



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie  
urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego  
**Bretaris Genuair (bromek aklidyny)**



Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-34/2013

Data ukończenia: 21 marca 2014 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Almirall Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Almirall Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Almirall Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

**Wykaz skrótów**

<b>AE</b>	– Analiza Ekonomiczna wnioskodawcy
<b>Agencja / AOTM</b>	– Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>AKL</b>	– Analiza Kliniczna wnioskodawcy
<b>ATS</b>	– <i>American Thoracic Society</i>
<b>AUC</b>	– pole pod krzywą
<b>AWA</b>	– Analiza Weryfikacyjna Agencji
<b>AWMSG</b>	– <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
<b>BIA</b>	– Analiza Wpływu na Budżet wnioskodawcy
<b>BMI</b>	– (ang. <i>Body Mass Index</i> ) wskaźnik wagowo-wzrostowy BMI
<b>BTS</b>	– <i>British Thoracic Society</i>
<b>CAT</b>	– test oceny przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (CAT, COPD Assessment Test)
<b>CCV</b>	– (ang. <i>cardiovascular adverse events</i> ) sercowo-naczyniowe działania niepożądane
<b>ChPL</b>	– Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	– (ang. <i>confidence interval</i> ) przedział ufności
<b>CMA</b>	– analiza minimalizacji kosztów wnioskodawcy
<b>CrI</b>	– (ang. <i>credible interval</i> ) odpowiedni przedział ufności w analizie Bayesowskiej
<b>DDD</b>	– (ang. <i>Defined Daily Dose</i> ) zdefiniowana dawka dzienna
<b>FEV1</b>	– (ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i> ) - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa
<b>FOR</b>	– formoterol
<b>FVC</b>	– (ang. <i>Forced Vital Capacity</i> ) Natężona pojemność życiowa
<b>FVC</b>	– (ang. <i>forced vital capacity</i> ) pojemność życiowa mierzona w czasie największego wydechu
<b>GKS</b>	– glikokortykosteroidy
<b>GOLD</b>	– <i>The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
<b>GUS</b>	– Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	– <i>Haute Autorité de Santé</i>
<b>ICSI</b>	– Institute for Clinical Systems Improvement
<b>IQWiG</b>	– <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
<b>ITT</b>	– (ang. <i>intention-to-treat</i> ) analiza zgodna z intencją leczenia
<b>Komparator</b>	– interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LABA</b>	– (ang. <i>long acting <math>\beta</math>2-agonists</i> ) długo działający agonści receptorów $\beta$ -adrenergicznych
<b>LAMA</b>	– (ang. <i>long acting muscarinic antagonists</i> ) - długo działające leki przeciwcholinergiczne
<b>Lek</b>	– produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
<b>mMRC</b>	– zmodyfikowana skala duszności według British Medical Research Council
<b>NFZ</b>	– Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>PDE-4</b>	– inhibitory fosfodiesterazy 4
<b>PEF</b>	– (ang. <i>peak expiratory flow</i> ) szczytowy przepływ wydechowy
<b>PLC</b>	– placebo
<b>POChP</b>	– przewlekła obturacyjna choroba płuc
<b>PPS</b>	– the per protocol set
<b>PSUR</b>	– (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> ) okresowy rejestr działań niepożądanych
<b>PTChP</b>	– Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
<b>RCT</b>	– (ang. <i>Randomized Clinical Trials</i> ) randomizowane badania kliniczne
<b>RK</b>	– Rada Konsultacyjna
<b>Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań</b>	– Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia

---

	żywnościowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)
RP	– Rada Przejrzystości
SABA	– (ang. <i>short acting <math>\beta</math>2-agonists</i> ) krótko działające beta2-mimetyki
SAMA	– (ang. <i>short-acting muscarinic antagonist</i> ) krótko działający antagoniści receptora muskarynowego
SDDPI	– (ang. <i>single-dose dry powder inhaler</i> ) jednodawkowy inhalator suchego proszku
SGRQ	– The ST. George's Respiratory Questionnaire
SMC	– <i>Scottish Medicines Consortium</i>
SSRI	– selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny
TDI	– (ang. <i>Transition Dyspnea Index</i> ) wskaźnik nasilenia duszności TDI
Technologia	– technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<i>trough</i> FEV <sub>1</sub>	– wartość FEV <sub>1</sub> mierzona przy najniższym stężeniu leku
Ustawa o refundacji	– Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	– Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)
wGKS	– wziewne glikokortykosteroidy
WHO	– (ang. <i>World Health Organization</i> ) Światowa Organizacja Zdrowia
ZN	– zdarzenia niepożądane

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>9</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	10
2.4. Problem zdrowotny.....	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	15
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	15
2.5.2. Status rejestracyjny .....	15
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	16
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>17</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	17
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	17
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	27
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	27
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	29
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	29
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	29
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	29
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	31
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	36
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	37
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	39
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	42
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa.....	51
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>51</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	51
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	52
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	55
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	56
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	57
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	57
.....	59
.....	59
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	61
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>62</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	62
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	65
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	66

---

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	66
5.3.2. Obliczenia własne agencji .....	71
<b>6. Wyniki oceny technologicznej .....</b>	<b>71</b>
<b>7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>72</b>
<b>8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>74</b>
8.1. Rekomendacje kliniczne .....	74
8.2. Rekomendacje refundacyjne.....	75
8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	76
<b>9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>77</b>
<b>10. Opinie ekspertów.....</b>	<b>79</b>
<b>11. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>85</b>
<b>12. Źródła.....</b>	<b>92</b>
<b>13. Załączniki .....</b>	<b>96</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

**Bretaris Genuair 400 µg:** MZ-PLR-460-20124-2/KWA/13, 23.12.2013 r.

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

**Bretaris Genuair 400 µg**, proszek do inhalacji, 1 inhalator z 60 dawkami leczniczymi; kod EAN: 5909991001575,

we wskazaniach:

- [redacted]

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
  - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
  - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

[redacted]

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

• [redacted]

[redacted]

[redacted]  [redacted]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna (analiza minimalizacji kosztów)
- analiza wpływu na system ochrony zdrowia
- [redacted]
- inne: analiza problemu decyzyjnego

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną*

*Wnioskodawca:*

Almirall Sp. z o.o.  
ul. Pileckiego 63  
02-781 Warszawa  
Polska

*Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:*

Almirall, S.A.  
Ronda General Mitre, 151  
ES-08022 Barcelona  
Hiszpania

---



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Pismem z dnia 23.12.2013 r., znak MZ-PLR-460-20124-2/KWA/13, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

**Bretaris Genuair 400 µg**, proszek do inhalacji, 1 inhalator z 60 dawkami leczniczymi; kod EAN: 5909991001575,

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, pismem z dnia 22.02.2014 r., znak AOTM-OT-4350-34(12)/KC/2013, Agencja poinformowała o tym fakcie Ministra Zdrowia. Pismem z dnia 29.01.2014 r., znak MZ-PLR-460-20124-3/KWA/14 Ministerstwo Zdrowia wezwało wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Następnie zgodnie z pismem z dnia 19.02.2014 r., znak MZ-PLR-460-20124/KWA/14 Ministerstwo Zdrowia przekazało do wiadomości AOTM postanowienie o zawieszeniu postępowania. Natomiast w dniu 07.03.2014 r. Agencja, pismem znak: MZ-PLR-460-20124-5/KWA/14 z dnia 06.03.2014 r., otrzymała decyzję MZ o podjęciu zawieszono postępowania. W tym dniu MZ przekazało również, pismem znak MZ-PLR-460-20124-6/KWA/14 (z dnia 06.03.2014 r.), uzupełnienia względem uwag do analiz załączonych do wniosków. Ostatecznie zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy HTA i uzupełnienie:

- Analiza problemu decyzyjnego: Bromek akolidyny (Bretaris Genuair®) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc;
- Analiza kliniczna: Bromek akolidyny (Bretaris Genuair®) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc;
- Analiza minimalizacji kosztów: Bromek akolidyny (Bretaris Genuair®) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc;
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia: Bromek akolidyny (Bretaris Genuair®) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc;
- Analiza racjonalizacyjna: Bromek akolidyny (Bretaris Genuair®) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc;

W ramach przesłanych uzupełnień wnioskodawca wraz z wersjami papierowymi analizy minimalizacji kosztów, analizy wpływu na system ochrony zdrowia oraz analizy racjonalizacyjnej przedłożył zaktualizowane wersje arkuszy kalkulacyjnych MS Excel (arkusz kalkulacyjny dla analizy racjonalizacyjnej został złożony po raz pierwszy).

## 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Oceniany produkt leczniczy Bretaris Genuair jest po raz pierwszy przedmiotem oceny Agencji Oceny Technologii Medycznych.

## 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 1. Stanowiska RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM dotyczące technologii alternatywnych

Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
<b>Indakaterolu maleinian</b>	
<b>Stanowisko RP nr 1/2014 z dnia 7 stycznia 2014 r.</b>	<p>RP uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego <b>Onbrez Breezhaler</b> (150 mcg indakaterolu maleinianu) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p> <p><u>Polskie oraz międzynarodowe wytyczne zalecają stosowanie indakaterolu w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z POChP. Wytyczne wskazują, że indakaterol jest podawany 1x/dz. <math>\beta</math>2-agonistą z czasem działania utrzymującym się powyżej 24 godz. Ponadto zawierają one stwierdzenie, że efekt rozszerzenia oskrzeli utrzymuje się znacząco dłużej u chorych przyjmujących indakaterol względem formoterolu, czy salmeterolu oraz jest podobny do tego uzyskiwanego przy podaniu tiotropium.</u> Wykazano istotny wpływ indakaterolu na nasilenie duszności, status zdrowotny oraz wskaźnik zaostrzeń choroby.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa indakaterolu jest podobny do placebo. Opinie klinicystów mówią o dobrej tolerancji leku przez pacjentów.</u></p>
<b>Stanowisko RP nr 2/2014 z dnia 7 stycznia 2014 r.</b>	<p>RP uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego <b>Onbrez Breezhaler</b> (300 mcg indakaterolu maleinianu) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p> <p><u>Polskie oraz międzynarodowe wytyczne zalecają stosowanie indakaterolu w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z POChP. Wytyczne wskazują, że indakaterol jest podawany 1x/dz <math>\beta</math>2-agonistą z czasem działania utrzymującym się powyżej 24 godz. Ponadto zawierają one stwierdzenie, że efekt rozszerzenia oskrzeli utrzymuje się znacząco dłużej u chorych przyjmujących indakaterol względem formoterolu, czy salmeterolu oraz jest podobny do tego uzyskiwanego przy podaniu tiotropium.</u> Wykazano istotny wpływ indakaterolu na nasilenie duszności, status zdrowotny oraz wskaźnik zaostrzeń choroby.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa indakaterolu jest podobny do placebo. Opinie klinicystów mówią o dobrej tolerancji leku przez pacjentów.</u></p>
<b>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 1/2014 z dnia 7 stycznia 2014 r.</b>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Onbrez Breezhaler</b>, 150mcg oraz 300mcg indakaterolu maleinianu, w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Prezes AOTM przychylił się do stanowiska RP, wskazuje, iż <u>Polskie oraz międzynarodowe wytyczne GOLD 2013 zalecają stosowanie indakaterolu w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z POChP. Jest on podawany 1x/dz. <math>\beta</math>2-agonistą z czasem działania utrzymującym się powyżej 24 godz. Wytyczne wskazują, że efekt rozszerzenia oskrzeli utrzymuje się znacząco dłużej u chorych przyjmujących indakaterol względem formoterolu, czy salmeterolu oraz jest podobny do tego uzyskiwanego przy podaniu tiotropium.</u> Wykazano istotny wpływ indakaterolu na nasilenie duszności, status zdrowotny oraz wskaźnik zaostrzeń choroby.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa indakaterolu jest podobny do placebo, jednakże w badaniach klinicznych obserwowano istotnie większą częstość występowania kaszlu po inhalacji indakaterolu względem placebo (odsetek chorych: 24% vs 7%). Opinie klinicystów mówią o dobrej tolerancji leku przez pacjentów.</u></p>
<b>Stanowisko RK nr 75/23/2010 z dnia 8 listopada 2010r.</b>	<p>RK uznaje za <b>niezasadne zakwalifikowanie, jako świadczenia gwarantowanego, leku Onbrez Breezhaler</b> (indacaterol maleate):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów POChP;</li> <li>- w leczeniu ciężkiej postaci POChP udokumentowanej badaniami spirometrycznymi z wartością wskaźnika FEV1&lt;50% oraz ujemną próbą rozkurczową.</li> </ul> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p> <p>W opinii Rady:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>indakaterol jest obiecującym nowym lekiem, który nie został jeszcze w wystarczający sposób przebadany (gł. pod kątem profilu bezpieczeństwa);</u></li> <li>- brak wyraźnej przewagi skuteczności indakaterolu nad komparatorami;</li> <li>- szeroki dostęp pacjentów do leków stosowanych w POChP</li> </ul>
<b>Glikopironium</b>	

Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
<p><b>Stanowisko RP nr 242/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.</b></p>	<p>RP uważa za <b>niezasadne objęcie refundacją leku Seebri Breezhaler</b> (glycopyrronium bromide), we wskazananiu: w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), <u>z uwagi na brak większych korzyści klinicznych w porównaniu z tiotropium oraz większe koszty dla pacjenta.</u></p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p> <p>Wyniki badań wykazują podobną skuteczność glikopironiowego bromku oraz tiotropium, jak również ich zbliżone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. <u>Brak ewidentnej przewagi glikopironium nad tiotropium powoduje, że jego koszty zarówno dla płatnika jak i pacjenta powinny być takie same lub niższe od dotychczas dostępnego leku – tiotropium.</u></p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 163/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje objęcia refundacją leku Seebri Breezhaler</b> (glycopyrronium bromide) we wnioskowanym wskazananiu.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p> <p><u>Dostępne dowody naukowe wskazują na brak znamienych korzyści klinicznych w porównaniu ze standardowo stosowanym tiotropium. Koszty stosowania produktu są natomiast dla pacjenta znacznie większe.</u></p>
<b>Tiotropium</b>	
<p><b>Stanowisko RK nr 67/20/2010 z dnia 20 września 2010 r.</b></p>	<p>RK uznała za <b>niezasadne usunięcie</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia <b>Spiriva</b>, <b>ani zmianę</b> w zakresie poziomu lub sposobu, czy warunków jego realizacji.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p> <p>Zdaniem Rady, obecny sposób finansowania produktu leczniczego Spiriva zapewnia dostęp do leczenia pacjentom najbardziej potrzebującym jednocześnie ograniczając obciążenia dla budżetu płatnika publicznego. Rada uważa, że przedstawione dane nie uzasadniają potrzeby zmiany dotychczasowego sposobu finansowania produktu leczniczego Spiriva ze środków publicznych.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 33/2010 z dnia 20 września 2010 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych, ani zmiany poziomu lub sposobu finansowania, ani warunków realizacji świadczenia opieki zdrowotnej Spiriva (tiotropium) we wskazananiu: ciężka postać przewlekłej obturacyjnej choroby płuc z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1&lt;50% oraz ujemną próbą rozkurczową, oraz w pozostałych wskazaniach rejestracyjnych.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Wnioskowana zleceniem zmiana sposobu finansowania oraz wynikające z niej zwiększenie zużycia leku skutkują wzrostem wydatków budżetowych płatnika publicznego o ok. 7,53 mln złotych w pierwszym roku oraz ok. 12,13 mln i ok. 17 mln złotych w latach kolejnych oraz zmniejszenie współpłacenia pacjenta o ok. 3,09 mln, 2,98 mln i 2,87 mln złotych w kolejnych latach.</p> <p><u>Przewidywany wzrost wydatków płatnika publicznego związany z wprowadzeniem wnioskowanej zmiany finansowania tiotropium w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc skutkuje brakiem rekomendacji Prezesa Agencji odnośnie proponowanych rozwiązań.</u></p>
<b>Indakaterol</b>	
<p><b>Stanowisko RK nr 75/23/2010 z dnia 8 listopada 2010 r.</b></p>	<p>RK uznaje za <b>niezasadne zakwalifikowanie</b>, jako świadczenia gwarantowanego, leku <b>Onbrez Breezhaler</b> (indacaterol maleate): w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP); w leczeniu ciężkiej postaci POChP udokumentowanej badaniami spirometrycznymi z wartością wskaźnika FEV1&lt;50% oraz ujemną próbą rozkurczową.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p> <p>Rada uznała, że indakaterol jest lekiem nowym, obiecującym, ale jeszcze niewystarczająco przebadanym, zwłaszcza pod kątem bezpieczeństwa stosowania. Biorąc pod uwagę brak wyraźnej przewagi skuteczności indakaterolu nad komparatorami oraz fakt szerokiego dostępu pacjentów do leków stosowanych w POChP, Rada nie uznała za zasadne zakwalifikowanie preparatu Onbrez Breezhaler jako świadczenia gwarantowanego.</p>
<p><b>Stanowisko RP nr 11/2012 z dnia 12 marca 2012 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za <b>niezasadne zakwalifikowanie</b> leku Hirobriz Breezhaler, indakaterolu maleinian, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, 150 i 300 µg, opakowania 30 kapsułek + inhalator, we wskazananiu: „ciężka postać przewlekłej obturacyjnej choroby płuc udokumentowana badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1&lt;50% oraz ujemną próbą rozkurczową” jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p> <p>Aktualne rekomendacje GOLD 2011 nie preferują żadnego pojedynczego sposobu leczenia u chorych na ciężką postać POChP, bowiem wykazują one podobną skuteczność kliniczną. Brak badań dokumentujących wpływ indakaterolu na zmniejszenie liczby zaostrzeń POChP i śmiertelności w tej grupie pacjentów w porównaniu z obecnymi komparatorami. Nie ma również uzasadnienia do ograniczenia wskazań leczenia indakaterolem do ciężkiej i bardzo ciężkiej postaci POChP, gdyż podobną skuteczność wykazuje w postaci umiarkowanej. Brak również długofalowych badań jednoznacznie wskazujących na akceptowalne bezpieczeństwo przyjmowania indakaterolu łącznie z wziwymi glikosterydami, zgodnie z rekomendacjami GOLD 2011. Objawy niepożądane po stosowaniu indakaterolu są porównywalne do komparatorów a niektóre, w tym kaszel, statystycznie częstsze. Na odnotowanie zasługuje fakt, iż brak danych dotyczących bezpieczeństwa pochodzących z randomizowanych badań klinicznych stosowania indakaterolu dla okresu obserwacji dłuższego niż 52 tyg. Pomimo wczesnej /po 12 tyg./opisywanej przewagi nad innymi preparatami z grupy LABA w zakresie poprawy wskaźników czynnościowych płuc, po 26 tyg. nie odnotowano różnic znamienych statystycznie przy ocenie jakości życia wg kwestionariusza SGRQ czy do redukcji duszności ocenianej wg skali TDI.</p>

Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
<b>Flutikazon</b>	
<p><b>Stanowisko RK nr 83/2011 z dnia 26 września 2011 r.</b></p>	<p>RK uważa za <b>niezasadne usunięcie</b> świadczenia gwarantowanego Fluticasonum (Flixotide, Flixotide Dysk) w postaci aerozolu wziewnego, proszku do inhalacji, zawiesiny do inhalacji z nebulizatorem) we wskazaniach: astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, z wykazu świadczeń gwarantowanych.</p> <p>RK uważa za niezasadne utworzenie wspólnych grup limitowych dla wszystkich wziewnych steroidowych leków przeciwastmatycznych, natomiast uważa za zasadne utworzenie oddzielnych podgrup dla poszczególnych leków</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p> <p>Flutykazon w zakresie skuteczności klinicznej jest porównywalny z innymi refundowanymi w Polsce glikokortykosteroidami wziewnymi i pomimo gorszego profilu bezpieczeństwa (szczególnie w porównaniu z cyklozonidem w terapii pacjentów z astmą oskrzelową podczas stosowania w dużych dawkach), zajmuje istotną pozycję w długotrwałej terapii astmy. Chorzy długotrwale przyjmujący kortykosteroidy wziewne dostosowują się do określonego typu urządzenia dozującego lek. Różne systemy inhalacyjne aplikujące steroidy wziewne charakteryzuje różny potencjał wywoływania miejscowych działań niepożądanych, co przekłada się na tolerancję i skuteczność terapii. Technika inhalacji dla każdego inhalatora jest inna, złe stosowanie prowadzi do spadku depozycji płucnej nawet do zera. Stąd ważne jest dostosowanie typu inhalatora do umiejętności i preferencji pacjenta. Usunięcie flutykazonu z wykazu leków refundowanych, wydawanych po wniesieniu opłaty ryczałtowej niesłoby ryzyko związane z koniecznością przestawienia pacjenta na wziewny kortykosteroid podawany w inny sposób, co może prowadzić do utraty kontroli astmy lub POChP w grupie osób leczonych flutykazonem, a w konsekwencji do zaostrzeń i hospitalizacji.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 68/2011 z dnia 26 września 2011 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia</b> świadczenia gwarantowanego Fluticasonum (Flixotide, Flixotide Dysk) w postaci aerozolu wziewnego, proszku do inhalacji, zawiesiny do inhalacji z nebulizatorem we wskazaniach: astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, z wykazu świadczeń gwarantowanych.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Konsultacyjnej, iż nie jest zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego Fluticasonum (Flixotide, Flixotide Dysk) w postaci aerozolu wziewnego, proszku do inhalacji, zawiesiny do inhalacji z nebulizatorem we wskazaniach: astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, z wykazu świadczeń gwarantowanych.</p>
<b>Roflumilast</b>	
<p><b>Stanowisko RK nr 88/27/2010 z dnia 20 grudnia 2010 r.</b></p>	<p>RK uznaje za <b>niezasadne zakwalifikowanie</b> jako świadczenia gwarantowanego leku Daxas (roflumilast) u osób dorosłych w leczeniu podtrzymującym ciężkiej (FEV1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela poniżej 50% wartości należnej), przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) z towarzyszącym przewlekłym zapaleniem oskrzeli, z częstymi zaostrzeniami w wywiadzie, jako uzupełnienie leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p> <p>Roflumilast jest lekiem z nowej grupy stosowanej w POChP, zmniejszającym ryzyko wystąpienia zaostrzeń choroby, ale bez wpływu na śmiertelność i jakość życia pacjentów. Brak jest długofalowych badań, jednoznacznie wskazujących na akceptowalne bezpieczeństwo stosowania tego leku. Finansowanie roflumilastu wiązałoby się z istotnym wzrostem wydatków państwa publicznego, co nie znajduje uzasadnienia w efektywności klinicznej i bezpieczeństwie, wobec czego Rada nie uważa za zasadne finansowanie tego leku ze środków publicznych.</p>

## 2.4. Problem zdrowotny

Problem zdrowotny opracowano w oparciu o wytyczne PTChP 2012 oraz książkę Interna Szczeklika, stan wiedzy na 2012 r.

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

**Klasyfikacja ICD-10: J44 Inna przewlekła zaporowa choroba płuc.** (ICD-10 Version: 2010)

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest powszechnie występującą, przewlekłą chorobą poddającą się profilaktyce i leczeniu. Cechuje się utrwalonym ograniczeniem przepływu powietrza w drogach oddechowych, które zazwyczaj postępuje i jest związane z nadmierną reakcją zapalną w oskrzelach i płucach w odpowiedzi na szkodliwe działanie gazów i pyłów. Zaostrzenia i obecność chorób współistniejących wpływają na przebieg POChP u poszczególnych chorych.

### Epidemiologia

Oceny epidemiologiczne częstości występowania POChP różnią się w zależności od użytych metod badania, dolnej granicy wieku badanej populacji i jej reprezentatywności. W ostatnim dziesięcioleciu przeważały badania, w których dla potwierdzenia choroby stosowano spirometrię, a za dolną granicę wieku badanych przyjmowano 40 lat. Częstość występowania POChP u badanych powyżej 40. roku życia, potwierdzona badaniem spirometrycznym, wynosi 8,9%.

Według danych Zakładu Epidemiologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w 2009 roku choroby oznaczone symbolami J40–J44 były przyczyną zgonów u 8024 mieszkańców Polski. Wskaźnik zgonów wynosił 21/100 000 ludności i w ciągu ostatnich 30 lat powoli zwiększał się. W 1980 roku wynosił on 18,8/100 000 ludności.

W badaniach epidemiologicznych nad częstością występowania POChP stwierdzono, że choroba była już wcześniej rozpoznana u mniej niż 20% chorych. Byli to w większości chorzy z ciężką i bardzo ciężką postacią choroby według poprzedniej klasyfikacji GOLD. Szacuje się, że w Polsce około 80% chorych na POChP znajduje się w łagodnym lub umiarkowanym stadium choroby i rzadko jest ona rozpoznana.

Podaje się również, iż w Polsce POChP w kategorii spirometrycznej  $\geq 2$  wg GOLD stwierdza się u ok. 10% populacji > 40 r.ż. (częściej u mężczyzn niż u kobiet). Zgodnie z oszacowaniem WHO POChP zajmuje 5. pozycję wśród najczęstszych przyczyn zgonów na świecie. Natomiast w Polsce co roku na POChP umiera ok. 17 000 osób. Ponadto prognozuje się, że w najbliższych latach może nastąpić wzrost chorobowości i umieralności spowodowanej POChP.

### **Etiologia i patogeneza**

Czynnikami ryzyka są m.in. palenie tytoniu (ok. 80% przypadków POChP), zanieczyszczenie powietrza atmosferycznego w miejscu pracy lub zamieszkania, infekcje układu oddechowego we wczesnym dzieciństwie, nawracające infekcje oskrzelowo-płucne, palenie bierne, nadreaktywność oskrzeli/astma, uwarunkowania genetyczne.

Wymienione czynniki etiologiczne prowadzą do przewlekłego zapalenia w oskrzelach, w mięszu płuc oraz w naczyniach płucnych. Przewlekły proces zapalny i wynikająca zeń przewaga proteinaz nad antyproteinazami oraz stres oksydacyjny są przyczyną niszczenia mięszu płuc i nieodwracalnych zmian w obrębie drobnych dróg oddechowych. Zniszczenie mięszu płucnego, które zmniejsza sprężystość płuc oraz zmiany strukturalne w obrębie drobnych dróg oddechowych prowadzące do ich zwężenia są głównymi przyczynami ograniczenia przepływu powietrza przez oskrzela w czasie wydechu. Na trwałe zmiany strukturalne w obrębie obwodowych dróg oddechowych nakładają się elementy odwracalne, jakimi są obrzęk, hipersekrecja śluzu i skurcz mięśni gładkich, które także powodują zwiększenie oporu oskrzelowego i utrudnienie przepływu powietrza.

### **Zaostrzenia choroby**

Zaostrzenie POChP charakteryzuje się nagłym pogorszeniem stanu klinicznego chorego, objawiającym się najczęściej nasileniem duszności i kaszlu oraz zmianą charakteru i objętości odkrztuszonej plwociny, trwającym co najmniej 24-godziny oraz zmuszającym chorego do korzystania z pomocy lekarskiej i/lub zmiany dotychczasowego sposobu leczenia.

Częste zaostrzenia POChP powodują przyspieszenie rocznego spadku wartości FEV1 oraz pogorszenie jakości życia chorych. Zaostrzenia POChP są istotnym powodem zwiększonej umieralności chorych. Częste wizyty ambulatoryjne i hospitalizacje chorych z zaostrzeniami POChP znacznie zwiększają koszty leczenia dla systemu ochrony zdrowia.

### **Klasyfikacja oraz obraz kliniczny**

Podział choroby na kategorie zaawansowania ma istotny aspekt praktyczny, bowiem według niego podejmowane są odpowiednie decyzje terapeutyczne. Dotychczas stosowano podział choroby na cztery stopnie zaawansowania uwzględniające jedynie wielkość ograniczenia przepływu powietrza przez oskrzela mierzonej wielkością FEV1 wyrażoną w procentach wartości należnej.

- Stopień I (postać łagodna) –  $FEV1/FVC < 0,7$ ,  $FEV1 \geq 80\%$  wartości należnej;
- Stopień II (postać umiarkowana) –  $FEV1/FVC < 0,7$ ,  $80\% > FEV1 \geq 50\%$  wartości należnej;
- Stopień III (postać ciężka) –  $FEV1/FVC < 0,7$ ,  $50\% > FEV1 \geq 30\%$  wartości należnej;
- Stopień IV (postać bardzo ciężka) –  $FEV1/FVC < 0,7$ ,  $FEV1 < 30\%$  wartości należnej.

Nowo proponowany podział uwzględnia nie tylko ograniczenie wartości rezerw wentylacyjnych płuc wyrażonych wskaźnikiem FEV1, lecz również nasilenie duszności lub innych objawów POChP oraz ocenę ryzyka przyszłego wystąpienia zaostrzenia choroby. W ten sposób powstają 4 kategorie oceniające POChP:

- Kategoria A – niskie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby — chorzy z niewielką dusznością ( $mMRC^1 \leq 1$ ) lub łagodnymi objawami choroby ( $CAT^2 < 10$ ) oraz z łagodną i umiarkowaną obturacją oskrzeli ( $FEV1 \geq 50\%$  w.n.) i/lub z najwyżej 1 zaostrzeniem w ostatnich 12 miesiącach.

