range*).

Okres obserwacji: 1 rok.

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

Tabela 33.

Zmiana nasilenia objawów POChP mierzona testem CAT względem wartości wyjściowych u pacjentów leczonych DPL + ST w ramach badania Shi 2024

Punkt końcowy	N	Wartości wyjściowe	Wartości końcowe	MD [95% CI] ^a	Wartość p ^b
		Średnia (SD)	Średnia (SD)		
Wynik CAT	17	23,94 (5,02)	20,00 (4,64)	3,94 [0,69; 7,19]	<0,001

CAT – test oceny POChP (ang. *COPD Assessment Test*), SD – odchylenie standardowe (ang. *Standard deviation*).

Okres obserwacji: 6 miesięcy.

a) Obliczenia własne.

b) Wartość raportowana przez autorów badania.

Tabela 34.

Zmiana wyniku testu CAT dla porównania DPL + ST i ST w badaniu Shi 2024

Punkt końcowy	N	DPL + ST	N	ST	MD ^a [95% CI] ^a	Wartość p ^b
		Średnia (SD)		Średnia (SD)		
Wynik CAT	17	-3,94 (2,97)	17	-1,21 (2,64)	-2,73 [-4,62; -0,84]	<0,05

CAT – test oceny POChP (ang. *COPD Assessment Test*), SD – odchylenie standardowe (ang. *Standard deviation*).

Okres obserwacji: 6 miesięcy.

a) Obliczenia własne.

b) Wartość raportowana przez autorów badania.

5.2.3. Czynność płuc

Wyniki badania Freund 2025 dotyczące czynności płuc ograniczały się do oceny parametru FEV1 i FVC. Oba te parametry nieznacznie poprawiły swoją wartość po leczeniu DPL + ST (Tabela 35).

W ramach badania Shi 2024 w grupie leczonej DPL + ST wykazano znamiennej statystycznie poprawę parametru FEV1 i FVC względem wartości wyjściowych. W przypadku parametru FEV1/FVC uzyskano numeryczną poprawę względem wartości wyjściowej (Tabela 36). Wykazano także znamiennej statystycznie przewagę w poprawie FEV1 i FVC w porównaniu z grupą kontrolną stosującą terapię standardową, co potwierdza wyniki uzyskiwane w badaniach klinicznych BOREAS i NOTUS (Tabela 37).

Tabela 35.

Zmiany wartości FEV1 i FVC względem wartości wyjściowych u pacjentów leczonych DPL + ST w ramach badania Freund 2025

Punkt końcowy	N	Wartości wyjściowe	Wartości końcowe	Wartość p ^a
		Przewidywany % względem wartości należnej	Przewidywany % względem wartości należnej	
FEV1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela	23	48% (37–57)	49% (30–60)	0,454
FVC	23	71% (61–77)	72% (63–85)	0,196

Okres obserwacji: 1 rok.

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

Tabela 36.

Zmiany wartości FEV1 i FVC względem wartości wyjściowej w badaniu Shi 2024 w grupie leczonej DPL + ST

Punkt końcowy	N	Wartości wyjściowe	Wartości końcowe	MD (95% CI) ^a	Wartość p ^b
		Średnia (SD)	Średnia (SD)		
FVC przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela (przewidywany %)	17	70,51 (17,88)	89,93 (15,61)	-19,42 [-30,72; -8,14]	<0,001
FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela (przewidywany %)	17	41,48 (17,18)	60,15 (24,96)	-18,67 [-33,07; -4,27]	<0,001
FEV1/FVC po podaniu leku rozszerzającego oskrzela (%)	17	46,71 (12,93)	52,43 (17,58)	-5,72 [-16,09; 4,65]	<0,05

SD – odchylenie standardowe (ang. *Standard deviation*)

Okres obserwacji: 6 miesięcy.

a) Obliczenia własne.

b) Wartość raportowana przez autorów badania.

Tabela 37.

Zmiany wartości FEV1 i FVC względem wartości wyjściowej dla porównania DPL + ST i ST w ramach badania Shi 2024

Punkt końcowy	N	DPL + ST	N	ST	MD (95% CI) ^a	Wartość p ^b
		Średnia (SD)		Średnia (SD)		
FVC przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela (L)	17	0,62 (0,57)	17	0,08 (0,64)	0,54 [0,13; 0,95]	<0,05
FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela (L)	17	0,52 (0,49)	17	0,09 (0,42)	0,43 [0,12; 0,74]	<0,05
FEV1/FVC po podaniu leku rozszerzającego oskrzela (L)	17	5,714 (10,37)	17	-0,251 (6,59)	5,96 [0,12; 1,88]	0,073

SD – odchylenie standardowe (ang. *Standard deviation*)

Okres obserwacji: 6 miesięcy.

a) Obliczenia własne.

b) Wartość raportowana przez autorów badania.

5.2.4. Zdarzenia niepożądane

W badaniu Freund 2025 podano informacje o rzadkim występowaniu zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów leczonych DPL + ST. U 2 (9%) pacjentów wystąpił obrzęk w miejscu podania leku. Pojawiły się także pojedyncze przypadki przejściowej migreny oraz reakcji skórnej, która była przyczyną przerwania leczenia (Tabela 38).

W ramach badania Shi 2024 nie przedstawiono informacji o zdarzeniach niepożądanych.

Tabela 38.

Zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych DPL + ST w ramach badania Freund 2025

Punkt końcowy	n/N (%)
Obrzęk w miejscu podania	2/23 (9%)
Przebiegiowa migrena	1/23 (4%)
Reakcja skórna	1/23 (4%)

a) Wysypka na kończynach dolnych, która była powodem przerwania terapii.

5.2.5. Jakość życia pacjentów

W badaniu Freund 2025 przedstawiono opisowy wynik narzędzia GETE. Niemal 1/3 pacjentów zgodziła się ze stwierdzeniem, że leczenie DPL + ST zapewniło pełen efekt terapeutyczny lub wyraźną poprawę w nasileniu i objawach choroby. Według 48% pacjentów DPL + ST zapewniło widoczną, ale ograniczoną poprawę. Jedynie u 5 pacjentów (22%) leczenie DPL + ST nie doprowadziło do zauważalnych zmian w objawach i nasileniu POChP (Tabela 39).

Ponadto wśród pacjentów leczonych w ramach badania Freund 2025 przeprowadzono wywiady uwzględniające pytania otwarte dotyczące postrzegania wyników leczenia DPL + ST, ze szczególnym uwzględnieniem okresu przed leczeniem, w trakcie leczenia i ograniczeń leczenia

Pacjenci odnosili się do 5 kategorii, w ramach których mogli udzielić jednej z 5 następujących odpowiedzi:

- całkowicie się zgadzam,
- zgadzam się,
- nie wiem
- nie zgadzam się,
- kompletnie się nie zgadzam.

W przypadku 4 pytań większość pacjentów pozytywnie odniosła się do doświadczeń związanych z leczeniem DPL + ST (odpowiedzi całkowicie się zgadzam i zgadzam się). Zadowolenie z leczenia DPL + ST wyraziło 61% pacjentów, 74% zarekomendowałoby to leczenie. Niemal połowa pacjentów (48%) zgodziła się ze stwierdzeniem, że terapia DPL + ST przyczynia się do poprawy jakości życia (Tabela 40, Wykres 18)

Tabela 39.
Ocena leczenia DPL + ST – wyniki uzyskane za pomocą narzędzia GETE^a

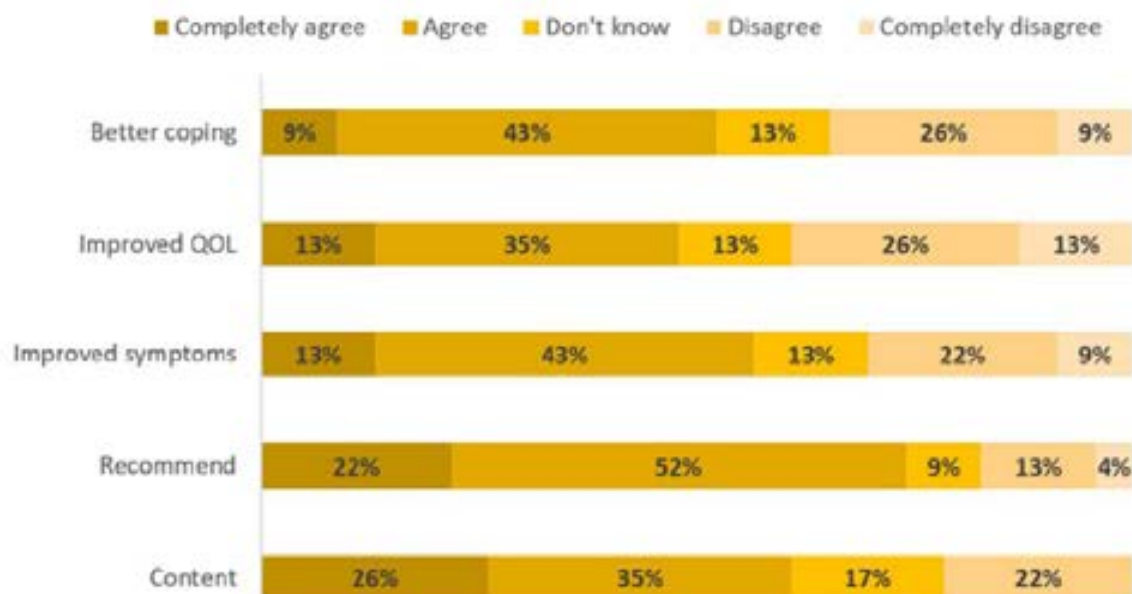
Postrzeganie leczenia	Liczba pacjentów udzielających danej odpowiedzi
Efekt terapeutyczny jest całkowity lub wyraźna poprawa	7/23 (30%)
Widoczna, ale ograniczona poprawa	11/23 (48%)
Brak zauważalnych zmian	5/23 (22%)

a) Dane na podstawie opisu przedstawionego w badaniu Freund 2025.

Tabela 40.
Odpowiedzi pacjentów na pytanie otwarte dotyczące doświadczeń ze stosowaniem terapii DPL + ST – wyniki badania Freund 2025

Punkt końcowy	n/N (%)				
	Całkowicie się zgadzam	Zgadzam się	Nie wiem	Nie zgadzam się	Całkowicie się nie zgadzam
Lepsze radzenie sobie w życiu	2/23 (9%)	10/23 (43%)	3/23 (13%)	6/23 (26%)	2/23 (9%)
Poprawa jakości życia	3/23 (13%)	8/23 (35%)	3/23 (13%)	6/23 (26%)	3/23 (13%)
Poprawa w zakresie odczuwania objawów POChP (redukcja nasilenia objawów)	3/23 (13%)	10/23 (43%)	3/23 (13%)	5/23 (22%)	2/23 (9%)
Polecenie (zarekomendowanie) leczenia	5/23 (22%)	12/23 (52%)	2/23 (9%)	3/23 (13%)	1/23 (4%)
Zadowolenie z leczenia	6/23 (26%)	8/23 (35%)	4/23 (17%)	5/23 (22%)	0/23 (0%)

Wykres 18.
Odpowiedzi pacjentów na pytanie otwarte dotyczące doświadczeń ze stosowaniem terapii DPL + ST – wyniki badania Freund 2025



Źródło grafiki: Freund 2025 [76].

6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Poszukiwano komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania dupilumabu oraz preparatów złożonych, trójkowych i dwulekowych, a także jednolekowych stosowanych w leczeniu POChP, opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA), w tym komunikatów i zaleceń Komitetu ds. oceny ryzyka w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (PRAC, ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Opieki Zdrowotnej (MHRA).

DUPILUMAB

Na stronie URPL nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla dupilumabu.

Na stronie EMA odnaleziono komunikaty bezpieczeństwa, w tym zalecenia PRAC. Najczęściej pojawiające się sygnały dotyczą objawów ze strony narządu wzroku. Wszystkie komunikaty zostały zebrane w tabeli (Tabela 41).

Komunikaty odnalezione na stronie FDA dotyczyły zaburzeń narządu wzroku, łuszczycy, łysienia, obrzęku naczynioruchowego. Wszystkie komunikaty zebrano w tabeli poniżej (Tabela 41).

Na stronie MHRA odnaleziono komunikat bezpieczeństwa dla pracowników ochrony zdrowia, informujący o zgłaszanych przypadkach zdarzeń niepożądanych ze strony narządu wzroku, takich jak zapalenie spojówek (w tym alergiczne), świąd oka, zapalenie powiek i suchość oka oraz rzadkie przypadki zapalenia rogówki i wrzodziejącego zapalenia rogówki, szczególnie u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry [79].

Tabela 41.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dotyczących dupilumabu

Data	Treść komunikatu	Ref.
EMA		
Kwiecień 2024	Sygnały o występowaniu trombocytopenii	[80]
Czerwiec 2023	Sygnały o nieprawidłowym zmniejszeniu masy ciała, kacheksji, zmniejszeniu BMI	[81]
Lipiec 2022	Aktualizacja ChPL i ulotki produktu leczniczego w celu dodania zdarzenia niepożądanego – suchości oka z częstotliwością „niezbyt często”	[82]
Kwiecień 2022, marzec 2022	Aktualizacja ChPL i ulotki produktu leczniczego w celu dodania zdarzenia niepożądanego – wysypki na twarzy z częstotliwością „niezbyt często”	[83, 84]
Grudzień 2020	Zalecenie aktualizacji ChPL i ulotki produktu leczniczego Dupixent o informacje na temat zapalenia rogówki i wrzodziejącego zapalenia rogówki jako działań niepożądanych, występujących niezbyt często przy leczeniu atopowego zapalenia skóry oraz rzadko przy stosowaniu leku w terapii astmy	[85]

Data	Treść komunikatu	Ref.
Czerwiec 2020	Rekomendacja PRAC w zakresie włączenia do ChPL informacji o bólu stawów jako działania niepożądanego z nieznaną częstością	[86]
Maj 2020	Zalecenie aktualizacji ChPL i ulotki produktu leczniczego w celu dodania zdarzeń niepożądanych: reakcji anafilaktycznej i obrzęku naczynioruchowego występujących z nieznaną częstością oraz zmiany ostrzeżenia dotyczącego nadwrażliwości, uwzględniając przypadki reakcji anafilaktycznej i obrzęku naczynioruchowego	[87]
Luty 2020	Sygnały o zaburzeniach rogówki	[88]
FDA		
Wrzesień 2025	Sygnały o występowaniu infekcji, zakażeń i stanów zapalnych narządu wzroku	[89]
Kwiecień 2024	Aktualizacja ulotki produktu leczniczego o ostrzeżenia i środki ostrożności: uzupełnienie informacji o zapaleniu spojówek i zapaleniu rogówki	[90]
Marzec 2024	Sygnały o występowaniu chłoniaka T-komórkowego skóry	[91]
Kwiecień 2022	Sygnały o występowaniu łuszczycy	[92]
Lipiec 2021	Sygnały o występowaniu łysienia	[93]
Styczeń 2021	Sygnały o występowaniu obrzęku naczynioruchowego	[94]

PREPARATY TRÓJLEKOWE

Poszukiwano komunikatów dla produktów leczniczych:

- Trelegy Eliipta (furoinian flutikazonu, umeklidynium, wilanterol),
- Triexo Aerosphere (budezonid, glikopironium, formeterol),
- Trimbow (dipropionian beklometazonu, formeterol, glikopironium).

Na stronach URPL i EMA nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla preparatów trójkowych.

Na stronie FDA odnaleziono informacje dotyczące związanych z bezpieczeństwem zmian w ChPL produktu leczniczego Trelegy Eliipta. W aktualizacji z czerwca 2023 roku dodano informacje o występowaniu zdarzeń niepożądanych, takich jak zaburzenia: kardiologiczne, narządu wzroku, w tym wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego, immunologiczne, metaboliczne, w tym hiperglikemia, psychiatryczne (lęk), neurologiczne (drżenie), nerek i dróg moczonych, mięśniowo-szkieletowe (skurcze mięśni) oraz tkanki łącznej [95].

Na stronie MHRA odnaleziono komunikat dotyczący produktu Trimbow, w którym producent informuje o wycofaniu z obrotu określonych partii produktu w powodu uzyskanych w teście stabilności dawek fumaranu formeterolu [96]

PREPARATY DWULEKOWE

Poszukiwano komunikatów dla produktów leczniczych zawierających połączenie LABA + LAMA:

- Anoro Eliipta (umeklidynium, wilanterol),
- Ultibro Breezhaler (indakaterol, glikopironium),
- Spiolto Respimat (tiotropium, olodaterol).

Ponadto wyszukiwano komunikaty bezpieczeństwa dla produktów leczniczych z połączeniem LABA + wGKS:

- fumaran formoterolu, dipropionian beklometazonu,
- dwuwodny fumaran formoterolu, dipropionian beklometazonu,
- dwuwodny fumaran formoterolu, budezonid,
- salmeterol, propionian flutykazonu.

Na stronie URPL odnaleziono komunikaty ze stycznia i lutego 2025 roku dotyczące nieprawidłowości w działaniu inhalatorów zawierających połączenie dwuwodnego fumaranu formoterolu i buezonidu, w związku z czym może nie być możliwe podanie żadnej dawki z inhalatora [97, 98].

Na stronie MHRA nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla preparatów dwulekowych.

Na stronie EMA odnaleziono liczne komunikaty dla produktów Anoro Ellipta, dotyczące m.in. zdarzeń niepożądanych związanych z narządem wzroku oraz dla produktu Ultibro Breezhaler dla którego raportowano m.in. reakcje nadwrażliwości. Dla produktów leczniczych zawierających budezonid i formoterol zgłaszano przypadki dysfonii. Wszystkie komunikaty zestawiono poniżej (Tabela 42).

Na stronie FDA odnaleziono informacje o zmianach w ChPL produktu leczniczego Anoro Ellipta, związanych z bezpieczeństwem leku. W aktualizacji z czerwca 2023 roku ChPL uzupełniono o zdarzenie niepożądane w postaci bólu oka [99]

Tabela 42.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa opublikowanych przez PRAC dla preparatów dwulekowych

Data	Treść komunikatu	Ref.
Anoro Ellipta		
Styczeń 2023	Zalecenie aktualizacji ChPL i ulotki produktu leczniczego Anoro Ellipta i dodanie informacji o zdarzeniach niepożądanych: skurczach mięśni z częstością „niezbyt często” oraz ból oka z częstością „rzadko”	[100]
Wrzesień 2019	Aktualizacja ChPL Anoro Ellipta i dodanie zawrotów głowy jako zdarzenia niepożądanego występującego z nieznaną częstością	[101]
Luty 2017, grudzień 2016	Aktualizacja ChPL Anoro Ellipta: dodanie informacji o zdarzeniach niepożądanych: zaburzenia widzenia, zwiększone ciśnienie śródgałkowe, paradoksalny skurcz oskrzeli; zmiana częstości występowania jaskry z nieznaną na rzadko występującą	[102, 103]
Wrzesień 2016	Zalecenie aktualizacji ChPL i ulotki produktu leczniczego Anoro Ellipta i dodanie informacji o rzadko występujących zdarzeniach niepożądanych: zatrzymanie moczu, dysuria, niedrożność ujścia pęcherza moczowego	[104]
Luty 2016	Zalecenie aktualizacji ChPL i ulotki produktu leczniczego Anoro Ellipta i dodanie jaskry jako zdarzenia niepożądanego o nieznaną częstość występowania	[105]
Ultibro Breezhaler		
Kwiecień 2019	Aktualizacja ChPL produktu leczniczego Ultibro Breezhaler: usunięcie symbolu odwróconego trójkąta oraz zmiany w Aneksie II-D, dotyczące warunków bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego	[106]
Grudzień 2016	Aktualizacja ChPL Ultibro Breezhaler: dodanie zdarzenia niepożądanego – dysfonii oraz zmiany zawartych w dokumencie zdarzeń niepożądanych i ich częstości występowania na podstawie przeglądu danych bezpieczeństwa przeprowadzonego przez podmiot odpowiedzialny	[102, 107]
Listopad 2014	Zalecenie aktualizacji ChPL i ulotki produktu leczniczego Ultibro Breezhaler i dodanie obrzęku naczynioruchowego jako rzadko występującego zdarzenia	[108]

Data	Treść komunikatu	Ref.
	niepożądanego oraz dodanie ostrzeżenia o konieczności przerwania leczenia w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości i obrzęku naczynioruchowego po podaniu leku	
Budezonid + formoterol		
Maj 2020	Zalecenie aktualizacji ChPL i ulotki produktu leczniczego i dodanie dysfonii jako często występującego zdarzenia niepożądanego	[87]

PREPARATY JEDNOLEKOWE

Poszukiwano komunikatów bezpieczeństwa dla produktów leczniczych zawierających:

- LABA: fumanan formoterolu, dwuwodny fumanan formoterolu, salmeterol,
- LAMA: tiotropium, glikopironium,
- wGKS: budezonid, cyklezonid, propionian flutykazonu,
- SAMA: bromek ipratropium
- Montelukast.

Na stronach URPL i FDA nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla preparatów jednolekowych.

Na stronie EMA odnaleziono zalecenia PRAC dotyczące budezonidu, jednak dotyczą one leków do podania doustnego. Zidentyfikowano również komunikaty dotyczące zdarzeń neuropsychologicznych związanych ze stosowaniem montelukastu. Komunikaty bezpieczeństwa zestawiono poniżej (Tabela 43).

Tabela 43.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dla produktów leczniczych jednolekowych

Data	Substancja czynna	Treść komunikatu	Ref.
EMA			
Sierpień 2024	Budezonid*	Zalecenie aktualizacji ChPL i ulotki produktu leczniczego i dodanie hipokaliemii jako bardzo często występującego zdarzenia niepożądanego	[109]
Kwiecień 2022	Budezonid**	Zalecenie aktualizacji ChPL i ulotki produktu leczniczego i dodanie obrzęku naczynioruchowego jako zdarzenia niepożądanego występującego z częstością „niezbyt często”	[110]
Sierpień 2024		Sygnaly o występowaniu neuropsychiatrycznych zdarzeń niepożądanych	[109]
Kwiecień 20219	Montelukast	Zalecenie aktualizacji ChPL i ulotki produktu leczniczego i dodanie ostrzeżenia o występowaniu neuropsychiatrycznych zdarzeń niepożądanych oraz jąkania się jako bardzo rzadko występującego zdarzenia niepożądanego	[106]
MHRA			
Kwiecień 2024	Montelukast	Zalecenia dla pracowników ochrony zdrowia dotyczące ryzyka zdarzeń neuropsychiatrycznych (lęk, halucynacje, zaburzenia snu, depresja, zmiany nastroju) u pacjentów stosujących montelukast	[111]

*Komunikat dotyczy budezonidu w postaci kapsułek twardych, stosowanego w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA.

**Komunikat dotyczy budezonidu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej, stosowanego w leczeniu eozynofilowego zapalenia przetyku.

7. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeszukania literatury zidentyfikowano 6 przeglądów systematycznych (Xiong 2024, Hu 2025, Freund 2024, Mohamed 2025, Pitre 2025, Li 2025), dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa poszczególnych przeciwciał monoklonalnych, w tym DPL dodanych do terapii standardowej w leczeniu POChP. W kwietniu 2026 roku na etapie uzupełnienia analizy w ramach minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego włączono również przegląd systematyczny Young 2025. Charakterystykę i ocenę AMSTAR 2 odnalezionych przeglądów przedstawiono poniżej (Tabela 44). Na podstawie oceny przeprowadzonej skalą AMSTAR 2 wiarygodność 5 opracowań oceniono jako krytycznie niską, a dwóch (Pitre 2025 i Mohamed 2025) jako niską. Szczegółowe wyniki oceny wiarygodności przeglądów zastosowaniem skali AMSTAR 2 przedstawiono w Aneksie (Aneks A).

Wyniki wszystkich przeglądów systematycznych potwierdziły istotną statystycznie przewagę schematu DPL + ST nad PLC + ST względem redukcji zaostreżeń POChP. Ponadto uzyskiwane wyniki wskazywały na przewagę numeryczną DPL w zakresie skuteczności nad innymi przeciwciałami monoklonalnymi, niezarejestrowanymi w POChP, ale będącymi w fazie badań klinicznych.

Tabela 44.
Charakterystyka i ocena AMSTAR 2 przeglądów systematycznych włączonych do analizy klinicznej

Cel	Zróżdła informacji medycznej (data przeszukania / rodzaj analizy)	Porównywane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentów)	Wnioski	Ocena AMSTAR 2
Hu 2025 [53]					
Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa przeciwciał monoklonalnych dodanych do standardowej terapii POChP	PubMed, Embase, Web of Science, EBSCO, Cochrane Library, Ovid Medline, Embase, Proquest (31 maja 2024 roku)	Porównanie następujących przeciwciał monoklonalnych z placebo: • Dupilumabu, • mepolizumabu, • benralizumabu.	6 RCT (2837)	Wyniki skumulowane wskazują, że leki biologiczne przyczyniają się do znamiennej statystycznie redukcji ryzyka wystąpienia zaostrzenia POChP (ReR = 0,80 [0,80; 0,90]) w porównaniu z placebo przy czym analizując odrębne wyniki dla każdego z uwzględnionych leków jedynie dupilumab przyczyniał się do istotnej statystycznie redukcji wystąpienia zaostrzenia POChP w porównaniu z placebo (ReR = 0,70 [0,58; 0,84]). W przypadku pozostałych 2 przeciwciał monoklonalnych wyniki porównania z placebo w zakresie redukcji zaostrzeń były na granicy istotności statystycznej (benralizumab) lub wskazywały jedynie na numeryczną przewagę przeciwciała monoklonalnego nad placebo (mepolizumab). Ponadto, jedynie dupilumabu przyczyniał się do uzyskania znamiennej statystycznie poprawy FEV1 w porównaniu z placebo (MD = 0,08 [0,03; 0,14]). Wszystkie przeciwciała monoklonalne, w tym dupilumab (MD = -3,30 [-5,56; -1,04]), przyczyniły się do istotnej statystycznie poprawy ogólnego wyniku jakości życia pacjentów ocenianego kwestionariuszem SGRQ	Krytycznie niska
Mohamed 2025 [55]					
Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa przeciwciał monoklonalnych dodanych do standardowej terapii POChP ze zwiększonym poziomem eozynofiliów we krwi	Brak danych	Porównanie następujących przeciwciał monoklonalnych z placebo: • Dupilumabu, • mepolizumabu, • benralizumabu, • astegolimab, • iltepekimab.	8 RCT (4512)	Wyniki skumulowane wskazują, że leki biologiczne przyczyniają się do znamiennej statystycznie redukcji ryzyka wystąpienia zaostrzenia POChP (ReR = 0,79 [0,73; 0,86] względem placebo. DPL wykazuje przewagę numeryczną w zakresie skuteczności nad mepolizumabem i benralizumabem. Ponadto leczenie z zastosowaniem leków biologicznych wiąże się z niższym prawdopodobieństwem wystąpienia SAE w porównaniu z PLC (OR = 0,80 [0,69; 0,93]).	Niska

Cel	Źródła informacji medycznej (data przeszukania / rodzaj analizy)	Porównywane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentów)	Wnioski	Ocena AMSTAR 2
Freund 2024 [54]					
Porównanie jakości życia i liczby zaostrzeń choroby u pacjentów z POChP leczonych przeciwciałami monoklonalnymi dodanymi do standardowej terapii	MEDLINE/PubMed, Scopus, ScienceDirect (czerwiec 2024 roku)	Porównanie następujących przeciwciał monoklonalnych z placebo: • dupilumabu, • mepolizumabu, • benralizumabu, • itepekimabu, • anty-IL-5, • anty-IL-8, • anty-IL-1R1	9 RCT (6927) 1 raport przypadku (1) 2 serie przypadków (24)	Dupilumab, jako jedyne z ocenianych przeciwciał monoklonalnych, prowadził do istotnej statystycznie redukcji liczby zaostrzeń oraz poprawy jakości życia pacjentów z POChP. Pozostałe przeciwciała nie przyczyniały się do istotnej redukcji zaostrzeń, ponadto wyniki były często podobne do wyników w grupie pacjentów leczonych placebo.	Krytycznie niska
Pitre 2025 [56]					
Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa przeciwciał monoklonalnych dodanych do standardowej terapii stosowanych w leczeniu POChP	Embase, MEDLINE, Cochrane Central, clinicaltrials.gov (17 lipca 2024 roku)	Porównanie następujących przeciwciał monoklonalnych z placebo: • dupilumabu, • mepolizumabu, • benralizumabu, • itepekimabu, • astegolimabu, • tezepelumabu	11 RCT (6392)	U pacjentów z liczbą eozynofili (EOS) $\geq 300/\mu\text{L}$ stosowanie dupilumabu w porównaniu z placebo wiązało się z istotną statystycznie redukcją występowania zaostrzeń choroby w porównaniu z placebo (RR = 0,69 [95% CI: 0,59, 0,79]). Dodatkowo stosowanie dupilumabu może przyczyniać się do poprawy jakości życia pacjentów i poprawy w zakresie FEV1 (MD 0,13). Jedynym lekiem poza dupilumabem, który wykazywał w porównaniu z placebo istotną statystycznie poprawę u pacjentów z EOS ≥ 300 w zakresie jakiegokolwiek punktu końcowego był tezepelumab (poprawa w zakresie FEV1, MD 0,15).	Niska
Xiong 2024 [28]					
Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa przeciwciał monoklonalnych stosowanych z terapią standardową (dwulekową lub trójkową) z placebo oraz z terapiami dwulekowymi u pacjentów z POChP ^a	PubMed, EMBASE, Cochrane (sierpień 2023) Metaanaliza sieciowa	Przeciwciała monoklonalne: • dupilumab, • itepakimab, • benralizumab, • mepolizumab, • astegolimab, • ABX-IL8 (brak podanej nazwy przeciwciała) • CNTO-6785, (brak podanej nazwy przeciwciała) • MEDI-8968 (brak podanej nazwy przeciwciała)	23 RCT (20 853)	Dupilumab jako jedyne z uwzględnionych w metaanalizie przeciwciał monoklonalnych przyczyniał się do uzyskania znamiennej statystycznie poprawy FEV ₁ w porównaniu z placebo (MD = 0,08 [0,01; 0,16]), pacjenci leczeni dupilumabem mieli mniejszą liczbę zaostrzeń POChP i zgłaszali lepszą jakość życia w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo.	Krytycznie niska

Cel	Źródła informacji medycznej (data przeszukania / rodzaj analizy)	Porównywane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentów)	Wnioski	Ocena AMSTAR 2
		Terapia dwulekowa: •bromek aktydyny + formoterol (AB/FF), •budezonid + formoterol (BF), •furoinian flutikazonu + wilanterol (FF/VI), •glikopirynium + furoinian formeterolu (GFF), •umeklidynium + wilanterol (UMEC/VI).			
Li 2025 [76]					
Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa przeciwciał monoklonalnych dodanych do standardowej terapii stosowanych w leczeniu POChP	PubMed, Web of Science, Cochrane Controlled Trial Registry (Central), Wanfang Medical Database, China National Knowledge Infrastructure (1 września 2024) Metaanaliza sieciowa	Porównanie następujących przeciwciał monoklonalnych z placebo: • dupilumabu, • mepolizumabu, • benralizumabu, • itepekimabu, • astegolimabu, • tezepelumabu	8 RCT (6880)	U pacjentów z podwyższoną liczbą EOS we krwi stosowanie dupilumabu w porównaniu z placebo wiązało się z istotną statystycznie redukcją rocznego wskaźnika zaostrzeń choroby w porównaniu z placebo (MD = -0,44 [-0,77; -0,10]), zmniejszeniem ogólnego wyniku SGRQ oznaczającego poprawę jakości życia pacjentów (MD = -3,41 [-6,00; -0,82] oraz zwiększeniem wartości parametru spirometrycznego FEV1 przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela oznaczającym poprawę czynności (MD = 0,06 [0,00; 0,012]). W ramach metaanalizy wykazano, że leki biologiczne charakteryzują się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.	Krytycznie niska
Young 2025 [112]					
Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dupilumabu dodanego do standardowej terapii w leczeniu pacjentów z POChP	Ovid Medline, Embase, Web of Science, Directory of Open Access Journals, International Pharmaceutical Abstracts (9 października 2024)	• dupilumabu w skojarzeniu z terapią standardową, • terapia standardowa wGKS, LAMA, LABA (nie wskazano nazw poszczególnych leków)	2 RCT (12 publikacji) (1874) 4 opisy przypadków (4) 1 badanie kohortowe (3042)	Dupilumab w skojarzeniu z terapią standardową przyczynia się do istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka występowania zaostrzeń u pacjentów z POChP w porównaniu z placebo w skojarzeniu z terapią standardową. Leczenie dupilumabem w skojarzeniu z terapią standardową wpływa na poprawę czynności płuc oraz jest dobrze tolerowany przez pacjentów.	Krytycznie niska

a) Ze względu na brak uwzględnienia lub brak informacji o pacjentach z zapaleniem typu 2. w badaniach dla terapii dwulekowych, przedstawiono wyniki i wnioski dotyczące porównania przeciwciał monoklonalnych, w tym DPL z placebo.

8. Wnioski

DPL w skojarzeniu ze standardową terapią stanowi skuteczną opcję leczenia pacjentów z POChP, u których występuje zapalenie typu 2.

Na podstawie skumulowanych wyników dwóch bliźniaczych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań III fazy (BOREAS i NOTUS), uwzględniających niemal 1900 pacjentów wykazano, że DPL w porównaniu z PLC przyczynia się do znamiennej statystycznie, 31-procentowej redukcji rocznego wskaźnika umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP. Ponadto, DPL wydłuża czas do wystąpienia pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia choroby o 24%, a co najważniejsze, wydłuża również czas do wystąpienia pierwszego ciężkiego zaostrzenia, i to o niespełna 40%. Ponadto, DPL w porównaniu z PLC przyczynia się do poprawy czynności płuc manifestującej się zwiększeniem wartości parametrów spirometrycznych, a także do zmniejszenia nasilenia objawów POChP, w tym objawów duszności, mierzonych za pomocą skali E-RS COPD.

DPL dodany do ST cechował się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic pomiędzy DPL a PLC pod względem ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych, w tym zdarzeń ciężkich i prowadzących do zgonu oraz prowadzących do zaprzestania leczenia, a także zdarzeń specjalnego zainteresowania. Nie występowały także istotne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi grupami względem odsetka pacjentów przerywających leczenie.

Wysoka skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa DPL przełożyły się na korzystne wyniki w zakresie jakości życia pacjentów. W grupie DPL w porównaniu z grupą PLC uzyskano istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów, wyrażoną zmniejszeniem ogólnego wyniku w skali SGRQ oraz zwiększeniem odsetka pacjentów z klinicznie istotną poprawą jakości życia ww. skali.

Bardzo dobre efekty terapeutyczne DPL + ST w zakresie redukcji zaostrzeń POChP, zmniejszenia nasilenia objawów, poprawy czynności płuc, a także profilu bezpieczeństwa i wpływu na jakość życia pacjentów znalazły także potwierdzenie w 2 badaniach obserwacyjnych raportujących doświadczenie z rzeczywistej praktyki klinicznej.

