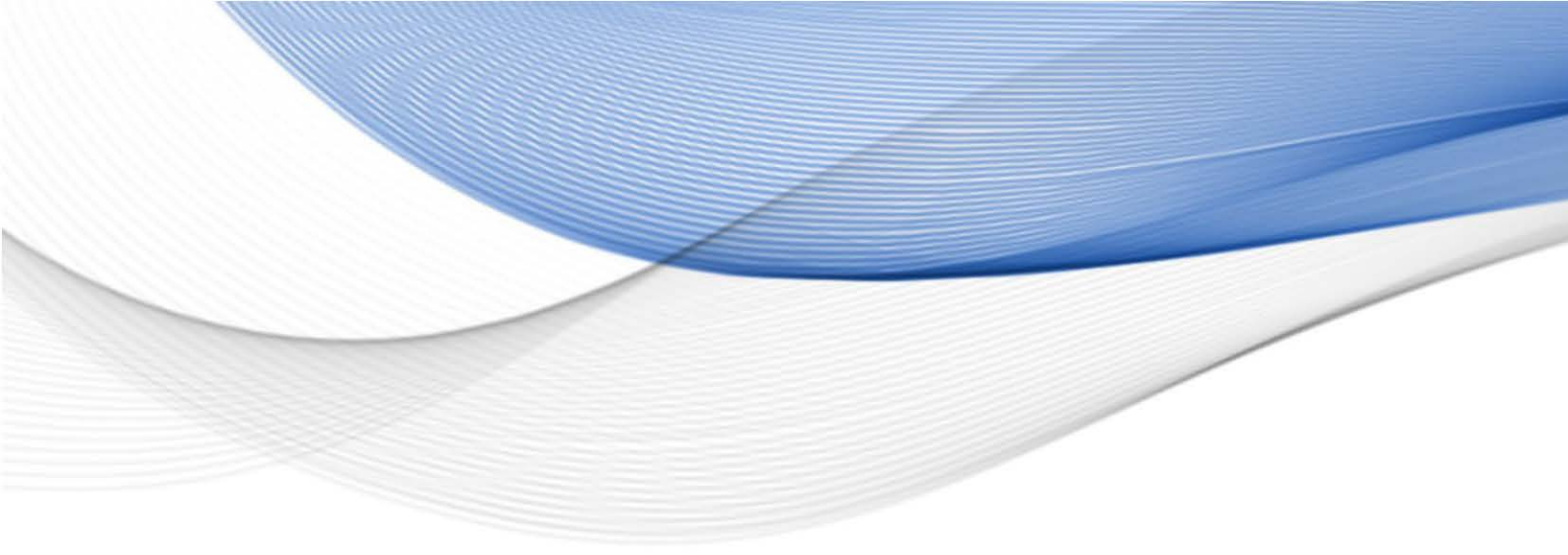




Trimbow NEXThaler[®] (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej POChP

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, wrzesień 2024 (aktualizacja marzec 2025)

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]

Konsultacje

[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

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

Informacje dodatkowe

Dokument poprawiony i zaktualizowany w związku z pismem AOTMiT OT.423.0.3.2025.4.JSi z dnia 7 marca 2025 r.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	6
1 Cel pracy	8
2 Metodyka	9
2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych.....	9
2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia	9
2.3 Strategia ekstrakcji danych.....	12
2.4 Ocena jakości informacji.....	12
2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne).....	13
2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne).....	13
2.7 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych	13
2.7.1 Opracowania pierwotne	13
2.7.2 Badania efektywności praktycznej	15
2.7.3 Opracowania wtórne.....	16
2.8 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych	18
2.9 Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy	18
2.10 Ocena jakości informacji.....	19
2.11 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	20
3 Analiza wyników badań pierwotnych	22
3.1 Skuteczność leczenia.....	22
3.1.1 Zmiana FEV ₁ AUC _{0-12h} w 28. dobie.....	22
3.1.2 Zmiana FEV ₁ przed podaniem kolejnej dawki w 28. dobie	22
3.1.3 Zmiana porannego FEV ₁ (przed podaniem terapii) w 28. dobie.....	23
3.1.4 Zmiana FEV ₁ AUC _{0-4h} w 28. dobie	23
3.1.5 Zmiana FEV ₁ AUC _{0-12h} w 1. dobie	24
3.1.6 Zmiana szczytowego FEV ₁ w 28. dobie.....	24
3.1.7 Zmiana szczytowego FEV ₁ w 1. dobie	25
3.1.8 Zmiana wyniku kwestionariusza SGRQ w 28. dobie	25
3.1.9 Odsetek dni bez użycia leków ratunkowych	25
3.1.10 Średnie zużycie leków ratunkowych	26
3.1.11 Odsetek pacjentów z odpowiedzią FEV ₁ w 28. dobie	26
3.2 Profil bezpieczeństwa	26
4 Poszerzona analiza skuteczności bezpieczeństwa	29
4.1.1 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports.....	29
4.1.2 VigAccess	30
5 Analiza wyników efektywności praktycznej	32

6	Dyskusja i ograniczenia	33
6.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki	33
6.2	Zidentyfikowane ograniczenia	33
6.3	Wyniki innych analiz	33
6.4	Siła dowodów	33
7	Wnioski	36
Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych.....		37
Aneks 2. Prace włączone do opracowania		39
	Badania pierwotne	39
	Badania efektywności praktycznej	39
	Opracowania wtórne.....	39
Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania		40
	Opracowania wtórne.....	40
Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych		41
	clinicaltrials.gov	41
	clinicaltrialsregister.eu.....	41
Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych.....		42
Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych		47
Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania		48
Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania		49
Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań		51
Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego		52
Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych		53
Aneks 13. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne		54
Aneks 14. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych		56
Aneks 15. Uzupełnienie analizy w odpowiedzi na pismo AOTMiT OT.423.0.3.2025.4.JSi		57
	Kryteria włączenia i wykluczenia	57
	Strategia przeszukiwania baz danych	60
	Wyniki przeglądu systematycznego.....	66
	Liczba dostępnych badań pierwotnych dla porównania pośredniego z BUD/FOR/G.	66
	Liczba dostępnych badań pierwotnych dla porównania pośredniego z FF/UMEC/VI.	67
	Liczba dostępnych badań pierwotnych dla porównania pośredniego z BDP/FOR + G.	68
	Homogeniczność punktów końcowych z badań	69
	Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
	Prace włączone do opracowania	72
	Prace wykluczone z opracowania	74

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych	77
Ocena ryzyka błędu systematycznego.....	78
Podsumowanie metodyki badań.....	79
Wyniki	80
Spis rysunków	81
Spis tabel.....	82
Bibliografia	85

Wykaz skrótów i akronimów

AF	Migotanie przedsionków (ang. <i>atrial fibrillation</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
BDB	dipropionian beklometazonu
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DPI	inhalator proszkowy (ang. <i>dry powder inhaler</i>)
EKG	Elektrokardiografia
FEV ₁	natężona pierwszosekundowa objętość wydechu (ang. <i>forced expiratory volume</i>)
FF	dwuwodny fumaran formoterolu
FVC	natężona pojemność życiowa (ang. <i>forced vital capacity</i>)
G	glikopironium
GRADE	System oceny dowodów i zaleceń - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICS	wziewne kortykosteroidy (ang. <i>inhaled corticosteroid</i>)
ITT	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
LABA	Długo działające beta-mimetyki (ang. <i>long-acting beta-agonist</i>)
LAMA	długo działające leki antymuskarynowe (ang. <i>long-acting muscarinic antagonists</i>)
MDI	inhalatory ciśnieniowe dozujące (ang. <i>metered dose inhaler</i>)
NICE	Brytyjska agencja HTA - National Institute for health and Care Excellence
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
P	istotność statystyczna
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study</i>)
pMDI	inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (ang. <i>pressurized metered-dose inhaler</i>)
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
QTc	Skorygowany odstęp QT
RCT	Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomised controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SGRQ	kwestionariusz układu oddechowego św. Jerzego (ang. <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>)

Streszczenie

Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania Trimbow NEXThaler® (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium) w porównaniu do Trimbow pMDI (preparatu o tożsamym składzie co Trimbow NEXThaler®) w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Metody

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

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

Wyniki

W toku przeszukiwania baz danych oraz w oparciu o przegląd materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa 1 RCT oceniające BDP/FF/G DPI (TRI-D).

Porównanie przeprowadzono dla następujących punktów końcowych: zmiana FEV₁ AUC_{0-12h} w 28. dobie, zmiana FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki w 28. dobie, średnie zużycie leków ratunkowych, odsetek pacjentów z odpowiedzią FEV₁ w 28. dobie, zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, działania niepożądane, które skutkowały przerwaniem badania. Analiza skuteczności wykazała, że wnioskowany lek, w stosunku do komparatora, jest porównywalnie skuteczny w zakresie ocenianych punktów końcowych. Wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa wskazały na akceptowalny profil bezpieczeństwa leczenia, porównywalny z leczeniem stosowanym aktualnie w analizowanym wskazaniu. W tabeli poniżej zestawiono podsumowanie wyników analizy.

Tab. 1. Podsumowanie wyników.

Punkt końcowy	Liczba uczestników (w tym wnioskowana interwencja) Liczba badań Czas obserwacji	Wyniki:
Zmiana FEV ₁ AUC _{0-12h} w 28. dobie	702 (351) 1 RCT 28 dni	MD (95% CI) - 20 (-35; -6) mL p = 0,007
Zmiana FEV ₁ przed podaniem kolejnej dawki w 28. dobie	701 (351) 1 RCT 28 dni	MD (95% CI) 3 (-15, 20) mL p = 0,749
Średnie zużycie leków ratunkowych	711 (354) 1 RCT 28 dni	MD (95% CI) 0,017 (-0,077; 0,112) inhalacja/dzień p = 0,723
Odsetek pacjentów z odpowiedzią FEV ₁ w 28. dobie	711 (354) 1 RCT 28 dni	OR (95% CI) 1,03 (0,69; 1,53) p = 0,890 RD (95% CI) 0,01 (-0,06; 0,08) p = 0,750

Punkt końcowy	Liczba uczestników (w tym wnioskowana interwencja) Liczba badań Czas obserwacji	Wyniki:	
Zdarzenia niepożądane ogółem	712 (354) 1 RCT 28 dni	OR (95% CI) p = 0,2610	0,80 (0,54; 1,18)
		RD (95% CI) p = 0,260	-0,03 (-0,09; 0,02)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	712 (354) 1 RCT 28 dni	OR (95% CI) p = 0,7758	0,84 (0,25; 2,78)
		RD (95% CI) p = 0,775	0,00 (-0,02; 0,02)
Działania niepożądane, które skutkowały przerwaniem badania	712 (354) 1 RCT 28 dni	OR (95% CI) p = 0,1427	0,20 (0,02; 1,72)
		RD (95% CI) P = 0,102	-0,01 (-0,02; 0,00)

BDB - dipropionian beklometazonu; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; G - glikopirynium; FEV₁ - natężona pierwszosekundowa objętość wydechowa (ang. forced expiratory volume); p - istotność statystyczna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); MD - średnia różnica; RD - różnica ryzyka (ang. risk difference).

Wnioski

Dostępne dowody naukowe wskazują na porównywalne skuteczność oraz bezpieczeństwo terapii Trimbow NEXThaler® w porównaniu z leczeniem Trimbow® pMDI w populacji pacjentów z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania Trimbow NEXThaler® (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium) w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

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

Tab. 2. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką POChP, u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania kortykosteroidu wziewnego i długo działającego agonisty receptorów beta-2 lub jednoczesnego stosowania długo działającego agonisty receptorów beta-2 i długo działającego antagonisty receptorów muskarynowych
Interwencja (I)	Trimbow NEXThaler® (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium; 88/5/9 µg) (proszek do inhalacji)*
Komparator (C)	Trimbow® (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium; 87/5/9 µg) (aerazol inhalacyjny)^
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: • zmiana FEV₁ AUC_{0-12h}; • zmiana FEV₁; • odsetek pacjentów z odpowiedzią FEV₁; • średnie zużycie leków ratunkowych; Bezpieczeństwo: • zdarzenia niepożądane; • ciężkie zdarzenia niepożądane; • zdarzenia niepożądane, które skutkowały przerwaniem badania.
Typ badań (S)	Opracowania pierwotne: • randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, lub w przypadku ich braku - badania obserwacyjne. Opracowania wtórne: • przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego. Badania efektywności praktycznej: • jakiegokolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

* dawka dostarczona beklometazonu 88 µg odpowiada 100 µg dawki odmierzonej

dawka dostarczona formoterolu 5 µg odpowiada 6 µg dawki odmierzonej

dawka dostarczona glikopironium 9 µg odpowiada 10 µg dawki odmierzonej

^ dawka dostarczona beklometazonu 87 µg odpowiada 100 µg dawki odmierzonej

dawka dostarczona formoterolu 5 µg odpowiada 6 µg dawki odmierzonej

dawka dostarczona glikopironium 9 µg odpowiada 10 µg dawki odmierzonej

2 Metodyka

2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

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

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

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

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

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

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

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

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczano przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 13.09.2024 r.

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

2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

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

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

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką POChP, u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania kortykosteroidu wziewnego i długo działającego agonisty receptorów beta-2 lub jednoczesnego stosowania długo działającego agonisty receptorów beta-2 i długo działającego antagonisty receptorów muskarynowych	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach.
Interwencja	Trimbow NEXThaler® (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium; 88/5/9 µg) (proszek do inhalacji)	Preparat Trimbow NEXThaler® podawany w innych dawkach niż w kryteriach włączenia. Preparat Trimbow® podawany w innej postaci niż proszek do inhalacji.
Komparatory	Trimbow® (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium; 87/5/9 µg) (aeroszol inhalacyjny)	Preparat Trimbow® podawany w innej dawce niż w kryteriach włączenia. Preparat Trimbow® podawany w innej postaci niż aeroszol inhalacyjny.
Punkty końcowe	Skuteczność: - zmiana FEV₁ AUC_{0-12h}; - zmiana FEV₁; - średnie zużycie leków ratunkowych; - odsetek pacjentów z odpowiedzią FEV₁; Bezpieczeństwo: - zdarzenia niepożądane; - ciężkie zdarzenia niepożądane; - zdarzenia niepożądane, które skutkowały przerwaniem badania	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.
Typ badań	Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych). Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa). Analizy <i>post hoc</i> badań włączonych do przeglądu.	Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania pogładowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. Abstrakty konferencyjne badań, włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowe traktowano jako nadrzędne).

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		Analizy <i>post hoc</i> badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.

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

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

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

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory	Niewymagany.	Nie ograniczono przeszukiwania ze względu na komparator.
Punkty końcowe	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Typ badań	Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world data</i> , <i>real world evidence</i>): • prospektywne; • retrospektywne; • obserwacyjne; • bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów).	Badania mające cechy badań klinicznych (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo). Opisy przypadków. Prace pogładowe. Odpowiedzi na badania.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

2.3 Strategia ekstrakcji danych

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

W analizie przedstawiono wyłącznie te punkty końcowe, w przypadku których możliwe było przeprowadzenie analizy porównawczej. Nie przedstawiano punktów końcowych w sytuacji, gdy dane dostępne były tylko dla interwencji lub tylko dla komparatora, a także w sytuacji, gdy sposób zdefiniowania punktu końcowego lub przedstawienia wyniku uniemożliwiał przeprowadzenie porównania.

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

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

2.4 Ocena jakości informacji

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

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,[†]

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

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

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

2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badania włączonego do opracowania i przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. W badaniu dane przedstawiono na wykresach, więc do ekstrahowania wykorzystywano programu WebPlotDigitizer. Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i 95% przedziału ufności oraz średniej różnicy i 95% przedziału ufności. Dane binarne przedstawiano w formie średniej i 95% przedziału ufności oraz średniej różnicy i 95% przedziału ufności lub ilorazu szans i 95% przedziału ufności.

2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Dane dotyczące bezpieczeństwa ekstrahowano z badania włączonego do opracowania. Częstość występowania poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych dla ocenianych interwencji przedstawiono w formie tabelarycznej. Statystyki przedstawiono w formie ilorazu szans i 95% przedziału ufności oraz różnicy ryzyka i 95% przedziału ufności.

2.7 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych

2.7.1 Opracowania pierwotne

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii beklometazonem dipropionianu + formoterolem fumaranu dwuwodnym + glikopironium z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 2.2.

W toku przeszukiwań baz danych 73 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 1 pełny tekst został poddany szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 1 pracę, które opisywała 1 RCT dotyczące zastosowania beklometazonu dipropionianu + formoterolu fumaranu dwuwodnym + glikopironium w analizowanej populacji.