<sup>1</sup> Zmodyfikowana skala duszności według British Medical Research Council (mMRC)

- Kategoria B – niskie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby — chorzy z nasiloną dusznością (mMRC  $\geq$  2) lub nasilonymi objawami choroby (CAT  $\geq$  10) oraz z łagodną i umiarkowaną obturacją oskrzeli (FEV1  $\geq$  50% w.n.) i/lub najwyżej 1 zaostrzeniem w ostatnich 12 miesiącach.
  - Kategoria C – wysokie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby — chorzy z niewielką dusznością (mMRC  $\leq$  1) lub łagodnymi objawami choroby (CAT < 10) oraz z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli (FEV1 < 50% w.n.) i/lub z co najmniej 2 zaostrzeniami w ostatnich 12 miesiącach.
  - Kategoria D – wysokie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby — chorzy z nasiloną dusznością (mMRC  $\geq$  2) lub nasilonymi objawami choroby (CAT  $\geq$  10) oraz z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli (FEV1 < 50% w.n.) i/lub z 2. lub więcej zaostrzeniami w ostatnich 12 miesiącach.
- (W przypadku wystąpienia jednej lub więcej hospitalizacji z powodu zaostrzeń POChP należy pacjenta przypisać do grupy wysokiego ryzyka zaostrzeń.)

Jako objawy podmiotowe zalicza się:

- przewlekły kaszel, występujący okresowo lub codziennie, często przez cały dzień, rzadko wyłącznie w nocy;
- przewlekła odkrztuszanie płwociny, największe po przebudzeniu;
- duszność, zwykle codzienna, początkowo wysiłkowa, nasilająca się z upływem czasu, wreszcie spoczynkowa.

Do objawów przedmiotowych (pojawiających się w przypadku zaawansowanej rozedmy) zalicza się:

- wdechowe ustawienie klatki piersiowej (czasami klatka piersiowa beczkowata);
- zmniejszona ruchomość oddechowa przepony;
- wypuk nadmiernie jawny;
- ściszony szmer pęcherzykowy;
- wydłużony czas wydechu, zwłaszcza nasilonego.

Zmiany w oskrzelach mogą objawiać się świstami lub furczeniami, zwykle pojawiają się w okresie, kiedy już występuje duszność.

W ciężkiej POChP charakterystyczne jest używanie m.in: dodatkowych mięśni oddechowych, zaciąganie międzyżebry podczas wdechu, czasami sinicy centralnej. Ponadto często obserwuje się utratę masy ciała (oceniając na podstawie BMI), co ma niekorzystne znaczenie rokownicze.

## Leczenie

Podstawowym celem leczenia POChP jest spowolnienie jej postępu, zmniejszenie objawów wpływających na pogorszenie jakości życia chorego, zapobieganie i leczenie zaostrzeń choroby oraz jej powikłań.

Zasadniczym elementem postępowania w każdym okresie choroby jest skłonienie chorego do zaprzestania palenia papierosów. U niektórych chorych zahamowanie procesu chorobowego można osiągnąć przez eliminację z ich środowiska szkodliwych pyłów i gazów. Począwszy od kategorii B choroby, u chorych z dusznością należy stosować rehabilitację oddechową. U chorych z utrwaloną, ciężką niewydolnością oddychania należy stosować domowe leczenie tlenem. Wybranym chorym z rozedmą można proponować leczenie chirurgiczne.

Stopień 0 – Odczuwam duszność tylko podczas intensywnego wysiłku; Stopień 1 – Dostaję zadyszki, idąc szybko w terenie płaskim lub podczas wchodzenia na niewielkie wzniesienie; Stopień 2 – Z powodu duszności chodzę wolniej w terenie płaskim niż osoby w moim wieku lub muszę się zatrzymać dla złapania oddechu kiedy idę we własnym tempie w terenie płaskim; Stopień 3 – Zatrzymuję się dla złapania oddechu po przejściu około 100 m lub po kilkuminutowym spacerze w terenie płaskim; Stopień 4 – Odczuwam zbyt dużą duszność, aby opuszczać dom lub jest mi duszno po rozebraniu się

### <sup>2</sup> Test oceny przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (CAT, COPD Assessment Test)

Każdą z kategorii ocenia się w skali 0 – 5. Wynik końcowy stanowi sumę punktów dla wszystkich kategorii. Kategoria (zakres): 1: Nigdy nie kaszlę – Kaszlę cały czas; 2: W ogóle nie mam zalegania płwociny (śluzu) – Moje oskrzela są całkowicie wypełnione w oskrzelach płwociną (śluzem); 3: W ogóle nie odczuwam ucisku w klatce piersiowej – Odczuwam silny ucisk w klatce piersiowej; 4: Nie mam zadyszki, gdy idę pod górę lub wchodzę – Mam silną zadyszkę, gdy idę pod górę po schodach na półpiętro lub wchodzę po schodach na półpiętro; 5: Nie mam żadnych trudności z wykonywaniem – Mam bardzo duże trudności z wykonywaniem jakichkolwiek czynności w domu wszelkich czynności w domu; 6: Pomimo choroby płuc, wychodząc z domu, czuję się pewnie – Z powodu choroby płuc, wychodząc z domu, czuję się bardzo niepewnie; 7: Sypiam dobrze – Z powodu choroby płuc sypiam źle; 8: Mam dużo energii do działania – Nie mam w ogóle energii do działania

Ze względu na przewlekły i postępujący charakter choroby zaleca się długotrwałe stosowanie leczenia podtrzymującego. Nie zaleca się przerywania ani zmniejszania intensywności leczenia po uzyskaniu poprawy stanu chorego. Ewentualna zmiana leczenia w stabilnym okresie choroby może wynikać z nasilenia objawów choroby i/lub zwiększenia ryzyka wystąpienia zaostrzenia.

Lekami, które wpływają na różne aspekty kliniczne POChP — poprawa drożności oskrzeli, zmniejszenie odczuwanej duszności i innych objawów oraz zmniejszenie częstości zaostrzeń są:

- leki rozszerzające oskrzela,
- wziewne glikokortykosteroidy (wGKS),
- inhibitory fosfodiesterazy 4.

Ich działanie mogą wspierać antyoksydanty i mukolityki.

### Przebieg choroby

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest chorobą toczącą się kilkadziesiąt lat. Jej progresja jest oceniana szybkością rocznego ubytku FEV1. U zdrowej osoby wynosi on 20–30 mL rocznie i zaczyna się ujawniać między 20. i 30. rokiem życia. U znacznej części chorych na POChP roczny ubytek FEV1 wynosi powyżej 40 mL, a u niektórych może być nawet większy niż 100 mL/rok. Przyspieszenie rocznego tempa spadku FEV1 zależy od takich czynników jak nadprodukcja śluzu oraz częstość i długość trwania zaostrzeń choroby. Zazwyczaj po obniżeniu się FEV1 do około 50–60% wartości należnej zaczyna pojawiać się duszność wysiłkowa. W umiarkowanym okresie choroby duszność podczas wysiłku występuje u około 50% chorych. U części chorych można zaobserwować dwa typy dalszego rozwoju klinicznego choroby.

U chorych z prawidłowym napędem oddechowym gazy krwi tętniczej utrzymują się w granicach normy, przynajmniej w spoczynku. Dzieje się to kosztem dużego wysiłku oddechowego i narastającej z upływem lat duszności oraz znacznego upośledzenia sprawności wysiłkowej. Chorzy ci umierają zwykle w czasie zaostrzenia choroby, przebiegającego z nasileniem niewydolności oddychania.

U chorych z obniżonym napędem oddechowym dość wcześnie pojawia się niewydolność oddychania, początkowo hipoksemia, a później hiperkapnia. Chorzy ci nie odczuwają znacznej duszności i nieźle tolerują wysiłek fizyczny. Po pewnym czasie rozwijają się u nich kliniczne objawy serca płucnego. Chorzy ci umierają wśród cech narastającej prawokomorowej niewydolności serca.

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych

<b>Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13</b>	Bretaris Genuair, proszek do inhalacji, 400 µg, 1 inhalator z 60 dawkami leczniczymi, kod EAN 5909991001575,
<b>Kod ATC</b>	R03BB05
<b>Substancja czynna</b>	Bromek akliidyny
<b>Droga podania</b>	Podanie wziewne
<b>Mechanizm działania</b>	Bromek akliidyny to kompetycyjny, selektywny antagonist receptorów muskarynowych (znany także jako substancja o działaniu przeciwcholinergicznym), dla którego czas pozostawania w receptorach M3 jest dłuższy niż w receptorach M2. Receptory M3 pośredniczą w kurczeniu się mięśni gładkich dróg oddechowych. Wdychany bromek akliidyny działa miejscowo w płucach jako antagonist receptorów M3 w mięśniach gładkich dróg oddechowych i wywołując rozkurcz oskrzeli. Badania niekliniczne in vitro i in vivo wykazały szybkie, zależne od dawki i długotrwałe działanie hamujące akliidyny na wywołane acetylocholiną zwężenie oskrzeli. Bromek akliidyny jest szybko rozkładany w osoczu i w związku z tym poziom ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych z działaniem przeciwcholinergicznym jest mały.

### 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego (Bretaris Genuair)

<b>Procedura rejestracyjna</b>	Centralna
--------------------------------	-----------





### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 wytyczne praktyki klinicznej (zarówno zagraniczne jak i polskie) odnoszące się do leczenia chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. W poniższej tabeli przedstawiono zalecane metody leczenia POChP w zależności od stopnia zaawansowania, ze szczególnym uwzględnieniem informacji dotyczących terapii prowadzonej lekami z grupy LAMA, do których należy bromek aklidyny.

Dwie z trzech odnalezionych wytycznych (wytyczne GOLD z 2013 r. oraz wytyczne PTChP z 2012 r.) przedstawiały rekomendowane metody leczenia w podziale na kategorie POChP (ich charakterystyka znajduje się w opisie wytycznych GOLD) oraz z uwzględnieniem zalecanej kolejności ich stosowania. Wszystkie opisane wytyczne podają, iż w leczeniu farmakologicznym zaostrzających się postaci POChP zaleca się stosowanie leków rozkurczających oskrzela, glikokortykosteroidów oraz antybiotyków. Zgodnie z ich treścią w leczeniu POChP stosuje się następujące grupy leków:

- SABA – fenoterol, levabuterol, salbutamol, terbutalina;
- SAMA – bromek ipratropium, bromek oksytropium;
- LABA – formoterol, arformoterol, salmeterol, tulobuterol, indakaterol;
- **LAMA – bromek aklidynium, bromek glikopironium, bromek tiotropium;**
- wGKS + LABA – formoterol/budesonid, formoterol/mometazon, salmeterol/flutikazon;
- PDE-4 – roflumilast;
- metyloksantyny – teofilina;
- mukolityki – karbocysteina.

Ponadto wytyczne zalecają stosowanie: antyoksydantów, terapii tlenowej (jeżeli istnieje taka konieczność), czy szczepień ochronnych.

Zgodnie z treścią najnowszych wytycznych Światowej Inicjatywy Zwalczenia Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (*GOLD 2014*) długodziałające leki antycholinergiczne w postaci wziewnej są stosowane w każdej kategorii zaawansowania POChP (w kategorii A są lekami drugiego wyboru) u chorych mających duszność, jako leki samodzielne lub w połączeniu z innymi lekami rozszerzającymi oskrzela ( $\beta_2$ -agonistami oraz inhibitorami fosfodiesterazy 4) lub wziewnymi glikokortykosteroidami i LABA (w kategorii zaawansowania D, jako terapia II wyboru). Powyższe jest zgodne ze schematem zalecanym przez Polskie Towarzystwo Chorób Płuc.

Warto ponadto podkreślić, iż wszystkie wytyczne jako długodziałający lek antycholinergiczny wymienia: bromek tiotropium (lek wybrany przez autorów przedłożonej analizy klinicznej jako komparator dla ocenianego produktu leczniczego). Natomiast zagraniczne i światowe rekomendacje (*GOLD 2014*, *ICSI 2013*) wymieniają: bromek aklidynium oraz bromek glikopironium.

Tabela 5. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we analizowanym wskazaniu

Kraj/ region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje																				
Świat	GOLD 2014	<p>Rodzaj terapii powinien zależeć od nasilenia objawów choroby, ryzyka wystąpienia zaostrzeń oraz od dostępności leków. Chorzy zostają przydzieleni do jednej z 4 kategorii:</p> <p>kategoria A — niskie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby;  kategoria B — niskie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby;  kategoria C — wysokie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby;  kategoria D — wysokie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby.</p> <p>Leczenie stabilnej postaci POChP:</p> <table border="1" data-bbox="416 571 1518 1094"> <thead> <tr> <th data-bbox="416 571 622 635">Kategoria POChP</th> <th data-bbox="622 571 945 635">Rekomendowany wybór</th> <th data-bbox="945 571 1272 635">Alternatywny wybór</th> <th data-bbox="1272 571 1518 635">Inne możliwe terapie*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="416 635 622 746">A</td> <td data-bbox="622 635 945 746"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SABA</li> <li>▪ SAMA</li> </ul> </td> <td data-bbox="945 635 1272 746"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LABA</li> <li>▪ LAMA</li> <li>▪ SABA + SABA</li> </ul> </td> <td data-bbox="1272 635 1518 746"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Teofilina</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="416 746 622 863">B</td> <td data-bbox="622 746 945 863"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LABA</li> <li>▪ LAMA</li> </ul> </td> <td data-bbox="945 746 1272 863"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LAMA i LABA</li> </ul> </td> <td data-bbox="1272 746 1518 863"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SABA i/lub SAMA</li> <li>▪ Teofilina</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="416 863 622 979">C</td> <td data-bbox="622 863 945 979"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wGKS + LABA</li> <li>▪ LAMA</li> </ul> </td> <td data-bbox="945 863 1272 979"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LABA i LAMA</li> <li>▪ LAMA i PDE4-inh.</li> <li>▪ LABA i PDE4-inh.</li> </ul> </td> <td data-bbox="1272 863 1518 979"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SABA i/lub SAMA</li> <li>▪ Teofilina</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="416 979 622 1094">D</td> <td data-bbox="622 979 945 1094"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wGKS + LABA i/lub LAMA</li> </ul> </td> <td data-bbox="945 979 1272 1094"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wGKS + LABA i LAMA</li> <li>▪ wGKS + LABA i PDE4-inh.</li> <li>▪ LAMA i LABA</li> <li>▪ LAMA i PDE4-inh.</li> </ul> </td> <td data-bbox="1272 979 1518 1094"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SABA i/lub SAMA</li> <li>▪ Teofilina</li> <li>▪ Karbocysteina</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table> <p>* Leki w tej kolumnie mogą być stosowane w monoterapii lub w kombinacji z inną opcją z pierwszej i drugiej kolumny</p> <p>Wśród zalecanych interwencji znalazły się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SABA – fenoterol, levabuterol, sa butamol, terbutalina;</li> <li>▪ SAMA – bromek ipratropium, bromek oksytropium;</li> <li>▪ LABA – formoterol, arformoterol, salmeterol, tulobuterol, indakaterol;</li> <li>▪ LAMA – <b>bromek akolidynium</b>, bromek glikopironium, <b>bromek tiotropium</b>;</li> <li>▪ wGKS + LABA – formoterol/budesonid, formoterol/mometazon, salmeterol/flutikazon;</li> <li>▪ PDE-4 – roflumilast.</li> </ul> <p>Działanie w/w schematów leczenia mogą wspierać antyoksydanty i mukolityki, które mogą zmniejszać częstość występowania zaostrzeń.  W leczeniu farmakologicznym zaostrzających się postaci POChP zaleca się stosowanie leków rozkurczających oskrzela, glikokortykosteroidów i antybiotyków.</p> <p>Zgodnie z opisywanymi wytycznymi:</p>	Kategoria POChP	Rekomendowany wybór	Alternatywny wybór	Inne możliwe terapie*	A	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SABA</li> <li>▪ SAMA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LABA</li> <li>▪ LAMA</li> <li>▪ SABA + SABA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Teofilina</li> </ul>	B	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LABA</li> <li>▪ LAMA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LAMA i LABA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SABA i/lub SAMA</li> <li>▪ Teofilina</li> </ul>	C	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wGKS + LABA</li> <li>▪ LAMA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LABA i LAMA</li> <li>▪ LAMA i PDE4-inh.</li> <li>▪ LABA i PDE4-inh.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SABA i/lub SAMA</li> <li>▪ Teofilina</li> </ul>	D	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wGKS + LABA i/lub LAMA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wGKS + LABA i LAMA</li> <li>▪ wGKS + LABA i PDE4-inh.</li> <li>▪ LAMA i LABA</li> <li>▪ LAMA i PDE4-inh.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SABA i/lub SAMA</li> <li>▪ Teofilina</li> <li>▪ Karbocysteina</li> </ul>
Kategoria POChP	Rekomendowany wybór	Alternatywny wybór	Inne możliwe terapie*																			
A	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SABA</li> <li>▪ SAMA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LABA</li> <li>▪ LAMA</li> <li>▪ SABA + SABA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Teofilina</li> </ul>																			
B	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LABA</li> <li>▪ LAMA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LAMA i LABA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SABA i/lub SAMA</li> <li>▪ Teofilina</li> </ul>																			
C	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wGKS + LABA</li> <li>▪ LAMA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LABA i LAMA</li> <li>▪ LAMA i PDE4-inh.</li> <li>▪ LABA i PDE4-inh.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SABA i/lub SAMA</li> <li>▪ Teofilina</li> </ul>																			
D	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wGKS + LABA i/lub LAMA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wGKS + LABA i LAMA</li> <li>▪ wGKS + LABA i PDE4-inh.</li> <li>▪ LAMA i LABA</li> <li>▪ LAMA i PDE4-inh.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SABA i/lub SAMA</li> <li>▪ Teofilina</li> <li>▪ Karbocysteina</li> </ul>																			

Kraj/ region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje																	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zaleca się stosować długo działających <math>\beta</math>2-agonistów oraz leków antycholinergicznyc zamiast podawania krótkodziałających leków z tych grup;</li> <li>▪ w przypadku, gdy objawy choroby nie ulegają poprawie przy stosowaniu pojedynczego leku z grupy LABA, czy LAMA, możliwe jest jednoczesne stosowanie krótko lub długodziałających <math>\beta</math>2-agonistów oraz leków antycholinergicznyc</li> </ul> <p>Wytyczne te podają, iż LAMA (bromek aklidyny oraz glikopironium) wydają się mieć podobny wpływ na funkcję płuc oraz duszności jak tiotropium, jednakże nadal brakuje danych porównujących te leki w odniesieniu do wyn ków uzyskanych dla innych punktów końcowyc.</p>																	
USA	ICSI 2013	<p>Wybór leczenia farmakologicznego zależy od ciężkości choroby określonej na podstawie uzyskanego % oczekiwanego FEV1 oraz od stosunku FEV1 do FVC.</p> <table border="1" data-bbox="416 472 1823 1066"> <thead> <tr> <th data-bbox="416 472 680 560">Kategorie POChP</th> <th data-bbox="680 472 878 560">% przewidywanego FEV1</th> <th data-bbox="878 472 1016 560">FEV1/FVC</th> <th data-bbox="1016 472 1823 560">Leczenie*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="416 560 680 676">łagodna</td> <td data-bbox="680 560 878 676">≥ 80%</td> <td data-bbox="878 560 1016 1066" rowspan="4" style="text-align: center; vertical-align: middle;">&lt;0,7</td> <td data-bbox="1016 560 1823 676"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ krótkodziałające leki rozszerzające oskrzela, jeżeli ich zastosowanie jest konieczne do uzyskania kontroli na objawami choroby.</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="416 676 680 799">średnia</td> <td data-bbox="680 676 878 799">50-79%</td> <td data-bbox="1016 676 1823 799"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dzienne długodziałające leki rozszerzające oskrzela;</li> <li>▪ zastosować rehabilitacje oskrzeli;</li> <li>▪ w przypadków częstyc zaostrzeń POChP wymagających hospitalizacji zaleca się zastosowanie kortykosteroidów wziewnyc;</li> <li>▪ należy rozważyć dodanie inhibitorów PDE4</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="416 799 680 916">ciężka</td> <td data-bbox="680 799 878 916">30-49%</td> <td data-bbox="1016 799 1823 916"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dzienne długodziałające leki rozszerzające oskrzela tak jak powyżej w połączeniu z wziewnyc kortykosteroidami w celu redukcji liczby zaostrzeń;</li> <li>▪ doustne steroidy w przypadku wystąpienia zaostrzenia choroby</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="416 916 680 1066">bardzo ciężka</td> <td data-bbox="680 916 878 1066">&lt; 30% lub &lt; 50% razem z towarzyszącą przewlekłą niewydolnością oddechową.</td> <td data-bbox="1016 916 1823 1066"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ złożona terapia opisana powyżej;</li> <li>▪ doustne steroidy jeżeli potrzeba,</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table> <p>* oprócz każdego schematu leczenia przedstawionego w tej kolumnie należy: zaprzestać palenia; suplementację tlenem (jeżeli wskazany); unikanie czynnikow wyzwalających objawy choroby; przeprowadzić szkolenie z technik inhalowania oraz szkolenie o POChP; zapewnić wsparcie opiekuna; ocenić bieżący schemat szczepień.</p> <p>Jako leki rozszerzające oskrzela wytyczne te wymieniają:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ krótkodziałających <math>\beta</math>-agonistow: a buterol, lewa buterol;</li> <li>▪ krótkodziałające leki antycholinergiczne: ipratropium;</li> <li>▪ długodziałające leki antycholinergiczne (LAMA): <b>tiotropium, aklidinium</b>;</li> <li>▪ długodziałających <math>\beta</math>-agonistow (LABA): arformoterol, formoterol, salmeterol.</li> </ul> <p>Jako należące do grupy LAMA wytyczne te wymieniają: <b>tiotropium</b>, które powinno być rozważone jako terapia zastępująca standardowo podawane leczenie rozszerzające oskrzela (terapia ipratropium), ze względu na większe korzyści oraz podawanie tylko raz dziennie.</p>	Kategorie POChP	% przewidywanego FEV1	FEV1/FVC	Leczenie*	łagodna	≥ 80%	<0,7	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ krótkodziałające leki rozszerzające oskrzela, jeżeli ich zastosowanie jest konieczne do uzyskania kontroli na objawami choroby.</li> </ul>	średnia	50-79%	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dzienne długodziałające leki rozszerzające oskrzela;</li> <li>▪ zastosować rehabilitacje oskrzeli;</li> <li>▪ w przypadków częstyc zaostrzeń POChP wymagających hospitalizacji zaleca się zastosowanie kortykosteroidów wziewnyc;</li> <li>▪ należy rozważyć dodanie inhibitorów PDE4</li> </ul>	ciężka	30-49%	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dzienne długodziałające leki rozszerzające oskrzela tak jak powyżej w połączeniu z wziewnyc kortykosteroidami w celu redukcji liczby zaostrzeń;</li> <li>▪ doustne steroidy w przypadku wystąpienia zaostrzenia choroby</li> </ul>	bardzo ciężka	< 30% lub < 50% razem z towarzyszącą przewlekłą niewydolnością oddechową.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ złożona terapia opisana powyżej;</li> <li>▪ doustne steroidy jeżeli potrzeba,</li> </ul>
Kategorie POChP	% przewidywanego FEV1	FEV1/FVC	Leczenie*																
łagodna	≥ 80%	<0,7	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ krótkodziałające leki rozszerzające oskrzela, jeżeli ich zastosowanie jest konieczne do uzyskania kontroli na objawami choroby.</li> </ul>																
średnia	50-79%		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dzienne długodziałające leki rozszerzające oskrzela;</li> <li>▪ zastosować rehabilitacje oskrzeli;</li> <li>▪ w przypadków częstyc zaostrzeń POChP wymagających hospitalizacji zaleca się zastosowanie kortykosteroidów wziewnyc;</li> <li>▪ należy rozważyć dodanie inhibitorów PDE4</li> </ul>																
ciężka	30-49%		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dzienne długodziałające leki rozszerzające oskrzela tak jak powyżej w połączeniu z wziewnyc kortykosteroidami w celu redukcji liczby zaostrzeń;</li> <li>▪ doustne steroidy w przypadku wystąpienia zaostrzenia choroby</li> </ul>																
bardzo ciężka	< 30% lub < 50% razem z towarzyszącą przewlekłą niewydolnością oddechową.		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ złożona terapia opisana powyżej;</li> <li>▪ doustne steroidy jeżeli potrzeba,</li> </ul>																
Polska	PTChP 2012	<p>Przy wyborze leczenia farmakologicznego zaleca się uwzględnienie aktualnego stopnia odczuwanej duszności lub innych objawow POChP oraz ryzyko wystąpienia zaostrzeń choroby. Pozwala to na podział pacjentow według kategorii, zgodnyc z wytycznyc GOLD 2013.</p> <p>Leczenie stabilnej postaci POChP:</p>																	

Kraj/ region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje			
		Kategorie POChP	I wybór	II wybór	Leczenie alternatywne*
		<b>A</b>	Doraźnie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SAMA</li> <li>▪ SABA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LAMA</li> <li>▪ LABA</li> <li>▪ SABA i SAMA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Teofilina</li> </ul>
		<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LAMA</li> <li>▪ LABA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LAMA i LABA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SABA i/lub SAMA</li> <li>▪ Teofilina</li> </ul>
		<b>C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LABA + wGKS</li> <li>▪ LAMA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LAMA i LABA</li> <li>▪ LAMA i wGKS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PDE4-inh.</li> <li>▪ SABA i/lub SAMA</li> <li>▪ Teofilina</li> </ul>
		<b>D</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LABA + wGKS</li> <li>▪ LAMA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LAMA i wGKS</li> <li>▪ LABA + wGKS i LAMA</li> <li>▪ LABA + wGKS i PDE4-inh.</li> <li>▪ LABA i LAMA lub</li> <li>▪ LAMA i PDE4-inh.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Karbocysteina</li> <li>▪ SABA i/lub SAMA</li> <li>▪ Teofilina</li> </ul>

\* Leki w tej kolumnie mogą być stosowane w monoterapii lub w kombinacji z inną opcją z pierwszej i drugiej kolumny

Wśród leków zostały wymienione:


- SAMA – bromek ipratropium;
- SABA – fenoterol, salbutamol;
- LAMA – **bromek tiotropium**;
- LABA – formoterol, salmeterol, indakaterol;
- wGKS – budesonid, flut kazon;
- PDE-4 – roflumilast.

Działanie w/w schematów leczenia mogą wspierać antyoksydanty i mukolityki, które zmniejszają częstość zaostrzeń oraz poprawiają jakość życia w chorobie.

Zgodnie z opisywanymi wytycznymi długodziałający antagoniści receptorów muskarynowych w postaci wziewnej (tiotropium) są stosowane w każdej kategorii zaawansowania POChP (w kategorii A jest lekiem drugiego wyboru). Są terapią pierwszego wyboru w przypadku POChP w kategorii B, C, D (stosowane samodzielnie), zaś w skojarzeniach z lekami z innych grup.