9. Ograniczenia

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

1. Badania BOREAS i NOTUS obejmują 52-tygodniowe okresy stosowania leczenia DPL oraz dodatkowo 12 tygodni obserwacji. Jak dotąd nie są dostępne dane dotyczące leczenia DPL w dłuższym horyzoncie czasowym, przy czym jest to typowa praktyka w tego rodzaju schorzeniach. Analogiczna sytuacja miała miejsce przy podejmowaniu decyzji refundacyjnej dla innego preparatu leczniczego stosowanego u pacjentów z POChP tj. produktu Trelegy Ellipta, dla którego również dostępne były wyniki obejmujące 52-tygodniowy horyzont czasowy. W oparciu o takie dane wydana została pozytywna opinia Rady Przejrzystości i pozytywną rekomendacją Prezesa AOTMiT, a od ponad 2 lat (od 1 maja 2022 roku) lek jest dostępny w katalogu otwartym obwieszczenia MZ [113, 114]. Ponadto DPL jest lekiem dobrze poznanym – jego pierwsza rejestracja nastąpiła w 2017 roku. Lek jest zarejestrowany poza POChP, w 5 innych wskazaniach, w tym w atopowym zapaleniu skóry oraz w astmie.
2. Zgodnie z treścią uzgodnionego programu lekowego kryterium wykluczenia stanowi brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie w ocenie lekarza prowadzącego po każdych kolejnych 6 miesiącach leczenia, definiowany jako brak zmniejszenia objawów choroby w teście jako brak zmniejszenia objawów choroby w teście CAT. W badaniach klinicznych BOREAS i NOTUS nie prowadzono oceny nasilenia objawów choroby w teście CAT. Niemniej należy wskazać, że ocenę nasilenia objawów w skali CAT przedstawiono w 2 opisanych w Rozdz. 5.2 badaniach efektywności rzeczywistej dotyczącej DPL + PLC (Freund 2025 i Shi 2024). Wyniki oceny nasilenia objawów POChP w skali CAT w badaniu Freund 2025 zostały przedstawione w formie wyjściowej i końcowej mediany oraz wartości p. W przypadku badania Shi 2024 wyniki dotyczące nasilenia objawów POChP w skali CAT przedstawiono w formie wyjściowej i końcowej średniej w ramieniu DPL + ST oraz wartości p, a także średniej zmiany względem wartości wyjściowych oraz różnicy średnich pomiędzy DPL + ST i PLC + ST. W badaniu Freund 2025 i Shi 2024 u pacjentów stosujących DPL + ST wykazano redukcję wyniku testu CAT względem wartości wyjściowych oznaczającą zmniejszenie nasilenia objawów POChP (odpowiednio w Freund 2025 mediana 18 vs 15 i w badaniu Shi 2024 średnia 23,94 vs 20,00; MD = 3,94). W badaniu Shi 2024, w którym co warto podkreślić, oceniano wyniki w 6. miesiącu obserwacji pacjentów (co odpowiada definicji odpowiedzi z programu lekowego), występująca przewaga DPL + ST nad PLC + ST względem zmniejszenia nasilenia objawów została określona przez autorów badania jako znamienne statystycznie ($p < 0,05$).
3. Badania kliniczne BOREAS i NOTUS nie uwzględniają okresu zawieszenia terapii, który jest wymieniony w uzgodnionym programie lekowym. Zapis o zawieszeniu terapii powstał na etapie ustaleń zapisów programu lekowego przez Ministra Zdrowia i ekspertów klinicznych. Należy zaznaczyć, że możliwość zawieszenia terapii jest uwzględniona także w istniejącym programie lekowym B.44 „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)” i podobnie jak w przypadku badań BOREAS i NOTUS badania kliniczne dla refundowanych w ramach programu

lekowego B.44 terapii takich jak dupilumab, benralizumab, tezepelumab również nie uwzględniały okresu zawieszenia terapii [115–118].

4. W badaniach BOREAS i NOTUS kryterium wykluczenia stanowili pacjenci z astmą, podczas gdy we wnioskowanym programie lekowym kryterium wykluczenia jest jednoczesne leczenie biologiczne astmy oskrzelowej. Warto zwrócić jednak uwagę, że DPL został już przebadany i zarejestrowany u pacjentów z astmą, natomiast wykluczenie tej grupy chorych miało na celu zwiększenie wiarygodności wyników poprzez eliminację potencjalnych czynników zakłócających. Obecność w badaniach dla POChP pacjentów z astmą mogłoby z jednej strony generować niepewność, czy obserwowany efekt terapeutyczny był wynikiem działania leku na astmę czy na POChP. Z drugiej strony mogłyby się pojawić wątpliwości natury etycznej związane ze stosowaniem placebo (w grupie kontrolnej) u chorych, u których skuteczność leku została już potwierdzona.
5. Zgodnie z uzgodnionym programem lekowym ocena nasilenia objawów choroby przy kwalifikacji pacjentów oraz podczas oceny skuteczności leczenia przeprowadzana jest w skali mMRC. W badaniach klinicznych BOREAS i NOTUS, które uwzględniają pacjentów rekrutowanych od odpowiednio 2019 i 2020 roku wykorzystywano stosowaną wtedy skalę MRC. Skala mMRC została natomiast zastosowana w badaniu efektywności rzeczywistej Freund 2025 (Rozdz. 5.2). Należy wskazać, że skala mMRC jest uproszczoną i bardziej dopasowaną do rzeczywistych warunków wersją skali MRC, która opiera się na podobnych do uwzględnionych we wcześniejszej wersji pięciu poziomach duszności spowodowanej wysiłkiem fizycznym. Skala mMRC od niedawna stanowi standard w ocenie nasilenia objawów POChP i jest uwzględniana w aktualnych zaleceniach klinicznych [119, 120].
6. **Pierwszorzędowym punktem końcowym badań BOREAS i NOTUS był roczny odsetek umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP. Należy zaznaczyć, że występowanie zaostrzeń jest uznawanym i klinicznie istotnym punktem końcowym w przebiegu POChP co zostało szerzej opisane w APD (Rozdz. 2.8.1) [3]. Zwiększenie częstości zaostrzeń przekłada się na pogorszenie jakości życia pacjentów, intensyfikację sposobu leczenia i zwiększenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych [121–123]. Co szczególnie warto podkreślić, występowanie zaostrzeń jest powiązane ze zwiększoną śmiertelnością pacjentów [124].**

10. Dyskusja

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 2 podwójnie zaślepiene wieloośrodkowe badania randomizowane o akronimach BOREAS i NOTUS. Oba badania były niemal identyczne pod względem metodologicznym i porównywały DPL z PLC dodane do standardowej terapii (ST) w populacji pacjentów z niekontrolowaną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) charakteryzującą się zwiększoną liczbą eozynofiliów we krwi. Badania łącznie uwzględniały prawie 1900 pacjentów, w tym także pacjentów z Polski. Oba badania obejmowały 52-tygodniowy okres stosowania leczenia oraz 12-tygodniowy okres obserwacji.

Głównym problemem związanym z zapaleniem typu 2. jest zwiększone ryzyko występowania zaostrzeń POChP. U pacjentów z zapaleniem typu 2. (liczbą eozynofiliów ≥ 300 komórek/ μ L) średnia roczna częstość występowania zaostrzeń jest wyższa niż u pacjentów bez cech tego zapalenia ($p < 0,005$ i $p < 0,5$) [125]. Zaostrzenia POChP są uznanym, klinicznie istotnym punktem końcowym wpływającym na pogorszenie jakości życia pacjentów, zwiększenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i na zwiększenie śmiertelności pacjentów. Zgodnie z wynikami obejmującego ponad 66 tys. pacjentów z POChP badania obserwacyjnego Wallström 2024 wystąpienie jednego zaostrzenia POChP w ciągu roku zwiększa ryzyko zawału serca o 10%, a w przypadku pojawienia się ≥ 2 ciężkich zaostrzeń ryzyko zawału serca wzrasta aż o 82%. Dane długoterminowe (badanie Soler Catalun~a 2005), obejmujące 5 lat wskazują, że występowanie w ciągu roku ≥ 3 ciężkich zaostrzeń choroby wiąże się z ponad 4-krotnie wyższym ryzykiem zgonu w porównaniu z brakiem występowania zaostrzeń [121, 124].

W badaniach wykazano, że DPL dodany do ST w porównaniu z PLC + ST pozwolił na znamienne statystycznie 31-procentową redukcję rocznego wskaźnika umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń choroby, a także na istotne statystycznie wydłużenie czasu do wystąpienia pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia oraz czasu do wystąpienia pierwszego ciężkiego zaostrzenia. Efekt terapeutyczny DPL + ST w zakresie redukcji zaostrzeń choroby jest więc szczególnie znaczący w kontekście wspomnianej wyżej istotności klinicznej tego punktu końcowego i jego wpływu na obniżenie jakości życia, a także na ryzyko hospitalizacji, ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz ryzyko samego zgonu pacjenta.

Analiza dotycząca występowania zdarzeń niepożądanych wykazała, że profil bezpieczeństwa w grupie stosującej DPL + ST jest zbliżony do profilu bezpieczeństwa w grupie kontrolnej stosującej PLC + ST. U pacjentów stosujących DPL rzadko obserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane [27]. W czasie trwania obu badań odsetek pacjentów zaprzestających leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych był niewielki i nie różnił się pomiędzy grupami (3% vs 3%). W raporcie EMA, oceniającym zasadność rozszerzenia wskazania o POChP podkreślono, że DPL został wcześniej zarejestrowany w 5 innych niż POChP wskazaniach i jego profil bezpieczeństwa jest już dobrze poznany i uznawany za korzystny [27].

Wysoka skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa DPL + ST znalazły swoje odzwierciedlenie w ocenie jakości życia pacjentów. Wyniki badań BOREAS i NOTUS wykazały znamienne statystycznie przewagę DPL + ST nad PLC + ST względem poprawy jakości życia pacjentów ocenionej kwestionariuszem SGRQ. Przewaga ta dotyczyła zarówno uzyskanego wyniku ogólnego jak i każdej z odrębnych domen kwestionariusza tj. domeny objawowej, domeny aktywności i domeny wpływu na życie.

Skuteczność DPL w populacji pacjentów z POChP oraz zapaleniem typu 2. została również potwierdzona na poziomie molekularnym, o czym świadczą dane dotyczące zmiany poziomu biomarkerów w trakcie leczenia DPL. Generalnie, w grupie DLP niższe niż w grupie kontrolnej były: poziom eozynofili, stężenie tlenku azotu (FENO) w wydychanym powietrzu oraz stężenie chemokiny regulowanej przez płuca i aktywację (PARC; ang. *pulmonary and activation-regulated chemokine*) (Aneks E.2).

Potwierdzeniem wysokiej skuteczności i bezpieczeństwa DPL są także wyniki 2 badań obserwacyjnych dotyczących efektywności rzeczywistej. Wykazano w nich wpływ DPL na redukcję zaostrzeń choroby, poprawę parametrów spirometrycznych, a także dobry profil bezpieczeństwa.

Należy także wskazać, że DPL jest od kilku lat zarejestrowana od kilku lat w 5 innych wskazaniach, obejmujących m.in. atopowe zapalenie skóry i astmę. Lek jest zatem dobrze znany w praktyce klinicznej.

Wysoką skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa DPL w POChP raportowano również w zidentyfikowanych przeglądach systematycznych. Podobnie jak w ramach niniejszej analizy, wykazano w nich, że dodanie DPL do standardowej terapii przyczynia się do znamiennej statystycznie redukcji zaostrzeń POChP w porównaniu z PLC. Co więcej, w odnalezionych przeglądach systematycznych prezentowano również wyniki dla innych, niezarejestrowanych obecnie w POChP leków biologicznych, które cechują się jednak gorszą skutecznością niż DPL.

Podsumowując, DPL dodany do terapii standardowej to wysoce skuteczna i bezpieczna opcja terapeutyczna w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z POChP oraz obecnością zapalenia typu 2. Przyczynia się do redukcji częstości występowania zaostrzeń choroby, wydłuża czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia umiarkowanego lub ciężkiego, a także do wystąpienia pierwszego zaostrzenia ciężkiego, poprawiając jednocześnie czynność płuc oraz zmniejszając nasilenie objawów choroby. W połączeniu z korzystnym profilem bezpieczeństwa, zbliżonym do placebo, stosowanie DPL przekłada się na istotną poprawę jakości życia pacjentów.

11. Ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku

Tabela 45.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	AKL Rozdz. 3 Aneks A
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
1. opis problemu zdrowotnego	APD Rozdz. 2
2. opis technologii opcjonalnych	APD Rozdz. 8
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 2
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 2.2.
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 7
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
6. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 1.2, 2.
7. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 1.2, 2.
§ 4.3 Przegląd zawiera	
8. porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z innymi technologiami opcjonalnymi	Rozdz. 1.2
9. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 3.1, 3.2
10. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks A
11. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 3.1, 3.2
12. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Aneks B
13. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 5, Aneks D
14. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdz. 6
§ 4.4	
15. Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy

Bibliografia

1. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.
2. Minister Zdrowia. (2023) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345>.
4. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych. Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
5. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
6. NICE. (2009) Quality assessment for Case series. NICE guidelines. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form>.
7. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 358:j4008.
8. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Cole J, Bafadhel M, Christenson SA, Papi A, Singh D, Laws E, Mannent LP, Patel N, Staudinger HW, Yancopoulos GD, Mortensen ER, i in. (2023) Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. *N Engl J Med* 389(3):205–214.
9. Bafadhel M, Christenson SA, Hanania NA, Bhatt SP, Rabe KF, Vogelmeier CF, Papi A, Singh D, Laws E, Nivens C, Bansal A, Lu X, Bauer D, Maloney J, Robinson LB, i in. (2024) Dupilumab Does Not Impact Blood Eosinophil Levels in Patients With Moderate-to-Severe COPD and Type 2 Inflammation: From the Phase 3 Boreas Trial. *Am J Respir Crit Care Med*.
10. Bafadhel M, Christenson SA, Hanania NA, Bhatt SP, Rabe KF, Vogelmeier CF, Papi A, Singh D, Laws E, Nivens C, Bansal A, Lu X, Bauer D, Maloney J, Robinson LB, i in. (2024) Poster 7498. Dupilumab Does Not Impact Blood Eosinophil Levels in Patients With Moderate-to-Severe COPD and Type 2 Inflammation: From the Phase 3 Boreas Trial. Presented at the International Conference of The American Thoracic Society (ATS). San Diego, CA, USA, May 17-22, 2024.
11. Bafadhel M, Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Cole J, Christenson SA, Papi A, Singh D, Laws E, Mortensen ER, Maloney J, Lu X, Bauer D, Bansal A, i in. (2023) S31 Efficacy of dupilumab in chronic obstructive pulmonary disease with type 2 inflammation by baseline blood eosinophil count. *Thorax* 78(Suppl 4):A25–A26.
12. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Cole J, Bafadhel M, Christenson S, Papi A, Singh D, Laws E, Mannent LL, Mortensen ER, Maloney J, Lu X, Bauer DJ, i in. (2023) EFFICACY AND SAFETY OF DUPILUMAB FOR COPD WITH TYPE 2 INFLAMMATION. *CHEST* 164(4, Supplement):A6531–A6534.
13. Bhatt S, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier C, Cole J, Bafadhel M. (2023) A6817. Dupilumab Efficacy and Safety in Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Type 2 Inflammation. Presented at ATS 2023, Washington DC, May 19-24 2023.
14. Bhatt S, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier C, Cole J, Bafadhel M, Christenson SA, Papi A, Singh D, Laws E, Mannent L, Mortensen E, Maloney J, Lu X, Bauer D, i in. (2023) Late Breaking Abstract - Efficacy and Safety of Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Elevated Eosinophils. *European Respiratory Journal* 62(suppl 67):
15. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier C., Cole J, Bafadhel M, Christenson SA, Papi A, Singh D. (2023) Poster PA1308. Efficacy and Safety of Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Elevated Eosinophils. Presented at the 33rd European Respiratory Society (ERS) International Congress; 9–13 September, 2023; Milan, Italy. Dostęp: <https://congress.sanofimedical.com/s3fs-public/2023-09/Efficacy%20and%20Safety%20of%20Dupilumab%20for%20COPD%20with%20Type%20%20Inflammation%20Indicated%20by.pdf?VersionId=NWKdVUZICRfBMJ..iAp65q6osACK9UkU>.
16. Bhatt S, Christenson SA, Hanania N, Bafadhel M, Rabe K f., Vogelmeier CF, Papi A, Songh E. (2024) 906. In The Phase 3 Boreas Trial, Dupilumab Reduced FeNO Levels Over Time in Patients With Moderate-to-Severe COPD With Type 2 Inflammation. Dostęp: <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/11007/presentation/10540> (7.8.2024).
17. Christenson S, Hanania N a., Bhatt S p., Bafadhel M, Rabe K f., Vogelmeier C f., Papi A, Singh D, Laws E, Nivens M c., Bansal A, Lu X, Bauer D, Maloney J, Robinson L b., i in. (2024) In the Phase 3 Boreas Trial,

- Baseline Blood Eosinophils and Baseline Fractional Exhaled Nitric Oxide Levels Predict the Response to Dupilumab in Patients With Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Type 2 Inflammation. *C95. NEW CLINICAL TRIAL RESULTS IN CHRONIC LUNG DISEASE*A6620–A6620.
18. Hanania N a., Bhatt S p., Rabe K f., Vogelmeier C f., Bafadhel M, Christenson S a., Papi A, Singh D, Laws E, Nivens C, Bansal A, Lu X, Bauer D, Maloney J, Robinson L b., i in. (2024) Dupilumab Improves Post-bronchodilator Lung Function in Patients With Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) With Type 2 Inflammation: Data From the Phase 3 Boreas Trial. *A27. EMERGING TREATMENTS AND THERAPEUTIC STRATEGIES IN COPD: RESULTS OF CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONAL STUDIES*A1200–A1200.
 19. Papi A, Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA, Singh D, Laws E, Maloney J, Lu X, Bauer D, Bansal A, Robinson LB, Abdulai RM. (2024) Dupilumab improves respiratory symptoms in patients with moderate-to-severe COPD with type 2 inflammation in phase 3 BOREAS trial. *European Respiratory Journal* 64(suppl 68):
 20. Papi A, Bhatt S, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier, C., Bafadhel M. (2025) Poster PA4786. Dupilumab Improves Respiratory Symptoms in Patients With Moderate-to-Severe COPD With Type 2 Inflammation in Phase 3 BOREAS Trial. Presented at the 2024 European Respiratory Society (ERS) Annual Congress; Vienna, Austria; September 7–11, 2024. Dostęp: <https://congress.sanofimedical.com/s3fs-public/2024-09/Dupilumab%20Improves%20Respiratory%20Symptoms%20in%20Patients%20With%20Moderate-to-Severe%20COPD%20With%20Type%20%20%20Inflammation%20in%20Phase%203%20BOREAS%20Trial.pdf>.
 21. EudraCT Number 2018-001953-28 - Clinical trial results - EU Clinical Trials Register. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-001953-28/results> (19.7.2024).
 22. Study Details | Pivotal Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Dupilumab in Patients With Moderate-to-severe COPD With Type 2 Inflammation | ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03930732> (19.7.2024).
 23. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA, Papi A, Singh D, Laws E, Patel N, Yancopoulos GD, Akinlade B, Maloney J, Lu X, Bauer D, i in. (2024) Dupilumab for COPD with Blood Eosinophil Evidence of Type 2 Inflammation. *N Engl J Med* 390:2274–2283.
 24. Bhatt S p., Rabe K f., Hanania N a., Vogelmeier C f., Bafadhel M, Christenson S a., Papi A, Singh D, Laws E, Akinlade B, Maloney J, Lu X, Bauer D, Bansal A, Abdulai R m., i in. (2024) Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Moderate-to-Severe COPD and Type 2 Inflammation: Phase 3 NOTUS Trial. *B14. LATE BREAKING ABSTRACTS: SCIENCE THAT WILL IMPACT CLINICAL CARE*A2996–A2996.
 25. Clinical Trials Register. 2018-001954-91. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-001954-91/PL> (7.8.2024).
 26. Pivotal Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Dupilumab in Patients With Moderate to Severe COPD With Type 2 Inflammation NCT04456673. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04456673> (7.8.2024).
 27. EMA. (2024) Assessment report Dupixent International non-proprietary name: Dupilumab. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-ii-0079-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
 28. Xiong Y, Hu J-Q, Tang H-L, Zhao Z-X, Liu L-H. (2024) Network meta-analysis of the efficacy and safety of monoclonal antibodies and traditional conventional dichotomous agents for chronic obstructive pulmonary disease. *Front Med (Lausanne)* 11:1334442.
 29. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA, Papi A, Singh D, Laws E, Dakin P, Maloney J, Lu X, Bauer D, Bansal A, Robinson LB, i in. (2025) Dupilumab reduces exacerbations and improves lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease and emphysema: Phase 3 randomized trial (BOREAS). *Respir Med* 236:107846.
 30. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier C, Bafadhel M, Christenson S, Papi A, Singh D, Laws E, Dakin P, Maloney J, Lu X, Bauer D, Bansal A, Robinson L, i in. (2024) DUPILUMAB REDUCES EXACERBATIONS AND IMPROVES LUNG FUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND EMPHYSEMA. *CHEST* 166(4):A4809–A4813.
 31. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier C, Bafadhel M, Christenson S, Papi A, Singh D, Laws E, Akinlade B, Maloney J, Lu X, Bauer D, Bansal A, Abdulai R, i in. (2024) DUPILUMAB REDUCES EXACERBATIONS AND IMPROVES LUNG FUNCTION AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND TYPE 2 INFLAMMATION: THE NOTUS TRIAL. Presented at CHEST Annual Meeting 2024 · October 6-9. Elsevier Dostęp: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(24\)03670-5/abstract](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(24)03670-5/abstract) (9.4.2025).
 32. Bhatt SP, Christenson S, Hanania NA, Bafadhel M, Rabe KF, Vogelmeier C, Papi A, Singh D, Laws E, Dakin P, Bansal A, Lu X, Bauer D, Maloney J, Robinson L, i in. (2024) IN THE PHASE 3 BOREAS TRIAL, DUPILUMAB REDUCED FENO LEVELS OVER TIME IN PATIENTS WITH MODERATE OR SEVERE SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH TYPE 2 INFLAMMATION. *CHEST* 166(4):A4835–A4839.

33. Bafadhel M, Christenson S, Hanania NA, Bhatt SP, Vogelmeier C, Papi A, Singh D, Laws E, Dakin P, Bansal A, Lu X, Bauer D, Maloney J, Robinson L, Abdulai R. (2024) IN PATIENTS WITH MODERATE OR SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND TYPE 2 INFLAMMATION, DUPILUMAB DOES NOT IMPACT BLOOD EOSINOPHIL LEVELS: PHASE 3 BOREAS TRIAL. *CHEST* 166(4):A4831–A4834.
34. Papi A, Hanania N a., Bhatt S p., Rabe K f., Vogelmeier C f., Bafadhel M, Christenson S a., Singh D, Laws E, Nivens C, Bansal A, Lu X, Bauer D, Maloney J, Robinson L b., i in. Dupilumab Improves Pre-bronchodilator Lung Function Measures in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) With Type 2 Inflammation: Data From the Phase 3 Boreas Trial A27. *EMERGING TREATMENTS AND THERAPEUTIC STRATEGIES IN COPD: RESULTS OF CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONAL STUDIES* 2024.
35. Rabe K, Vogelmeier C., Bhatt SP, Hanania NA, Bafadhel M, Christenson SA, Papi A, Singh D, Laws E, Maloney J. Dupilumab improves quality of life in non-exacerbators with moderate-to-severe COPD and type 2 inflammation: phase 3 BOREAS trial. *Eur Respir J* 2024; 64: Suppl. 68, PA4784.
36. Rabe K, Vogelmeier CF, Bhatt SP, Hanania NA, Bafadhel M, Christenson SA. Poster PA4784. Dupilumab Improves Quality of Life in Non-Exacerbators With Moderate-to-Severe COPD and Type 2 Inflammation: Phase 3 BOREAS Trial. Presented at the 2024 European Respiratory Society (ERS) Annual Congress; Vienna, Austria; September 7–11, 2024. Dostęp: <https://congress.sanofimedical.com/s3fs-public/2024-09/Dupilumab%20Improves%20Quality%20of%20Life%20in%20Non-Exacerbators%20With%20Moderate-to-Severe%20COPD%20and%20Type%20%20%20Inflammation%20Phase%203%20BOREAS%20Trial.pdf>.
37. Christenson S, Bafadhel M, Hanania N a., Bhatt S p., Rabe K f., Vogelmeier C f., Papi A, Singh D, Laws E, Nivens M c., Bansal A, Lu X, Bauer D, Maloney J, Robinson L b., i in. Dupilumab Increases the Proportion of Patients With Fractional Exhaled Nitric Oxide Levels <20 ppb Over Time in Patients With Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Type 2 Inflammation: From Phase 3 Boreas B52. *EVIDENCE FOR THERAPEUTIC STRATEGIES IN COPD: FROM ESTABLISHED TO EMERGING* 2024.
38. Rabe KF, Vogelmeier CF, Bhatt SP, Hanania NA, Bafadhel M, Christenson SA, Papi A, Singh D, Laws E, Maloney J, Lu X, Bauer D, Bansal A, Robinson LB, Abdulai RM. (2024) Dupilumab improves lung function in non-exacerbators with moderate-to-severe COPD with type 2 inflammation in phase 3 BOREAS trial. *European Respiratory Journal* 64(suppl 68):
39. Rabe KF, Vogelmeier CF, Bhatt SP, Hanania NA, Bafadhel M, Christenson SA, Papi A, Singh D, Laws E, Maloney J, Lu X, Bauer D, Bansal A, Robinson LB, Abdulai RM. (2024) PA4785. Dupilumab improves lung function in non-exacerbators with moderate-to-severe COPD with type 2 inflammation in phase 3 BOREAS trial. Presented at the 2024 European Respiratory Society (ERS) Annual Congress; Vienna, Austria; September 7–11, 2024. European Respiratory Society Dostęp: https://publications.ersnet.org/content/erj/64/suppl_68/PA4785 (9.4.2025).
40. Vogelmeier CF, Rabe KF, Bhatt SP, Hanania NA, Bafadhel M, Christenson SA, Papi A, Singh D, Laws E, Maloney J, Dakin P, Lu X, Bauer D, Bansal A, Robinson LB, i in. (2025) Dupilumab reduces acute exacerbations and improves lung function in patients with COPD with type 2 inflammation irrespective of body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index scores. *Respiratory Medicine* 241:1–6.
41. Vogelmeier C, Rabe KF, Bhatt SP, Hanania NA, Bafadhel M, Christenson SA, Papi A, Singh D, Laws E, Maloney J, Lu X, Bauer D, Bansal A, Robinson LB, Abdulai RM. (2024) Dupilumab efficacy in patients with COPD and type 2 inflammation irrespective of mortality risk score. *European Respiratory Journal* 64(suppl 68):
42. Vogelmeier C, Rabe KF, Bhatt SP, Hanania NA, Bafadhel M, Christenson SA, Papi A, Singh D, Laws E, Maloney J, Lu X, Bauer D, Bansal A, Robinson LB, Abdulai RM. (2024) PA4782. Dupilumab efficacy in patients with COPD and type 2 inflammation irrespective of mortality risk score. Presented at the 2024 European Respiratory Society (ERS) Annual Congress; Vienna, Austria; September 7–11, 2024. European Respiratory Society Dostęp: https://publications.ersnet.org/content/erj/64/suppl_68/PA4782 (9.4.2025).
43. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier C, Bafadhel M, Christenson S, Papi A, Singh D, Laws E, Dakin P, Maloney J, Lu X, Bauer D, Bansal A, Abdulai R, i in. (2024) DUPILUMAB IMPROVES HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND TYPE 2 INFLAMMATION: THE PHASE 3 NOTUS TRIAL. *CHEST* 166(4):A4814–A4818.
44. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA, Papi A, Singh D, Laws E, Dakin P, Maloney J, Lu X, Bauer D, Bansal A, Abdulai RM, i in. (2024) S93 Phase 3 NOTUS trial: dupilumab efficacy and safety in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease and type 2 inflammation. *Thorax* 79(Suppl 2):A68–A68.
45. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier C, Bafadhel M, Christenson S, Papi A, Singh D, Laws E, Akinlade B, Maloney J, Lu X, Bauer D, Bansal A, Abdulai R, i in. (2024) DUPILUMAB REDUCES EXACERBATIONS AND IMPROVES LUNG FUNCTION AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND TYPE 2 INFLAMMATION: THE NOTUS TRIAL. *CHEST* 166(4):A4821–A4825.
46. Bhatt S, Rabe K, Bafadhel M. (2024) Dupilumab for COPD with Elevated Eosinophil Counts. Reply. *N Engl J Med*. 26;391(12):1164.(12):1164.
47. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA, Papi A, Singh D, Laws E, Dakin P, Maloney J, Lu X, Bauer D, Bansal A, Abdulai RM, i in. (2025) Dupilumab for chronic obstructive

- pulmonary disease with type 2 inflammation: a pooled analysis of two phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Respir Med* 13(3):234–243.
48. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA, Papi A, Singh D, Laws E, Dakin P, Maloney J, Lu X, Bauer D, Bansal A, Abdulai RM, i in. (2025) Dupilumab Improves Health-Related Quality of Life and Respiratory Symptoms in Patients With COPD and Type 2 Inflammation: BOREAS and NOTUS. *Chest* S0012-3692(25)00142–4.
 49. Bhatt SP, Rabe KF, Singh D, Bafadhel M, Vogelmeier CF. (2025) A response to therapy for COPD with dupilumab. *The Lancet Respiratory Medicine* 13(1):e3.
 50. Bhatt S, Rabe KF, Hanania N, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson S, Papi A, Singh D, Laws E, Akinlade B, Maloney J, Lu X, Bauer D, Bansal A, Abdulai RM, i in. (2024) Dupilumab efficacy and safety in patients with moderate-to-severe COPD with type 2 inflammation: pooled analysis of BOREAS and NOTUS. *European Respiratory Journal* 64(suppl 68):
 51. Robinson L, Bhatt S, Rabe K, Hanania N, Vogelmeier C, Bafadhel M, Christenson S, Papi A, Singh D, Laws E, Akinlade B, Maloney J, Bansal A, Abdulai R. (2025) Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Type 2 Inflammation: Pooled Analysis of BOREAS and NOTUS Trials. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 155(2):AB307.
 52. Bhatt S, Rabe K, Hanania. NA, Vogelmeier, C. (2025) Efficacy and safety of dupilumab in patients with COPD and type 2 inflammation: pooled analysis of BOREAS and NOTUS trials. Presented at AAAAI/WAP Joint Congress; San Diego Frb 28 - March 2025. Dostęp: <https://congress.sanofimedical.com/s3fs-public/2025-02/Efficacy%20and%20safety%20of%20dupilumab%20in%20patients%20with%20COPD%20and%20type%202%20inflammation%20pooled%20analysis%20of%20BOREAS%20and%20NOTUS%20trials.pdf?VersionId=U3q7.fHcMWecMi7wHvOWNM5iJM3VYLzc>.
 53. Hu K-C, Chuang M-H, Lai C-C, Liao K-M. (2025) Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials Assessing the Effectiveness and Safety of Biological Treatments in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Clin Ther* 47(3):226–234.
 54. Freund O, Wand O, Kutzkel S, Tiran B, Pumin I, Friedman Regev I, Levy L, Bar-Shai A. (2024) Real-World and Patient-Reported Outcomes of Dupilumab and Other Biological Drugs for Chronic Obstructive Pulmonary Disease-A Systematic Review. *Diagnostics (Basel)* 14(21):2390.
 55. Mohamed MMG, Kamel G, Charbek E. (2024) Role of Monoclonal Antibodies in the Management of Eosinophilic COPD: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Am Thorac Soc*.
 56. Pitre T, Lupas D, Mah J, Stanbrook M, Blazer A, Zeraatkar D, Ho T. (2025) Biologic Therapies for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *COPD* 22(1):2449889.
 57. Christenson SA, Hanania NA, Bhatt SP, Bafadhel M, Rabe KF, Vogelmeier CF, Papi A, Singh D, Laws E, Dakin P, Bansal A, Lu X, Bauer D, Maloney J, Robinson LB, i in. (2025) Type 2 inflammation biomarkers and their association with response to dupilumab in COPD (BOREAS): an analysis of a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 13(8):687–697.
 58. Bhatt S, Hoheisel A, Rabe K, Hanania N. (2025) Dupilumab Reduces Exacerbations and Improves Lung Function and Quality of Life in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Type 2 Inflammation: the Notus Trial. *Pneumologie* (79):S20.
 59. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA, Papi A, Singh D, Laws E, Dakin P, Maloney J, Lu X, Bauer D, Bansal A, Abdulai RM, i in. (2025) Effect of Dupilumab on Health-Related Quality of Life and Respiratory Symptoms in Patients With COPD and Type 2 Inflammation: BOREAS and NOTUS. *Chest* 168(1):56–66.
 60. Bhatt S; Waschki B; Rabe K; Hanania N; Vogelmeier C; Bafadhel M; Christenson S; Papi A; Laws E; Dakin P; et al. (2025) Dupilumab Improves Health-Related Quality of Life in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Type 2 Inflammation: pooled Boreas and Notus Results. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*. 2025;79:S20â€ S21 (79):S20-21.
 61. Bhatt S, Hoheisel A, Rabe K, Hanania N. (2025) Dupilumab Efficacy and Safety in Patients with Moderate-to-Severe COPD with Type 2 Inflammation: pooled Analysis of BOREAS and NOTUS Trials. *Pneumologie* (79):S15.
 62. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA, Papi A, Singh D, Herrera EM, Laws E, Dakin P, Maloney J, Lu X, Bauer D, Bansal A, i in. (2025) CO13 Dupilumab Improves Health-Related Quality of Life in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Type 2 Inflammation: Results From the BOREAS and NOTUS Trials. *Value in Health* 28(6):S24–S25.
 63. Bhatt S p., Rabe K f., Christenson S a., Mroz R m., Porsbjerg C, Bauer D, Dakin P, Laws E, Bansal A, Robinson L b. (2025) Dupilumab Efficacy in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Type 2 Inflammation With and Without Emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 211(Abstracts):A1378–A1378.
 64. Bafadhel M, Hansel N n., Janssens W l. h., Muro S, Maselli D j., Yun J h., Wedzicha J a., Christenson S a., Saha-Chaudhuri P, Cunoosamy D m., Soliman M, Heble J. (2025) Stability of Blood Eosinophil Counts in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Type 2 Inflammation in the BOREAS and NOTUS Trials. *Am J Respir Crit Care Med* 211(Abstracts):A5551–A5551.

65. Bafadhel M, Anzueto A, Bourbeau J, Papi A, Bhatt S p., Korn S, Satia I, Martinez F j., Deslee G, Xia C, Heble J, Soliman M. (2025) Use of Systemic Corticosteroids and Antibiotics in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Type 2 Inflammation Receiving Dupilumab. *Am J Respir Crit Care Med* 211(Abstracts):A5550–A5550.
66. Bafadhel M, Barjaktarevic I, Bhutani M, Xia C, Heble J, Soliman M. (2025) Impact of Dupilumab Treatment on Lung Function in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Type 2 Inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 211(Abstracts):A3496–A3496.
67. Christenson S, Sciurba FC, Vogelmeier C f., Miravittles M. Dupilumab Efficacy in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) With Type 2 Inflammation Across Baseline Eosinophil Counts. *Am J Respir Crit Care Med* 2025; 211:A1377.
68. Christenson S, Sciurba FC, Vogelmeier C f., Miravittles M. Dupilumab Efficacy in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) With Type 2 Inflammation Across Baseline Eosinophil Counts. Presented at the American Thoracic Society (ATS) 2025 International Conference; San Francisco, CA, USA; May 17–21, 2025. Dostęp: https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrccm-conference.2024.209.1_MeetingAbstracts.A6620 (19.7.2024).
69. Couillard S, Ramakrishnan S, Pavord I d., Çolak Y, Buhl R, Deslee G, Bauer D, Soliman M, Heble J. (2025) Reduction of Exacerbations According to Type 2 Inflammatory Biomarkers With Dupilumab Treatment in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Am J Respir Crit Care Med* 211(Abstracts):A1376–A1376.
70. Ramakrishnan S, Couillard S, Petousi N, Bon J, Pavord I d., Bhatt S p., Rabe K f., Deng W, Xia C, Heble J, Soliman M. (2025) Win Ratio Analysis of BOREAS and NOTUS: Faster Trials, Clearer Wins for Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease With Type 2 Inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 211(Abstracts):A2099–A2099.
71. Robinson L, Bhatt S, Rabe K, Hanania N, Vogelmeier C, Bafadhel M, Christenson S, Papi A, Singh D, Laws E, Akinlade B, Maloney J, Bansal A, Abdulai R. (2025) Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Type 2 Inflammation: Pooled Analysis of BOREAS and NOTUS Trials. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 155(2):AB307.
72. Singh D, Bhatt S p., Han M k., Mahler D a., Bourdin A, Chapman K r., Bauer D, Bansal A, Soliman M, Heble J, Robinson L b. (2025) Dupilumab Efficacy in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Type 2 Inflammation by Evaluating Respiratory Symptoms in COPD (E-RS:COPD) Breathlessness and St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) Activity Scores. *Am J Respir Crit Care Med* 211(Abstracts):A3499–A3499.
73. Singh D, Pavord I d., Hurst J, Couillard S, Bafadhel M, Ramakrishnan S, Lu X, Bansal A, Robinson L b., Soliman M, Heble J. (2025) Impact of Dupilumab on Type 2 Inflammatory Biomarkers in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Am J Respir Crit Care Med* 211(Abstracts):A1356–A1356.
74. NICE. (2025) Single technology appraisal Dupilumab for treating moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease [ID6235]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11246/documents/committee-papers>.
75. Li S, Yi B, Wang H, Xu X, Yu L. (2025) Efficacy and Safety of Biologics Targeting Type 2 Inflammation in COPD: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 20:2143–2159.
76. Freund O, Meoded O, Arnaout T, Friedman Regev I, Kupersmidt A, Enghelberg S, Cohn-Schwartz D, Levy L, Bar-Shai A. (2025) Real-World Experience of Dupilumab Treatment for Patients with COPD - A Single Center Prospective Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 20:2753–2760.
77. Freund O, Meoded O, Cohn-Schwartz D, Tiran B, Melloul A, Engelberg S, Levy L, Bar-Shai A. (2025) Real-World Experience of Dupilumab Treatment for Patients With COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 211(Abstracts):A6177–A6177.
78. Shi X, Tan C, Chen X, Wang W, Xian M, Chen R, Li J. (2024) Efficacy of dupilumab in the treatment of COPD with type 2 inflammation: A real-world study. *Allergy Medicine* 2:100015.
79. MHRA. Dupilumab (Dupixent▼): risk of ocular adverse reactions and need for prompt management. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/dupilumab-dupixentv-risk-of-ocular-adverse-reactions-and-need-for-prompt-management> (22.7.2024).
80. EMA. (2024) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 04 – 07 March 2024. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-4-7-march-2024_en.pdf (22.7.2024).
81. EMA. (2023) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 13-16 March 2023. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-13-16-march-2023_en.pdf (22.7.2024).
82. EMA. (2022) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 25-28 October 2021. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-25-28-october-2021_en.pdf (22.7.2024).