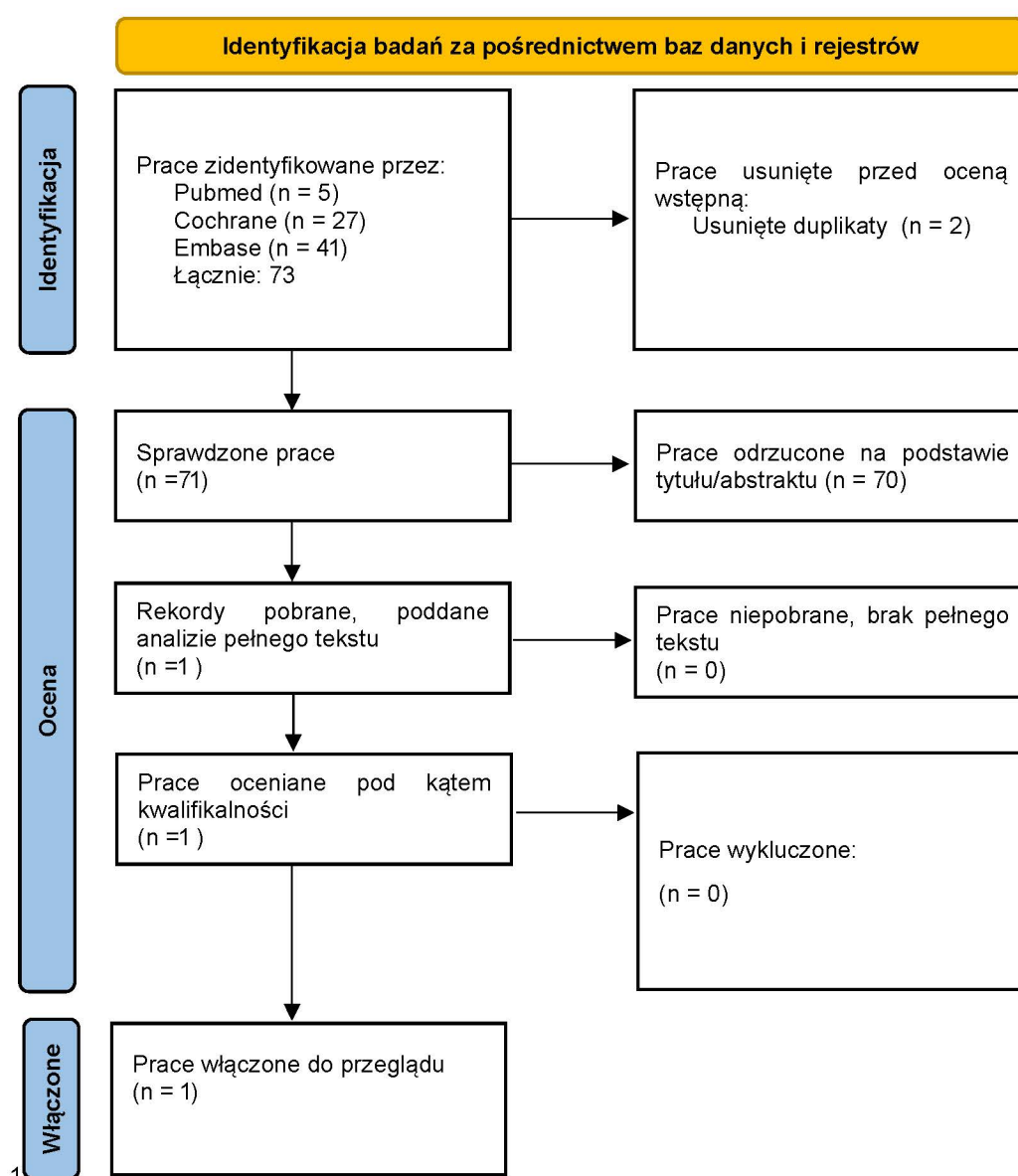
Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa beklometazonu dipropionianu + formoterolu fumaranu dwuwodnym + glikopironium włączono:

- TRI-D

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

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

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



2.7.2 Badania efektywności praktycznej

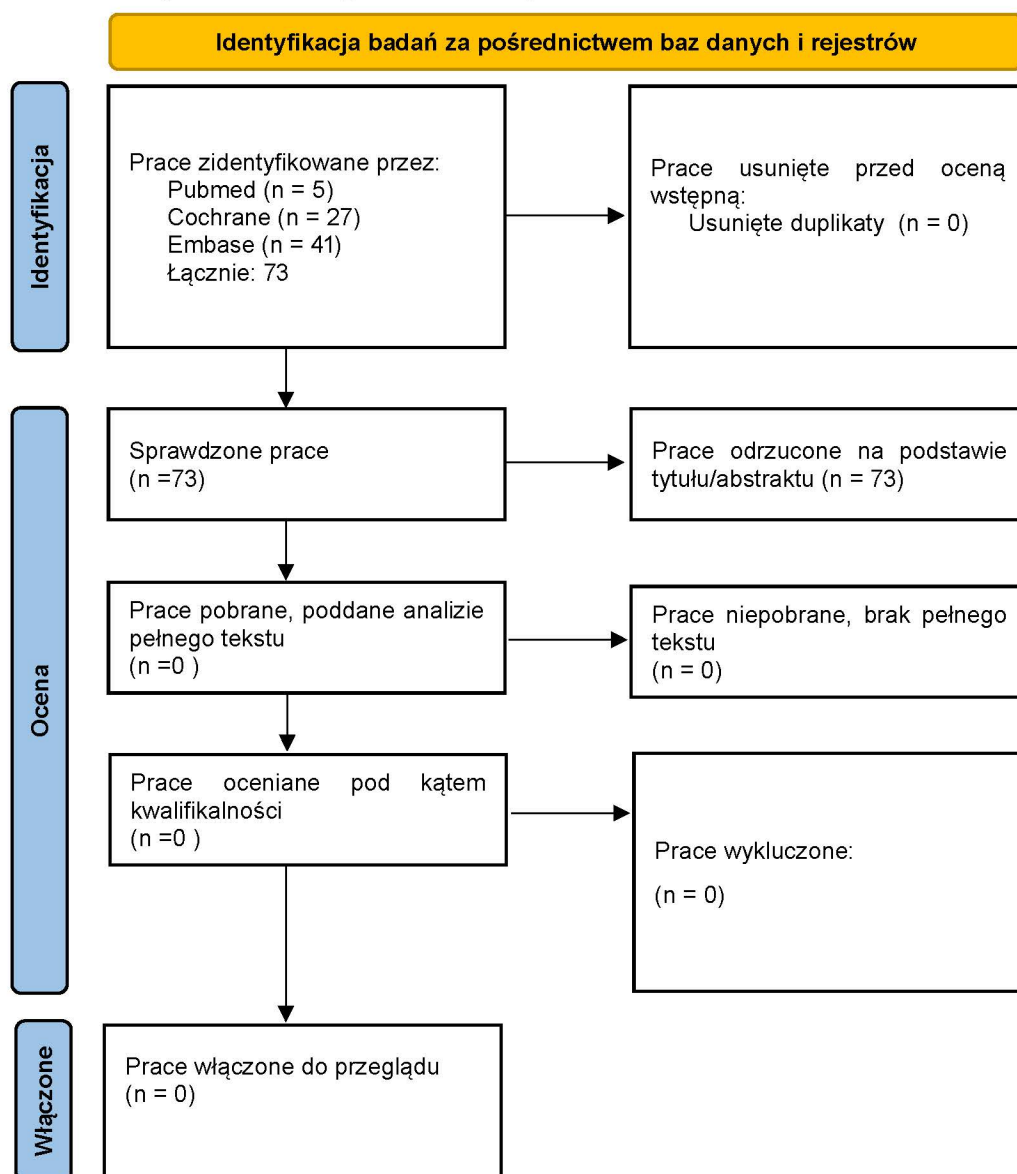
Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ([REDACTED] Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 73 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie zidentyfikowano żadnego opracowania spełniającego założone kryteria włączenia i wykluczenia.

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

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

Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA [PRISMA 2020].



2.7.3 Opracowania wtórne

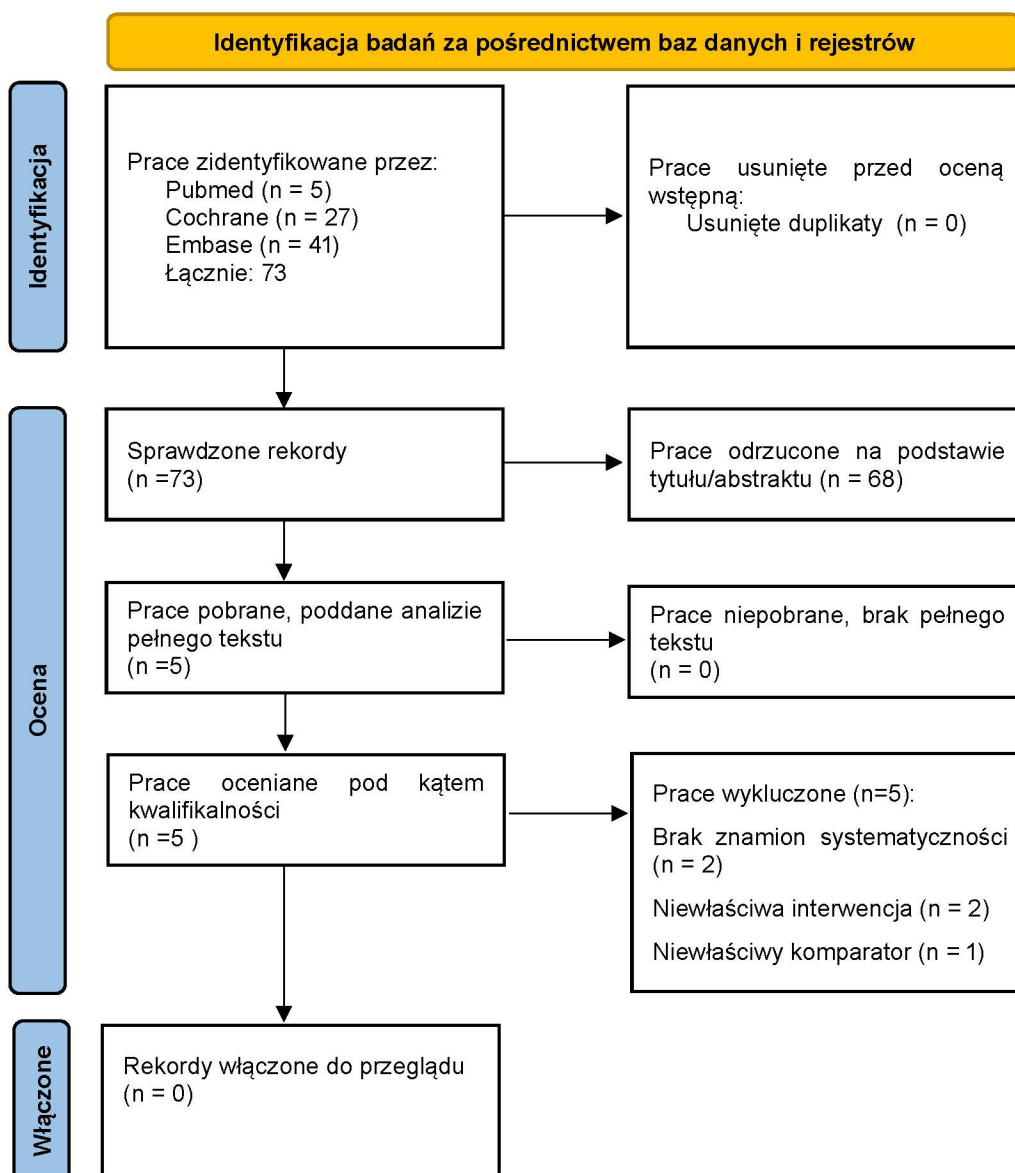
W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (przedstawione w rozdziale 2.2), w toku przeszukiwań baz danych 73 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 5 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie.

Nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego, w którym analizowano by skuteczność lub bezpieczeństwo beklometazonu dipropionianu + formoterolu fumaranu dwuwodnego + glikopironium w populacji pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3.

Diagram przedstawiający proces selekcji opracowań wtórnych włączonych do przeglądu przedstawiono na Rys. 3.

Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [PRISMA 2020].



2.8 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

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

2.9 Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Do analizy włączono 1 kontrolowane badania kliniczne, które szczegółowo opisano Aneksach 5-9. W Tab. 6 zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań włączonych do analizy.

Tab. 6. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Akronim badania TRI-D Źródło finansowania Badanie sponsorowane przez firmę Chiesi Farmaceutici SpA	Badanie 3 fazy: Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie ślepe, aktywnie kontrolowane badanie fazy II Interwencja BDP/FF/G DPI Komparator BDP/FF/G pMDI oraz BDP/FF pMDI Czas obserwacji 3 cykle po 28 dni z 14 dniami wypłukania pomiędzy cyklami Hipoteza Non-inferiority, superiority	Kryteria włączenia - pacjenci w wieku 40-85 lat; - zdiagnozowano POChP ≥ 12 miesięcy przed przyjęciem; - wymuszona objętość wydechowa po podaniu leku rozszerzającego oskrzela w ciągu 1 sekundy (FEV_1) 30-80% wartości przewidywanej; - stabilny schemat przez ≥ 30 dni LAMA, ICS+LABA+LAMA, ICS+LABA lub LABA+LAMA Kryteria wykluczenia - aktualne rozpoznanie astmy; - infekcja dolnych dróg oddechowych wymagająca antybiotyków; - zaostrenie POChP w ciągu sześciu tygodni przed badaniem przesiewowym; - klinicznie istotne stany, które mogą mieć wpływ na interpretację wyników. Liczba pacjentów N= 366 (ITT)	Pierwszorzędowy - zmiana FEV_1 AUC_{0-12h} w 28. dobie; - zmiana FEV_1 przed podaniem kolejnej dawki w 28. dobie; Pozostałe - zmiana porannego FEV_1 (przed podaniem terapii) w 28. dobie; - zmiana FEV_1 AUC_{0-4h} w 28. dobie; - zmiana FEV_1 AUC_{0-12h} w 1. dobie; - zmiana szczytowego FEV_1 w 28. dobie; - zmiana szczytowego FEV_1 w 1. dobie; - zmiana wyniku kwestionariusza SGRQ w 28. dobie; - odsetek dni bez użycia leków ratunkowych; - średnie zużycie leków ratunkowych;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			odsetek pacjentów z odpowiedzią FEV₁ w 28. dobie.

2.10 Ocena jakości informacji

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

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w podręczniku Cochrane (wersja 6.1), badania RCT oceniono z wykorzystaniem aktualnego narzędzia Cochrane Risk of Bias (RoB 2, wersja 2). Przy użyciu narzędzia RoB 2, ocena jakości badań dokonywana jest w zakresie poszczególnych punktów końcowych. RoB 2 składa się z zestawu 5 domen oceny ryzyka błędu systematycznego, a każda z nich koncentruje się na różnych aspektach projektowania i prowadzenia badań oraz sposobu raportowania wyników. W narzędziu RoB 2 uwzględniono następujące domeny:

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

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

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

- zmiana FEV₁ AUC_{0-12h} w 28. dobie,
- zmiana FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki w 28. dobie,
- średnie zużycie leków ratunkowych,

- odsetek pacjentów z odpowiedzią FEV₁ w 28. dobie,
- zdarzenia niepożądane ogółem,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- działania niepożądane, które skutkowały przerwaniem badania.

Szczegółową ocenę poszczególnych badań w formie tabelarycznej przedstawiono w Aneksie 10. Poniżej podsumowano ogólną ocenę ryzyka błędu systematycznego.

Rys. 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane.

Unikalne ID	ID badania	Interwencja	Komparator	Punkt końcowy	Waga	Proces randomizacji	Odchylenia od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane Wynikowe	Pomiar efektu	Selekcja raportowanych wyników	Ogólny błąd		
1	TRI-D	BDP/FF/G DPI	BDP/FF/G pMD	FEV1 AUC0-12	1	+	+	+	+	+	+	+	Niskie ryzyko
2	TRI-D	BDP/FF/G DPI	BDP/FF/G pMD	FEV1 przed kol	1	+	+	+	+	+	+	+	Pewne zastrzeżenia
3	TRI-D	BDP/FF/G DPI	BDP/FF/G pMD	Zużycie leków	1	+	+	+	+	+	+	+	Niskie ryzyko
4	TRI-D	BDP/FF/G DPI	BDP/FF/G pMD	Odpowiedź FEV1	1	+	+	+	+	+	+	+	Niskie ryzyko
5	TRI-D	BDP/FF/G DPI	BDP/FF/G pMD	AEs	1	+	+	+	+	+	+	+	Niskie ryzyko
6	TRI-D	BDP/FF/G DPI	BDP/FF/G pMD	Ciężkie AEs	1	+	+	+	+	+	+	+	Niskie ryzyko
7	TRI-D	BDP/FF/G DPI	BDP/FF/G pMD	AEs przerwanie	1	+	+	+	+	+	+	+	Niskie ryzyko

W przypadku wszystkich ocenianych punktów końcowych uzyskano niskie ryzyko w zakresie popełnienia błędu systematycznego w każdej z kategorii - patrz Rys. 4, a co za tym idzie, niskie ryzyko ogólnego błędu.

Analizowane badanie zostało opisane jako próba kliniczna z poprawnie przeprowadzoną randomizacją. W badaniu tym ryzyko powstania błędu systematycznego wynikającego z nieprawidłowości procesu randomizacji uznano za niskie. Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od zaplanowanej interwencji uznano za niskie. Punkty końcowe oceniane w badaniu były w większości przypadków oparte na obiektywnych pomiarach, przeprowadzonych standardowo i w taki sam sposób u wszystkich chorych biorących udział w badaniu, więc ryzyko błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego uznano za niskie. Podobnie, dla każdego z rozpatrywanych punktów końcowych uznano za niskie ryzyko pojawienia się błędu systematycznego wynikające z wybiórczego prezentowania wyników - zaplanowane w badaniach punkty końcowe były raportowane i nie zmieniano planu analizy w zależności od uzyskanych wyników, a wyniki prezentowano w sposób spójny, z założonego okresu obserwacji.

2.11 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

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

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

3 Analiza wyników badań pierwotnych

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania skuteczności leczenia Trimbow NEXThaler® (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium) i Trimbow (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium) (aerozol inhalacyjny).

3.1 Skuteczność leczenia

Skuteczność leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- zmiana FEV₁ AUC_{0-12h} w 28. dobie;
- zmiana FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki w 28. dobie;
- zmiana porannego FEV₁ (przed podaniem terapii) w 28. dobie;
- zmiana FEV₁ AUC_{0-4h} w 28. dobie;
- zmiana FEV₁ AUC_{0-12h} w 1. dobie;
- zmiana szczytowego FEV₁ w 28. dobie;
- zmiana szczytowego FEV₁ w 1. dobie;
- zmiana wyniku kwestionariusza SGRQ w 28. dobie;
- odsetek dni bez użycia leków ratunkowych;
- średnie zużycie leków ratunkowych;
- odsetek pacjentów z odpowiedzią FEV₁ w 28. dobie.

3.1.1 Zmiana FEV₁ AUC_{0-12h} w 28. dobie

Terapia BDP/FF/G DPI doprowadziła do poprawy w zakresie FEV₁ AUC_{0-12h} w 28. dobie dla wnioskowanej technologii (146 mL) w stosunku do wartości wyjściowej. Dane dotyczące komparatora pokazują, że leczenie BDP/FF/G pMDI jest porównywalne do DPI i poprawia FEV₁ AUC_{0-12h} w 28. dobie o 167 mL w stosunku do wartości wyjściowej. Margines non-inferiority wynosi -50 mL, a więc przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic. Wyniki przedstawiono w Tab. 7.

Tab. 7. Zmiana FEV₁ AUC_{0-12h}.

Badanie	BDP/FF/G DPI		BDP/FF/G pMDI		MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)		
TRI-D	351	146 (136;157) mL*	351	167 (157;178) mL*	- 20 (-35; -6) mL	0,007

* wartości odczytane z wykresu. BDB - dipropionian beklometazonu; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; G - glikopironium; FEV₁ - natężona pierwszosekundowa objętość wydechowa (ang. *forced expiratory volume*); p - istotność statystyczna; MD - średnia różnica; DPI - inhalator suchego proszku (ang. *dry-powder inhaler*); pMDI - inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (ang. *pressurized metered-dose inhaler*).

3.1.2 Zmiana FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki w 28. dobie

Terapia BDP/FF/G DPI doprowadziła do spadku w zakresie FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki w 28. dobie dla wnioskowanej technologii (-6 mL) w stosunku do wartości wyjściowej. Dane dotyczące komparatora pokazują, że leczenie BDP/FF/G pMDI przez jest porównywalne

do DPI i zmniejsza FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki w 28. dobie o 10 mL w stosunku do wartości wyjściowej. Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) w zakresie zmiany FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki w 28. dobie, pomiędzy zastosowaniem produktu BDP/FF/G DPI, a BDP/FF/G pMDI. Wyniki przedstawiono w Tab. 8.

Tab. 8. Zmiana FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki w 28. dobie.

Badanie	BDP/FF/G DPI		BDP/FF/G pMDI		MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)		
TRI-D	351	-6 (-20; 6) mL*	350	-10 (-21; 2) mL*	3 (-15; 20) mL	0,749

* wartości odczytane z wykresu. BDB - dipropionian beklometazonu; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; G - glikopirynium; FEV₁ - natężona pierwszosekundowa objętość wydechowa (ang. *forced expiratory volume*); p - istotność statystyczna; MD - średnia różnica; DPI - inhalator suchego proszku (ang. *dry-powder inhaler*); pMDI - inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (ang. *pressurized metered-dose inhaler*).