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela u dorosłych pacjentów z POChP w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wskazanym wskazaniu*	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię*	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wskazanym wskazaniu*	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu*	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce*
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Ryszarda Chazan</b></p> <p>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc</p>	<p>W Polsce, z cholinolityków długo działających stosowany jest najczęściej bromek tiotropium, który jest lekiem refundowanym ze środków publicznych na ryczałt u chorych z ciężką postacią POChP (z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1&lt;50% oraz ujemną próbą rozkurczową), oraz na 30% ceny leku dla pozostałych chorych. Zarejestrowane a nie refundowane są glicopyrronium i bromek akliidyny. <u>Zapis dotyczący próby rozkurczowej jest od 2012 r. nieaktualny wobec nowych wytycznych międzynarodowych ATS ERS i GOLD oraz PTChP i nie stosuje się próby rozkurczowej dla różnicowania obturacji.</u></p>	<p>Pula chorych w/w wskazaniach nie zmieni się w najbliższym czasie więc refundacja nowej technologii z tej samej grupy może pomniejszyć pulę chorych stosujących tiotropium. (...)</p>	<p>W grupie B stosujemy wymiennie tiotropium i LABA. W grupie C i D tiotropium z LABA lub wGKS/LABA. <u>Tiotropium stanowi obecnie najtańszą technologię w grupie LAMA.</u></p> <p>W grupie LABA - leki generyczne - odpowiedniki formoterolu i salmeterolu. W grupie wGKS/LAMA lek generyczny salmeterol + flutykazon (Salmex).</p>	<p>W Polsce, w ramach leków przeciwcholinergicznym długo działających stosowany jest bromek tiotropium i stanowi on najskuteczniejszą technologię,</p>	<p>W uznanych w Polsce najnowszych wytycznych <i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)</i> z 2013 r., <u>rekomendowane są długo działające leki przeciwcholinergiczne</u>. Chociaż większość wieloletnich badań klinicznych, która oceniała skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo cholinolityków dotyczyła tiotropium, wytyczne nie wskazują jednego leku. <u>Zarejestrowane są trzy: tiotropium i glikopironium i akliidyna.</u></p>
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Halina Batura-Gabryel</b></p> <p>Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc</p>	<p>Bromek tiotropium</p>	<p>Leczenie tiotropium może być częściowo zastąpione przez opiniowany produkt leczniczy Bretaris Genuair. Trudno ocenić jak duża liczba chorych będzie preferowała tiotropium, a która akliidynę. Zależy to między innymi od indywidualnej tolerancji leku, działań niepożądanych i chorób współistniejących.</p>	<p>W Polsce refundowany jest ty ko produkt leczniczy tiotropium, Leki antycholinergiczne długodziałające nie mogą być zastąpione innymi grupami leków, ponieważ patomechanizm ich działania jest inny niż np. <math>\beta</math>-2 mimetyków długodziałających.</p>	<p>Leczenie POChP w stadium ciężkim i bardzo ciężkim jest określone przez standard GOLD 2014 i jest zwykle skojarzone (dwa lub trójlekowe). Program leczenia jest przygotowywany indywidualnie. Każda z grup lekowych ma określone parametry farmakologiczne. Terapia skojarzona jest najbardziej efektywna w POChP.</p>	<p>Ekspert wymienił wytyczne leczenia POChP: Zalecenia PTChP z 2012r. oraz GOLD z 2013 i 2014 r.</p>
<p>[REDAKTOWANE]</p>	<p>W Polsce, w ramach leków przeciwcholinergicznym długo działających stosowany obecnie jest jedynie bromek tiotropium, który jest lekiem refundowanym ze środków publicznych i wydawanym po wniesieniu opłaty ryczałtowej przez chorych z ciężką postacią POChP (z udokumentowanym badaniem</p>	<p>W Polsce, w ramach leków przeciwcholinergicznym długo działających stosowany jest bromek tiotropium (Spiriva). Glikopironium pełna odpłatność-świeżo oceniany przez AOTM.</p>	<p>W Polsce, w ramach leków przeciwcholinergicznym długo działających stosowany jest bromek tiotropium (Spiriva) i stanowi on najtańszą technologię, z którą można porównać akliidynę.</p>	<p>W Polsce, w ramach leków przeciwcholinergicznym długo działających stosowany jest bromek tiotropium i stanowi on najskuteczniejszą technologię, z którą można porównać akliidynę. Po ocenie AOTM, potencjalnie dostępny ale w trakcie procesu dopuszczenia do refundacji jest</p>	<p>W uznanych w Polsce najnowszych wytycznych <i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)</i> z 2013 roku, w ramach leków przeciwcholinergicznym długo działających (LAMA) rekomendowane są: akliidyna, tiotropium i glikopironium. (GOLD 2013).</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu*	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię*	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu*	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu*	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce*
	spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową), oraz po wniesieniu opłaty wysokości 30% ceny leku przez pozostałych chorych. Glikopironium jest dostępne na rynku ale w pełnej odpłatności. Akolidyna może zastąpić tiotropium lub glikopironium.			glikopironium.	
<b>Opinia w imieniu Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc</b>	Do stosowanych obecnie w Polsce technologii medycznych w podanym wskazaniu (POChP) należy: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <u>bromek tiotropium</u>, długo działający cholinolityk w kategorii B, C i D POChP. Lek ten jest refundowanym ze środków publicznych i wydawany po wniesieniu opłaty ryczałtowej przez chorych na ciężką postać POChP (z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1&lt;50% oraz ujemną próbą rozkurczową), oraz po wniesieniu opłaty wysokości 30% ceny leku przez pozostałych chorych;</li> <li>✓ <u>bromek ipratropium</u>, krótko działający cholinolityk zalecany do stosowania doraźnego w kategorii A POChP zgodnie z wytycznymi wszystkich towarzystw naukowych, ale w Polsce z uwagi na niejasny i nieuzasadniony merytorycznie sposób refundacji cholinolityków długo działających (bromku tiotropium) faktycznie stosowany jako terapia podtrzymująca we wszystkich kategoriach choroby;</li> <li>✓ długo działający beta2-agoniści: <u>formoterol</u> i <u>salmeterol</u> w kategorii B, C i D POChP;</li> <li>✓ ultra długo działający beta2-agonista: <u>indakaterol</u> w kategorii B, C i D POChP;</li> </ul>	Wnioskowana technologia medyczna (bromek akolidyny) powinna <u>niemal całkowicie</u> (wspólnie z innymi długo działającymi cholinolitykami) <u>zastąpić krótko działający</u> cholinolityk - <u>bromek ipratropium</u> , a także w <u>wybranych przypadkach</u> może zastąpić <u>bromek tiotropium</u> oraz długo działające <u>leki beta2-agonistyczne</u> (formoterol, salmeterol).	<u>Najtańszą</u> technologią stosowaną w Polsce w podanym wskazaniu jest <u>salbutamol</u> i <u>bromek ipratropium</u> .	Najskuteczniejszą technologią w podanym wskazaniu stosowaną dotychczas w Polsce jest <u>bromek tiotropium</u> . Bromek tiotropium wykazuje znacznie lepszy efekt bronchodylatacyjny niż krótko działający cholinolityk - bromek ipratropium oraz długo działające leki beta2-agonistyczne (salmeterol, formoterol). Ponadto, w porównaniu do bromku ipratropium, bromek tiotropium w większym stopniu redukuje liczbę zaostrzeń choroby, łagodzi stopień odczuwanej duszności, poprawia tolerancję wysiłku oraz poprawia zależną od stanu zdrowia jakość życia.	Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania u chorych na POChP wydanych przez Polskie Towarzystwo Chorób Płuc to stosowanie długo działającego cholinolityku (aktualnie dostępny jest refundowany bromek tiotropium oraz nierefundowany bromek glikopironium) i długo działające leki beta2-agonistyczne (formoterol, salmeterol, indakaterol) w kategorii B, C i D POChP. W kategorii A zaleca się stosowanie krótko działającego cholinolityku i krótko działającego beta2-agonisty.  Brak jest decyzji refundacyjnej dotyczącej finansowania bromku glikopironium oraz publicznie dostępnej informacji o cenie aptecznej leku w Polsce, a zatem na chwilę obecną <u>akolidynę można porównać jedynie z tiotropium</u> .

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu*	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię*	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu*	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu*	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce*
	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓krótco działający beta2-agoniści: fenoterol i sa butamol a kategorii A POChP lub doraźnie w razie nasilenia duszności doraźnie łagodzący objawy choroby;</li> <li>✓bromek glikopironium, długo działający cholinolityk w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych chorych na POChP – lek wydawany na receptę z 100% odpłatnością;</li> <li>✓długo działający beta2-agonista w połączeniu z wziewnym glikokortykosteroidem (formoterol/budezonid, salmeterol/flutazon) w kategorii C i D POChP.</li> </ul>				

\* podkreślenia własne analityka AOTM

Tabela 7. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu, na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r.

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowa	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadcze niobiorcy
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>										
Formoterolum	Atimos, aerozol wziewny, roztwór, 12 µg	1 poj.a 120 daw.	5909990620777	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	101,52	120,2	115,61	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	10,99
Formoterolum	Foradil, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 kaps.	5909990792924	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	57,67	70,14	57,81	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	15,53
Formoterolum	Foramed, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 mcg	60 kaps. (+ inh.)	5909991109523	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	48,6	60,63	57,81	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,02

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowa nia	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadcze niobiorcy
Formoterolum	Forastmin, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	60 kaps. (+ inh.)	5909990614400	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	48,06	60,06	57,81	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	5,45
Formoterolum	Formoterol Easyhaler, proszek do inhalacji, 12 mcg	1 poj. (120 daw.) (+ op.ochr.)	5909990337446	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	97,09	115,54	115,54	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,4
Formoterolum	Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 4,5 µg/dawkę	1 szt. (60 daw.)	5909990445219	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	32,83	40,79	28,9	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	15,09
Formoterolum	Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 9 µg/dawkę	1 szt. (60 daw.)	5909990445318	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	41,9	53,6	53,6	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,2
Formoterolum	Oxidil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 mcg	60 kaps. (+ inh.)	5909990849000	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	48,59	60,62	57,81	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,01
Formoterolum	Zafiron, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 mcg	120 kaps.	5909990937981	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	97,15	115,61	115,61	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,4
Formoterolum	Zafiron, proszek do inhalacji w kaps., 12 µg	60 kaps.	5909990975914	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	48,58	60,61	57,81	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>										
Ipratropii bromidum	Atrovent, płyn do inhalacji z nebulizatora, 250 µg/ml	20 ml	5909990322114	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu	11,61	15,85	13,66	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	5,39
Ipratropii bromidum	Atrovent N, aerozol wziewny, roztwór, 20 µg	10 ml (200 daw.)	5909990999019	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu	20,55	27,32	27,32	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,56
Ipratropii bromidum	Steri-Neb Ipratropium, roztwór do nebulizacji,	20 amp.a 1 ml	5909990977710	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim	11,34	15,57	13,66	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe	ryczałt	5,11



Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowa	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadcze niobiorcy
	250 µg/ml			działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu				zapalenie oskrzeli		
Ipratropii bromidum	Steri-Neb Ipratropium, roztwór do nebulizacji, 250 µg/ml	20 amp.a 2 ml	5909990977727	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu	22,68	29,55	27,32	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	5,79
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>										
Salbutamolom	Buventol Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg	1 poj.a 200 daw. (+poj.ochron.)	5909991106928	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	22,24	26,94	14,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	16,11
Salbutamolom	Buventol Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg	1 poj.a 200 daw. (+poj.ochron.)	5909991107826	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	37,3	44,8	28,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	22,07
Salbutamolom	Sabumalin, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 100 mcg	1 poj. (200 dawek)	5909990764150	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	8,86	12,89	12,89	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,2
Salbutamolom	Salbutamol Hasco, syrop, 2 mg/5ml	100 ml	5909990317516	197.2, Doustne leki beta-2-mimetyczne o krótkim działaniu, przeznaczone do stosowania w leczeniu chorób układu oddechowego	4,86	7,13	7,13	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,2
Salbutamolom	Steri-Neb Salamol, roztwór do nebulizacji, 1 mg/ml	20 poj.po 2,5 ml	5909990727414	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	21,6	23,52	2,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	23,52
Salbutamolom	Steri-Neb Salamol, roztwór do nebulizacji, 2 mg/ml	20 poj.po 2,5 ml	5909990727513	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	32,4	35,69	5,61	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	33,28
Salbutamolom	Ventolin, aerozol wziewny, zawiesina, 100 µg/dawkę	1 poj.a 200 daw.	5909990442010	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	9,94	14,03	14,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,2
Salbutamolom	Ventolin, Płyn do inhalacji z nebulizatora, 1 mg/ml	20 amp.a 2,5 ml	5909990454013	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	14,04	15,58	2,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	15,58
Salbutamolom	Ventolin, Płyn do inhalacji z nebulizatora, 2 mg/ml	20 amp.a 2,5 ml	5909990454112	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	17,25	19,78	5,61	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	17,37
Salbutamolom	Ventolin Dysk, proszek do inhalacji,	1 poj.a 60 daw.	5909990911912	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim	16,3	19,5	8,42	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania	ryczałt	14,28

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowa nia	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatn ości	Dopłata świadcze niobiorcy
	200 µg			działaniu				decyzji		
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>										
Tiotropii bromidum	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist.)	5909990985111	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	119,84	140,62	140,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	42,19
Tiotropii bromidum	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist.)	5909990985111	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	119,84	140,62	140,62	Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową	ryczałt	3,2
Tiotropii bromidum	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist. + Handihaler)	5909990985128	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	125,19	146,24	140,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	47,81
Tiotropii bromidum	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist. + Handihaler)	5909990985128	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	125,19	146,24	140,62	Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową	ryczałt	8,82

Źródło: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz> (data dostępu: 20.03.2014)

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie klinicznej Wnioskodawcy jako komparator wybrano bromek tiotropium oraz placebo. Wszystkie odnalezione wytyczne, jako długodziałający lek antycholinergiczny wymieniają: bromek tiotropium.

Na podstawie analizy m.in. aktualnych wytycznych praktyki klinicznej oraz opinii ekspertów, w opinii analityków AOTM wybór bromka tiotropium jako komparatora jest zasadny.

W AKL przyjęto również jako komparator brak aktywnego leczenia (stosowanie placebo), należy jednak zauważyć iż zgodnie z rozporządzeniem MZ z dn. 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy, technologię opcjonalną definiuje się jako procedurę medyczną możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu. W nawiązaniu do powyższej definicji, wybór placebo jako komparatora wydaje się być nieuzasadniony.

W poniższej tabeli przedstawiono dokładny opis argumentów Wnioskodawcy uzasadniających wybór bromku tiotropium, jako komparatora dla bromku aklidyny stosowanego we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Bromek tiotropium		Wybór zasadny
Placebo		Wybór niezasadny.

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W przedłożonej przez Wnioskodawcę analizie klinicznej przedstawiono wyniki oraz wnioski pochodzące z 3 odnalezionych opracowań wtórnych:

- przeglądu systematycznego z metaanalizą, którego celem była ocena skuteczności bromku aklidyny 400 µg/2xdz. w porównaniu z bromkiem tiotropium 5 µg/dz. i 18 µg/dz. oraz glikopironium 50 µg/dz., w leczeniu chorych z umiarkowaną do ciężkiej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (*Karabis 2013*);
- przeglądu systematycznego bez metaanalizy, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa bromku aklidyny w leczeniu chorych na umiarkowaną do ciężkiej POChP (*Woods 2013*);
- *Raport IQWIG* z 2012 r., którego celem była ocena korzyści wynikających ze stosowania bromku aklidyny w leczeniu chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc na podstawie dokumentacji złożonej przez Wnioskodawcę.

Do przeglądu systematycznego oraz metaanalizy sieciowej w publikacji *Karabis 2013* dla porównania tiotropium w dawce 18 µg vs. placebo włączono badania, które zostały uwzględnione w przeglądzie systematycznym wykonanym przez wnioskodawcę. Również wszystkie, włączone do metaanalizy sieciowej *Karabis 2013*, badania porównujące aklidynę w dawce 400 µg vs. placebo zostały wykorzystane w przedłożonym przeglądzie systematycznym, przy czym badanie *CSR ACCORD II*, zostało uwzględnione w metaanalizie sieciowej, wykonanej przez wnioskodawcę w ramach analizy wrażliwości (

). W przypadku przeglądu systematycznego *Woods 2013* oraz raportu *IQWIG* wszystkie badania, które zostały do nich włączone i jednocześnie spełniały kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, zostały uwzględnione w metaanalizie sieciowej przedłożonej przez wnioskodawcę.

Przeгляд systematyczny wykonany w opracowaniu *Karabis 2013* obejmował bazy: MEDLINE, MEDLINE in Process, EMBASE (przez Ovid) oraz Cochrane Controlled Trials Registry (data odcięcia październik 2012 r.) zaś w opracowaniu *Woods 2013*, przegląd wykonano w bazach: MEDLINE (przez PubMed) oraz International Pharmaceutical Abstracts (data odcięcia marzec 2013 r.) Do pierwszego przeglądu włączano badania RCT z co najmniej 10 tyg. okresem obserwacji porównujących oceniane interwencje (bromek

aklidyny 400 µg/2xdz, bromek tiotropium 5 µg/dz. i 18 µg/dz., glikopironium 50 µg/dz.) między sobą lub z placebo, zaś do drugiego przeglądu włączano badania fazy 1, 2a, 2b i 3 oceniające skuteczność i bezpieczeństwo bromku aklidyny w różnych dawkach. Ostatecznie do przeglądu *Karabis 2013* włączono 21 badań (20 publikacji i 3 raporty z badań klinicznych) w tym 3 badania dla aklidyny 400 µg oraz 13 badań dla tiotropium 18 µg, zaś do opracowania *Woods 2013*: 11 badań w tym 6 badań, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo bromku aklidyny w dawce 400 µg/2xdz.

Również w raporcie IQWiG przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: MEDLINE i EMBASE (data odcięcia 28 sierpnia 2012 r.) Do analizy włączano badania bezpośrednio porównujące bromek aklidyny z bromkiem tiotropium, a w przypadku ich niezidentyfikowania – badania umożliwiające porównanie pośrednie tych interwencji. Odnaleziono jedynie 2 badania bezpośrednio porównujące stosowanie aklidyny względem tiotropium (*Fuhr 2012* i *Beier 2013*, okres obserwacji odpowiednio: 15 dni i 6 tyg.) Jednakże wyniki tych badań zostały uznane przez IQWiG za niewiarygodne z uwagi na zbyt krótki okres obserwacji, bowiem w opinii autorów raportu minimalny okres obserwacji zapewniający odpowiednią wiarygodność zewnętrzną otrzymanych wyników powinien wynosić 6 mies., dlatego też wykonano porównanie pośrednie, do którego włączono 24 badania (3 dla aklidyny vs placebo i 21 dla tiotropium vs placebo).

W wyniku przeprowadzonego przez Agencję kontrolnego wyszukiwania nie odnaleziono dodatkowych opracowań wtórnych, opublikowanych przed datą złożenia wniosku, które mogłyby uzupełnić analizę kliniczną wnioskodawcy.

Poniżej wymieniono wyniki oraz wnioski pochodzące z 2 przeglądów systematycznych oraz raportu IQWiG, włączonych przez Wnioskodawcę do AKL:

- *Karabis 2013*: przeprowadzona metaanaliza sieciowa wyników włączonych badań wykazała:
  - ✓ brak różnic pomiędzy aklidyną 400 µg/2xdz., a tiotropium 18 µg/dz. w zmianie FEV<sub>1</sub> po 12 tyg. (0,00 I [95%CrI: -0,03; 0,03]).
  - ✓ porównywalną skuteczność aklidyny względem tiotropium w odniesieniu do zmiany FEV<sub>1</sub> po 24 tyg. (0,02 I [95%CrI: -0,05; 0,08], prawdopodobieństwo, że aklidyna jest lepsza od tiotropium wynosi 72%);
  - ✓ porównywalną poprawę wyników kwestionariusza *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) po 12 tyg. dla aklidyny vs. tiotropium (-1,02 [95%CrI: -2,84; 0,8], prawdopodobieństwo, że aklidyna jest lepsza od tiotropium wynosi 86%);
  - ✓ trend do większej poprawy wyników kwestionariusza SGRQ po 24 tyg. w grupie aklidyny względem tiotropium 18 µg/dz. (-1,80 [95%CrI: -4,52; 0,14]);
  - ✓ zbliżoną zmianę wyników kwestionariusza *Transition Dyspnea Index* (TDI) u chorych leczonych aklidyną względem pacjentów otrzymujących tiotropium po 12 i 24 tyg. (prawdopodobieństwo, że aklidyna jest lepsza od tiotropium wynosi odpowiednio 74% i 60%).

**Wnioski:** Według autorów badania leczenie podtrzymujące bromkiem aklidyny w dawce 400 µg/2xdz. najprawdopodobniej powoduje zbliżoną: poprawę czynności płuc, zmianę jakości życia związanej ze zdrowiem oraz poprawę duszności w porównaniu z: tiotropium 18 µg/dz., tiotropium 5 µg/dz., oraz glikopironium 50 µg/dz.

- *Woods 2013*: w odnalezionych badaniach wykazano, że:
  - ✓ stosowanie bromku aklidyny 400 µg/2xdz. w porównaniu z placebo związane jest z istotną poprawą parametrów spirometrycznych (FEV<sub>1</sub> przed podaniem kolejnej dawki leku oraz szczytowej wartości FEV<sub>1</sub>) oraz z klinicznie istotną poprawą stanu zdrowia chorych z umiarkowaną do ciężkiej POChP;
  - ✓ bromek aklidyny był dobrze tolerowany w badaniach klinicznych, a najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były: ból głowy, kaszel, biegunka i zapalenie nosogardzieli.
  - ✓ brak różnic w częstości występowania systemowych antycholinergicznymi zdarzeń niepożądanych podczas stosowania aklidyny vs. placebo oraz vs. aktywny komparator – skuteczność i bezpieczeństwo aklidyny w bezpośrednim porównaniu z tiotropium po 15 dniach stosowania oceniano w badaniu krzyżowym (ang. *crossover*) - *Fuhr 2012*, jednakże z uwagi na niewielką liczbę chorych włączonych do tego badania zmniejszyła wiarygodność otrzymanych wyników.

**Wnioski:** Według autorów badania stosowanie bromku aklidyny związane jest z istotnym klinicznie i statystycznie zwiększeniem efektu bronchodilacyjnego w porównaniu z placebo oraz z poprawą stanu zdrowia chorych z umiarkowaną do ciężkiej POChP. W porównaniu do innych długodziałających wziewnych leków rozszerzających oskrzela (tj. tiotropium czy formoterol) aklidyna wydaje się mieć podobną skuteczność, jednakże konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań, porównujących aklidynę z aktywnym komparatorem. Podsumowując przy uwzględnieniu aktualnie dostępnych danych bromek aklidyny jest obiecującą alternatywą dla tiotropium w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej POChP, konieczne jest jednak przeprowadzenie dalszych długoterminowych badań, które pozwolą na dokładne ustalenie miejsca aklidyny w schemacie terapeutycznym.

- *raport IQWiG:* według autorów badania dostępne dane nie dają podstaw do wnioskowania o wyższej skuteczności aklidyny w porównaniu z tiotropium.

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę dokonano przeszukania m.in. w trzech głównych bazach informacji medycznych: Medline, Embase i Cochrane Library - zastosowane źródła informacji odpowiadają wytycznym Agencji. Wyszukiwania publikacji pierwotnych jak i wtórnych przeprowadzono w dniu 19 lipca 2013 roku, następnie dnia 26 września 2013 r. przeprowadzono aktualizację wyszukiwania w powyższych bazach danych. Zastosowano hasła dotyczące POChP oraz wnioskowanej technologii. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne dnia 21 stycznia 2014 roku. Nie zidentyfikowano dodatkowych badań, które powinny zostać włączone przez Wnioskodawcę do analizy na dzień złożenia wniosku refundacyjnego.

##### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ chorzy z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.</li> </ul>	Brak	
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bromek aklidyny 400 µg/2xd (Bretaris Genuair)</li> </ul>	Brak	Brak
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bromek tiotropium 18 µg/d (Spiriva)</li> <li>▪ placebo</li> </ul>	Brak	Wybór placebo jako komparatora należy uznać za niezasadny. Należy zauważyć iż zgodnie z rozporządzeniem MZ z dn. 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy, technologię opcjonalną definiuje się jako procedurę medyczną możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Punkty końcowe</b>	<p><u>Ocena skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zmiana parametrów spirometrycznych w porównaniu do wartości początkowych: FEV<sub>1</sub> (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa, ang. <i>forced expiratory volume in one second</i>), FVC (natężona pojemność życiowa, ang. <i>forced vital capacity</i>), IC (pojemność wdechowa, ang. <i>inspiratory capacity</i>);</li> <li>▪ wynik kwestionariusza <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i> (SGRQ);</li> <li>▪ istotna klinicznie poprawa wyników kwestionariusza <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i> (SGRQ);</li> <li>▪ wynik kwestionariusza <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i> (TDI);</li> <li>▪ istotna klinicznie poprawa wyników kwestionariusza <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i> (TDI);</li> <li>▪ zaostrzenia POChP;</li> <li>▪ ocena objawów POChP;</li> <li>▪ stosowanie leków doraźnych.</li> </ul> <p><u>Ocena bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zdarzenia niepożądane łącznie,</li> <li>▪ zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,</li> <li>▪ ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie,</li> <li>▪ zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 łącznie,</li> <li>▪ poszczególne zdarzenia niepożądane,</li> <li>▪ poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4,</li> <li>▪ poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,</li> <li>▪ zgony.</li> </ul>	Brak	Brak
<b>Typ badań</b>	<p>Do analizy efektywności klinicznej włączono badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ prospektywne,</li> <li>▪ z randomizacją,</li> <li>▪ z grupą kontrolną.</li> </ul> <p>Dodatkowo włączono także badania obserwacyjne z grupą kontrolną, badania opisowe oraz abstrakty konferencyjne. Badania opisowe kwalifikowano do przeglądu jakościowego, ale nie włączano do metaanalizy ze względu na brak grupy kontrolnej.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ poglądowy i przeglądowy charakter publikacji</li> <li>▪ badania opisowe dla bromku tiotropium</li> <li>▪ doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych (dla bromku tiotropium),</li> <li>▪ badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,</li> <li>▪ badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,</li> <li>▪ badania porównujące różne dawki tego samego leku.</li> </ul>	Brak
<b>Inne kryteria</b>	Włączono publikacje w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.	Brak	Brak

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 22 opublikowane randomizowane badania kliniczne (42 publikacje, 23 abstrakty konferencyjne i 3 pełne raporty z badań klinicznych dostarczone przez Wnioskodawcę):
  - 19 randomizowanych badań klinicznych włączono do części właściwej przeglądu – porównanie pośrednie (2 badania bromek aklidyny vs placebo: *ACCORD I*, *ATTAIN* oraz 17 badań tiotropium vs placebo: *Chan 2007*, *Moita 2008*, *TIPHON*, *UPLIFT*, *Vogelmeier 2008*, *SPRUCE*, *Verkindre 2006*, *Covelli 2005*, *Niewoehner 2005*, *Brusasco 2003*, *Casaburi 2000*, *Donohue 2002*, *Casaburi 2002*, *Donohue 2010*, *Dusser 2006*, *Powrie 2007*, *GLOW2*);
  - 3 randomizowane badania *Beier 2013*, *Fuhr 2012* i *Singh 2012* przedstawiono osobno.
- 2 badania długoterminowe: *Gelb 2013* i *D'Urzo 2013* – badania opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz abstraktów konferencyjnych, zostały uzupełnione danymi z pełnych raportów z tych badań, dostarczonych przez Wnioskodawcę.
- 1 dodatkowe nieopublikowane badanie długoterminowe [redacted] (pełny raport z badania klinicznego dostarczony przez Wnioskodawcę).

Do analizy klinicznej Wnioskodawcy włączono ostatecznie 5 opublikowanych badań, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bromku aklidyny 400 µg/2xd w populacji chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc: badania *ACCORD I* oraz *ATTAIN* (włączone do metaanaliz) oraz badania *Beier 2013*, *Fuhr 2012* i *Singh 2012*, których wyniki przedstawiono osobno z uwagi na typ badania (*crossover* w badaniach *Fuhr 2012* i *Singh 2012*) oraz krótki czas stosowania leczenia (7-15 dni w badaniach *Fuhr 2012* i *Singh 2012*, 6 tygodni w badaniu *Beier 2013*). W badaniach *ACCORD I*, *ATTAIN* i *Singh 2012* oceniano stosowanie bromku aklidyny 400 µg/2xd vs placebo, natomiast w badaniach *Beier 2013* i *Fuhr 2012* – bromku aklidyny 400 µg/2xd vs placebo i bromku aklidyny 400 µg/2xd vs bromek tiotropium 18 µg/d.

Ponadto w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej z uwzględnieniem badania *ACCORD II* (wykluczonego z analizy podstawowej ze względu na nierównomierny rozkład chorych z umiarkowaną i ciężką POChP w poszczególnych grupach).

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badań uwzględniających wnioskowaną technologię tj. bromek aklidyny, włączonych do części głównej AKL.