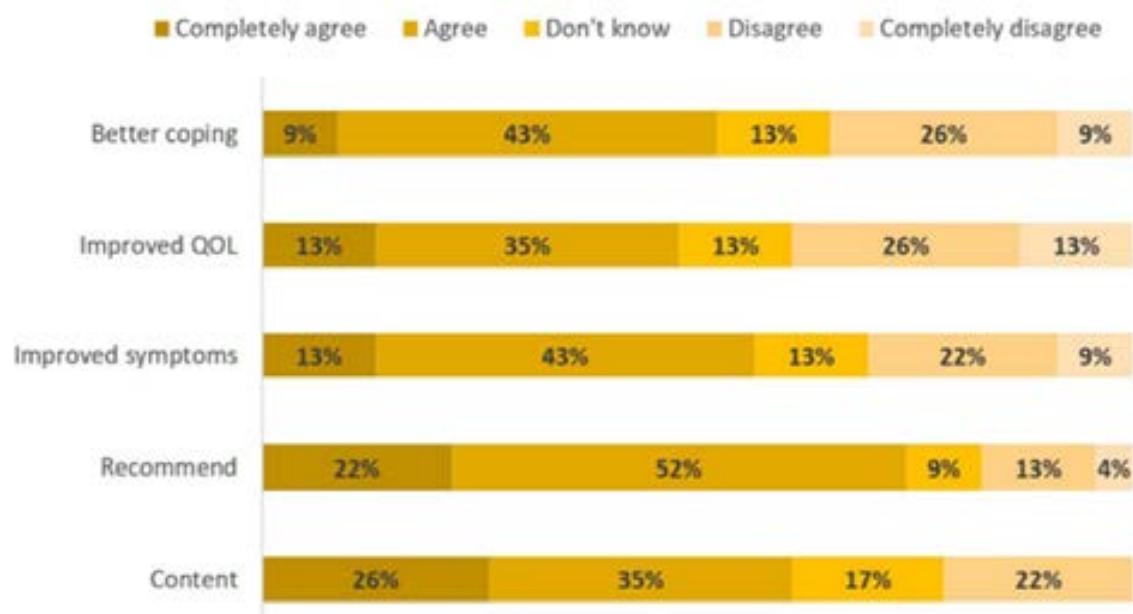
83. EMA. (2022) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 05-08 July 2021. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-july-2021_en.pdf (22.7.2024).
84. EMA. (2022) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes for the meeting on 27-30 September 2021. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-27-30-september-2021_en.pdf (22.7.2024).
85. EMA. (2020) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 26 – 29 October 2020. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-26-29-october-2020_en.pdf (22.7.2024).
86. EMA. (2024) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 11 – 14 May 2020. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-11-14-may-2020_en.pdf (22.7.2024).
87. EMA. (2020) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 14 – 17 April 2020. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-14-17-april-2020_en.pdf (22.7.2024).
88. EMA. (2020) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 13 – 16 January 2020. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-13-16-january-2020_en.pdf (22.7.2024).
89. FDA. (2025) April - June 2025 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). FDA.
90. FDA. (2024) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Dupixent (dupilumab). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1709#> (22.7.2024).
91. FDA. (2025) October - December 2024 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). FDA.
92. FDA. (2024) October - December 2021 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/october-december-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (22.7.2024).
93. FDA. (2021) January - March 2021 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (22.7.2024).
94. FDA. (2021) July - September 2021 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (22.7.2024).
95. FDA. (2023) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Trelegy Ellipta. Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1534> (26.7.2024).
96. MHRA. (2023) Class 3 Medicines Recall: Chiesi Ltd., Trimbrow 87/5/9 mcg pressurised inhalation solution, EL(23)A/36. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-device-alerts/class-3-medicines-recall-chiesi-ltd-dot-trimbrow-87-slash-5-slash-9-mcg-pressurised-inhalation-solution-el-23-a-slash-36> (26.7.2024).
97. Airbufo Forspiro (Budesonidum + Formoteroli fumaras dihydricus), 160 mikrogramów + 4,5 mikrogramów/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji, podzielony – możliwe nieprawidłowości w działaniu inhalatorów - Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - Portal Gov.pl. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/urpl/airbufo-forspiro-budesonidum-formoteroli-fumaras-dihydricus-160-mikrogramow--45-mikrogramowdawke-inhalacyjna-proszek-do-inhalacji-podzielony--mozliwe-nieprawidlowosci-w-dzialaniu-inhalatorow> (10.4.2025).
98. Oxodil Combo (Budesonidum + Formoteroli fumaras dihydricus), proszek do inhalacji, podzielony, 320 mikrogramów + 9 mikrogramów/dawkę dostarczoną oraz 160 mikrogramów + 4,5 mikrogramów/dawkę dostarczoną: możliwe nieprawidłowości w działaniu inhalatorów - Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - Portal Gov.pl. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/urpl/oxodil-combo-budesonidum-formoteroli-fumaras-dihydricus-proszek-do-inhalacji-podzielony-320-mikrogramow--9-mikrogramowdawke-dostarczona-oraz-160-mikrogramow--45-mikrogramowdawke-dostarczona-mozliwe-nieprawidlowosci-w-dzialaniu-inhalatorow> (10.4.2025).
99. FDA. (2023) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Anoro Ellipta. Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=60> (26.7.2024).
100. EMA. (2023) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 29 August - 01 September 2022. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-29-august-1-september-2022_en.pdf (25.7.2024).

101. EMA. (2019) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 08-11 July 2019. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-08-11-july-2019_en.pdf (26.7.2024).
102. EMA. (2016) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 24-27 October 2016. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-24-27-october-2016_en.pdf (26.7.2024).
103. EMA. (2017) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 9-12 January 2017. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-january-2017_en.pdf (26.7.2024).
104. EMA. (2016) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the PRAC meeting on 04-08 July 2016. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-04-08-july-2016_en.pdf (26.7.2024).
105. EMA. (2016) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the PRAC meeting on 11-14 January 2016. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-11-14-january-2016_en.pdf (26.7.2024).
106. EMA. (2019) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 12-15 March 2019. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-12-15-march-2019_en.pdf (25.7.2024).
107. EMA. (2016) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes from the meeting on 30 August – 02 September 2016. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-30-august-2-september-2016_en.pdf (26.7.2024).
108. EMA. (2014) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 6-9 October 2014. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-6-9-october-2014_en.pdf (26.7.2024).
109. EMA. (2024) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 8-11 July 2024. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-july-2024_en.pdf (24.9.2024).
110. EMA. (2022) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of meeting on 30 August – 02 September 2021. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-30-august-2-september-2021_en.pdf (24.9.2024).
111. MHRA. (2024) Montelukast: reminder of the risk of neuropsychiatric reactions. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/montelukast-reminder-of-the-risk-of-neuropsychiatric-reactions> (24.9.2024).
112. Young J, Spisany T, Guidry CM, Hong J, Le J, El Rassi E, Boylan PM. (2025) Dupilumab for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Biologics* 5(1):5.
113. (2018) Rekomendacja nr 104/2018 z dnia 31 października 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Trelegy Eliipta (fluticasoni furoas + umeclidinium + vilanterolum) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/141/REK/RP_104_2018_Trelegy_Eliipta_MKP.pdf.
114. MZ. (2024) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/8f13a444-4c66-4e1d-8c42-cea331229bc8> (19.6.2024).
115. AOTMiT. (2021) Wniosek o objęcie refundacją leku Dupixent (dupilumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2 dupilumabem (ICD-10 J45, J82)” Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/086/AWA/86_AWA_%20OT.4231.29.2021_Dupixent_astma_BIP.pdf.
116. AOTMiT. (2024) Wniosek o objęcie refundacją leku Tezspire (tezepelumab) w ramach programu lekowego B.44 – Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82) Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/028/AWA/28_AWA_OT.423.1.16.2024_Tezspire_REO_PTR.pdf.
117. AOTMiT. (2021) Wniosek o objęcie refundacją leku Fasenra (benralizumab) w ramach programu lekowego: Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej sterydopodobnej benralizumabem (ICD-10 J82) Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/026/AWA/26_AWA_OT.4231.2.2021_Fasenra_2021.04.02_BIP.pdf.
118. MZ. (2025) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <http://www.gov.pl/attachment/de1d87b4-8645-49e5-8ec3-f0db81eb05b1> (23.9.2025).

119. (2025) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2026. Report. Dostęp: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2026/01/GOLD-REPORT-2026-v1.3-8Dec2025_WMv2.pdf.
120. Jones PW, Adamek L, Nadeau G, Banik N. (2013) Comparisons of health status scores with MRC grades in COPD: implications for the GOLD 2011 classification. *European Respiratory Journal* 42(3):647–654.
121. Wallström O, Stridsman C, Lindberg A, Nyberg F, Vanfleteren LEGW. (2024) Exacerbation history and risk of myocardial infarction and pulmonary embolism in chronic obstructive pulmonary disease. *CHEST* 0(0):
122. Ho T-W, Tsai Y-J, Ruan S-Y, Huang C-T, Lai F, Yu C-J, Group THS. (2014) In-Hospital and One-Year Mortality and Their Predictors in Patients Hospitalized for First-Ever Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: A Nationwide Population-Based Study. *PLOS ONE* 9(12):e114866.
123. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. (2012) Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax* 67(11):957–963.
124. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. (2005) Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 60(11):925–931.
125. Yun JH, Lamb A, Chase R, Singh D, Parker MM, Saferali A, Vestbo J, Tal-Singer R, Castaldi PJ, Silverman EK, Hersh CP, COPDGene and ECLIPSE Investigators. (2018) Blood eosinophil count thresholds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 141(6):2037–2047.e10.
126. IQWiG. (2024) Dupilumab (COPD) Benefit assessment according to §35a SGB V. Dostęp: https://www.iqwig.de/download/a24-79_dupilumab_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf (8.4.2026).
- [REDACTED]
128. EMA. Eudravigilance. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostęp: <https://www.adrreports.eu/pl/disclaimer.html> (9.4.2025).
129. WHO. VigiAccess. Dostęp: <https://www.vigiaccess.org/> (9.4.2025).

Spis elementów

Wykres 1	Średnia liczba umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP dla porównania DPL + ST vs PLC + ST w leczeniu POChP – metaanaliza badania BOREAS i NOTUS	33
Wykres 2	Średnia liczba umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP dla porównania DPL + ST vs PLC + ST w leczeniu POChP – badanie NOTUS.....	34
Wykres 3.	Czas do wystąpienia pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia dla porównania DPL + ST vs PLC + ST w leczeniu POChP – badanie BOREAS.....	35
Wykres 4.	Czas do wystąpienia pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia dla porównania DPL + ST vs PLC + ST w leczeniu POChP – badanie NOTUS	35
Wykres 5.	Zmiana ogólnego ^a wyniku w skali E-RS COPD dla porównania DPL + ST vs PLC + ST w leczeniu POChP – metaanaliza badań BOREAS i NOTUS.....	37
Wykres 6.	Zmiana ^a wyniku w zakresie nasilenia duszności w skali E-RS COPD dla porównania DPL + ST vs PLC + ST w leczeniu POChP - metaanaliza badań BOREAS i NOTUS	38
Wykres 7.	Zmiana ^a wyniku w zakresie nasilenia kaszlu i plwocin skali E-RS COPD dla porównania DPL + ST vs PLC + ST w leczeniu POChP - metaanaliza badań BOREAS i NOTUS	38
Wykres 8.	Zmiana ^a wyniku w zakresie nasilenia objawów w klatce piersiowej skali E-RS COPD dla porównania DPL + ST vs PLC + ST w leczeniu POChP - metaanaliza badań BOREAS i NOTUS.....	39
Wykres 9	Zmiana wartości FEV1 przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela dla porównania DPL + ST vs PLC + ST w leczeniu POChP – badanie BOREAS	40
Wykres 10	Zmiana wartości FEV1 przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela dla porównania DPL + ST vs PLC + ST w leczeniu POChP – badanie NOTUS	40
Wykres 11.	Zmiana wartości FEV1 w stosunku do stanu wyjściowego po podaniu leku rozkurczającego oskrzela dla porównania DPL + ST vs PLC + ST w leczeniu POChP – badanie BOREAS.....	41
Wykres 12.	Zmiana stosunku FEV1/FVC po podaniu leku rozkurczającego oskrzela dla porównania DPL + ST vs PLC + ST – badanie BOREAS.....	42
Wykres 13.	Zmiana wyniku ogólnego jakości życia pacjentów w skali SGRQ dla porównania DPL + ST vs PLC + ST w leczeniu POChP – metaanaliza badań BOREAS i NOTUS.....	53
Wykres 14.	Zmiana wyniku w zakresie objawów skali SGRQ dla porównania DPL + ST vs PLC + ST w leczeniu POChP – metaanaliza badań BOREAS i NOTUS.....	54
Wykres 15.	Zmiana wyniku w zakresie aktywności skali SGRQ dla porównania DPL + ST vs PLC + ST w leczeniu POChP – metaanaliza badań BOREAS i NOTUS	54
Wykres 16.	Zmiana wyniku w zakresie wpływu na życie pacjentów ocenianej skalą SGRQ dla porównania DPL + ST vs PLC + ST w leczeniu POChP – metaanaliza badań BOREAS i NOTUS.....	55
Wykres 17.	Zmiana średniego rocznego wskaźnika umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP u pacjentów leczonych DPL + ST w ramach badania Freund 2025; wartość wyjściowa (czerwony) i wartość w okresie obserwacji (niebieski)	58
Wykres 18.	Odpowiedzi pacjentów na pytanie otwarte dotyczące doświadczeń ze stosowaniem terapii DPL + ST – wyniki badania Freund 2025	



62

Aneks A. Wyniki przeszukań

A.1. Strategia wyszukiwania

Tabela 46.
Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed)

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja 1	Aktualizacja 2
#1	dupilumab	3227	3991	1199
#2	"dupilumab" [Supplementary Concept]	1666	2007	2169
#3	SAR231893	3227	3991	4499
#4	"SAR-231893"	2	2	2
#5	"SAR 231893"	2	2	2
#6	REGN668	3228	3992	4500
#7	"REGN-668"	2	2	2
#8	"REGN 668"	2	2	2
#9	Dupixent	3234	4000	4510
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	3244	4001	4511
#11	"chronic obstructive pulmonary disease"	82 801	86 722	89 411
#12	"Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh]	69 684	71 961	73 415
#13	"chronic obstructive pulmonary diseases"	1078	1632	1675
#14	"chronic obstructive lung disease"	4817	4932	5015
#15	"chronic obstructive airway disease"	344	348	353
#16	"chronic airflow obstruction"	607	611	614
#17	"chronic airflow obstructions"	3	3	3
#18	COPD	111 671	116 638	120 005
#19	COAD	104 152	108 562	111 493
#20	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	115 487	120 625	124 137
#21	#10 AND #20	40	70	89
#21	#10 AND #20 Filters: from 2024/6/19 - 3000/12/12	x	33	x
#22	#10 AND #20 Filters: from 2025/4/6 - 3000/12/12	x	x	26

Data przeszukania: 20 czerwca 2024 roku
Data pierwszej aktualizacji przeszukania: 7 kwietnia 2025 roku
Data drugiej aktualizacji przeszukania: 1 października 2025 roku

Tabela 47.
Wyniki wyszukiwania w bazie Embase

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja 1	Aktualizacja 2
#1	'dupilumab' AND [embase]/lim	7811	9424	10 610
#2	'dupilumab'/exp AND [embase]/lim	7555	9144	10 316
#3	sar231893 AND [embase]/lim	12	12	12
#4	'sar-231893' AND [embase]/lim	20	20	21
#5	'sar 231893' AND [embase]/lim	20	20	21
#6	regn668 AND [embase]/lim	20	15	15
#7	'regn-668' AND [embase]/lim	26	26	26
#8	'regn 668' AND [embase]/lim	26	26	26
#9	dupixent AND [embase]/lim	241	285	320
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	7882	9435	10 621
#11	'chronic obstructive pulmonary disease' AND [embase]/lim	85 465	90 198	93 593
#12	'chronic obstructive pulmonary disease'/exp AND [embase]/lim	171 651	184 106	191 984
#13	'chronic obstructive pulmonary diseases' AND [embase]/lim	1602	1739	1792
#14	'chronic obstructive lung disease' AND [embase]/lim	172 404	184 859	192 742
#15	'chronic obstructive airway disease' AND [embase]/lim	501	514	522
#16	'chronic airflow obstruction' AND [embase]/lim	678	687	691
#17	'chronic airflow obstructions' AND [embase]/lim	3	3	3
#18	copd AND [embase]/lim	110 211	116 844	121 024
#19	coad AND [embase]/lim	1764	1941	2070
#20	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	200 043	213 276	221 643
#21	#10 AND #20	298	389	482
#22	#10 AND #20 AND [19-06-2024]/sd	x	95	x
#23	#10 AND #20 AND [06-04-2025]/sd	x	x	95

Data przeszukania: 20 czerwca 2024 roku
Data pierwszej aktualizacji przeszukania: 7 kwietnia 2025 roku
Data drugiej aktualizacji przeszukania: 1 października 2025 roku

Tabela 48.
Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja 1	Aktualizacja 2
#1	dupilumab	1209	1374	1464
#2	SAR231893	60	60	61
#3	"SAR-231893"	0	0	0
#4	"SAR 231893"	0	0	0
#5	REGN668	64	64	64
#6	"REGN-668"	1	1	1
#7	"REGN 668"	1	1	1
#8	Dupixent	32	39	43
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	1222	1388	1480
#10	"chronic obstructive pulmonary disease"	14 822	14 949	15 396
#11	MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] Explode all trees	8274	7996	8177
#12	"chronic obstructive pulmonary diseases"	225	238	244
#13	"chronic obstructive lung disease"	8463	8381	8552
#14	"chronic obstructive airway disease"	85	90	92
#15	"chronic airflow obstruction"	133	133	133
#16	"chronic airflow obstructions"	1	1	1
#17	COPD	20 019	20 347	20 877
#18	COAD	241	241	245
#19	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	25 645	25 963	26 594
#20	#9 AND #19	22	52	73
#21	#9 AND #19 with Cochrane Library publication date from Jun 2024 to present	x	31	x
#22	#9 AND #19 with Cochrane Library publication date from Apr 2025 to present	x	x	21

Data przeszukania: 20 czerwca 2024 roku
Data pierwszej aktualizacji przeszukania: 7 kwietnia 2025 roku
Data drugiej aktualizacji przeszukania: 1 października 2025 roku

A.2. Dodatkowe źródła

Tabela 49.
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie dla DPL

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (pozycje zakwalifikowane)	Data przeszukania/data aktualizacji przeszukania
Towarzystwa naukowe zajmujące się problematyką POChP			
Polskie Towarzystwo Chorób Płuc (PTChP) http://ptchp.org/	Przeszukanie ręczne	0 (0) 0 (0) /0 (0)	11.07.2024 r. / 8.04.2025 r. / 2.10.2025 r.

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (pozycje zakwalifikowane)	Data przeszukania/data aktualizacji przeszukania
Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA) https://pta.med.pl/	Przeszukanie ręczne	0 (0)/0 (0)/0 (0)	11.07.2024/ 8.04.2025 r./ 2.10.2025 r.
European Respiratory Society (ERS) https://www.ersnet.org/	Dupilumab Dupixent	3 (0)/3 (0)/4 (0) 0 (0)/0 (0)/0 (0)	11.07.2024/8.04.2025 r./ 2.10.2025 r.
European Lung Foundation (ELF) https://www.europeanlung.org/en	Dupilumab Dupixent	1 (0) / 1 (0) / 2 (0) 1 (0) / 1 (0) / 1 (0)	11.07.2024/8.04.2025 r./ 2.10.2025 r.
European Association of Allergy & Immunology (EAACI) https://eaaci.org/	Dupilumab Dupixent	71 (0) / 122 (0) / 142 (0) 0 (0) / 0 (0) / 0 (0)	11.07.2024/8.04.2025 r./ 2.10.2025 r.
British Thoracic Society (BTS) https://www.brit-thoracic.org.uk/	Dupilumab Dupixent	0 (0)/0 (0)/ 0 (0) 0 (0)/0 (0)/ 0 (0)	11.07.2024/8.04.2025 r./ 2.10.2025 r.
British Lung Foundation (BLF) https://www.blf.org.uk/	Dupilumab Dupixent	2 (0) / 2 (0)/ 2 (0) 1 (0) / 1 (0)/ 2 (0)	11.07.2024/8.04.2025 r./ 2.10.2025 r.
American Thoracic Society (ATS) https://www.thoracic.org/	Dupilumab Dupixent	0 (0) / 1 (0)/ 5 (0) 0 (0)/0 (0)/ 0 (0)	11.07.2024/8.04.2025 r./ 2.10.2025 r.
American Lung Association (ALA) https://www.lung.org/	Dupilumab Dupixent	2 (0)/ 3 (0) 1 (0)/ 2 (0)	11.07.2024/8.04.2025 r./ 2.10.2025 r.
American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI) https://www.aaaai.org/	Dupilumab Dupixent	246 (0) / 280 (0)/ 299 (0) 131 (0) / 150 (0)/ 132 (0)	11.07.2024/8.04.2025 r./ 2.10.2025 r.
Canadian Thoracic Society (CTS) https://cts-sct.ca/	Przeszukanie ręczne	0	11.07.2024/8.04.2025 r./ 2.10.2025 r.
SUMA		0	12.07.2024/ 8.04.2025 r./ 2.10.2025 r.
Strony konferencji i kongresów dotyczących POChP			
European Respiratory Society (ERS): 2020–2024 https://channel.ersnet.org/programme-live-161?advSearchTxt=dupilumab&advSearchTypeList=all&advSearchDays%5B0%5D=all	Dupilumab Dupixent	2024 :	12.07.2024/ 2.10.2025 r
		15 (0)	
		0	
		2023:	
		8 (0)	
		0	
		2022	
		6 (0)	
		0	
		2021	
		6 (0)	
		0	
		2020	
		5 (0)	
		0	

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (pozycje zakwalifikowane)	Data przeszukania/data aktualizacji przeszukania
American Thoracic Society (ATS); 2022–2025 https://conference.thoracic.org/program/past-program-itinerary.php	Dupilumab Dupixent	2025: 64 (5) 4 (0) 2024: 33 (10) 2 (0) 2023: 16 (1) 1 (0) 2022: 11 (0) 1 (0)	12.07.2024/ 2.10.2025 r.
Canadian Thoracic Society (CTS) 2024 https://cts-sct.ca/crc/call-for-abstracts/ i 2025 https://cts-sct.ca/crc/poster-abstracts/	Przeszukanie ręczne	10 /5/ 0	11.07.2024/8.04.2025 r/ 2.10.2025 r.
SUMA		10/5/0	11.07.2024/8.04.2025 r/ 2.10.2025 r.
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji			
NICE (https://www.nice.org.uk/)	Dupilumab Dupixent	17 (0)/ 22 (0) 5 (0)/ 5 (1)	12.07.2024/ 2.10.2025 r.
CDA-AMC/CADTH (https://www.cadth.ca/)	Dupilumab Dupixent	9 (0)/ 13 (0) 6 (0)/ 10 (0)	12.07.2024/ 2.10.2025 r.
FDA (https://www.fda.gov/)	Dupilumab Dupixent	48 (0)/ 46 (0) 47 (0)/ 43 (0)	12.07.2024/ 2.10.2025 r.
EMA EPAR (https://www.ema.europa.eu/)	Dupilumab Dupixent	11 (0)/ 47 (0) 11 (0)/ 67 (0)	12.07.2024/ 2.10.2025 r.
https://clinicaltrials.gov/	Dupilumab	230 (2)/ 274 (0)	12.07.2024/ 2.10.2025 r.
https://www.clinicaltrialsregister.eu/	Dupilumab Dupixent	69 (2)/ 72 (0) 25 (0)/ 27 (0)	12.07.2024/ 2.10.2025 r.
SUMA		4/ 1	12.07.2024/ 2.10.2025 r.
Rejestry badań klinicznych na stronach producentów leków			
Sanofi https://www.sanofi.com/en/our-science/clinical-trials-and-results/clinical-study-results/medicines	Przeszukanie ręczne	0/ 0	12.07.2024/ 2.20.2025 r.

A.3. Badania wykluczone

Tabela 50.
Badania wykluczone z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – przeszkącenie podstawowe

L.p.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
1.	Cazzola 2023	METODYKA	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	Novel Anti-Inflammatory Approaches to COPD	Cazzola, M.; Hanania, N.A.; Page, C.P.; Madera, M.G.	International Journal of COPD. 2023;18:1333-1352
2.	Dachert 2024	INTERWENCJA	Badanie retrospektywne, w którym przeprowadzono łączną analizę pacjentów stosujących różne leki biologiczne. Brak odrębnych wyników dla pacjentów stosujących terapię z DPL	Impact of Biologics on Exacerbation Burden and Pulmonary Function Tests in Patients With COPD and ACOS: A Real-world, Single-center Review	Dachert, S.; Ho, T.A.; Albaba, I.; Ansari, S.; Provenzano, N.; Halicki, J.; Criner, G.J.	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2024;209.
3.	Dekhuijzen 2022	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy	Is Inhaler Technique Adequately Assessed and Reported in Clinical Trials of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Therapy? A Systematic Review and Suggested Best Practice Checklist	Dekhuijzen, P.N.R.; Levy, M.L.; Corrigan, C.J.; Hadfield, R.M.; Roche, N.; Usmani, O.S.; Barnes, P.J.; Scullion, J.E.; Lavorini, F.; Corbetta, L.; Kocks, J.W.H.; Cosio, B.G.; Buhl, R.; Pedersen, S.E.	Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2022;10:1813-1824.e1
4.	McCormack 2024	INTERWENCJA	Ocena skuteczności terapii trójkowej. Brak uwzględnienia terapii z zastosowaniem DPL	Outcomes of Patients with COPD Treated with ICS/LABA Before and After Initiation of Single-Inhaler Triple Therapy with Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol (FF/UMEC/VI)	McCormack, M.; Paczkowski, R.; Gronroos, N.N.; Noorduyrn, S.G.; Lee, L.; Veeranki, P.; Johnson, M.G.; Igboekwe, E.; Kahle-Wroblewski, K.; Panettieri, R.	Advances in Therapy. 2024;41:1245-1261
5.	Tan 2024	METODYKA	Praca poglądowa	Dupilumab in type 2 airway inflammation-a step forward in targeted therapy for COPD.	Tan, Ronnie Voon Shiong; Aung, Hnin Wint Wint; Flynn, Cara; Greening, Neil J; Brightling, Christopher E	J Allergy Clin Immunol. 2024 Feb;153(2):404-406. doi: 10.1016/j.jaci.2023.10.022. Epub 2023 Nov 7.

Tabela 51.

Badania wykluczone z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – pierwsza aktualizacja przeszukania

L.p.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
1.	Brak autora 2024	METODYKA	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	Dupilumab for treating chronic obstructive pulmonary disease.	Brak danych	Drug Ther Bull. 2024 Jul 29;62(8):116. doi: 10.1136/dtb.2024.000039.
2.	Krome 2024	INNE	Język publikacji: Publikacja w języku niemieckim	Dupilumab helps for COPD with type 2 inflammation	Krome, S.	Pneumologie. 2024;78:289
3.	Pan 2024	INTERWENCJA	Przegląd systematyczny i metaanaliza dotycząca różnych terapii POChP. Brak wyników dla DPL	Incremental long-term benefit of drug therapies for chronic obstructive pulmonary disease in quality of life but not mortality: a network meta-analysis	Pan, Q.; Sun, J.; Gao, S.; Liu, Z.; Huang, Y.; Lian, Y.	Archives of Medical Science. 2024;20:1586-1596
4.	Sun 2025	INTERWENCJA	Brak szczegółów dotyczących sposobu stosowania DPL (brak informacji o stosowaniu DPL w skojarzeniu z LAMA i LABA)	Clinical effectiveness and safety of dupilumab in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A 7-year population-based cohort study.	Sun, Chuan-Yen; Testaigzi, Yohannes; Lee, Gin-Yi; Chen, Yi-Hsuan; Weiss, Scott T; Ma, Kevin Sheng-Kai	J Allergy Clin Immunol. 2025 Jan;155(1):219-222.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2024.09.019. Epub 2024 Oct 3.
5.	Yang 2024	POPULACJA	Pacjenci z eozynofilowym zapaleniem przełyku	Off-Label Use of Monoclonal Antibodies for Eosinophilic Esophagitis in Humans: A Scoping Review.	Yang, Beryu; Li, Wenhan; Gao, Yiqiang; Zhang, Bo; Zuo, Wei	Biomedicines. 2024 Nov 11;12(11):2576. doi: 10.3390/biomedicines12112576.

Tabela 52.

Badania wykluczone z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – druga aktualizacja przeszukania

L.p.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
1.	Alyami 2025	METODYKA	Przegląd niebędący przeglądem systematyczny. Brak spełnienia 2 z 5 kryteriów Cook'a. Brak przedstawionej strategii wyszukiwania i brak ilościowej i/lub jakościowej analizy danych.	THE EFFICACY OF BIOLOGICAL TREATMENT METHODS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE PATIENTS; SYSTEMATIC REVIEW	Alyami, H.S.; Alshehri, M.S.; Alsotyani, K.K.; Alshareef, R.A.; Alshehri, O.A.; Aljarah, N.M.N.; Alhammam, N.M.; Alhaji, A.A.; Al Dulaijan, A.A.; AlWalah, K.H.A.	Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology. 2025;32:731-738
2.	Bhatt 2025	METODYKA	Porównanie pośrednie z przeciwciałem monoklonalnym (mepolizumabem) niebędącym komparatorem w niniejszej analizie	Dupilumab Versus Mepolizumab for COPD: Evaluating Efficacy Outcomes Using Placebo-Adjusted Indirect Treatment Comparison.	Bhatt, Surya P; Freemantle, Nick; Soliman, Mena; Heble, Jigna; Cabon, Yann; Mayen Herrera, Ernesto; Yang, Joe; Xu, Yingxin	Pulm Ther. 2025 Sep 26. doi: 10.1007/s41030-025-00322-1.

L.p.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
3.	Elaraby 2025	INNE	Badanie obserwacyjne dostępne wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego	Ocular Adverse Events Associated with Dupilumab: Analysis from a Real-World Database	Elaraby, O.; Wai, K.; Nguyen, Q.D.; Ludwig, C.A.; Koo, E.; Mruthyunjaya, P.; Rahimy, E.	Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2025,66.
4.	Ramakrishnan 2025	INTERWENCJA	Analiza dotycząca ramienia placebo badań BOREAS i NOTUS	Type 2 Inflammatory Biomarkers and Lung Function Improvement in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Receiving Placebo Therapy	Ramakrishnan S; Couillard S; Pavord ID; Colak Y; Buhl R; Deslee G; Xia C; Heble J; Soliman M	American journal of respiratory and critical care medicine. 2025,211:
5.	Suter 2025	METODYKA	Porównanie pośrednie z przeciwciałem monoklonalnym (mepolizumabem) niebędącym komparatorem w niniejszej analizie	Efficacy of dupilumab and mepolizumab in eosinophilic COPD: insights from phase 3 trials.	Suter, Philipp; Greig, Robert; Chan, Rory; Lipworth, Brian	Respir Med. 2025 Sep 5:108343. doi: 10.1016/j.rmed.2025.108343.

Aneks B. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

BOREAS

Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne III fazy w układzie grup równoległych porównujące skuteczność i bezpieczeństwo dupilumabu dodanego do terapii standardowej (ST; LABA + LAMA + wGKS lub LABA + LAMA) z placebo dodanym do ST u pacjentów z niekontrolowaną POChP przebiegającej z zapaleniem typu 2.

Badanie zakończone cut-off: 7 marca 2023 roku (dane dotyczące skuteczności)/31 maja 2023 roku (ostateczne dane dotyczące bezpieczeństwa)

Kryteria włączenia

1) Wiek 40–80 lat; 2) Zapalenie typu 2, potwierdzone liczbą eozynofiliów wynoszącą $\geq 300/\mu\text{l}$ we krwi określonej podczas wizyty kwalifikacyjnej (skrinigu); 3) BMI $\geq 16 \text{ kg/m}^2$; 4) Potwierdzona diagnoza POChP oraz: palenie tytoniu (obecnie lub w przeszłości) z historią palenia ≥ 10 paczolat, umiarkowana do ciężkiej postać choroby charakteryzująca się FEV1/FVC $< 0,70$ oraz FEV1 $> 30\%$ i $\leq 70\%$, stopień duszności ≥ 2 w skali nasilenia duszności wg MRC, zgłoszona przez pacjenta historia objawów zapalenia oskrzeli (przewlekłego produktywnego kaszlu) przez 3 miesiące w roku poprzedzającym wizytę kwalifikacyjną, w przypadku braku innych znanych przyczyn przewlekłego kaszlu, udokumentowana historia wysokiego ryzyka zaostrzeń, zdefiniowana jako występowanie ≥ 2 umiarkowanych² lub ≥ 1 ciężkiego² w ciągu roku poprzedzającego włączenie do badania; Przynajmniej jedno zaostrzenie powinno wystąpić, gdy pacjent przyjmował LABA + LAMA + wGKS (lub LABA + LAMA, jeśli wGKS były przeciwwskazane), stosowanie standardowej terapii potrójnej (LABA + LAMA + wGKS) przez 3 miesiące przed randomizacją ze stałą dawką leku przez ≥ 1 miesiąc przed pierwszą wizytą kwalifikacyjną (stosowanie podwójnej terapii (tj. LABA + LABA dozwolone, jeśli wGKS są przeciwwskazane).

Kryteria wykluczenia

1) Zdiagnozowanie POChP < 12 miesięcy przed randomizacją; 2) Zdiagnozowanie astmy, lub historia astmy według wytycznych GINA 2018 lub innych uznanych wytycznych; 3) Choroba płucna inna niż POChP (np. zwiłknienie płuc, sarkoidoza, choroby śródmiąższowe płuc, nadciśnienie płucne, rozstrzenie oskrzeli lub zespół Churga-Straussa) lub inna zdiagnozowana choroba płucna lub choroba układu oddechowego z podwyższonymi poziomami eozynofiliów obwodowych; 4) Serce płucne, objawy niewydolności prawej komory serca; 5) Leczenie tlenem przez > 12 godzin dziennie; 6) Hiperkapnia wymagająca wentylacji dwufazowej; 7) Zaostrzenia zgodnie z kryteriami włączenia w ciągu 4 tygodni przed badaniem kwalifikacyjnym (skrinigiem) lub w trakcie okresu kwalifikacji; 8) Zakażenie dróg oddechowych w ciągu 4 tygodni przed badaniem kwalifikacyjnym lub w trakcie okresu badania kwalifikacyjnego; 9) Aktywna gruźlica lub zakażenie mykobakteriami niegruźliczymi, utajona nieleczone gruźlica lub historia niekompletnie leczonej gruźlicy wykluczająca udział w badaniu, chyba że dobrze udokumentowano odpowiednie leczenie pacjenta i potwierdzono możliwość leczenia lekiem biologicznym, zgodnie z oceną medyczną badacza i/lub specjalisty chorób zakaźnych, testowanie na gruźlicę było przeprowadzane zgodnie z lokalnymi wytycznymi, jeśli było wymagane przez władze regulacyjne lub komisje etyczne; 10) Historia nadwrażliwości ogólnoustrojowej lub anafilaksji na jakąkolwiek terapię biologiczną, w tym na jakiegokolwiek składniki pomocnicze; 11) Historia lub planowana pneumonektomia lub operacja zmniejszenia objętości płuc; 12) Uczestnictwo w fazie ostrej programu rehabilitacji płucnej, tj. rozpoczęcie rehabilitacji < 4 tygodnie przed badaniem kwalifikacyjnym (pacjenci w fazie podtrzymującej programu rehabilitacyjnego mogli zostać włączeni); 13) Wcześniejsze stosowanie dupilumabu; 14) Przestrzeganie zaleceń lekarskich dotyczących terapii kontrolujących choroby (compliance) podczas wizyty kwalifikacyjnej wynoszące $< 80\%$; 15) Stosowanie atenuowanych szczepionek w ciągu 4 tygodni przed 1. wizytą kwalifikacyjną lub planowane zastosowanie żywych atenuowanych szczepionek w trakcie badania; 16) Stosowanie terapii makrolidami (chyba że terapia jest stale stosowana przez > 12 miesięcy); 17) Zdiagnozowany niedobór α -1 antytrypsyny.