3.1.3 Zmiana porannego FEV₁ (przed podaniem terapii) w 28. dobie

Terapia BDP/FF/G DPI doprowadziła do poprawy w zakresie FEV₁ przed podaniem terapii w 28. dobie dla wnioskowanej technologii (46 mL) w stosunku do wartości wyjściowej. Dane dotyczące komparatora pokazują, że leczenie BDP/FF/G pMDI jest porównywalne do DPI i zwiększa FEV₁ przed podaniem terapii w 28. dobie o 57 mL w stosunku do wartości wyjściowej. Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) w zakresie zmiany porannego FEV₁ (przed podaniem terapii) w 28. dobie, pomiędzy zastosowaniem produktu BDP/FF/G DPI, a BDP/FF/G pMDI. Wyniki przedstawiono w Tab. 9.

Tab. 9. Zmiana porannego FEV₁ (przed podaniem terapii) w 28. Dobie.

Badanie	BDP/FF/G DPI		BDP/FF/G pMDI		MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)		
TRI-D	351	46 (33; 60) mL*	352	57 (44; 69)* mL	- 9 (-27; 10) mL	0,363

* wartości odczytane z wykresu. BDB - dipropionian beklometazonu; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; G - glikopirynium; FEV₁ - natężona pierwszosekundowa objętość wydechowa (ang. *forced expiratory volume*); p - istotność statystyczna; MD - średnia różnica; DPI - inhalator suchego proszku (ang. *dry-powder inhaler*); pMDI - inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (ang. *pressurized metered-dose inhaler*).

3.1.4 Zmiana FEV₁ AUC_{0-4h} w 28. dobie

Terapia BDP/FF/G DPI doprowadziła do poprawy w zakresie FEV₁ AUC_{0-4h} w 28. dobie dla wnioskowanej technologii (215 mL) w stosunku do wartości wyjściowej. Dane dotyczące komparatora pokazują, że leczenie BDP/FF/G pMDI zwiększa FEV₁ AUC_{0-4h} w 28. dobie o 242 mL w stosunku do wartości wyjściowej. Przeprowadzona analiza wykazała istotnie statystycznie różnice ($p<0,05$) w zakresie zmiany FEV₁ AUC_{0-4h} w 28. dobie, pomiędzy zastosowaniem produktu BDP/FF/G DPI, a BDP/FF/G pMDI. Wyniki przedstawiono w Tab. 10.

Tab. 10. Zmiana FEV₁ AUC_{0-4h} w 28. dobie.

Badanie	BDP/FF/G DPI		BDP/FF/G pMDI		MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)		
TRI-D	351	215 (204; 228) mL*	352	242 (231; 253) mL*	- 26 (-43; -10) mL	0,002

* wartości odczytane z wykresu. BDB - dipropionian beklometazonu; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; G - glikopirynium; FEV₁ - natężona pierwszosekundowa objętość wydechowa (ang. *forced expiratory volume*); p - istotność statystyczna; MD - średnia różnica; DPI - inhalator suchego proszku (ang. *dry-powder inhaler*); pMDI - inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (ang. *pressurized metered-dose inhaler*).

3.1.5 Zmiana FEV₁ AUC_{0-12h} w 1. dobie

Terapia BDP/FF/G DPI doprowadziła do poprawy w zakresie FEV₁ AUC_{0-12h} w 1. dobie dla wnioskowanej technologii (161 mL) w stosunku do wartości wyjściowej. Dane dotyczące komparatora pokazują, że leczenie BDP/FF/G pMDI jest porównywalne do DPI i poprawia FEV₁ AUC_{0-12h} w 1. dobie o 159 mL w stosunku do wartości wyjściowej. Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie zmiany FEV₁ AUC_{0-12h} w 1. dobie, pomiędzy zastosowaniem produktu BDP/FF/G DPI, a BDP/FF/G pMDI. Wyniki przedstawiono w Tab. 11.

Tab. 11. Zmiana FEV₁ AUC_{0-12h} w 1. dobie.

Badanie	BDP/FF/G DPI		BDP/FF/G pMDI		MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)		
TRI-D	351	161 (153; 159) mL*	356	159 (150; 167) mL*	2 (-11; 14) mL	0,782

* wartości odczytane z wykresu. BDB - dipropionian beklometazonu; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; G - glikopirynium; FEV₁ - natężona pierwszosekundowa objętość wydechowa (ang. *forced expiratory volume*); p - istotność statystyczna; MD - średnia różnica; DPI - inhalator suchego proszku (ang. *dry-powder inhaler*); pMDI - inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (ang. *pressurized metered-dose inhaler*).

3.1.6 Zmiana szczytowego FEV₁ w 28. dobie

Terapia BDP/FF/G DPI doprowadziła do poprawy w zakresie szczytowego FEV₁ w 28. dobie dla wnioskowanej technologii (295 mL) w stosunku do wartości wyjściowej. Dane dotyczące komparatora pokazują, że leczenie BDP/FF/G pMDI poprawia szczytowy FEV₁ w 28. dobie o 319 mL w stosunku do wartości wyjściowej. Przeprowadzona analiza wykazała istotnie statystycznie różnice ($p < 0,05$) w zakresie zmiany szczytowego FEV₁ w 28. dobie, pomiędzy zastosowaniem produktu BDP/FF/G DPI, a BDP/FF/G pMDI. Wyniki przedstawiono w Tab. 12.

Tab. 12. Zmiana szczytowego FEV₁ w 28. dobie.

Badanie	BDP/FF/G DPI		BDP/FF/G pMDI		MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)		
TRI-D	351	295 (284; 307) mL*	352	319 (307; 331) mL*	- 23 (-40, -7) mL	0,005

* wartości odczytane z wykresu. BDB - dipropionian beklometazonu; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; G - glikopirynium; FEV₁ - natężona pierwszosekundowa objętość wydechowa (ang. *forced expiratory volume*); p - istotność statystyczna; MD - średnia różnica; DPI - inhalator suchego proszku (ang. *dry-powder inhaler*); pMDI - inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (ang. *pressurized metered-dose inhaler*).

3.1.7 Zmiana szczytowego FEV₁ w 1. dobie

Terapia BDP/FF/G DPI doprowadziła do poprawy w zakresie szczytowego FEV₁ w 1. dobie dla wnioskowanej technologii (2951 mL) w stosunku do wartości wyjściowej. Dane dotyczące komparatora pokazują, że leczenie BDP/FF/G pMDI jest porównywalne do DPI i poprawia szczytowy FEV₁ w 1. dobie o 296 mL w stosunku do wartości wyjściowej. Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie zmiany szczytowego FEV₁ w 1. dobie, pomiędzy zastosowaniem produktu BDP/FF/G DPI, a BDP/FF/G pMDI. Wyniki przedstawiono w Tab. 13.

Tab. 13. Zmiana szczytowego FEV₁ w 1. dobie.

Badanie	BDP/FF/G DPI		BDP/FF/G pMDI	MD (95% CI)		Wartość p
	N	Średnia (95% CI)		Średnia (95% CI)		
TRI-D	353	295 (285; 303) mL*	356	296(288; 306) mL*	- 2 (-15; 11) mL	0,742

* wartości odczytane z wykresu. BDB - dipropionian beklometazonu; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; G - glikopironium; FEV₁ - natężona pierwszosekundowa objętość wydechowa (ang. *forced expiratory volume*); p - istotność statystyczna; MD - średnia różnica; DPI - inhalator suchego proszku (ang. *dry-powder inhaler*); pMDI - inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (ang. *pressurized metered-dose inhaler*).

3.1.8 Zmiana wyniku kwestionariusza SGRQ w 28. dobie

Terapia BDP/FF/G DPI doprowadziła do zmniejszenia wyniku kwestionariusza SGRQ w 28. dobie dla wnioskowanej technologii (- 0,80) w stosunku do wartości wyjściowej. Dane dotyczące komparatora pokazują, że leczenie BDP/FF/G pMDI jest porównywalne do DPI i zmniejsza wynik kwestionariusza SGRQ w 28. dobie o - 1,23 w stosunku do wartości wyjściowej. Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie zmiany wyniku kwestionariusza SGRQ w 28. dobie, pomiędzy zastosowaniem produktu BDP/FF/G DPI, a BDP/FF/G pMDI. Wyniki przedstawiono w Tab. 13.

Tab. 14. Zmiana wyniku kwestionariusza SGRQ w 28. dobie.

Badanie	BDP/FF/G DPI		BDP/FF/G pMDI	MD (95% CI)		Wartość p
	N	Średnia (95% CI)		Średnia (95% CI)		
TRI-D	337	-0,80 (-1,54; - 0,08)*	340	-1,23 (-2,00; - 0,52)*	0,43 (- 0,60; 1,47)	0,410

* wartości odczytane z wykresu. BDB - dipropionian beklometazonu; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; G - glikopironium; SGRQ - kwestionariusz układu oddechowego św. Jerzego (ang. *St. George's Respiratory Questionnaire*); p - istotność statystyczna; MD - średnia różnica; DPI - inhalator suchego proszku (ang. *dry-powder inhaler*); pMDI - inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (ang. *pressurized metered-dose inhaler*).

3.1.9 Odsetek dni bez użycia leków ratunkowych

Podczas terapii BDP/FF/G DPI średni odsetek dni bez użycia leków ratunkowych wynosił 70,6% podczas 28. dniowej terapii. Leczenie BDP/FF/G pMDI jest porównywalne do DPI i średni odsetek dni bez użycia leków ratunkowych wynosił 68,9% w trakcie 28. dniowej terapii. Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie odsetka dni bez użycia leków ratunkowych, pomiędzy zastosowaniem produktu BDP/FF/G DPI, a BDP/FF/G pMDI. Wyniki przedstawiono w Tab. 15.

Tab. 15. Odsetek dni bez użycia leków ratunkowych.

Badanie	BDP/FF/G DPI		BDP/FF/G pMDI		MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)		
TRI-D	354	70,6 (68,9; 72,2) %	357	68,9 (67,3; 70,5) %	1,64 (-0,61; 3,89)	0,154

BDB - dipropionian beklometazonu; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; G - glikopirynium; p - istotność statystyczna; MD - średnia różnica; DPI - inhalator suchego proszku (ang. *dry-powder inhaler*); pMDI - inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (ang. *pressurized metered-dose inhaler*).

3.1.10 Średnie zużycie leków ratunkowych

Podczas terapii BDP/FF/G DPI średni zużycie leków ratunkowych wynosiło 0,753 inhalacji na dzień w trakcie 28. dni terapii. Leczenie BDP/FF/G pMDI jest porównywalne do DPI i średnie zużycie leków ratunkowych wynosiło 0,736 inhalacji na dzień w ciągu 28. dni terapii. Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie średniego zużycia leków ratunkowych, pomiędzy zastosowaniem produktu BDP/FF/G DPI, a BDP/FF/G pMDI. Wyniki przedstawiono w Tab. 16.

Tab. 16. Średnie zużycie leków ratunkowych.

Badanie	BDP/FF/G DPI		BDP/FF/G pMDI		MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)		
TRI-D	354	0,753 (0,685; 0,821) inhalacja/dzień	357	0,736 (0,668; 0,803)	0,017 (-0,077; 0,112)	0,723

BDB - dipropionian beklometazonu; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; G - glikopirynium; p - istotność statystyczna; MD - średnia różnica; DPI - inhalator suchego proszku (ang. *dry-powder inhaler*); pMDI - inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (ang. *pressurized metered-dose inhaler*).

3.1.11 Odsetek pacjentów z odpowiedzią FEV₁ w 28. dobie

Podczas terapii BDP/FF/G DPI odsetek pacjentów z odpowiedzią FEV₁ wyniósł 36,2% w 28. dobie. Leczenie BDP/FF/G pMDI jest porównywalne do DPI i odsetek pacjentów z odpowiedzią FEV₁ wyniósł 35,0% w 28. dobie. Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie odsetka pacjentów z odpowiedzią FEV₁, pomiędzy zastosowaniem produktu BDP/FF/G DPI, a BDP/FF/G pMDI. Wyniki przedstawiono w Tab. 17.

Tab. 17. Odsetek pacjentów z odpowiedzią FEV₁ w 28. dobie.

Badanie	BDP/FF/G DPI n/N (%)	BDP/FF/G pMDI n/N (%)	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p
TRI-D	128/354 (36,2%)	125/357 (35,0%)	1,03 (0,69; 1,53)	0,890	0,01 (-0,06; 0,08)	0,750

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); BDB - dipropionian beklometazonu; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; G - glikopirynium; p - istotność statystyczna; DPI - inhalator suchego proszku (ang. *dry-powder inhaler*); pMDI - inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (ang. *pressurized metered-dose inhaler*).

3.2 Profil bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o badanie TRI-D. Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa leczenia Trimbow NEXThaler®

(beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium) (proszek do inhalacji) i Trimbow® (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium) (aerozol inhalacyjny).

Podobny odsetek pacjentów doświadczył działań niepożądanych w przypadku każdego leczenia. Większość zdarzeń miała nasilenie łagodne lub umiarkowane, a kilka uznano za związane z leczeniem. Jedynymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi, które wystąpiły u więcej niż jednego pacjenta podczas jakiegokolwiek leczenia, było zapalenie płuc i zaostrzenie POChP, ale żadne poważne zdarzenia niepożądane nie były związane z leczeniem. Jeden pacjent zmarł w trakcie badania z powodu krwotoku płucnego, ale nie powiązano tego z leczeniem.

Tab. 18. Zdarzenia niepożądane.

Rodzaj zdarzenia	BDP/FF/G DPI N=354 [n(%)]	BDP/FF/G pMDI N=358 [n(%)]	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p
Zdarzenia niepożądane ogółem, w tym:	55 (15,5)	67 (18,7)	0,80 (0,54; 1,18)	0,2610	-0,03 (-0,09; 0,02)	0,260
• Zaostrzenie POChP	12 (3,4)	13 (3,6)	0,93 (0,42; 2,07)	0,8611	0,00 (-0,03; 0,02)	0,861
• Zapalenie nosogardzieli	10 (2,8)	9 (2,5)	1,13 (0,45; 2,81)	0,7970	0,00 (-0,02; 0,03)	0,797
• Ból głowy	4 (1,1)	7 (2,0)	0,57 (0,17; 1,98)	0,3778	-0,01 (-0,03; 0,01)	0,371
• Ból pleców	0	4 (1,1)	0,11 (0,01; 2,07)	0,1410	-0,01 (-0,02; 0,00)	0,072
Działania niepożądane związane z leczeniem, w tym:	3 (0,8)	3 (0,8)	1,01 (0,20; 5,05)	0,9890	0,00 (-0,01; 0,01)	0,989
• Suchość w ustach	2 (0,6)	0	5,09 (0,24; 106,30)	0,2944	0,01 (0,00; 0,02)	0,245
Ciężkie zdarzenia niepożądane, w tym:	5 (1,4)	6 (1,7)	0,84 (0,25; 2,78)	0,7758	0,00 (-0,02; 0,02)	0,775
• Zapalenie płuc*	1 (0,3)	2 (0,6)	0,50 (0,05; 5,59)	0,5768	0,00 (-0,01; 0,01)	0,569
Ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem	0	0	-	-	0,00 (-0,01; 0,01)	1,000
Poważne zdarzenia niepożądane, w tym:	4 (1,1)	6 (1,7)	0,67 (0,19; 2,40)	0,5385	-0,01 (-0,02; 0,01)	0,535
• Zapalenie płuc*	1 (0,3)	2 (0,6)	0,50 (0,05; 5,59)	0,5768	0,00 (-0,01; 0,01)	0,569
• Zaostrzenie POChP	0	2 (0,6)	0,20 (0,01; 4,20)	0,3011	-0,01 (-0,02; 0,00)	0,246
Poważne działania niepożądane związane z leczeniem	0	0	-	-	0,00 (-0,01; 0,01)	1,000

Rodzaj zdarzenia	BDP/FF/G DPI N=354 [n(%)]	BDP/FF/G pMDI N=358 [n(%)]	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p
Działania niepożądane, które skutkowały przerwaniem badania, w tym:	1 (0,3)	5 (1,4)	0,20 (0,02; 1,72)	0,1427	-0,01 (- 0,02; 0,00)	0,102
• Zapalenie płuc*	0	2 (0,6)	0,20 (0,01; 4,20)	0,3011	-0,01 (- 0,02; 0,00)	0,246
Zdarzenia niepożądane prowadzące do śmierci	0	1 (0,3)	0,34 (0,01; 8,28)	0,5048	0,00 (- 0,01; 0,00)	0,479

* U jednego pacjenta otrzymującego BDP/FF/G DPI wystąpiło jedno zdarzenie niepożądane związane z zapaleniem płuc, które uznano za ciężkie i poważne, ale nie spowodowało przerwania badania. U dwóch pacjentów otrzymujących BDP/FF/G pMDI doświadczyło po jednym zdarzeniu niepożądanym zapalenia płuc, zarówno o ciężkim nasileniu, jak i poważnym, co spowodowało przerwanie badania.

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); BDB - dipropionian beklometazonu; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; G - glikopirynium; p - istotność statystyczna; DPI - inhalator suchego proszku (ang. *dry-powder inhaler*); pMDI - inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (ang. *pressurized metered-dose inhaler*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); POChP - przewłoka obturacyjna choroba płuc.

4 Poszerzona analiza skuteczności bezpieczeństwa

4.1.1 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

W tabeli zamieszczonej poniżej (Tab. 19.) przedstawiono dane pochodzące z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Zidentyfikowane zestawienie działań niepożądanych, które odnotowano w czasie stosowania produktu Trimbow® przedstawiono w podziale na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządów wg MedDRA.

Tab. 19. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 13.09.2024) [adrreports.eu].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	10
Choroby serca	113
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	2
Choroby ucha i błędnika	18
Choroby endokrynologiczne	8
Choroby oka	59
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	249
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	374
Choroby wątroby i dróg żółciowych	1
Choroby układu odpornościowego	18
Infekcje i choroby pasożytnicze	174
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	273
Odchylenia w parametrach badań	93
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	27
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	135
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	7
Choroby układu nerwowego	252
Zaburzenia ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	0
Kwestie związane z produktem	124
Choroby psychiczne	74
Choroby nerek i układu moczowego	30
Choroby układu rozrodczego i piersi	6

Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	571
Choroby skóry i tkanki podskórnej	176
Zaburzenia społeczne	9
Procedury chirurgiczne i medyczne	2
Choroby naczyniowe	41
ŁĄCZNIE	1 427

4.1.2 VigiAccess

Przy użyciu strony międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, odnotowanych w trakcie stosowania produktu Trimbow®. Niepożądane zdarzenia zestawiono z podziałem na kategorie zgodne z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA (Tab. 20.).