Tabela 10. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, uwzględniających bromek aklidyny.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<b>ATTAIN</b> <u>Źródło finansowania:</u> badanie sponsorowane przez Almirall, S.A	<ul style="list-style-type: none"> <li>- badanie wieloośrodkowe, ośrodki w 9 krajach : Europa i południowa Afryka</li> <li>- typ badania: kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, równoległe</li> <li>- zaślepienie: metoda podwójnie ślepej próby</li> <li>- okres obserwacji: 24 tygodnie</li> <li>- typ hipotezy: brak opisu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- bromek aklidyny 200 µg/2xd</li> <li>- <b>bromek aklidyny 400 µg/2xd</b></li> <li>- <b>placebo</b></li> </ul>	chorzy ≥40 lat ze stabilną, umiarkowaną do ciężkiej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i historią palenia tytoniu ≥10 paczkołat <u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek: ≥40 lat;</li> <li>- palenie tytoniu obecnie lub w przeszłości (historia palenia tytoniu ≥10 paczkołat);</li> <li>- zdiagnozowana POChP wg kryteriów GOLD (FEV<sub>1</sub>/FVC po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela &lt;70% i FEV<sub>1</sub>&lt;80% wartości należnej).</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rozpoznanie astmy;</li> <li>- infekcja dróg oddechowych lub zaostrzenie POChP w ciągu ostatnich 6 tygodni (3 miesiące w przypadku konieczności hospitalizacji);</li> <li>- istotne klinicznie choroby dróg oddechowych inne niż POChP;</li> <li>- niestabilne choroby serca, w tym zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy;</li> <li>- przeciwwskazania do stosowania leków antycholinergicznym.</li> </ul> <u>Liczebność grup:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bromek aklidyny 200 µg/2xd, n=277</li> <li>- <b>bromek aklidyny 400 µg/2xd, n=269</b></li> <li>- <b>placebo, n=273</b></li> </ul>	<u>Pierwszorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana FEV<sub>1</sub> przed podaniem kolejnej dawki (średnia z 2 wartości FEV<sub>1</sub> przed podaniem porannej dawki leku) od wartości początkowej do uzyskanej w 12 i 24 tygodniu.</li> </ul> <u>Drugorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana szczytowej wartości FEV<sub>1</sub> (najwyższa wartość FEV<sub>1</sub> obserwowana w ciągu 3 godzin po podaniu porannej dawki leku) od wartości początkowej do uzyskanej w 12 i 24 tygodniu;</li> <li>- odsetki chorych z istotną klinicznie poprawą wyników kwestionariuszy SGRQ i TDI po 24 tygodniach.</li> </ul>
<b>ACCORD I</b> <u>Źródło finansowania:</u> badanie sponsorowane przez Forest Research Institute, Inc. i Almirall, S.A	<ul style="list-style-type: none"> <li>- badanie wieloośrodkowe, ośrodki w USA i Kanadzie,</li> <li>- typ badania: kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, równoległe</li> <li>- zaślepienie: metoda podwójnie ślepej próby</li> <li>- okres obserwacji: 12 tygodni</li> <li>- typ hipotezy: brak opisu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- bromek aklidyny 200 µg/2xd</li> <li>- <b>bromek aklidyny 400 µg/2xd</b></li> <li>- <b>placebo</b></li> </ul>	chorzy ≥40 lat ze stabilną, umiarkowaną do ciężkiej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i historią palenia tytoniu ≥10 paczkołat <u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek: ≥40 lat;</li> <li>- palenie tytoniu obecnie lub w przeszłości (historia palenia tytoniu ≥10 paczkołat);</li> <li>- zdiagnozowana POChP wg kryteriów GOLD (FEV<sub>1</sub>/FVC po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela &lt;70% i FEV<sub>1</sub>&lt;80% wartości należnej).</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- istotne klinicznie choroby dróg oddechowych (w tym astma);</li> <li>- infekcja dróg oddechowych lub zaostrzenie POChP w ciągu ostatnich 6 tygodni (3 miesiące w przypadku konieczności hospitalizacji);</li> <li>- klinicznie istotne choroby serca, w tym zawał mięśnia</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana FEV<sub>1</sub> przed podaniem kolejnej dawki (średniej z 2 wartości FEV<sub>1</sub> przed podaniem porannej dawki leku) od wartości początkowej do uzyskanej w 12 tygodniu.</li> </ul> <u>Drugorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana szczytowej wartości FEV<sub>1</sub> (najwyższej wartości FEV<sub>1</sub> obserwowanej w ciągu 3 godzin po podaniu porannej dawki leku) od wartości początkowej do uzyskanej w 12 tygodniu;</li> <li>- zmiana od wartości początkowej do uzyskanej w dniu 1 (szczytowa wartość FEV<sub>1</sub>), tygodniu 1, 4 i 8 (FEV<sub>1</sub> przed podaniem kolejnej dawki i szczytowa wartość FEV<sub>1</sub>) i 12 (FEV<sub>1</sub> przed podaniem kolejnej dawki i szczytowa wartość FEV<sub>1</sub>, AUC<sub>0-3/3h</sub> FEV<sub>1</sub>, AUC<sub>0-3/3h</sub> FVC, IC przed podaniem kolejnej dawki);</li> <li>- zmiana wyników kwestionariuszy SGRQ i TDI po 4, 8 i 12 tygodniach i odsetki chorych z istotną klinicznie poprawą;</li> </ul>



ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy; - niestabilna arytmia; - skorygowany odstęp QT (wzór Bazetta) >470 ms; - przeciwwskazania do stosowania leków antycholinergiczných. <u>Liczebność grup:</u> - bromek aklidyny 200 µg/2xd, n=185 - <b>bromek aklidyny 400 µg/2xd, n=190</b> - <b>placebo, n=186</b>	- zmiana wyników <i>COPD Nighttime Symptoms Questionnaire</i> i <i>Daily Sleep Diary scores</i> ; - stosowanie leków doraźnych po 12 tygodniach; - zaostżenia POChP.
<b>Beier 2013</b>  <u>Źródło finansowania:</u> badanie sponsorowane przez Almirall, S.A	- badanie wieloośrodkowe, 41 ośrodków w 4 krajach (w tym 13 ośrodków w Polsce) - typ badania: kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, równoległe - zaślepienie: metoda podwójnie ślepej próby - okres obserwacji: 6 tygodni - typ hipotezy: brak opisu	- <b>bromek aklidyny 400 µg/2xd</b> - <b>bromek tiotropium 18 µg/d</b> - <b>placebo</b>	chorzy ≥40 lat ze stabilną, umiarkowaną do ciężkiej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i historią palenia tytoniu ≥10 paczkołat  <u>Kryteria włączenia:</u> - wiek: ≥40 lat; - palenie tytoniu obecnie lub w przeszłości (historia palenia tytoniu ≥10 paczkołat); - zdiagnozowana umiarkowana do ciężkiej POChP wg kryteriów GOLD (FEV <sub>1</sub> /FVC po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela <70% i FEV <sub>1</sub> ≥30% i <80%). <u>Kryteria wykluczenia:</u> - astma i inne istotne choroby układu oddechowego lub sercowo-naczyniowego; - infekcja dróg oddechowych lub zaostżenia POChP w ciągu ostatnich 6 tygodni (3 miesiące w przypadku konieczności hospitalizacji); - przeciwwskazania do stosowania antagonistów receptorów muskarynowych; - nadwrażliwość na leki z grupy antagonistów receptorów muskarynowych lub niezdolność do prawidłowego stosowania inhalatorów. <u>Liczebność grup:</u> - <b>bromek aklidyny 400 µg/2xd, n=171</b> - <b>bromek tiotropium 18 µg/d, n=158</b> - <b>placebo, n=85</b>	<u>Pierwszorzędowe:</u> - zmiana od wartości początkowej do uzyskanej po 6 tygodniach FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-24/24h</sub> ; <u>Drugorzędowe:</u> - zmiana od wartości początkowej do uzyskanej po 6 tygodniach FEV <sub>1</sub> AUC <sub>12-24/12h</sub> ; - zmiana od wartości początkowej do uzyskanej po 6 tygodniach FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-12/12h</sub> ; - zmiana FEV <sub>1</sub> przed podaniem kolejnej dawki, szczytowej wartości FEV <sub>1</sub> oraz FVC od wartości początkowej; - zmiana <i>oceny objawów choroby</i> ; - stosowanie leków doraźnych; - zdarzenia niepożądane.
<b>Fuhr 2012</b>  <u>Źródło finansowania:</u> badanie sponsorowane przez Almirall, S.A	- badanie wieloośrodkowe, 2 ośrodki - typ badania: kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, crossover - zaślepienie: metoda podwójnie ślepej próby - okres obserwacji: po 15 dni dla każdej interwencji	- <b>bromek aklidyny 400 µg/2xd</b> - <b>bromek tiotropium 18 µg/d</b> - <b>placebo</b> <i>wash-out period</i> 9-15 dni	chorzy ≥40 lat ze stabilną, umiarkowaną do ciężkiej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i historią palenia tytoniu ≥10 paczkołat  <u>Kryteria włączenia:</u> - wiek: ≥40 lat; - zdiagnozowana POChP wg kryteriów GOLD (FEV <sub>1</sub> /FVC po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela <70% i FEV <sub>1</sub> ≥30% i <80% wartości należnej); - historia palenia tytoniu ≥10 paczkołat.	<u>Pierwszorzędowe:</u> - zmiana od wartości początkowej do uzyskanej w dniu 15 FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-12/12h</sub> . <u>Drugorzędowe:</u> - zmiana od wartości początkowej do uzyskanej w dniu 1 FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-12/12h</sub> ; - zmiana od wartości początkowej do uzyskanej w dniach 1 i 15 AUC <sub>0-12/12h</sub> FVC, AUC <sub>12-24/12h</sub> i AUC <sub>0-24/24h</sub> dla FEV <sub>1</sub> i FVC; - wartość FEV <sub>1</sub> przed podaniem kolejnej dawki i

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	- typ hipotezy: brak opisu		<u>Kryteria wykluczenia:</u> - astma i inne istotne choroby układu oddechowego; - infekcje układu oddechowego; - zaostrzenie POChP w ciągu ostatnich 6 tygodni; - zaostrzenie POChP wymagające hospitalizacji w ciągu ostatnich 3 miesięcy; - wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i> , BMI) $\geq 40$ kg/m <sup>2</sup> ; - długotrwałe stosowanie tlenoterapii ( $\geq 15$ godz./d); - przeciwwskazania do stosowania leków antycholinergicznym; - istotne klinicznie nieprawidłowości w EKG; - zaburzenia układu sercowo-naczyniowego, takie jak zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy. <u>Liczebność populacji:</u> 30	szczytowa wartość FEV <sub>1</sub> (najwyższa wartości FEV <sub>1</sub> obserwowanej w ciągu 12 godzin po podaniu porannej dawki leku); - zmiana FEV <sub>1</sub> w czasie; - zmiana <i>oceny objawów choroby</i> ; - stosowanie leków doraźnych po 2 tygodniach.
<b>Singh 2012</b>  <u>Źródło finansowania:</u> badanie sponsorowane przez Almirall, S.A i Forest Laboratories, Inc	- badanie wielośrodkowe, 11 ośrodków w Niemczech i Belgii - typ badania: kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, <i>crossover</i> - zaślepienie: metoda podwójnie ślepej próby - okres obserwacji: po 7 dni dla każdej interwencji - typ hipotezy: brak opisu	- bromek aklidyny 100 µg/2xd - bromek aklidyny 200 µg/2xd - <b>bromek aklidyny 400 µg/2xd</b> - formoterol 12 µg/2xd - <b>placebo</b> <i>wash-out period</i> 5-9 dni	chorzy $\geq 40$ lat ze stabilną, umiarkowaną do ciężkiej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i historią palenia tytoniu $\geq 10$ paczkolet <u>Kryteria włączenia:</u> - wiek: $\geq 40$ lat; - zdiagnozowana umiarkowana do ciężkiej POChP; - FEV <sub>1</sub> /FVC po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela $< 70\%$ i FEV <sub>1</sub> $\geq 30\%$ i $< 80\%$ wartości należnej; - historia palenia tytoniu $\geq 10$ paczkolet. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - astma; - infekcje układu oddechowego; - zaostrzenie POChP w ciągu ostatnich 6 tygodni; - zaostrzenie POChP wymagające hospitalizacji w ciągu ostatnich 3 miesięcy; - klinicznie istotne zaburzenia układu oddechowego lub sercowo-naczyniowego; - przeciwwskazania do stosowania leków antycholinergicznym. <u>Liczebność populacji:</u> 79	<u>Pierwszorzędowy:</u> - zmiana od wartości początkowej do uzyskanej w dniu 7 FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-12/12h</sub> <u>Drugorzędowe:</u> - zmiana od wartości początkowej do uzyskanej w dniu 7 FEV <sub>1</sub> AUC <sub>12-24/12h</sub> i FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-24/24h</sub> ; - zmiana FEV <sub>1</sub> przed podaniem kolejnej dawki od wartości początkowej do uzyskanej po 7 dniach; - zmiana od wartości początkowej do uzyskanej w dniu 7 FVC AUC <sub>0-12/12h</sub> , FVC AUC <sub>12-24/12h</sub> i FVC AUC <sub>0-24/24h</sub> ; - zmiana szczytowej wartości FEV <sub>1</sub> od wartości początkowej do uzyskanej w dniach 1 i 7; - zmiana FVC przed podaniem kolejnej dawki od wartości początkowej do uzyskanej w dniu 7; - stosowanie leków doraźnych po 7 dniach; - ocena bezpieczeństwa.

Tabela 11. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
<b>ST. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)</b>	Kwestionariusz <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i> (SGRQ) służy do oceny jakości życia chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Zawiera pytania podzielone na trzy podstawowe grupy: objawy, aktywność i wpływ na życie codzienne. Poszczególnym odpowiedziom na pytania przypisana jest liczba punktów, których suma stanowi podstawę do obliczenia wyniku oceny jakości życia. Minimalną liczbą punktów możliwą do uzyskania w kwestionariuszu jest 0, zaś maksymalną 100. Dla kwestionariusza SGRQ poprawę jakości życia odzwierciedla spadek wartości wyniku końcowego. Za istotną klinicznie poprawę uznaje się zmniejszenie wyniku końcowego o 4 pkt w porównaniu z wartością początkową.	brak uwag
<b>TDI (<i>Transition Dyspnea Index</i>)</b>	Kwestionariusz <i>Transition Dyspnea Index</i> (TDI) służy do oceny zmian nasilenia duszności i składa się z trzech domen. Zakres wyników możliwych do uzyskania w kwestionariuszu TDI wynosi od -3 (największe pogorszenie) do +3 (największa poprawa) dla każdej z domen (-9 do +9 dla wartości końcowej). Dla kwestionariusza TDI poprawę duszności odzwierciedla wzrost wartości wyniku końcowego. Za istotną klinicznie poprawę uznaje się zwiększenie wyniku końcowego o 1 pkt w porównaniu z wartością początkową.	brak uwag

### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

#### Badania włączone do właściwej części raportu Wnioskodawcy

Wszystkie włączone do części właściwej raportu badania (19 badań: ACCORD I, ATTAIN i 17 badań tiotropium vs placebo) były randomizowanymi badaniami klinicznymi z równoległą grupą kontrolną. Spośród włączonych badań, 16 było badaniami przeprowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby, natomiast w 3 badaniach nie stosowano zaślepienia w ramieniu tiotropium (*Vogelmeier 2008, Donohue 2010 i GLOW2*).

W większości badań analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*). Do analizy bezpieczeństwa w większości badań włączono chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. W 4 badaniach (*Covelli 2005, Brusasco 2003, Casaburi 2000, Donohue 2002*) nie określono populacji, w której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo.

W większości dostępnych publikacji z badań klinicznych nie została przedstawiona formalna hipoteza kliniczna (w analizie wnioskodawcy dla porównań aktywnego leczenia z ramieniem placebo założono hipotezę typu *superiority*). Badanie *GLOW2* opisano jako badania typu *superiority* (dla porównań glikopironium vs placebo).

Badania zakwalifikowane do porównania pośredniego oceniającego skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo bromku aklidyny 400 µg/2xd w porównaniu z bromkiem tiotropium 18 µg/d w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc charakteryzowały się umiarkowaną jakością. Łączna ocena jakości dowodów wyniosła średnio 3,42 pkt (zakres: 2-5 pkt). Badania *ACCORD I, ATTAIN* oraz 4 badania tiotropium vs placebo (*UPLIFT, SPRUCE, Niewoehner 2005, GLOW2*) otrzymały maksymalną liczbę punktów tj. 5 pkt., przy czym należy zauważyć, że dla badań *ACCORD I* oraz *ATTAIN* autorzy AKL zaczerpnęli opis metod randomizacji oraz zaślepienia z pełnych raportów z badań klinicznych dostarczonych przez Wnioskodawcę, z kolei badanie *GLOW2* przeprowadzono bez zaślepienia w ramieniu tiotropium. Zmniejszona punktacja pozostałych badań wynika z braku opisu metod randomizacji (12 badań), braku opisu metod zaślepienia (9 badań) oraz braku opisu chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania (9 badań).

#### Badania dodatkowe

Badanie *Beier 2013* było randomizowanym badaniem klinicznym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa bromku aklidyny 400 µg/2xd w porównaniu do placebo i bromku tiotropium u chorych ze stabilną, umiarkowaną do ciężkiej, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Do badania włączono 414 chorych. Okres obserwacji w badaniu wynosił 6 tygodni. Skuteczność w badaniu oceniano w populacji ITT zdefiniowanej jako chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i u których oceniono początkową i przynajmniej jedną późniejszą wartość FEV1. Do analizy bezpieczeństwa włączono chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Badanie *Fuhr 2012* było kontrolowanym badaniem klinicznym typu *crossover* z randomizacją, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa bromku aklidyny w dawce 400 µg/2xd u chorych z umiarkowaną do ciężkiej, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Do badania włączono 30 chorych. Chorzy przyjmowali kolejno bromek aklidyny w dawce 400 µg/2xd, bromek tiotropium w dawce 18 µg/d oraz placebo przez 15 dni. Przerwa po 15 dniach stosowania danej interwencji trwała 9-15 dni (*wash-out period*). Skuteczność w badaniu oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i u których co najmniej raz zmierzono wartość FEV1 poza pomiarem początkowym (populacja ITT: 29 osób w grupie pacjentów przyjmujących bromek aklidyny, 28 – w grupie pacjentów przyjmujących bromek tiotropium i 30 – w grupie pacjentów otrzymujących placebo).

Badanie *Singh 2012* było kontrolowanym badaniem klinicznym typu *crossover* z randomizacją, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa bromku aklidyny w populacji chorych z umiarkowaną do ciężkiej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Do badania włączono 79 chorych. Chorzy przyjmowali kolejno jeden z następujących schematów leczenia: bromek aklidyny w dawce 100, 200 i 400 µg/2xd, formoterol 12 µg oraz placebo przez 7 dni. Przerwa po 7 dniach stosowania danej interwencji trwała 5-9 dni (*wash-out period*). Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono wszystkich randomizowanych chorych (populacja ITT).

Badanie *Beier 2013* otrzymało maksymalną liczbę punktów tj. 5 pkt. Badanie *Fuhr 2012* oceniono na 3 pkt, natomiast badanie *Singh 2012* – na 4 pkt. W obu badaniach nie opisano metod zaślepienia, a w badaniu *Fuhr 2012* dodatkowo nie opisano metod randomizacji.

Badanie *Gelb 2013* (LAS 35, badanie dostępne w postaci pełnego tekstu, uzupełnione przez Wnioskodawcę o niepublikowane dane w postaci raportu z badania) było międzynarodowym, wielośrodkowym, randomizowanym badaniem klinicznym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Badanie przeprowadzono w 106 ośrodkach w USA i 3 ośrodkach w Kanadzie. Celem badania była ocena długoterminowego bezpieczeństwa stosowania bromku akolidyny 200 lub 400 µg/2xd u chorych z umiarkowaną do ciężkiej, stabilną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Do badania włączono 605 chorych, którzy byli randomizowani do grup bromku akolidyny 200 µg/2xd (N=312) i bromku akolidyny 400 µg/2xd (N=293). Leczenie stosowano przez 52 tygodnie zaślepionej fazy badania. Do analizy bezpieczeństwa włączono 602 chorych (311 w grupie akolidyny 200 µg/2xd i 291 w grupie akolidyny 400 µg/2xd).

Badanie *D'Urzo 2013* (LAS 36, badanie opublikowane w postaci pełnego tekstu oraz abstraktu konferencyjnego, uzupełnione przez Wnioskodawcę o niepublikowane dane w postaci raportu z badania) było międzynarodowym, wielośrodkowym, randomizowanym badaniem klinicznym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Badanie przeprowadzono w 100 ośrodkach w USA i 6 ośrodkach w Kanadzie. Celem badania była ocena długoterminowego bezpieczeństwa stosowania bromku akolidyny 200 lub 400 µg/2xd u chorych z umiarkowaną do ciężkiej, stabilną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, którzy ukończyli badanie ACCORD I. Do badania włączono łącznie 291 chorych, spośród których 139 (44 otrzymujących placebo i 95 otrzymujących bromek akolidyny 200 µg/2xd w badaniu ACCORD I) stosowało bromek akolidyny w dawce 200 µg/2xd, natomiast 152 chorych (46 otrzymujących placebo i 106 otrzymujących bromek akolidyny 400 µg/2xd w badaniu ACCORD I) – bromek akolidyny w dawce 400 µg/2xd. Leczenie stosowano przez 52 tygodnie zaślepionej fazy badania. Bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (N=289).

#### **Ograniczenia AKL wskazane przez wnioskodawcę**

- *Ograniczeniem badań Fuhr 2012, Singh 2012 i Beier 2013 jest krótki horyzont czasowy (7-15 dni stosowania bromku akolidyny w badaniach Fuhr 2012 i Singh 2012 oraz 6 tygodni w badaniu Beier 2013) oraz brak raportowania twardych punktów końcowych, takich jak: zgony, jakość życia, zmniejszenie liczby zaostrzeń. W badaniach skupiono się na ocenie parametrów spirometrycznych, a nie na twardych punktach końcowych, choć zgodnie z wytycznymi GOLD, oceniane parametry spirometryczne korelują z ciężkością choroby, są podstawą do przypisania stopnia ciężkości choroby i determinują postępowanie terapeutyczne.*
- *Do analizy włączono 3 badania długoterminowe: Gelb 2013 (LAS 35), D'Urzo 2013 (LAS 36) i LAS 38B, których wyniki dostarczają dodatkowych dowodów w kontekście długoterminowego (do 52 tygodni) bezpieczeństwa stosowania akolidyny. Ze względu na fakt braku powszechnej dostępności jednego spośród badań długoterminowych (LAS 38B), jego wiarygodność może być obniżona.*

#### **3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy**

W AKL przedłożonej przez wnioskodawcę, w części właściwej raportu przeprowadzono ilościową syntezę wyników. Domyślnie stosowano stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect*). W przypadku, gdy porównywane badania charakteryzowały się dużą heterogenicznością potwierdzoną statystyką ( $I^2$  powyżej 50%), stosowano losowy model danych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników (ang. *random effect model*).

Dla zaostrzeń POChP, zapalenia oskrzeli, bólu stawów oraz parametrów RD dotyczących bólu głowy i bólu pleców z powodu dużej heterogeniczności ( $I^2 > 50\%$ ) zastosowano model efektów losowych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników.

Włączone do części właściwej raportu badania różnią się liczebnością populacji chorych randomizowanych do poszczególnych ramion. Najmniejszymi badaniami były badania *Verkindre 2006* i *Powrie 2007*, w których randomizowano odpowiednio 100 i 142 chorych. Największym badaniem było badanie *UPLIFT* (5 993 chorych).

Na ogół w badaniach dozwolone było stosowanie krótko działających  $\beta$ 2-mimetyków (salbutamol lub albuterol). Stosowanie kortykosteroidów było dozwolone we wszystkich badaniach, w których podano informacje o ich stosowaniu (17 z 19 badań, brak informacji w badaniach *Brusasco 2003* i *Powrie 2007*).

Stosowanie LABA było dozwolone w 6 badaniach oceniających stosowanie bromku tiotropium (*Chan 2007*, *Moita 2008*, *UPLIFT*, *SPRUCE*, *Covelli 2005* i *Niewoehner 2005*). W 3 badaniach nie podano informacji dotyczącej dozwolenia stosowania LABA (*Brusasco 2003*, *Casaburi 2002* i *Powrie 2007*), zaś w pozostałych 8 badaniach stosowanie LABA nie było dozwolone.

Odsetki chorych z ciężką i bardzo ciężką postacią POChP raportowano w 8 badaniach włączonych do metaanalizy i wynosiły one od 2% do 82%. Do badania *SPRUCE* włączono niewielu chorych z ciężką lub bardzo ciężką POChP (2-4%). W badaniach dotyczących bromku aklidyny odsetki chorych z ciężką i bardzo ciężką POChP mieściły się w zakresie 31% – 37%.

Średnia początkowa wartość FEV1 % wartości należnej wynosiła od 35% do 57%. Wartość FEV1 na początku badań wynosiła od 0,96 l do 1,51 l, natomiast początkowa wartość FEV1/FVC – od 41% do 55%.

Czas trwania POChP u chorych włączonych do badań dotyczących aklidyny wyniósł od 6,4 do 8,9 roku, natomiast w badaniach dla tiotropium wyniósł od 6,7 do 12 lat.

Zarówno różnice w metodyce badań, jak i różnice w charakterystyce populacji powodują, że porównanie pośrednie bromku aklidyny 400  $\mu$ g/2xd z bromkiem tiotropium 18  $\mu$ g/d należy interpretować z ostrożnością.

### **Ograniczenia AKL wskazane przez wnioskodawcę**

- *Ograniczeniem analizy jest brak opublikowanych badań bezpośrednio porównujących bromek aklidyny 400  $\mu$ g/2xd z bromkiem tiotropium 18  $\mu$ g/d w długim horyzoncie czasowym (powyżej 6 tygodni). Z tego względu w AKL przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej dostarczonej przez Wnioskodawcę. Do porównania pośredniego włączono 19 badań RCT (2 oceniające stosowanie bromku aklidyny vs placebo i 17 oceniających stosowanie bromku tiotropium vs placebo). Porównanie pośrednie nie daje jednak możliwości jednoznacznej oceny skuteczności i bezpieczeństwa bromku aklidyny 400  $\mu$ g/2xd w porównaniu z bromkiem tiotropium 18  $\mu$ g/d ze względu na różnice w metodyce badań (m.in. stosowanie LABA w badaniach tiotropium vs placebo: dozwolone w 8 badaniach, niedozwolone w 6 badaniach, brak informacji w 3 badaniach) i w charakterystyce populacji (m.in. nieznacznie lepsza początkowa czynność płuc i mniejsze odsetki chorych z ciężką i bardzo ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc w badaniach dla bromku aklidyny niż w badaniach dla tiotropium). Dodatkowo w badaniach stosowano różne definicje zaostrzeń POChP. Należy jednak podkreślić, że duża liczba badań pokrywa niehomogenną populację chorych na POChP obserwowaną w praktyce klinicznej i ogranicza potencjalne błędy związane z metodyką. Dodatkowo otrzymane wyniki porównania pośredniego są spójne z obserwowanymi w badaniu porównującym bromek aklidyny 400  $\mu$ g/2xd z bromkiem tiotropium 18  $\mu$ g/d przez okres 6 tygodni (badanie *Beier 2013*). Biorąc pod uwagę fakt, że jedyną możliwą formą porównania aklidyny z tiotropium w długim horyzoncie czasowym jest porównanie pośrednie, jakość dowodów, w tym liczba badań, wskazują, że pomimo ograniczeń wnioskowanie może być wiarygodne. Dodatkowo spójność wyników między sobą, tj. brak różnic dla wszystkich analizowanych punktów końcowych (skuteczności i bezpieczeństwa) i wyniki badania *Beier 2013*, podwyższają wiarygodność analizy.*
- *W większości badań analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. intention-to-treat, w większości przypadków zdefiniowana jako chorzy, u których oceniono skuteczność po podaniu leku). Do analizy bezpieczeństwa w większości badań włączono chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. W 4 badaniach (*Covelli 2005*, *Brusasco 2003*, *Casaburi 2000*, *Donohue 2002*) nie określono populacji, w której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo.*

- Do porównania pośredniego nie włączono badania SHINE, gdyż zostało ono opublikowane po dacie przeprowadzenia porównania pośredniego bromku akolidyny 400 µg/2xd i bromku tiotropium 18 µg/d przez Wnioskodawcę. Spośród punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim w badaniu SHINE odnaleziono jedynie wyniki dla zmiany wartości FEV<sub>1</sub> przed podaniem kolejnej dawki po 12 tygodniach (różnica tiotropium vs placebo: 0,13 l [95%CI: 0,10; 0,17]). Dodatkowo wyniki badania SHINE są spójne z wynikami pozostałych badań oceniających stosowanie bromku tiotropium 18 µg/d vs placebo włączonych do porównania pośredniego (różnica tiotropium vs placebo: 0,083-0,184 l) i nie zmieniają wniosków analizy.

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

W analizie klinicznej Wnioskodawcy oprócz analizy skuteczności klinicznej stosowania akolidyny vs. tiotropium (porównanie pośrednie za pomocą metaanalizy sieciowej 2 badań dla akolidyny vs. placebo (PLC) oraz 17 badań dla tiotropium vs. PLC), przedstawiono również wyniki analizy skuteczności klinicznej dla porównania bromku akolidyny vs. PLC (porównanie bezpośrednie z metaanalizą wyników odnalezionych 2 badań: ACCORD I oraz ATTAIN). Wyniki tegoż porównania nie zostały przedstawione w AWA z uwagi na uznanie placebo za niewłaściwy komparator (komentarz, uzasadniający powyższe stwierdzenie, znajduje się w podrozdziale 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy) oraz ze względu na fakt, iż skuteczność kliniczna przedstawiona w ChPL Bretaris Genuair, została opracowana w oparciu o wyniki 2 badań porównujących akolidynę z PLC (z 3 oraz 6 miesięcznym okresem obserwacji, co sugeruje, iż badania włączone do AKL Wnioskodawcy dla porównania akolidyny vs. PLC, są jednocześnie badaniami rejestracyjnymi, których wyniki zawarto w ChPL).

Poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego (metaanalizy sieciowej) bromku akolidyny z bromkiem tiotropium w populacji chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, pozostałe wyniki analizy skuteczności klinicznej dostępne są w analizie Wnioskodawcy.

Wartość FEV <sub>1</sub> przed podaniem kolejnej dawki po 12 tyg. (l)	-0,01 [-0,05; 0,04]	ns
Wartość FEV <sub>1</sub> przed podaniem kolejnej dawki po 24 tyg. (l)	0,02 [-0,05; 0,08]	ns
Wynik kwestionariusza SGRQ po 12 tyg. (pkt)	-1,00 [-2,81; 0,80]	ns
Wynik kwestionariusza SGRQ po 24 tyg. (pkt)	-2,14 [-4,42; 0,13]	ns
Wynik kwestionariusza TDI po 12 tyg. (pkt)	0,16 [-0,31; 0,63]	ns
Wynik kwestionariusza TDI po 24 tyg. (pkt)	0,08 [-0,53; 0,69]	ns

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy akolidyną a tiotropium w odniesieniu do:

- poprawy wartości spirometrycznych (FEV<sub>1</sub> przed podaniem kolejnej dawki,
- poprawy jakości życia wg kwestionariusza SGRQ i oceny stopnia nasilenia duszności wg kwestionariusza TDI

Ponadto w AKL, przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej z uwzględnieniem wpływu odsetków chorych stosujących kortykosteroidy, wpływu początkowej wartości FEV<sub>1</sub> % wartości należnej oraz z wykluczeniem badań dopuszczających stosowanie LABA. Dla poniższych punktów końcowych wyniki z uwzględnieniem wpływu ww. parametrów są spójne z wynikiem końcowym metaanalizy sieciowej:

- wartość FEV<sub>1</sub> przed podaniem kolejnej dawki po 12 tyg.
- wartość FEV<sub>1</sub> przed podaniem kolejnej dawki po 24 tyg.
- szczytowa wartość FEV<sub>1</sub> po 12 tyg.
- częstość występowania zaostrzeń POChP.
- choroby z co najmniej jednym zaostrzeniem POChP w ciągu 24 tyg.

W żadnym z badań raportujących punkt końcowy wynik kwestionariusza SGRQ po 12 tyg. oraz istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza TDI po 24 tyg., nie było dozwolone stosowanie LABA. Natomiast wyniki AKL z uwzględnieniem wpływu odsetków chorych stosujących kortykosteroidy oraz wpływu początkowej wartości FEV<sub>1</sub> % wartości należnej są spójne z wynikiem końcowym metaanalizy sieciowej.

Dla punktu końcowego wynik kwestionariusza SGRQ po 24 tyg., wyniki AKL z uwzględnieniem wpływu odsetków chorych stosujących kortykosteroidy są spójne z wynikiem końcowym metaanalizy sieciowej. Po uwzględnieniu wpływu początkowej wartości FEV<sub>1</sub> % wartości należnej oraz z wykluczeniem badań dopuszczających stosowanie LABA, bromek aklidyny 400 µg/2xd okazał się bardziej skuteczny niż bromek tiotropium 18 µg/d.

