



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

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**leku Spiriva Respimat (bromek**  
**tiotropium)**  
**we wskazaniu: *leczenie podtrzymujące***  
***rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów***  
***u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc***  
***(POChP)***

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-33/2014

Data ukończenia: 7 listopada 2014 r.

## 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>	– (ang. <i>area under the curve</i> ) 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>	– (ang. <i>cost minimization analysis</i> ) analiza minimalizacji kosztów wnioskodawcy
<b>CrI</b>	– (ang. <i>credible interval</i> ) odpowiednik przedziału ufności w analizie Bayesowskiej
<b>DDD</b>	– (ang. <i>defined daily dose</i> ) zdefiniowana dawka dzienna
<b>FEV<sub>1</sub></b>	– (ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i> ) - natężona objętość wydechu pierwszosekundowa
<b>FOR</b>	– formoterol
<b>FVC</b>	– (ang. <i>forced vital capacity</i> ) natężona pojemność życiowa
<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>	– <i>Institute for Clinical Systems Improvement</i>
<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 β<sub>2</sub>-agonists</i> ) długo działający agonści receptorów β-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>MZ</b>	– Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	– Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>PDE-4-inh.</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 raport 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 żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)
<b>RP</b>	– Rada Przejrzystości
<b>RSS</b>	– (ang. <i>risk sharing scheme</i> ) instrument dzielenia ryzyka
<b>SABA</b>	– (ang. <i>short acting β<sub>2</sub>-agonists</i> ) krótko działające β <sub>2</sub> -mimetyki
<b>SAMA</b>	– (ang. <i>short-acting muscarinic antagonist</i> ) krótko działający antagoniści receptora muskarynowego
<b>SDDPI</b>	– (ang. <i>single-dose dry powder inhaler</i> ) jednodawkowy inhalator suchego proszku
<b>SGRQ</b>	– The ST. George's Respiratory Questionnaire
<b>SMC</b>	– <i>Scottish Medicines Consortium</i>
<b>SSRI</b>	– (ang. <i>selective serotonin reuptake inhibitor</i> ) selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny
<b>TDI</b>	– (ang. <i>transition dyspnea index</i> ) wskaźnik nasilenia duszności TDI
<b>Technologia</b>	– 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
<b>trough FEV<sub>1</sub></b>	– wartość FEV <sub>1</sub> mierzona przy najniższym stężeniu leku
<b>Ustawa o refundacji</b>	– 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.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	– 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.)
<b>wGKS</b>	– wziewne glikokortykosteroidy
<b>WHO</b>	– (ang. <i>World Health Organization</i> ) Światowa Organizacja Zdrowia
<b>ZN</b>	– zdarzenia niepożądane

---

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>5</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>7</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	7
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii .....	7
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	7
2.4. Problem zdrowotny.....	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	15
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	15
2.5.2. Status rejestracyjny .....	16
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 .....	23
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	23
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	25
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	25
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	25
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	25
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	28
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	34
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	34
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	35
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	37
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	39
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>41</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	41
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	41
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	43
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	44
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	45
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	45
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	46
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	46
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	47
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>47</b>
5.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	51
5.2. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	52

---

5.2.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	52
5.2.2. Obliczenia własne Agencji.....	56
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>56</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>56</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>56</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>56</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	56
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	57
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	58
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>58</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>59</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>60</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>65</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>65</b>
<b>15. Aneks.....</b>	<b>66</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

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

05.09.2014 r.  
MZ-PLR-4610-158/KB/14

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: Spiriva Respimat (tiotropium bromide) roztwór do inhalacji, 150 mcg, kod EAN: 5909990735839

Wnioskowane wskazanie: Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

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)



Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK  NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna  
 analiza ekonomiczna  
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych  
 analiza racjonalizacyjna  
 analiza problemu decyzyjnego

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną*

*Wnioskodawca:*

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

ul. Wołoska 5

02-675 Warszawa

Polska

*Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:*

Boehringer Ingelheim International GmbH

Corporate Division Communications

Binger Strasse 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Niemcy

*Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:*

1. Boehringer Ingelheim International GmbH (tiotropium – proszek do inhalacji - Spiriva)

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:*

1. Boehringer Ingelheim International GmbH (tiotropium – proszek do inhalacji - Spiriva)
-

## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Pismem z dnia 05.09.2014 r., znak MZ-PLR-4610-158/KB/14, wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z prośbą o przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na podstawie 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 związku ze złożonym wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny (...) produktu leczniczego:

- Spiriva Respimat (tiotropium bromide) roztwór do inhalacji, 150 mcg, kod EAN: 5909990735839.

we wskazaniu: leczenie podtrzymujące rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP).

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, pismem z dnia 26.09.2014 r., znak AOTM-OT-4350-33(10)KP\_MDa/2014, Agencja poinformowała o tym fakcie Ministra Zdrowia. Pismem z dnia 23.09.2014r., znak MZ-PLR-4510-158(1)/KB/2014, Ministerstwo Zdrowia wezwało wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Prawdopodobnie w pismach została błędnie wpisana data – pismo w sprawie niespełnienia minimalnych zgodnie z datami z dokumentów zostało wysłane z MZ do wnioskodawcy wcześniej niż AOTM przekazał swoje uwagi do MZ. Dnia 16.10.2014 r., pismem Ministerstwa Zdrowia znak MZ-PLR-4610-158(2)/KB/14, do Agencji wpłynęły uzupełnienia. Ostatecznie weryfikacji AOTM poddano następujące analizy HTA:

- [REDAKTOWANE], „Analiza problemu decyzyjnego dla tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) stosowanego w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP)” – Analiza problemu decyzyjnego, Instytut Arcana, Kraków 2014;
- [REDAKTOWANE], „Analiza efektywności klinicznej dla tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) stosowanego w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP)” – Analiza kliniczna, Instytut Arcana, Kraków 2014;
- [REDAKTOWANE], „Produkt leczniczy Spiriva® Respimat® (tiotropium) stosowany jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP)” – Analiza ekonomiczna, Instytut Arcana, Kraków 2014;
- [REDAKTOWANE], „Produkt leczniczy Spiriva® Respimat® (tiotropium) stosowany jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP)” – Analiza wpływu na budżet, Instytut Arcana, Kraków 2014.

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

Produkt leczniczy Spiriva Respimat (bromek tiotropium w postaci roztworu do inhalacji) nie był dotychczas przedmiotem oceny AOTM.

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

Tabela 1. Rekomendacje Agencji dotyczące alternatywnych technologii

Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM Tiotropium (proszek do inhalacji)
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 67/20/2010 z dnia 20 września 2010r.	Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „Spiriva”, ani zmianę w zakresie poziomu lub sposobu, czy warunkowego realizacji. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> 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.

## Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 33/2010 z dnia 20 września 2010 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, ani zmiany poziomu lub sposobu finansowania, ani warunków realizacji świadczenia opieki zdrowotnej Spiriva (tiotropium) we wskazaniu: ciężka postać przewlekłej obturacyjnej choroby płuc z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV<sub>1</sub>&lt;50% oraz ujemną próbą rozkurczową, oraz w pozostałych wskazaniach rejestracyjnych.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Tiotropium to długo działający wziewny lek przeciwcholinergiczny, wybiórczo hamujący receptor muskarynowy. Zdaniem ekspertów klinicznych przyjmowanie leku w sposób istotny poprawia przebieg choroby poprzez poprawę jakości życia, zmniejszenie duszności, poprawę czynności układu oddechowego i zdolności wysiłkowej, zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń i ich ciężkości ograniczając ogólnoustrojowy proces zapalny.</p> <p>Omawiany produkt leczniczy przyjmowany w dawce zgodnie z charakterystyką produktu cechuje się istotnie statystycznie większą lub porównywalną skutecznością w porównaniu do pozostałych analizowanych alternatywnych terapii farmakologicznych.</p> <p>Tiotropium w porównaniu z krótko działającym lekiem antycholinergicznym wykazuje przewagę odnośnie oceny jakości życia, objawów choroby, parametrów spirometrycznych. W porównaniu z długo działającymi β<sub>2</sub>-mimetykami wykazuje statystycznie istotną przewagę w skuteczności w zakresie poprawy jakości życia, zmniejszenia duszności oraz poprawę parametrów spirometrycznych. Istotnie statystycznie wyższą ocenę w zakresie poprawy jakości życia zaobserwowano u pacjentów, u których stosowano schemat terapeutyczny łączący β<sub>2</sub>-mimetyk z glikokortykosteroidem w porównaniu do pacjentów, u których stosowano tiotropium w monoterapii. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w ocenie pozostałych punktów końcowych podobnie, jak terapii skojarzonej tiotropium z glikokortykosteroidem versus β<sub>2</sub>-mimetyk z glikokortykosteroidem w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych. Większość z analizowanych punktów końcowych odnośnie ocenianych terapii skojarzonych oceniona została na korzyść schematu terapeutycznego, w którym stosowano tiotropium.</p> <p>Profil bezpieczeństwa tiotropium wskazuje na jego przewagę nad długo działającymi β<sub>2</sub>-mimetykami w odniesieniu do częstości występowania ciężkich działań niepożądanych. W zakresie większości analizowanych punktów końcowych odnośnie analizowanych interwencji nie odnotowano statystycznie istotnych różnic. Profil bezpieczeństwa terapii był porównywalny.</p>
<b>Indakaterol + Glikopirionium</b>	
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 190/2014 z dnia 23 czerwca 2014 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ultibro Breezhaler (indakaterol + glikopirionium), proszek do inhalacji w kaps. twardej, 85 µg + 43 µg; 30 szt. + inhal.; kod EAN: 5909991080921, we wskazaniu: w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Ultibro Breezhaler (indakaterol + glikopirionium), to połączenie dwóch substancji czynnych z grupy LAMA (glikopirionium) i LABA (indakaterol) stosowanych w zależności od zaawansowania POChP w monoterapii lub w połączeniu z lekami takim jak SABA, SAMA, wGKS, PDE4-inh. W Polsce obecnie refundowane są następujące długodziałające leki rozszerzające oskrzela: tiotropium i indakaterol oraz salmeterol i formoterol. Glikopirionium otrzymał negatywną rekomendację Prezesa AOTM w tym wskazaniu w dniu 18.11.2013 r.</p> <p>Wg wytycznych międzynarodowych GOLD 2014 i polskich PTCHP 2012 wnioskowana technologia jest opcjonalna w II linii leczenia pacjentów w grupie C i D a także jest możliwa w II linii leczenia u pacjentów w grupie B. Przedstawiono do analizy 3 badania kliniczne, które nie wykazały wpływu Ultibro Breezhaler na przeżycie chorych a także nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywalnymi interwencjami w częstości występowania zaostrzeń PoOChP. Brak jest długofalowych badań jednoznacznie wskazujących na akceptowalne bezpieczeństwo stosowania tego leku. Tym bardziej, iż przeprowadzona analiza bezpieczeństwa dla 24-26 jak i 52-64 tyg. wykazała zbliżony profil bezpieczeństwa Ult bro Breezhaler do aktywnych komparatorów z wyjątkiem wystąpienia istotnie większej częstości nieprawidłowości w zakresie EKG (zwiększenie odstępu QTc).</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 154/2014 z dnia 23 czerwca 2014 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Ultibro Breezhaler, Indakaterol + Glikopirionium, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 85 µg + 43 µg ; 30 szt. + inhal.; we wskazaniu: w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że Ultibro Breezhaler, łączący dwie substancje czynne z grupy LAMA (glikopirionium) i LABA (indakaterol) nie powinien podlegać refundacji wobec dostępności alternatywnych technologii finansowanych ze środków publicznych, takich jak długodziałające leki rozszerzające oskrzela: tiotropium i indakaterol, salmeterol i formoterol, a także braku badań, które oceniałyby wpływ Ultibro Breezhaler na przeżycie czy liczbę zgonów. Dostępne badania nie wykazują istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywalnymi interwencjami w częstości występowania zaostrzeń POChP. Brak jest także długofalowych badań jednoznacznie wskazujących na akceptowalne bezpieczeństwo stosowania tego leku. Natomiast przeprowadzona analiza bezpieczeństwa dla okresu obserwacji 24-26 tygodni, jak i 52-64 tygodni, wykazała zbliżony profil bezpieczeństwa Ultibro Breezhaler do aktywnych komparatorów z wyjątkiem wystąpienia istotnie większej częstości nieprawidłowości w zakresie EKG (zwiększenie odstępu QTc) i podwyższonego stężenia glukozy we krwi. Według wytycznych międzynarodowych GOLD 2014 i polskich PTCHP 2012 wnioskowana technologia jest wymieniona jako opcjonalna w II linii leczenia pacjentów w grupie C i D, a także jest możliwa w II linii leczenia u pacjentów w grupie B chorujących na POChP.</p>
<b>Indakaterol</b>	



## Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2014 z dnia 7 stycznia 2014 r.</b>	<p>Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Onbrez Breezhaler (indakaterolu maleinian), 150 mcg, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, 30 kapsulek + 1 inhalator; w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Polskie oraz międzynarodowe wytyczne zalecają stosowanie indakaterolu w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Wytyczne wskazują, że indakaterol jest podawany raz dziennie <math>\beta_2</math>-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 w porównaniu do formoterolu, czy salmeterolu oraz jest podobny do tego uzyskiwanego przy podaniu tiotropium. Wykazano istotny wpływ indakaterolu na nasilenie duszności, status zdrowotny oraz wskaźnik zaostrzeń choroby. Profil bezpieczeństwa indakaterolu jest podobny do placebo. Opinie klinicystów mówią o dobrej tolerancji leku przez pacjentów.</p>
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2014 z dnia 7 stycznia 2014 r.</b>	<p>Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Onbrez Breezhaler (indakaterolu maleinian), 300 mcg, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, 30 kapsulek + 1 inhalator; w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Polskie oraz międzynarodowe wytyczne zalecają stosowanie indakaterolu w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Wytyczne wskazują, że indakaterol jest podawany raz dziennie <math>\beta_2</math>-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 w porównaniu do formoterolu, czy salmeterolu oraz jest podobny do tego uzyskiwanego przy podaniu tiotropium. Wykazano istotny wpływ indakaterolu na nasilenie duszności, status zdrowotny oraz wskaźnik zaostrzeń choroby. Profil bezpieczeństwa indakaterolu jest podobny do placebo. Opinie klinicystów mówią o dobrej tolerancji leku przez pacjentów.</p>
<b>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 1/2014 z dnia 7 stycznia 2014 r.</b>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Onbrez Breezhaler, indakaterolu maleinian, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 150mcg, 30kaps.+ inhalator, Onbrez Breezhaler, indakaterolu maleinian, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 300mcg, 30kaps.+ inhalator, w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Onbrez Breezhaler (indakaterolu maleinian), 150 mcg, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, 30 kapsulek + 1 inhalator; kod EAN: 5909990738397 w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).</p>
<b>Glikopironium</b>	
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 242/2013 z dnia 18 listopada 2013r.</b>	<p>Rada Przejrzystości <b>uważa za niezasadne objęcie refundacją</b> leku Seebri Breezhaler (glycopyrronium bromide), we wskazaniu: w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), z uwagi na brak większych korzyści klinicznych w porównaniu z tiotropium oraz większe koszty dla pacjenta.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Wyniki badań dobrze uzasadniają podobną skuteczność glikopironiowego bromku oraz tiotropium oraz zbliżone ryzyko działań niepożądanych. Jednak decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu do obrotu omawianego produktu leczniczego została podjęta pod warunkiem przeprowadzenia przez podmiot odpowiedzialny badania porejestacyjnego oceniającego wpływ w bromku glikopironium na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych lub mózgowo-naczyniowych co wskazuje na konieczność potwierdzenia danych dotyczących ryzyka tych działań niepożądanych. Brak ewidentnej przewagi glikopironiowego bromku nad tiotropium powoduje, że jego koszty zarówno dla płatnika jak i pacjenta powinny być takie same lub niższe od dotychczas dostępnego leku – tiotropium.</p>
<b>Rekomendacja nr 163/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</b>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje objęcia refundacją</b> leku Seebri Breezhaler (glycopyrronium bromide), we wskazaniu: podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Seebri Breezhaler (glycopyrronium bromide), we wnioskowanym wskazaniu.</p>
<b>Aklidyna</b>	
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 113/2014 z dnia 31 marca 2014 r.</b>	<p>Rada Przejrzystości <b>uważa za niezasadne objęcie refundacją</b> leku Bretaris Genuair, proszek do inhalacji, 1 inhalator z 60 dawkami leczniczymi; kod EAN: 5909991001575, we wskazaniu: ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV<sub>1</sub>&lt;50% oraz ujemną próbą rozkurczową, z poziomem odpłatności: ryczałt.</p> <p>Jednocześnie, Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne objęcie refundacją</b> leku Bretaris Genuair, proszek do inhalacji, 1 inhalator z 60 dawkami leczniczymi; kod EAN: 5909991001575, we wskazaniu ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV<sub>1</sub>&lt;50% oraz ujemną</p>

## Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
	<p>próbą rozkurczową, z poziomem odpłatności: 30%.</p> <p>Lek powinien zostać włączony do istniejącej grupy limitowej: „wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe.”</p> <p>Warunkiem finansowania leku jest zapewnienie instrumentu dzielenia ryzyka gwarantującego, że wydatki ponoszone na leczenie, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i chorego będą nie wyższe od obecnie ponoszonych w przypadku innych leków należących do tej samej grupy limitowej.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Wyniki badań klinicznych porównujących bromek aklidyny z placebo potwierdziły istotną kliniczną poprawę jakości życia chorych, nie ustalono jednak wpływu bromku aklidyny na zaostżenia POChP, częstość hospitalizacji, czy śmiertelność. W badaniach krótkoterminowych z zastępczymi punktami końcowymi bromek aklidyny okazał się nie gorszy od bromku tiotropium. Również porównania pośrednie wskazały na podobną skuteczność obu leków. Brak przewagi bromku aklidyny w odniesieniu do alternatywnych metod leczenia nie została jednak dostatecznie oceniona w bezpośrednich długoterminowych badaniach klinicznych. W szczególności brak jest długoterminowych badań porównujących bezpośrednio bromek aklidyny we wnioskowanym wskazaniu z bromkiem tiotropium. Bromek aklidyny podawany jest 2 razy na dobę a bromek tiotropium raz na dobę, co zwiększa stopień przestrzegania zaleceń. Z kolei dwukrotne podawanie bromku aklidyny może być potencjalnie korzystne u części chorych, u których objawy choroby ulegają nasileniu w godzinach nocnych, choć wymaga to dalszego udokumentowania w badaniach klinicznych. Zdaniem ekspertów klinicznych finansowanie leku ze środków publicznych w wymienionych wskazaniach zwiększy możliwość indywidualizacji leczenia. Bromek aklidyny jest zalecany w rekomendacjach klinicznych towarzystw naukowych jako jeden z możliwych do zastosowania długodziałających leków antycholinergicznych.</p> <p>Rekomendacje dotyczące finansowania bromku aklidyny w poszczególnych krajach nie są jednoznaczne. Dodatkowo, zdaniem Rady poziom odpłatności w obu wnioskowanych wskazaniach powinien być jednakowy, gdyż rozróżnienie kliniczne obu grup chorych może budzić wątpliwości.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 114/2014 z dnia 31 marca 2014 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne objęcie refundacją</b> leku Bretaris Genuair, proszek do inhalacji, 1 inhalator z 60 dawkami leczniczymi; we wskazaniu: w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), z poziomem odpłatności 30%.</p> <p>Lek powinien zostać włączony do istniejącej grupy limitowej: „wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe.”</p> <p>Warunkiem finansowania leku jest zapewnienie instrumentu dzielenia ryzyka gwarantującego, że wydatki ponoszone na leczenie, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i chorego będą nie wyższe od obecnie ponoszonych w przypadku innych leków należących do tej samej grupy limitowej.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Wyniki badań klinicznych porównujących bromek aklidyny z placebo potwierdziły istotną kliniczną poprawę jakości życia chorych, nie ustalono jednak wpływu bromku aklidyny na zaostżenia POChP, częstość hospitalizacji, czy śmiertelność. W badaniach krótkoterminowych z zastępczymi punktami końcowymi bromek aklidyny okazał się nie gorszy od bromku tiotropium. Również porównania pośrednie wskazały na podobną skuteczność obu leków. Brak przewagi bromku aklidyny w odniesieniu do alternatywnych metod leczenia nie została jednak dostatecznie oceniona w bezpośrednich długoterminowych badaniach klinicznych. W szczególności brak jest długoterminowych badań porównujących bezpośrednio bromek aklidyny we wnioskowanym wskazaniu z bromkiem tiotropium. Bromek aklidyny podawany jest 2 razy na dobę a bromek tiotropium raz na dobę, co zwiększa stopień przestrzegania zaleceń. Z kolei dwukrotne podawanie bromku aklidyny może być potencjalnie korzystne u części chorych, u których objawy choroby ulegają nasileniu w godzinach nocnych, choć wymaga to dalszego udokumentowania w badaniach klinicznych. Zdaniem ekspertów klinicznych finansowanie leku ze środków publicznych w wymienionych wskazaniach zwiększy możliwość indywidualizacji leczenia. Bromek aklidyny jest zalecany w rekomendacjach klinicznych towarzystw naukowych jako jeden z możliwych do zastosowania długodziałających leków antycholinergicznych.</p> <p>Rekomendacje dotyczące finansowania bromku aklidyny w poszczególnych krajach nie są jednoznaczne. Dodatkowo, zdaniem Rady poziom odpłatności w obu wnioskowanych wskazaniach (ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV<sub>1</sub>&lt;50% oraz ujemną próbą rozkurczową, oraz w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)) powinien być jednakowy, gdyż rozróżnienie kliniczne obu grup chorych może budzić wątpliwości.</p>

## Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
<p><b>Rekomendacja nr 98/2014 z dnia 31 marca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Bretaris Genuair, bromek akliidyny, 400 µg, 1 inhalator z 60 dawkami leczniczymi, we wskazaniu: ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV<sub>1</sub> &lt; 50% oraz ujemną próbą rozkurczową, z kategorią dostępności: lek dostępny w aptece na receptę, i poziomem odpłatności: ryczałt. Lek powinien zostać umieszczony w istniejącej grupie limitowej „201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że przedstawione dowody naukowe potwierdziły istotną kliniczną poprawę jakości życia chorych stosujących bromek akliidyny w porównaniu z placebo, chociaż nie oceniono jego wpływu na zaostrzenia POChP, częstość hospitalizacji, czy śmiertelność. W badaniach krótkoterminowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy bromkiem akliidyny a komparatorem – bromkiem tiotropium. Również porównania pośrednie sugerują na podobną skuteczność obu leków.</p> <p>Zdaniem ekspertów klinicznych finansowanie leku ze środków publicznych w wymienionym wskazaniu zwiększy możliwość indywidualizacji leczenia, co jest związane między innymi z tym, że bromek akliidyny podawany 2 razy na dobę może być potencjalnie bardziej korzystną opcją u części chorych, u których objawy choroby ulegają nasileniu w godzinach nocnych, choć wymaga to dalszego udokumentowania w badaniach klinicznych. Bromek akliidyny jest zalecany w rekomendacjach klinicznych towarzystw naukowych jako jeden z możliwych do zastosowania długodziałających leków antycholinergicznych.</p> <p>Prezes Agencji przychylił się również do sugestii Rady, iż warunkiem finansowania leku jest zapewnienie instrumentu dzielenia ryzyka gwarantującego, że wydatki ponoszone na leczenie, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i chorego będą nie wyższe od obecnie ponoszonych w przypadku innych leków należących do tej samej grupy limitowej.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 99/2014 z dnia 31 marca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Bretaris Genuair, bromek akliidyny, 400 µg, 1 inhalator z 60 dawkami leczniczymi, we wskazaniu: w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), z kategorią dostępności: lek dostępny w aptece na receptę i poziomem odpłatności 30%. Lek powinien zostać umieszczony w istniejącej grupie limitowej „201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że przedstawione dowody naukowe potwierdziły istotną kliniczną poprawę jakości życia chorych stosujących bromek akliidyny w porównaniu z placebo, chociaż nie oceniono jego wpływu na zaostrzenia POChP, częstość hospitalizacji, czy śmiertelność. W badaniach krótkoterminowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy bromkiem akliidyny a komparatorem - bromkiem tiotropium. Również porównania pośrednie sugerują na podobną skuteczność obu leków. Zdaniem ekspertów klinicznych finansowanie leku ze środków publicznych w wymienionym wskazaniu zwiększy możliwość indywidualizacji leczenia, co jest związane między innymi z tym, że bromek akliidyny podawany 2 razy na dobę może być potencjalnie bardziej korzystną opcją u części chorych, u których objawy choroby ulegają nasileniu w godzinach nocnych, choć wymaga to dalszego udokumentowania w badaniach klinicznych.</p> <p>Bromek akliidyny jest zalecany w rekomendacjach klinicznych towarzystw naukowych jako jeden z możliwych do zastosowania długodziałających leków antycholinergicznych. Prezes Agencji przychylił się również do sugestii Rady, iż warunkiem finansowania leku jest zapewnienie instrumentu dzielenia ryzyka gwarantującego, że wydatki ponoszone na leczenie, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i chorego będą nie wyższe od obecnie ponoszonych w przypadku innych leków należących do tej samej grupy limitowej.</p>
<b>Flutikazon</b>	
<p><b>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 83/2011 z dnia 26 września 2011 r.</b></p>	<p>Rada Konsultacyjna <b>uważa za 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><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Flutikazon 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 długotrwanie 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 flutikazonu z wykazu leków refundowanych, wydawanych po wniesieniu opłaty ryczałtowej niesłoby ryzyko związane z koniecznością przedstawienia pacjentów na wziewny kortykosteroid podawany w inny sposób, co może prowadzić do utraty kontroli astmy lub POChP w grupie osób leczonych flutikazonem, a w konsekwencji do zaostrzeń i hospitalizacji.</p>

Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
<b>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 68/2011 z dnia 26 września 2011 r.</b>	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. <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> 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.
<b>Roflumilast</b>	
<b>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 88/27/2010 z dnia 20 grudnia 2010 r.</b>	Rada Konsultacyjna uznaje <b>za niezasadne zakwalifikowanie</b> jako świadczenia gwarantowanego leku Daxas (roflumilast) u osób dorosłych w leczeniu podtrzymującym ciężkiej (FEV <sub>1</sub> 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. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> 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 wiązało się z istotnym wzrostem wydatków płatnika publicznego, co nie znajduje uzasadnienia w efektywności klinicznej i bezpieczeństwie, wobec czego Rada nie uważa za zasadne finansowanie tego leku ze środków publicznych.