Tab. 20. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 13.09.2024) [vigiaccess.org].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	11
Choroby serca	180
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	2
Choroby ucha i błędnika	24
Choroby endokrynologiczne	9
Choroby oka	74
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	369
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	547
Choroby wątroby i dróg żółciowych	1
Choroby układu odpornościowego	23
Infekcje i choroby pasożytnicze	263
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	346
Odchylenia w parametrach badań	111
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	29
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	187
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	10
Choroby układu nerwowego	376
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	1
Kwestie związane z produktem	135
Choroby psychiczne	109

Choroby nerek i układu moczowego	37
Choroby układu rozrodczego i piersi	6
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	974
Choroby skóry i tkanki podskórnej	224
Zaburzenia społeczne	10
Procedury chirurgiczne i medyczne	6
Choroby naczyniowe	63

5 Analiza wyników efektywności praktycznej

Nie zidentyfikowano opracowań z zakresu efektywności praktycznej, tj. zastosowania leczenia Trimbow NEXThaler® (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium) w analizowanym wskazaniu w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej - poza ściśle kontrolowanymi warunkami badania klinicznego.

6 Dyskusja i ograniczenia

6.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania Trimbow NEXThaler® (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium) w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) w porównaniu do Trimbow® (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium) aerozol inhalacyjny.

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

Metodykę zakwalifikowanego do opracowania klinicznego badania pierwotnego oceniono przy użyciu skali ROB 2 wg Cochrane dla badań randomizowanych. Porównanie przeprowadzono poprzez porównanie bezpośrednie.

Do dnia 13.09.2024, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa beklometazonu dipropionianu + formoterolu fumaranu dwuwodny + glikopironium 1 pracę pełnotekstową opisującą kontrolowaną próbę kliniczną.

6.2 Zidentyfikowane ograniczenia

Podczas wyszukiwania i selekcji badań nie zidentyfikowano opracowań wtórnych oraz z zakresu efektywności praktycznej.

6.3 Wyniki innych analiz

W toku przeszukiwania baz danych tj. Medline, Embase i The Cochrane Library nie zidentyfikowano opracowań wtórnych oraz opracowań z zakresu efektywności praktycznej spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy.

6.4 Siła dowodów

W trakcie przeszukiwania baz danych zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne odpowiadające ocenianej technologii medycznej. Badanie bezpośrednio porównuje terapię BDP/FF/G DPI z BDP/FF/G pMDI. Siłę dowodów naukowych oceniono jako wysoką (dla zmiany FEV₁ AUC_{0-12h} w 28. dobie oraz zmiany FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki w 28. dobie) oraz umiarkowaną (dla pozostałych punktów końcowych). Na ocenę umiarkowaną przyczyniły się pewne braki precyzji.

Ocenę siły dowodów zgodnie ze skalą GRADE przedstawiono w Tab. 21.

Tab. 21. Ocena siły dowodów w skali GRADE.

Punkt końcowy	Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników		
	Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Wyniki:	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
Zmiana FEV ₁ AUC _{0-12h} w 28. dobie	1 (RCT)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Nie zaobserwowano (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	MD (95% CI): - 20 (-35; -6) mL p = 0,007	Wysoka (6)	 (wysoka)
Zmiana FEV ₁ przed podaniem kolejnej dawki w 28. dobie	1 (RCT)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Nie zaobserwowano (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	MD (95% CI): 3 (-15, 20) mL p = 0,749	Wysoka (6)	 (wysoka)
Średnie zużycie leków ratunkowych	1 (RCT)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Pewne braki precyzji (-1)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	MD (95% CI): 0,017 (-0,077; 0,112) inhalacja/dzień p = 0,723	Wysoka (6)	 (umiarkowana)
Odsetek pacjentów z odpowiedzią FEV ₁ w 28. dobie	1 (RCT)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Pewne braki precyzji (-1)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	OR (95% CI): 1,03 (0,69; 1,53) p = 0,890 RD (95% CI): 0,01 (-0,06; 0,08) p = 0,750	Wysoka (6)	 (umiarkowana)
Zdarzenia niepożądane ogółem	1 (RCT)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Pewne braki precyzji (-1)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	OR (95% CI) 0,80 (0,54; 1,18) p = 0,2610 RD (95% CI) -0,03 (-0,09; 0,02)	Wysoka (6)	 (umiarkowana)

Punkt końcowy	Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników		
	Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Wyniki:	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
								p = 0,260		
Ciężkie zdarzenia niepożądane	1 (RCT)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Pewne braki precyzji (-1)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	OR (95% CI) 0,84 (0,25; 2,78) p = 0,7758 RD (95% CI) 0,00 (-0,02; 0,02) p= 0,775	Krytyczna (7)	 (umiarkowana)
Działania niepożądane, które skutkowały przerwaniem badania	1 (RCT)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Pewne braki precyzji (-1)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	OR (95% CI) 0,20 (0,02; 1,72) p = 0,1427 RD (95% CI) -0,01 (-0,02; 0,00) P= 0,102	Wysoka (6)	 (umiarkowana)

BDB - dipropionian beklometazonu; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; G - glikopironium; FEV₁ - natężona pierwszosekundowa objętość wydechowa (ang. *forced expiratory volume*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); p - istotność statystyczna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); MD - średnia różnica.

7 Wnioski

Dostępne dowody naukowe wskazują na porównywalne skuteczność oraz bezpieczeństwo terapii Trimbow NEXThaler® w porównaniu z leczeniem Trimbow® pMDI w populacji pacjentów z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Tab. 22. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, wtórnych oraz praktycznych w bazie Medline (PubMed), 13.09.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Beclomethasone[MeSH Terms]	3 121
#2	Beclomethasone[Text Word]	4 033
#3	Beclometasone[Text Word]	252
#4	Beclomethasone Dipropionate[Text Word]	1 992
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	4 119
#6	Formoterol Fumarate[MeSH Terms]	2 195
#7	Formoterol Fumarate[Text Word]	2 284
#8	#6 OR #7	2 284
#9	Glycopyrrolate[MeSH Terms]	1 268
#10	Glycopyrrolate[Text Word]	1 801
#11	Glycopyrronium[Text Word]	625
#12	Glycopyrronium Bromide[Text Word]	171
#13	Bromide, Glycopyrronium[Text Word]	4
#14	NVA237[Text Word]	31
#15	NVA 237[Text Word]	4
#16	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	2 008
#17	#5 AND #8 AND #16	55
#18	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive [MeSH Terms]	70 337
#19	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive [Text word]	53 734
#20	Chronic Obstructive Pulmonary Diseases [Text Word]	1 084
#21	COPD [Text Word]	63 345
#22	#18 OR #19 OR #20 OR #21	93 223
#23	#17 AND #22	43
#24	Dry Powder Inhalers [MeSH Terms]	1 525
#25	Dry Powder Inhalers [Text Word]	227
#26	Dry Powder Inhaler [Text Word]	1 939
#27	DPI [Text Word]	9 374
#28	#24 OR #25 OR #26 OR #27	11 464
#29	#23 AND #28	5

Tab. 23. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, wtórnych oraz praktycznych w bazie Cochrane Library, 13.09.2024.

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

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#2	Beclomethasone	2 564
#3	Beclometasone	620
#4	Beclomethasone Dipropionate	1 682
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	2 839
#6	MeSH descriptor: [Formoterol Fumarate] explode all trees	1 380
#7	Formoterol Fumarate	1 929
#8	#6 OR #7	1 929
#9	MeSH descriptor: [Glycopyrrolate] explode all trees	632
#10	Glycopyrrolate	1 322
#11	Glycopyrronium	1 128
#12	Glycopyrronium Bromide	544
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	2 113
#14	#5 AND #8 AND #13	112
#15	MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] explode all trees	8 331
#16	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive	18 287
#17	Chronic Obstructive Pulmonary Diseases	5 778
#18	COPD	20 438
#19	#15 OR #16 OR #17 OR #18	25 267
#20	#14 AND #19	80
#21	MeSH descriptor: [Dry Powder Inhalers] explode all trees	243
#22	Dry Powder Inhalers	804
#23	Dry Powder Inhaler	2 003
#24	DPI	1 048
#25	#21 OR #22 OR #23 OR #24	2 586
#26	#20 AND #25	27

Tab. 24. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, wtórnych oraz praktycznych w bazie Embase, 13.09.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'beclometasone'/exp OR beclometasone	15 421
#2	'glycopyrronium'/exp OR glycopyrronium	10 326
#3	'formoterol fumarate'/exp OR 'formoterol fumarate'	2 536
#4	#1 AND #2 AND #3	283
#5	'chronic obstructive lung disease'/exp OR 'chronic obstructive lung disease'	192 029
#6	'dry powder inhaler'/exp OR 'dry powder inhaler'	6 283
#7	#4 AND #5 AND #6	41

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

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

Badania pierwotne

Tab. 25. Prace włączone do przeglądu - badania pierwotne.

Kod badania	Publikacja	Charakterystyka publikacji
TRI-D	Beeh KM, Kuna P, Corradi M, Viaud I, Guasconi A, Georges G. Comparison of Dry-Powder Inhaler and Pressurized Metered-Dose Inhaler Formulations of Extrafine Beclomethasone Dipropionate/Formoterol Fumarate/Glycopyrronium in Patients with COPD: The TRI-D Randomized Controlled Trial. <i>Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.</i> 2021 Jan 14;16:79-89.	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie ślepe, aktywnie kontrolowane, badanie krzyżowe

Badania efektywności praktycznej

Nie zidentyfikowano.

Opracowania wtórne

Nie zidentyfikowano.

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Opracowania wtórne

Tab. 26. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Rogliani 2021	Rogliani P, Ritondo BL, Puxeddu E, Cazzola M, Calzetta L. Impact of long-acting muscarinic antagonists on small airways in asthma and COPD: A systematic review. <i>Respir Med.</i> 2021 Nov-Dec; 189: 106639.	Brak znamion systematyczności
Lee 2021	Lee HW, Kim HJ, Jang EJ, Lee CH. Comparisons of Efficacy and Safety between Triple (Inhaled Corticosteroid/Long-Acting Muscarinic Antagonist/Long-Acting Beta-Agonist) Therapies in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis. <i>Respiration.</i> 2021;100(7):631-643.	Wnioskowana interwencja podawana w innej postaci niż proszek do inhalacji
Meynell 2021	Helen Meynell & Toby Capstick. Role of dual and triple fixed-dose combination inhalers in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. <i>THE ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY'S OFFICIAL JOURNAL</i> 2018	Wnioskowana interwencja podawana w innej postaci niż proszek do inhalacji
Tashkin 2018	Tashkin DP, Gross NJ. Inhaled glycopyrrolate for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. <i>Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.</i> 2018 Jun 12;13: 1873-1888.	Brak znamion systematyczności
van Geffen 2023	van Geffen WH, Tan DJ, Walters JA, Walters EH. Inhaled corticosteroids with combination inhaled long-acting beta2-agonists and long-acting muscarinic antagonists for chronic obstructive pulmonary disease. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2023 Dec 6; 12(12):CD011600.	Niewłaściwy komparator

Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych

clinicaltrials.gov

Tab. 27. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
NCT03590379	TRI-D	Beclomethasone Dipropionate + Formoterol Fumarate + Glycopyrronium Bromide (DPI)	Beclomethasone Dipropionate + Formoterol Fumarate + Glycopyrronium Bromide (pMDI), Beclomethasone Dipropionate + Formoterol Fumarate (pMDI), Placebo (DPI), Placebo (pMDI)	Nie	Beeh 2021	Zakończone
NCT05948891	TriNEXT	Beclomethasone Dipropionate + Formoterol Fumarate + Glycopyrronium Bromide (DPI)	-	Nie	Brak	Rekrutujące

clinicaltrialsregister.eu

Tab. 28. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.

Numer kodowy protokołu sponsora	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
CLI-05993BA1-02	TRI-D	Beclomethasone Dipropionate + Formoterol Fumarate + Glycopyrronium Bromide (DPI)	Beclomethasone Dipropionate + Formoterol Fumarate + Glycopyrronium Bromide (pMDI), Beclomethasone Dipropionate + Formoterol Fumarate (pMDI), Placebo (DPI), Placebo (pMDI)	Tak	Brak	Zakończone

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

Tab. 29. Kryteria włączenia i wykluczenia.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
TRI-D	- Wiek i świadoma zgoda: dorośli mężczyźni i kobiety (w wieku ≥ 40 i ≤ 85 lat) posiadający pisemną świadomą zgodę uzyskaną przed jakąkolwiek procedurą związaną z badaniem; - Rozpoznanie POChP: rozpoznanie POChP ustalone (wg dokumentu GOLD zaktualizowanego w 2017 r.) co najmniej 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym; - FEV₁ po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela $\geq 30\%$ i $< 80\%$ przewidywanej wartości prawidłowej oraz FEV₁/FVC $< 0,7$. Test po podaniu leku rozszerzającego oskrzela wykonywano 10-15 minut po podaniu 400 µg salbutamolu (4 x 100 µg); - Historia palenia co najmniej 10 paczkolet (paczkolet = [liczba papierosów dziennie x liczba lat]/20). Kwalifikowali się obecni i byli palacze. W przypadku byłych palaczy zaprzestanie palenia musi nastąpić więcej niż 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym; - Poprzednie leki: terapia POChP pacjenta podczas badania przesiewowego za pomocą: - kombinacja ICS/LABA/LAMA; - kombinacja ICS/LABA; - wdychana kombinacja LABA/LAMA;	- Ciąża i laktacja: kobiety w ciąży lub karmiące piersią oraz kobiety w wieku rozrodczym posiadające płodnych partnerów płci męskiej, chyba że one i/lub ich partner byli skłonni zastosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji. Bycie niezdolnym do rozrodu zdefiniowano jako spełnienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów - co najmniej 12 miesięcy naturalnego braku miesiączki o odpowiednim profilu klinicznym; - poprzednia sterylizacja chirurgiczna; - Rozpoznanie astmy: pacjenci z aktualnym rozpoznaniem klinicznym astmy; - Zaburzenia układu oddechowego inne niż POChP, które mogłyby mieć wpływ na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa lub narazić pacjenta na ryzyko. Mogło to obejmować między innymi: niedobór alfa 1-antytrypsyny, czynną gruźlicę, rozstrzenie oskrzeli, sarkoidozę, zwłóknienie płuc, nadciśnienie płucne i śródmiąższową chorobę płuc; - Rak płuc lub rak płuca w wywiadzie: pacjenci z rozpoznaniem raka płuc lub rakiem płuc w wywiadzie;

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	- wdychana LAMA; W przypadku przyjmowania według stałego schematu co najmniej 30 dni przed badaniem przesiewowym; • Zdolność do przestrzegania protokołu: pacjenci musieli wykazywać się postawą współpracy, aby przestrzegać procedur badania; • Umiejętność posługiwania się inhalatorem: pacjenci musieli wykazywać się postawą współpracy i umiejętnością przeszkolenia w zakresie prawidłowego używania inhalatorów pMDI i DPI.	• Rak lub nowotwór (inny niż płuca) w wywiadzie: pacjenci z aktywnym nowotworem lub nowotworem w wywiadzie, z czasem przeżycia wolnego od choroby krótszym niż 5 lat (niezależnie od tego, czy występowały objawy wznowy miejscowej lub przerzutów). Zlokalizowany rak (np. rak podstawnokomórkowy, rak szyjki macicy in situ odpowiednio leczony) był akceptowalny; • Resekcja płuca: pacjenci po resekcji objętości płuc w wywiadzie; • Infekcja dolnych dróg oddechowych wymagająca zastosowania antybiotyków w ciągu 6 tygodni przed badaniem przesiewowym lub w okresie wstępnym; • Historia zaostrzeń: pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim zaostrzeniem POChP, tj. wymagającym stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych (doustnie/dożylnie /domięśniowo) i/lub antybiotyków i/lub koniecznością hospitalizacji w ciągu 6 tygodni przed badaniem przesiewowym lub w okresie docierania; • Terapia tlenowa: pacjenci wymagający długotrwałej (co najmniej 12 godzin dziennie) terapii tlenowej z powodu przewlekłej hipoksemii; • Pacjenci uczestniczący w programie rehabilitacji pulmonologicznej lub kończący taki program w ciągu 6 tygodni przed badaniem przesiewowym;

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		• Choroby układu krążenia: pacjenci z klinicznie istotnymi schorzeniami układu krążenia, takimi jak między innymi niestabilna choroba niedokrwienna serca, niewydolność lewej komory klasy III/IV według New York Heart Association, ostra choroba niedokrwienna serca w ciągu ostatniego roku przed badaniem przesiewowym, historia utrwalonego zaburzenia rytmu serca lub utrwalone i nieutrwalone zaburzenia rytmu serca zdiagnozowane w ciągu ostatnich 6 miesięcy niekontrolowane terapią (utrzymujące się oznaczają trwające dłużej niż 30 sekund i/lub kończące się jedynie działaniem zewnętrznym i/lub prowadzące do zapaści hemodynamicznej; nieutrwalone oznaczają > 3 uderzenia < 30 sekund i/lub kończące się samoistnie i/lub bezobjawowo), bloki przewodzenia impulsów wysokiego stopnia, pacjenci z wszczepialnym kardiowerterem-defibrylatorem; • Migotanie przedsionków (AF): - napadowe AF; - Uporczywy: epizod AF trwał dłużej niż 7 dni lub wymagał zakończenia kardiowersją lekami lub kardiowersją prądem stałym w ciągu 6 miesięcy od badania przesiewowego; - Długotrwałe, uporczywe: definiowane jako ciągłe AF diagnozowane przez mniej niż 6 miesięcy, ze strategią kontroli rytmu lub bez niej; - Stałe: przez co najmniej 6 miesięcy ze spoczynkową częstością komór $\geq 100/\text{min}$ kontrolowaną strategią kontroli częstości rytmu (tj. selektywny β-bloker, bloker kanału wapniowego, wszczepienie stymulatora, digoksyna lub terapia ablacyjna);

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		• Kryteria EKG: wszelkie klinicznie istotne nieprawidłowe 12-odprowadzeniowe EKG, które wpływają na ocenę skuteczności lub bezpieczeństwa lub narażają pacjentów na ryzyko. Do badania nie kwalifikowali się mężczyźni z skorygowanym odstępem QT (QTcF) według Fridericii > 450 ms i kobiety z QTcF > 470 ms w badaniu przesiewowym (nie dotyczy pacjentów z utrwalonym AF i pacjentów z wszczepionym rozrusznikiem serca). • Choroby współistniejące: pacjenci, u których w wywiadzie lub aktualnie zdiagnozowano jaskrę z wąskim kątem przesączania, objawowy przerost prostaty, zatrzymanie moczu lub niedrożność szyi pęcherza moczowego uniemożliwiająca stosowanie leków antycholinergiczných; • Inne choroby współistniejące: pacjenci, u których w przeszłości lub obecnie występowały niekontrolowane choroby współistniejące, takie jak między innymi nadczynność tarczycy, cukrzyca lub inna choroba endokrynologiczna; choroba hematologiczna; choroby autoimmunologiczne (np. reumatoidalne zapalenie stawów); znaczące zaburzenia czynności nerek lub inne choroby/stany, które mogły narazić pacjenta na nadmierne ryzyko lub potencjalnie pogorszyć wyniki lub interpretację badania;

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		• Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych: pacjenci, u których występują klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych wskazujące na istotną, niestabilną chorobę współistniejącą, która mogłaby narazić pacjenta na nadmierne ryzyko lub potencjalnie wpłynąć na wyniki lub interpretację badania; • Pacjenci z hipokaliemią (stężenie potasu w surowicy <3,5 mEq/L [lub 3,5 mmol/L]) lub niekontrolowaną hiperkaliemią; • Nadużywanie alkoholu/narkotyków: pacjenci ze stwierdzoną lub podejrzaną historią nadużywania alkoholu i/lub substancji/narkotyków w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym; • Udział w badaniu eksperymentalnym: pacjenci, którzy otrzymali jakiegokolwiek badany lek w ciągu 30 dni (60 dni w przypadku leków biologicznych) przed badaniem przesiewowym; • Nadwrażliwość: historia nadwrażliwości na którykolwiek ze składników badanego lekarstwa lub historia innej alergii, która w opinii Badacza była przeciwwskazana do udziału pacjenta; • Pacjenci ubezwłasnowolnieni umysłowo lub prawnie lub pacjenci umieszczeni w placówce na mocy zarządzenia urzędowego lub sądowego.

Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 30. Wyjściowe dane demograficzne.

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek (lata) [średnia (SD)]	Płeć: mężczyźni [n (%)]	Wskaźnik masy ciała (kg/m ²) [średnia (SD)]	Czas od rozpoznania POChP (lata) [średnia (SD)]	Leki podtrzymujące POChP w chwili włączenia do badania, N (%)				Stan palenia, n (%)		Historia palenia (opakowane lata) [średnia (SD)]	FEV ₁ (L)* [średnia (SD)]	Przewidywana FEV ₁ %* [średnia (SD)]	FEV ₁ /FVC* [średnia (SD)]	Liczba zaostrzeń POChP w poprzednim roku, n (%)		
						ICS/LABA/LAMA	ICS/LABA	LABA/LAMA	LAMA	Ex-palacz	Aktualny palacz					0	1	≥2
TRI-D	Wszyscy (366)	64,9 (6,9)	215 (58,7)	27,6 (5,7)	9,5 (6,5)	127 (34,7)	118 (32,2)	105 (28,7)	16 (4,4)	181 (49,5)	185 (50,5)	20,0 (6,3)	1,440 (0,478)	51,4 (12,2)	0,48 (0,10)	240 (65,6)	113 (30,9)	13 (3,6)

*Po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela.

Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 31. Przyczyny nieukończenia badania.

Akronim badania	Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie [n]	Przyczyny przerwania leczenia [n (%)]						
						Progresja choroby lub nawrót choroby	Naruszenie protokołu	Działania niepożądane	Zgon	Wycofanie zgody	Utrata z obserwacji	Inne
TRI-D	366	366	366	366	24	-	-	7 (29,17%)	1 (4,16%)	11 (45,83%)	1 (4,16%)	4 (16,67%)

Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania

Tab. 32. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.

Punkt końcowy
Skuteczność – pierwszorzędowe punkty końcowe
Zmiana FEV_1AUC_{0-12h} w 28. dobie: zmiana pola powierzchni pod krzywą FEV_1 pomiędzy 0 a 12 h od podania leku w 28. dobie w porównaniu do wartości wyjściowych.
Zmiana FEV_1 przed podaniem kolejnej dawki w 28. dobie w porównaniu do wartości wyjściowych.
Skuteczność – drugorzędowe punkty końcowe
Zmiana porannego FEV_1 przed podaniem dawki w 28. dobie w porównaniu do wartości wyjściowych.
Zmiana FEV_1AUC_{0-4h} w 28. dobie: zmiana pola powierzchni pod krzywą FEV_1 pomiędzy 0 a 4 h od podania leku w 28. dobie w porównaniu do wartości wyjściowych.
Zmiana FEV_1AUC_{0-12h} w 1. dobie: zmiana pola powierzchni pod krzywą FEV_1 pomiędzy 0 a 12 h od podania leku w 1. dobie w porównaniu do wartości wyjściowych.
Zmiana szczytowego FEV_1 w 1. dobie w porównaniu do wartości wyjściowych.
Zmiana szczytowego FEV_1 w 28. dobie w porównaniu do wartości wyjściowych.

Punkt końcowy
Odsetek pacjentów z odpowiedzią FEV ₁ w 28. dobie: odsetek pacjentów, u których zmiana w stosunku do wartości wyjściowych porannego FEV ₁ przed podaniem dawki wynosiła ≥ 100 ml w 28. dobie.
Odsetek dni bez użycia leków ratunkowych: odsetek dni bez użycia leków ratunkowych (salbutamol lub terbutalina) podczas 28. dniowej terapii.
Średnie zużycie leków ratunkowych: średnie zużycie leków ratunkowych (salbutamol lub terbutalina) podczas 28. dniowej terapii.
Jakość życia
Zmiana wyniku kwestionariusza SGRQ w 28. dobie w porównaniu do wartości wyjściowych.
Bezpieczeństwo
odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi
odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych
odsetek pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi

Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

Tab. 33. Metodyka badań.

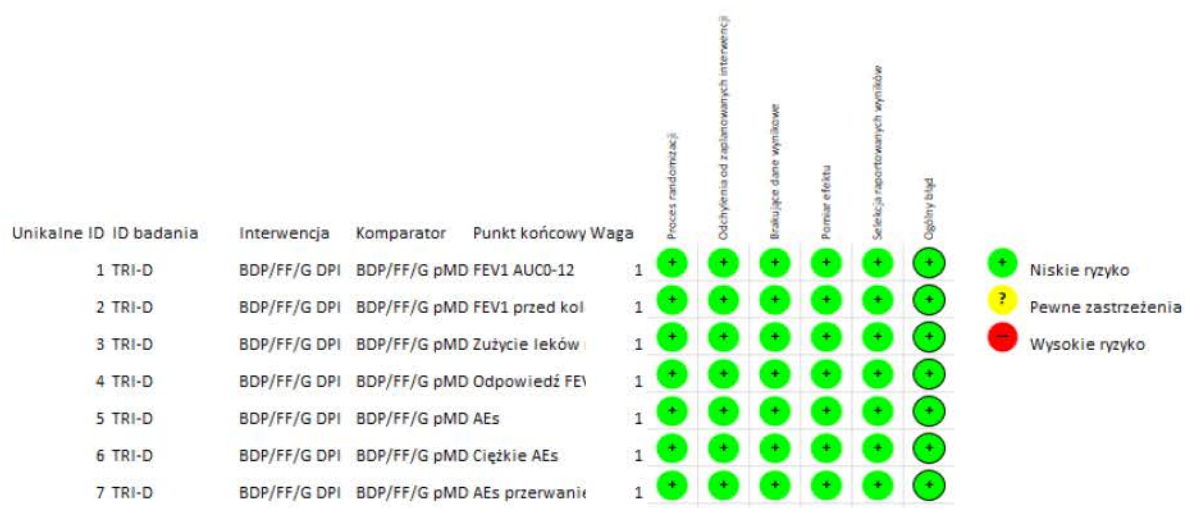
Badanie	TRI-D
Metoda badania	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie ślepe, z aktywną kontrolą
Typ badania	Krzyżowe
Lokalizacja ośrodków	48 ośrodków w sześciu krajach
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	366/366/366
Czas obserwacji	3 cykle po 28 dni z 14 dniami wytlukania pomiędzy cyklami
Populacja	Pacjenci z POChP i wymuszoną objętością wydechową w ciągu 1 sekundy (FEV ₁) po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela, 30-80% wartości przewidywanej.
Porównywane interwencje	BDP/FF/G DPI i pMDI oraz BDP/FF pMDI
Szczegółowy protokół leczenia	Tak
Metody statystyczne	Tak
Uzasadnienie liczebności próby	Tak
Udział sponsora	Chiesi Farmaceutici SpA
Analiza ITT	Tak
Hipoteza	Non-inferiority, superiority

Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego

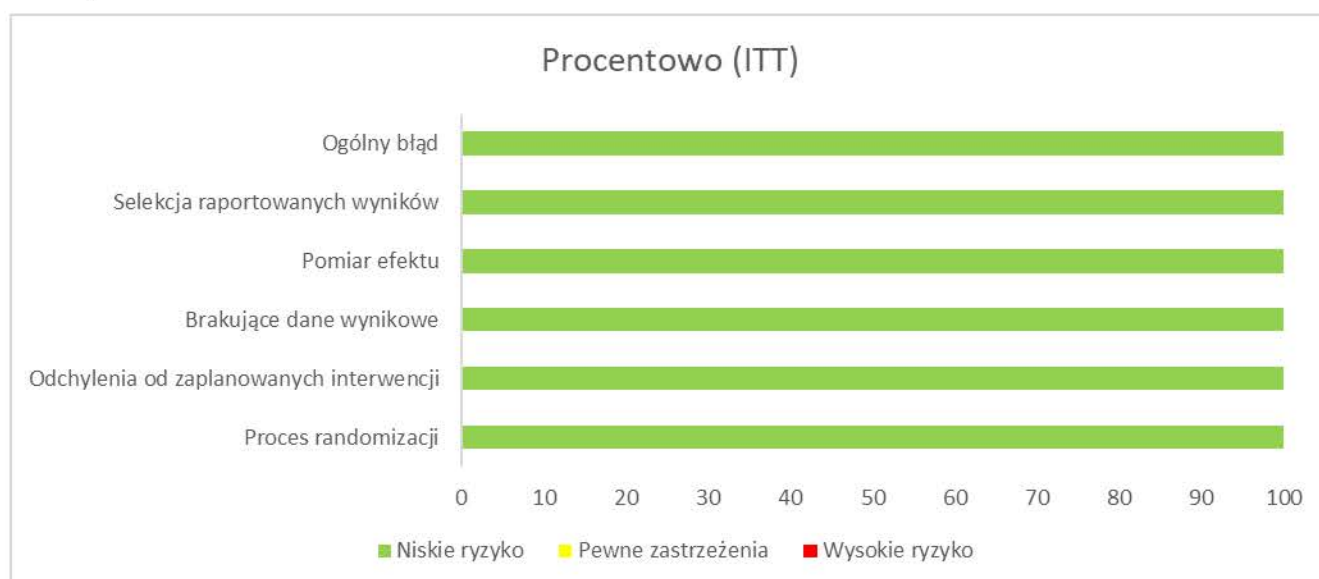
Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego została przeprowadzona wg skali RoB 2 opracowanej przez Cochrane Collaboration. Podsumowanie oceny uwzględnionych w analizie badań oraz przyczyny oceny przedstawiono w rozdziale 3.4.

Poniżej na Rys. 5. i Rys. 6. przedstawiono w sposób graficzny ocenę badań wygenerowaną w narzędziu do oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z kryteriami RoB 2 - w rozbiściu na poszczególne domeny oraz sumarycznie.

Rys. 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane.



Rys. 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo.



Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 34. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Dane			
				Interwencja		Kontrola	
				n	N	n	N

Tab. 35. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.

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

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

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

Komunikatów dotyczących bezpieczeństwa beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium Trimbow NEXThaler® poszukiwano na stronach internetowych następujących urzędów i agencji:

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

Data ostatniego wyszukiwania: 13.09.2024 r.

EMA

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W 4-tygodniowym badaniu profil bezpieczeństwa stosowania produktu Trimbow NEXThaler® w postaci proszku do inhalacji był podobny do profilu bezpieczeństwa stosowania produktu Trimbow® w postaci aerozolu inhalacyjnego, roztworu. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi występującymi u pacjentów z POChP lub astmą związanymi z produktem Trimbow®, aerozol inhalacyjny, roztwór są odpowiednio dysfonia (0,3% i 1,5%) i kandydoza jamy ustnej (0,8% i 0,3%), zwykle związane z podawaniem wziewnym kortykosteroidów, skurcze mięśni (0,4% i 0,2%), które można przypisać składnikowi będącemu długo działającym agonistą receptorów beta-2, i suchość w jamie ustnej (0,4% i 0,5%), co jest typowym działaniem przeciwcholinergicznym. Podobnie, suchość w jamie ustnej zgłoszono u 2 pacjentów (0,6%) podczas stosowania produktu Trimbow NEXThaler®, proszek do inhalacji. U pacjentów z astmą działania niepożądane zwykle występują w ciągu pierwszych 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia i występują rzadziej po długotrwałym stosowaniu (po 6 miesiącach leczenia).

Zaobserwowane działania niepożądane są zwykle związane z wymienionymi substancjami czynnymi:

Beklometazonu dipropionian

Zapalenie płuc, zakażenia grzybicze jamy ustnej, zakażenia grzybicze dolnych dróg oddechowych, dysfonia, podrażnienie gardła, hiperglikemia, zaburzenia psychiczne, zmniejszenie stężenia kortyzolu, nieostre widzenie.

Formoterol

Hipokaliemia, hiperglikemia, drżenie, kołatanie serca, kurcze mięśni, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, zwiększenie ciśnienia krwi, zmniejszenie ciśnienia krwi, migotanie przedsionków, częstoskurcz, tachyarytmia, dławica piersiowa (stabilna i niestabilna), dodatkowe pobudzenia komorowe, rytm węzłowy.

Glikopironium

Jaskra, migotanie przedsionków, częstoskurcz, kołatanie serca, suchość błony śluzowej jamy ustnej, próchnica zębów, bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, zatrzymanie moczu, zakażenie dróg moczowych.

Lareb

Skutki uboczne:

Układ oddechowy i klatka piersiowa: 23

Naczynia krwionośne: 8

Serce: 3

Skóra i tkanka podskórna: 6

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: 4

Układ żołądkowo-jelitowy: 11

Oko: 5

Kwestie związane z produktem: 4

Psychologiczne: 14

Mięśnie, stawy i tkanka łączna: 15

Odchylenia w parametrach badań: 4

Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania: 27

Układ nerwowy: 13

Aneks 14. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych

Tab. 36. Wyniki z zakresu skuteczności.

Punkt końcowy	Badanie	BDP/FF/G DPI	BDP/FF/G pMDI	BDP/FF/G DPI vs BDP/FF/G pMDI
zmiana FEV ₁ AUC _{0-12h} w 28. dobie	TRI-D	N lub n/N (%)	N lub n/N (%)	MD (95% CI) - 20 (-35; -6) mL p = 0,007
zmiana FEV ₁ przed podaniem kolejnej dawki w 28. dobie		351	350	MD (95% CI) 3 (-15, 20) mL p = 0,0749
zmiana porannego FEV ₁ (przed podaniem terapii) w 28. dobie		351	352	MD (95% CI) - 9 (-27, 10) mL p = 0,363
zmiana FEV ₁ AUC _{0-4h} w 28. dobie		351	352	MD (95% CI) - 26 (-43; -10) mL p = 0,002
zmiana FEV ₁ AUC _{0-12h} w 1. dobie		351	356	MD (95% CI) 2 (-11; 14) mL p = 0,782
zmiana szczytowego FEV ₁ w 28. dobie		351	352	MD (95% CI) - 23 (-40, -7) mL p = 0,005
zmiana szczytowego FEV ₁ w 1. dobie		353	356	MD (95% CI) - 2 (-15; 11) mL p = 0,742
zmiana wyniku kwestionariusza SGRQ w 28. dobie		337	340	MD (95% CI) 0,43 (- 0,60; 1,47) p = 0,410
odsetek dni bez użycia leków ratunkowych		354	357	MD (95% CI) 1,64 (-0,61; 3,89) p = 0,154
średnie zużycie leków ratunkowych		354	357	MD (95% CI) 0,017 (-0,077; 0,112) inhalacja/dzień p = 0,723
odsetek pacjentów z odpowiedzią FEV ₁ w 28. dobie		128/354 (36,2%)	125/357 (35,0%)	OR (95% CI) 1,03 (0,69; 1,53) p = 0,890 RD (95% CI) 0,01 (-0,06; 0,08) p = 0,750

Aneks 15. Uzupełnienie analizy w odpowiedzi na pismo AOTMiT OT.423.0.3.2025.4.JSi

Kryteria włączenia i wykluczenia

Prace zidentyfikowane w searchu były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy (). Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim. Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod względem zgodności z kryteriami selekcji przedstawionymi poniżej.

Tab. 37. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym dla porównania pośredniego z BUD/FOR/G.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Populacja zgodna w zakresie wyjściowego nasilenia choroby (pFEV1 i liczba zaostrzeń w ciągu 12 miesięcy) z populacją z badania TRI-D.	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach.
Interwencja	Trixeo® (budezonid + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium; 160/5/9 µg) (aerozol inhalacyjny)	Preparat Trixeo® podawany w innych dawkach niż w kryteriach włączenia. Preparat Trixeo® podawany w innej postaci niż aerozol inhalacyjny.
Komparatory	Budezonid + formoterol fumaranu dwuwodny; 320/9,6 µg (aerozol inhalacyjny) Trimbow pMDI® (beklometazon + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium; 87/5/9 µg) (aerozol inhalacyjny)	Komparator podawany w innej dawce niż w kryteriach włączenia. Komparator podawany w innej postaci niż aerozol inhalacyjny.
Punkty końcowe	Punkty końcowe wspólne z tymi ocenianymi w badaniu TRI-D.	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.
Typ badań	Badania randomizowane z grupą kontrolną. Analizy <i>post hoc</i> badań włączonych do przeglądu.	Badania z grupą kontrolną. Badania jednoramienne. Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania pogładowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu.

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

Tab. 38. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym dla porównania pośredniego z BDP/FOR + G.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Populacja zgodna w zakresie wyjściowego nasilenia choroby (pFEV1 i liczba zaostrzeń w ciągu 12 miesięcy) z populacją z badania TRI-D.	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach.
Interwencja	Trimbow pMDI® (beklometazon + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium; 87/5/9 µg) (aerosol inhalacyjny)	Preparat Trimbow® pMDI podawany w innych dawkach niż w kryteriach włączenia. Preparat Trimbow® podawany w innej postaci niż pMDI.
Komparatory	Beklometazon + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium w dwóch inhalatorach (100/6 + 12,5 µg)	Komparator podawany w innej dawce niż w kryteriach włączenia. Komparator podawany w innej postaci niż w kryteriach włączenia.
Punkty końcowe	Punkty końcowe wspólne z tymi ocenianymi w badaniu TRI-D.	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.
Typ badań	Badania randomizowane z grupą kontrolną. Analizy <i>post hoc</i> badań włączonych do przeglądu.	Badania z grupą kontrolną. Badania jednoramienne. Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania pogładowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. Abstrakty konferencyjne badań, włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowe traktowano jako nadrzędne).

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		Analizy <i>post hoc</i> badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.

Tab. 39 Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym dla porównania pośredniego z FF/UMEC/VI.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Populacja zgodna w zakresie wyjściowego nasilenia choroby (pFEV1 i liczba zaostrzeń w ciągu 12 miesięcy) z populacją z badania TRI-D.	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach.
Interwencja	Trelegy® (furoinian flutykazonu + bromek umeklidynium + wilanterol; 160/5/9 µg) (proszek do inhalacji)	Preparat Trelegy® podawany w innych dawkach niż w kryteriach włączenia. Preparat Trelegy® podawany w innej postaci niż aerozol inhalacyjny.
Komparatory	Budezonid + formoterol fumaranu dwuwodny; 320/9,6 µg (aerozol inhalacyjny) Trimbow pMDI® (beklometazon + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium; 87/5/9 µg) (aerozol inhalacyjny)	Komparator podawany w innej dawce niż w kryteriach włączenia. Komparator podawany w innej postaci niż aerozol inhalacyjny.
Punkty końcowe	Punkty końcowe wspólne z tymi ocenianymi w badaniu TRI-D.	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.
Typ badań	Badania randomizowane z grupą kontrolną. Analizy <i>post hoc</i> badań włączonych do przeglądu.	Badania z grupą kontrolną. Badania jednoramienne. Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania pogładowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowe traktowano jako nadrzędne). Analizy <i>post hoc</i> badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.