POPULACJA		DPL + ST	PLC + ST
Liczebność		468	471
Wiek pacjentów w latach; średnia (SD)		65,0 (8,0)	65,2 (8,1)
Płeć (%) mężczyzn		64%	68%
Rasa lub grupa etniczna (%)	Biała	84%	84%
	Czarna	1%	$< 1\%$
	Azjatycka	14%	14%
	Amerykańscy Indianie lub rdzenni mieszkańcy Alaski	1%	1%
	Hawajczycy lub mieszkańcy innych wysp pacyficznych	0%	$< 1\%$
	TAK	28%	27%
NIE		72%	73%

BOREAS			
Hiszpańska lub latynoamerykańska grupa etniczna (%)	Nieznana	<1%	0%
Palenie tytoniu (%)	W przeszłości	71%	69%
	Obecnie	29%	31%
BMI (kg/m ²); średnia (SD)		27,5 (5,4)	27,6 (5,7)
FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w litrach; średnia (SD)		1,28 (0,45)	1,32 (0,46)
FEV1 po podaniu leku	objętość w litrach ; średnia (SD)	1,39 (0,47)	1,41 (0,47)
rozszerzającego oskrzela	% przewidywanej wartości (SD)	51% (13)	51% (13)
Stężenie tlenu azotu (FE _{N2O}) w wydychanym powietrzu po podaniu leku rozszerzającego oskrzela w ppb; średnia (SD) ^d		25,18 (22,79)	23,51 (22,00)
Stężenie tlenu azotu (FENO) w wydychanym powietrzu po podaniu leku rozszerzającego oskrzela (%) ^e	≥20 ppb	45%	43%
	<20 ppb	55%	57%
Stosunek FEV1/FVC po podaniu leku rozszerzającego oskrzela; średnia (SD)		0,5 (0,1)	0,5 (0,1)
Liczba eozynofiliów w momencie randomizacji	Średnia (SD) na µl	394 (261)	408 (331)
	Mediana (IQR) na µl	340 (250–460)	330 (230–460)
Dotychczasowe leczenie POChP (%)	LABA + LAMA + wGKS	97%	98%
	Wysokie dawki wGKS	28%	27%
Liczba umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń występujących s w ciągu poprzedniego roku; średnia (SD)		2,2 (1,1)	2,3 (1,0)
Wyjściowa ocena jakości życia w skali SGRQ – wynik ogólny, średnia (SD)		48,4 (17,0)	48,4 (17,8)
Wyjściowa ocena uciążliwości objawów choroby w skali E-RS COPD wyniki ogólny, średnia (SD)		12,9 (7,2)	13,0 (6,9)
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	DPL + ST dupilumab + (LABA + LAMA + wGKS)	PLC + ST placebo + (LABA + LAMA + wGKS)	
	Najczęściej stosowane schematy z wGKS w ramach ST (>10% pacjentów): • propionian flutykazonu + salmeterol (24%), • budesonid + fumaran formoterolu (24%), • furoinian flutykazonu + umeklidynium + wilanterol (12%). ^g		
Dawkowanie	Dawkowanie ST DPL: podskórnym 300 mg w 2 ml roztworu co 14 dni (± 3)		Dawkowanie ST PLC w identycznie dawce jak w przypadku DPL tj. podskórnym 300 w 2 ml co 14 dni (± 3)
Okres leczenia	52 tygodnie		52 tygodnie
Okres obserwacji ^h	64 tygodnie (52 tygodnie stosowania interwencji + 12 tygodni obserwacji bez stosowania interwencji)		64 tygodnie (52 tygodnie stosowania interwencji + 12 tygodni obserwacji bez stosowania placebo)
Cross-over	brak		

^a Dodano na etapie uzupełniania analizy na podstawie doniesień zidentyfikowanych i włączonych do analizy klinicznej [126], zgodnie z pismem nr DWOK.4131.3.2026.2.ML, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

BOREAS		
Uwagi	W przypadku zaostrzeń stosowano salbutamol / lewosalbutamol / terbutalina (SABA), ipratropium (SAMA), w tym połączenia SABA + SAMA	W przypadku zaostrzeń stosowano salbutamol / lewosalbutamol/terbutalina (SABA), ipratropium (SAMA), w tym połączenia SABA + SAMA
	Poziom przestrzegania zaleceń związanych ze stosowaniem leczenia (ang. compliance) przekraczał w obu analizowanych grupach przekraczał >90%	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp (wg AOTMiT)	IIA	
Testowana hipoteza	Superiority	
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Roczny odsetek umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP	
Randomizacja	Randomizacja 1:1 metodą permutowanych bloków z wykorzystaniem centralnie wygenerowanych list oraz centralnie przeprowadzona alokacja pacjentów przy użyciu Interaktywnego Systemu Odpowiedzi Głosowych/Webowych (IVRS/IWRS). Przeprowadzono stratyfikację według kraju, w którym przeprowadzano badanie i użycia wysokich dawek wGKS (tak lub nie)	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	Podwójne (zaślepieniu poddani są pacjenci, badacze i personel ośrodków badawczych); DPL i PLC podane w identycznych ampulko-strzykawkach o pojemności 2 ml	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT (wszyscy pacjenci poddani randomizacji) Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną całą lub częściową dawkę DPL lub PLC)	
Utrata z badania	Zaprzestanie udziału w badaniu przed 52. tygodniem badania: 23/468 (5%), w tym z powodu: - wycofania przez uczestnika: 12/468 (3%), - zdarzeń niepożądanych: 5/468 (1%), - innej przyczyny, niezwiązanej z COVID-19: 5/468 (1%), - nie przestrzegania protokołu: 1/468 (<1%) Zaprzestanie udziału w badaniu w okresie obserwacji: 5/468 (1%)	Zaprzestanie udziału w badaniu przed 52. tygodniem badania: 31/471 (7%), w tym z powodu: - wycofania przez uczestnika: 18/471 (4%), - zdarzeń niepożądanych: 8/471 (2%), - innej przyczyny, niezwiązanej z COVID-19: 5/471 (1%) Zaprzestanie udziału w badaniu w okresie obserwacji: 5/471 (1%)
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Ocena wiarygodności w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Parametry podlegające ocenie w badaniu	- Roczny odsetek umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP, - zmiana FEV₁ przed podaniem leku bronchodilatoryjnego w 12. i 52. tygodniu od rozpoczęcia badania, - zmiana FEV₁ po podaniu leku bronchodilatoryjnego, - ocena jakości życia z zastosowaniem kwestionariusza SGRQ, - zmiana wyniku SGQR od rozpoczęcia badania do 52. tygodnia, - zmiana wyniku E-RS-COPD od rozpoczęcia badania do 52. tygodnia,	

BOREAS	
	• zmiany w poziomie biomarkerów stanu zapalnego (PARC, FE _{NO} , eotaksyny-3, IgE) bezpieczeństwo terapii.
Metody oceny stosowane w badaniu	bd
Lokalizacja badania	Badanie wieloośrodkowe (Argentyna, Bułgaria, Chile, Chiny, Czechy, Dania, Finlandia, Hiszpania, Izrael, Japonia, Kanada, Korea Południowa, Meksyk, Niemcy, <u>Polska</u> , Rosja, Rumunia, Słowacja, Szwecja, Turcja, Ukraina, USA, Węgry, Włochy)
Sponsor badania	Sanofi i Regeneron Pharmaceuticals

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); ppb – liczba cząstek na miliard (ang. *parts per billion*); IQR – rozstęp ćwiartkowy; MRC – rada nasilenia duszności (ang. *Medical Research Council*); (ang. *interquartile range*); SABA – krótko działające β₂-mimetyki (ang. *short-acting β adrenoreceptor antagonists*); SAMA – krótko działające leki przeciwocholinergiczne (ang. *short-acting muscarinic antagonists*) WGKS – wziewne glikokortykosteroidy

- a) ST zdefiniowana jako terapia potrójna złożona z LAMA + LABA + wGKS lub LAMA + LABA (w przypadku gdy wGKS są przeciwwskazane)
b) Umiarkowane zaostrzenia były rejestrowane przez badacza i definiowane jako zaostrzenia wymagające stosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów (domięśniowo, doustnie lub dożylne) i/lub antybiotyków. Jedno z dwóch wymaganych umiarkowanych zaostrzeń musiało wymagać stosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów.
c) Ciężkie zaostrzenia były rejestrowane przez badacza i definiowane jako zaostrzenia wymagające hospitalizacji lub obserwacji przez >24 godziny w izbie przyjęć/pogotowiu ratunkowym.
d) Analiza FENO obejmowała 433 pacjentów z grupy DPL + ST i 442 pacjentów z grupy PLC + ST
e) Okres obserwacji w celu monitorowania bezpieczeństwa; w tym czasie pacjenci nie otrzymywali DPL ani PLC.

Tabela 53.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania BOREAS na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	BOREAS
Projekt badania	
☒ • Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych ☐ • Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych ☐ • Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	DPL + ST
Komparator:	PLC + ST
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Roczny odsetek umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77]) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	ReR = 0,70 95%CI [0,58; 0,86]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
☒ • do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) ☐ • do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
☒ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania ☒ Protokół badania ☐ Plan analizy statystycznej (SAP) ☒ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) ☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) ☒ Abstrakty konferencyjne dot. badania ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) ☐ Wniosek do komisji etyki badań ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research) ☐ Osobista komunikacja z badaczem	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

☐ Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja w schemacie 1:1 ze stratyfikacją; stratyfikacja według kraju przeprowadzenia badania i stosowania wysokich dawek wGKS	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Podwójne zaślepienie, zaślepieniu poddani są pacjenci, badacze i personel ośrodków badawczych; DPL i PLC podane w identycznych ampułko-strzykawkach o pojemności 2 ml	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	x	x
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	x	x
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	x	x
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	x	x
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	x	x
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	x	x

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	x	x
Ocena ryzyka błędu		Niskie
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Zaostrzenia były notowane w elektronicznym formularzu i przechodziły ocenę przez niezależnych od sponsora ekspertów, brano pod uwagę całkowitą liczbę zdarzeń w trakcie 52-tygodniowego okresu leczenia, grupę pacjentów, kraj, wyjściową dawkę wGKS, palenie tytoniu w momencie badania przesiewowego, nasilenie choroby (FEV1) oraz liczbę zaostrzeń choroby w roku poprzedzającym badanie	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	x	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Zaślepienie pacjentów, personelu i badaczy	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepione dane?		T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

NOTUS

Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne III fazy w układzie grup równoległych porównujące skuteczność i bezpieczeństwo dupilumabu dodanego do terapii standardowej (ST; LABA + LAMA + wGKS lub LABA + LAMA) z placebo dodanym do ST u pacjentów z niekontrolowaną POChP przebiegającej z zapaleniem typu 2. Badanie zakończone cut-off: 1 listopada 2023 roku (dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa)

Kryteria włączenia

NOTUS

1) Wiek 40–85 lat; 2) Potwierdzona od co najmniej 12 miesięcy POChP oraz: palenie tytoniu (obecnie lub w przeszłości – co najmniej 6 miesięcy przed 1. wizytą) z historią palenia ≥ 10 paczkalet – obejmuje palenie papierosów, e-papierosów, cygar, fajek itp., umiarkowana do ciężkiej postać choroby, $FEV_1/FVC < 0,70$ oraz $FEV_1 > 30\%$ i $\leq 70\%$, stopień duszności ≥ 2 w skali nasilenia duszności wg MRC, zgłoszona przez pacjenta historia objawów zapalenia oskrzeli (przewlekłego produktywnego kaszlu) przez 3 miesiące w roku poprzedzającym badanie kwalifikacyjne, w przypadku braku innych znanych przyczyn przewlekłego kaszlu, udokumentowana historia wysokiego ryzyka zaostrzeń, zdefiniowana jako występowanie ≥ 2 umiarkowanych* lub ≥ 1 ciężkiego** w ciągu roku poprzedzającego włączenie do badania; Przynajmniej jedno zaostrzenie powinno wystąpić, gdy pacjent przyjmował LABA + LAMA + wGKS (lub LABA+LAMA, jeśli wGKS były przeciwwskazane), standardowa terapia potrójna przez 3 miesiące przed randomizacją ze stałą dawką leku przez ≥ 1 miesiąc przed pierwszą wizytą, podwójna terapia (LABA+LAMA) dozwolona, jeśli wGKS były przeciwwskazane 3) Zapalenie typu 2 potwierdzone liczbą eozynofili: $EOS \geq 300$ komórek/ μl podczas pierwszej wizyty kwalifikacyjnej (jeden z maksymalnie 3 pomiarów); 4) $BMI \geq 16$ kg/ m^2 ; 5) Kobiety nie będące w ciąży, nie karmiące piersią, bez zdolności rozrodczych lub gotowe do stosowania antykoncepcji w trakcie trwania badania oraz przez co najmniej 12 tygodni po zakończeniu leczenia.

Kryteria wykluczenia

1) Zdiagnozowanie POChP <12 miesięcy przed randomizacją; 2) Zdiagnozowanie astmy, lub historia astmy według wytycznych GINA 2018 lub innych uznanych wytycznych; 3) Choroba płucna inna niż POChP (np. zwłóknienie płuc, sarkoidoza, choroby śródmiąższowe płuc, nadciśnienie płucne, rozstrzenie oskrzeli lub zespół Churga-Straussa) lub inna zdiagnozowana choroba płucna lub układowa związana z podwyższonymi poziomami eozynofili obwodowych; 4) Serce płucne, objawy niewydolności prawej komory serca; 5) Długotrwałe leczenie tlenem $>4,0$ l/min lub gdy pacjent potrzebuje $>2,0$ l/min, aby utrzymać nasycenie tlenem $>88\%$; 6) Hiperkapnia wymagająca wentylacji dwufazowej; 7) Zaostrzenia zgodnie z kryteriami włączenia w ciągu 4 tygodni przed badaniem kwalifikacyjnym lub w trakcie badania kwalifikacyjnego; 8) Zakażenie dróg oddechowych w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym lub w trakcie okresu badania przesiewowego; 9) Aktywna gruźlica lub zakażenie mykobakteriami niegruźliczymi, utajona nieleczona gruźlica lub historia niekompletnie lezonej gruźlicy wyklucza udział w badaniu, chyba że dobrze udokumentowano odpowiednie leczenie i potwierdzono i możliwość leczenia lekiem biologicznym, zgodnie z oceną medyczną badacza i/lub specjalisty chorób zakaźnych; 10) Historia nadwrażliwości ogólnoustrojowej lub anafilaksji na jakąkolwiek terapię biologiczną, w tym na jakiegokolwiek składniki pomocnicze; 11) Historia lub planowana pneumonektomia lub operacja zmniejszenia objętości płuc; 12) Uczestnictwo w fazie ostrej programu rehabilitacji płucnej, tj. rozpoczęcie rehabilitacji <4 tygodnie przed badaniem kwalifikacyjnym (pacjenci w fazie podtrzymującej programu rehabilitacyjnego mogli zostać włączeni); 13) Wcześniejsze stosowanie dupilumabu; 14) Przestrzeganie zaleceń lekarskich dotyczących terapii kontrolującej chorobę (compliance) podczas wizyty kwalifikacyjnej wynoszące $<80\%$; 15) Pacjenci, którzy otrzymali żywe, atenuowane szczepionki w ciągu 4 tygodni przed wizytą 1 lub planowane żywe, atenuowane szczepionki w trakcie badania; 16) Pacjenci otrzymujący terapię makrolidami, chyba że stosowano stałą terapię przez >12 miesięcy; 17) Niedobór α -1 antytrypsyny; 18) Terapię antyimmunoglobuliną (Ig) E (omalizumab) w ciągu 130 dni przed pierwszą wizytą lub jakąkolwiek inną terapią biologiczną (w tym przeciwciała monoklonalne przeciwko interleukinie-5) lub lek immunosupresyjny w leczeniu chorób zapalnych lub autoimmunologicznych (np. reumatoidalnego zapalenia stawów, chorób zapalnych choroby jelit, pierwotna marskość żółciowa, tocznia rumieniowaty układowy, stwardnienie rozsiane) oraz inne choroby w ciągu 2 miesięcy lub 5 okresów półtrwania przed pierwszą wizytą, w zależności od tego, który z nich jest dłuższy; 19) Ekspozycja na inny badany lek (leki drobnocząsteczkowe oraz przeciwciała monoklonalne) w ciągu <6 miesięcy przed pierwszą wizytą, minimalny odstęp czasu od ekspozycji na jakiegokolwiek inny badany lek wynosi 30 dni przed 1. wizytą 20) Klinicznie istotny nieprawidłowy elektrokardiogram podczas randomizacji, który w ocenie badacza może mieć wpływ na przebieg badania; 21) Historia istotnych klinicznie chorób nerek, wątroby, układu sercowo-naczyniowego, metabolicznych, neurologicznych, hematologicznych, okulistycznych, oddechowych (innych niż POChP), żołądkowo-jelitowych, chorób naczyń mózgowych, zaburzeń związanych z nadużywaniem substancji i/lub alkoholu lub przebyte lub obecne inne istotne schorzenia, które w ocenie Badacza może zakłócać badanie lub wymagać leczenia, które może zakłócać badanie; 22) Nowotwór złośliwy w wywiadzie, w tym choroby limfoproliferacyjne (z wyjątkiem skutecznie leczonego raka in situ szyjki macicy lub raka płaskonabłonkowego lub podstawnomórkowego skóry bez przerzutów) w ciągu 5 lat przed badaniem przesiewowym; 23) Ostry zawał mięśnia sercowego <6 miesięcy przed badaniem przesiewowym; 24) Przejściowy atak niedokrwienny lub udar <6 miesięcy przed badaniem przesiewowym; 25) Hospitalizacja z powodu jakiegokolwiek zdarzenia sercowo-naczyniowego lub mózgowo-naczyniowego < 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym; 26) Niewydolność serca III lub IV klasy New York Heart Association; 27) Przyjmowanie leków nasercowych w niestabilnych dawkach przez ostatnie 6 miesięcy; 28) Zaburzenia rytmu serca, w tym napadowe migotanie przedsionków (pacjenci z utrwalonym migotaniem przedsionków trwającym ≥ 6 miesięcy, kontrolowanym strategią kontroli rytmu (np. selektywny beta-bloker, bloker kanału wapniowego, stymulator serca, digoksyna lub ablacja) i stabilnym poziomem antykoagulacji przez ≥ 6 miesięcy mogą być brani pod uwagę do włączenia; 29) Niestabilna choroba niedokrwienna serca lub inna istotna choroba sercowo-naczyniowa, taka jak zatorowość płucna lub zakrzepica żył głębokich, występująca w ciągu <6 miesięcy od włączenia do badania, która w ocenie badacza może narazić pacjenta na ryzyko lub negatywnie wpłynąć na wynik badania; 30) Okres laktacji, karmienia piersią ciąży; 31) Zdiagnozowane aktywne zakażenie pasożytnicze lub podejrzenie zakażenia pasożytniczego lub wysokie ryzyko zakażenia pasożytniczego, chyba że badania kliniczne i laboratoryjne wykluczyły aktywną infekcję przed randomizacją; 32) Historia zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub dodatni wynik badania serologicznego w kierunku HIV podczas pierwszej wizyty; 33) Znana lub podejrzana immunosupresja w wywiadzie, w tym inwazyjne zakażenia oportunistyczne pomimo ustąpienia infekcji lub niezwykle częste, nawracające lub długotrwałe zakażenia, według oceny badacza; 34) Potwierdzone ostre zakażenie wymagające leczenia środkami przeciwbakteryjnymi, przeciwwirusowymi, przeciwgrzybiczymi, przeciw pasożytniczymi lub przeciw pierwotniakowymi w ciągu 4 tygodni przed pierwszą wizytą lub znacząca infekcja wirusowa w ciągu 4 tygodni przed pierwszą wizytą, przy której pacjent mógł nie otrzymać leczenia przeciwwirusowego; 35) Aktywna choroba autoimmunologiczna lub stosowanie terapii immunosupresyjnej w leczeniu chorób autoimmunologicznych; 36) Pacjenci, u których podczas badania przesiewowego wystąpił dodatni wynik badania pod kątem WZW B i WZW C; 37) Uzyskiwanie w testach laboratoryjnych podczas badania kwalifikacyjnego wartości: ALT >3 -krotność górnej granicy zakresu normy, hemoglobina $<10g/100$ ml dla mężczyzn i $<9g/100$ ml dla kobiet, płytki krwi $<100\ 000$ mm³, kreatynina ≥ 150 μ mol/l.

POPULACJA

DPL + ST

PLC + ST

NOTUS			
Liczebność		470	465
Wiek pacjentów w latach; średnia (SD)		65,2 (8,1)	64,9 (8,5)
Płeć (%) mężczyzn		68%	67%
Rasa lub grupa etniczna (%)	Biała	90%	89%
	Czarna	1%	2%
	Azjatycka	1%	1%
	Amerykańscy Indianie lub rdzenni mieszkańcy Alaski	5%	6%
	Hawajczycy lub mieszkańcy innych wysp pacyficznych	<1%	0%
	Wielorasowość	3%	2%
	Brak raportowania	<1%	1%
Hiszpańska lub latynoamerykańska grupa etniczna (%)	TAK	32%	32%
	NIE	67%	66%
	Nieznana	0%	<1%
	Nie raportowano	1%	1%
Palenie tytoniu (%)	W przeszłości	70%	71%
	Obecnie	30%	29%
BMI (kg/m ²); średnia (SD)		28,1 (5,3)	27,8 (5,3)
FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w litrach; średnia (SD)		1,35 (0,49)	1,38 (0,50)
FEV1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela	objętość w litrach; średnia (SD)	1,43 (0,49)	1,46 (0,50)
	% przewidywanej wartości (SD)	49,5 (12,6)	50,7 (12,6)
Stężenie tlenu azotu (FE _{N2O}) w wydychanym powietrzu po podaniu leku rozszerzającego oskrzela w ppb; średnia (SD)*		24,8 (28,3)	24,4 (23,4)
Stężenie tlenu azotu (FENO) w wydychanym powietrzu po podaniu leku rozszerzającego oskrzela (%)*	≥20 ppb	40%	43%
	<20 ppb	60%	57%
Stosunek FEV1/FVC po podaniu leku rozszerzającego oskrzela; średnia (SD)		0,5 (0,1)	0,5 (0,1)
Liczba eozynofiliów w momencie randomizacji	Średnia (SD) na µl	412 (357)	402 (314)
	Mediana (IQR) na µl	340 (230–460)	330 (220–470)
Dotychczasowe leczenie POChP (%)	LABA + LAMA + wGKS	99%	98%
	Wysokie dawki wGKS	27%	29%
Liczba umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń występujących s w ciągu poprzedniego roku; średnia (SD)		2,2 (1,0)	2,1 (0,7)
Wyjściowa ocena jakości życia w skali SGRQ – wynik ogólny, średnia (SD)		52,0 (±17,5)	51,1 (16,5)
Wyjściowa ocena uciążliwości objawów choroby w skali E-RS–COPD wyniki ogólny, średnia (SD)		13,4 (6,7)	13,3 (7,2)
INTERWENCJA			

NOTUS		
Schemat leczenia	DPL + ST dupilumab + (LABA + LAMA + wGKS)	ST placebo + (LABA + LAMA + wGKS)
	Najczęściej stosowane schematy z wGKS stosowane w ramach ST (>10% pacjentów): • propionian flutykazonu (26%), • budesonid (24%) • furoinian flutykazonu (24%), • dipropionian beklometazonu (17%).⁹	
Dawkowanie	Dawkowanie ST DPL: podskórnym 300 mg w 2 ml roztworu co 14 dni (± 3)	Dawkowanie ST PLC w identycznie dawce jak w przypadku DPL tj. podskórnym 300 w 2 ml co 14 dni (± 3)
Okres leczenia	52 tygodnie	52 tygodnie
Okres obserwacji ^b	64 tygodnie (52 tygodnie stosowania interwencji + 12 tygodni obserwacji bez stosowania interwencji)	64 tygodnie (52 tygodnie stosowania interwencji + 12 tygodni obserwacji bez stosowania placebo)
Cross-over	brak	
Uwagi	W przypadku zaostrzeń stosowano salbutamol / lewosalbutamol / terbutalina (SABA), ipratropium (SAMA), w tym połączenia SABA + SAMA W przypadku zaostrzeń stosowano salbutamol / lewosalbutamol/terbutalina (SABA), ipratropium (SAMA), w tym połączenia SABA + SAMA Poziom przestrzegania zaleceń związanych ze stosowaniem leczenia (ang. compliance) przekraczał w obu analizowanych grupach przekraczał >90%	

OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp (wg AOTMiT)	IIA
Testowana hipoteza	Superiority
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Roczny odsetek umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP
Randomizacja	Randomizacja 1:1 z wykorzystaniem centralnie wygenerowanych list oraz centralnie przeprowadzona alokacja pacjentów przy użyciu Interaktywnego Systemu Odpowiedzi Głosowych/Webowych (IVRS/IVWS). Przeprowadzono stratyfikację według wysokich dawek i wGKS (tak/nie)) stosowanych na początku badania oraz palenia tytoniu podczas badania kwalifikacyjnego (przestrzeganie stratyfikacji monitorowano za pomocą technologii Interactive Trial Response
Ukrycie kodu randomizacji	prawidłowe
Zasłepienie	podwójne (zasłepieniu poddani są pacjenci, personel ośrodków badawczych i badacze) DPL i PLC podawane w jednakowych ampułko-strzykawkach o pojemności 2 ml
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT (wszyscy pacjenci poddani randomizacji) Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną całą lub częściową dawkę DPL lub PLC)
Utrata z badania	Przerwanie leczenia przed 52. tygodniem badania: 29/470 (6%), w tym z powodu: • wycofania przez uczestnika: 14/470 (3%), • zdarzeń niepożądanych: 12/470 (3%), • innych przyczyn: 3/470 (1%) Przerwanie leczenia przed 52. tygodniem badania: 26/465 (6%), w tym z powodu: • wycofania przez uczestnika: 18/465 (4%), • zdarzeń niepożądanych: 6/465 (1%), • innych przyczyn: 1/465 (<1%),

⁹ Dodano na etapie uzupełniania analizy na podstawie doniesień zidentyfikowanych i włączonych do analizy klinicznej [126], zgodnie z pismem nr DWOK.4131.3.2026.2.ML, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

NOTUS		
		• nie przestrzegania protokołu: 1/465 (<1%)
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Ocena wiarygodności w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• Roczny odsetek umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP, • zmiana FEV₁ przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w 12. i 52. tygodniu od rozpoczęcia badania, • zmiana FEV₁ po podaniu leku rozszerzającego oskrzela w tygodniach 2., 4., 8., 12., 24., 36., 44. i 52., • zmiana FEV₁ po podaniu leku rozszerzającego oskrzela w tygodniach innych niż 12. i 52. (2., 4., 8., 24., 36. i 44.), • ocena jakości życia z zastosowaniem kwestionariusza SGRQ, • zmiana wyniku SGQR od rozpoczęcia badania do 52. tygodnia, • spadek wyniku ogólnego SGRQ o ≥ 4 pkt względem wartości wyjściowej w 52. tygodniu, • zmiana wyniku E-RS-COPD od rozpoczęcia badania do 52. tygodnia, • zmiany w poziomie biomarkerów stanu zapalnego (PARC, FE_{NO}, eotaksyny-3, IgE) od rozpoczęcia badania do 52. tygodnia, bezpieczeństwo terapii	
Metody oceny stosowane w badaniu	bd	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Argentyna, Australia, Belgia, Brazylia, Bułgaria, Chile, Czechy, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Kanada, Kolumbia, Litwa, Łotwa, Meksyk, Niemcy, Peru, <u>Polska</u> , Południowa Afryka, Portugalia, Rosja, Rumunia, Serbia, Słowacja, Ukraina, USA, Węgry, Wielka Brytania)	
Sponsor badania	Sanofi-Aventis Recherche & Développement	

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index); ppb – liczba cząsteczek na miliard (ang. parts per billion); IQR – rozstęp ćwiartkowy (ang. interquartile range); SABA – krótko działające β_2 mimetyki (ang. short acting β adrenoreceptor antagonists); SAMA – krótko działające leki przeciwwcholinergiczne (ang. short acting muscarinic antagonists); wGKS – wysokie dawki wziewnych glikokortykosteroidów; wziewne glikokortykosteroidy

a) Analiza FENO obejmowała 429 pacjentów z grupy DPL + ST i 423 pacjentów z grupy PLC + STa) Okres obserwacji w celu monitorowania bezpieczeństwa, w tym czasie pacjenci nie otrzymywali DPL ani PLC.

Tabela 54.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania NOTUS na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	NOTUS
Projekt badania	
☒ • Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych ☐ • Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych ☐ • Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	DPL + ST
Komparator:	PLC + ST

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

Roczny odsetek umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77]) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

ReR = 0,66 95%CI [0,54; 0,82]

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- ☒ • do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- ☐ • do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

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

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja w schemacie 1:1 ze stratyfikacją; stratyfikacja według kraju przeprowadzenia badania, wysokich dawek wGKS oraz palenia tytoniu	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Podwójne zaślepienie, zaślepieniu poddani są pacjenci, badacze i personel ośrodków badawczych; DPL i PLC podane w identycznych ampulko-strzykawkach o pojemności 2 ml	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	x	ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	x	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	x	ND

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	x	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	x	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	x	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	x	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Zaostrzenia były notowane w elektronicznym formularzu i przechodziły ocenę przez niezależnych od sponsora ekspertów; brano pod uwagę całkowitą liczbę zdarzeń w trakcie 52-tygodniowego okresu leczenia, grupę pacjentów, kraj, wyjściową dawkę wGKS, palenie tytoniu w momencie badania przesiewowego, nasilenie choroby (FEV1) oraz liczbę zaostrzeń choroby w roku poprzedzającym badanie	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	x	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Zaślepienie pacjentów, personelu i badaczy	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	x	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	x	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaslepiene dane?	x	T

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	x	x
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	x	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

Aneks C. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań efektywności rzeczywistej

Tabela 55.
Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej

Charakterystyka		Freund 2025	Shi 2024
Cel badania		Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii dupilumabem u pacjentów z POChP z zapaleniem typu 2	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii dupilumabem u pacjentów z POChP z zapaleniem typu 2
Kryteria włączenia		• Diagnoza POChP na podstawie wytycznych GOLD, • brak diagnozy astmy, przewlekłego zapalenia zatok z polipami nosa ani innych schorzeń, które mogą być leczone dupilumabem, • kryteria włączenia do leczenia DPL: ◦ EOS $\geq 300/\mu\text{L}$, ◦ zaostrzenia choroby w ciągu minionego roku, podczas stosowania terapii trójkowej, ◦ przewlekłe objawy ze strony układu oddechowego: kaszel, płwocina i/lub duszność; • ukończony co najmniej 6-miesięczny okres obserwacji, z odbiciem wizyty kontrolnej,	• Diagnoza POChP na podstawie wytycznych GOLD 2020, • co najmniej jedno z kryteriów diagnozy zapalenia typu 2, włączając EOS $\geq 300/\mu\text{L}$, FeNO ≥ 20 ppb, poziom eozynofili w płwocinie $\geq 2\%$ oraz albo IgE ≥ 100 IU/L w celu wykrycia antygenu lub poziom swoistych IgE ≥ 35 IU/L; • wcześniejsza terapia trójkowa (LABA + LAMA + wGKS) przez co najmniej 3 miesiące; • brak terapii innym przeciwciałem monoklonalnym w ciągu ostatnich 6 miesięcy.
Kryteria wykluczenia		bd	• Zakażenie dróg oddechowych lub zakażenie ogólnoustrojowe w ciągu ostatnich 4 tygodni; • ciężkie uszkodzenie wątroby lub nerek; • ciąża i karmienie piersią; • alergia na badane leki
Liczebność grupy		23	17
Wiek w latach, mediana (IQR)		75 (69–81)	61,29 (zakres 40–81)
Płeć męska (%)		48%	94%
EOS, mediana (IQR)*		350 (300–400)	360 (20–1570)
Palenie tytoniu (%)	TAK	9%	24%
	NIE	91%	76%
Terapia trójkowa	Flutikazon/umeclidynium/wiła nterol	39%	bd

Charakterystyka		Freund 2025	Shi 2024
Inne stosowane leki	Beklometazon/formoterol/glikopironium	13%	bd
	Budezonid/glikopironium/formoterol	26%	bd
	Inne inhalatory (nie pojedyncze)	22%	bd
	Azytromycyna	22%	bd
	Prednizon	22%	bd
Inne stosowane interwencje	Domowa tlenoterapia	56%	bd
	Roczna rehabilitacja pulmonologiczna	35%	bd
	Zalecane szczepienia	74%	bd
Okres leczenia (zakres)		6 miesięcy	Dupilumab: 6 miesięcy
Dawkowanie DPL		Pierwsza dawka (wysycająca): 600 mg; Kolejne dawki: 300 mg co 2 tygodnie	Pierwsza dawka (wysycająca): 600 mg; Kolejne dawki: 300 mg co 2 tygodnie
Kointerwencje		Wziewne terapie (w tym trójkowe), azytromycyna, prednizon	Wziewne terapie: • Dwa razy dziennie: budezonid 320 µg, glikopironium 14,4 µg, formoterol 9,6 µg; • lub • raz dziennie: flutikazon 100 µg, bromek umeklidynium 62,5 µg wilanterol 25 µg przed 6 miesięcy
Typ badania		Prospektywne	Retrospektywne
Okres obserwacji		Co najmniej 6 miesięcy	bd
Lokalizacja badania		Izrael, jedna klinika pulmonologiczna	Chiny, jeden szpital, oddział alergologiczny
Parametry podlegające ocenie w badaniu		• Zmiana rocznego odsetka umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP, • zmiana FEV₁ po podaniu leku bronchodilatoryjnego, • test CAT (ang. COPD assessment test), • skala duszności mMRC (ang. <i>Modified Medical Research Council</i>), • 5-stopniowa skala Likerta dotycząca satysfakcji z leczenia,	• Funkcja płuc z wykorzystaniem urządzenia Master Screen Body firmy Jaeger, zgodnie z wytycznymi ATS; FEV₁ stanowił główny parametr oceniany w badaniu • markery zapalenia typu 2: EOS, FeNO; • jakość życia: pacjentów test CAT

Charakterystyka	Freund 2025	Shi 2024
	Doświadczenia pacjenta (w postaci pytania otwartego do pacjenta)	
Sponsor badania	Brak	Brak
Ocena NICE	5/8	4/8

a) Najwyższy wynik w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia.

Tabela 56.

Ocena wiarygodności badań jednoramiennych włączonych do analizy klinicznej przeprowadzona z zastosowaniem skali NICE

Pytanie	Freund 2025	Shi 2024
Czy badanie było wielośrodkowe?	0	0
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	0	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1
Czy badanie było prospektywne?	1	0
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	1	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	0	0
SUMA	5/8	4/8

Aneks D. Ocena wiarygodności przeglądów systematycznych

Tabela 57.

Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR2) – tłumaczenie własne

Domena	Hu 2025	Xiong 2024	Freund 2024	Pitre 2025	Mohamed 2025	LI 2025	Young 2025
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiekolwiek znaczące odchylenia od protokołu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	TAK	CZEŚCIOWO TAK	NIE	CZEŚCIOWO TAK	CZEŚCIOWO TAK	TAK	CZEŚCIOWO TAK
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE

Domena	Hu 2025	Xiong 2024	Freund 2024	Pitre 2025	Mohamed 2025	Li 2025	Young 2025
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	TAK	TAK	NIE PROWADZONO	TAK	TAK	TAK	NIE PROWADZONO
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?	TAK	TAK	NIE PROWADZONO	TAK	TAK	TAK	NIE PROWADZONO
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK	NIE
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	NIE	TAK	NIE PROWADZONO	TAK	TAK	NIE	NIE PROWADZONO
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
DOMENY KRYTYCZNE:	2 x NIE	2 x NIE	4 x NIE	1 x NIE	1 x NIE	2 x NIE	2 x NIE
DOMENY NIEKRYTYCZNE:	2 x NIE	4 x NIE	3 x NIE	1 x NIE	1 x NIE	2 x NIE	1 x NIE
JAKOŚĆ PRZEGŁĄDU:	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Niska	Niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne.