RK – Rada Konsultacyjna, RP – Rada Przejrzystości

Źródło: BIP Agencji Oceny Technologii Medycznych

## 2.4. Problem zdrowotny

Problem zdrowotny opracowano w oparciu o wytyczne Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc z 2012 r. (PTChP 2012), o ile nie wskazano inaczej.

### 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

Dane na temat częstości występowania POChP są niedoszacowane, głównie w związku z nierozpoznawaniem wczesnych stadiów choroby, a także stosowaniem różnych kryteriów diagnostycznych i metod określania chorobowości. Światowa Organizacja Zdrowia określa liczbę chorych na POChP na 64 mln w skali światowej. Umieralność z powodu POChP w skali światowej, WHO szacuje na 3 mln osób, zaś w populacji europejskiej ogółem - na 18/100 tys. mieszkańców rocznie (współczynnik standaryzowany wg wieku). WHO przewiduje (dane z 2004 r.), że POChP w 2030 roku stanie się 3. przyczyną zgonów na świecie.

Zgodnie z polskim piśmiennictwem, m.in. z informacjami podanymi w Zaleceniach Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, częstość występowania POChP w Polsce, u badanych powyżej 40. roku życia potwierdzona badaniem spirometrycznym, wynosi ok.10%.

Choroba częściej dotyka mężczyzn niż kobiety. W 2009 roku choroby oznaczone symbolami J40–J44 wg ICD-10 były przyczyną zgonów u 8024 mieszkańców Polski. W 1980 roku wskaźnik zgonów wynosił 18,8/100 000 ludności a w ciągu ostatnich 30 lat powoli zwiększał się i w 2009 roku wyniósł on już 21/100 000 ludności.

Tabela 2. Informacje o epidemiologii pozyskane od ekspertów

Ekspert	Dane epidemiologiczne
<b>Prof. dr hab. n. med. Halina Batura-Gabryel</b> Konsultant krajowy w dziedzinie chorób płuc	<u>Zapadalność:</u> Ocenia się że choroba występuje u 8-10% mieszkańców Europy, którzy ukończyli 30 lat. W Polsce liczbę osób chorych na POChP szacuje się na około 2 mln, przy czym 80% to pacjenci z łagodnym i umiarkowanym POChP. Pozostali to chorzy z ciężkim i bardzo ciężkim POChP, którzy często korzystają z opieki medycznej. Stwierdzono, że odsetek chorych na POChP w populacji warszawskiej >40 roku życia wynosi około 10%.

Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Ekspert	Dane epidemiologiczne
	Wydaje się że szacunkowa grupa chorych, u których oceniana technologia mogłaby być najbardziej potrzebna to około 15-20% chorych na POChP z postacią ciężką i bardzo ciężką. <u>Chorobowość</u> : Szacunkowo około 2 mln osób w Polsce. Należy zwrócić uwagę na fakt, że wiele osób chorych na POChP jest nierozpoznanych i niedodiagnozowanych. <u>Liczba/odsetek osób stosujących Spiriva Respimat</u> : Lek dotychczas mało stosowany ze względu na brak refundacji, znany chorym którzy uczestniczyli w badaniach klinicznych.
<b>Prof. dr hab. n. med. Lucyna Mastalerz</b> Konsultant wojewódzki w dziedzinie chorób płuc (woj. małopolskie)	<u>Zapadalność</u> : Brak danych w Polsce <u>Chorobowość</u> : Brak danych w Polsce <u>Liczba/odsetek osób stosujących Spiriva Respimat</u> : Około 15-20%. Taki odsetek leku przepisywany jest np. w Anglii u chorych na POChP. Brak danych w Polsce

## Etiologia i patogenez

Do czynników ryzyka wystąpienia POChP należą 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.

## Objawy podmiotowe i przedmiotowe

### Objawy podmiotowe:

- przewlekły, występujący codziennie lub okresowo kaszel, często przez cały dzień, rzadko wyłącznie w nocy;
- przewlekłe odksztuszanie płwociny, największe po przebudzeniu;
- duszność, z początku ujawniająca się podczas wysiłku i nasilająca się wraz z postępem choroby.

Tabela 3. Zmodyfikowana skala nasilenia duszności mMRC wg zaleceń PTChP 2012

Poziom nasilenia	Okoliczności występowania duszności
<b>Stopień 0</b>	Odczuwam duszność tylko podczas intensywnego wysiłku
<b>Stopień 1</b>	Dostaję zadyszki, idąc szybko w terenie płaskim lub podczas wchodzenia na niewielkie wzniesienie
<b>Stopień 2</b>	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
<b>Stopień 3</b>	Zatrzymuję się dla złapania oddechu po przejściu około 100 m lub po kilkuminutowym spacerze w terenie płaskim
<b>Stopień 4</b>	Odczuwam zbyt dużą duszność, aby opuszczać dom lub jest mi duszno po rozebraniu się

mMRC – skala *Medical Research Council*, PTChP – Polskie Towarzystwo Chorób Płuc

Objawy przedmiotowe (stwierdzane zwykle w bardziej zaawansowanych stadiach choroby):

- wdechowe ustawienie klatki piersiowej (czasami klatka piersiowa beczkowata);
- zmniejszoną ruchomość oddechową przepony;
- wypuk nadmiernie jawny;
- ściszony szmer pęcherzykowy;
- wydłużony czas wydechu, zwłaszcza nasilonego (niekiedy świsty, furczenia).

## Diagnostyka

Rozpoznanie POChP ustala się na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego, spirometrycznego i radiologicznego klatki piersiowej. Badanie spirometryczne jako podstawowe, umożliwia również monitorowanie przebiegu choroby i ocenę skuteczności leczenia. Badanie gazometryczne krwi, echokardiografia i EKG mogą posłużyć jako badania dodatkowe, pomocne w ocenie ewentualnych powikłań choroby.

Według aktualnych zaleceń *PTChP 2014* kryterium diagnostycznym dla obturacji jest obniżenie wskaźnika  $FEV_1/FVC$  poniżej dolnej granicy normy, właściwej dla płci i wieku pacjenta, natomiast wg

Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

międzynarodowych zaleceń GOLD 2014 potwierdzeniem rozpoznania POChP pozostaje wartość  $FEV_1/FVC < 0,70$ .

W tabeli poniżej przedstawiono dotychczas stosowaną klasyfikację zaawansowania choroby w podziale na cztery stopnie zaawansowania, uwzględniające wielkość ograniczenia przepływu powietrza przez oskrzela (mierzonej wielkością  $FEV_1$  wyrażoną w procentach wartości należnej).