Strategia przeszukiwania baz danych

Tab. 40 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla porównania pośredniego z BUD/FOR/G w bazie Medline (PubMed), 02.04.2025.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Budesonide[MeSH Terms]	5 287
#2	Budesonide[Text Word]	7 725
#3	Budesonidum[Text Word]	1
#4	#1 OR #2 OR #3	7 725
#5	Formoterol Fumarate[MeSH Terms]	2 235
#6	Formoterol Fumarate[Text Word]	2 329
#7	#5 OR #6	2 329
#8	Glycopyrrolate[MeSH Terms]	1 285
#9	Glycopyrrolate[Text Word]	1 830
#10	Glycopyrronium[Text Word]	642
#11	Glycopyrronium Bromide[Text Word]	177
#12	Bromide, Glycopyrronium[Text Word]	4
#13	NVA237[Text Word]	31
#14	NVA 237[Text Word]	4
#15	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	2 046
#16	#4 AND #7 AND #15	76
#17	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive [MeSH Terms]	71 915
#18	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive [Text word]	55 235
#19	Chronic Obstructive Pulmonary Diseases [Text Word]	1 115
#20	COPD [Text Word]	65 825
#21	#17 OR #18 OR #19 OR #20	95 899
#22	#16 AND #21	72
#23	#16 AND #21 Filters: Randomized Controlled Trial	27

Tab. 41 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla porównania pośredniego z BUD/FOR/G w bazie Cochrane Library, 02.04.2025.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Budesonide] explode all trees	2 210
#2	Budesonide	5 729
#3	Budesonidum	0
#4	#1 OR #2 OR #3	5 729
#5	MeSH descriptor: [Formoterol Fumarate] explode all trees	1 865
#6	Formoterol Fumarate	1 865
#7	#5 OR #6	1 865

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#8	MeSH descriptor: [Glycopyrrolate] explode all trees	598
#9	Glycopyrrolate	1 317
#10	Glycopyrronium	1 090
#11	Glycopyrronium Bromide	516
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	2 100
#13	#4 AND #7 AND #12	114
#14	MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] explode all trees	7 996
#15	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive	18 110
#16	Chronic Obstructive Pulmonary Diseases	5 816
#17	COPD	20 346
#18	#14 OR #15 OR #16 OR #17	25 148
#19	#13 AND #18	92
#20	Randomised	1 314 736
#21	#19 AND #20	85

Tab. 42. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla porównania pośredniego z BUD/FOR/G w bazie Embase, 01.04.2025.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'budesonide'/exp OR budesonide	30 600
#2	'glycopyrronium'/exp OR glycopyrronium	10 832
#3	'formoterol fumarate'/exp OR 'formoterol fumarate'	2 638
#4	#1 AND #2 AND #3	306
#5	'chronic obstructive lung disease'/exp OR 'chronic obstructive lung disease'	201 887
#6	#4 AND #5	264
#7	#6 AND 'randomized controlled trial'/de	48

Tab. 43. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla porównania pośredniego z FF/UMEC/VI w bazie Medline (PubMed), 02.04.2025.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Fluticasone furoate [Supplementary Concept]	296
#2	Fluticasone furoate [Text Word]	603
#3	#1 OR #2	603
#4	Umeclidinium [Text Word]	411
#5	Vilanterol [Supplementary Concept]	320
#6	Vilanterol [Text Word]	607
#7	#5 OR #6	607

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#8	#3 AND #4 AND #7	166
#9	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive [MeSH Terms]	71 915
#10	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive [Text word]	55 235
#11	Chronic Obstructive Pulmonary Diseases [Text Word]	1 115
#12	COPD [Text Word]	65 825
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	95 899
#14	#8 AND #13	140
#15	Formoterol Fumarate[MeSH Terms]	2 235
#16	Formoterol Fumarate[Text Word]	2 329
#17	#15 OR #16	2 329
#18	Budesonide[MeSH Terms]	5 287
#19	Budesonide[Text Word]	7 725
#20	Budesonidum[Text Word]	1
#21	#18 OR #19 OR #20	7 725
#22	#17 AND #21	944
#23	#14 AND #22	21
#24	#14 AND #22 Filters: Randomized Controlled Trial	5

Tab. 44. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla porównania pośredniego z FF/UMEC/VI w bazie Cochrane, 02.04.2025.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Fluticasone furoate	1 077
#2	Umeclidinium	462
#3	Vilanterol	773
#4	#1 AND #2 AND #3	224
#5	MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] explode all trees	7 996
#6	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive	18 110
#7	Chronic Obstructive Pulmonary Diseases	5 816
#8	COPD	20 346
#9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	25 148
#10	#4 AND #9	177
#11	MeSH descriptor: [Formoterol Fumarate] explode all trees	1 314
#12	Formoterol Fumarate	1 865
#13	#11 OR #12	1 865

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#14	MeSH descriptor: [Budesonide] explode all trees	2 210
#15	Budesonide	5 729
#16	Budesonidum	0
#17	#14 OR #15 OR #16	5 729
#18	#13 AND #17	756
#19	#10 AND #18	16
#20	Randomised	1 314 736
#21	#19 AND #20	14

Tab. 45. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla porównania pośredniego z FF/UMEC/VI w bazie Embase, 02.04.2025.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Fluticasone furoate	2 293
#2	Umeclidinium	1 596
#3	Vilanterol	2 225
#4	#1 AND #2 AND #3	712
#5	'chronic obstructive lung disease'/exp OR 'chronic obstructive lung disease'	201 887
#6	#4 AND #5	555
#7	Formoterol Fumarate	2 638
#8	Budesonide	30 600
#9	Budesonidum	2
#10	#8 OR #9	30 602
#11	#7 AND #10	1 081
#12	#6 AND #11	125
#13	#12 AND 'randomized controlled trial topic'/de	26

Tab. 46. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla porównania pośredniego z BDP/FOR + G w bazie Medline (PubMed), 26.03.2025.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Beclomethasone[MeSH Terms]	3 131
#2	Beclomethasone[Text Word]	4 060
#3	Beclometasone[Text Word]	258
#4	Beclomethasone Dipropionate[Text Word]	2 004
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	4 147
#6	Formoterol Fumarate[MeSH Terms]	2 234

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#7	Formoterol Fumarate[Text Word]	2 328
#8	#6 OR #7	2 328
#9	Glycopyrrolate[MeSH Terms]	1 284
#10	Glycopyrrolate[Text Word]	1 828
#11	Glycopyrronium[Text Word]	642
#12	Glycopyrronium Bromide[Text Word]	177
#13	Bromide, Glycopyrronium[Text Word]	4
#14	NVA237[Text Word]	31
#15	NVA 237[Text Word]	4
#16	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	2 044
#17	#5 AND #8 AND #16	60
#18	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive [MeSH Terms]	71 864
#19	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive [Text word]	55 186
#20	Chronic Obstructive Pulmonary Diseases [Text Word]	1 114
#21	COPD [Text Word]	65 725
#22	#18 OR #19 OR #20 OR #21	95 792
#23	#17 AND #22	45

Tab. 47. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla porównania pośredniego z BDP/FOR + G w bazie Cochrane Library, 26.03.2025.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Beclomethasone] explode all trees	1 219
#2	Beclomethasone	2 511
#3	Beclometasone	565
#4	Beclomethasone Dipropionate	1 638
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	2 771
#6	MeSH descriptor: [Formoterol Fumarate] explode all trees	1 311
#7	Formoterol Fumarate	1 861
#8	#6 OR #7	1 861
#9	MeSH descriptor: [Glycopyrrolate] explode all trees	598
#10	Glycopyrrolate	1 311
#11	Glycopyrronium	1 089
#12	Glycopyrronium Bromide	516
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	2 093
#14	#5 AND #8 AND #13	114
#15	MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] explode all trees	7 976
#16	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive	18 040
#17	Chronic Obstructive Pulmonary Diseases	5 797

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#18	COPD	20 272
#19	#15 OR #16 OR #17 OR #18	25 060
#20	#14 AND #19	82

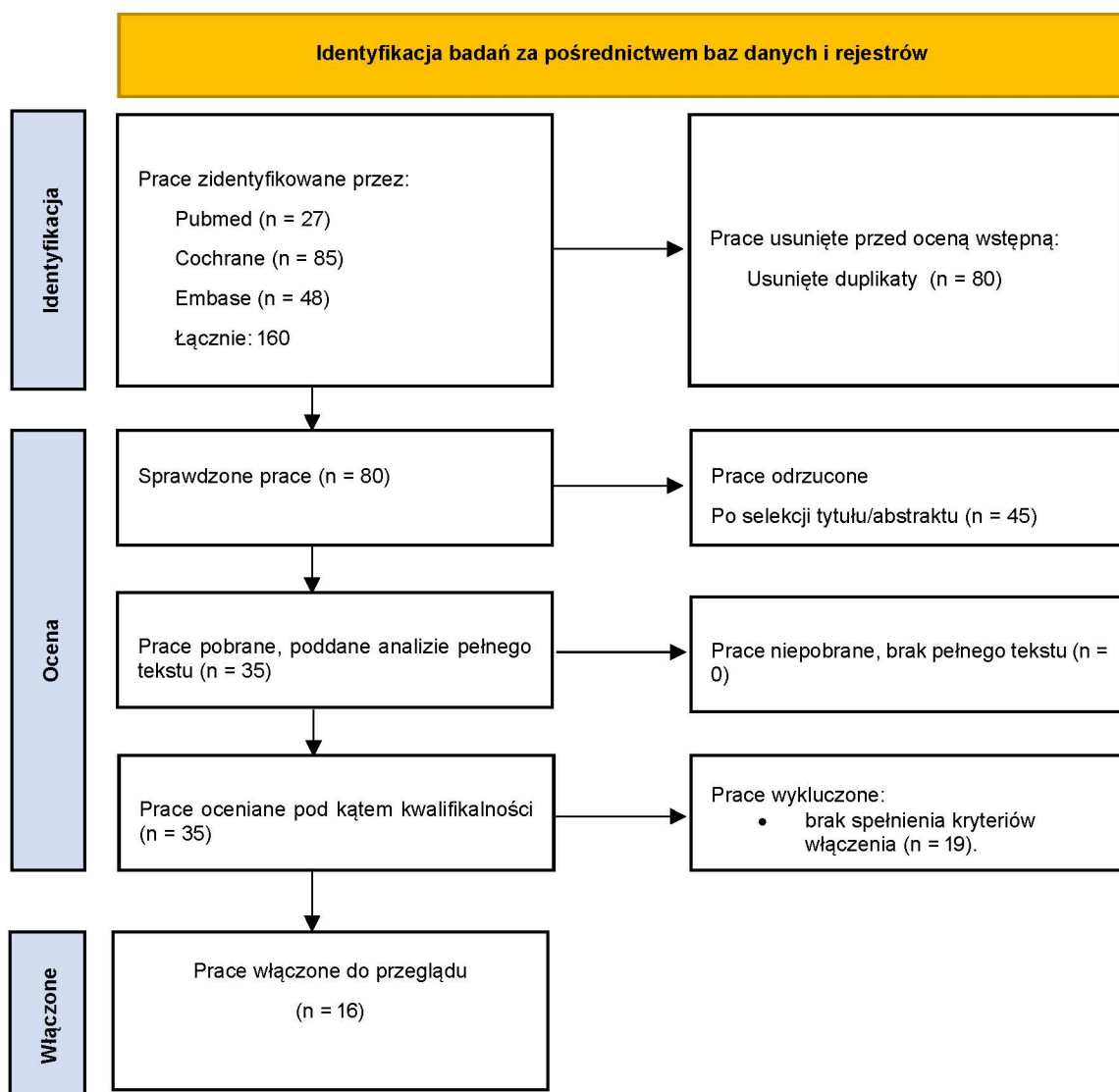
Tab. 48. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla porównania pośredniego z BDP/FOR + G w bazie Embase, 26.03.2025.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'beclometasone'/exp OR beclometasone	15 534
#2	'glycopyrronium'/exp OR glycopyrronium	10 817
#3	'formoterol fumarate'/exp OR 'formoterol fumarate'	2 634
#4	#1 AND #2 AND #3	308
#5	'chronic obstructive lung disease'/exp OR 'chronic obstructive lung disease'	201 581
#7	#4 AND #5	234

Wyniki przeglądu systematycznego

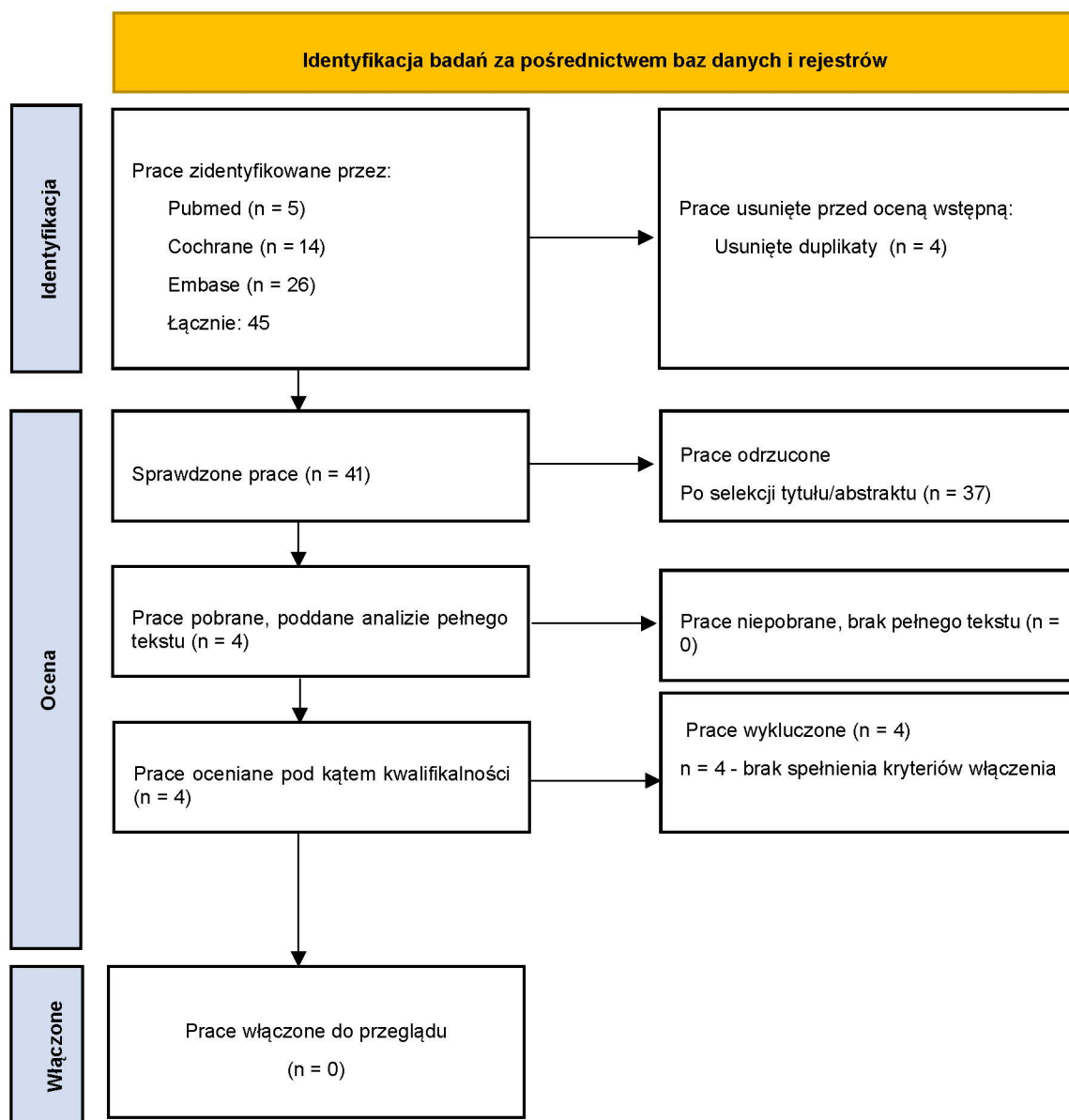
Liczba dostępnych badań pierwotnych dla porównania pośredniego z BUD/FOR/G.

Rys. 7. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) – diagram PRISMA [PRISMA 2020].



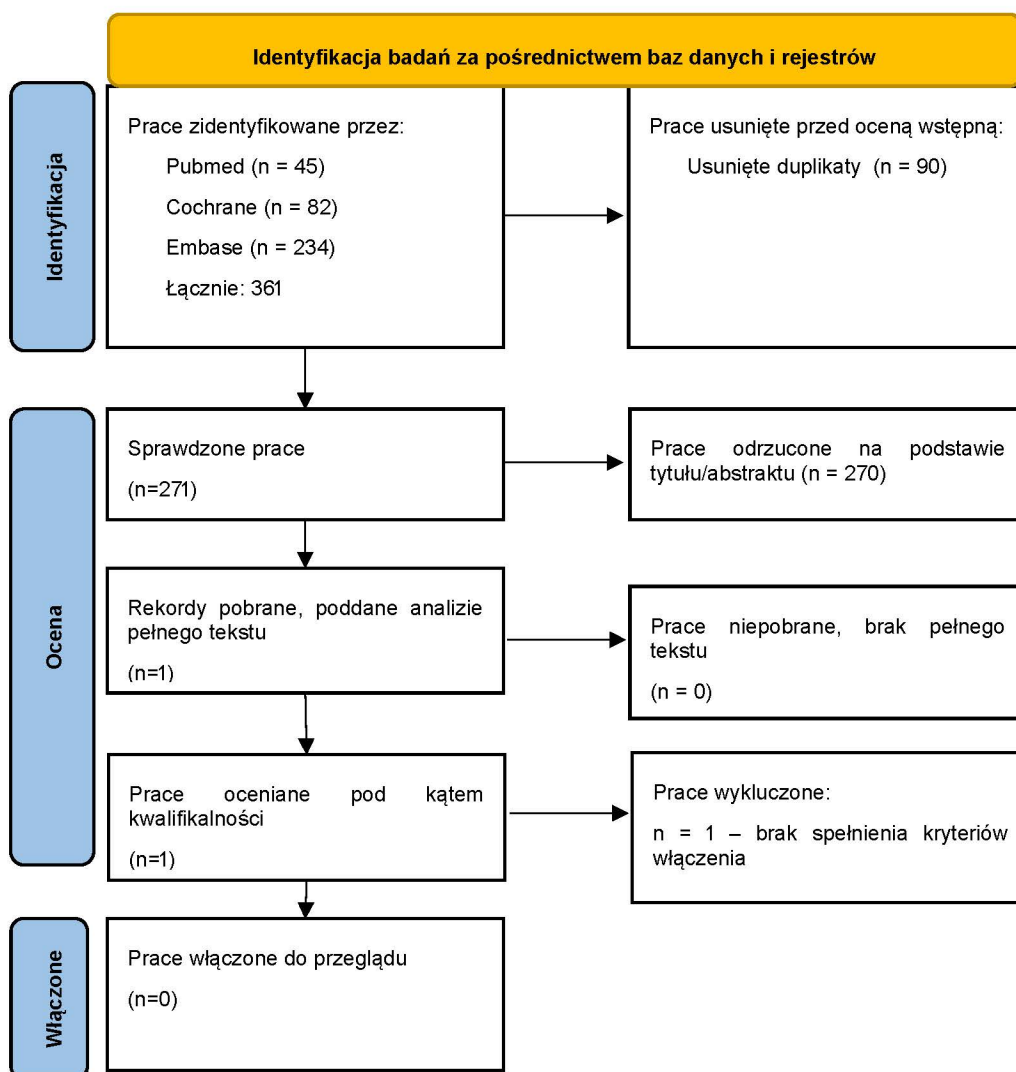
Liczba dostępnych badań pierwotnych dla porównania pośredniego z FF/UMEC/VI.