Do oceny przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II wykorzystuje się skalę opisową. **Przegląd wysokiej jakości:** brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; **przegląd umiarkowanej jakości:** >1 słabość/wada w domenach niekrytycznych; **przegląd niskiej jakości:** jedna wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych; **przegląd krytycznie niskiej jakości:** >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych.

Aneks E. Pozostałe wyniki badań BOREAS i NOTUS

E.1. Analizy w warstwach

E.1.1. Analiza w warstwach (zaostření choroby)

Tabela 58.

Analiza w warstwach dla rocznego wskaźnika umiarkowanych lub ciężkich zaostření podczas 52-tygodniowego okresu leczenia dla porównania DPL + ST vs PLC + ST – badanie BOREAS

Podgrupa		DPL + ST	PLC + ST	DPL + ST vs PLC + ST	Wartość p dla interakcji
		N	N	ReR [95% CI]	
Wiek (lata)	<65	192	201	0,662 [0,488; 0,899]	0,595
	≥65	276	270	0,737 [0,574; 0,947]	
Płeć	Mężczyźni	298	322	0,660 [0,519; 0,840]	0,417
	Kobiety	170	149	0,783 [0,559; 1,095]	
Rasa	Biała	393	397	0,765 [0,624; 0,939]	0,091
	Inne	75	74	0,445 [0,245; 0,806]	
Grupa etniczna	Hiszpańska lub latynoamerykańska	132	129	0,650 [0,407; 1,036]	0,656
	Inna niż hiszpańska lub latynoamerykańska	335	342	0,730 [0,591; 0,901]	
Region	Azja	67	66	0,541 [0,289; 1,011]	0,340
	Ameryka Łacińska	113	112	0,614 [0,372; 1,012]	
	Europa Wschodnia	156	158	0,846 [0,615; 1,165]	
	Kraje zachodnie	132	135	0,728 [0,539; 0,982]	
Obszar geograficzny	Ameryka Północna	60	60	0,698 [0,443; 1,102]	0,158
	Unia Europejska	150	156	0,895 [0,651; 1,231]	
	Reszta świata	258	255	0,587 [0,440; 0,784]	
Początkowa masa ciała (kg)	<70	171	161	0,760 [0,548; 1,055]	0,383
	≥70 <90	203	203	0,763 [0,562; 1,035]	
	≥90	94	107	0,555 [0,376; 0,818]	
Początkowa masa ciała (kg)	<60	78	75	0,634 [0,379; 1,059]	0,587
	≥60	390	396	0,739 [0,601; 0,910]	
Początkowa wartość BMI (kg/m²)	<25	163	168	0,621 [0,441; 0,874]	0,371
	≥25 – 30	165	167	0,859 [0,631; 1,169]	
	≥30	140	136	0,700 [0,488; 1,004]	
Początkowa dawka wGKS	Wysokie dawki wGKS	131	126	0,719 [0,510; 1,014]	x

Podgrupa		DPL + ST	PLC + ST	DPL + ST vs PLC + ST	Wartość p dla interakcji
		N	N	ReR [95% CI]	
	Dawki wGKS inne niż wysokie	325	337	0,730 [0,576; 0,926]	
	Niestosowanie wGKS	12	8	x	
Palenie tytoniu w momencie badania przesiewowego	Obecnie	134	148	0,749 [0,523; 1,070]	0,695
	W przeszłości	334	323	0,688 [0,547; 0,866]	
Liczba umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP w ciągu 1 roku przed pierwszą wizytą	≤2	371	349	0,776 [0,613; 0,983]	0,209
	3	57	90	0,515 [0,327; 0,812]	
	≥4	40	32	0,566 [0,343; 0,935]	
Liczba ciężkich zaostrzeń POChP w ciągu 1 roku przed pierwszą wizytą	0	339	357	0,695 [0,550; 0,878]	0,688
	1	107	95	0,764 [0,532; 1,095]	
	≥2	22	19	0,455 [0,142; 1,459]	
Przewidywana początkowa wartość FEV1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela (%)	<50%	227	240	0,711 [0,550; 0,919]	0,870
	≥50%	241	231	0,688 [0,511; 0,928]	
Początkowa wartość FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela	<mediany	235	233	0,767 [0,590; 0,996]	0,276
	≥mediany	232	238	0,618 [0,464; 0,824]	
Początkowa wartość FEV1, odwracalność	<12%	322	332	0,653 [0,511; 0,835]	0,202
	≥12%	145	139	0,847 [0,618; 1,160]	
Początkowa wartość FEV1, odwracalność	<mediany	226	243	0,678 [0,503; 0,914]	0,662
	≥mediany	241	228	0,740 [0,574; 0,955]	
Wyjściowa wartość frakcjonowanego tlenu azotu (FENO)	<20 ppb	238	254	0,856 [0,664; 1,103]	0,138
	≥20 ppb	195	188	0,625 [0,450; 0,869]	
Początkowe stężenie eotaksyny-3 w osoczu	<mediany	237	223	0,694 [0,532; 0,905]	0,832
	≥mediany	224	245	0,724 [0,542; 0,965]	
Początkowe całkowite stężenie IgE w surowicy	<100 IU/ml	197	211	0,898 [0,682; 1,183]	0,029
	≥100 IU/ml	245	233	0,577 [0,435; 0,767]	
Początkowe stężenie chemokiny regulowanej przez płuca i aktywację (PARC – ang. <i>pulmonary and activation-regulated chemokine</i>)	<mediany	226	233	0,661 [0,505; 0,865]	0,478
	≥mediany	231	229	0,762 [0,572; 1,014]	
Początkowe stężenie fibrynogenu	<350 mg/dl	82	71	0,612 [0,379; 0,989]	0,602
	≥350 mg/dl	382	398	0,704 [0,567; 0,874]	
Maksymalna liczba eozynofiliów podczas badania przesiewowego	<500 komórek/μl	310	298	0,797 [0,637; 0,997]	0,042
	≥500 komórek/μl	158	173	0,505 [0,345; 0,737]	

Tabela 59.

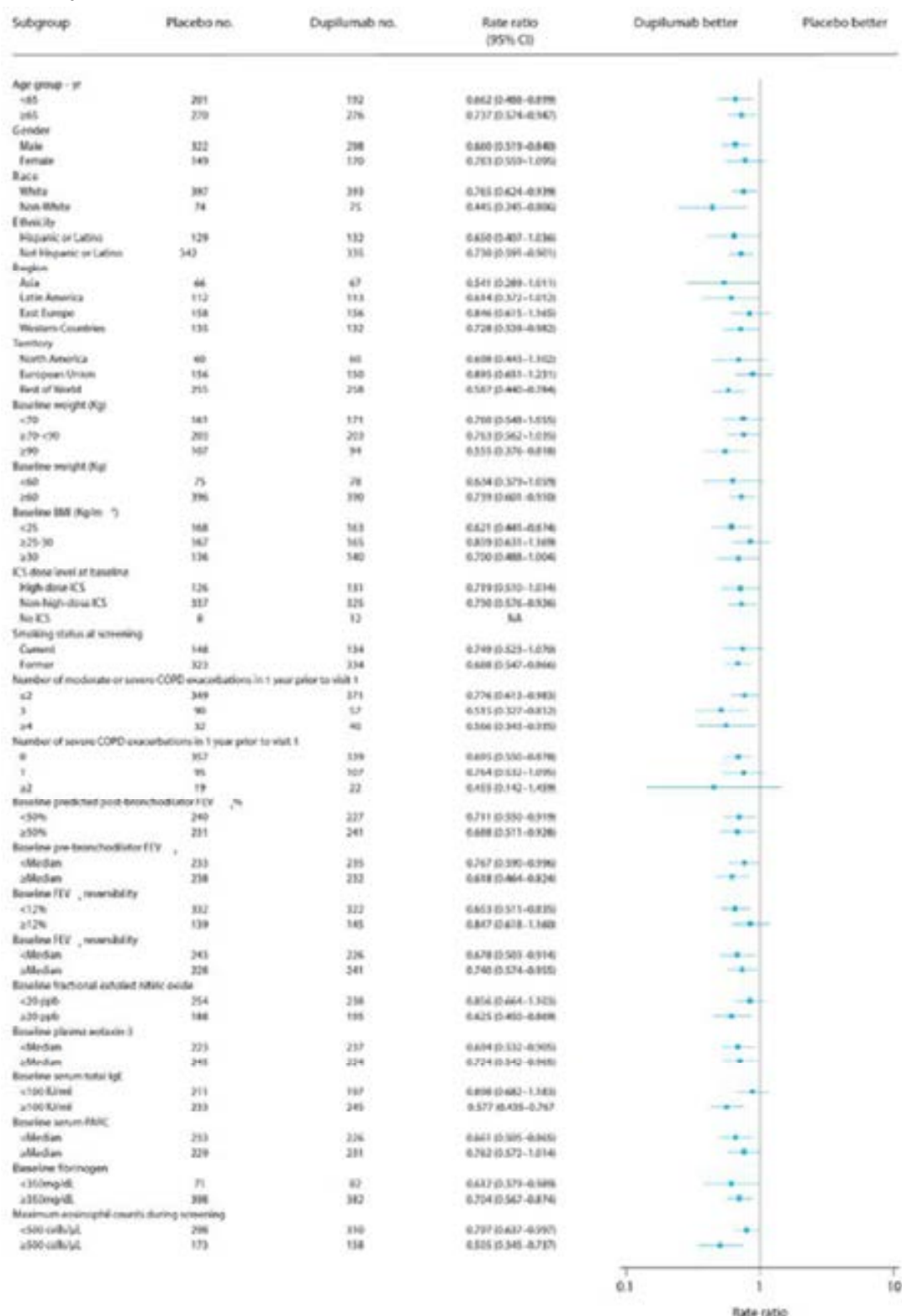
Analiza w warstwach dla rocznego wskaźnika umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń podczas 52-tygodniowego okresu leczenia dla porównania DPL + ST vs PLC + ST – badanie NOTUS

Podgrupa		DPL + ST	PLC + ST	DPL + ST vs PLC + ST	Wartość p dla interakcji
		N	N	RR [95% CI]	
Wiek (lata)	<65	196	213	0,621 [0,458; 0,844]	0,527
	≥65	274	252	0,714 [0,526; 0,969]	
Wiek (lata)	40–64	196	213	0,621 [0,458; 0,844]	0,685
	65–74	218	190	0,667 [0,467; 0,952]	
	75–85	56	62	0,830 [0,465; 1,480]	
Płeć	Mężczyźni	320	312	0,702 [0,537; 0,919]	0,458
	Kobiety	150	153	0,591 [0,409; 0,852]	
Rasa	Biała	422	416	0,685 [0,548; 0,857]	0,628
	Inne niż biała	46	45	0,557 [0,249; 1,248]	
Grupa etniczna	Hiszpańska lub latynoamerykańska	151	149	0,479 [0,313; 0,732]	0,053
	Nie hiszpańska lub latynoamerykańska	315	308	0,779 [0,607; 1,000]	
Region	Ameryka Łacińska	142	144	0,541 [0,364; 0,802]	0,358
	Europa Wschodnia	205	200	0,792 [0,561; 1,118]	
	Kraje Zachodnie	123	121	0,692 [0,470; 1,019]	
Obszar geograficzny	Ameryka Północna	45	46	0,764 [0,386; 1,510]	0,275
	Unia Europejska	216	211	0,785 [0,563; 1,095]	
	Reszta świata	209	208	0,547 [0,399; 0,750]	
Początkowa masa ciała (kg)	<70	134	161	0,707 [0,492; 1,016]	0,964
	≥70 <90	216	189	0,663 [0,474; 0,928]	
	≥90	120	115	0,700 [0,449; 1,091]	
Początkowa masa ciała (kg)	<60	52	57	0,677 [0,359; 1,276]	0,923
	≥60	418	408	0,655 [0,521; 0,823]	
Początkowa wartość BMI (kg/m ²)	<25	152	149	0,616 [0,416; 0,912]	0,869
	≥25 <30	167	185	0,706 [0,504; 0,990]	
	≥30	151	131	0,686 [0,462; 1,018]	
Początkowa dawka wGKS	Wysokie dawki wGKS	127	134	0,697 [0,460; 1,057]	X
	Dawki wGKS inne niż wysokie	339	325	0,631 [0,489; 0,815]	
	Niestosowanie wGKS	4	6	x	
Początkowa dawka wGKS	<mediany	151	152	0,699 [0,480; 1,019]	0,650
	≥mediany	315	307	0,628 [0,481; 0,822]	
Palenie tytoniu w momencie badania przesiewowego	Obecnie	142	134	0,618 [0,423; 0,902]	0,675
	W przeszłości	328	331	0,682 [0,525; 0,888]	
Liczba umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP w ciągu 1 roku przed pierwszą wizytą kwalifikacyjną	≤2	381	402	0,669 [0,518; 0,864]	0,821
	3	57	50	0,627 [0,370; 1,063]	
	≥4	32	13	0,538 [0,282; 1,025]	
	0	356	365	0,678 [0,530; 0,867]	

Podgrupa		DPL + ST	PLC + ST	DPL + ST vs PLC + ST	
		N	N	RR [95% CI]	Wartość p dla interakcji
Liczba ciężkich zaostrzeń POChP w ciągu 1 roku przed pierwszą wizytą	1	91	86	0,690 [0,407; 1,172]	
	≥2	22	14	0,531 [0,231; 1,220]	
Liczba ciężkich zaostrzeń POChP w ciągu 1 roku przed pierwszą wizytą	0	356	365	0,678 [0,530; 0,867]	0,664
	≥1	113	100	0,605 [0,386; 0,950]	
Przewidywana początkowa wartość FEV1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela (%)	<50%	250	228	0,691 [0,525; 0,910]	0,557
	≥50%	217	236	0,606 [0,431; 0,852]	
Początkowa wartość FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela	<mediany	238	229	0,670 [0,514; 0,872]	0,974
	≥mediany	231	236	0,675 [0,472; 0,965]	
Początkowa wartość FEV1, odwracalność	<12%	348	333	0,713 [0,546; 0,930]	0,235
	≥12%	119	131	0,539 [0,369; 0,786]	
Początkowa wartość FEV1, odwracalność	<mediany	238	227	0,735 [0,530; 1,019]	0,389
	≥mediany	229	237	0,607 [0,455; 0,809]	
Historia współistniejącej rozedmy płuc	Tak	134	150	0,577 [0,403; 0,827]	0,310
	Nie	336	315	0,728 [0,557; 0,952]	
Początkowy wynik w skali BODE (ang. <i>Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise capacity</i>)	≤4	283	303	0,624 [0,471; 0,826]	0,537
	>4	181	158	0,715 [0,515; 0,993]	
Wyjściowa wartość frakcjonowanego tlenu azotu (FENO)	<20 ppb	257	240	0,813 [0,604; 1,095]	0,022
	≥20 ppb	172	183	0,471 [0,328; 0,675]	
Początkowe całkowite stężenie IgE w surowicy	<100 IU/ml	193	205	0,643 [0,460; 0,898]	0,825
	≥100 IU/ml	262	236	0,676 [0,505; 0,904]	
Początkowe stężenie fibrynogenu	<350 mg/dl	54	59	0,671 [0,358; 1,260]	0,993
	≥350 mg/dl	407	400	0,669 [0,530; 0,843]	
Maksymalna liczba eozynofiliów podczas badania przesiewowego	<500 komórek/μl	285	290	0,646 [0,492; 0,848]	0,730
	≥500 komórek/μl	184	175	0,699 [0,490; 0,998]	
Początkowa liczba eozynofiliów	<300 komórek/μl	184	188	0,620 [0,435; 0,885]	0,663
	≥300 komórek/μl	285	277	0,685 [0,521; 0,899]	

Rysunek 5.

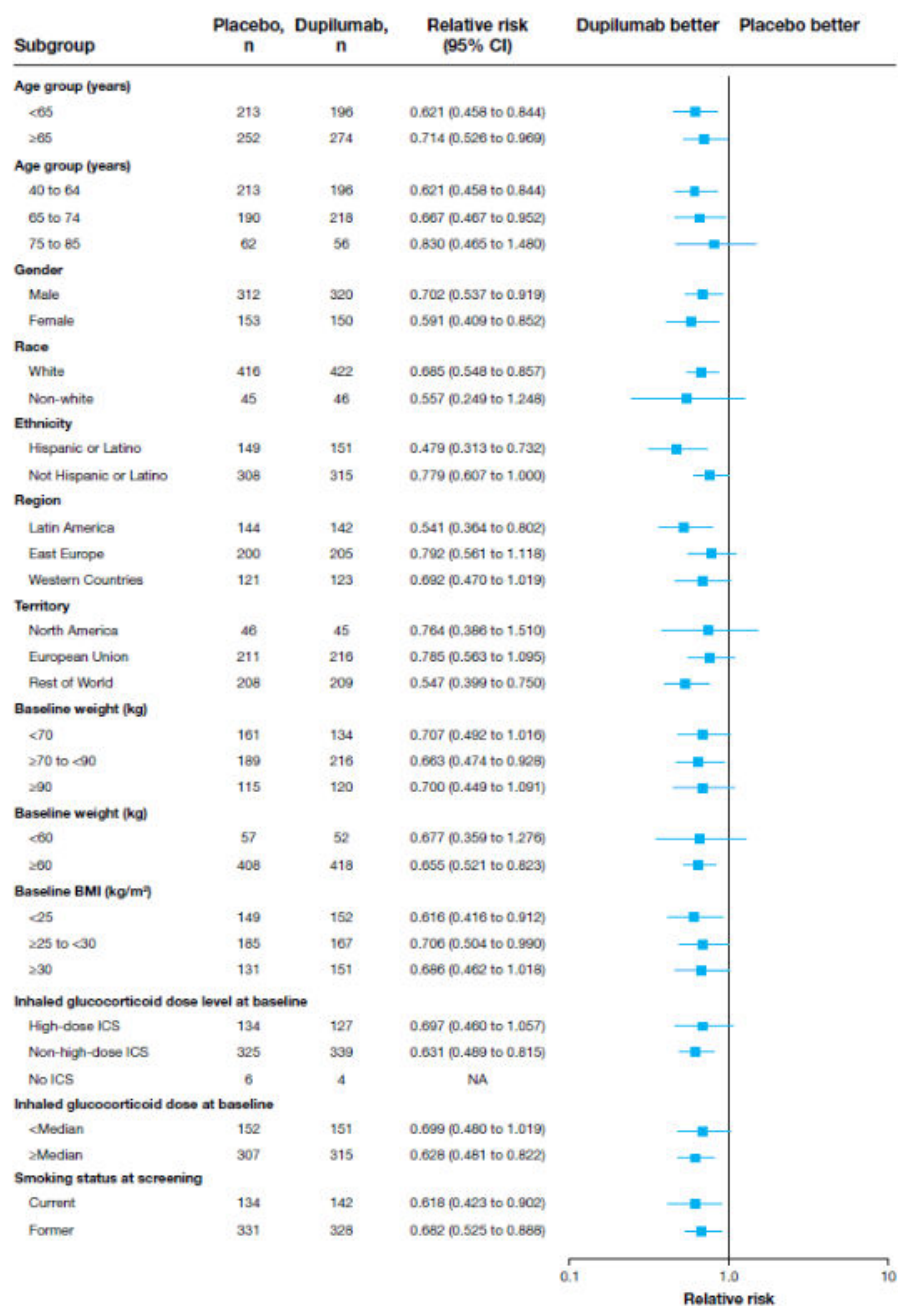
Analiza w warstwach dla rocznego wskaźnika umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń podczas 52-tygodniowego okresu leczenia dla porównania DPL + ST vs PLS + ST - BOREAS



Źródło grafiki: publikacja Bhatt 2023 [8].

Rysunek 6.

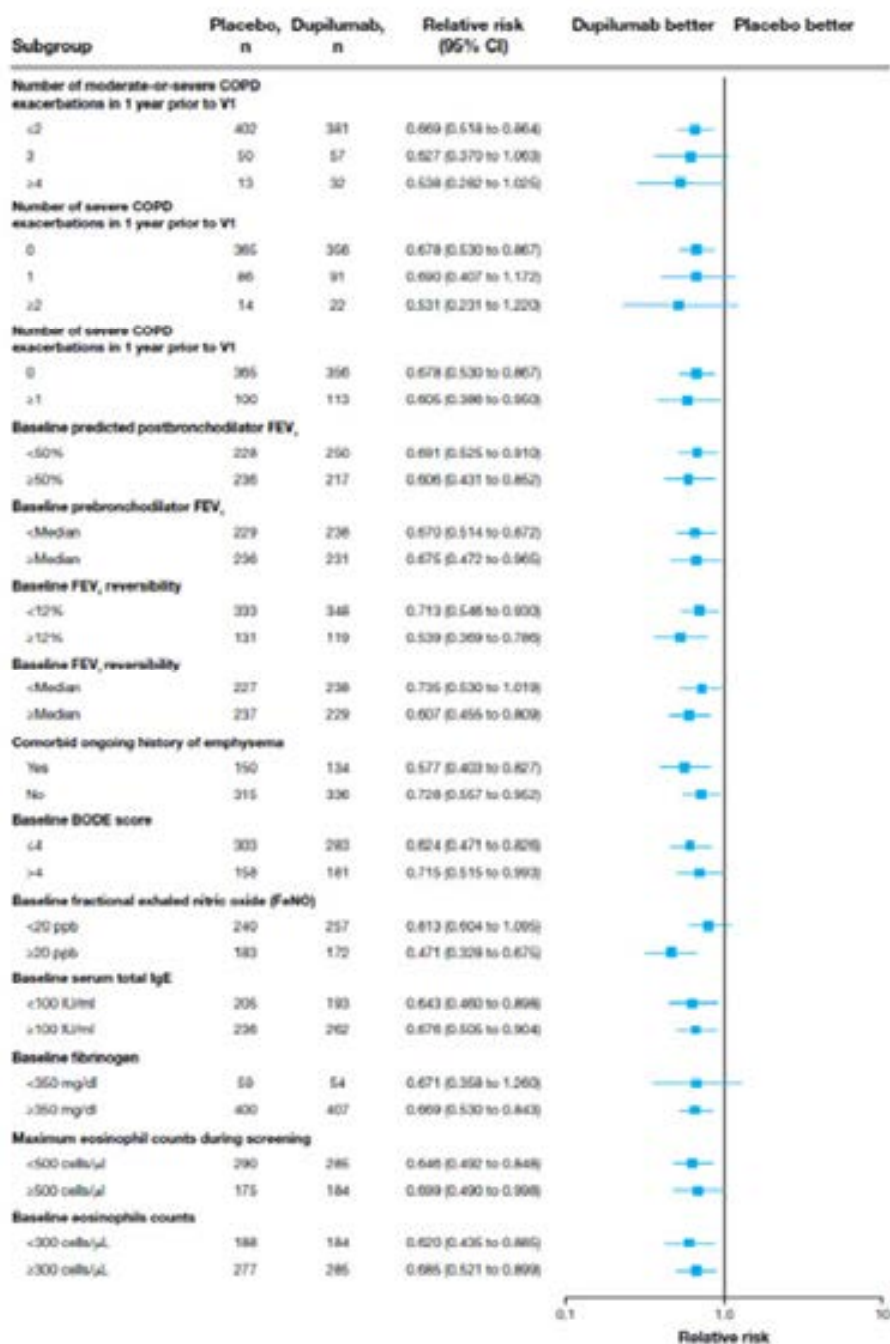
Analiza w warstwach dla rocznego wskaźnika umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń podczas 52-tygodniowego okresu leczenia dla porównania DPL + ST vs PLS + ST – badanie NOTUS



Źródło grafiki: publikacja Bhatt 2024 [23].

Rysunek 7.

Analiza w warstwach dla rocznego wskaźnika umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń podczas 52-tygodniowego okresu leczenia dla porównania DPL + ST vs PLS + ST – badanie NOTUS cd.



Źródło grafiki: Bhatt 2024 [23].

E.1.2. Analiza w warstwach (czynność płuc)

Tabela 60.

Analiza w warstwach dla zmiany w wartości FEV1 przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela w 12. tygodniu dla porównania DPL + ST vs PLC + ST – badanie BOREAS

Podgrupa		DPL + ST N	PLC + ST N	DPL + ST vs PLC + ST	
				MD [95% CI]	Wartość p dla interakcji
Wiek (lata)	<65	191	200	0,114 [0,039; 0,189]	0,259
	≥65	275	269	0,063 [0,015; 0,110]	
Płeć	Mężczyźni	297	321	0,097 [0,045; 0,149]	0,345
	Kobiety	169	148	0,055 [-0,015; 0,125]	
Rasa	Biała	391	395	0,084 [0,037; 0,130]	0,814
	Inne	75	74	0,072 [-0,017; 0,161]	
Grupa etniczna	Hiszpańska lub latynoamerykańska	131	129	0,077 [-0,027; 0,182]	0,821
	Nie hiszpańska lub latynoamerykańska	334	340	0,090 [0,049; 0,131]	
Region	Azja	67	66	0,043 [-0,049; 0,134]	0,536
	Ameryka Łacińska	112	112	0,105 [-0,013; 0,224]	
	Europa Wschodnia	156	158	0,106 [0,037; 0,174]	
	Kraje zachodnie	131	133	0,059 [0,008; 0,110]	
Obszar geograficzny	Ameryka Północna	59	59	0,077 [-0,003; 0,158]	0,961
	Unia Europejska	150	156	0,076 [0,018; 0,134]	
	Reszta świata	257	254	0,088 [0,022; 0,154]	
Początkowa masa ciała (kg)	<70	169	160	0,004 [-0,062; 0,070]	0,0002
	≥70 <90	203	202	0,183 [0,115; 0,251]	
	≥90	94	107	-0,001 [-0,088; 0,085]	
Początkowa masa ciała (kg)	<60	78	75	0,090 [0,000; 0,180]	0,877
	≥60	388	394	0,082 [0,036; 0,129]	
Początkowa wartość BMI (kg/m ²)	<25	161	167	0,079 [0,013; 0,145]	0,852
	≥25 – 30	165	166	0,096 [0,020; 0,172]	
	≥30	140	136	0,065 [-0,011; 0,141]	
Początkowa dawka wGKS	Wysokie dawki wGKS	131	126	0,104 [0,001; 0,207]	x
	Dawki wGKS inne niż wysokie	323	335	0,071 [0,028; 0,114]	
	Niestosowanie wGKS	12	8	x	
Status palenia tytoniu w momencie badania przesiewowego	Obecnie	134	147	0,057 [-0,006; 0,120]	0,391
	W przeszłości	332	322	0,093 [0,039; 0,146]	
Liczba umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP w ciągu 1 roku przed pierwszą wizytą	≤2	369	347	0,080 [0,030; 0,130]	0,960
	3	57	90	0,079 [-0,010; 0,168]	
	≥4	40	32	0,060 [-0,069; 0,188]	
Liczba ciężkich zaostrzeń POChP w ciągu 1 roku przed pierwszą wizytą	0	338	355	0,076 [0,028; 0,125]	0,789
	1	106	95	0,098 [0,014; 0,182]	
	≥2	22	19	0,161 [-0,133; 0,454]	

Podgrupa		DPL + ST N	PLC + ST N	DPL + ST vs PLC + ST	
				MD [95% CI]	Wartość p dla interakcji
Przewidywana początkowa wartość FEV1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela (%)	<50%	227	238	0,094 [0,027; 0,161]	0,639
	≥50%	239	231	0,074 [0,025; 0,124]	
Początkowa wartość FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela	<mediany	235	231	0,075 [0,011; 0,138]	0,620
	≥mediany	231	238	0,096 [0,042; 0,150]	
Początkowa wartość FEV1, odwracalność	<12%	321	331	0,062 [0,013; 0,112]	0,123
	≥12%	145	138	0,133 [0,057; 0,208]	
Początkowa wartość FEV1, odwracalność	<mediany	226	242	0,069 [0,007; 0,130]	0,633
	≥mediany	240	227	0,089 [0,033; 0,144]	
Wyjściowa wartość wydychanego frakcjonowanego tlenu azotu (FE _{NO})	<20 ppb	238	254	0,064 [0,018; 0,111]	0,201
	≥20 ppb	193	186	0,124 [0,045; 0,203]	
Początkowe stężenie eotaksyny-3 w osoczu	<mediany	236	221	0,070 [0,012; 0,127]	0,515
	≥mediany	223	245	0,098 [0,037; 0,160]	
Początkowe całkowite stężenie IgE w surowicy	<100 IU/ml	197	210	0,051 [-0,006; 0,108]	0,243
	≥100 IU/ml	243	232	0,102 [0,037; 0,166]	
Początkowe stężenie chemokiny regulowanej przez płuca i aktywację (PARC – ang. <i>pulmonary and activation-regulated chemokine</i>)	<mediany	225	232	0,099 [0,038; 0,160]	0,478
	≥mediany	230	228	0,068 [0,009; 0,128]	
Początkowe stężenie fibrynogenu	<350 mg/dl	82	71	0,061 [-0,059; 0,180]	0,689
	≥350 mg/dl	380	396	0,087 [0,042; 0,132]	
Maksymalna liczba eozynofiliów podczas badania przesiewowego	<500 komórek/μl	309	296	0,053 [0,006; 0,100]	0,063
	≥500 komórek/μl	157	173	0,142 [0,060; 0,223]	
	≥300 komórek/μl	283	275	0,113 [0,053; 0,173]	

Tabela 61.

Analiza w warstwach dla zmiany w wartości FEV1 przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela w 12. tygodniu dla porównania DPL + ST vs PLC + ST – badanie NOTUS

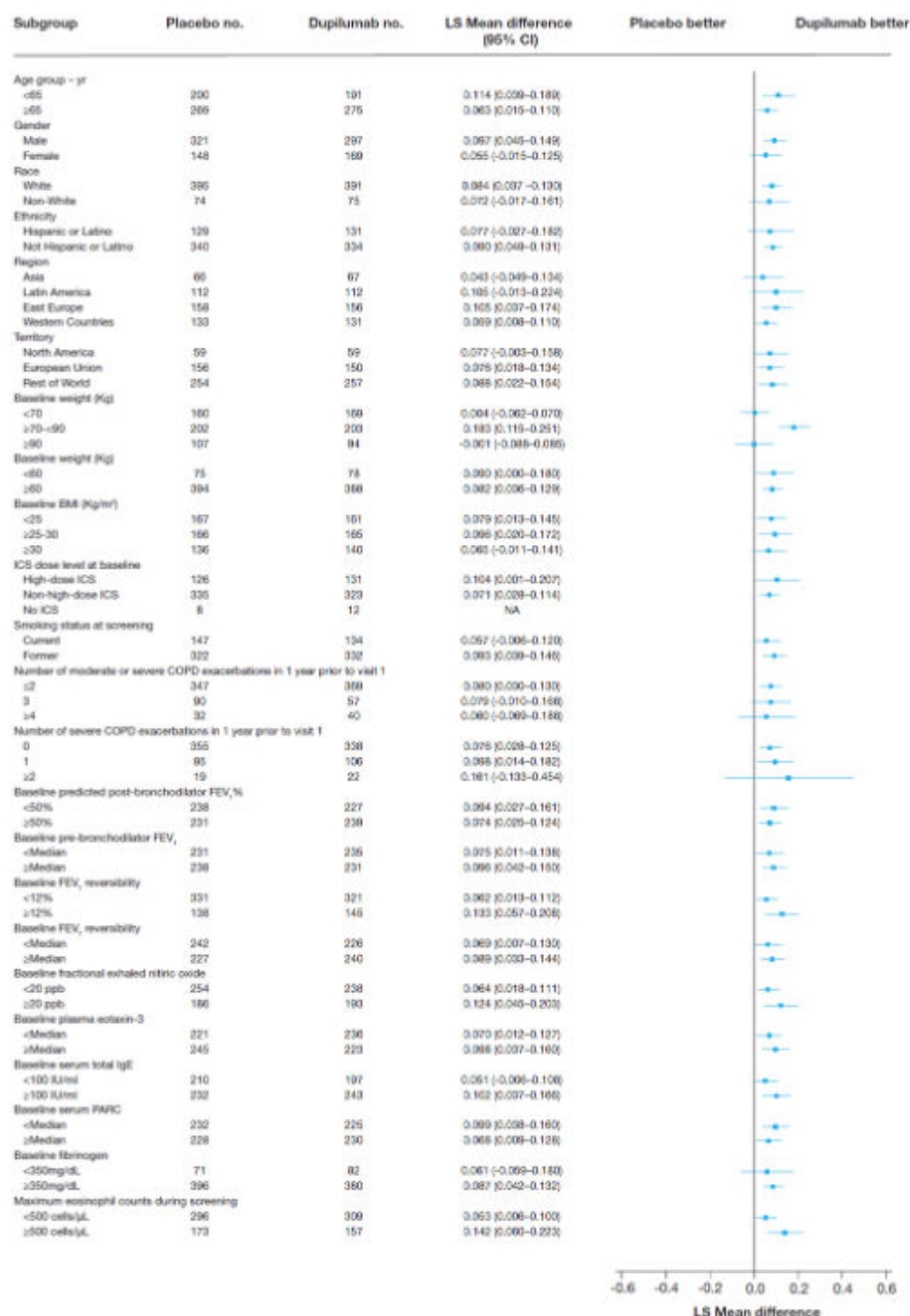
Podgrupa		DPL + ST N	PLC + ST N	DPL + ST vs PLC + ST	
				MD [95% CI]	Wartość p dla interakcji
Wiek (lata)	<65	194	212	0,118 [0,045; 0,191]	0,099
	≥65	270	249	0,044 [-0,005; 0,093]	
Wiek (lata)	40–64	194	212	0,118 [0,045; 0,191]	0,137
	65–74	215	187	0,055 [-0,002; 0,112]	
	75–85	55	62	0,000 [-0,94; 0,094]	
Płeć	Mężczyźni	316	309	0,080 [0,025; 0,134]	0,815
	Kobiety	148	152	0,090 [0,027; 0,154]	
Rasa	Biała	416	412	0,089 [0,044; 0,134]	0,132

Podgrupa		DPL + ST N	PLC +ST N	DPL + ST vs PLC + ST	
				MD [95% CI]	Wartość p dla interakcji
Grupa etniczna	Inne niż biała	46	45	-0,016 [-0,145; 0,113]	0,955
	Hiszpańska lub latynoamerykańska	147	149	0,081 [-0,012; 0,175]	
	Nie hiszpańska lub latynoamerykańska	313	304	0,078 [0,035; 0,121]	
Region	Ameryka Łacińska	140	144	0,064 [-0,033; 0,161]	0,825
	Europa Wschodnia	204	198	0,093 [0,036; 0,150]	
	Kraje Zachodnie	120	119	0,071 [0,009; 0,133]	
Obszar geograficzny	Ameryka Północna	45	42	0,053 [-0,056; 0,163]	0,685
	Unia Europejska	216	208	0,067 [0,016; 0,119]	
	Reszta świata	206	208	0,102 [0,028; 0,176]	
Początkowa masa ciała (kg)	<70	131	160	0,086 [0,014; 0,159]	0,353
	≥70 <90	213	188	0,101 [0,032; 0,171]	
	≥90	120	113	0,025 [-0,056; 0,106]	
Początkowa masa ciała (kg)	<60	52	52	0,116 [0,027; 0,204]	0,455
	≥60	412	404	0,078 [0,032; 0,125]	
Początkowa wartość BMI (kg/m2)	<25	150	147	0,111 [0,034; 0,188]	0,588
	≥25 <30	164	185	0,058 [-0,010; 0,125]	
	≥30	150	129	0,073 [-0,007; 0,152]	
Początkowa dawka wGKS	Wysokie dawki wGKS	124	132	0,057 [-0,042; 0,156]	x
	Dawki wGKS inne niż wysokie	336	323	0,087 [0,043; 0,131]	
	Niestosowanie wGKS	4	6	x	
Początkowa dawka wGKS	<mediany	148	151	0,116 [0,052; 0,180]	0,186
	≥mediany	312	304	0,059 [0,004; 0,114]	
Status palenia tytoniu w momencie badania przesiewowego	Obecnie	138	133	0,070 [0,006; 0,134]	0,723
	W przeszłości	326	328	0,085 [0,031; 0,138]	
Liczba umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP w ciągu 1 roku przed pierwszą wizytą	≤2	376	398	0,092 [0,046; 0,138]	0,618
	3	57	50	0,029 [-0,092; 0,151]	
	≥4	31	13	0,050 [-0,205; 0,306]	
Liczba ciężkich zaostrzeń POChP w ciągu 1 roku przed pierwszą wizytą	0	352	361	0,080 [0,031; 0,128]	0,714
	1	89	86	0,075 [-0,016; 0,166]	
	≥2	22	14	0,207 [-0,098; 0,512]	
Liczba ciężkich zaostrzeń POChP w ciągu 1 roku przed pierwszą wizytą	0	352	361	0,080 [0,031; 0,128]	0,953
	≥1	111	100	0,083 [-0,003; 0,170]	
Przewidywana początkowa wartość FEV1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela (%)	<50%	248	225	0,082 [0,021; 0,142]	0,907
	≥50%	215	235	0,087 [0,028; 0,146]	
Początkowa wartość FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela	<mediany	235	226	0,071 [0,016; 0,126]	0,679
	≥mediany	229	235	0,089 [0,025; 0,154]	
		<12%	345	329	0,098 [0,049; 0,147]

Podgrupa		DPL + ST N	PLC + ST N	DPL + ST vs PLC + ST	
				MD [95% CI]	Wartość p dla interakcji
Początkowa wartość FEV1, odwracalność	≥12%	118	131	0,078 [-0,003; 0,160]	0,443
Początkowa wartość FEV1, odwracalność	<mediany	236	224	0,072 [0,014; 0,129]	
	≥mediany	227	236	0,105 [0,043; 0,167]	
Historia współistniejącej rozedmy płuc	Tak	132	150	0,090 [0,024; 0,156]	0,783
	Nie	332	311	0,078 [0,025; 0,132]	
Początkowy wynik w skali BODE (ang. <i>Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise capacity</i>)	≤4	279	301	0,120 [0,062; 0,177]	0,018
	>4	180	156	0,020 [-0,039; 0,080]	
Wyjściowa wartość wydychanego frakcjonowanego tlenu azotu (FENO)	<20 ppb	253	238	0,050 [0,001; 0,099]	0,062
	≥20 ppb	172	182	0,141 [0,058; 0,223]	
Początkowe całkowite stężenie IgE w surowicy	<100 IU/ml	191	203	0,068 [0,016; 0,120]	0,537
	≥100 IU/ml	259	234	0,094 [0,030; 0,158]	
Początkowe stężenie fibrynogenu	<350 mg/dl	54	58	0,128 [-0,006; 0,262]	0,462
	≥350 mg/dl	402	397	0,075 [0,029; 0,120]	
Maksymalna liczba eozynofiliów podczas badania przesiewowego	<500 komórek/μl	280	287	0,059 [0,007; 0,111]	0,168
	≥500 komórek/μl	183	174	0,122 [0,050; 0,195]	
Początkowa liczba eozynofiliów	<300 komórek/μl	180	186	0,032 [-0,022; 0,086]	0,049
	≥300 komórek/μl	283	275	0,113 [0,053; 0,173]	

Rysunek 8.