W żadnym z badań raportujących punkt końcowy wynik kwestionariusza TDI po 12 tyg. oraz wynik kwestionariusza TDI po 24 tyg. nie było dozwolone stosowanie LABA. Wyniki AKL z uwzględnieniem wpływu odsetków chorych stosujących kortykosteroidy oraz wpływu początkowej wartości FEV<sub>1</sub> % wartości są spójne z wynikiem końcowym metaanalizy sieciowej

Dla punktu końcowego istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza TDI po 12 tyg., oraz stosowanie leków doraźnych w ciągu 12 tyg., ze względu na niewielką liczbę badań, w AKL nie przeprowadzono analizy wpływu stosowania kortykosteroidów, dopuszczenia stosowania LABA oraz początkowej wartości FEV<sub>1</sub> % wartości należnej na wynik końcowy.

W żadnym z badań raportujących punkt końcowy stosowanie leków doraźnych w ciągu 24 tyg., nie było dozwolone stosowanie LABA. Ze względu na niewielką liczbę badań, w AKL nie przeprowadzono analizy wpływu stosowania kortykosteroidów oraz początkowej wartości FEV<sub>1</sub> % wartości należnej na wynik końcowy.

### **Wyniki metaanalizy sieciowej z uwzględnieniem badania ACCORD II**

Ponadto w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej z uwzględnieniem badania ACCORD II

Wyniki metaanalizy sieciowej z uwzględnieniem badania ACCORD II (analiza wrażliwości) nie wpływają na zmianę wniosku.



[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

### Pozostałe dowody naukowe wskazane w analizie Wnioskodawcy

Dodatkowo Wnioskodawca w AKL przedstawił wyniki badań *Beier 2013* (bezpośrednie porównanie bromku aklidyny 400 µg/2xd i bromku tiotropium 18 µg/d przez okres 6 tygodni), *Fuhr 2012* (badanie typu crossover porównujące bromek aklidyny 400 µg/2xd i bromek tiotropium 18 µg/d przez okres 15 dni) i *Singh 2012* (badanie typu crossover porównujące bromek aklidyny 400 µg/2xd i placebo przez okres 7 dni).

Wnioskodawca w AKL przedstawił także wyniki 3 badań długoterminowych. Wyniki 2 opublikowanych badań *Gelb 2013 (LAS 35)* i *D'Urzo 2013 (LAS 36)*, uzupełniono wynikami zawartymi w pełnych raportach z badań dostarczonych przez Wnioskodawcę. Natomiast wyniki nieopublikowanego badania [redacted] dostępne były jedynie w pełnym raporcie z badania dostarczonego przez Wnioskodawcę.

#### Badanie *Beier 2013*

Tabela 14. Analiza skuteczności w badaniu *Beier 2013* – aklidyna 400 µg/2xd vs tiotropium 18 µg/d.

	różnica średnich zmian [95%CI], I	p
FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-24</sub>	0,01 [-0,04; 0,06]	ns
FEV <sub>1</sub> AUC <sub>12-24</sub>	0,04 [-0,01; 0,09]	ns
FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-12</sub>	-0,02 [-0,07; 0,03]	ns
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wyniki badania *Beier 2013* sugerują, iż po 6 tygodniach nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem bromku aklidyny 400 µg/2xd a bromku tiotropium 18 µg/d, w odniesieniu do wzrostu wartości FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-24</sub>, FEV<sub>1</sub> AUC<sub>12-24</sub> oraz FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-12</sub>. Dodatkowo, z nieopublikowanych danych dostarczonych przez Wnioskodawcę wynika, iż po 6 tygodniach nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do wzrostu wartości FEV<sub>1</sub> przed podaniem kolejnej dawki leku rano, FEV<sub>1</sub> przed podaniem kolejnej dawki leku wieczorem, szczytowej wartości FEV<sub>1</sub> rano oraz szczytowej wartości FEV<sub>1</sub> wieczorem.

Ponadto ocena objawów POCpP wykazała, że różnice w grupie pacjentów przyjmujących aklidynę i tiotropium, dotyczące zmniejszenia ciężkości porannych objawów choroby były nieistotne statystycznie.

Dodatkowo, po 6 tygodniach większość chorych (80,1%) preferowała stosowanie inhalatora Genuair niż Handihaler (10,7%).

W analizie klinicznej Wnioskodawcy dla badania *Beier 2013* przedstawiono również wyniki analizy skuteczności klinicznej dla porównania bromku aklidyny vs. PLC. Wyniki tegoż porównania nie zostały przedstawione w AWA z uwagi na uznanie placebo za niewłaściwy komparator (komentarz, uzasadniający powyższe stwierdzenie, znajduje się w podrozdziale 3.1.2. *Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy*).

**Badanie Fuhr 2012****Tabela 15. Analiza skuteczności w badaniu Fuhr 2012 – akliidyny 400 µg/2xd vs tiotropium 18 µg/d.**

	różnica średnich zmian [95%CI], I	p
FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-12/12h</sub> (dzień 1)	0,052 [0,002; 0,101]	<0,05
FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-12/12h</sub> (dzień 15)	-0,023 [-0,108; 0,061]	ns
FEV <sub>1</sub> AUC <sub>12-24/12h</sub> (dzień 1)	0,101 [0,041; 0,162]	<0,01
FEV <sub>1</sub> AUC <sub>12-24/12h</sub> (dzień 15)	0,078 [0,013; 0,143]	<0,05
FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-24/24h</sub> (dzień 1)	0,073 [0,020; 0,126]	<0,01
FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-24/24h</sub> (dzień 15)	0,048 [-0,010; 0,106]	ns
FVC AUC <sub>0-12/12h</sub> (dzień 1)	0,042 [-0,059; 0,143]	ns
FVC AUC <sub>0-12/12h</sub> (dzień 15)	-0,048 [-0,179; 0,083]	ns
FVC AUC <sub>12-24/12h</sub> (dzień 1)	0,143 [0,037; 0,249]	<0,05
FVC AUC <sub>12-24/12h</sub> (dzień 15)	0,137 [0,015; 0,259]	<0,05
FVC AUC <sub>0-24/24h</sub> (dzień 1)	0,094 [-0,000; 0,189]	ns
FVC AUC <sub>0-24/24h</sub> (dzień 15)	0,062 [-0,052; 0,176]	ns

Wyniki badania *Fuhr 2012* sugerują, że stosowanie bromku akliidyny 400 µg/2xd w porównaniu do bromku tiotropium 18 µg/d jest istotnie statystycznie lepsze pod względem zwiększenia wartości FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-12/12h</sub>, FEV<sub>1</sub> AUC<sub>12-24/12h</sub> oraz FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-24/24h</sub> w dniu 1 (różnica średnich zmian odpowiednio: 0,052 I [95%CI: 0,002; 0,101], p<0,05; 0,101 I [95%CI: 0,041; 0,162], p<0,01 oraz 0,073 I [95%CI: 0,020; 0,126], p<0,01) oraz FEV<sub>1</sub> AUC<sub>12-24/12h</sub> w dniu 15 (0,078 I [95%CI: 0,013; 0,143], p<0,05).

Ponadto w grupie pacjentów przyjmujących bromek akliidyny 400 µg/2xd obserwowano istotnie statystycznie większe wartości FVC AUC<sub>12-24/12h</sub> w dniach 1 i 15 w porównaniu do obserwowanych w grupie pacjentów przyjmujących bromek tiotropium 18 µg/d (różnica średnich zmian odpowiednio: 0,143 I [95%CI: 0,037; 0,249], p<0,05 oraz 0,137 I [95%CI: 0,015; 0,259], p<0,05).

Ponadto w AKL przedstawiono informację, iż po 2 tygodniach leczenia, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą pacjentów stosujących bromek akliidyny 400 µg/2xd a grupą pacjentów stosujących bromek tiotropium 18 µg/d w odniesieniu wymagania stosowania mniejszej ilości leków doraźnych. Odsetek chorych przyjmujących co najmniej jedną inhalację leku doraźnego był mniejszy w grupie akliidyny (51,7%), niż w grupach placebo (73,3%) i tiotropium (75,0%).

W analizie klinicznej Wnioskodawcy dla badania *Fuhr 2012* przedstawiono również wyniki analizy skuteczności klinicznej dla porównania bromku akliidyny vs. PLC. Wyniki tegoż porównania nie zostały przedstawione w AWA z uwagi na uznanie placebo za niewłaściwy komparator (komentarz, uzasadniający powyższe stwierdzenie, znajduje się w podrozdziale 3.1.2. *Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy*).

**Badanie Singh 2012**

W analizie klinicznej Wnioskodawcy dla badania *Singh 2012* przedstawiono wyniki analizy skuteczności klinicznej dla porównania bromku akliidyny vs. PLC. Wyniki tegoż porównania nie zostały przedstawione w AWA z uwagi na uznanie placebo za niewłaściwy komparator (komentarz, uzasadniający powyższe stwierdzenie, znajduje się w podrozdziale 3.1.2. *Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy*).

**3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa**

W analizie klinicznej Wnioskodawcy oprócz analizy bezpieczeństwa stosowania akliidyny vs. tiotropium (porównanie pośrednie za pomocą metaanalizy sieciowej 2 badań dla akliidyny vs. placebo (PLC) oraz 17 badań dla tiotropium vs. PLC), przedstawił również wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania bromku akliidyny vs. PLC (porównanie bezpośrednie z metaanalizą wyników odnalezionych 2 badań: ACCORD I oraz ATAIN). Wyniki tegoż porównania nie zostały przedstawione w AWA z uwagi na uznanie placebo za niewłaściwy komparator (komentarz, uzasadniający powyższe stwierdzenie, znajduje się

w podrozdziale 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy) oraz ze względu na fakt, iż działania niepożądane przedstawione w ChPL Bretaris Genuair, zostały opracowane w oparciu o wyniki 3 badań porównujących akolidynę z PLC (2 z 3 mies. okresem obserwacji oraz 1 z 6 mies. okresem obserwacji, co sugeruje, iż badania włączone do AKL Wnioskodawcy dla porównania akolidyny vs. PLC, są jednocześnie badaniami rejestracyjnymi, których wyniki zawarto w ChPL).

Poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej dotyczące bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej w porównaniu do tiotropium, pozostałe wyniki analizy bezpieczeństwa dostępne są w analizie Wnioskodawcy.

### Bromek akolidyny 400µg/2xd vs bromek tiotropium 18 µg/d

Tabela 16. Analiza bezpieczeństwa akolidyna vs tiotropium – zestawienie wyników metaanalizy sieciowej



Ponadto dla poszczególnych punktów końcowych wnioskodawca przeprowadził metaanalizę sieciową przy uwzględnieniu wpływu następujących czynników na otrzymany wynik:

- odsetka chorych stosujących leczenie skojarzonego kortykosteroidami – dla zdarzeń niepożądanych (ZN) łącznie po 12 tyg., ZN powodujących przerwanie leczenia po 12 tyg. oraz 24 tyg.
- wykluczenia badań dopuszczających stosowania LABA – dla ZN łącznie po 12 tyg., ciężkich ZN po 12 tyg. oraz 24 tyg., ZN powodujących przerwanie leczenia po 12 tyg.
- początkowej wartości FEV<sub>1</sub> % wartości należącej – dla ZN łącznie po 12 tyg., ZN powodujących przerwanie leczenia po 12 tyg. oraz 24 tyg.

### Informacje z dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Ocena na podstawie 2 badań krótkookresowych porównujących bezpośrednio bromek akolidyny względem bromku tiotropium (Beier 2013, Fuhr 2012)

#### Badanie Beier 2013 (okres obserwacji 6 tyg.)

W badaniu Beier 2013 wykazano, iż częstość występowania zdarzeń niepożądanych była zbliżona we wszystkich badanych grupach (w ramieniu, w którym stosowano akolidynę wynosiła 27,5%, w grupie tiotropium: 29,7%, zaś w grupie placebo: 25,9%). a ponadto w badaniu tym nie wystąpiły zgony. Większość obserwowanych zdarzeń miała więc nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Większość zdarzeń niepożądanych wystąpiła u mniej niż 1 chorego w każdej z grup. Wyjątkiem były: suchość w jamie ustnej (1 przypadek w grupie chorych leczonych akolidyną vs. 2 przypadki w grupie pacjentów otrzymujących tiotropium – te zdarzenia niepożądane zostały uznane za związane z leczeniem), zapalenie gardła (grupa akolidyny i PLC po 1 przypadku, grupa tiotropium: 2 przypadki) oraz zaparcie (2 przypadki w grupie tiotropium).

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi łącznie we wszystkich grupach były: ból głowy (5,1% chorych), zapalenie nosogardzieli (5,1%), zaostrzenia POChP (2,4%) i kaszel (2,2%). Przy czym ból głowy był obserwowany częściej w grupie aklidyny niż w grupie placebo i tiotropium (odpowiednio: 7,0%, 3,5% i 3,8%), zaś zapalenie nosogardzieli raportowano ze zbliżoną częstością w grupach aklidyny i tiotropium względem grupy placebo (odpowiednio: 5,8%, 5,7% i 2,4%).

suchości w jamie ustnej, która wystąpiła 3 chorych (0,7% wszystkich pacjentów). Ponadto jedynie 8 (1,9%) chorych ogółem przerwało swoje uczestnictwo w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych (głównie ze względu na zaostrzenia POChP – u 2 chorych w każdej badanej grupie).

#### Badanie Fuhr 2012 (typu crossover, okres obserwacji 15 dni)

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były zaostrzenia POChP (3 zgłoszenia u 3 chorych), jednakże wszystkie przypadki wystąpiły podczas stosowania placebo, zaś jedno zaostrzenie choroby zostało uznane przez badaczy za ciężkie i doprowadziło do hospitalizacji chorego oraz jego wycofania z badania.

**Jako zdarzenia niepożądane raportowane jedynie podczas leczenia aklidyną wymieniono: biegunkę, wzdęcia, świąd, kaszel, zapalenie płuc, omdlenie, kontuzje, zmęczenie i ból kończyn. Wszystkie te zdarzenia niepożądane raportowano jednokrotnie, z wyjątkiem biegunki, którą zgłoszono 2 razy.**


#### Ocena na podstawie 3 długookresowych badań klinicznych

Autorzy przedłożonej AKL przedstawili również wyniki 3 badań długookresowych, oceniających bezpieczeństwo stosowania bromku aklidyny 400 µg/2xd u chorych z POChP. Były to następujące badania:

- *Gelb 2013* (LAS 35) – badanie opublikowane w postaci pełnego tekstu oraz abstraktu konferencyjnego, uzupełnione przez autorów AKL o dane pochodzące z pełnych raportów z badań dostarczonych przez Wnioskodawcę;
- *D'Urzo 2013* (LAS 36) – badanie opublikowane w postaci pełnego tekstu oraz abstraktu konferencyjnego, uzupełnione dodatkowo przez autorów AKL o dane pochodzące z pełnych raportów z badań dostarczonych przez Wnioskodawcę;
- [redacted] – badanie nieopublikowane, którego wyniki były dostępne jedynie w formie pełnego raportu z badania, przekazanego przez Wnioskodawcę. Należy podkreślić, iż został on także dostarczony przez Wnioskodawcę Agencji w czasie prac nad AWA).

#### Badanie Gelb 2013 (okres obserwacji 52 tyg., porównywano aklidynę w dawce 400 µg/2xd oraz 200 µg/2xd)

Stosowanie bromku aklidyny w dawce 400 µg/2xd było bezpieczne i dobrze tolerowane w badaniu. Zdarzenia niepożądane raportowano u 192 (66%) chorych w grupie aklidyny 400 µg/2xd,

Tabela 18. Zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów występujące u ≥10% chorych stosujących bromek aklidyny 400



Najczęściej występującymi poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie bromku aklidyny 400 µg/2xd były zaostrzenia POChP raportowane u 58 (19,9%) chorych. Pozostałe zdarzenia wystąpiły u <5% chorych w tej grupie chorych.

**Tabela 19. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u ≥2% populacji całkowitej – grupa chorych stosujących bromek aklidyny 400 µg/2xd w badaniu Gelb 2013**

Zdarzenie niepożądane	Bromek aklidyny 400 µg/2xd, N=291, n (%)
Zaostrzenia POChP	58 (19,9)
Zapalenie nosogardzieli	13 (4,5)
Zapalenie zatok	12 (4,1)
Kaszel	11 (3,8)
Ból głowy	11 (3,8)
Ból pleców	10 (3,4)
Biegunka	9 (3,1)
Zakażenia górnych dróg oddechowych	8 (2,7)
Suchość w jamie ustnej*	8 (2,7)
Ból stawów	8 (2,7)
Nudności	7 (2,4)
Zapalenie oskrzeli	6 (2,1)
Zakażenie układu moczowego*	6 (2,1)
Zapalenie płuc	6 (2,1)
Obrzęk obwodowy	6 (2,1)
Zaparcia*	5 (1,7)
Bezsenna	5 (1,7)

\* zdarzenia niepożądane raportowane zazwyczaj po zastosowaniu leków z grupy LAMA


Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowano u 43 (14,8%) chorych stosujących bromek aklidyny 400 µg/2xd w badaniu. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem w tej grupie chorych była suchość w ustach (8 chorych, 2,7%).

Tabela 21. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u  $\geq 2\%$  populacji całkowitej – grupa chorych stosujących bromek aklidyny 400  $\mu\text{g}/2\text{xd}$  w badaniu *Gelb 2013*.

Zdarzenie niepożądane	Bromek aklidyny 400 $\mu\text{g}/2\text{xd}$ , N=291, n (%)
Łącznie	43 (14,8)
Suchość w ustach	8 (2,7)
Kaszel	4 (1,4)
Ból głowy	4 (1,4)
Bezsenna	2 (0,7)
Zaostrzenia POChP	1 (0,3)
Zapalenie nosogardzieli	1 (0,3)
Zapalenie oskrzeli	1 (0,3)
Biegunka	1 (0,3)
Zaparcia	1 (0,3)

Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia wystąpiły u 20 (6,8%) chorych w grupie bromku aklidyny 400  $\mu\text{g}/2\text{xd}$ , zaś najczęstszą przyczyną wcześniejszego zakończenia udziału w badaniu były zaostrzenia POChP – raportowane u 8 chorych (2,7%) w grupie aklidyny 400  $\mu\text{g}/2\text{xd}$ .

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 29 (10,0%) chorych, stosujących bromek aklidyny 400  $\mu\text{g}/2\text{xd}$ , a najczęściej zgłaszano zaostrzenia POChP (6 chorych w grupie bromku aklidyny 400  $\mu\text{g}/2\text{xd}$ , przy czym tylko jeden przypadek został określony jako związany z podawanym leczeniem).

Tabela 22. Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u  $\geq 0,5\%$  chorych stosujących bromek aklidyny 400  $\mu\text{g}/2\text{xd}$  w badaniu *Gelb 2013*.

Zdarzenie niepożądane	Bromek aklidyny 400 $\mu\text{g}/2\text{xd}$ , N=291, n (%)
Łącznie	29 (10,0)
Zaostrzenia POChP	6 (2,1)

Zgon wystąpił u 1 chorego w grupie bromku aklidyny 400  $\mu\text{g}/2\text{xd}$  podczas podwójnie zaślepionej fazy badania lub w ciągu 30 dni od podania ostatniej dawki leku (krwotok podpajęczynówkowy – został uznany za niezwiązany z leczeniem).

**W badaniu wykazano, że długoterminowe stosowanie bromku aklidyny w dawce 400  $\mu\text{g}/2\text{xd}$  jest bezpieczne i dobrze tolerowane przez chorych z POChP.**

**Badanie D'Urzo 2013** (okres obserwacji 52 tyg., porównanie bromku aklidyny w dawkach 200  $\mu\text{g}$  oraz 400  $\mu\text{g}$ )

W badaniu *D'Urzo 2013* u 112 (73,7%) chorych, w grupie bromku aklidyny w dawce 400  $\mu\text{g}/2\text{xd}$ , zaobserwowano zdarzenia niepożądane łącznie, natomiast zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 14 (9,2%) chorych (najczęstszą przyczyną było zaostrzenie POChP – u 1,3% chorych w tej grupie), zaś ciężkie zdarzenia niepożądane zgłoszono u 20 (13,2%) chorych.

Łącznie	35 (76,1)	77 (72,6)	112 (73,7)

Tabela 24. Wybrane zdarzenia niepożądane występujące u  $\geq 2\%$  populacji całkowitej – grupa chorych stosujących bromek aklidyny 400  $\mu\text{g}/2\text{xd}$  w badaniu D'Urzo 2013.

Zdarzenia niepożądane	Chorzy leczeni PLC w badaniu ACCORD I, N=46	Chorzy leczeni bromkiem aklidyny 400 $\mu\text{g}/2\text{xd}$ w badaniu ACCORD I, N=106	Łącznie, N=152, n (%)
Łącznie	35 (76,1)	77 (72,6)	112 (73,7)
Zaostrzenia POChP	12 (26,1)	21 (19,8)	33 (21,7)
Zapalenie nosogardzieli	2 (4,3)	10 (9,4)	12 (7,9)
Infekcje górnych dróg oddechowych	2 (4,3)	6 (5,7)	8 (5,3)
Zakażenie układu moczowego	2 (4,3)	7 (6,6)	9 (5,9)
Ból stawów	2 (4,3)	3 (2,8)	5 (3,3)
Kaszel	3 (6,5)	2 (1,9)	5 (3,3)
Obrzęk obwodowy	2 (4,3)	3 (2,8)	5 (3,3)
Wysypka	0 (0,0)	5 (4,7)	5 (3,3)
Kontuzje	4 (8,7)	1 (0,9)	5 (3,3)
Zapalenie oskrzeli	1 (2,2)	4 (3,8)	5 (3,3)
Zapalenie zatok	1 (2,2)	3 (2,8)	4 (2,6)
Ból pleców	0 (0,0)	4 (3,8)	4 (2,6)
Duszność	2 (4,3)	2 (1,9)	4 (2,6)
Ból głowy	1 (2,2)	3 (2,8)	4 (2,6)


Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowano u 19 (12,5%) chorych przyjmujących bromek aklidyny 400 µg/2xd. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem w tej grupie chorych było zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi (1,3%).

Tabela 26. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u ≥2% populacji całkowitej – grupa chorych stosujących bromek aklidyny 400 µg/2xd w badaniu D'Urzo 2013.

Zdarzenia niepożądane	Chorzy leczeni PLC w badaniu ACCORD I, N=46	Chorzy leczeni bromkiem aklidyny 400 µg/2xd w badaniu ACCORD I, N=106	Łącznie, N=152, n (%)
Łącznie	7 (15,2)	12 (11,3)	19 (12,5)
Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi	1 (2,2)	1 (0,9)	2 (1,3)
Zakażenie układu moczowego	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,7)
Kaszel	1 (2,2)	0 (0,0)	1 (0,7)
Duszność	1 (2,2)	0 (0,0)	1 (0,7)
Nadciśnienie	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,7)
Obrzęk obwodowy	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,7)
Ból głowy	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,7)
Zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy we krwi	1 (2,2)	0 (0,0)	1 (0,7)
Zapalenie oskrzeli	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,7)
Blok przedsionkowo-komorowy I stopnia	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,7)
Bezsenna	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,7)
Ból jamy ustnej i gardła	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,7)
Świąd	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,7)

Zaostrzenia POChP raportowano u 30 (19,7%) chorych stosujących bromek aklidyny 400 µg/2xd.

Zaostrzenia POChP (w tym jedno o ciężkim stopniu nasilenia) było powodem przerwania leczenia u 2 chorych z tej grupy.

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 20 (13,2%) chorych stosujących bromek aklidyny 400 µg/2xd. Spośród nich najczęściej występowały zaostrzenia POChP (7 chorych w tej grupie pacjentów).


Zgon wystąpił u 1 chorego przyjmującego bromek aklidyny 400 µg/2xd, jednak został on uznany przez badaczy za niemający związku z zastosowanym leczeniem.

**W badaniu wykazano, że długoterminowe stosowanie bromku aklidyny w dawce 400 µg/2xd jest bezpieczne i dobrze tolerowane przez chorych z POChP.**



[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

#### Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Bretaris Genuair (wersja dokumentu z dnia 25.11.2013 r.)

Zgodnie z treścią ChPL do najczęstszych działań niepożądanych przy stosowaniu zalecanej dawki ocenianego leku należą: ból głowy (6,6%) oraz zapalenie jamy nosowogardłowej (5,5%). Ponadto często obserwowano również zapalenie zatok oraz kaszel i biegunkę. Natomiast zaburzenia serca (tachykardię) raportowano niezbyt często.

#### Ocena bezpieczeństwa na podstawie zasobów URPL, EMA, FDA

Nie zidentyfikowano specjalnych oświadczeń Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) związanych z bezpieczeństwem stosowania ocenianej technologii medycznej.

Ponadto nie odnaleziono również raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych po stosowaniu produktu leczniczego Bretaris Genuair nadesłanych do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL). (stan wiedzy na dzień 10.02.2014 r.)

Podczas weryfikacji w AOTM, odnaleziono publikację „*Aclidinium - Bretaris Genuair° ou Eklira Genuair°. Encore un atropinique inhalé, peut-être des risques cardiovasculaire*”; *La Revue Prescrire*, wrzesień 2013, tom 33 N°359, str. 654-655, opublikowaną we francuskojęzycznych *Prescrire*. Według autorów tejże publikacji stosowanie bromku aklidyny u chorych na POChP nie wykazuje lepszej skuteczności niż inne wziewne leki rozszerzające oskrzela. Badania nie wykazały bowiem poprawy rokowania, czy znacznego wpływu na objawy choroby. Ponadto stwierdzono, iż bromek aklidyny ma podobny profil bezpieczeństwa oraz wiąże się ze zbliżonym ryzykiem wystąpienia poważnych sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych, jak w przypadku leczenia innymi wziewnymi pochodnymi atropiny (np.: ipratropium, oksytropium, tiotropium). Odnalezione przez autorów powyższej publikacji badania RCT, podwójnie zaślepione, porównujące aklidynę vs. tiotropium lub vs. formoterol, wykazały zbliżoną skuteczność ocenianej technologii w porównaniu do tych komparatorów. Dlatego, też podsumowano, iż stosowanie bromku aklidyny nie wnosi nowych korzyści do terapii POChP, a u chorych którzy wymagają leczenia podtrzymującego zaleca się stosowanie  $\beta_2$ -agonistów, takich jak formoterol czy salmeterol.

Odnaleziono również artykuł: „*Médicaments "triangle noir" sous "surveillance supplémentaire": une liste européenne hétéroclite*”, *La Revue Prescrire*, listopad 2013, 33 (361) : 819-820, w którym wymieniono bromek aklidyny, stosowany w leczeniu POChP, jako jeden z leków „dodatkowo monitorowanych”, dla którego jednak nie pojawiły się żadne nowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa.

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych dotyczących stosowania bromku aklidyny w leczeniu chorych na POChP (wyszukiwanie zakończono dnia 08.10.2013 r.). W wyniku powyższego przeglądu odnaleziono 1 raport, oceniający uzyskanie dodatkowych korzyści (oraz kosztów rocznej terapii) wynikające ze stosowania bromku aklidyny w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z POChP na terenie Niemiec. Został on wykonany w oparciu o dokumentację przedłożoną przez podmiot odpowiedzialny. Ponadto oszacowano koszty wynikające z leczenia bromkiem tiotropium w tej populacji (*IQWiG 2012*). Zgodnie z jego treścią roczny koszt stosowania bromku aklidyny u jednego chorego oszacowano na 557,44 €, zaś roczny koszt leczenia bromkiem tiotropium estymowano na 609,64 €, bądź 691,26 € (z zależności od dawki).

Wyszukiwanie przeprowadzone przez analityków AOTM potwierdziło wyniki przeglądu Wnioskodawcy. Nie odnaleziono bowiem innych publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Tabela 33. Opublikowana analiza ekonomiczna

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
<i>IQWiG 2012</i>	Niemcy waluta: Euro (€) perspektywa: pacjenta i płatnika	Bromek aklidyny versus bromek tiotropium  Pacjenci z	W trakcie przygotowywania raportu uwzględniano jedynie badania z co najmniej 6 mies. okresem obserwacji, ze względu na to, iż jedynie wyniki tych badań są wystarczające wiarygodne i mogą służyć do określenia dodatkowych korzyści wynikających z zastosowania bromku aklidyny w leczeniu podtrzymującym POChP. Ocena przeprowadzono	<b>Efektywność</b> Wykonanie porównania bezpośredniego aklidyny vs. tiotropium nie było możliwe. W porównaniu pośrednim nie wykazano dodatkowych korzyści wynikających ze stosowania

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
	publicznego	POChP w stadium II lub III/IV stadium.	<p>ponadto tylko o punkty końcowe istotne dla pacjentów.</p> <p>Analiza ta została wykonana w oparciu o:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• listę badań dla aklidyny, dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny (do dnia 09.07.2012);</li> <li>• wyniki przeprowadzonego wyszukiwania w medycznych bazach danych: MEDLINE i EMBASE (data ostatniego wyszukiwania 28.08.2012);</li> <li>• wyniki przeszukiwania baz bibliograficznych oraz rejestrów badań klinicznych nakierowanego na odnalezienie badań służących do porównania pośredniego aklidyny z tiotropium (ostatnie wyszukiwanie odpowiednio: 05.07. oraz 06.07.2014);</li> <li>• weryfikacja wyszukiwania badań dla aklidyny i tiotropium, wykonanego przez podmiot odpowiedzialny (data odcięcia odpowiednio: 18.10. oraz 19.10.2012).</li> </ul> <p>Nie odnaleziono badań, które umożliwiłyby porównanie bezpośrednie aklidyny vs. tiotropium (2 odnalezione badania miały okres obserwacji krótszy niż 6 mies.). Spośród badań wybranych do porównania pośredniego powyższe kryterium spełniało 1 (z 3) badania dla aklidyny vs. PLC oraz 13 (z 21) dla tiotropium vs. PLC.</p> <p>Szacowanie kosztów leczenia aklidyną i jej komparatorem zostało wykonane przez podmiot odpowiedzialny w populacji chorych na POChP w stadium II-IV.</p>	<p>bromku aklidyny w porównaniu do bromku tiotropium.</p> <p><b>Koszty</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Roczny koszt leczenia bromkiem aklidyny chorych na POChP w II-IV stadium: 557,44 €;</li> <li>• Roczny koszt leczenia bromkiem tiotropium chorych na POChP w II-IV stadium, w zależności od dawki: 609,64 € oraz 691,26 €.</li> </ul> <p><b>Wnioski:</b></p> <p>Na podstawie dostępnych danych brak jest dowodów na dodatkową korzyść wynikającą ze stosowania aklidyny w porównaniu do stosowania bromku tiotropium. Zatem, nie ma grupy pacjentów, dla których stosowanie aklidyny wiąże się z uzyskaniem dodatkowych korzyści terapeutycznych w porównaniu do komparatora.</p> <p>Powyższe wnioskowanie IQWiG różni się od oceny wykonanej przez podmiot odpowiedzialny, zgodnie z którą stosowanie aklidyny względem terapii alternatywnej – tiotropium, wiąże się z uzyskaniem niewielkiej dodatkowej korzyści zdrowotnej.</p>

#### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy jest ocena kosztów stosowania aklidyny (bromku aklidyny; Bretaris Genuair®, Almirall) w porównaniu z tiotropium (Spiriva®, Boehringer Ingelheim) zakładając finansowanie aklidyny ze środków publicznych we wskazaniu:

##### Technika analityczna

- analiza minimalizacji kosztów (CMA).

Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów na podstawie założenia o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwa aklidyny i tiotropium, wynikającego z wyników oraz wniosków przedłożonej analizy klinicznej (AKL). Stwierdzono w niej bowiem, iż nie jest możliwe określenie przewagi jednego z analizowanych produktów leczniczych nad drugim w odniesieniu do ocenianych punktów końcowych.

Ponadto w AKL wykonano także metaanalizę sieciową, w której wykazano porównywalną skuteczność aklidyny i tiotropium dla: FEV<sub>1</sub>, wyniku kwestionariusza *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ), wyniku kwestionariusza *Transition Dyspnea Index* (TDI),

W opinii autorów analizy Wnioskodawcy wiarygodność wyników porównania pośredniego podwyższają wyniki odnalezionego podczas aktualizacji raportu badania, porównującego aklidynę z tiotropium stosowanych u chorych na POChP przez okres 6 tygodni (Beier 2013). W badaniu tym również nie wykazano przewagi aklidyny w odniesieniu do skuteczności oraz bezpieczeństwa w porównaniu z tiotropium. Należy jednak zauważyć, iż badanie o okresie obserwacji 6 tyg. w przypadku problemu zdrowotnego dotyczącego choroby przewlekłej (POChP) nie jest wiarygodnym źródłem danych, umożliwiających szczególnie porównania długoterminowego bezpieczeństwa stosowania obu leków. Dlatego też wyniki badania Beier 2013 nie wpływają w sposób istotny na wiarygodność wyników AKL i wynikającego z nich wnioskowania o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie wnioskowanej technologii medycznej i jej komparatora.

### Porównywane interwencje

- bromek aklidyny vs. bromek tiotropium (18 $\mu$ ).

### Perspektywa

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ)
- perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjenta).

### Horyzont czasowy

- 12 miesięcy.

### Dyskontowanie

- Nie zastosowano dyskontowania, ponieważ horyzont czasowy nie przekracza okresu jednego roku.

### Koszty

- Koszty nabycia leków, uwzględnionych w przedłożonej analizie, stosowanych w leczeniu chorych z POChP (bromku aklidyny i bromku tiotropium);

Komentarz analityka AOTM: W analizie nie uwzględniono innych kosztów związanych z terapią chorych na POChP, takich jak: kosztów rozpoznania i monitorowania choroby, leczenia powikłań, stosowania innych leków i leczenia działań niepożądanych. Autorzy przedłożonej analizy minimalizacji kosztów uznali, iż powyższe koszty są zbliżone w przypadku stosowaniu zarówno ocenianego produktu leczniczego (aklidyna), jak i wybranego dla niego komparatora (tiotropium). W związku z powyższym nie różnicują one wielkości kosztów analizowanych leków.

### Model

Obliczenia zostały wykonane w arkuszu Microsoft Office Excel. W modelu porównywano jedynie koszty rocznego leczenia bromkiem aklidyny względem rocznej terapii z zastosowaniem bromku tiotropium.

### Założenia:

- „Na podstawie wniosków z przeprowadzonej analizy klinicznej przyjęto założenie o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie aklidyny i tiotropium w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.”

- „Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem wyłącznie kosztów nabycia substancji czynnych, uznając, że pozostałe koszty związane z: rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, ze stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych.”

- „Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.”

- „Koszt nabycia tiotropium przyjęto zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r.”
- „Założono stały poziom marż hurtowych w horyzoncie czasowym analizy, tj. aktualny na dzień przygotowania analizy (6%).”

- Z uwagi na nie odnalezienie analiz kosztów-użyteczności, które zawierałyby jednostkowe wartości użyteczności oraz które przedstawiałyby długofalowe skutki stosowania aklidyny w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY, ang. *quality adjusted life year*) lub zyskanych lat życia (LYG, ang. *life year gained*)
- Założono, iż liczba LYG, odpowiada liczbie lat stosowania leku, przedstawionych w odnalezionych badaniach.

Tabela 34. Parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej		Uzasadnienie/Źródło
<b>Ceny zbytu netto leku Spiriva (18 µg bromku tiotropium)</b>	119,84 zł (bez inhalatora typu Handihaler) 125,19 zł (z inhalatorem typu Handihaler)		Obwieszczeniem Ministra Zdrowia dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r.
<b>Urzędowa marża hurtowa na leki refundowane</b>	6% urzędowej ceny zbytu (obowiązująca w 2013 r.)		„Założono stały poziom marż hurtowych w horyzoncie czasowym analizy, tj. aktualny na dzień przygotowania analizy (6%).”
<b>Poziom odpłatności leku Bretaris Genuair</b>			

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej		Uzasadnienie/Źródło

### Ograniczenia według wnioskodawcy

„Za ograniczenie analizy może zostać uznane wykorzystanie jedynie danych kosztowych i przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów. Powyższe założenie jest jednak uzasadnione w kontekście wyników przeprowadzonej analizy klinicznej.”

### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK/?	Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Wybór tejże techniki analitycznej został wykonany w oparciu o wyniki AKL. Jednakże należy podkreślić, iż nieodnaleziono długookresowych badań RCT, które jednoznacznie wskazywałyby, że wyniki zdrowotne są równe. Wnioskowanie wykonano w oparciu o wyniki porównania pośredniego, które to jest obarczone dużą niepewnością. Szczegóły dotyczące założenia braku różnic pomiędzy akolidyną a tiotropium zostały szerzej opisane w podrozdziale: 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK/?	

Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE DOTYCZY	Analiza minimalizacji kosztów
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	NIE/?	Horyzont analizy w zakresie ponoszonych kosztów to 1 rok (12 miesięcy), natomiast oszacowanie efektów zdrowotnych przedstawiono na podstawie porównania pośredniego do którego włączono badania o różnych czasach obserwacji (od 12 tyg. do 4 lat)
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	NIE DOTYCZY/?	Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny wartości użyteczności stanów zdrowia, w celu zidentyfikowania „
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	NIE DOTYCZY/TAK	-
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	TAK	-

\* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

\*\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę minimalizacji kosztów. Wybór tej techniki analitycznej budzi wątpliwości ze względu na fakt, iż w ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono wiarygodnych dowodów naukowych potwierdzających, że wyniki zdrowotne bromku akolidyny vs. bromek tiotropium są równe, zaś jako uzasadnienie dokonanego wyboru techniki analitycznej przedstawiono wyniki porównania pośredniego oraz rezultaty badania porównującego bezpośrednio analizowane interwencje w 6-tygodniowym horyzoncie obserwacji. Zgodnie z treścią wytycznych AOTM „analiza minimalizacji kosztów jest przedstawiana jeśli wiarygodne dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne (...) są równe”. Dowody takie nie zostały jednakże wskazane w analizach przedłożonych przez Wnioskodawcę, ze względu na fakt, iż nie odnaleziono żadnych badań (randomizowanych, III fazy) długookresowych (które, ze względu na przewlekły charakter choroby, byłyby najbardziej wiarygodne), w których bezpośrednio porównywano by efektywność kliniczną bromku akolidyny względem bromku tiotropium, zaś wnioskowanie o braku różnic w skuteczności i bezpieczeństwie na podstawie przedstawionych dowodów jest obciążone dużą niepewnością.

Jednakże należy zauważyć, iż pozytywną rekomendacją refundacyjną w oparciu o analizę minimalizacji kosztów dla porównania bromku akolidyny z bromkiem tiotropium wydało szkielet SMC (rekomendacja z 05 października 2012 r.) (patrz rozdział 9.2. *Rekomendacje refundacyjne* niniejszej analizy). W ocenie SMC zastosowanie powyższej technologii analitycznej było zasadne.



Oszacowane koszty nabycia tiotropium zostały przedstawione w podziale na dwa rodzaje opakowań – z oraz bez inhalatora typu Handihaler. Również wyniki analizy ekonomicznej zostały przedstawione osobno dla tych dwóch rodzajów opakowań. Stanowi to czynnik różniący przedłożoną analizę z analizą minimalizacji kosztów przedłożoną w Szkocji, w której to koszt nabycia inhalatora Handihaler był doliczany tylko raz do roku do kosztów stosowania samego tiotropium. Powyższe założenie wydaje się być bardziej wiarygodne niż to, według którego chorzy nabywają jedynie opakowanie z lub bez inhalatora przez cały okres leczenia.

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

W poniżej zestawionych wynikach przedstawiono perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz perspektywę wspólną (NFZ i świadczeniobiorcy).

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[redacted]		[redacted]		[redacted]	
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.5.2.



4.5.3.

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted]

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

[Redacted]

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



4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Brak.

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy

[Redacted text]

#### Populacja

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted]

**Perspektywa**

[Redacted]

**Horyzont czasowy**

[Redacted]

**Kluczowe założenia**

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

**Wnioskowane warunki objęcia refundacją**

[Redacted]

**Proponowana cena**



**Grupa limitowa**

[Redacted content]

**Koszty**

[Redacted content]



## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 46. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Brak danych NFZ dla bromku aklidyny; ponieważ oceniany produkt leczniczy nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	

<p>Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?</p>	<p>■</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?</p>	<p>■</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?</p>	<p>TAK</p>	<p>brak</p>
<p>Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?</p>	<p>TAK</p>	<p>brak</p>

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

[Redacted]

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

[Redacted]

[Redacted]




■	■	■	■
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Poniższa tabela podaje oszacowania ekspertów klinicznych, którzy odpowiedzieli na prośbę AOTM o przedstawienie liczby osób chorych na POChP w Polsce

Tabela 48. Oszacowania populacji docelowej przedstawione w nadesłanych stanowiskach ekspertów klinicznych

Ekspert	Oszacowania populacji docelowej przedstawione w stanowisku eksperta*
<b>Prof. dr hab. n. med. Ryszarda Chazan</b>  Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	Wg raportu WHO World Health Statistics w Europie w roku 2011 choruje [na POChP- przypis analityka AOTM] 2,8 mln osób, a umiera rocznie 2,0% co stanowi 18 osób/100tys. W Polsce w oparciu o dane JGP, w oparciu o karty zgonu, współczynnik umieralności był w granicach średniej europejskiej i wyniósł 18,2. Najwyższa umieralność dotyczyła mężczyzn powyżej 70 r.ż.: 258,5.
<b>Prof. dr hab. n. med. Halina Batura-Gabryel</b>  Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc	Częstość występowania POChP w Polsce wynosi ok. 10% populacji > 40 roku życia. Choruje około 2 mln osób, wśród nich około 20% to chorzy w stadium bardzo ciężkim i ciężkim, 80% w stadium łagodnym i umiarkowanym. W Polsce wg danych GUS z dnia 31 grudnia 2012r. liczba ludności w wieku > 44 lata wynosi 16.080.000 z tego około 10% jest chorych na POChP (około 2.000.000 osób). Dane te są szacunkowe z powodu braku wiarygodnych danych epidemiologicznych ze względu na znaczną niedorozpoznawalność choroby. <u>Podkreślam, że według standardów niektórzy chorzy będą leczeni innymi długo działającymi lekami antycholinergicznymi, zależnie od indywidualnego programu leczenia.</u>
  	Aktydyna jest wskazana w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że POChP występuje przeciętnie u <u>10% populacji powyżej 40 roku życia</u> . Szacuje się że w Polsce ok 2,5 mln osób choruje na POChP, ale tylko 25% posiada rozpoznanie.
  Opinia w imieniu Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc	Nie ma dokładnych badań epidemiologicznych oceniających liczbę chorych na POChP w Polsce. Według danych szacunkowych liczbę chorych na POChP w naszym kraju ocenia się <u>na ponad 2 mln</u> . W badaniach cząstkowych <u>cechy POChP stwierdzono u około 10% badanych powyżej 40 roku życia</u> . Powszechny jest pogląd, że bliżej nieznaną liczbą chorych jest niezdiagnozowana, co wynika z małej dostępności badań spirometrycznych i nieznacznie wyrażonych objawów klinicznych, szczególnie we wczesnych postaciach choroby. <u>Dodatkowo brak jest wiarygodnych danych epidemiologicznych specyficznie dotyczących liczby chorych na POChP, kwalifikujących się do leczenia bromkiem aktydyny.</u> (...)

\*podkreślenia własne analityka AOTM

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

5.3.2. Obliczenia własne agencji

Brak.

6. [Redacted]

[Redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

### 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

**Cel analizy racjonalizacyjnej:** [redacted]

**Horyzont czasowy:** przyjęty w analizie racjonalizacyjnej horyzont czasowy wynosi 3 lata

**Perspektywa płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia – NFZ).**

**Proponowane rozwiązanie:**

W ramach analizy racjonalizacyjnej proponowane jest rozwiązanie, polegające [redacted]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Kluczowe założenia przyjęte w analizach Wnioskodawcy:**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Odnalezione rekomendacje kliniczne podają, iż bromek akolidyny jest zaliczany do grupy leków LAMA<sup>6</sup> (długodziałających leków antycholinergicznych). Jest on podawany 2x/dziennie, a dzięki szybkiemu metabolizowaniu akolidyny do nieaktywnych metabolitów, charakteryzuje się on niskim poziomem ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych z działaniem przeciwocholinergicznym. Zgodnie z treścią wytycznych GOLD 2014, oceniany produkt leczniczy wydaje się mieć zbliżony wpływ na funkcję płuc oraz nasilenie duszności jak tiotropium.

Dokładny opis treści odnalezionych rekomendacji klinicznych został przedstawiony w poniższej tabeli.

Tabela 54. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
GOLD 2014 Świat	Światowa strategia diagnozy, leczenia oraz zapobiegania POChP	Rekomendacja wydana na podstawie systematycznego przeglądu badań klinicznych w bazach, m.in. PubMed oraz konsensusie członków Komitetu Naukowego GOLD	Wytyczne te podają, iż LAMA ( <b>bromek akolidyny</b> oraz glikopirionium) wydają się mieć podobny wpływ na funkcję płuc oraz duszności jak tiotropium, jednakże nadal brakuje danych porównujących te leki w odniesieniu do wyników uzyskanych dla innych punktów końcowych. <b>Akolidyna</b> to LAMA działający co najmniej 12 godz. tymczasem czas biologicznej aktywności tiotropium i glikopirionium to min. 24 godz. <b>Bromek akolidyny</b> (w dawce 322 µg, podawany drogą wziewną) jest wymieniany jako jeden z długodziałających leków antycholinergicznych, z 12 godz. czasem działania.
ICSI 2013 USA	Wytyczne Institute for Clinical Systems Improvement dotyczące diagnozy i leczenia POChP	Rekomendacja wydana na podstawie \ przeglądu badań klinicznych i opracowań wtórnych, w celu odnalezienia nowych danych oraz weryfikacji wcześniejszej wersji wytycznych.	Wytyczne te wymieniają <b>akolidynę</b> w kontekście omówienia wziewnych LAMA. Jest ona podawana 2x/dziennie (ze względu na bardzo szybki metabolizm do nieaktywnych biologicznie metabolitów, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych jest zminimalizowane).

## 8.2. Rekomendacje refundacyjne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania AOTM, zidentyfikowano 4 zagraniczne rekomendacje refundacyjne (AWMSG 2013, 2 HAS 2013, SMC 2012) dotyczących finansowania wziewnego bromku akolidyny ze środków publicznych w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela pacjentów z POChP. Odnalezione rekomendacje odnosiły się do produktów leczniczych o dwóch nazwach handlowych: Bretaris Genuair (1 rekomendacja) oraz Eklira Genuair (3 rekomendacje). Dwie z odnalezionych rekomendacji (AWMSG 2013 oraz SMC 2012) przedstawiały pozytywne stanowisko wobec finansowania produktów leczniczych zawierających bromek akolidyny. Natomiast 2 pozostałe (HAS 2013) były negatywne z uwagi na brak długoterminowych badań klinicznych, porównujących bezpośrednio bromek akolidyny do aktywnego komparatora, które wykazałyby nie gorszość (*non-inferiority*) ocenianej substancji czynnej względem komparatora (zwłaszcza tiotropium).

Tabela 55. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
AWMSG - All Wales Medicines Strategy Group Walia/ maj 2013	Aclidinium bromide (Eklira Genuair*), 322 µg w postaci proszku do inhalacji	<u>Zalecenia:</u> rekomendacja pozytywna  <u>Uzasadnienie:</u> Bromek akolidyny jest rekomendowany jako jedna z opcji terapeutycznych do stosowania w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u osób dorosłych, chorych na POChP

<sup>6</sup> Dokładny opis wskazań do stosowania leków z grupy LAMA, zalecanych przez opisane rekomendacje kliniczne, znajduje się w podrozdziale 3.1.1. *Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu*

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
<b>HAS – Haute Autorité de Santé</b>  Francja/ 17 kwietnia 2013	BRETARIS GENUAIR 322 µg w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)	<u>Zalecenia:</u> <b>rekomendacja negatywna</b>  <u>Uzasadnienie:</u> <b>Dowody kliniczne:</b> Brak jest długoterminowych badań porównujących bezpośrednio bromek akliidyny do innego długo działającego leku rozszerzającego oskrzela, stosowanego we wnioskowanym wskazaniu (zwłaszcza z bromkiem tiotropium), dlatego też nie można określić miejsca bromku akliidyny w terapii POChP. Ponadto istnieją alternatywne leki antycholinergiczne rozszerzające oskrzela, zwłaszcza bromek tiotropium, który jest podawany 1x/dobę, a nie tak jak bromek akliidyny 2x/dobę. Poza tym nie gorszość ( <i>non-inferiority</i> ) bromku akliidyny w odniesieniu do alternatywnych metod leczenia nie została wykazana w bezpośrednich badaniach klinicznych z wystarczającym okresem obserwacji. <b>Zdrowie publiczne:</b> Zgodnie z wynkami badań klinicznych porównujących bromek akliidyny vs. placebo wykazano istotną klinicznie poprawę jakości życia (całkowity wynik SGRQ >4 pkt.), jednakże zależność ta nie została wykazana w badaniach klinicznych porównujących Bretaris Genuair/Eklira Genuair względem aktywnego komparatora. Natomiast nie ustalono wpływu bromku akliidyny na zaostrzenia POChP, częstość hospitalizacji, czy śmiertelność. Dlatego też finansowanie produktu leczniczego Bretaris Genuair/ Eklira Genuair nie przedstawia żadnych korzyści z perspektywy zdrowia publicznego.
<b>HAS – Haute Autorité de Santé</b>  Francja/ 17 kwietnia 2013	EKLIRA GENUAIR 322 µg w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)	<u>Zalecenia:</u> <b>rekomendacja pozytywna</b>  <u>Uzasadnienie:</u> W 2 badaniach III fazy wykazano statystyczną przewagę ( <i>superior</i> ) akliidyny względem placebo w poprawie funkcji płuc (FEV <sub>1</sub> ) po 12 i 24 tyg. (na podstawie badań ATAIN oraz ACCORD I). Wnioskodawca przedłożył analizę minimalizacji kosztów porównując akliidynę z tiotropium u chorych w populacji zgodnej z wnioskowanym wskazaniem (horyzont czasowy: 1 rok). Wybór komparatora jak i metody analitycznej został uznany przez SMC za zasadny, gdyż tiotropium jest jedynym wówczas zarejestrowanym LAMA i jest on powszechnie stosowanym w Szkocji, natomiast wyniki porównania pośredniego akliidyny z tiotropium potwierdziły tezę o nie gorszości ( <i>non-inferiority</i> ) akliidyny względem tiotropium. Ponadto w analizie uwzględniono jedynie koszty leków oraz inhalatora. Analiza ta wykazała, iż roczny koszt dla akliidyny będzie wynosić 343 £ a dla tiotropium 386 £.
<b>Scottish Medicines Consortium (SMC)</b>  Szkocja/ 5 października 2012	Acilidinium 322 µg proszek do inhalacji (Eklira Genuair) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z POChP	<u>Zalecenia:</u> <b>rekomendacja pozytywna</b>  <u>Uzasadnienie:</u> W 2 badaniach III fazy wykazano statystyczną przewagę ( <i>superior</i> ) akliidyny względem placebo w poprawie funkcji płuc (FEV <sub>1</sub> ) po 12 i 24 tyg. (na podstawie badań ATAIN oraz ACCORD I). Wnioskodawca przedłożył analizę minimalizacji kosztów porównując akliidynę z tiotropium u chorych w populacji zgodnej z wnioskowanym wskazaniem (horyzont czasowy: 1 rok). Wybór komparatora jak i metody analitycznej został uznany przez SMC za zasadny, gdyż tiotropium jest jedynym wówczas zarejestrowanym LAMA i jest on powszechnie stosowanym w Szkocji, natomiast wyniki porównania pośredniego akliidyny z tiotropium potwierdziły tezę o nie gorszości ( <i>non-inferiority</i> ) akliidyny względem tiotropium. Ponadto w analizie uwzględniono jedynie koszty leków oraz inhalatora. Analiza ta wykazała, iż roczny koszt dla akliidyny będzie wynosić 343 £ a dla tiotropium 386 £.

\*produkt leczniczy Eklira Genuair to inna nazwa handlowa ocenianego produktu leczniczego Bretaris Genuair (mają one ten sam skład oraz należą do tego samego podmiotu odpowiedzialnego)

### 8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 56. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Bretaris Genuair w leczeniu POChP - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót) rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Świat	GOLD 2014	+			Bromek akliidyny zaliczany do LAMA, o minimum 12 godz. czasie działania, podawanych 2x/dziennie.
	USA	ICSI 2013	+			Bromek akliidyny zaliczany do LAMA, podawany drogą wziewną, podawanych 2x dziennie.
Rekomendacje refundacyjne	Walia	AWMSG 2013	+			Brak
	Francja	HAS 2013			+	Rekomendacja dla produktu leczniczego BRETARIS GENUAIR – brak jest długoterminowych badań klinicznych, porównujących bezpośrednio bromek akliidyny do aktywnego komparatora, które wykazałyby nie gorszość ( <i>non-inferiority</i> ) ocenianej substancji czynnej do komparatora (zwłaszcza tiotropium).
	Francja	HAS 2013			+	Rekomendacja dla produktu leczniczego EKLIRA GENUAIR – brak jest długoterminowych badań klinicznych, porównujących bezpośrednio bromek akliidyny do aktywnego komparatora, które wykazałyby nie gorszość ( <i>non-inferiority</i> ) ocenianej substancji czynnej



[Redacted text block]

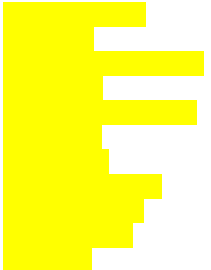
[Redacted text block]

<sup>7</sup> Na podstawie danych Eurostat za rok 2012 - za kraje o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach  $\pm 15\%$  PKB per capita Polski  
 źródło: <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>.

## 10. Opinie ekspertów

## Opinie ekspertów klinicznych


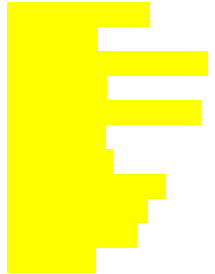
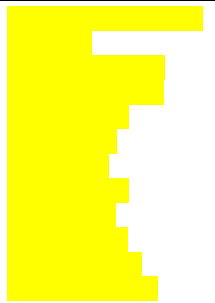
Tabela 58. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Bretaris Genuair (bromek aklidyny)

Ekspert	Wskazanie (wnioskowany poziom odpłatności)	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych*	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu*
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Ryszarda Chazan</b></p> <p>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cholinolityki do których należy bromek aklidyny stanowią obok leczenia skojarzonego wGKS/LABA grupę leków z wyboru zalecaną w leczeniu w grupie chorych z częstymi zaostrzeniami i upośledzoną funkcją płuc wg starego podziału POChP była to grupa chorych z FEV1%VC poniżej 50% w n. w obecnych wytycznych odpowiada grupie POChP B i C (<i>GOLD 2013</i>);</li> <li>• <u>Wyniki wielu badań klinicznych wykazały skuteczność bromku aklidyny vs placebo: poprawa porannej wartości FEV1 vs placebo poprawa jakości życia (SGQR i objawów (TDI) vs placebo;</u></li> <li>• <u>Po roku stosowania bromku aklidyny obserwowano nadal kliniczną poprawę FEV1 i SGRQ oraz zmniejszenie zużycia leków stosowanych doraźnie;</u></li> <li>• <u>Bezpieczeństwo i dobrą tolerancję u chorych na umiarkowane i ciężkie POChP wykazały wyniki badania ACCORD COOP I, które trwało 52tyg.;</u></li> <li>• Skuteczność i bezpieczeństwo było takie samo w grupie osób w podeszłym wieku więc nie ma potrzeby modyfikacji dawki;</li> <li>• <u>Bromek aklidyny ma niską ogólnoustrojową biodostępność (&lt; 5%), badania eksperymentalne potwierdziły kinetyczną selektywność w stosunku do receptorów muskarynowych M3 (szybsza dysocjacja od autoreceptora) oraz szybką hydrolizę w osoczu do nieaktywnych metabolitów (t1/2= 2,4 min.) co zwiększa bezpieczeństwo stosowania leku, zwłaszcza w zakresie układu sercowo-naczyniowego;</u></li> <li>• Przegląd wyników badań w bazie PubMed/Medline z okresu 2000-2013, dotyczący chorych na umiarkowaną do ciężkiej postaci POChP potwierdził <u>kliniczną i statystyczną poprawę badań czynnościowych i jakości życia podczas stosowania bromku aklidyny;</u></li> <li>• Systematyczny przegląd badań skuteczności i bezpieczeństwa pokazał, że <u>bromek aklidyny stosowany 2xdz w podobnym stopniu niż inne leki rozkurczowe stosowane 1xdz (tiotropium i indakaterol) wpływa na objawy, badania czynnościowe i redukcję zaostrzeń;</u></li> <li>• Systematyczny przegląd randomizowanych badań u chorych na umiarkowaną do ciężkiej postaci POChP z użyciem cholinolityków wykazała, że <u>bromek aklidyny stosowany 2x400µg w podobny sposób do cholinolityków podawanych 1xdz (glicopyronium 50µg, tiotropium 18µg handihaler i tiotropium 5µg respimat) powodował poprawę wyników badań czynnościowych w kwestionariuszu jakości</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Z mojego doświadczenia klinicznego wynika, że stosowanie cholinolityków przynosi korzyść wszystkim chorym na POChP bez względu na stopień ciężkości choroby. Cholinolityki zmniejszają objawy w dzień i w nocy, pozwalają lepiej kontrolować częstość występowania i przebieg zaostrzeń, poprawiają jakość życia są dość dobrze tolerowane. <u>Wszystkie trzy zarejestrowane leki z tej grupy Tiotropium glicopyronium i bromek aklidyny zasługują na finansowanie;</u></li> <li>• POChP jest chorobą przewlekłą. Charakterystyczne objawy podmiotowe POChP - duszność, kaszel i odkrztuszanie plwociny - występują przewlekłe i narastają z upływem czasu. Napady kaszlu mogą być przyczyną omdleń i powodować złamania żeber, czasem bezobjawowe. U chorych na ciężką lub bardzo ciężką postać POChP często występują objawy ogólnoustrojowe, choroby układu krążenia, utrata masy ciała, osteoporoza, choroby metaboliczne, cukrzyca, często lek i depresja. Choroba ma charakter postępujący, prowadzi do niewydolności oddechowej, niewydolności serca, często trwałego inwalidztwa. Część chorych wymaga przewlekłego leczenia tlenem lub wentylacji mechanicznej. Czynnikiem ryzyka ciężkiego przebiegu są nawracające zaostrzenia, które pogarszają funkcje płuc, mogą być przyczyną ostrej niewydolności oddechowej i zgonu. Liczba zaostrzeń POChP koreluje z liczbą zgonów. Wg raportu WHO World Health Statistics w Europie w roku 2011 choruje [na POChP- przypis analityka AOTM] 2,8 mln osób, a umiera rocznie 2,0% co stanowi 18 osób/100tys. W Polsce w oparciu o dane JGP, w oparciu o karty zgonu, współczynnik umieralności był w granicach średniej europejskiej i wyniósł 18,2. Najwyższa umieralność dotyczyła mężczyzn powyżej 70 r.ż.: 258,5.</li> </ul>