Rys. 8. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) – diagram PRISMA [PRISMA 2020].



Liczba dostępnych badań pierwotnych dla porównania pośredniego z BDP/FOR + G.

Rys. 9. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) – diagram PRISMA [PRISMA 2020].



Selekcja prac

Selekcję prac oparto na kryteriach włączenia opisanych powyżej. Wobec braku zidentyfikowania prac, których potencjalne komparatory porównywane były ze schematem beklometazon + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium lub beklometazon + formoterol fumaranu, przyjęto (podobnie jak w analizie dla leku Trixeo), że wspólnym komparatorem może być zarówno schemat beklometazon + formoterol fumaranu jak i budesonid + formoterol fumaranu w dawkach ekwiwalentnych.

Wstępnie zidentyfikowano 4 prace odpowiadające przedstawionemu wyżej schematowi porównania: KRONOS, ETHOS, FULFIL i TRINITY.

Analiza pełnych tekstów ujawniła, że poza badaniami KRONOS i FULFIL, pozostałe badania nie posiadają wspólnych punktów końcowych z badaniem TRI-D co wyklucza je z dalszej analizy. Dodatkowo porównano wyjściową charakterystykę pacjentów włączonych do badania. Pacjenci z badań TRINITY, ETHOS i FULFIL byli pacjentami o istotnie cięższym przebiegu choroby tj. mieli niższy wyjściowy wynik FEV1 a także znacznie wyższą liczbę zaostrzeń w ciągu ostatnich 12 miesięcy.

Ostatecznie, do analizy porównawczej włączono tylko badanie KRONOS, którego charakterystyka wyjściowa populacji stosunkowo dobrze odpowiadała charakterystyce populacji z badania TRI-D.

Tab. 49. Ocena heterogeniczności punktów końcowych w badaniach TRI-D, KRONOS, ETHOS, FULFIL, TRINITY.

Badanie	Zmiana FEV1 AUC 0-12h (28. doba)	Zmiana FEV1 AUC 0-12h (1. doba)	Zmiana FEV1 przed podaniem kolejnej dawki (28. doba)	Zmiana FEV1 AUC 0-4h (28. doba)	Zmiana szczytowego FEV1 (28. doba)	Zmiana szczytowego FEV1 (1. doba)	Zmiana wyniku kwestionariusz za SGRQ (28. doba)	Odsetek dni bez użycia leków ratunkowych (28. doba)	Średnie zużycie leków ratunkowych (28. doba)	Odsetek pacjentów z odpowiedzią FEV1 (28. doba)
TRI-D	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
KRONOS	Nie	Nie	Tak*	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
FULFIL	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak*	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
ETHOS	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
TRINITY	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie

* wynik może być odczytany z wykresu, duża niepewność odnośnie zakresu zmienności

Tab. 50. Ocena heterogeniczności populacji w badaniach TRI-D, KRONOS, ETHOS, FULFIL, TRINITY.

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek (lata) [średnia (SD)]	Płeć: mężczyźni [n (%)]	Wskaźnik masy ciała (kg/m ²) [średnia (SD)]	Czas od rozpoznania POChP (lata) [średnia (SD)]	Leki podtrzymujące POChP w chwili włączenia do badania, N (%)				Stan palenia, n (%)		Historia palenia tytoniu (paczko-lata) [średnia (SD)]	FEV ₁ (L)* [średnia (SD)]	Przewidywana FEV ₁ %* [średnia (SD)]	FEV ₁ /FVC* [średnia (SD)]	Liczba zaostrzeń POChP w poprzednim roku, n (%)		
						ICS/LABA/LAMA	ICS/LABA	LABA/LAMA	LAMA	Ex-palacz	Aktualny palacz					0	1	≥2
TRI-D	Wszyscy (366)	64,9 (6,9)	215 (58,7)	27,6 (5,7)	9,5 (6,5)	127 (34,7)	118 (32,2)	105 (28,7)	16 (4,4)	181 (49,5)	185 (50,5)	20,0 (6,3)	1,440 (0,478)	51,4 (12,2)	0,48 (0,10)	240 (65,6)	113 (30,9)	13 (3,6)
KRONOS	BUD/FF/G MDI n = 639	64,9 (7,8)	460 (72,0)	26,1 (6,7)	7,1 (6,0)	177 (27,7)	244 (38,2)	122 (19,1)	15 (2,3)	b.d.	256 (40,1)	45,0 (10,0-256,0)	b.d.	50,2 (14,3)	b.d.	469 (73,4)	125 (19,6)	45 (7,0)
	BUD/FF MDI n = 314	65,2 (7,2)	224 (71,3)	26,1 (5,8)	7,3 (6,2)	101 (32,2)	102 (32,5)	66 (21,0)	3 (1,0)	b.d.	115 (36,6)	45,0 (10,0-192,0)	b.d.	50,0 (14,0)	b.d.	235 (74,8)	61 (19,4)	18 (5,7)
ETHOS	BUD/FF/G n=2121	64,6 (7,6)	1298 (61,2)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	865 (40,8)	47,9 (25,8)	b.d.	43,1 (10,4)	b.d.	2 (0,1)	932 (43,9)	1187 (56,0)
	BUD/FF n = 2131	64,6 (7,6)	1279 (60,0)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	864 (40,5)	47,1 (26,3)	b.d.	43,4 (10,4)	b.d.	2 (0,1)	912 (42,8)	1217 (57,1)
FULFIL	FLU/UMEC/VI n=911	64,2 (8,56)	678	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	400 (44)	39,5 (21,87)	1,349	45,5 (12,97)	b.d.	313 (34)	252 (28)	346 (38)
	BUD/FF n = 899	63,7 (8,71)	663	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	394 (44)	39,2 (22,15)	1,339	45,1 (13,64)	b.d.	317 (35)	253 (28)	329 (37)
TRINITY	BDP/FF/G B (N=1077)	63,4 (8,7)	829 (77%)	26,4 (5,1)	7,9 (5,6)	b.d.	802 (74)	125 (12)	113 (10)	560 (52)	517 (48)	b.d.	1,1 (0,3)	36,6 (8,3)	0,4 (0,1)	0	1071 (100)	
	BDP/FF+TIO (N=537)	62,6 (8,9)	397 (74%)	26,3 (5,3)	7,8 (5,4)	b.d.	378 (70)	74 (14)	67 (12)	271 (50)	266 (50)	b.d.	1,1 (0,3)	36,7 (8,3)	0,4 (0,1)	0	537 (100)	

BUD - budesonid; TIO - tiotropium; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; FLU - fluticason; BDP - dipropionian beklometazonu; G - glikopironium; FEV₁ - natężona pierwszosekundowa objętość wydechu (ang. *forced expiratory volume*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); DPI - inhalator suchego proszku (ang. *dry-powder inhaler*); MDI - inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (ang. *metered-dose inhaler*); b.d. - brak danych; ICS - ; LABA - długo działające leki antymuskarynowe (ang. *long-acting muscarinic antagonists*); LABA - długo działające beta-mimetyki (ang. *long-acting beta-agonist*); ICS - wziewne kortykosteroidy (ang. *inhaled corticosteroid*); POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc; FVC - wymuszona pojemność życiowa (ang. *forced vital capacity*); UMEC - umeklidynium; VI - vilanterol

*Po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela.

Prace włączone do opracowania

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

Tab. 51. Prace włączone do uzupełnionego przeglądu.

Kod badania	Publikacja
KRONOS	Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, Fabbri LM, Wang C, Ichinose M, Bourne E, Ballal S, Darken P, DeAngelis K, Aurivillius M, Dorinsky P, Reisman C. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. <i>Lancet Respir Med</i> . 2018 Oct;6(10):747-758. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30327-8. Epub 2018 Sep 16. Erratum in: <i>Lancet Respir Med</i> . 2018 Nov;6(11):e55. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30413-2. Erratum in: <i>Lancet Respir Med</i> . 2019 Feb;7(2):e9
KRONOS	Ferguson, G. T., et al. (2019). "12-hour lung function assessment of budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler (BGFMDI) delivered by co-suspension delivery technology in patients with COPD." <i>American journal of respiratory and critical care medicine</i> 199(9).
KRONOS	Kerwin, E. M., et al. (2019). "Bone mineral density and ocular safety after 52 weeks' treatment with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler (BGFMDI) using co-suspension delivery technology in COPD." <i>American journal of respiratory and critical care medicine</i> 199(9).
KRONOS	Marshall, J., et al. (2024). "Frequent Productive Cough in COPD Patients Without Exacerbation History Is Associated With Increased Risk of Exacerbations and a Treatment Benefit From Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol Fumarate: a Post Hoc Analysis of Kronos." <i>American journal of respiratory and critical care medicine</i> 209.
KRONOS	Martinez, F., et al. (2019). "BUDESONIDE/GLYCOPYRROLATE/FORMOTEROL FUMARATE METERED DOSE INHALER, FORMULATED USING CO-SUSPENSION DELIVERY TECHNOLOGY, IMPROVES LUNG FUNCTION AND EXACERBATION OUTCOMES IN PATIENTS WITH COPD WITHOUT A RECENT HISTORY OF EXACERBATIONS: SUBGROUP ANALYSIS OF KRONOS STUDY." <i>Chest</i> 156(4): A2276-A2277.
KRONOS	Martinez, F. J., et al. (2023). "Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol Fumarate Effects on Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Based on Airflow Limitation: a Post-hoc Analysis of the KRONOS Study." <i>American journal of respiratory and critical care medicine</i> 207(1).
KRONOS	Rabe, K. F., et al. (2019). "Analysis of exacerbation rates by time interval postrandomization in the KRONOS Phase III study of budesonide/glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate metered dose inhaler (BGFMDI)." <i>European respiratory journal</i> 54.
KRONOS	Rabe, K. F., et al. (2019). "Seasonal variation in COPD exacerbations: a post-hoc analysis from the KRONOS phase III study of budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler (BGFMDI)." <i>American journal of respiratory and critical care medicine</i> 199(9).
KRONOS	Singh, D., et al. (2023). "Step up to ICS/LAMA/LABA vs switch to LAMA/LABA in patients with COPD on ICS/LABA: post hoc analysis of KRONOS." <i>European respiratory journal</i> 62: PA4687.
KRONOS	Ichinose, M., et al. (2019). "Efficacy and Safety of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol Fumarate Metered Dose Inhaler Formulated Using Co-Suspension Delivery Technology in Japanese Patients with COPD: A Subgroup Analysis of the KRONOS Study." <i>Int J Chron Obstruct Pulmon Dis</i> 14: 2979-2991.
KRONOS	Ichinose, M., et al. (2019). "Long-Term Safety and Efficacy of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol Fumarate Metered Dose Inhaler Formulated Using Co-Suspension Delivery Technology in Japanese Patients with COPD." <i>Int J Chron Obstruct Pulmon Dis</i> 14: 2993-3002.
KRONOS	Kerwin, E. M., et al. (2019). "Bone and ocular safety of budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler in COPD: a 52-week randomized study." <i>Respir Res</i> 20(1): 167.
KRONOS	Muro, S., et al. (2024). "Benefits of budesonide/glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate on lung function and exacerbations of COPD: a post-hoc analysis of the KRONOS study by blood eosinophil level and exacerbation history." <i>Respir Res</i> 25(1): 297.
KRONOS	Muro, S., et al. (2021). "Efficacy of budesonide/glycopyrronium/formoterol metered dose inhaler in patients with COPD: post-hoc analysis from the KRONOS study excluding patients with airway reversibility and high eosinophil counts." <i>Respir Res</i> 22(1): 187.

Kod badania	Publikacja
KRONOS	Wang, C., et al. (2020). "Efficacy and Safety of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol Fumarate Metered Dose Inhaler in Chinese Patients with COPD: A Subgroup Analysis of KRONOS." <i>Adv Ther</i> 37(4): 1591-1607.

Prace wykluczone z opracowania

Tab. 52. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
ETHOS	Rabe, K. F., et al. (2020). "Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD." <i>New England journal of medicine</i> 383(1): 35-48.	Brak spełnienia kryteriów włączenia - populacja niezgodna z badaniem TRI-D
KRONOS + ETHOS	Muro, S., et al. (2024). "Triple Therapy with Budesonide/Glycopyrronium/Formoterol Fumarate Dihydrate versus Dual Therapies for Patients with COPD and Phenotypic Features of Asthma: A Pooled Post Hoc Analysis of KRONOS and ETHOS." <i>Int J Chron Obstruct Pulmon Dis</i> 19: 2729-2737.	Brak spełnienia kryteriów włączenia. Badanie uwzględnia wyniki z badania wykluczonego z analizy.
ETHOS	Bafadhel, M., et al. (2022). "A Post-Hoc Analysis of the Effect of Smoking Status on COPD Exacerbation Reductions with Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol Fumarate in Patients with COPD in the ETHOS Study." <i>American journal of respiratory and critical care medicine</i> 205(1).	Brak spełnienia kryteriów włączenia. Badanie post hoc do badania wykluczonego z analizy.
ETHOS	Ferguson, G., et al. (2020). "BENEFITS OF BUDESONIDE-CONTAINING THERAPIES ON REDUCING LUNG FUNCTION DECLINE IN PATIENTS WITH COPD IN THE ETHOS STUDY." <i>Chest</i> 158(4): A1656-A1659.	Brak spełnienia kryteriów włączenia. Analiza dodatkowa do badania wykluczonego z analizy.
ETHOS	Ferguson, G. T., et al. (2021). "Benefits of budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease in the ethos study." <i>American journal of respiratory and critical care medicine</i> 203(9).	Brak spełnienia kryteriów włączenia. Analiza dodatkowa do badania wykluczonego z analizy.
ETHOS	Ferguson, G. T., et al. (2021). "Rate of severe COPD exacerbations with Budesonide/glycopyrronium/formoterol fumarate Dihydrate metered dose inhaler (bgf mdi) Versus dual therapies: a post-hoc subgroup Analysis of the ethos trial." <i>Thorax</i> 76(SUPPL 1): A16.	Brak spełnienia kryteriów włączenia. Badanie post hoc do badania wykluczonego z analizy.
ETHOS	Ferguson, G. T., et al. (2020). "Cardiovascular safety of budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler formulated using co-suspension delivery technology in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a 24-hour holter monitoring sub-study of the ethos trial." <i>American journal of respiratory and critical care medicine</i> 201(1).	Brak spełnienia kryteriów włączenia. Analiza dodatkowa do badania wykluczonego z analizy.
ETHOS	Han, M. K., et al. (2021). "Safety and efficacy of budesonide-glycopyrrolate-formoterol fumarate for copd in black or african-american patients: a post-hoc subgroup analysis of the ethos study." <i>American journal of respiratory and critical care medicine</i> 203(9).	Brak spełnienia kryteriów włączenia. Badanie post hoc do badania wykluczonego z analizy.
ETHOS	Hurst, J., et al. (2022). "Rescue Medication Use Before, During, and After an Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: post-Hoc Analysis of the ETHOS Study." <i>American journal of respiratory and critical care medicine</i> 205(1).	Brak spełnienia kryteriów włączenia. Badanie post hoc do badania wykluczonego z analizy.
ETHOS	Singh, D., et al. (2022). "Evaluating multiple eosinophil measurements when stepping up to ICS/LAMA/LABA triple therapy in patients with COPD: a post-hoc analysis of ETHOS." <i>European respiratory journal</i> 60.	Brak spełnienia kryteriów włączenia. Badanie post hoc do badania wykluczonego z analizy.
ETHOS	Singh, D., et al. (2022). "Relationship Between On-Treatment Rescue Medication Use, Exacerbation Rates, and Health- Related Quality of Life in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: post-Hoc Analysis of the ETHOS Study." <i>American journal of respiratory and critical care medicine</i> 205(1).	Brak spełnienia kryteriów włączenia. Badanie post hoc do badania wykluczonego z analizy.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
ETHOS	Singh, D., et al. (2022). "Clinically important deterioration in patients with COPD: a post-hoc analysis of ETHOS." <i>European respiratory journal</i> 60.	Brak spełnienia kryteriów włączenia. Badanie post hoc do badania wykluczonego z analizy.
ETHOS	Singh, D., et al. (2024). "Effect of Triple Inhaled Therapy With Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol Fumarate on Cardiopulmonary Events in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a Post-hoc Analysis of ETHOS." <i>American journal of respiratory and critical care medicine</i> 209.	Brak spełnienia kryteriów włączenia. Badanie post hoc do badania wykluczonego z analizy.
ETHOS	Singh, D., et al. (2021). "Relationship between prior inhaled corticosteroid use and benefits of budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate on exacerbation risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the ethos study." <i>American journal of respiratory and critical care medicine</i> 203(9).	Brak spełnienia kryteriów włączenia. Analiza dodatkowa do badania wykluczonego z analizy.
ETHOS	Bafadhel, M., et al. (2022). "Benefits of Budesonide/Glycopyrronium/Formoterol Fumarate Dihydrate on COPD Exacerbations, Lung Function, Symptoms, and Quality of Life Across Blood Eosinophil Ranges: A Post-Hoc Analysis of Data from ETHOS." <i>Int J Chron Obstruct Pulmon Dis</i> 17: 3061-3073.	Brak spełnienia kryteriów włączenia. Badanie post hoc do badania wykluczonego z analizy.
ETHOS	Martinez, F. J., et al. (2021). "Reduced All-Cause Mortality in the ETHOS Trial of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Parallel-Group Study." <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 203(5): 553-564.	Brak spełnienia kryteriów włączenia. Analiza dodatkowa do badania wykluczonego z analizy.
ETHOS	Martinez, F. J., et al. (2021). "Benefits of budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate (BGF) on symptoms and quality of life in patients with COPD in the ETHOS trial." <i>Respir Med</i> 185: 106509.	Brak spełnienia kryteriów włączenia. Analiza dodatkowa do badania wykluczonego z analizy.
ETHOS	Rabe, K. F., et al. (2021). "Improvements in lung function with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler versus dual therapies in patients with COPD: a sub-study of the ETHOS trial." <i>Ther Adv Respir Dis</i> 15: 17534666211034329.	Brak spełnienia kryteriów włączenia. Analiza dodatkowa do badania wykluczonego z analizy.
ETHOS	Singh, D., et al. (2025). "Effect of Triple Therapy on Cardiovascular and Severe Cardiopulmonary Events in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Post Hoc Analysis of a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Clinical Trial (ETHOS)." <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 211(2): 205-214.	Brak spełnienia kryteriów włączenia. Badanie post hoc do badania wykluczonego z analizy.
ETHOS	Singh, D., et al. (2022). "Relationship between prior inhaled corticosteroid use and benefits of budesonide/glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate on exacerbations, symptoms, health-related quality of life, and lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Analyses from the ETHOS study." <i>Respir Med</i> 197: 106857.	Brak spełnienia kryteriów włączenia. Analiza dodatkowa do badania wykluczonego z analizy.
FULFIL	Lipson DA, Barnacle H, Birk R, Brealey N, Locantore N, Lomas DA, Ludwig-Sengpiel A, Mohindra R, Tabberer M, Zhu CQ, Pascoe SJ. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> . 2017 Aug 15;196(4):438-446. doi: 10.1164/rccm.201703-0449OC. PMID: 28375647.	Brak spełnienia kryteriów włączenia - populacja niezgodna z badaniem TRI-D
FULFIL	Panettieri RA Jr, Camargo CA Jr, Cheema T, El Bayadi SG, Fiel S, Vila TM, Jain RG, Midwinter D, Thomashow B, Ludwig-Sengpiel A, Lipson DA. Effect of Recent Exacerbation History on the Efficacy of Once-Daily Single-Inhaler Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol Triple Therapy in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the FULFIL Trial. <i>Int J Chron Obstruct Pulmon Dis</i> . 2022 Sep 1;17:2043-2052. doi: 10.2147/COPD.S367701. PMID: 36072608; PMCID: PMC9443998.	Brak spełnienia kryteriów włączenia. Badanie post hoc do badania wykluczonego z analizy.
FULFIL	Zheng J, Zhong N, Wang C, Huang Y, Chen P, Wang L, Hui F, Zhao L, Wang H, Luo L, Du X, Han Goh A, Lipson DA. The Efficacy and Safety of Once-daily Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol Versus Twice-daily Budesonide/Formoterol in a Subgroup of Patients from China with Symptomatic COPD at Risk of Exacerbations (FULFIL Trial). <i>COPD</i> . 2018 Jun-Aug; 15(4):334-340. doi: 10.1080/15412555.2018.1481022. Epub 2018 Sep 28. PMID: 30265816.	Brak spełnienia kryteriów włączenia. Badanie post hoc do badania wykluczonego z analizy.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
FULFIL	Tabberer M, Lomas DA, Birk R, Brealey N, Zhu CQ, Pascoe S, Locantore N, Lipson DA. Once-Daily Triple Therapy in Patients with COPD: Patient-Reported Symptoms and Quality of Life. <i>Adv Ther.</i> 2018 Jan;35(1):56-71. doi: 10.1007/s12325-017-0650-4. Epub 2018 Jan 8. PMID: 29313286; PMCID: PMC5778187.	Brak spełnienia kryteriów włączenia. Badanie post hoc do badania wykluczonego z analizy.
TRINITY	Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C, Cohuet G, Vezzoli S, Scuri M, Singh D. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. <i>Lancet.</i> 2017 May 13;389(10082):1919-1929.	Brak spełnienia kryteriów włączenia - populacja niezgodna z badaniem TRI-D