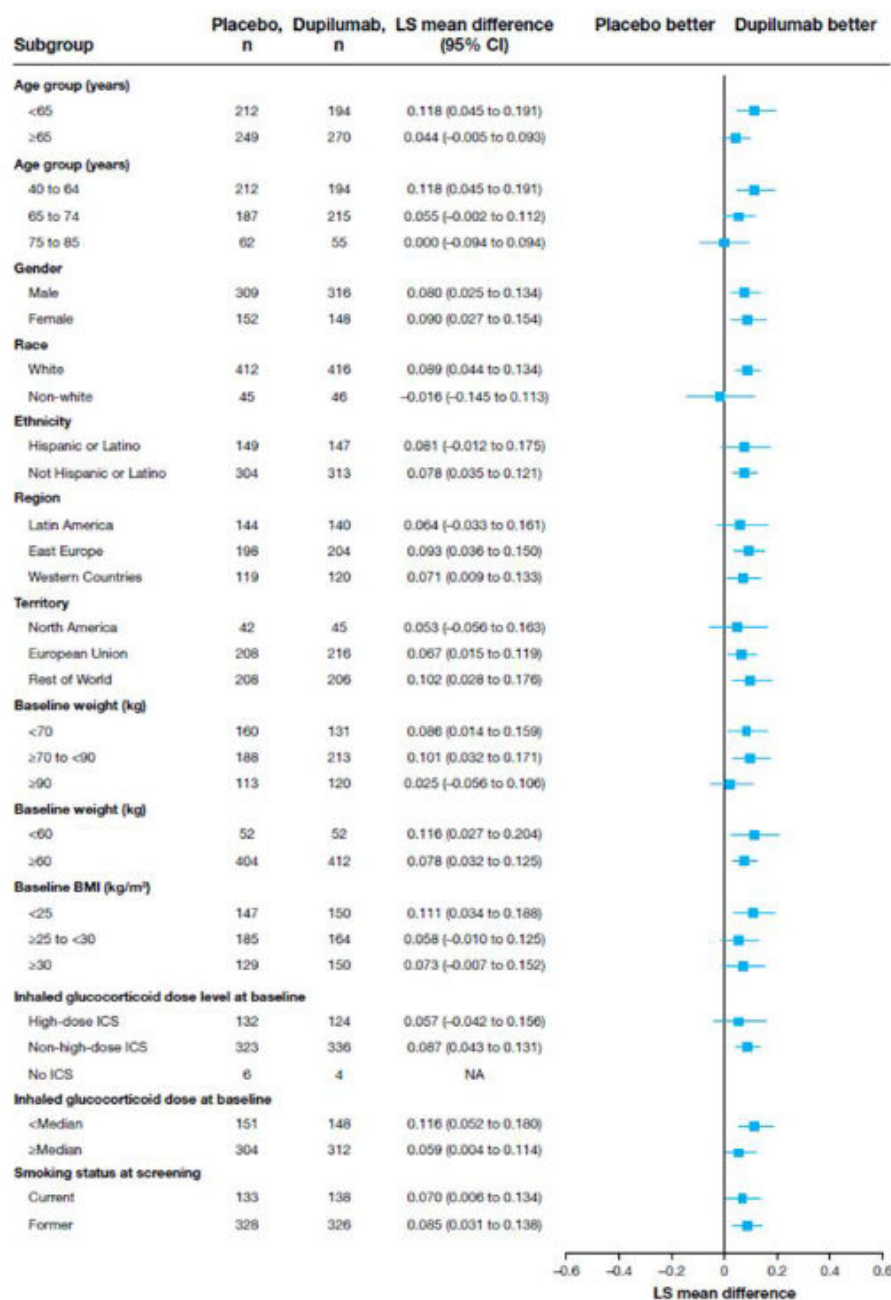
Analiza w warstwach dla zmiany w wartości FEV₁ przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela w 12. tygodniu dla porównania DPL + ST vs PLC + ST – BOREAS



Źródło grafiki: Bhatt 2023 [8].

Rysunek 9.

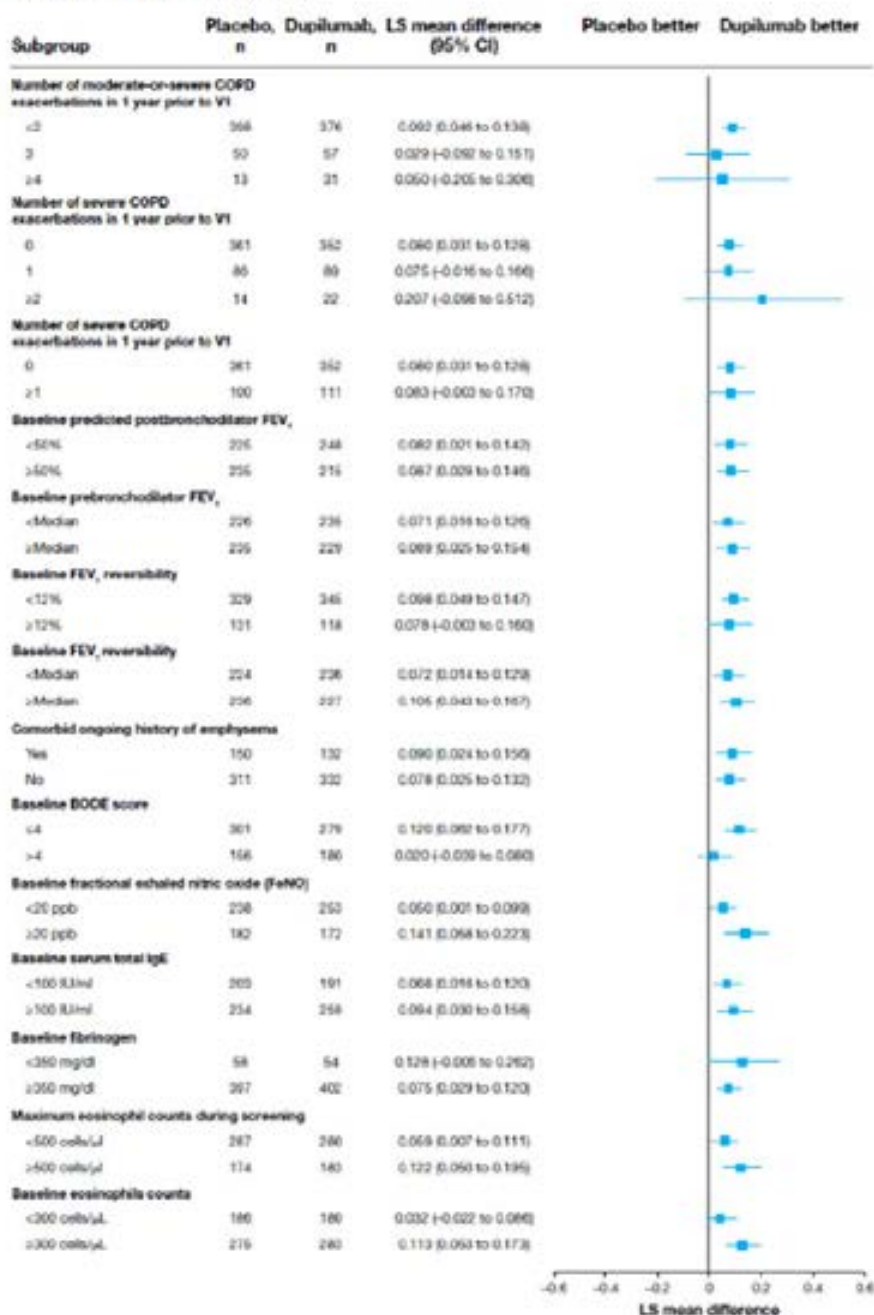
Analiza w warstwach dla zmiany w wartości FEV1 przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela w 12. tygodniu dla porównania DPL + ST vs PLC + ST – NOTUS



Źródło grafiki: Bhatt 2024 [23].

Rysunek 10.

Analiza w warstwach dla zmiany w wartości FEV1 przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela w 12. tygodniu dla porównania DPL + ST vs PLC + ST – NOTUS cd.



Źródło grafiki: Bhatti 2024 [23]

E.2. Biomarkery zapalenia typu 2.

Tabela 62.

Procentowa zmiana^a wartości biomarkerów stanu zapalnego typu 2. dla porównania DPL + ST vs PLC + ST w leczeniu POChP

Badanie	DPL + ST			PLC + ST		
	N	Mediana	IQR	N	Mediana	IQR
EOS (komórki/μl)						

Badanie	DPL + ST			PLC + ST		
	N	Mediana	IQR	N	Mediana	IQR
BOREAS	372	-11,95	-42,481; 26,335	376	-9,45	-39,010; 17,549
NOTUS	288	-17,0	-45,1; 34,0	279	-12,5	-36,0; 18,2
Eotaksyna-3 (pg/ml)						
BOREAS	368	-35,53	-55,60; -12,90	374	-1,85	-24,31; 28,21
NOTUS	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PARC (pg/ml)						
BOREAS	379	-14,4	-29,2; 2,1	379	-0,8	-13,9; 17,2
NOTUS	bd	bd	bd	bd	bd	bd
IgE całkowite (IU/ml)						
BOREAS	351	-65,84	-76,92; -50,62	352	-3,44	-26,13; 23,84
NOTUS	294	-64,2	-74,9; -47,5	267	-5,0	-29,9; 23,2
Fibrynogen (mg/dl)						
BOREAS	399	-2,6	-19,7; 14,9	391	-1,3	-21,8; 16,6
NOTUS	299	-1,9	-15,2; 16,7	286	3,0	-9,6; 18,9
FE _{NO} (ppb)						
BOREAS	350	-28,6	-57,1; 0,0	358	-6,9	-35,7; 25,0
NOTUS	272	-20,9	-46,2; 6,7	277	3,1	-29,2; 44,4

PARC - : ppb - cząstki na miliard (ang. *parts per billion*).

a) Zmiana względem wartości wyjściowych raportowana w 52 tygodniu leczenia.

E.3. Ekspozycja na leczenie

Tabela 63.

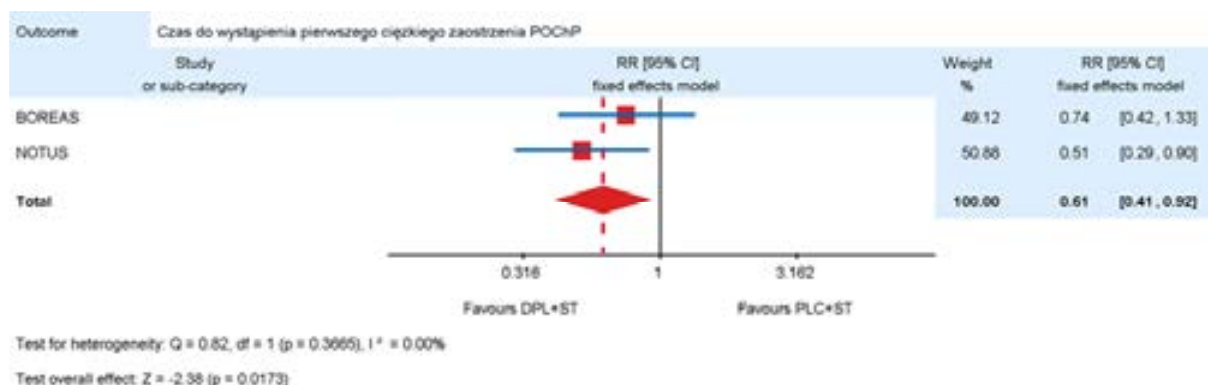
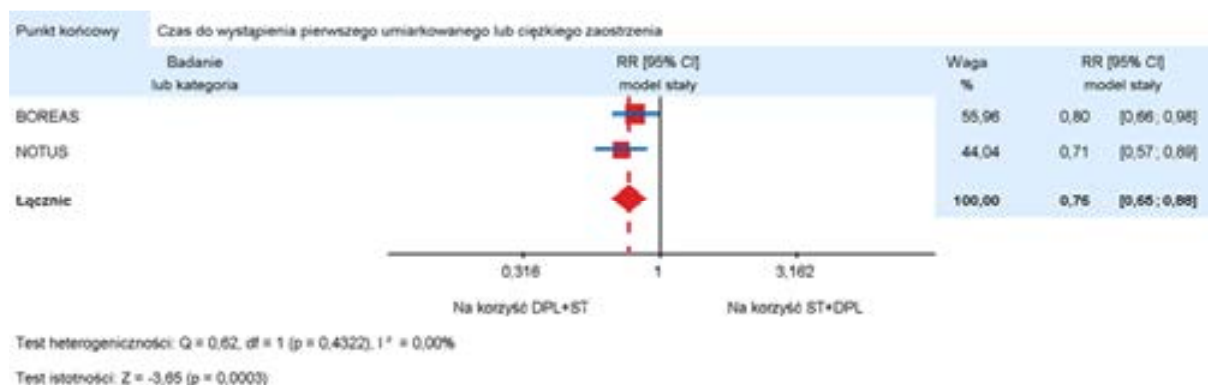
Średni czas stosowania leczenia DPL + ST i PLC+ ST w badaniach BOREAS i NOTUS^a

Badanie	OI [tyg.]	DPL + ST		PLC + ST	
		N	Średnia (SD)	N	Średnia ^a [(SD)
BOREAS	52	469	346,07 dnia (66,55)	470	340,78 dnia (76,25)
NOTUS	52		bd		bd
Metaanaliza	52		332,83 (77,81)		331,39 (80,99)

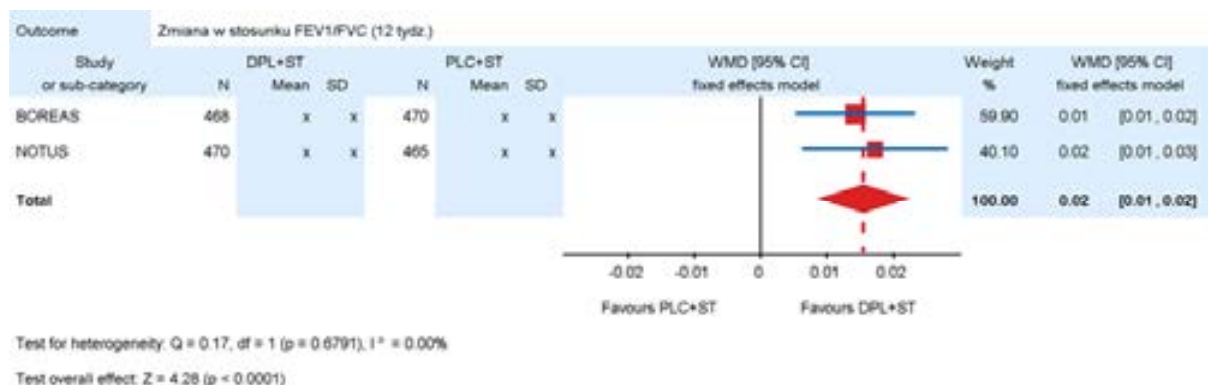
a) Dane pochodzą z raportu EMA [27].

Aneks F. Wyniki metaanaliz – forest–ploty

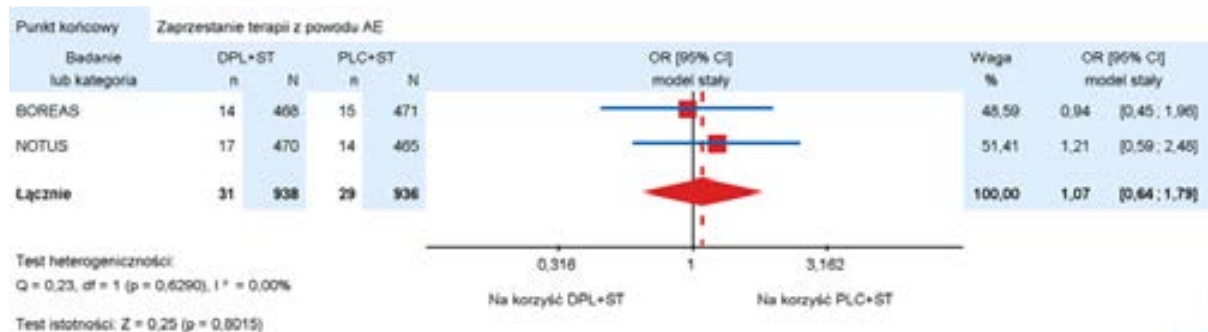
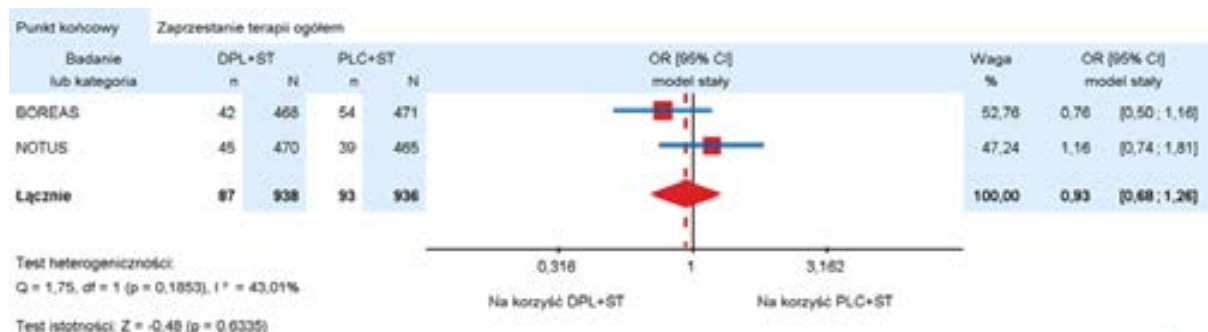
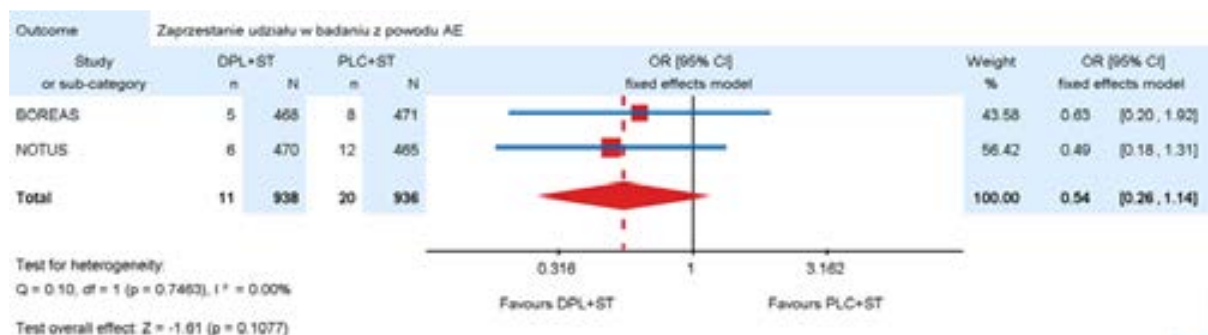
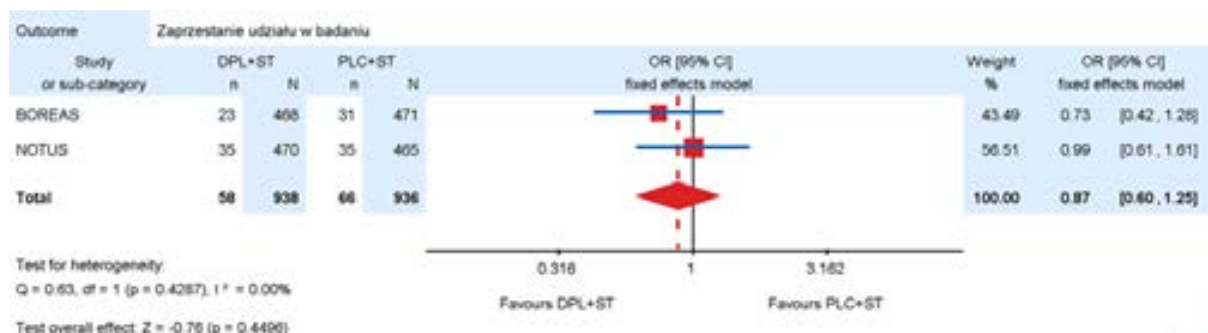
F.1. Zaostrzenia choroby



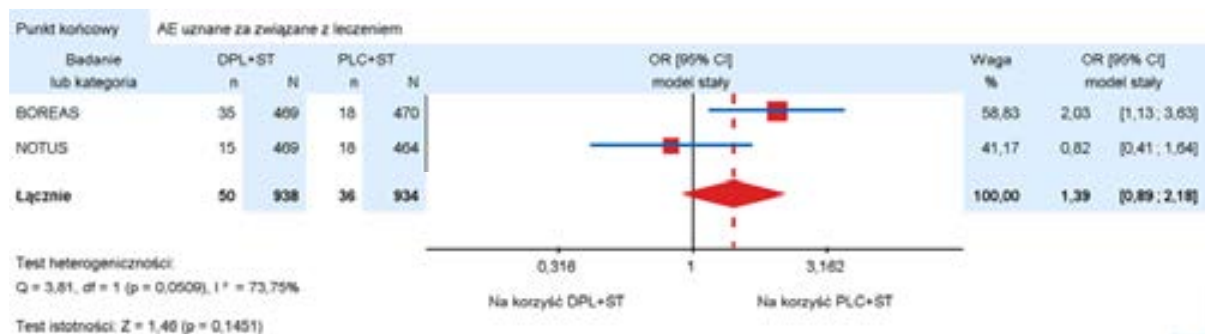
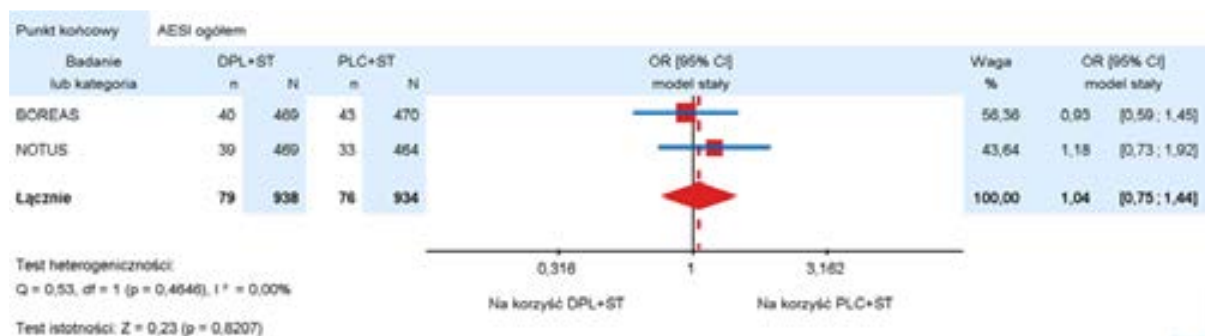
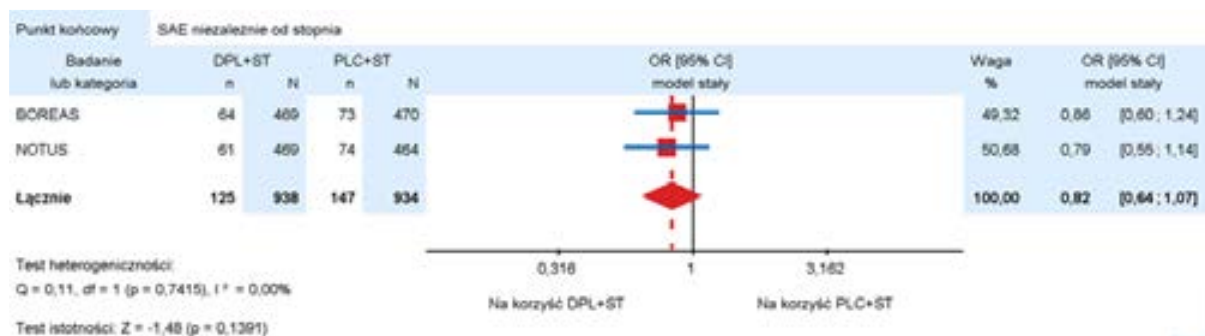
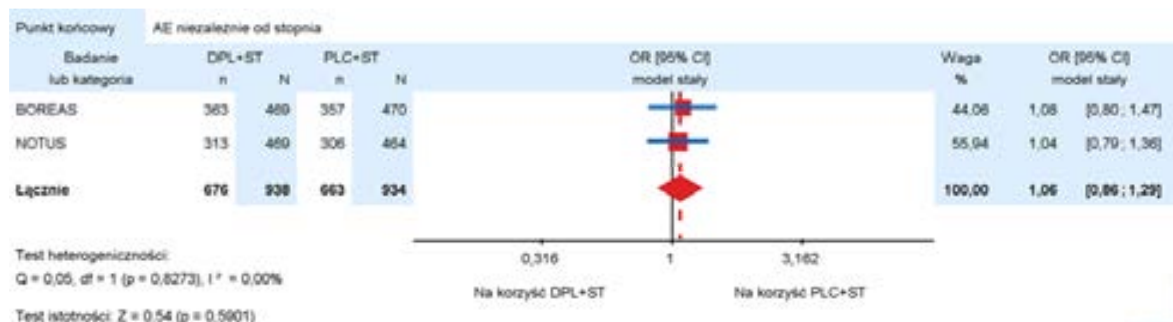
F.2. Czynność płuc

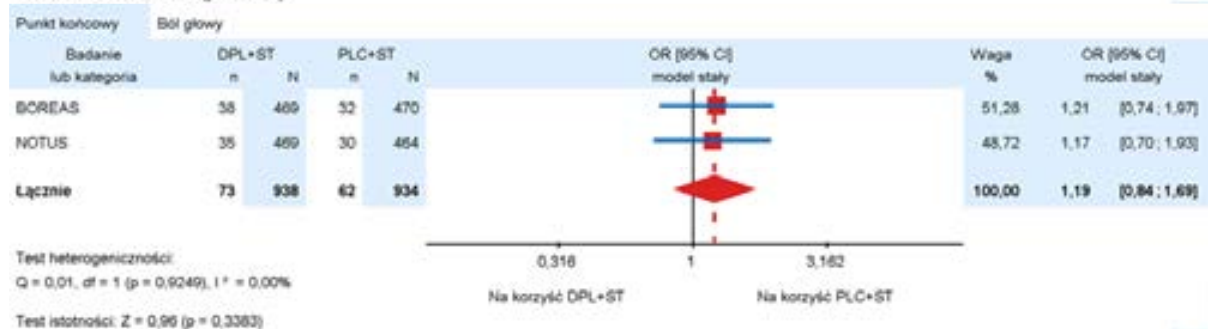
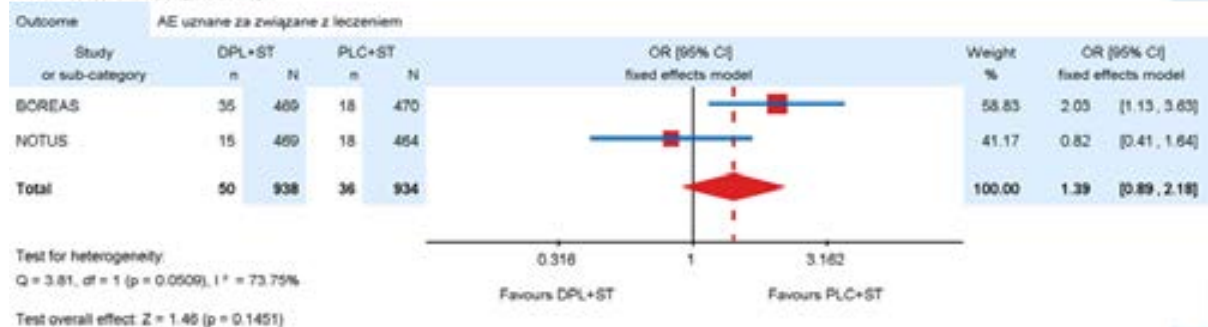
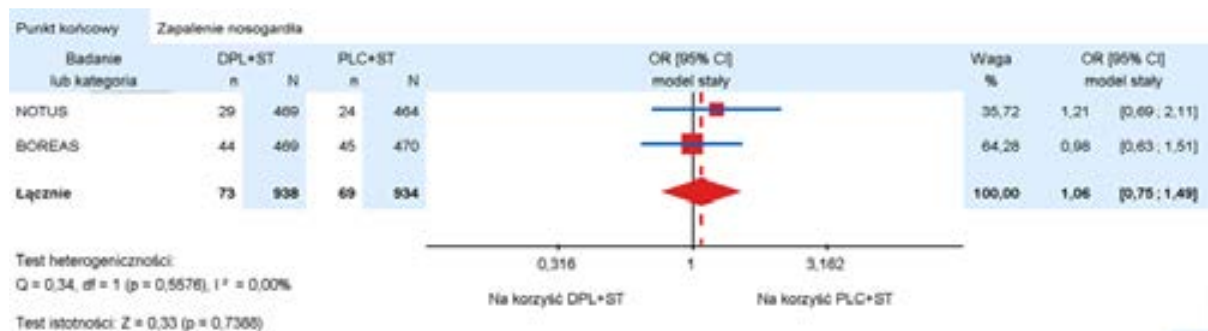
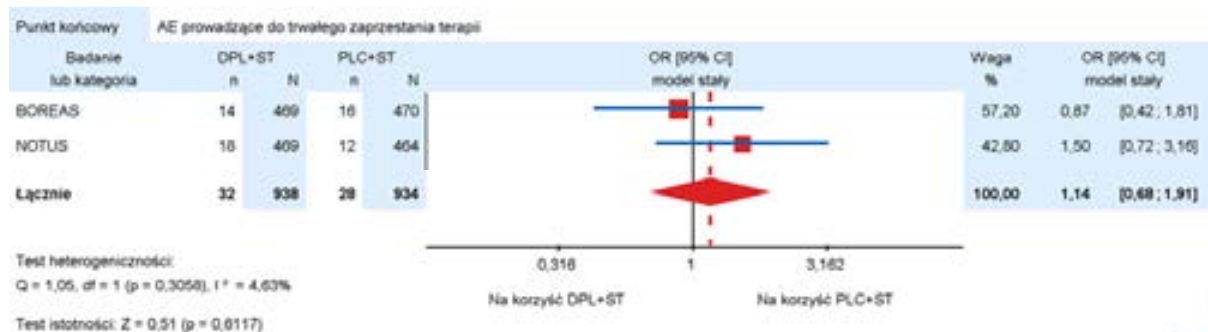
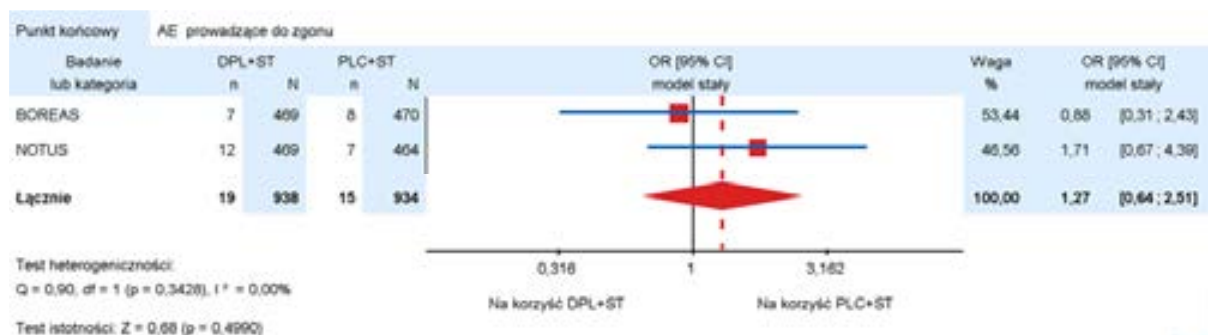


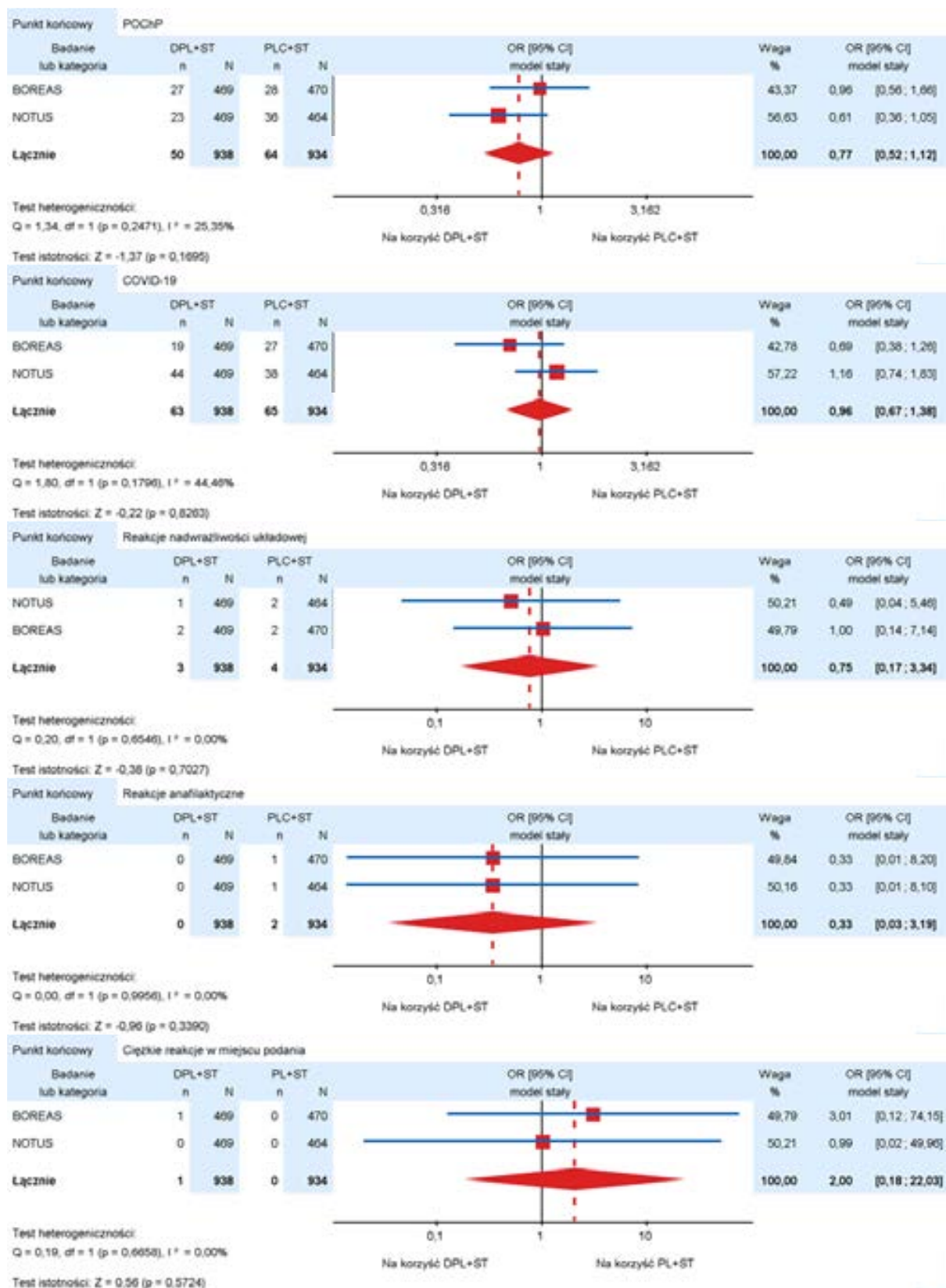
F.3. Zaprzestanie udziału w badaniu i zaprzestanie leczenia