Ekspert	Wskazanie (wnioskowany poziom odpłatności)	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych*	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu*
		<p><u>życia (SGRQ) i kwestionariuszu objawów duszności (TDI);</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Bromek akolidyny podawany jest za pomocą wielodawkowego inhalatora Genuair, który generuje przepływ wdechowy, zapewniający skuteczność inhalacji u chorych na umiarkowana do ciężkiej postaci POChP.</u></li> </ul> <p>• W badaniach eksperymentalnych wykazano, że bromek akolidyny hamuje przemianę f broblastów w myof broblasty, a proces ten, jak wiadomo przyczynia się do przebudowy (remodelingu) dróg oddechowych. Wykazano też, że bromek akolidyny zmniejsza indukowaną carbacholem i nikotyną nadekspresję genu białka mycyny MUC5AC w nabłonku dróg oddechowych odpowiedzialnego za hipersekrecję śluzu, którego produkcja zwiększa się w POChP, zwłaszcza w zaostrzeniach. Badania te potwierdzają zasadność stosowania cholinolityków we wcześniejszym okresie choroby;</p> <p>• Depozycja płucna bromku akolidyny znakowanego technetem po jednorazowej dawce 200µg u 12 zdrowych osób wyniosła średnio 30% i była najwyższa w dużych oskrzelach. Liczba receptorów muskarynowych jest większa w dużych oskrzelach niż w małych, tam też w większym stopniu niż na obwód docierają cząsteczki leku podawanego z inhalatora Genuair;</p> <p>• Akceptacja inhalatora w badaniach klinicznych była dobra. W badaniu, w którym oceniano przez 2 tyg. preferencje i satysfakcje chorych na POChP ze stosowania inhalatora Genuair vs. Handihaler (oba inhalatory zawierały placebo) wykazała, że pacjenci preferują stosowanie inhalatora Genuair vs. Handihaler, a także wykazują większą skłonność do kontynuowania leczenia tym inhalatorem;</p> <p>• <u>Stosowanie bromku akolidyny w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z POChP związane jest z priorytetem zdrowotnym, jakim są choroby układu oddechowego.</u> (Dz. U. 2009, Nr 137, poz. 1126). Analiza wyników 4-letniego badania UPLIFT z tiotropium wykazała, że najlepsze wyniki uzyskuje się po zastosowaniu leku w umiarkowanym okresie choroby i u osób poniżej 50 r.ż.</p>	<p>• Z mojego doświadczenia klinicznego wynika, że stosowanie cholinolityków przynosi korzyść wszystkim chorym na POChP bez względu na stopień ciężkości choroby. Cholinolityki zmniejszają objawy w dzień i w nocy, pozwalają lepiej kontrolować częstość występowania i przebieg zaostrzeń, poprawiają jakość życia, są dość dobrze tolerowane. <u>Wszystkie trzy zarejestrowane leki z tej grupy Tiotropium glicopyrronium i bromek akolidyny zasługują na finansowanie.</u></p>
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Halina Batura-Gabryel</b></p> <p>Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc</p>		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>Bromek akolidyny jest potrzebnym uzupełnieniem leków z grupy długodziałających antycholinergicznych, obecnie szeroko zalecanych w leczeniu POChP.</u> Długodziałające leki cholinolityczne (LAMA) powinny być stosowane jako leki pierwszego wyboru w leczeniu POChP u pacjentów z grupy B i powyżej, w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, natomiast w przypadku pacjentów z Grupy A są zalecane jako leczenie alternatywne (GOLD 2013, PTChP2012)</li> <li>2. <u>Wykazano skuteczność kliniczną w/w leku w porównaniu do placebo w randomizowanych badaniach klinicznych przy dobrych parametrach bezpieczeństwa i niewielkim odsetku działań niepożądanych (AE i SAE).</u> Udowodniono również istotną poprawę wskaźników spirometrycznych oraz jakości życia, a także redukcję objawów choroby, w tym nocnych i liczby zaostrzeń. <u>Korzystne działanie leku utrzymuje się do 1 roku.</u></li> <li>3. Konieczne jest udostępnienie możliwości wyboru leku w zalecanej indywidualizacji leczenia POChP. Dotychczas refundowany jest jeden lek z grupy LAMA: tiotropium. Nie mamy alternatywy w przypadku, gdy wystąpią działania</li> </ol>	<p>Uważam, że <u>Bretaris Genuair (bromek akolidyny) 400 mcg, powinien być refundowany ze środków publicznych.</u> Refundacja będzie odzwierciedleniem zaleceń co do leczenia chorych na POChP światowych i polskich. Szczególnie miejsce wśród leków rozkurczowych w leczeniu POChP zajmują leki rozkurczowe (LABA i LAMA). LAMA zaleca się w ciężkiej i bardzo ciężkiej postaci POChP w postaci wziewnej w skojarzeniach dwulekowych (np. LAMA+LABA lub inne kombinacje) lub trójlekowym (np. LAMA+LABA+GKS) w maksymalnych dawkach (kategoria C lub D). <u>Obecnie o ile mamy wiele refundowanych β2-mimetyków, o tyle do dyspozycji chorych jest tylko jeden LAMA, co zmniejsza możliwość indywidualizacji leczenia.</u> Refundacja bromku akolidyny poprawi dostęp chorych do właściwego ich leczenia.</p>



Ekspert	Wskazanie (wnioskowany poziom odpłatności)	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych*	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu*
		<p>niepożądane uniemożliwiające podanie tiotropium. Taka sytuacja zmniejsza dostępność chorych do leczenia.</p> <p>4. <u>Dotychczas nie wykazano przewagi ani w skuteczności, ani pod względem bezpieczeństwa żadnego z dotychczas badanych leków z grupy długodziałających antycholinergicznym.</u></p> <p>5. W związku ze stosowaniem leku Bretaris Genuair nie odnotowano poważnych zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa, a działania niepożądane leku są odwracalne i podobne do wpływów innych leków rozszerzających oskrzela o działaniu przeciwcholinergicznym.</p>	
		<p>Najważniejsze cele leczenia POChP to redukcja objawów (złagodzenie objawów, zwiększenie tolerancji wysiłku, poprawa stanu zdrowia) oraz redukcja ryzyka (zapobieganie progresji choroby, zapobieganie i leczenie zaostrzeń, zmniejszenie śmiertelności). Leczenie chorych na POChP ma na celu poprawę drożności oskrzeli oraz zmniejszenie liczby i ciężkości zaostrzeń, co może zmniejszyć roczny ubytek FEV<sub>1</sub>. Szczególnie miejsce w leczeniu POChP zajmują leki rozkurczowe.</p> <p><u>Jak wykazano w randomizowanych badaniach klinicznych LAMA w postaci bromku akliidynium pomaga osiągnąć cele leczenia POChP.</u></p> <p>Pozostałe argumenty przemawiające za refundacją ze środków publicznych są podobne jak we wskazaniu dla chorych na POChP w ciężkiej postaci.</p>	<p>Uważam, że <u>Bretaris Genuair (bromek akliidyny) 400 mcg, powinien być refundowany ze środków publicznych.</u> Refundacja będzie odzwierciedleniem zaleceń co do leczenia chorych na POChP światowych i polskich. Najważniejsze cele leczenia POChP to redukcja objawów (złagodzenie objawów, zwiększenie tolerancji wysiłku, poprawa stanu zdrowia) oraz redukcja ryzyka (zapobieganie progresji choroby, zapobieganie i leczenie zaostrzeń, zmniejszenie śmiertelności). Leczenie chorych na POChP ma na celu poprawę drożności oskrzeli oraz zmniejszenie liczby i ciężkości zaostrzeń, co może zmniejszyć roczny ubytek FEV<sub>1</sub>. Szczególnie miejsce w leczeniu POChP zajmują leki rozkurczowe.</p> <p><u>LAMA w postaci bromku akliidynium jak wykazano w badaniach klinicznych pomaga osiągnąć cele leczenia POChP</u></p>
		<p>1. Według najnowszych wytycznych Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) z 2013 roku <u>akliidyna stanowi alternatywę dla tiotropium i glikopironium w leczeniu chorych z POChP.</u></p> <p>Bromek akliidyny to kompetycyjny, selektywny, długodziałający antagonist receptorów muskarynowych R3. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA). Receptory M3 pośredniczą w kurczeniu się mięśni gładkich dróg oddechowych. Wdychany bromek akliidyny działa miejscowo w płucach jako antagonist receptorów M3 w mięśniach gładkich dróg oddechowych wywołując rozkurcz oskrzeli.</p> <p>2. Bromek akliidyny podawany jest za pomocą inhalatora Genuair. Inhalator jest prosty w stosowaniu, ilość czynności została ograniczona do minimum.</p> <p>3. <u>Istnieją chorzy z POChP skarżący się na występowanie objawów w ciągu nocy i nad ranem, dla tej grupy pacjentów dobrym rozwiązaniem jest podawanie długo działającego leku częściej niż raz na dobę aby zmniejszyć ilość objawów w ciągu nocy i nad ranem.</u> Akliidynium jest lekiem z grupy długo działających inhibitorów receptora muskarynowego <u>podawanym dwa razy na dobę, i znamienne statystycznie zmniejsza ilość objawów w nocy i nad ranem w porównaniu do tiotropium podawanego raz dziennie.</u></p> <p>4. <u>Bromek akliidyny charakteryzuje się zbliżonym profilem skuteczności i bezpieczeństwa do innych LAMA dostępnych w Polsce.</u></p>	<p><u>Akliidynium jako długodziałający lek antycholinergiczny jest polecany przez wytyczne do leczenia chorych z grupy C i D POChP.</u> Znacząco wpływa na poprawę wydolności fizycznej, zmniejszenie zaostrzeń i poprawę jakości życia. Jest dostępne w nowoczesnym inhalatorze – przyjaznym dla pacjentów z POChP. Dobry profil bezpieczeństwa leku zwłaszcza w zakresie wpływu na układ sercowo-naczyniowy, jest szczególnie ważny u pacjentów z POChP, gdyż zwykle są to ludzie w podeszłym wieku, z wieloma towarzyszącymi chorobami szczególnie układu sercowo naczyniowego.</p> <p>Pacjenci z POChP często przyjmują leki z powodu innych towarzyszących chorób, dlatego też ważny jest fakt iż <u>bromek akliidyny wykazuje niski potencjał interakcji z innymi lekami,</u> wobec czego może być bezpiecznie stosowany u pacjentów niezależnie od ich dodatkowych schorzeń i przyjmowanych innych leków.</p>

Ekspert	Wskazanie (wnioskowany poziom odpłatności)	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych*	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu*
 Opinia w imieniu Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc	 	<p>Wnioskowana technologia medyczna (długodziałający lek cholinolityczny) jest od wielu lat powszechnie uznanym i bardzo dobrze udokumentowanym badaniami klinicznymi standardem leczenia chorych na POChP kategorii B, C i D. Istotna pozycja długodziałających cholinolityków w leczeniu chorych na POChP znajduje potwierdzenie w zaleceniach postępowania w tej chorobie wydawanych przez wszystkie najbardziej prestiżowe na świecie pneumonologiczne towarzystwa naukowe (np. ATS,BTS) i grupy ekspertów (GOLD, NICE), a także przez PTChP.</p> <p>Stosowanie akolidyny u chorych na POChP powoduje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>klinicznie istotną poprawę czynności płuc wyrażoną pomiarem FEV<sub>1</sub> oraz pojemności wdechowej (IC) przez 12 godz.</u> od podania produktu leczniczego rano i wieczorem. Poprawa kliniczna była wyraźnie widoczna w ciągu 30 minut od podania I dawki leku. <u>Znacząca poprawa wartości spirometrycznych była obserwowana szczególnie w stopniu umiarkowanym i ciężkim chorobie,</u></li> <li>• <u>spoczynkowe zmniejszenie stopnia rozdęcia płuc</u> mierzone wskaźnikami pletyzmografii całego ciała: zmniejszenie czynnościowej pojemności zalegającej (FRC) oraz zmniejszenie objętości zalegającej (RV),</li> <li>• <u>zmniejszenie intensywności odczuwanej przez chorego duszności podczas wysiłku fizycznego</u> mierzonej skalą <i>Transition Dyspnoea Index</i> (TDI) oraz skalą Borga,</li> <li>• <u>poprawę zależną od stanu zdrowia jakości życia</u> mierzonej za pomocą kwestionariusza ze Szpitala Św. Jerzego (<i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>, SGRQ),</li> <li>• <u>mniejszą częstotliwość stosowania leków doraźnych w łagodzeniu nasilenia objawów klinicznych POChP,</u></li> <li>• <u>zmniejszenie objawów POChP występujących w ciągu dnia (duszność, kaszel i wykrztuszanie plwociny), a także objawów pojawiających się w nocy i nad ranem.</u> Z tego względu może przynieść znaczące korzyści u chorych, u których objawy występują szczególnie w godzinach nocnych i wczesno porannych,</li> <li>• <u>istotną poprawę czasu dobrej tolerancji wysiłku fizycznego,</u></li> <li>• <u>zmniejszenie wskaźnika umiarkowanego lub poważnego zaostrzenia objawów (wymagających leczenia antybiotykami lub kortykosteroidami lub prowadzących do hospitalizacji).</u> Zmniejszenie liczby hospitalizacji powinno skutkować obniżeniem ogólnych kosztów leczenia,</li> <li>• <u>bromek akolidyny podawany jest za pomocą nowoczesnego inhalatora Genuair</u> zawierającego 60 powtarzalnych dawek leku. Taki sposób przechowywania kolejnych dawek leku może stanowić istotną korzyść dla chorego, zwłaszcza mniej sprawnego, gdyż nie musi każdorazowo umieszczać kapsułki z lekiem w inhalatorze. <u>Chorzy stosujący ten rodzaj inhalatora popełniali mniej istotnych błędów w jego obsłudze w porównaniu do innych inhalatorów.</u> Optymalny szczytowy przepływ wdechowy (PIF) dla inhalatora Genuair wynosi 45 L/min i jest wystarczający do prawidłowej oraz całkowitej inhalacji leku.</li> </ul> <p>Bromek akolidyny charakteryzuje się bardzo dobrym profilem bezpieczeństwa. Ze</p>	<p>Wnioskowana technologia medyczna (długodziałający cholinolityk – bromek akolidyny) powinna być finansowana ze środków publicznych dla chorych na POChP kategorii B, C i D w możliwie najszerszym zakresie. Właściwe i szybkie włączenie leczenia tym lekiem odznacza się dużą skutecznością szczególnie w <u>początkowym okresie choroby, ponieważ spowalnia jej przebieg i zmniejsza częstość zaostrzeń.</u></p> <p>Bromek akolidyny jest jedynym lekiem cholinolitycznym podawanym dwa razy na dobę, co jest alternatywą dla bromku tiotropium i bromku glikopironium (lek jeszcze nier refundowany w Polsce), które są podawane raz dziennie. <u>Okazał się szczególnie korzystny dla chorych, u których objawy choroby występują szczególnie w późnych godzinach nocnych i nad ranem.</u> W przypadku tych chorych dawkowanie leku dwa razy na dobę może być bardziej efektywne w porównaniu do leku podawanego tylko raz na dobę.</p> <p>Finansowanie bromku akolidyny umożliwi dostęp do nowoczesnej, rekomendowanej przez prestiżowe pneumonologiczne towarzystwa naukowe dodatkowej opcji terapeutycznej w grupie długo działających leków cholinolitycznych w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u chorych na POChP.</p> <p><u>Stosowanie bromku akolidyny w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u chorych na POChP związane jest z priorytetem zdrowotnym, jakim są przewlekłe niezakaźne choroby układu oddechowego.</u> (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych (Dz.U. 2009, Nr 137, poz. 1126).</p>

Ekspert	Wskazanie (wnioskowany poziom odpłatności)	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych*	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu*
		<p>względu na niską ogólnoustrojową biodostępność bromku aklidyny (&lt; 5%), wybiórcze działanie do receptorów muskarynowych M3 i szybką hydrolizę w osoczu do nieaktywnych metabolitów <u>wykazuje zmniejszony potencjał ogólnoustrojowych działań niepożądanych, szczególnie w zakresie układu sercowo-naczyniowego.</u> Nie obserwowano wpływu na odstęp QT (skorygowany z użyciem metody Fridericia lub Bazetta lub indywidualnie) u chorych stosujących bromek aklidyny. Wnioskowany produkt leczniczy nie wywierał klinicznie istotnego działania na rytm serca monitorowany 24-godzinnym badaniem Holtera. Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u chorych na POChP w podeszłym wieku oraz z zaburzeniami czynności wątroby i nerek.</p> <p><u>Opisane powyżej efekty stosowania bromku aklidyny są porównywalne do stosowanego od 2002 roku bromku tiotropium, uznawanego obecnie za złoty standard w leczeniu chorych na POChP.</u></p> <p><u>Z uwagi na opisaną powyżej skuteczność działania długo działającego leku cholinolitycznego powinien on być dostępny dla wszystkich chorych na POChP kategorii B, C i D z odpłatnością ryczałtową.</u> Wprowadzenie podwójnej odpłatności jest nieuzasadnione merytorycznie/klinicznie. <u>Skuteczność długo działających leków cholinolitycznych jest bowiem znacznie wyższa u chorych na POChP z umiarkowanym stopniem obturacji niż u chorych z ciężkim i bardzo ciężkim stopniem obturacji.</u> Ponadto roczny ubytek FEV<sub>1</sub> w grupie chorych z umiarkowaną obturacją jest znacznie większy (ok. 50 ml/rok) niż u chorych z ciężką i bardzo ciężką obturacją (ok. 30 ml/rok). Wydaje się zatem, że to chorzy z umiarkowaną obturacją powinni mieć jak najłatwiejszy dostęp do skutecznego leczenia, aby jak najbardziej minimalizować ryzyko rozwoju ciężkiej obturacji oskrzeli, która z kolei generuje potrzebę stosowania innych kosztownych terapii (np. przewlekłe leczenie tlenem z powodu przewlekłej niewydolności oddychania, która przeważnie rozwija się u chorych z FEV<sub>1</sub> &lt; 50% w.n.). Tymczasem tej grupie chorych proponuje się dostęp do terapii z 30% odpłatnością, co skutkuje znikomym jej wykorzystaniem.</p>	

\* podkreślenia własne analityka AOTM

\*\* w swoich opiniach eksperci przedstawili listę dowodów naukowych, które powinny być uwzględnione w niniejszym raporcie, po ich analizie stwierdzono, iż dotyczą one badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, bądź zostały z niego wykluczone, lub nie spełniają predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia z powyższego przeglądu.

W opinii wszystkich ekspertów bromek akolidyny powinien być finansowany ze środków publicznych w obu wnioskowanych wskazaniach. Jako argumenty przemawiające za finansowaniem ocenianego produktu leczniczego eksperci wymienili, m.in. fakt, iż: należy on do długodziałających leków antycholinergicznym (LAMA), zalecanych przez światowe wytyczne do stosowania u chorych na POChP (*GOLD 2013 i 2014, American Thoracic Society – ATS, British Thoracic Society – BTS, NICE*); w wielu badaniach klinicznych potwierdzono skuteczność bromku akolidyny w porównaniu do placebo w odniesieniu do: poprawy porannej FEV<sub>1</sub> oraz poprawy jakości życia (SGRQ) oraz redukcji nasilenia objawów (TDI), przy zachowanym dobrym profilu bezpieczeństwa i niewielkim odsetku działań niepożądanych; podawanie akolidyny wiąże się z mniejszą częstotliwością stosowania leków doraźnych, stosowanych w łagodzeniu nasilenia objawów klinicznych POChP oraz ze zmniejszeniem wskaźnika umiarkowanego lub poważnego zaostrzenia objawów, które wymagałyby antybiotykoterapii lub stosowania GKS, a nawet hospitalizacji – co mogłoby obniżyć ogólne koszty terapii POChP; skuteczność oraz profil bezpieczeństwa akolidyny jest zbliżony do skuteczności i bezpieczeństwa innych LAMA dostępnych w Polsce (tiotropium). Ponadto eksperci pokreślili to, że inhalator Genuair, za pomocą którego jest podawana akolidyna, generuje przepływ wdechowy, zapewniający skuteczność inhalacji u chorych na umiarkowaną do ciężkiej postaci POChP, oraz fakt, iż rozpoczęcie finansowania ocenianego produktu leczniczego ze środków publicznych, zwiększy dostępność chorych do leczenia (w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, uniemożliwiających podania tiotropium) i umożliwi większą indywidualizację terapii. Co więcej zdaniem [REDACTED] bromek akolidyny powinien być finansowany z ryczałtową odpłatnością dla wszystkich chorych na POChP kategorii B, C i D. Ekspert podkreślił fakt, iż skuteczność LAMA jest znacznie wyższa u chorych na POChP z umiarkowanym stopniem obturacji niż u chorych z ciężkim i bardzo ciężkim stopniem obturacji, a ponadto u chorych z umiarkowaną obturacją roczny ubytek FEV<sub>1</sub> jest znacznie większy niż u chorych z ciężką i bardzo ciężką obturacją (odpowiednio ok. 50 ml/rok oraz ok. 30 ml/rok), a wcześniejsze zastosowanie w tej grupie chorych leków z grupy LAMA, mogłoby zminimalizować ryzyko rozwoju ciężkiej obturacji oskrzeli, która wymaga stosowania kosztownych terapii (np. przewlekłej tlenoterapii z powodu przewlekłej niewydolności oddychania).

Żaden z ekspertów nie przedstawił argumentów przeciwko jego refundowaniu, z czymże prof. Chazan wskazała, iż fakt, że akolidyna jest lekiem podawanym 2x/dziennie, może skutkować zmniejszeniem *compliance* pacjentów w porównaniu do cholinolityków podawanych raz dziennie (takich jak: tiotropium, czy glikopironium). Jednakże powyższe decyduje jednocześnie o szczególnej skuteczności bromku akolidyny w grupie chorych, w której objawy POChP nasilają się w nocy oraz nad ranem. Również [REDACTED] oraz [REDACTED] podkreślili fakt, iż zastosowanie bromku akolidyny (2x/dz.) w porównaniu z podawaniem tiotropium (1x/dz.) wiąże się ze znamienne statystycznie mniejszym nasileniem objawów POChP, występujących w nocy i nad ranem

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 23.12.2013 r., znak MZ-PLR-460-20124-2/KWA/13, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

**Bretaris Genuair 400 µg**, proszek do inhalacji, 1 inhalator z 60 dawkami leczniczymi; kod EAN: 5909991001575,

### Problem zdrowotny

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest powszechnie występującą, przewlekłą chorobą poddającą się profilaktyce i leczeniu. Cechuje się utrwalonym ograniczeniem przepływu powietrza w drogach oddechowych, które zazwyczaj postępuje i jest związane z nadmierną reakcją zapalną w oskrzelach i płucach w odpowiedzi na szkodliwe działanie gazów i pyłów. Zaostrzenia i obecność chorób współistniejących wpływają na przebieg POChP u poszczególnych chorych.

Nowo proponowany podział POChP uwzględnia nie tylko ograniczenie wartości rezerw wentylacyjnych płuc wyrażonych wskaźnikiem FEV1, lecz również nasilenie duszności lub innych objawów oraz ocenę ryzyka przyszłego wystąpienia zaostrzenia choroby. W ten sposób powstają 4 kategorie oceniające POChP:

- Kategoria A – niskie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby — chorzy z niewielką dusznością (mMRC  $\leq$  1) lub łagodnymi objawami choroby (CAT  $<$  10) oraz z łagodną i umiarkowaną obturacją oskrzeli (FEV1  $\geq$  50% w.n.) i/lub z najwyżej 1 zaostrzeniem w ostatnich 12 miesiącach.
- Kategoria B – niskie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby — chorzy z nasiloną dusznością (mMRC  $\geq$  2) lub nasilonymi objawami choroby (CAT  $\geq$  10) oraz z łagodną i umiarkowaną obturacją oskrzeli (FEV1  $\geq$  50% w.n.) i/lub najwyżej 1 zaostrzeniem w ostatnich 12 miesiącach.
- Kategoria C – wysokie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby — chorzy z niewielką dusznością (mMRC  $\leq$  1) lub łagodnymi objawami choroby (CAT  $<$  10) oraz z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli (FEV1  $<$  50% w.n.) i/lub z co najmniej 2 zaostrzeniami w ostatnich 12 miesiącach.
- Kategoria D – wysokie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby — chorzy z nasiloną dusznością (mMRC  $\geq$  2) lub nasilonymi objawami choroby (CAT  $\geq$  10) oraz z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli (FEV1  $<$  50% w.n.) i/lub z 2. lub więcej zaostrzeniami w ostatnich 12 miesiącach

### Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z treścią najnowszych wytycznych Światowej Inicjatywy Zwalczenia Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (GOLD 2014) długodziałające leki antycholinergiczne w postaci wziewnej są stosowane w każdej kategorii zaawansowania POChP (w kategorii A są lekami drugiego wyboru) u chorych mających duszność, jako leki samodzielne lub w połączeniu z innymi lekami rozszerzającymi oskrzela ( $\beta$ 2-agonistami oraz inhibitorami fosfodiesterazy 4) lub wziewnymi glikokortykosteroidami i LABA (w kategorii zaawansowania D, jako terapia II wyboru). Powyższe jest zgodne ze schematem zalecanym przez Polskie Towarzystwo Chorób Płuc.

Warto ponadto podkreślić, iż wszystkie wytyczne, jako długodziałający lek antycholinergiczny wymieniają: bromek tiotropium (lek wybrany przez autorów przedłożonej analizy klinicznej jako komparator dla ocenianego produktu leczniczego). Natomiast zagraniczne i światowe rekomendacje (GOLD 2014, ICSI 2013) wymieniają również: bromek aklidynium oraz bromek glikopironium.

## Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 22 opublikowane randomizowane badania kliniczne (42 publikacje, 23 abstrakty konferencyjne i 3 pełne raporty z badań klinicznych dostarczone przez Wnioskodawcę):
  - 19 randomizowanych badań klinicznych włączono do części właściwej przeglądu – porównanie pośrednie (2 badania bromek aklidyny vs placebo: *ACCORD I*, *ATTAIN* oraz 17 badań tiotropium vs placebo: *Chan 2007*, *Moita 2008*, *TIPHON*, *UPLIFT*, *Vogelmeier 2008*, *SPRUCE*, *Verkindre 2006*, *Covelli 2005*, *Niewoehner 2005*, *Brusasco 2003*, *Casaburi 2000*, *Donohue 2002*, *Casaburi 2002*, *Donohue 2010*, *Dusser 2006*, *Powrie 2007*, *GLOW2*);
  - 3 randomizowane badania *Beier 2013*, *Fuhr 2012* i *Singh 2012*.
- 2 badania długoterminowe: *Gelb 2013* i *D'Urzo 2013* – badania opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz abstraktów konferencyjnych, zostały uzupełnione danymi z pełnych raportów z tych badań, dostarczonych przez Wnioskodawcę.
- 1 dodatkowe nieopublikowane badanie długoterminowe [redacted] (pełny raport z badania klinicznego dostarczony przez Wnioskodawcę).

Do analizy klinicznej Wnioskodawcy włączono ostatecznie 5 opublikowanych badań, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bromku aklidyny 400 µg/2xd w populacji chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc: badania *ACCORD I* oraz *ATTAIN* (włączone do metaanaliz) oraz badania *Beier 2013*, *Fuhr 2012* i *Singh 2012*, których wyniki przedstawiono osobno z uwagi na typ badania (*crossover* w badaniach *Fuhr 2012* i *Singh 2012*) oraz krótki czas stosowania leczenia (7-15 dni w badaniach *Fuhr 2012* i *Singh 2012*, 6 tygodni w badaniu *Beier 2013*). W badaniach *ACCORD I*, *ATTAIN* i *Singh 2012* oceniano stosowanie bromku aklidyny 400 µg/2xd vs placebo, natomiast w badaniach *Beier 2013* i *Fuhr 2012* – bromku aklidyny 400 µg/2xd vs placebo i bromku aklidyny 400 µg/2xd vs bromek tiotropium 18 µg/d.

### Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania bromek aklidyny vs bromek tiotropium

W analizie klinicznej Wnioskodawcy przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej (2 badania aklidyna vs placebo oraz 17 badań tiotropium vs placebo), która wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem bromku aklidyny 400 µg/2xd a bromku tiotropium 18 µg/d, w odniesieniu do:

- obserwowanego po 12 oraz 24 tygodniach wzrostu wartości FEV<sub>1</sub> przed podaniem kolejnej dawki (różnica odpowiednio: -0,01 I [95%CrI: -0,05; 0,04] oraz 0,02 I [95%CrI: -0,05; 0,08]);

- zmiany wyniku kwestionariusza SGRQ po 12 oraz 24 tygodniach (różnica odpowiednio: -1,00 pkt [95%CrI: -2,81; 0,80] oraz -2,14 pkt [95%CrI: -4,42; 0,13]);

- zmiany wyniku kwestionariusza TDI po 12 oraz 24 tygodniach (różnica odpowiednio: 0,16 pkt [95%CrI: -0,31; 0,63] oraz 0,08 pkt [95%CrI: -0,53; 0,69]);

Należy zauważyć, że zarówno różnice w metodyce badań, jak i różnice w charakterystyce populacji powodują, że porównanie pośrednie bromku akolidyny 400 µg/2xd z bromkiem tiotropium 18 µg/d należy interpretować z ostrożnością.