**Tabela 4. Klasyfikacja stopni zaawansowania POChP ze względu na wartości  $FEV_1$  wg zaleceń PTChP (2014)**

Stopień zaawansowania	Kryteria spirometryczne
<b>GOLD 1 – postać łagodna</b>	$FEV_1/FVC < 0,7$ $FEV_1 \geq 80\%$ wartości należnej
<b>GOLD 2 – postać umiarkowana</b>	$FEV_1/FVC < 0,7$ $80\% > FEV_1 \geq 50\%$ wartości należnej
<b>GOLD 3 – postać ciężka</b>	$FEV_1/FVC < 0,7$ $50\% > FEV_1 \geq 30\%$ wartości należnej
<b>GOLD 4 – postać bardzo ciężka</b>	$FEV_1/FVC < 0,7$ $FEV_1 < 30\%$ wartości należnej

$FEV_1$  – (ang. *forced expiratory volume in 1 second*) natężona objętość wydechu pierwszosekundowa, FVC – (ang. *Forced Vital Capacity*) natężona pojemność życiowa, POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc, PTChP – Polskie Towarzystwo Chorób Płuc

Obecnie, zgodnie z zaleceniami GOLD po 2011 r., klasyfikacja zaawansowania POChP uwzględnia związek pomiędzy objawami i oceną spirometryczną a ryzykiem zaostrzenia choroby:

- kategoria A – zazwyczaj GOLD1 lub GOLD2; niskie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby – pacjenci z niewielką dusznością (mMRC  $\leq 1$ ) lub łagodnymi objawami choroby (CAT  $< 10$ ) oraz z łagodną i umiarkowaną obturacją oskrzeli ( $FEV_1 \geq 50\%$  w.n.) i/lub z najwyżej 1 zaostrzeniem w ostatnich 12 miesiącach;
- kategoria B – zazwyczaj GOLD1 lub GOLD2; niskie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby – pacjenci z nasiloną dusznością (mMRC  $\geq 2$ ) lub nasilonymi objawami choroby (CAT  $\geq 10$ ) oraz z łagodną i umiarkowaną obturacją oskrzeli ( $FEV_1 \geq 50\%$  w.n.) i/lub najwyżej 1 zaostrzeniem w ostatnich 12 miesiącach;
- kategoria C – zazwyczaj GOLD3 lub GOLD4; wysokie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby – pacjenci z niewielką dusznością (mMRC  $\leq 1$ ) lub łagodnymi objawami choroby (CAT  $< 10$ ) oraz z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli ( $FEV_1 < 50\%$  w.n.) i/lub z co najmniej 2 zaostrzeniami w ostatnich 12 miesiącach;
- kategoria D – zazwyczaj GOLD3 lub GOLD4; wysokie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby – pacjenci z nasiloną dusznością (mMRC  $\geq 2$ ) lub nasilonymi objawami choroby (CAT  $\geq 10$ ) oraz z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli ( $FEV_1 < 50\%$  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.

### Przebieg naturalny

Przewlekła obturacyjna choroba płuc może trwać kilkadziesiąt lat. Jej progresja oceniana jest szybkością rocznego ubytku  $FEV_1$ . W przypadku zdrowej osoby wynosi on 20–30 mL rocznie oraz zaczyna się ujawniać między 20. a 30. rokiem życia. Znaczna część chorych na POChP wykazuje roczny ubytek  $FEV_1$  na poziomie powyżej 40 mL, przy czym u niektórych może być nawet większy niż 100 mL/rok. Przyspieszenie rocznego tempa spadku  $FEV_1$  zależy od takich czynników jak: częstość i długość trwania zaostrzeń choroby oraz nadprodukcja śluzu. Zazwyczaj po obniżeniu się  $FEV_1$  do około 50–60% wartości należnej zaczyna pojawiać się duszność wysiłkowa. Ten rodzaj duszności, w umiarkowanym okresie choroby 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. Grupa tych chorych umiera zwykle w czasie zaostrzenia choroby, przebiegającego z nasileniem niewydolności oddychania;

Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

- u chorych z obniżonym napędem oddechowym, dość wcześnie pojawia się niewydolność oddechowa, 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 wraz z cechami narastającej prawokomorowej niewydolności serca.

## Leczenie

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

Zasadniczym elementem postępowania w każdym okresie choroby jest nakłonienie chorego do zaprzestania palenia papierosów. U niektórych chorych zahamowanie procesu chorobowego można osiągnąć przez eliminację z ich środowiska czynników szkodliwych, takich jak pyłów i gazów. W ramach profilaktyki zaleca się oferowanie każdemu choremu z POChP szczepienia przeciw grypie i *Streptococcus pneumoniae*. 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. Leczenie POChP obejmować może również postępowanie chirurgiczne np. wycięcie pęcherzy rozedmowych, przeszczepianie płuc czy bronchoskopowe zmniejszanie objętości płuc.

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.

Zaleca się, aby przy pierwszym (i kolejnym) wyborze leczenia farmakologicznego uwzględniać dwa kryteria:

- aktualny stopień odczuwanej duszności lub innych objawów POChP;
- ryzyko wystąpienia zaostrzenia choroby.

Przy stabilnej postaci choroby rozpoczyna się leczenie farmakologiczne. Lekami, które wpływają na różne aspekty kliniczne POChP – poprawa drożności oskrzeli, zmniejszenie częstości zaostrzeń, zmniejszenie odczuwanej duszności i łagodzenie innych objawów są:

- leki rozszerzające oskrzela (np. cholinolityki,  $\beta_2$ -agoniści, teofilina);
- wziewne glikokortykosteroidy (wGKS);
- inhibitory fosfodiesterazy 4.

Dodatkowo, ich działanie mogą wspierać antyoksydanty i mukolityki.

Według PTChP stosowanie antybiotyków w stabilnej postaci choroby nie ma uzasadnienia naukowego, mimo że oskrzela chorych na POChP są skolonizowane przez bakterie. Natomiast antybiotykoterapia jest konieczna w bakteryjnych zaostrzeniach POChP.