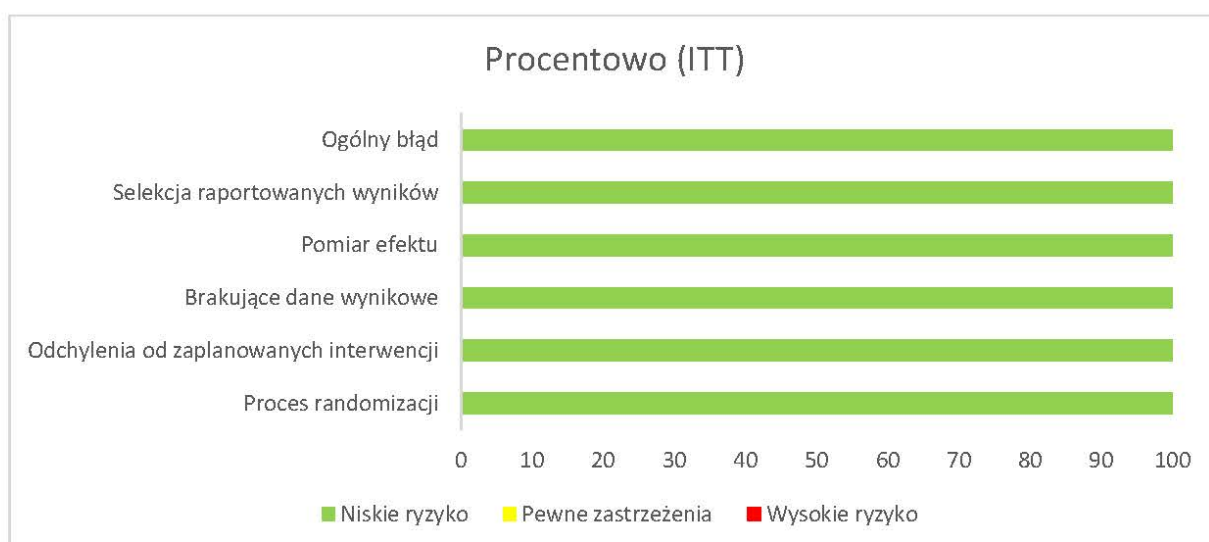
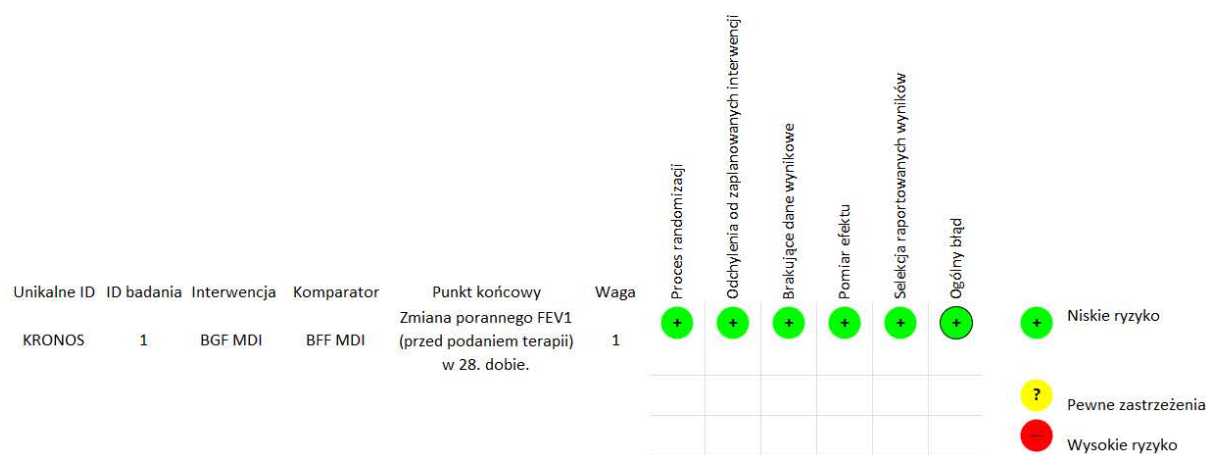
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 53. Kryteria włączenia i wykluczenia - badanie KRONOS.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia (wybrane)
KRONOS	• Wiek 40-80 lat; • chorzy z objawowym POChP o nasileniu łagodnym do bardzo ciężkiego ($CAT \geq 10$) pomimo leczenia ≥ 2 wziewnymi lekami podtrzymującymi przez ≥ 6 tygodni przed badaniem przesiewowym; • FEV1 25 <80% po podaniu leku rozszerzającego oskrzela; • obecni lub byli palacze z historią palenia papierosów wynoszącą ≥ 10 paczkolet; • brak konieczności wystąpienia zaostrzenia w ciągu ostatniego roku.	• Aktualne rozpoznanie astmy lub choroby układu oddechowego innej niż POChP, która w opinii badacza mogłaby mieć wpływ na wyniki; • ostre pogorszenie POChP wymagające leczenia doustnymi kortykosteroidami lub antybiotykami <6 tygodni przed badaniem przesiewowym, gdzie okres wymycia (ang. washout) przed wizytą 1. lub w trakcie badania przesiewowego wyniosłby < 4 tyg.; • hospitalizacja z powodu POChP w ciągu ≤ 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym, która uniemożliwiła wiarygodne oznaczenie FEV1 oraz przeprowadzenie spirometrii; • pacjenci wymagający użycia spacerera; • zmiana statusu palenia w ciągu ≤ 6 tygodni przed screeningiem; • konieczność długoterminowej terapii tlenem (> 15 godz./d).

Ocena ryzyka błędu systematycznego

Ocena ryzyka błędu systematycznego dla ocenianego punktu końcowego tj. zmiany porannego FEV1 prze podaniem leku, wskazuje na niskie ryzyko błędu systematycznego w badaniu KRONOS.



Podsumowanie metodyki badań

Tab. 54. Metodyka badań włączonych do uzupełnienia analiz w związku z pismem OT.423.O.3.2025.4.JSi.

Badanie	TRI-D	KRONOS
Metoda badania	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie ślepe, z aktywną kontrolą	Prospektywne, międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy 3 z randomizacją równoległą przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.
Typ badania	Krzyżowe	Równoległe
Lokalizacja ośrodków	48 ośrodków w sześciu krajach	215 ośrodków w 4 krajach
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	366/366/366	1902/1896/1896
Czas obserwacji	3 cykle po 28 dni z 14 dniami wypłukania pomiędzy cyklami	24 tygodnie.
Populacja	Pacjenci z POChP i wymuszoną objętością wydechową w ciągu 1 sekundy (FEV ₁) po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela, 30-80% wartości przewidywanej.	Pacjenci w wieku 40-80 lat, obecni lub byli palacze (z historią palenia wynoszącą ≥10 paczkolet), z ustaloną historią kliniczną POChP i objawami POChP, pomimo otrzymywania dwóch lub więcej wziewnych terapii podtrzymujących przez co najmniej 6 tygodni przed badaniem przesiewowym.
Porównywane interwencje	BDP/FF/G DPI i pMDI oraz BDP/FF pMDI	BDP/FF/G MDI: 320/18/9,6 µg 2x dziennie vs • BDP/FF MDI: 320/9,6 µg 2x dziennie; • BDP/FF DPI: 400/12 µg 2x dziennie; • GLI/FF MDI: 18/9,6 µg 2x dziennie.
Szczegółowy protokół leczenia	Tak	Tak
Metody statystyczne	Tak	Tak
Uzasadnienie liczebności próby	Tak	Tak
Udział sponsora	Chiesi Farmaceutici SpA	Pearl - członek grupy AstraZeneca.
Analiza ITT	Tak	Tak, zmodyfikowana
Hipoteza	Non-inferiority, superiority	Superiority

Wyniki

Analiza, wykazała brak różnic BDP/FF/G DPI a BUD/FF/G pMDI pomiędzy w zmianie porannego FEV₁ przed podanie terapii w 28 . dobie.

Interpretując wyniki należy pamiętać, o ograniczeniach analizy do których należy przede wszystkim brak wspólnego komparatora (w badaniu TRI-D stosowany był beklometazon, w badaniu KRONOS budesonid), fakt, że wyniki do analizy zostały odczytane z wykresu oraz samą metodykę badania TRI-D, która w sposób istotny różniła się od metodyki badania KRONOS. Badanie TRI-D było badaniem podwójnie skrzyżowanym z dwoma 2-tygodniowymi okresami wash-out. W naszej opinii wyniki tego badania nie powinny być przedmiotem analizy porównawczej z żadnym badaniem zidentyfikowanym w toku przeglądu piśmiennictwa. Warto dodać, że nie jest nam znana publikacja wtórna, która przedstawia takie porównanie. W naszej opinii jedynym wnioskiem jakie można postawić na podstawie badania TRI-D jest równoważność terapii BDP/FF/G w postaci DPI i pMDI.

Tab. 55. Zmiana porannego FEV₁ (przed podaniem terapii) w 28. dobie - badania TRI-D i KRONOS.

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
BDP/FF/G DPI vs BDP/FF pMDI								
TRI-D	351	46	129,0	353	-23	-129,4	69,00 (49,91; 88,09)	<0,001
BUD/FF/G pMDI vs BUD/FF pMDI								
KRONOS	639	160	90,3	314	91	40,7	69,00 (60,68; 77,32)	<0,001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); BDP - dipropionian beklometazonu; BUD - budesonid; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; G - glikopirynium; FEV₁ - natężona pierwszosekundowa objętość wydechowa (ang. *forced expiratory volume*); MD - średnia różnica; DPI - inhalator suchego proszku (ang. *dry-powder inhaler*); pMDI - inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (ang. *pressurized metered-dose inhaler*);

Tab. 56. Zmiana porannego FEV₁ (przed podaniem terapii) w 28. dobie - wyniki dla porównania BDP/FF/G DPI vs BUD/FF/G pMDI.

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	MD (95% CI)	
			Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie
Zmiana porannego FEV ₁ (przed podaniem terapii) w 28. dobie	BDP/FF/G DPI vs BDP/FF pMDI	TRI-D	69,00 (49,91; 88,09)	0,00 (-20,82; 20,82)
	BUD/FF/G pMDI vs BUD/FF pMDI	KRONOS	69,00 (60,68; 77,32)	

BDP - dipropionian beklometazonu; BUD - budesonid; FF - dwuwodny fumaran formoterolu; G - glikopirynium; FEV₁ - natężona pierwszosekundowa objętość wydechowa (ang. *forced expiratory volume*); MD - średnia różnica; DPI - inhalator suchego proszku (ang. *dry-powder inhaler*); pMDI - inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (ang. *pressurized metered-dose inhaler*);

Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) –diagram PRISMA [PRISMA 2020].....	14
Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA [PRISMA 2020].....	16
Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [PRISMA 2020].....	17
Rys. 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane.	20
Rys. 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane.	52
Rys. 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo.	52
Rys. 7. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) –diagram PRISMA [PRISMA 2020].	66
Rys. 8. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) – diagram PRISMA [PRISMA 2020].	67
Rys. 9. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) – diagram PRISMA [PRISMA 2020].	68

Spis tabel

Tab. 1. Podsumowanie wyników.	6
Tab. 2. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	8
Tab. 3. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.	10
Tab. 4. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.	11
Tab. 5. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.	11
Tab. 6. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy.	18
Tab. 7. Zmiana FEV ₁ AUC _{0-12h}	22
Tab. 8. Zmiana FEV ₁ przed podaniem kolejnej dawki w 28. dobie.	23
Tab. 9. Zmiana porannego FEV ₁ (przed podaniem terapii) w 28. Dobie.	23
Tab. 10. Zmiana FEV ₁ AUC _{0-4h} w 28. dobie.	24
Tab. 11. Zmiana FEV ₁ AUC _{0-12h} w 1. dobie.	24
Tab. 12. Zmiana szczytowego FEV ₁ w 28. dobie.	24
Tab. 13. Zmiana szczytowego FEV ₁ w 1. dobie.	25
Tab. 14. Zmiana wyniku kwestionariusza SGRQ w 28. dobie.	25
Tab. 15. Odsetek dni bez użycia leków ratunkowych.	26
Tab. 16. Średnie zużycie leków ratunkowych.	26
Tab. 17. Odsetek pacjentów z odpowiedzią FEV ₁ w 28. dobie.	26
Tab. 18. Zdarzenia niepożądane.	27
Tab. 19. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 13.09.2024) [adrreports.eu].	29
Tab. 20. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 13.09.2024) [vigiaccess.org].	30
Tab. 21. Ocena siły dowodów w skali GRADE.	34
Tab. 22. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, wtórnych oraz praktycznych w bazie Medline (PubMed), 13.09.2024.	37
Tab. 23. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, wtórnych oraz praktycznych w bazie Cochrane Library, 13.09.2024.	37
Tab. 24. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, wtórnych oraz praktycznych w bazie Embase, 13.09.2024.	38
Tab. 25. Prace włączone do przeglądu - badania pierwotne.	39
Tab. 26. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.	40
Tab. 27. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.	41

Tab. 28. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.	41
Tab. 29. Kryteria włączenia i wykluczenia.	42
Tab. 30. Wyjściowe dane demograficzne.....	47
Tab. 31. Przyczyny nieukończenia badania.....	48
Tab. 32. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.	49
Tab. 33. Metodyka badań.	51
Tab. 34. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.	53
Tab. 35. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.	53
Tab. 36. Wyniki z zakresu skuteczności.....	56
Tab. 37. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym dla porównania pośredniego z BUD/FOR/G.	57
Tab. 38. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym dla porównania pośredniego z BDP/FOR + G.	58
Tab. 39 Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym dla porównania pośredniego z FF/UMEC/VI.....	59
Tab. 40 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla porównania pośredniego z BUD/FOR/G w bazie Medline (PubMed), 02.04.2025.	60
Tab. 41 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla porównania pośredniego z BUD/FOR/G w bazie Cochrane Library, 02.04.2025.....	60
Tab. 42. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla porównania pośredniego z BUD/FOR/G w bazie Embase, 01.04.2025.	61
Tab. 43. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla porównania pośredniego z FF/UMEC/VI w bazie Medline (PubMed), 02.04.2025.	61
Tab. 44. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla porównania pośredniego z FF/UMEC/VI w bazie Cochrane, 02.04.2025.....	62
Tab. 45. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla porównania pośredniego z FF/UMEC/VI w bazie Embase, 02.04.2025.	63
Tab. 46. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla porównania pośredniego z BDP/FOR + G w bazie Medline (PubMed), 26.03.2025.	63
Tab. 47. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla porównania pośredniego z BDP/FOR + G w bazie Cochrane Library, 26.03.2025.....	64
Tab. 48. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla porównania pośredniego z BDP/FOR + G w bazie Embase, 26.03.2025.	65
Tab. 49. Prace włączone do uzupełnionego przeglądu.....	71
Tab. 50. Prace włączone do uzupełnionego przeglądu.....	72
Tab. 51. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.....	74
Tab. 52. Kryteria włączenia i wykluczenia - badanie KRONOS.	77
Tab. 53. Metodyka badań włączonych do uzupełnienia analiz w związku z pismem OT.423.0.3.2025.4.JSi.....	79

Tab. 54. Zmiana porannego FEV ₁ (przed podaniem terapii) w 28. dobie - badania TRI-D i KRONOS.	80
Tab. 55. Zmiana porannego FEV ₁ (przed podaniem terapii) w 28. dobie - wyniki dla porównania BDP/FF/G DPI vs BUD/FF/G pMDI.....	80

Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016. Warszawa, sierpień 2016.
<http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/> [Dostęp: 13.09.2024].
- APD Trimbow** Analiza problemu decyzyjnego Trimbow. Warszawa, 2024.
- PRISMA 2020** PRISMA 2020. <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram> [Dostęp: 13.09.2024]
- TRI-D** Beeh KM, Kuna P, Corradi M, Viaud I, Guasconi A, Georges G. Comparison of Dry-Powder Inhaler and Pressurized Metered-Dose Inhaler Formulations of Extrafine Beclomethasone Dipropionate/Formoterol Fumarate/Glycopyrronium in Patients with COPD: The TRI-D Randomized Controlled Trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021 Jan 14;16:79-89.