#### Pozostałe dowody naukowe dla porównania bromek akolidyny vs bromek tiotropium

Wyniki badania *Fuhr 2012* sugerują, że stosowanie bromku akolidyny 400 µg/2xd w porównaniu do bromku tiotropium 18 µg/d jest istotnie statystycznie lepsze pod względem zwiększenia wartości FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-12/12h</sub>, FEV<sub>1</sub> AUC<sub>12-24/12h</sub> oraz FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-24/24h</sub> w dniu 1 (różnica średnich zmian odpowiednio: 0,052 l [95%CI: 0,002; 0,101], p<0,05; 0,101 l [95%CI: 0,041; 0,162], p<0,01 oraz 0,073 l [95%CI: 0,020; 0,126], p<0,01) oraz FEV<sub>1</sub> AUC<sub>12-24/12h</sub> w dniu 15 (0,078 l [95%CI: 0,013; 0,143], p<0,05). Ponadto w grupie pacjentów przyjmujących bromek akolidyny 400 µg/2xd obserwowano istotnie statystycznie większe wartości FVC AUC<sub>12-24/12h</sub> w dniach 1 i 15 w porównaniu do obserwowanych w grupie pacjentów przyjmujących bromek tiotropium 18 µg/d (różnica średnich zmian odpowiednio: 0,143 l [95%CI: 0,037; 0,249], p<0,05 oraz 0,137 l [95%CI: 0,015; 0,259], p<0,05). Ponadto w AKL przedstawiono informację, iż po 2 tygodniach leczenia, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą pacjentów stosujących bromek akolidyny 400 µg/2xd a grupą pacjentów stosujących bromek tiotropium 18 µg/d w odniesieniu wymagania stosowania mniejszej ilości leków doraźnych. Odsetek chorych przyjmujących co najmniej jedną inhalację leku doraźnego był mniejszy w grupie akolidyny (51,7%), niż w grupach placebo (73,3%) i tiotropium (75,0%).

#### **Skuteczność praktyczna**

W analizie klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności praktycznej ze względu na fakt, iż nie zidentyfikowano tego typu badań.

#### **Bezpieczeństwo stosowania**

Analiza bezpieczeństwa dla porównania bromku akolidyny w dawce 400µg/2xd względem bromku tiotropium w dawce 18 µg/d, wykonana w oparciu o wyniki metaanalizy sieciowej (NMA), nie wykazała znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi lekami dla żadnego z badanych punktów końcowych:

Wnioskodawca dodatkowo przedstawił również wyniki badań krótkookresowych porównujących bezpośrednio akolidynę względem tiotropium (badania *Beier 2013* oraz *Fuhr 2012*). Poniżej wypunktowano ich wyniki odnoszące się do porównania akolidyny z tiotropium:

- badanie *Beier 2013*:

[Redacted content]

- badanie *Fuhr 2012*:

✓do ZN raportowanych jedynie w czasie leczenia aklidyną należą: biegunka, wzdęcia, świąd, kaszel, zapalenie płuc, omdlenia, kontuzje, zmęczenie i ból kończyn. Występowały one jednokrotnie, z wyjątkiem biegunki, którą zgłoszono 2 razy.

W przedłożonej AKL wnioskodawca zawarł również wyniki 3 badań długookresowych, oceniających bezpieczeństwo stosowania bromku aklidyny 400 µg/2xd u chorych z POChP. Badania *Gelb 2013* (LAS 35) oraz *D'Urzo 2013* (LAS 36) są badaniami opublikowanymi w postaci publikacji pełnotekstowej, a ich opis został uzupełniony o dane pochodzące z pełnych raportów z badań, dostarczonych przez Wnioskodawcę. Natomiast badanie [REDAKTOWANE] jest badaniem nieopublikowanym, dlatego też jego opis został wykonany jedynie w oparciu o dane pochodzące z pełnego raportu z badania, przekazanego przez Wnioskodawcę. W każdym z powyższych badań wykazano, iż długoterminowe stosowanie bromku aklidyny w dawce 400 µg/2xd jest bezpieczne i dobrze tolerowane przez chorych z POChP.

Poniżej wypunktowano najważniejsze wyniki pochodzące z badań długookresowych:

- W badaniu *Gelb 2013* w grupie chorych leczonych bromkiem aklidyny w dawce 400 µg/2xd raportowano zdarzenia niepożądane:

✓związane z leczeniem u 43 (14,8%) chorych, przy czym najczęściej zgłaszano suchość w ustach (8 chorych, 2,7%);  
✓powodujące przerwanie leczenia u 20 (6,8%) chorych, zaś najczęstszą przyczyną wcześniejszego zakończenia udziału w badaniu były zaostrzenia POChP (8 chorych, 2,7%);

✓Ponadto w grupie chorych leczonych bromkiem aklidyny w dawce 400 µg/2xd wystąpił 1 zgon, nie został on jednak uznany za związany z leczeniem.

- W badaniu *D'Urzo 2013* w grupie chorych leczonych bromkiem aklidyny w dawce 400 µg/2xd raportowano zdarzenia niepożądane:

✓ogółem u 112 (73,7%) chorych, [REDAKTOWANE]

✓związane z leczeniem u 19 (12,5%) chorych, w tym najczęściej zgłaszano zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi (1,3%);  
✓prowadzące do przerwania leczenia u 14 (9,2%) chorych (najczęstszą przyczyną było zaostrzenie POChP – u 1,3% chorych w tej grupie);  
✓w postaci zaostrzeń POChP u 30 (19,7%) chorych. [REDAKTOWANE]

Zaostrzenia POChP (w tym jedno w ciężkim stopniu nasilenia) było powodem przerwania leczenia u 2 chorych w tej grupie.

✓Ponadto w tej grupie chorych wystąpił jeden zgon, jednak został on uznany za niezwiązany ze stosowanym leczeniem.

- W badaniu [REDAKTOWANE] w grupie chorych leczonych bromkiem aklidyny w dawce 400 µg/2xd raportowano zdarzenia niepożądane:



**Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania bromku aklidyny (Bretaris Genuair) w porównaniu z bromkiem tiotropium (Spiriva) zakładając finansowanie aklidyny ze środków publicznych we wskazaniu:

Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów, w 12 miesięcznym horyzoncie czasowym. Wnioski dotyczące porównywalnej skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa dla ocenianej technologii i przyjętego komparatora w populacji docelowej zostały oparte na wynikach analizy efektywności klinicznej, przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego.

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

**Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania AOTM, zidentyfikowano 4 rekomendacje, które odnosiły się do produktów leczniczych o dwóch nazwach handlowych: Bretaris Genuair (1 rekomendacja) oraz Eklira Genuair (3 rekomendacje). Dwie z nich (*AWMSG 2013* oraz *SMC 2012*) przedstawiały pozytywne stanowisko wobec finansowania produktów leczniczych zawierających bromek akolidyny. Natomiast 2 pozostałe (*HAS 2013* – zarówno dla produktu leczniczego *Bretaris Genuair* jak i *Eklira Genuair*) były negatywne z uwagi na brak długoterminowych badań klinicznych, porównujących bezpośrednio bromek akolidyny do aktywnego komparatora, które wykazałyby nie gorszość (*non-inferiority*) ocenianej substancji czynnej względem komparatora (zwłaszcza tiotropium).

## 12. Źródła

<b>Problem decyzyjny</b>	
<b>ChPL Bretaris Genuair</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Bretaris Genuair (data ostatniej aktualizacji ChPL: 09.08.2013 r.)
<b>PTChP 2012</b>	Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Górecka D. i in., Pneumonol. Alergol. Pol. 2012; 80, 3: 220–254
<b>Szczeklik 2012</b>	Gajewski P. red., Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna 2012
<b>Rekomendacje kliniczne</b>	
<b>GOLD 2014</b>	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2014). <a href="http://www.goldcopd.org/">www.goldcopd.org/</a> .
<b>ICSI 2013</b>	Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Updated March 2013. Anderson B. et al., <a href="https://www.icsi.org/_asset/yw83gh/COPD.pdf">https://www.icsi.org/_asset/yw83gh/COPD.pdf</a>
<b>PTChP 2012</b>	Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Górecka D. i in., Pneumonol. Alergol. Pol. 2012; 80, 3: 220–254
<b>Opracowania wtórne</b>	
<b>IQWiG 2012</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Acridiniumbromid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung). <a href="https://www.iqwig.de/download/A12-13_Acridiniumbromid_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf/download/1">https://www.iqwig.de/download/A12-13_Acridiniumbromid_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf/download/1</a> [data dostępu 03.03.2013 r.]
<b>Karabis 2013</b>	Karabis A, Lindner L, Mocarski M, Huisman E, Greening A. Comparative efficacy of acridinium versus glycopyrronium and tiotropium, as maintenance treatment of moderate to severe COPD patients: a systematic review and network meta-analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2013;8:405-23
<b>Woods 2013</b>	Woods JA, Nealy KL, Barrons RW. Acridinium bromide: an alternative long-acting inhaled anticholinergic in the management of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Pharmacother. 2013 Jul;47(7-8):1017-28
<b>Analiza kliniczna</b>	
<b>ACCORD I</b>	<p>Kerwin EM, D'Urzo AD, Gelb AF, Lakkis H, Garcia Gil E, Caracta CF; ACCORD I study investigators. Efficacy and safety of a 12-week treatment with twice-daily acridinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD I). COPD. 2012 Apr;9(2):90-101.</p> <p>Mocarski M, Caracta C, Tourkodimitris S, Park G, Garcia Gil E, Setyawan J. Nighttime Symptoms Of COPD In A Clinical Trial Population: Prevalence And Impact. Am J Respir Crit Care Med 183;2011:A1495.</p> <p>Kerwin EM, Rennard SI, Gelb AF, Reveda L, Garcia Gil E, Caracta C. Twice-Daily Acridinium Bromide In COPD Patients: Nighttime Symptoms And Rescue Medication Use In Accord COPD I. Am J Respir Crit Care Med 183;2011:A1592.</p> <p>Gelb AF, Donohue JF, D'Urzo A, Reveda L, Jarreta D, Lateiner J. Improvements In Quality Of Life And Dyspnea In COPD Patients With Twice-Daily Acridinium. Am J Respir Crit Care Med 183;2011:A1616.</p> <p>D'Urzo A, Make BJ, Kerwin EM, Reveda L, Teresa Sanz M, Caracta C, Maurer B. Safety And Tolerability Of Twice Daily Acridinium Bromide In COPD Patients: Accord COPD I. Am J Respir Crit Care Med 183;2011:A1614.</p> <p>Kerwin E et al. Safety and Tolerability of Acridinium Bromide in Patients With COPD: Pooled Results From Placebo-Controlled Phase III Studies. Chest. 2012 Oct 1;142(4_MeetingAbstracts):689A.</p> <p>LAS-MD-33 Final Clinical Study Report – dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę</p>
<b>ATTAIN</b>	<p>Jones PW, Singh D, Bateman ED, Agusti A, Lamarca R, de Miquel G, Segarra R, Caracta C, Garcia Gil E. Efficacy and safety of twice-daily acridinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. Eur Respir J. 2012 Oct;40(4):830-6.</p> <p>Jones PW, Agusti A, Bateman ED, Singh D, Lamarca R, de Miquel G, Caracta C, Garcia Gil E. Acridinium Bromide In Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Efficacy And Safety Results From Attain. Am J Respir Crit Care Med 183;2011:A6350</p> <p>Jones P, Bateman E, Singh D, Agusti A, Lamarca R, de Miquel G, Caracta C, Garcia Gil E. ATTAIN: Efficacy and Safety of Twice-Daily Acridinium Bromide in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Chest.2011;140 (4_MeetingAbstracts):975A-975A.</p> <p>Jones P, Agusti A, Bateman E, Singh D, Lamarca R, de Miquel G, Caracta C, Garcia Gil E. Acridinium Bromide in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Improvement in Symptoms and Health Status in the ATTAIN Study. Chest.2011;140 (4_MeetingAbstracts):547A-547A.</p> <p>Jones P, Singh D, Agusti A, Bateman E, Lamarca R, de Miquel G, Caracta C, Garcia Gil E. Acridinium Bromide in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Reduction in Exacerbations as Defined by</p>

	Health-care Utilization and the EXACT Diary Card. <i>Chest</i> .2011;140(4_MeetingAbstracts):529A-529A.
	Singh D, Jones PW, Bateman ED, Agusti A, Lamarca R, de Miquel G, Caracta C, Garcia Gil E. ATTAIN: Twice-Daily Acclidinium Bromide In Patients With Moderate To Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. <i>Thorax</i> December 2011 Vol 66 Suppl 4. P255.
	Kerwin E et al. Safety and Tolerability of Acclidinium Bromide in Patients With COPD: Pooled Results From Placebo-Controlled Phase III Studies. <i>Chest</i> . 2012 Oct 1;142(4_MeetingAbstracts):689A.
	Jones PW, Singh D, Kerwin E, Lamarca R, Caracta C, Garcia Gil E. Reduced COPD Exacerbations Associated with Acclidinium Bromide Versus Placebo: A Pooled Analysis of Phase III Data. <i>Thorax</i> 2012;67:A146.
	LAS-MD-34 Final Clinical Study Report – dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę
<b>Beier 2013</b>	Beier J, Kirsten AM, Mrúz R, Segarra R, Chuecos F, Caracta C, Gil EG. Efficacy and Safety of Acclidinium Bromide Compared with Placebo and Tiotropium in Patients with Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results from a 6-week, Randomized, Controlled Phase IIb Study. <i>COPD</i> . 2013 Aug;10(4):511-22.  Beier J, Kirsten AM, Mrúz R, Segarra R, Chuecos F, Caracta C, Gil EG. Efficacy of Acclidinium Bromide Compared with Tiotropium and Placebo in Patients with Moderate to Severe COPD: A Phase IIb Study. <i>Thorax</i> 2012;67:A26-A27.  LAS-MD-39 Final Clinical Study Report – dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę
<b>Brusasco 2003</b>	Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, Korducki L, Towse L, Kesten S. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. <i>Thorax</i> . 2003 May;58(5):399-404.
<b>Casaburi 2000</b>	Casaburi R, Briggs DD Jr, Donohue JF, Serby CW, Menjoge SS, Witek TJ Jr. The spirometric efficacy of once-daily dosing with tiotropium in stable COPD: a 13-week multicenter trial. The US Tiotropium Study Group. <i>Chest</i> . 2000 Nov;118(5):1294-302.
<b>Casaburi 2002</b>	Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner A, San PG, ZuWallack RL, Menjoge SS, Serby CW, Witek T Jr. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. <i>Eur Respir J</i> . 2002 Feb;19(2):217-24.
<b>Chan 2007</b>	Chan CK, Maltais F, Sigouin C, Haddon JM, Ford GT; SAFE Study Group. A randomized controlled trial to assess the efficacy of tiotropium in Canadian patients with chronic obstructive pulmonary disease. <i>Can Respir J</i> . 2007 Nov-Dec;14(8):465-72.
<b>Covelli 2005</b>	Covelli H, Bhattacharya S, Cassino C, Conoscenti C, Kesten S. Absence of electrocardiographic findings and improved function with once-daily tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. <i>Pharmacotherapy</i> . 2005 Dec;25(12):1708-18.
<b>D'Urzo 2013</b>	D'Urzo A, Kerwin E, Rennard S, He T, Gil EG, Caracta C. One-Year Extension Study of ACCORD COPD I: Safety and Efficacy of Two Doses of Twice-daily Acclidinium Bromide in Patients with COPD. <i>COPD</i> . 2013 Aug;10(4):500-10.  Gelb A, D'Urzo A, Tashkin D, Zhong X, Garcia Gil E, Caracta C. Effects of Acclidinium Bromide in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Clinically Significant Improvements in Health Status in Two 1-Year Studies. <i>Chest</i> . 2012;142(4_MeetingAbstracts):691A.  D'Urzo A, Kerwin E, Rennard S, He T, Garcia Gil E, Caracta C. Improvements in Lung Function With Twice-Daily Acclidinium Bromide: Results of a Long-Term, Phase 3 Trial in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. <i>Chest</i> . 2012;142(4_MeetingAbstracts):740A.  Donohue J, Rennard S, Celli B, Rekedal L, Garcia Gil E, Caracta C. Safety and Tolerability of Acclidinium Bromide in Patients With COPD: Pooled Results From Long-Term Phase III Studies. <i>Chest</i> . 2012;142(4_MeetingAbstracts):688A.  LAS-MD-36 Final Clinical Study Report – dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę
<b>Donohue 2002</b>	Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED, Langley SJ, Lee A, Witek TJ Jr, Kesten S, Towse L. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. <i>Chest</i> . 2002 Jul;122(1):47-55.
<b>Donohue 2010</b>	Donohue JF, Fogarty C, Lötvall J, Mahler DA, Worth H, Yorgancioglu A, Iqbal A, Swales J, Owen R, Higgins M, Kramer B; INHANCE Study Investigators. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> . 2010 Jul 15;182(2):155-62.  Decramer M, Dahl R, Kornmann O, Korn S, Lawrence D, McBryan D. Effects of long-acting bronchodilators in COPD patients according to COPD severity and ICS use. <i>Respir Med</i> . 2013 Feb;107(2):223-32.
<b>Dusser 2006</b>	Dusser D, Bravo ML, Iacono P. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. <i>Eur Respir J</i> . 2006 Mar;27(3):547-55.
<b>Fuhr 2012</b>	Fuhr R, Magnussen H, Sarem K, Llovera AR, Kirsten AM, Falqués M, Caracta CF, Garcia Gil E. Efficacy of acclidinium bromide 400 µg twice daily compared with placebo and tiotropium in patients with moderate to severe COPD. <i>Chest</i> . 2012 Mar;141(3):745-52.  Magnussen H, Llovera AR, Kirsten A, Falques M, Caracta C, Garcia Gil E. Efficacy And Safety Of Acclidinium Bromide 400 µg BID Compared With Placebo And Tiotropium In Patients With Moderate To Severe COPD. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 181;2010:A4440.
<b>GLOW2</b>	Kerwin E, Hébert J, Gallagher N, Martin C, Overend T, Alagappan VK, Lu Y, Banerji D. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. <i>Eur Respir J</i> . 2012 Nov;40(5):1106-14.
<b>LAS 35</b>	LAS-MD-35 Final Clinical Study Report – dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę

Gelb A, D'Urzo A, Tashkin D, Zhong X, Garcia Gil E, Caracta C. Effects of Acclidinium Bromide in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Clinically Significant Improvements in Health Status in Two 1-Year Studies. *Chest*. 2012;142(4\_MeetingAbstracts):691A.

Donohue J, Rennard S, Celli B, Rekedal L, Garcia Gil E, Caracta C. Safety and Tolerability of Acclidinium Bromide in Patients With COPD: Pooled Results From Long-Term Phase III Studies. *Chest*. 2012;142(4\_MeetingAbstracts):688A.

<b>LAS 38B</b>	LAS-MD-38B Final Clinical Study Report – dane nieopubl kowane dostarczone przez Wnioskodawcę
<b>Moita 2008</b>	Moita J, Bárbara C, Cardoso J, Costa R, Sousa M, Ruiz J, Santos ML. Tiotropium improves FEV1 in patients with COPD irrespective of smoking status. <i>Pulm Pharmacol Ther</i> . 2008;21(1):146-51.
<b>Niewoehner 2005</b>	Niewoehner DE, Rice K, Cote C, Paulson D, Cooper JA Jr, Korducki L, Cassino C, Kesten S. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. <i>Ann Intern Med</i> . 2005 Sep 6;143(5):317-26.
<b>Powrie 2007</b>	Powrie DJ, Wilkinson TM, Donaldson GC, Jones P, Scrine K, Viel K, Kesten S, Wedzicha JA. Effect of tiotropium on sputum and serum inflammatory markers and exacerbations in COPD. <i>Eur Respir J</i> . 2007 Sep;30(3):472-8.
<b>Singh 2012</b>	Singh D, Magnussen H, Kirsten A, Mindt S, Caracta C, Seoane B, Jarreta D, Garcia Gil E. A randomised, placebo- and active-controlled dose-finding study of aclidinium bromide administered twice a day in COPD patients. <i>Pulm Pharmacol Ther</i> . 2012 Jun;25(3):248-53. Singh D., Magnussen Kirsten A., Mindt S., Caracta C., Seoane B., Jarreta D., Garcia Gil E.; Corrigendum to A randomised, placebo- and active-controlled dose-finding study of aclidinium bromide administered twice a day in COPD patients [ <i>Pulm Pharmacol Ther</i> 25 (3) (2012) 248-253]. <i>Pulm Pharmacol Ther</i> . 2013 Apr;26(2):305. Singh D. Magnussen H. Kirsten A. Mindt-Pruefert S. Caracta C. Jarreta D. Garcia Gil E. Acclidinium bromide: A phase IIB, Dose-finding study. <i>Thorax</i> (2011) 66 SUPPL. 4 (A172).
<b>SPRUCE</b>	Freeman D, Lee A, Price D. Efficacy and safety of tiotropium in COPD patients in primary care--the SPiRiva Usual CarE (SPRUCE) study. <i>Respir Res</i> . 2007 Jul 2;8:45.
<b>TIPHON</b>	Tonnel AB, Perez T, Grosbois JM, Verkindre C, Bravo ML, Brun M; TIPHON study group. Effect of tiotropium on health-related quality of life as a primary efficacy endpoint in COPD. <i>Int J Chron Obstruct Pulmon Dis</i> . 2008;3(2):301-10.
<b>UPLIFT</b>	Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, Decramer M; UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. <i>N Engl J Med</i> . 2008 Oct 9;359(15):1543-54. Celli B, Decramer M, Kesten S, Liu D, Mehra S, Tashkin DP; UPLIFT Study Investigators. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> . 2009 Nov 15;180(10):948-55. Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP; UPLIFT investigators. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. <i>Lancet</i> . 2009 Oct 3;374(9696):1171-8. Decramer M, Celli B, Tashkin DP, Pauwels RA, Burkhart D, Cassino C, Kesten S. Clinical trial design considerations in assessing long-term functional impacts of tiotropium in COPD: the UPLIFT trial. <i>COPD</i> . 2004;1(2):303-12. Troosters T, Celli B, Lystig T, Kesten S, Mehra S, Tashkin DP, Decramer M; Uplift Investigators. Tiotropium as a first maintenance drug in COPD: secondary analysis of the UPLIFT trial. <i>Eur Respir J</i> . 2010 Jul;36(1):65-73. Tashkin DP, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Decramer M. Long-term efficacy of tiotropium in relation to smoking status in the UPLIFT trial. <i>Eur Respir J</i> . 2010 Feb;35(2):287-94. Tashkin DP. Impact of tiotropium on the course of moderate-to-very severe chronic obstructive pulmonary disease: the UPLIFT trial. <i>Expert Rev Respir Med</i> . 2010 Jun;4(3):279-89. Tashkin D, Celli B, Kesten S, Lystig T, Decramer M. Effect of tiotropium in men and women with COPD: results of the 4-year UPLIFT trial. <i>Respir Med</i> . 2010 Oct;104(10):1495-504. Morice AH, Celli B, Kesten S, Lystig T, Tashkin D, Decramer M. COPD in young patients: a pre-specified analysis of the four-year trial of tiotropium (UPLIFT). <i>Respir Med</i> . 2010 Nov;104(11):1659-67. Buhl R, Welte T, Vogelmeier C, Gillissen A, Voshaar T, Kögler H, Liu D, Glaab T. Early treatment of COPD with tiotropium. <i>Pneumologie</i> . 2012 Oct;66(10):589-95. German. Tashkin DP, Celli BR, Decramer M, Lystig T, Liu D, Kesten S. Efficacy of tiotropium in COPD patients with FEV1 $\geq$ 60% participating in the UPLIFT® trial. <i>COPD</i> . 2012 Jun;9(3):289-96. Halpin DM, Decramer M, Celli B, Kesten S, Liu D, Tashkin DP. Exacerbation frequency and course of COPD. <i>Int J Chron Obstruct Pulmon Dis</i> . 2012;7:653-61. Hanania NA, Sharafkhaneh A, Celli B, Decramer M, Lystig T, Kesten S, Tashkin D. Acute bronchodilator responsiveness and health outcomes in COPD patients in the UPLIFT trial. <i>Respir Res</i> . 2011 Jan 11;12:6. Halpin DM, Decramer M, Celli B, Kesten S, Leimer I, Tashkin DP. Risk of nonlower respiratory serious adverse events following COPD exacerbations in the 4-year UPLIFT® trial. <i>Lung</i> . 2011 Aug;189(4):261-8. Fukuchi Y, Fernandez L, Kuo HP, Mahayiddin A, Celli B, Decramer M, Kesten S, Liu D, Tashkin D. Efficacy of

tiotropium in COPD patients from Asia: a subgroup analysis from the UPLIFT trial. *Respirology*. 2011 Jul;16(5):825-35.

Decramer M, Molenberghs G, Liu D, Celli B, Kesten S, Lystig T, Tashkin DP; UPLIFT investigators. Premature discontinuation during the UPLIFT study. *Respir Med*. 2011 Oct;105(10):1523-30.

Kesten S, Celli B, Decramer M, Liu D, Tashkin D. Adverse health consequences in COPD patients with rapid decline in FEV1--evidence from the UPLIFT trial. *Respir Res*. 2011 Sep 28;12:129.

McGarvey LP, Magder S, Burkhart D, Kesten S, Liu D, Manuel RC, Niewoehner DE. Cause-specific mortality adjudication in the UPLIFT® COPD trial: findings and recommendations. *Respir Med*. 2012 Apr;106(4):515-21.

Janssens W, Liu Y, Liu D, Kesten S, Tashkin DP, Celli BR, Decramer M. Quality and reproducibility of spirometry in COPD patients in a randomized trial (UPLIFT®). *Respir Med*. 2013 Sep;107(9):1409-16.

Tashkin DP, Li N, Halpin D, Kleerup E, Decramer M, Celli B, Elashoff R. Annual rates of change in pre- vs. post-bronchodilator FEV1 and FVC over 4 years in moderate to very severe COPD. *Respir Med*. 2013 Aug 22. pii: S0954-6111(13)00298-9. doi: 10.1016/j.rmed.2013.08.001.

Tashkin DP, Celli B, Kesten S, Liu D, Decramer M. Reduced Reporting Of Respiratory Failure In The UPLIFT® Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 181;2010:A4483.

Decramer M, Celli B, Tashkin DP, Liu D, Kesten S. Examining The Minimal Clinically Important Difference In The St George's Respiratory Questionnaire. *Am J Respir Crit Care Med* 183;2011:A1514.

Decramer M, Celli B, Kesten S, Liu D, Tashkin DP. Frequency Of Exacerbations Adversely Impacts The Course Of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 181;2010:A1526.

Decramer M, Celli B, Liu D, Menjoge S, Senn S, Tashkin DP. Statistical Approaches To Analysis Of Exacerbations In The UPLIFT® Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 181;2010:A1527.

Celli B, Tashkin DP, Decramer M, Liu D, Kesten S. Defining A COPD Composite Safety Endpoint For Demonstrating Efficacy In Clinical Trials. *Am J Respir Crit Care Med* 183;2011:A3113.

Celli B, Kesten S, Lystig T, Tashkin DP, Decramer M. Long-Term Changes In Inspiratory Capacity: An Analysis From The UPLIFT® Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 181;2010:A4482.

<b>Verkindre 2006</b>	Verkindre C, Bart F, Aguilaniu B, Fortin F, Guérin JC, Le Merre C, Iacono P, Huchon G. The effect of tiotropium on hyperinflation and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. <i>Respiration</i> . 2006;73(4):420-7.
<b>Vogelmeier 2008</b>	Vogelmeier C, Kardos P, Harari S, Gans SJ, Stenglein S, Thirlwell J. Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study. <i>Respir Med</i> . 2008 Nov;102(11):1511-20.

#### **Rekomendacje refundacyjne**

<b>AWMSG 2013</b>	<a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/938">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/938</a> (data dostępu 13.03.2014)
<b>HAS 2013</b>	<a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12549_BRETARIS-GENUAIIR_avis3_CT12549.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12549_BRETARIS-GENUAIIR_avis3_CT12549.pdf</a> <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12551_EKLIRA-GENUAIIR_avis3_CT12551.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12551_EKLIRA-GENUAIIR_avis3_CT12551.pdf</a> (data dostępu 13.03.2014)
<b>SMC 2012</b>	<a href="http://www.scottishmedicines.org/files/advice/aclidinium_bromide_Eklira_Genuair_FINAL_October_2012_Amend_ed_01_11_12_for_website.pdf">http://www.scottishmedicines.org/files/advice/aclidinium_bromide_Eklira_Genuair_FINAL_October_2012_Amend_ed_01_11_12_for_website.pdf</a> (data dostępu: 13.03.2014)

#### **Analiza ekonomiczna/ wpływu na system ochrony zdrowia**

<b>IQWiG 2012</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Acclidiniumbromid - Nutzen-bewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung). <a href="https://www.iqwig.de/download/A12-13_Aclidiniumbromid_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf/download/1">https://www.iqwig.de/download/A12-13_Aclidiniumbromid_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf/download/1</a> [dostęp 08.10.2013 r.]
-------------------	---

### 13. Załączniki

- Zal. 1. Analiza problemu decyzyjnego: Bromek aklidyny (Bretaris Genuair®) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc; [REDACTED]; [REDACTED]; [REDACTED];
- Zal. 2. Analiza kliniczna: Bromek aklidyny (Bretaris Genuair®) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc; [REDACTED]; [REDACTED]; [REDACTED];
- Zal. 3. Analiza minimalizacji kosztów: Bromek aklidyny (Bretaris Genuair®) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc; [REDACTED]; [REDACTED]; [REDACTED];
- Zal. 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia: Bromek aklidyny (Bretaris Genuair®) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc: [REDACTED]; [REDACTED]; [REDACTED];
- Zal. 5. Analiza racjonalizacyjna: Bromek aklidyny (Bretaris Genuair®) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc; [REDACTED]; [REDACTED]; [REDACTED];