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 5. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13</b>	<b>Spiriva Respimat roztwór do inhalacji, 150 mcg, 1 wkład po 30 dawek leczniczych (60 dawek odmierzonych) + 1 inhalator Respimat, kod EAN: 5909990735839</b>
<b>Substancja czynna</b>	tiotropium bromide
<b>Droga podania</b>	Roztwór do inhalacji
<b>Mechanizm działania</b>	Bromek tiotropium jest długo działającym, wybiórczym antagonistą receptorów muskarynowych. Wykazuje on podobne powinowactwo do poszczególnych podtypów receptora muskarynowego (od M <sub>1</sub> do M <sub>5</sub> ). W drogach oddechowych bromek tiotropiowy wiąże się kompetencyjnie i odwracalnie z receptorami M <sub>3</sub> w mięśniach gładkich oskrzeli, przeciwdziałając cholinergicznemu (zwiążącemu oskrzela) wpływowi acetylocholiny i prowadząc do zmniejszenia napięcia mięśni gładkich oskrzeli. Działanie to jest zależne od dawki i utrzymuje się ponad 24 godziny. Jako lek przeciwocholinergiczny

Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

	o strukturze N-czwartorzędowej, bromek tiotropiowy stosowany wzięwnie odznacza się wybiórczym, miejscowym działaniem na oskrzela. Stężenia terapeutyczne, przy których nie występują ogólnoustrojowe objawy działania przeciwoholinergicznego mieszczą się w dopuszczalnym zakresie.
--	--

Źródło: ChPL Spiriva Respimat (data ostatniej aktualizacji: 16.10.2013 r.), Wniosek refundacyjny

## 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Procedura rejestracyjna</b>	Procedura zdecentralizowana
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	20.10.2009 r.
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	<i>Leczenie podtrzymujące rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)</i>
<b>Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu</b>	Produkt leczniczy przeznaczony jest wyłącznie do stosowania wzięwnego. Wkład z lekiem można umieszczać i stosować jedynie w inhalatorze Respimat. Dwa rozpylenia z inhalatora Respimat odpowiadają jednej dawce leczniczej. Dawką zalecaną dla dorosłych jest 5 mg krogramów tiotropium podawane jako dwa rozpylenia z inhalatora Respimat, raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia. Nie należy przekraczać zalecanej dawki. Stosowanie produktu Spiriva Respimat u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie jest właściwe.
<b>Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego</b>	Brak
<b>Przeciwwskazania</b>	Produkt leczniczy Spiriva Respimat jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na bromek tiotropiowy, aspirynę lub jej pochodne, takie jak ipratropium, czy oksytropium, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
<b>Lek sierocy (TAK/NIE)</b>	Nie

Źródło: ChPL Spiriva Respimat (data ostatniej aktualizacji: 16.10.2013 r.), Wniosek refundacyjny

Produkt leczniczy Spiriva Respimat jest również dopuszczony do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych (decyzja FDA z 24 września 2014 r.).

Źródło: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails&#totable> (data dostępu: 4 listopada 2014 r.)

## 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

<b>Cena zbytu netto</b>	
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
<b>Poziom odpłatności</b>	
<b>Grupa limitowa</b>	
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	Nie dotyczy

Źródło: Wniosek refundacyjny



### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

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

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego 30.10.2014 r. odnaleziono 3 wytyczne praktyki klinicznej (zarówno zagraniczne jak i polskie) odnoszące się do leczenia chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Są to rekomendacje: *GOLD 2014* (ang. *Global Initiative for Obstructive Lung Disease*), *PTChP 2014* (Polskie Towarzystwo Chorób Płuc) oraz *ICSI 2013* (ang. *Institute for Clinical Systems Improvement*).

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 tiotropium.

Opisane wytyczne kliniczne przedstawiały rekomendowane metody leczenia w podziale na kategorie POChP (ich charakterystyka znajduje się w opisie wytycznych *GOLD 2014*) oraz z uwzględnieniem zalecanej kolejności ich stosowania. Wszystkie opisane wytyczne podają, iż w leczeniu farmakologicznym zaostrej 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, lewabuterol, 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, w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami rozszerzającymi oskrzela ( $\beta_2$ -agonistami oraz inhibitorami fosfodiesterazy 4) czy też 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 odnalezione wytyczne jako jeden z zalecanych LABA wymieniają: **bromek tiotropium, przy czym żadne z nich nie różnicują jego wartości terapeutycznej w zależności od postaci farmaceutycznej.**

Zgodnie z opinią ankietowanych ekspertów klinicznych, technologiami medycznymi stosowanymi obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu są bromek tiotropium w postaci proszku do inhalacji, ipratropium, glikopironium oraz ogólnie beta2-mimetyki długodziałające. Ekspertki wskazują, że leki zalecane w leczeniu POChP określają międzynarodowe rekomendacje GOLD 2014 oraz polskie wytyczne praktyki klinicznej PTChP z 2014 roku.

Zgodnie z aktualnie obowiązującym obwieszczeniem MZ z dnia 22 października 2014 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 roku, w leczeniu POChP finansowane ze środków publicznych są następujące substancje czynne:

- wziewne kortykosteroidy (beklometazon, budesonid, cyklozonid, flutikazon, mometazon);
- wziewne leki beta-2 adrenergiczne o długim działaniu (formoterol, indakaterol, salmeterol);
- wziewne leki beta-2 adrenergiczne o krótkim działaniu (salbutamol);
- wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu (bromek glikopironium, bromek tiotropium – proszek do inhalacji);
- wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu (bromek ipratropium);

*Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

---

- inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów; leukotrienowych (montelukast);*
- wziewne kromony (kromoglikan sodowy).*

Szczegółowe dane na temat produktów leczniczych refundowanych we wskazaniu obturacyjna choroba płuc (POChP) przedstawiono w Aneksie do niniejszej analizy weryfikacyjnej Agencji.