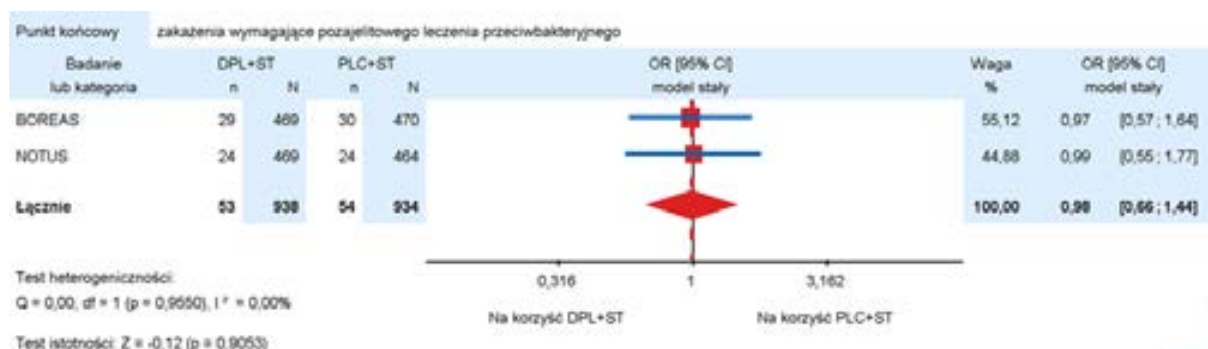
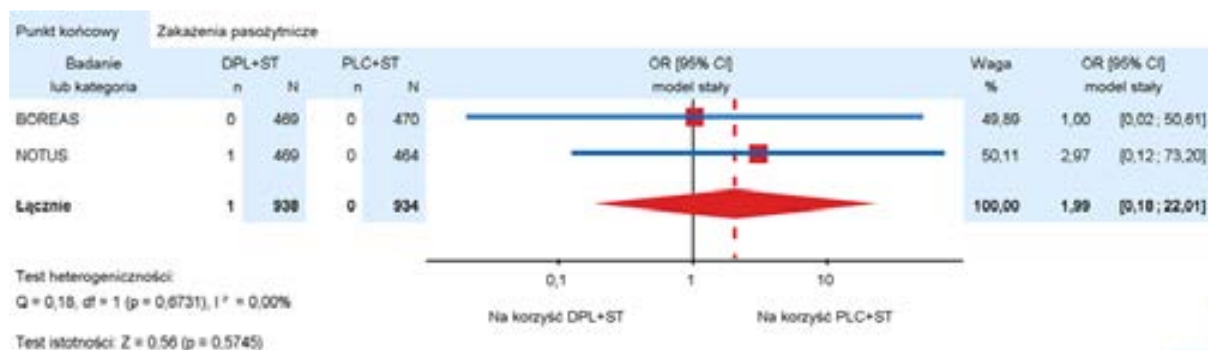
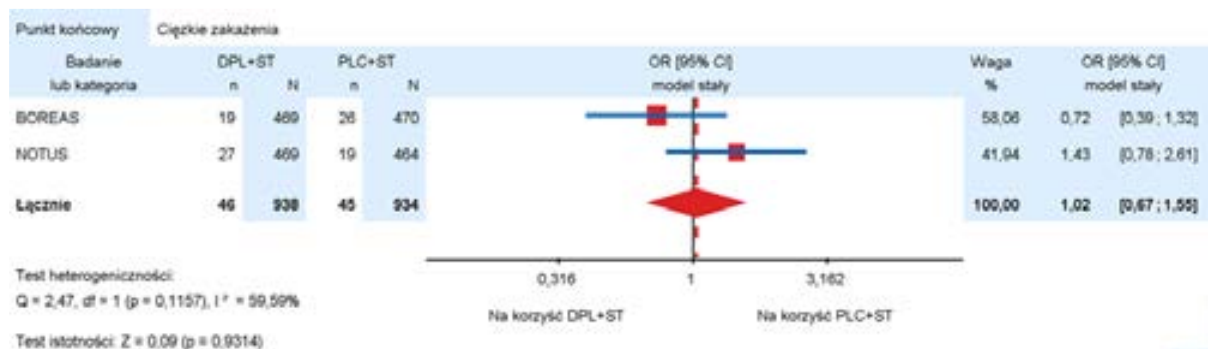
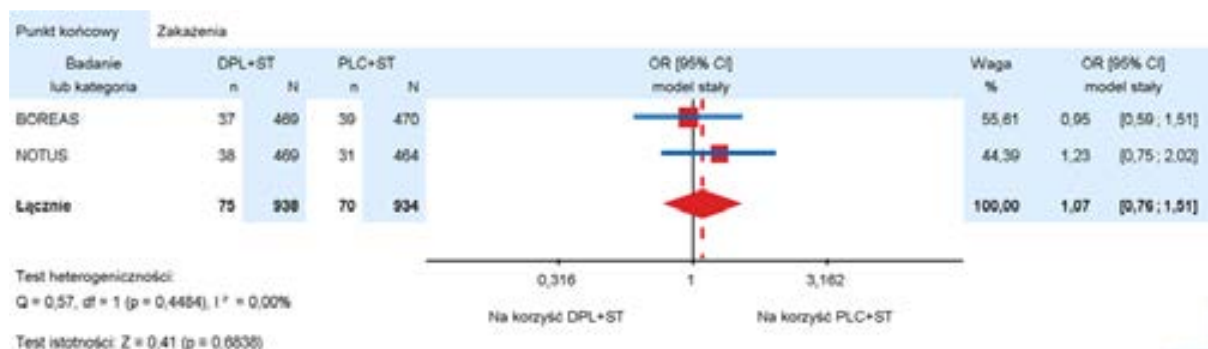


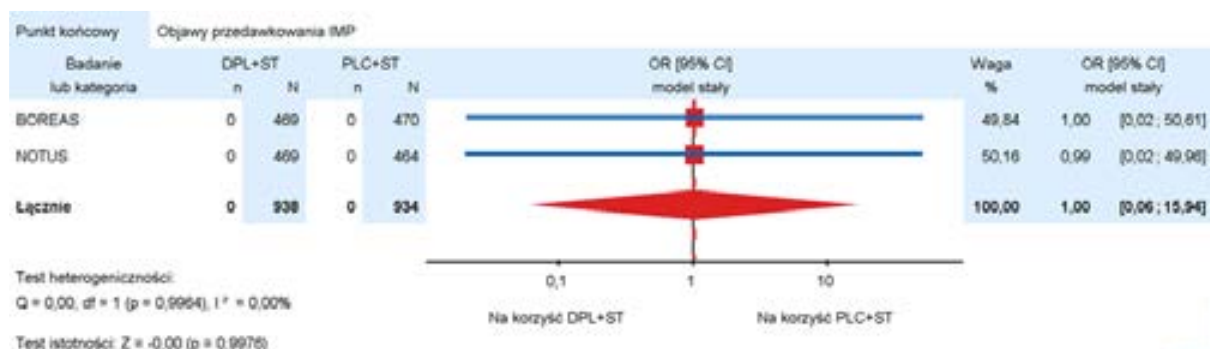
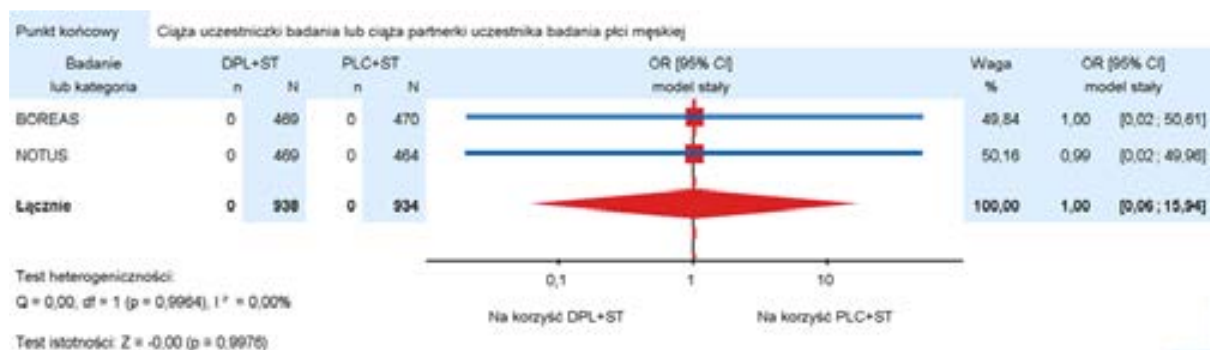
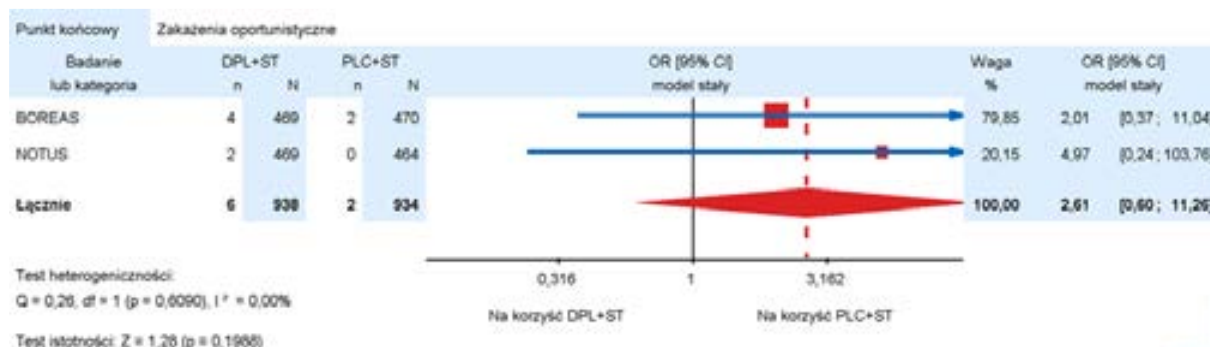
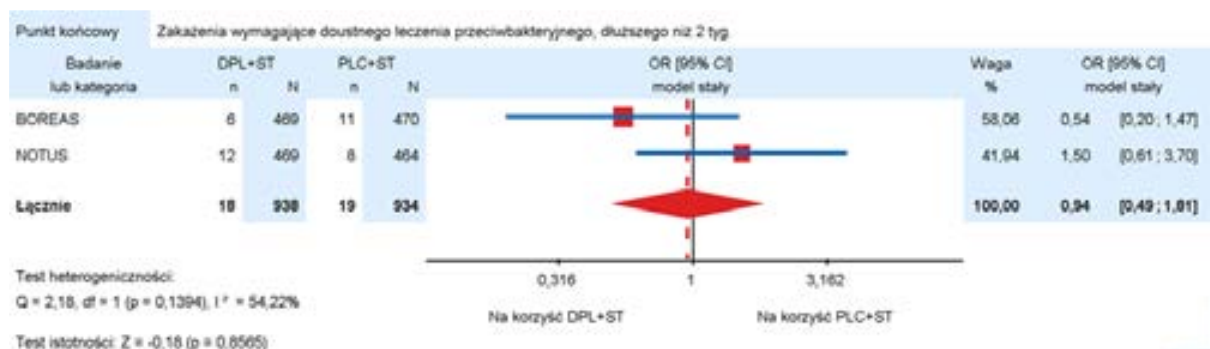
F.4. Zdarzenia niepożądane

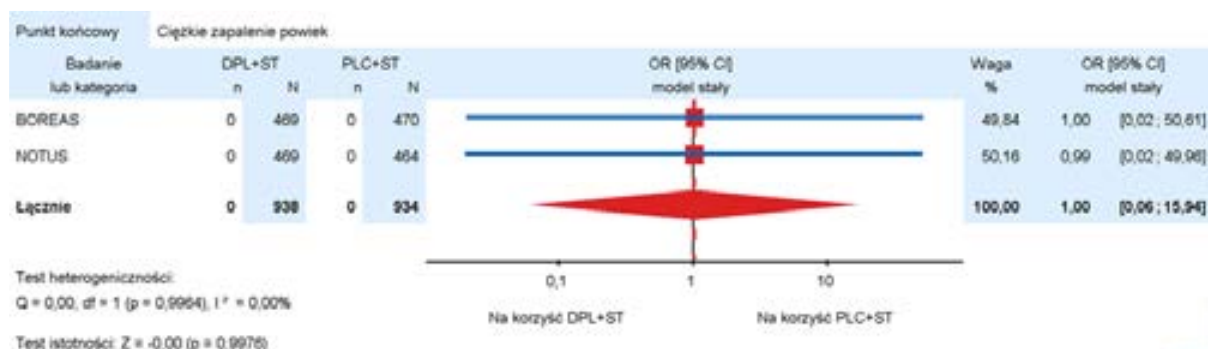
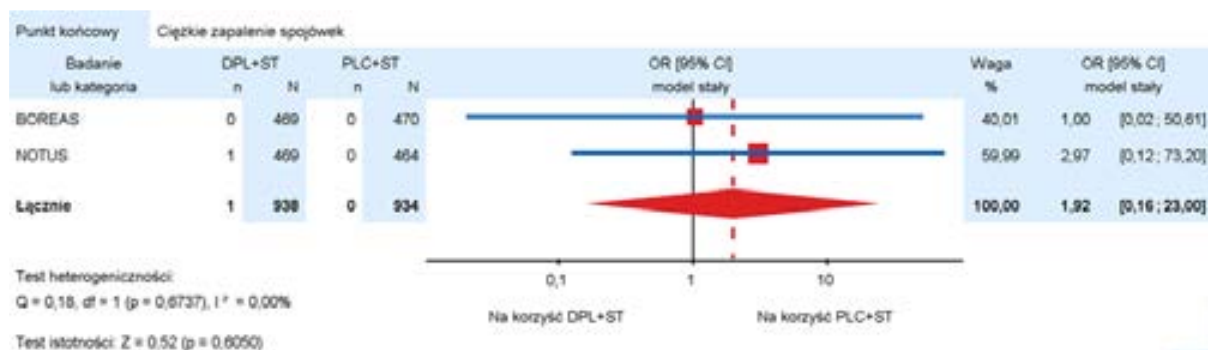
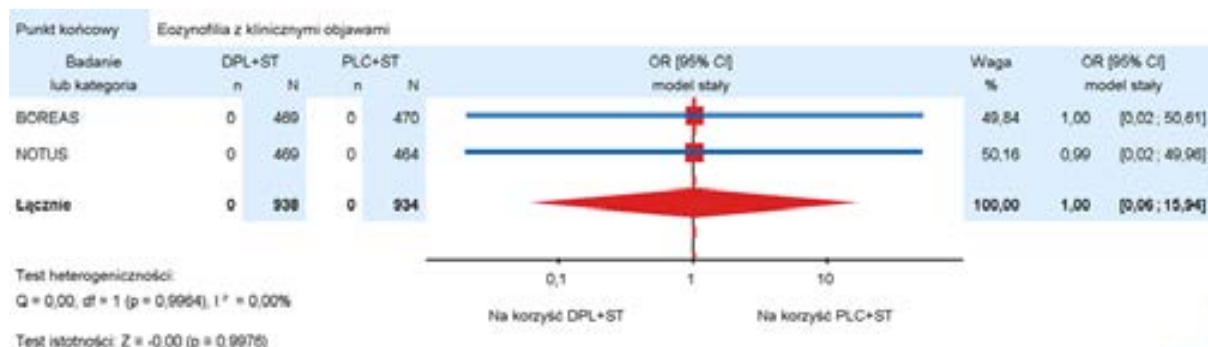
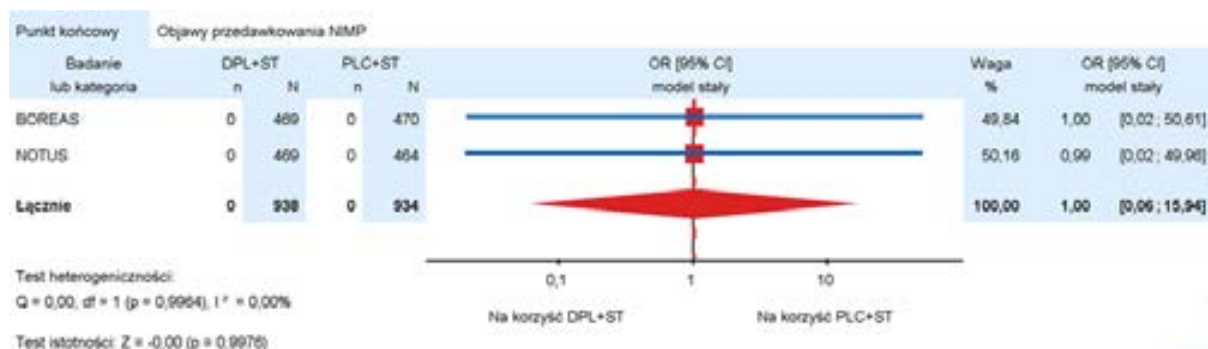


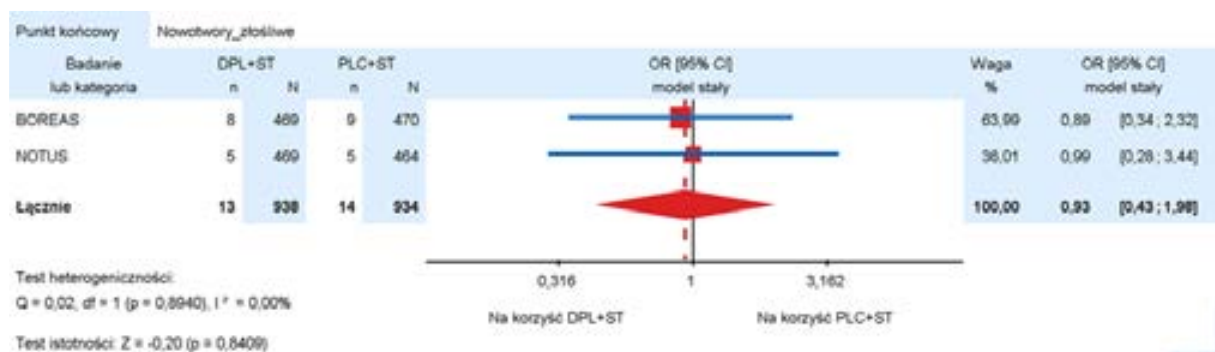
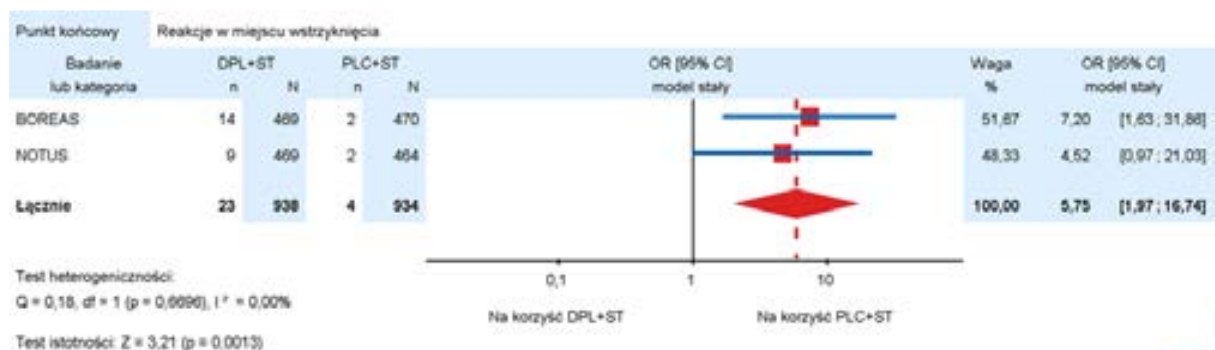
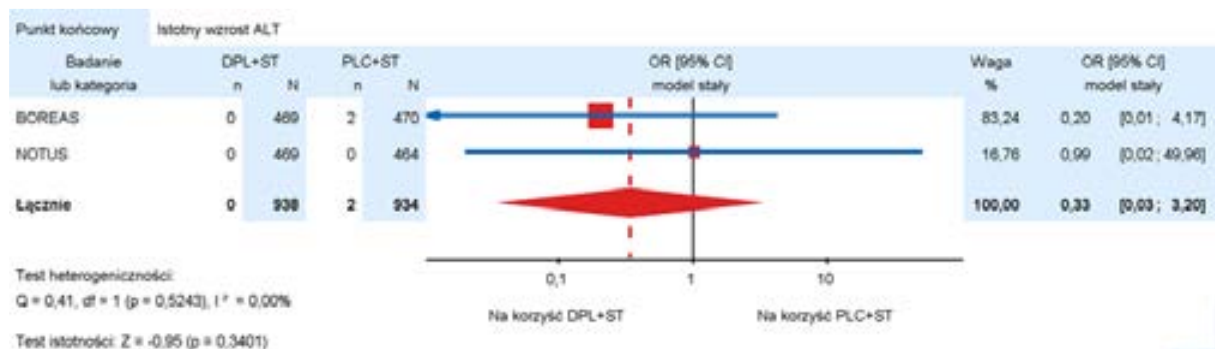
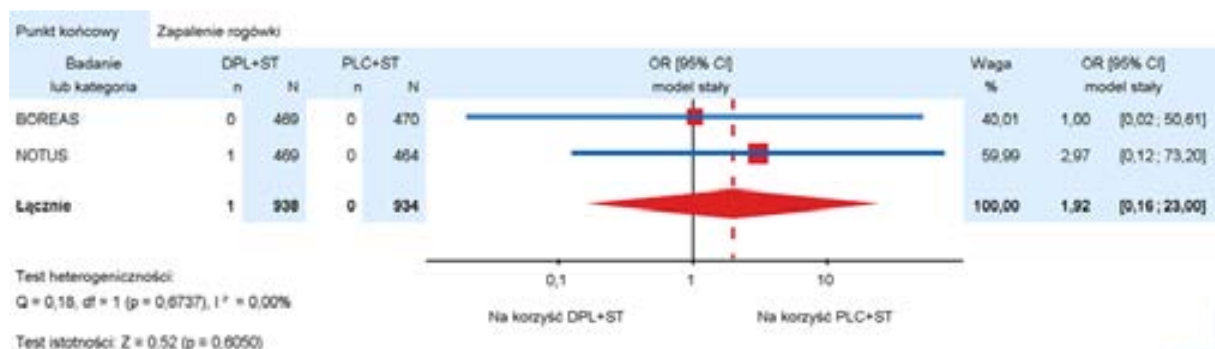


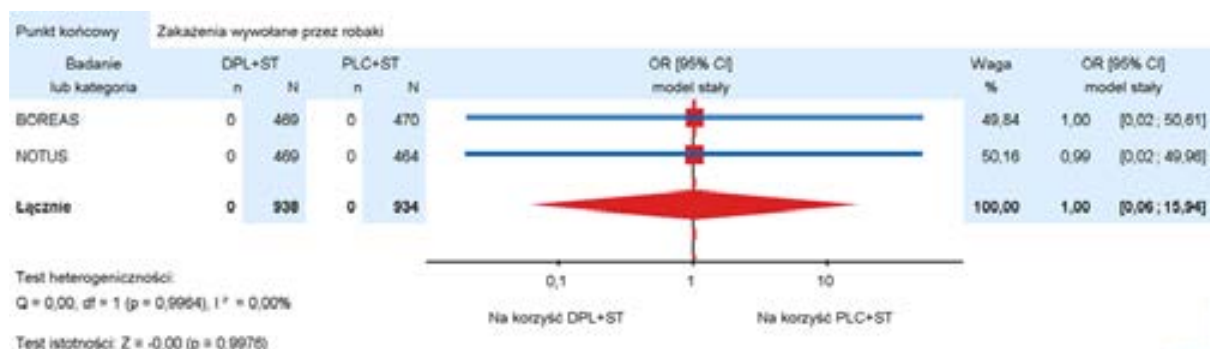
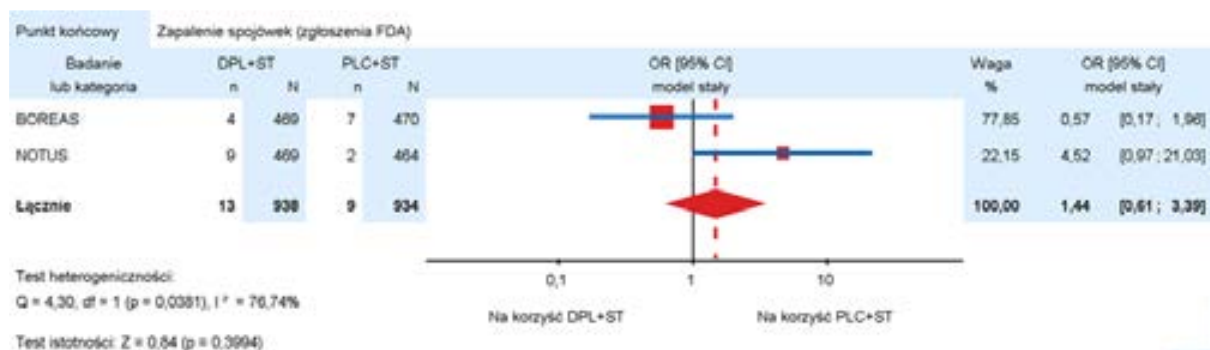
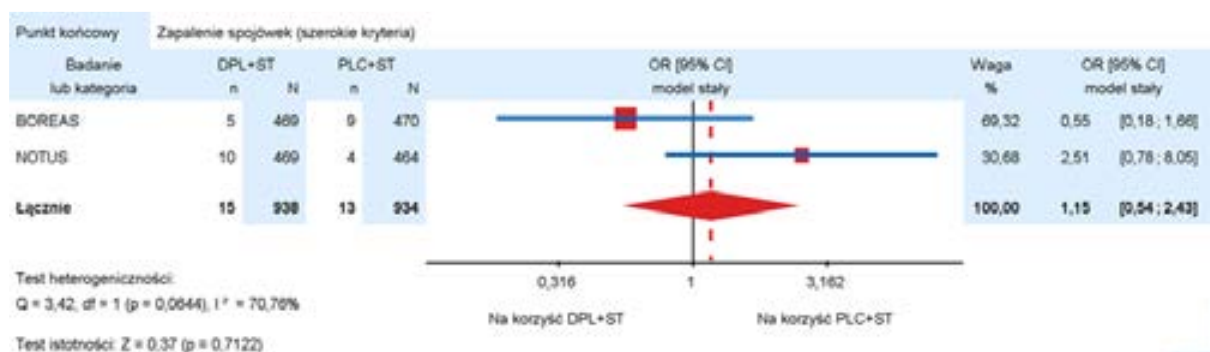
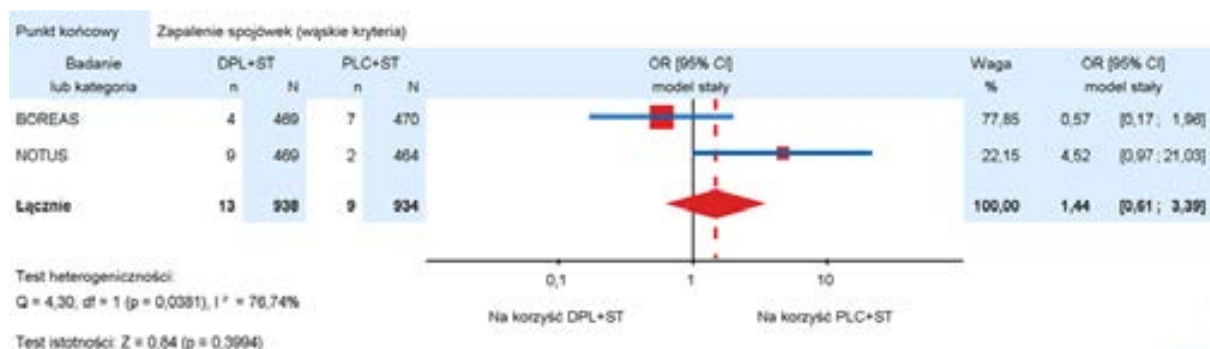




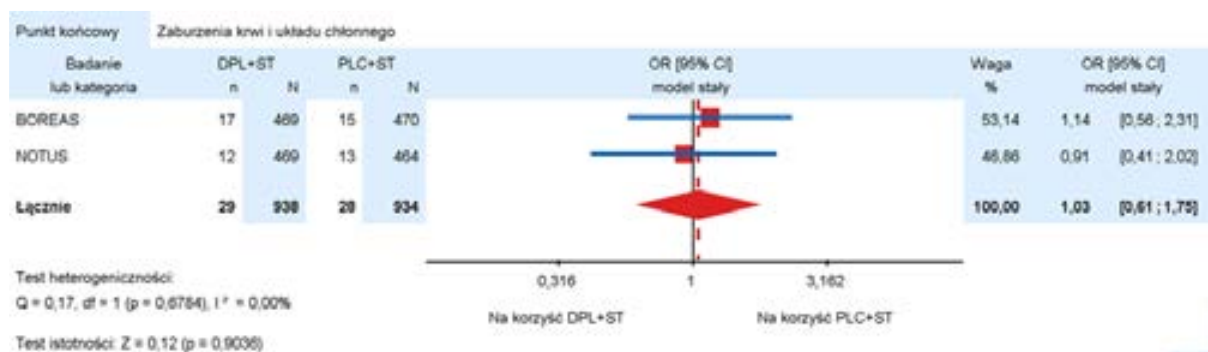
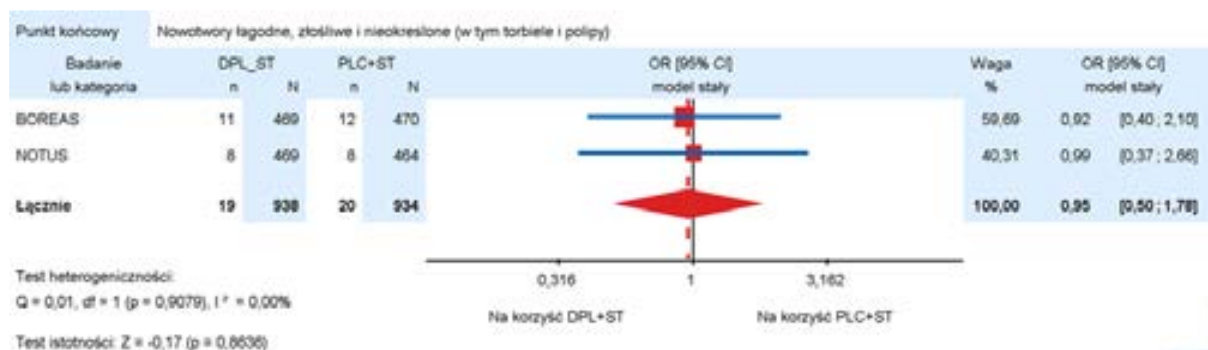
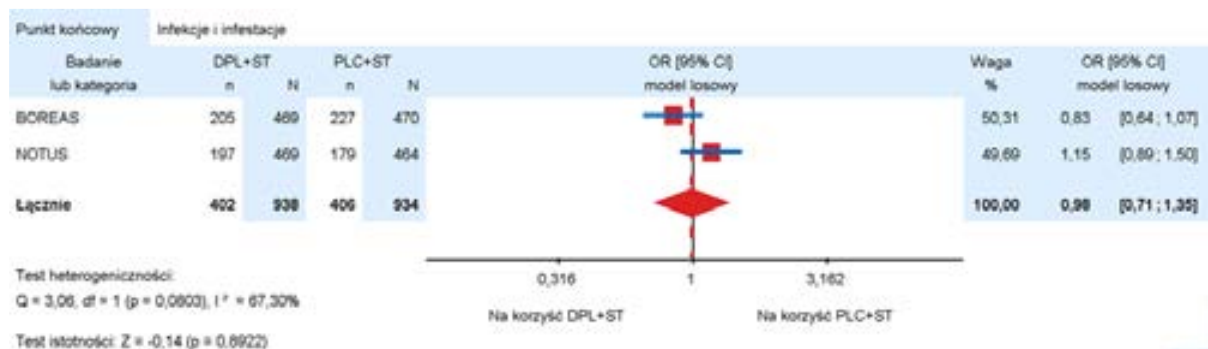
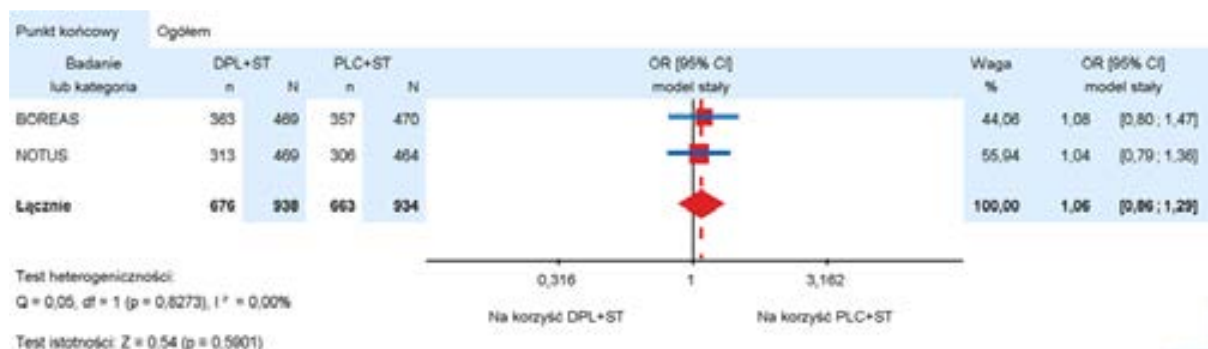


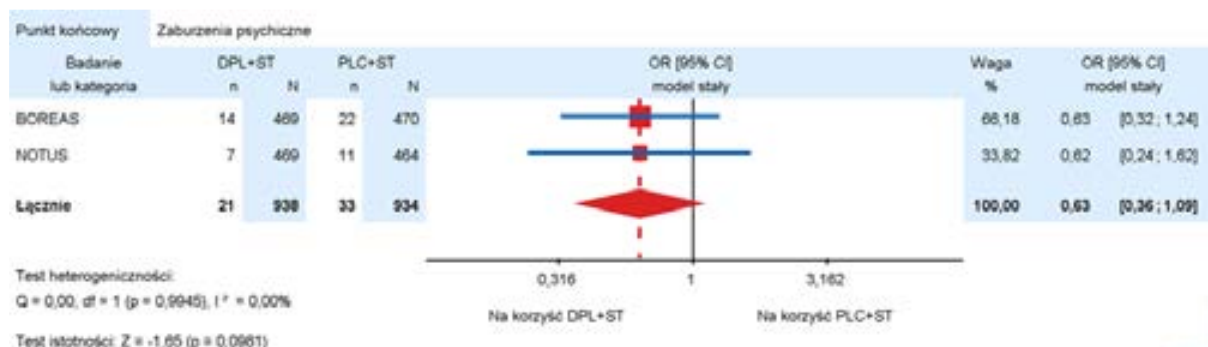
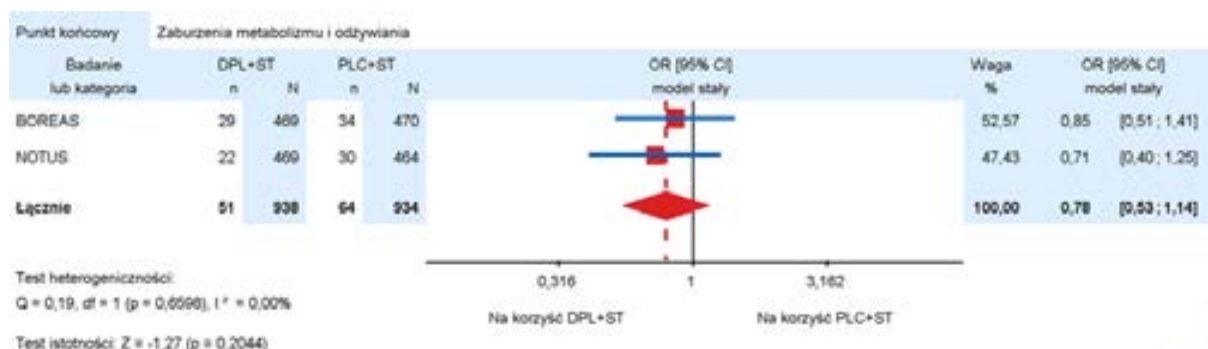
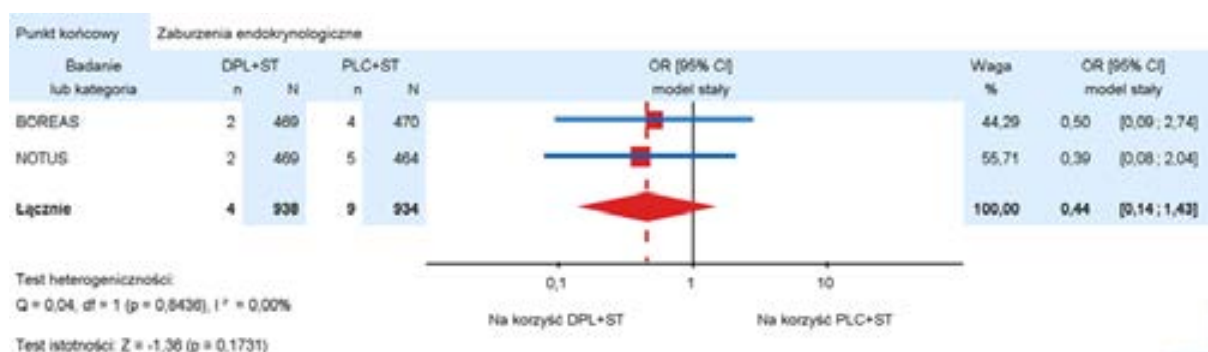
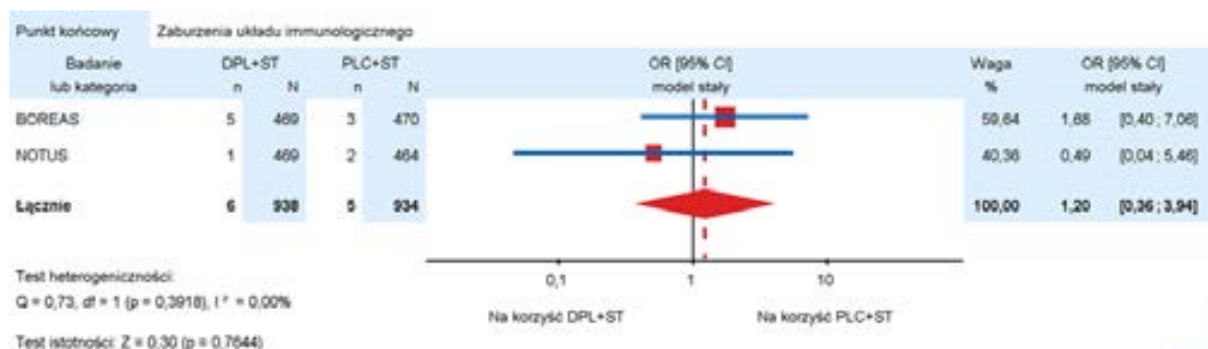


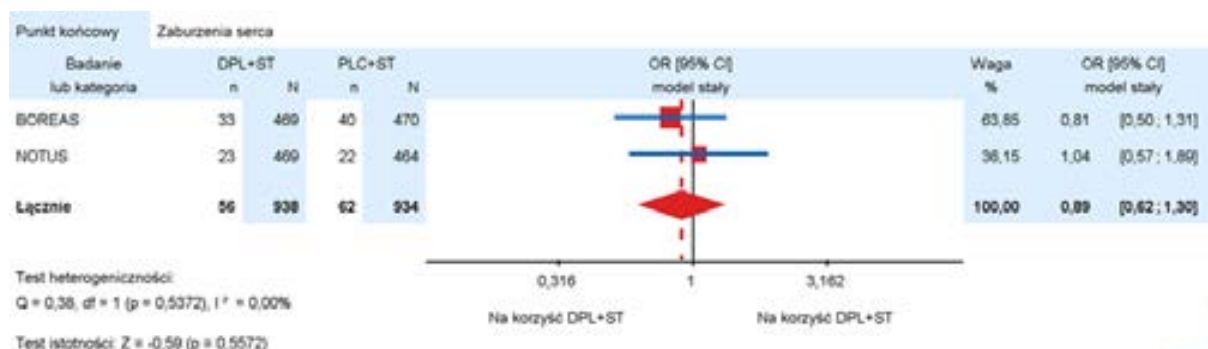
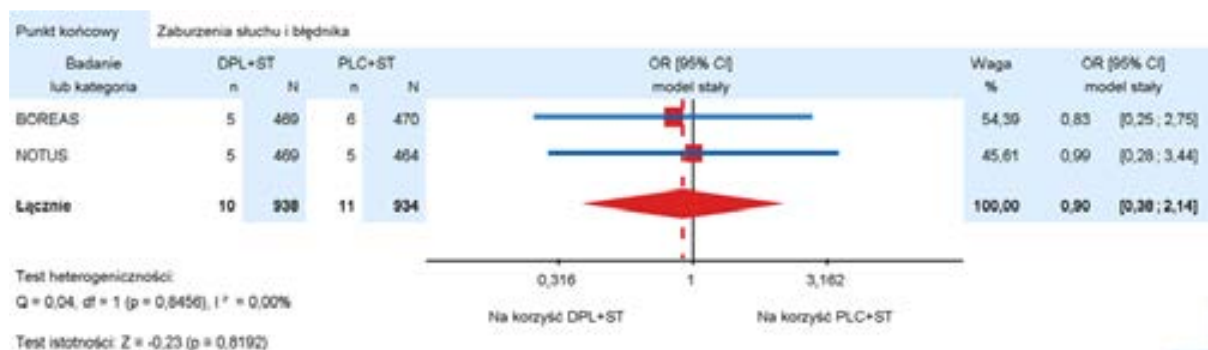
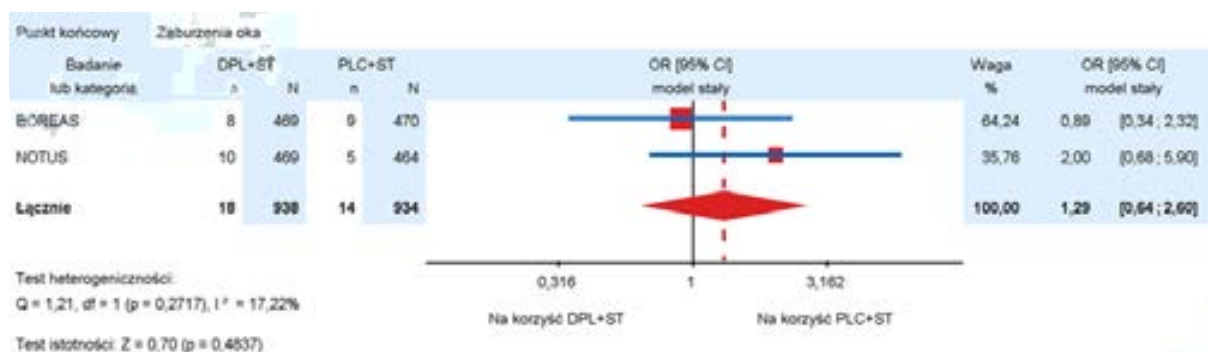
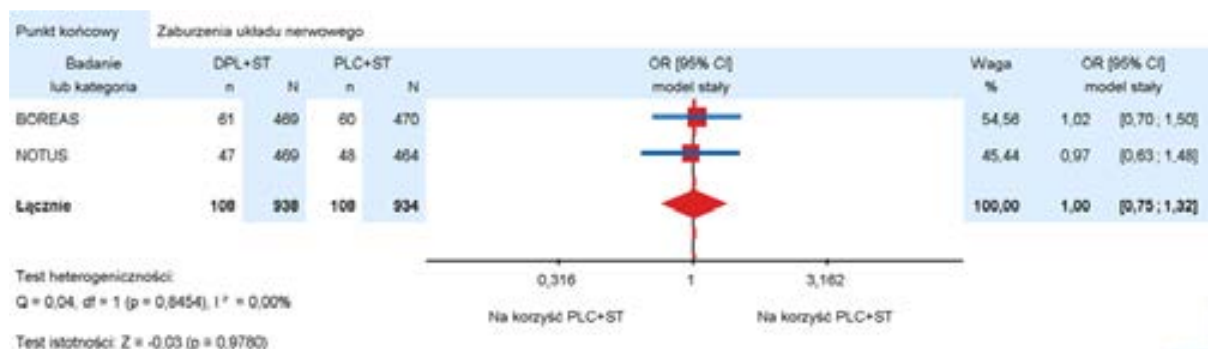


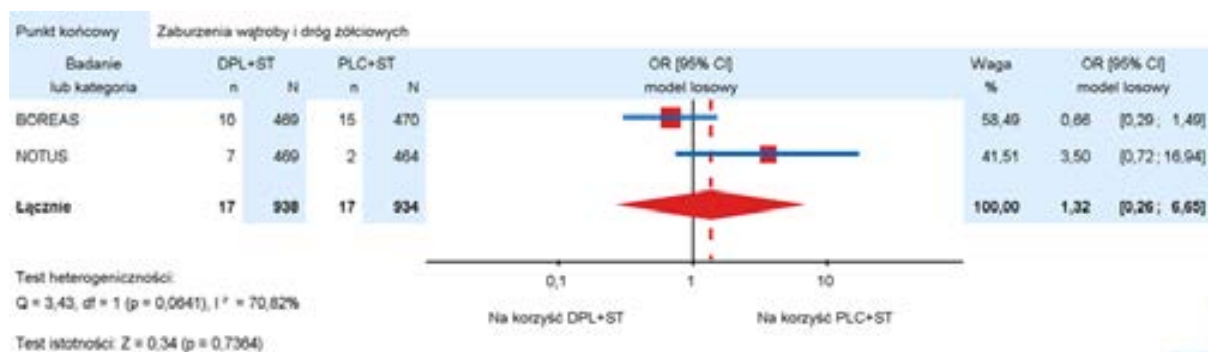
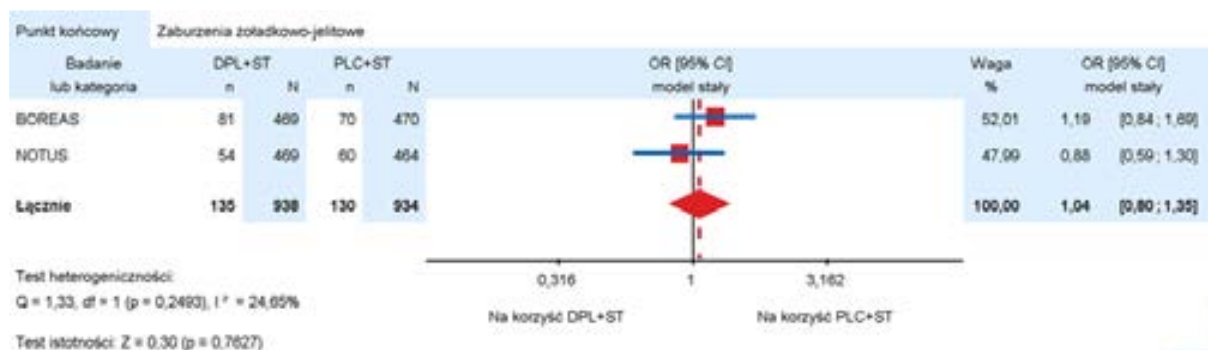
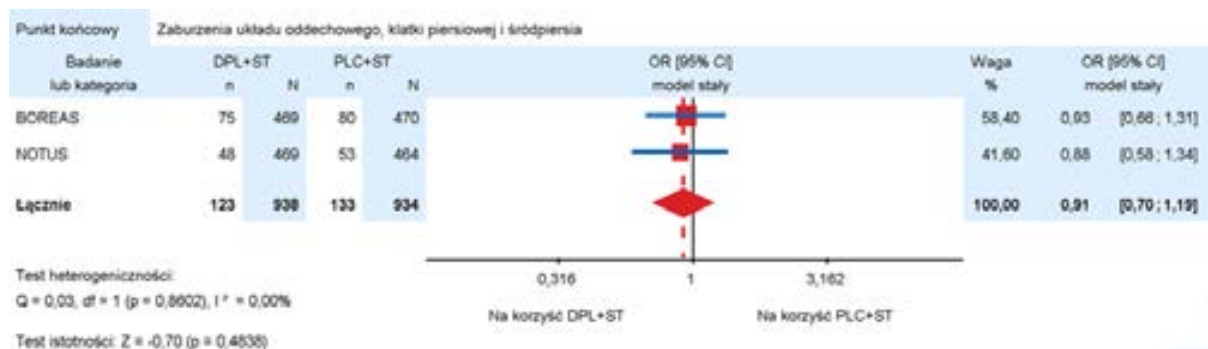
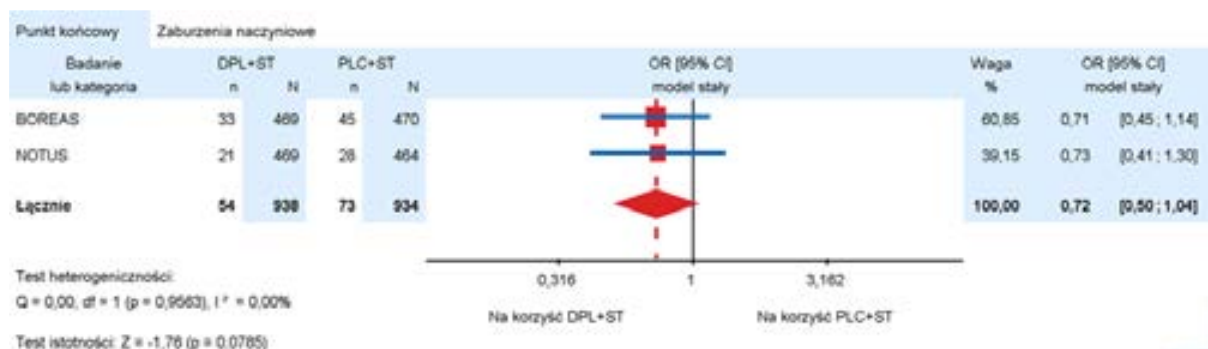


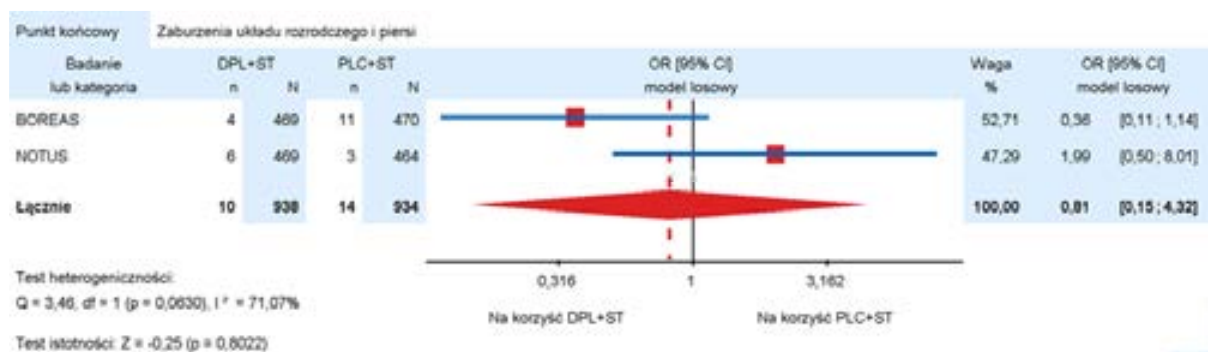
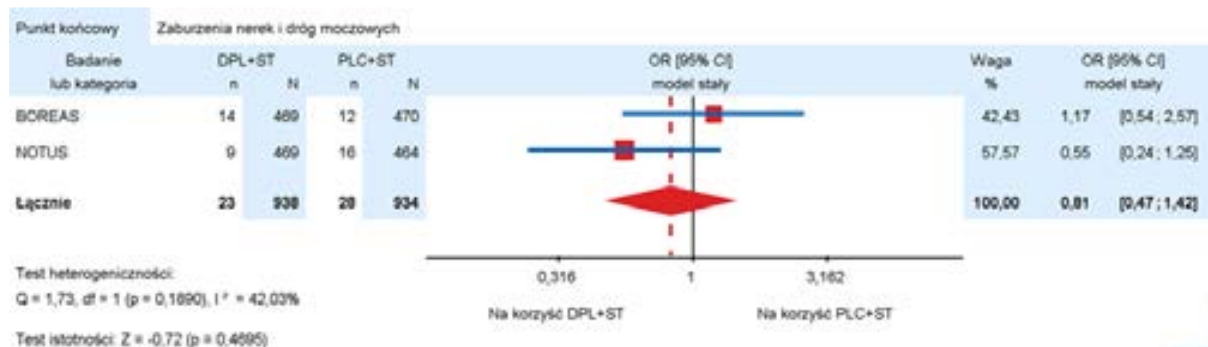
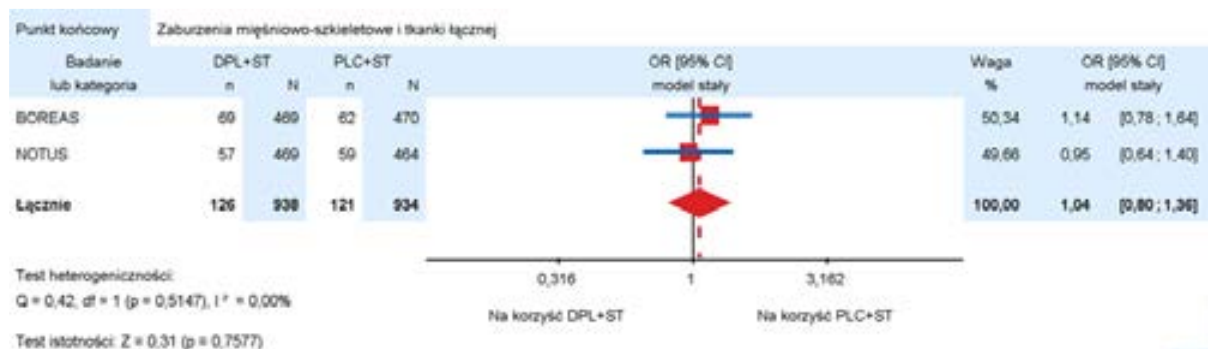
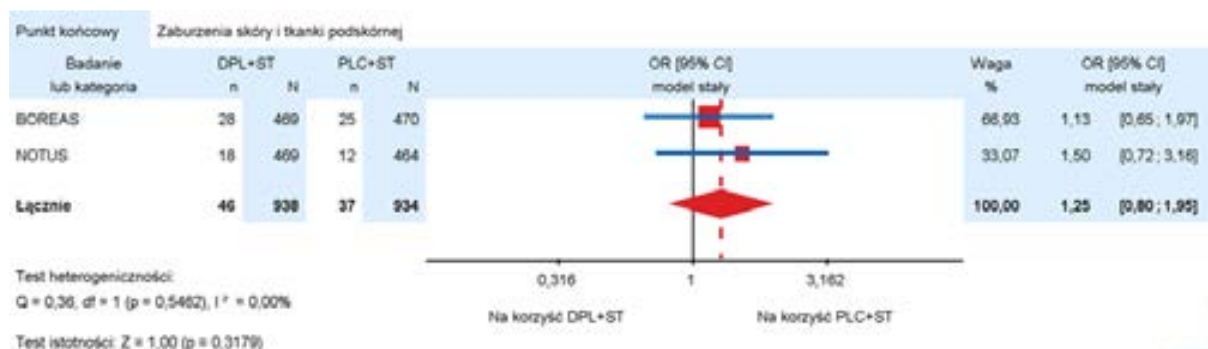
AE według układów i narządów

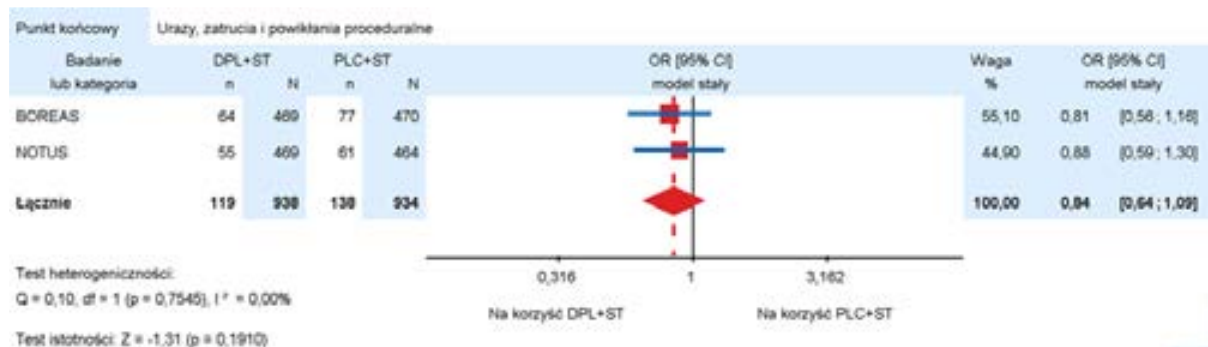
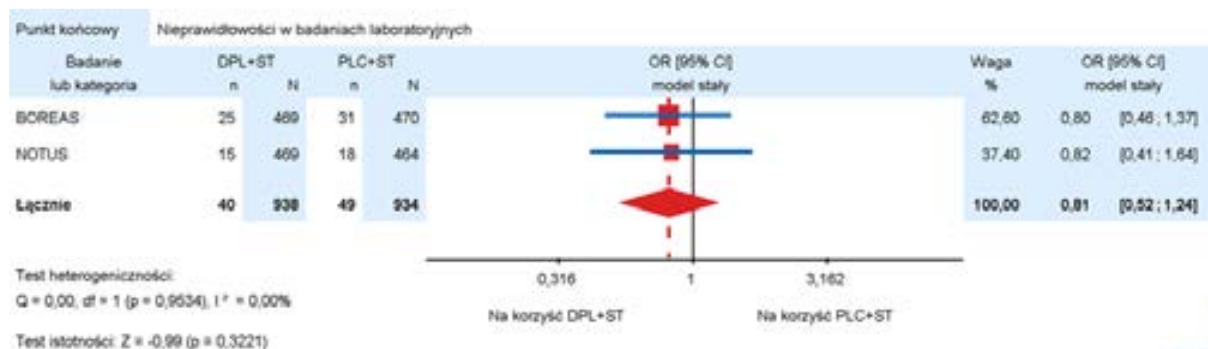
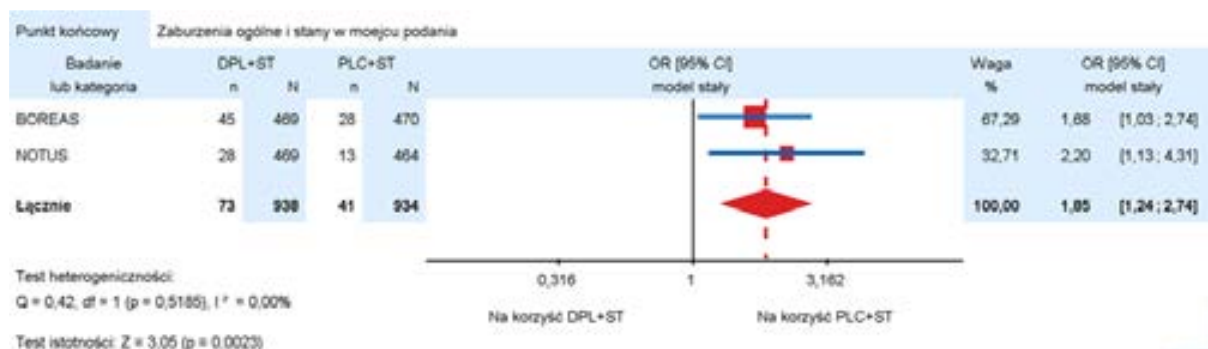












Aneks G. Poszerzona analiza

bezpieczeństwa (raporty

EudraVigilance i WHO)

G.1. EMA (ADRREPORTS)

Tabela 64.

Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na 7 października 2025 roku) [128]

Zdarzenia niepożądane	DPL	wilanterol	umeklidynium	FF	formoterol	glikopironium	budezonid	cyklezonid	beklometazon	indakaterol	olodaterol	tiotropium	salmeterol
Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych	47 678	bd	1796	10 078	2666	1839	12 637	1737	4582	2270	151	19 445	2003

DPB – dipropionian beklometazonu; FF – furoinian flutykazonu; PF – propionian flutykazonu.

Tabela 65.

Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance – preparaty złożone (stan na 7 października 2025 roku) [128]

Zdarzenia niepożądane	VIL + UMK + FF	VIL + Br-UMK	SAL + PF	F + GLP + BUD	F + GLP + BKL	IND + GLP	OLO + TIO	F + BKL	F + BUD
Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych	7833	3302	23 758	1228	1680	3121	585	6661	18 258

F + BKL – formoterol + beklometazon; F + BUD – formoterol + budezonid; F + GLP + BKL – formoterol + glikopironium + beklometazon; F + GLP + BUD – formoterol + glikopironium + budezonid; IND + GLP – indakaterol + glikopironium; OLO + TIO – olodaterol + tiotropium; SAL + PF – salmeterol + propionian flutykazonu; VIL + UMK + FF – wilanterol + umeklidynium + furoinian flutykazonu; VIL + Br-UMK – wilanterol + bromek umeklidynium.

G.2. Raporty WHO/VigiBase

Tabela 66.

Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na 7 października 2025 roku) [129]

Zdarzenia niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych												
	DPL	wilanterol	umeklidynium	FF	formoterol	glikopironium	budezonid	cyklezonid	beklometazon	indakaterol	olodaterol	tiotropium	salmeterol
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2016	2012	2010	1991	1992	1971	1983	2003	1973	2010	2010	2003	1989

Zdarzenia niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych												
	DPL	wilanterol	umeclidynium	FF	formoterol	glikopironium	budezonid	cyklezonid	beklometazon	indakaterol	olodaterol	tiotropium	salmeterol
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	2440	x	20	257	42	47	439	27	127	35	1	272	66
Zaburzenia serca	2720	14	261	1142	667	625	1982	137	416	461	29	3162	928
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	240	2	2	81	16	9	111	7	45	3	1	63	39
Zaburzenia słuchu i błędnika	1989	1	34	689	33	56	385	28	172	41	6	738	58
Zaburzenia endokrynologiczne	389	2	7	843	29	10	684	35	170	11	1	126	29
Zaburzenia wzroku/oka	40 377	4	274	2645	136	666	1624	122	725	95	20	4012	209
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	18 973	20	618	4205	853	1202	6409	351	1720	380	51	8155	951
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	125 012	25	1272	15 882	1288	1797	11 208	659	3677	981	94	15 197	2741
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	555	x	12	82	14	28	214	10	55	39	2	201	24
Zaburzenia układu immunologicznego	8013	x	79	1598	103	179	1206	91	380	58	9	657	197
Infekcje i infestacje	44 192	14	543	3648	334	454	4101	267	1666	488	25	6880	627
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	113 760	13	1895	13 982	650	1155	8359	466	1821	388	64	32 299	651
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	12 168	9	258	2380	302	559	3850	241	651	281	21	3618	410

Zdarzenia niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych												
	DPL	wilanterol	umeklidynium	FF	formoterol	glikopironium	budezonid	cyklezonid	beklometazon	indakaterol	olodaterol	tiotropium	salmeterol
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3083	7	66	707	136	153	1352	63	227	110	4	1249	155
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	25 539	8	235	1914	425	328	2619	165	571	243	31	2859	699
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	2860	1	105	310	58	91	384	26	80	159	6	2110	72
Zaburzenia układu nerwowego	23 754	13	532	7664	1998	882	5600	352	2346	435	50	6430	1537
Ciąża, poród i warunki okołoporodowe	320	1	1	111	41	30	125	18	50	3	x	18	48
Problemy z produktem	2024	x	380	5551	320	226	2754	156	1510	69	18	6902	581
Zaburzenia psychiczne	20 560	7	193	3070	495	375	3130	220	1106	163	28	2590	568
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1674	2	167	324	77	399	833	25	121	96	7	2224	101
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1577	x	25	218	26	25	391	20	160	29	1	485	59
Zaburzenia układu oddechowego	33 402	16	1736	14 799	1282	1936	10 751	971	4411	1516	121	21 222	2924
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	119 875	7	253	3462	514	667	4696	235	1750	223	33	2743	781
Okoliczności społeczne	5301	x	61	297	8	26	262	31	70	4	1	366	30
Procedury chirurgiczne i medyczne	9213	2	282	958	40	96	488	41	152	16	6	673	97

Zdarzenia niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych												
	DPL	wilanterol	umeklidynium	FF	formoterol	glikopironium	budezonid	cyklezonid	beklometazon	indakaterol	olodaterol	tiotropium	salmeterol
Zaburzenia naczyniowe	4181	2	89	862	170	270	1616	74	319	129	11	1344	254

Tabela 67.

Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO – preparaty złożone (stan na 7 października 2025 roku) [129]

Zdarzenia niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych								
	VIL + UMK + FF	VIL + Br-UMK	SAL + PF	F + GLP + BUD	F + GLP + BKL	IND + GLP	OLO + TIO	F + BKL	F + BUD
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2015	2014	1999	2017	2017	2014	2013	2008	2001
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	57	30	404	24	13	61	27	38	320
Zaburzenia serca	816	649	3768	345	223	683	317	822	3279
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	5	5	103	6	2	9	4	12	118
Zaburzenia słuchu i błędnika	125	91	544	140	26	87	80	83	867
Zaburzenia endokrynologiczne	33	9	679	21	9	20	10	33	392
Zaburzenia wzroku/oka	759	636	2648	569	83	322	277	224	2845
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1792	1414	7035	524	431	794	768	1170	5722
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	5889	3532	24 179	3592	646	1927	1391	2104	17 093
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	38	30	249	12	2	43	22	11	189
Zaburzenia układu immunologicznego	278	170	1656	165	23	129	49	100	1530
Infekcje i infestacje	2840	1208	10 531	850	315	758	675	600	6619
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	9075	5584	20 520	3693	453	1200	923	1669	17 385

Zdarzenia niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych								
	VIL + UMK + FF	VIL + Br-UMK	SAL + PF	F + GLP + BUD	F + GLP + BKL	IND + GLP	OLO + TIO	F + BKL	F + BUD
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	1015	745	5285	621	131	644	392	421	4769
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	253	182	1453	146	40	247	126	112	1637
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1008	672	4061	408	220	476	400	781	3603
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	581	341	1508	201	13	226	182	15	1268
Zaburzenia układu nerwowego	1902	1434	7839	880	435	802	687	1704	7517
Ciąża, poród i warunki okołoporodowe	4	2	145	1	4	1	1	36	99
Problemy z produktem	2316	1553	11 048	2894	189	285	360	2374	9026
Zaburzenia psychiczne	699	486	3754	508	129	398	309	629	4113
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	526	452	754	135	42	299	176	42	695
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	74	43	326	18	7	50	39	60	272
Zaburzenia układu oddechowego	7853	4299	28 632	3426	1140	2649	2228	3947	21 587
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	706	561	3378	195	259	490	251	672	2508
Okoliczności społeczne	240	129	1011	142	12	9	31	13	765
Procedury chirurgiczne i medyczne	1818	636	4793	93	6	13	79	26	610
Zaburzenia naczyniowe	352	257	1621	158	70	247	138	215	1763

F + BKL - formoterol + beklometazon; F + BUD - formoterol + budesonid; F + GLP + BKL - formoterol + glikopirynium + beklometazon; F + GLP + BUD - formoterol + glikopirynium + budesonid; IND + GLP - indakaterol + glikopirynium; OLO + TIO - olodaterol + tiotropium; SAL + PF - salmeterol + propionian flutykazonu; VIL + UMK + FF - witanterol + umeklidynium + furoinian flutykazonu; VIL + Br-UMK - witanterol + bromek umeklidynium.

Aneks H. Formularze stosowane w analizie klinicznej

H.1. Formularz do oceny wiarygodności badań RCT

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	
Projekt badania	
☐	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
☐	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
☐	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	Komparator:
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	
I ^o punkt końcowy:	
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
☐	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
☐	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
☐	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
☐	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
☐	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
☐	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
☐	Protokół badania
☐	Plan analizy statystycznej (SAP)
☐	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
☐	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
☐	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
☐	Abstrakty konferencyjne dot. badania
☐	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
☐	Wniosek do komisji etyki badań
☐	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
☐	Osobista komunikacja z badaczem
☐	Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		
Ocena ryzyka błędu		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?		
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?		
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?		
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		
Ocena ryzyka błędu		
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU:		

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

H.2. Formularz oceny badań obserwacyjnych i jednoramiennych zaproponowany przez NICE

Pytanie	Punktacja
Czy badanie było wielośrodkowe?	
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
Czy badanie było prospektywne?	
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
SUMA	/8

H.3. Formularz do oceny wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II

Tabela 68.
Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	
„Tak” jeśli:	
☐ Populacja	☐ Tak
☐ Interwencja	☐ Nie
☐ Komparator	
☐ Punkty końcowe	
Opcjonalnie (rekomendowane)	
☐ Ramy czasowe dla okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)	

Pytanie	Odpowiedź
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu? „Częściowo tak” jeśli: W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisanych protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy: ☐ pytanie / pytania badawcze ☐ strategię wyszukiwania ☐ kryteria włączenia/wykluczenia ☐ ocenę ryzyka błędu systematycznego „Tak” jeśli: Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto: ☐ plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz ☐ plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności ☐ uzasadnienie jakiegokolwiek odstępstw od protokołu	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów? „Tak” jeśli (≥1 z poniższych): ☐ Uzasadnienie włączenia jedynie badań RCT ☐ LUB Uzasadnienie włączenia jedynie badań NRSI ☐ LUB Uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI	☐ Tak ☐ Nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury? „Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych): ☐ Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego) ☐ Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania ☐ Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji) „Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych): ☐ Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań ☐ Przeszukano rejestry badań klinicznych ☐ W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny ☐ Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne) ☐ Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków? „Tak” jeśli (JEDNO z poniższych): ☐ przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu ☐ LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków	☐ Tak ☐ Nie
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków? „Tak” jeśli (≥1 z poniższych): ☐ przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań ☐ LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków	☐ Tak ☐ Nie
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń? „Częściowo tak” jeśli: ☐ przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu „Tak” jeśli dodatkowo: ☐ podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie

Pytanie	Odpowiedź
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań? „Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe): ☐ opisano populację ☐ opisano interwencję ☐ opisano komparatory ☐ opisano punkty końcowe ☐ opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie „Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe): ☐ szczegółowo opisano populację ☐ szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ☐ szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ☐ opisano warunki/lokalizację danego badania ☐ określono ramy czasowe okresu obserwacji (follow-up)	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu? RCT Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie: ☐ braku ukrycia kodu alokacji oraz ☐ braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie: ☐ sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa ☐ selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego NRSI Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie: ☐ czynników zakłócających oraz ☐ selektywnego doboru badań Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie: ☐ metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki oraz ☐ selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie ☐ Zawiera jedynie NRSI
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? „Tak” jeśli: ☐ W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji o źródłach finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zraportowane, można zaznaczyć „tak”.</i>	☐ Tak ☐ Nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych przy celu uzyskania łącznych wyników? RCT „Tak” jeśli: ☐ uzasadniono kumulację danych w meta-analizie ☐ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje ☐ ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności NRSI „Tak” jeśli: ☐ uzasadniono kumulację danych w meta-analizie ☐ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje) ☐ ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnienie kumulacji wyników na podstawie danych surowych ☐ ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie przeprowadzono meta-analizy

Pytanie	Odpowiedź
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników? „Tak” jeśli: ☐ w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB ☐ LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu? „Tak” jeśli: ☐ w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB ☐ LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu	☐ Tak ☐ Nie
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników? „Tak” jeśli: ☐ w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników ☐ LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu	☐ Tak ☐ Nie
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? „Tak” jeśli: ☐ przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wielkość na wyniki przeglądu	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu? „Tak” jeśli: ☐ w przeglądzie oświadczono brak konfliktu interesów autorów ☐ LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów	☐ Tak ☐ Nie

NRSI – badania nierandomizowane (Non Randomized Studies of Intervention), RCT – badania randomizowane (Randomized Controlled Trials)