Tabela 8. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

Kraj / region	Organizacja, rok / przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje																				
Świat	<b>GOLD 2014</b> Diagnostyka, Leczenie i Prewencja POChP	<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><i>kategoria A</i> — niskie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby,  <i>kategoria B</i> — niskie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby,  <i>kategoria C</i> — wysokie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby,  <i>kategoria D</i> — wysokie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby.</p> <p>Leczenie stabilnej postaci POChP w podziale na ww. kategorie:</p> <table border="1" data-bbox="483 496 2154 863"> <thead> <tr> <th data-bbox="483 496 640 564">Kategoria POChP</th> <th data-bbox="640 496 1144 564">Leki pierwszego wyboru</th> <th data-bbox="1144 496 1653 564">Leki drugiego wyboru</th> <th data-bbox="1653 496 2154 564">Pozostałe opcje terapeutyczne*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="483 564 640 639"><b>A</b></td> <td data-bbox="640 564 1144 639"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SABA</li> <li>▪ SAMA</li> </ul> </td> <td data-bbox="1144 564 1653 639"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LABA</li> <li>▪ LAMA</li> <li>▪ SABA i SAMA</li> </ul> </td> <td data-bbox="1653 564 2154 639"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Teofilina</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 639 640 687"><b>B</b></td> <td data-bbox="640 639 1144 687"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LABA</li> <li>▪ LAMA</li> </ul> </td> <td data-bbox="1144 639 1653 687"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LAMA i LABA</li> </ul> </td> <td data-bbox="1653 639 2154 687"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SABA i/lub SAMA</li> <li>▪ Teofilina</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 687 640 762"><b>C</b></td> <td data-bbox="640 687 1144 762"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wGKS + LABA</li> <li>▪ LAMA</li> </ul> </td> <td data-bbox="1144 687 1653 762"> <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="1653 687 2154 762"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SABA i/lub SAMA</li> <li>▪ Teofilina</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 762 640 863"><b>D</b></td> <td data-bbox="640 762 1144 863"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wGKS + LABA i/lub LAMA</li> </ul> </td> <td data-bbox="1144 762 1653 863"> <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="1653 762 2154 863"> <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 zgrupowane jako „pozostałe opcje terapeutyczne” mogą być stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu z inną opcją terapeutyczną wymienioną w drugiej i trzeciej kolumnie.</p> <p>Wśród zalecanych grup interwencji rekomenduje się następujące substancje czynne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SABA – fenoterol, levalbuterol, salbutamol, terbutalina;</li> <li>▪ SAMA – bromek ipratropium, bromek oksytropium;</li> <li>▪ LABA – formoterol, arformoterol, salmeterol, tulobuterol, indakaterol;</li> <li>▪ LAMA – bromek akliidynium, bromek gl kopironium, bromek tiotropium;</li> <li>▪ wGKS + LABA – formoterol/budesonid, formoterol/mometazon, salmeterol/flutazon;</li> <li>▪ PDE4-inh – roflumilast.</li> </ul> <p>Do leczenia w/w schematami dopuszcza się dołączenie antyoksydantów i mukolityków, które mogą zmniejszać częstość występowania zaostrzeń. W leczeniu farmakologicznym zaostrzających się postaci POChP zaleca się stosowanie leków rozkurczających oskrzela, glikokortykosteroidów i antybiotyków.</p>	Kategoria POChP	Leki pierwszego wyboru	Leki drugiego wyboru	Pozostałe opcje terapeutyczne*	<b>A</b>	<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 i SAMA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Teofilina</li> </ul>	<b>B</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>	<b>C</b>	<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>	<b>D</b>	<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	Leki pierwszego wyboru	Leki drugiego wyboru	Pozostałe opcje terapeutyczne*																			
<b>A</b>	<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 i SAMA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Teofilina</li> </ul>																			
<b>B</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>																			
<b>C</b>	<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>																			
<b>D</b>	<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>																			
Polska	<b>PTChP 2014</b> Diagnostyka i Leczenie POChP	<p>Przy wyborze leczenia farmakologicznego zaleca się uwzględnienie aktualnego stopnia odczuwanej duszności lub innych objawów POChP oraz ryzyko wystąpienia zaostrzeń choroby. Pozwala to na podział pacjentów według kategorii, zgodnych z wytycznymi <i>GOLD 2014</i>:</p> <p><i>kategoria A</i> — niskie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby,  <i>kategoria B</i> — niskie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby,  <i>kategoria C</i> — wysokie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby,  <i>kategoria D</i> — wysokie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby.</p> <p>Rekomenduje się, aby w celu leczenia stabilnej postaci POChP stosować następujące grupy leków:</p>																				

Kraj / region	Organizacja, rok / przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje																							
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Kategoria POChP</th> <th>Leki pierwszego wyboru</th> <th>Leki drugiego wyboru</th> <th>Pozostałe opcje terapeutyczne*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>A</b></td> <td>Doraźnie: <ul style="list-style-type: none"> <li>SAMA</li> <li>SABA</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>LAMA</li> <li>LABA</li> <li>SABA i SAMA</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Teofilina</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td><b>B</b></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>LAMA</li> <li>LABA</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>LAMA i LABA</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>SABA i/lub SAMA</li> <li>Teofilina</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td><b>C</b></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>LABA + wGKS</li> <li>LAMA</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>LAMA i LABA</li> <li>LAMA i wGKS</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>PDE4-inh.</li> <li>SABA i/lub SAMA</li> <li>Teofilina</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td><b>D</b></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>LABA + wGKS</li> <li>LAMA</li> </ul> </td> <td> <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> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Karbocysteina</li> <li>SABA i/lub SAMA</li> <li>Teofilina</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table>	Kategoria POChP	Leki pierwszego wyboru	Leki drugiego wyboru	Pozostałe opcje terapeutyczne*	<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>			
Kategoria POChP	Leki pierwszego wyboru	Leki drugiego wyboru	Pozostałe opcje terapeutyczne*																						
<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>																						
		<p>Leki zgrupowane jako „pozostałe opcje terapeutyczne” mogą być stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu z inną opcją terapeutyczną wymienioną w drugiej i trzeciej kolumnie.</p> <p>Wśród zalecanych grup interwencji rekomenduje się następujące substancje czynne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>SAMA – bromek ipratropium;</li> <li>SABA – fenoterol, salbutamol;</li> <li>LAMA –długodziałający cholinolityk (<b>bromek tiotropium</b>, bromek akliidynium, bromek glikopironium)</li> <li>LABA – formoterol, salmeterol, indakaterol;</li> <li>wGKS – budesonid, flutikazon;</li> <li>PDE4-inh. – roflumilast.</li> </ul> <p>Do leczenia w/w schematami dopuszcza się dołączenie antyoksydantów i mukolityków, które mogą zmniejszać częstość występowania zaostrzeń oraz poprawiać jakość życia chorych.</p>																							
<b>USA</b>	<b>ICSI 2013</b>	<p>Wybór leczenia farmakologicznego zależy od ciężkości choroby określonej na podstawie uzyskanego % oczekiwanego FEV1 oraz od stosunku FEV1 do FVC.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Kategorie POChP</th> <th>% przewidywanego FEV1</th> <th>FEV1/FVC</th> <th>Leczenie*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>łagodna</b></td> <td>≥ 80%</td> <td rowspan="3">&lt;0,7</td> <td> <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><b>średnia</b></td> <td>50-79%</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>dzienne długodziałające leki rozszerzające oskrzela;</li> <li>zastosować rehabilitację oskrzeli;</li> <li>w przypadkach częstych zaostrzeń POChP wymagających hospitalizacji zaleca się zastosowanie kortykosteroidów wziewnych;</li> <li>należy rozważyć dodanie inhibitorów PDE4</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td><b>ciężka</b></td> <td>30-49%</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>dzienne długodziałające leki rozszerzające oskrzela tak jak powyżej w połączeniu z wziewnymi kortykosteroidami w celu redukcji liczby zaostrzeń;</li> <li>doustne steroidy w przypadku wystąpienia zaostrzenia choroby</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table>				Kategorie POChP	% przewidywanego FEV1	FEV1/FVC	Leczenie*	<b>łagodna</b>	≥ 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>	<b>średnia</b>	50-79%	<ul style="list-style-type: none"> <li>dzienne długodziałające leki rozszerzające oskrzela;</li> <li>zastosować rehabilitację oskrzeli;</li> <li>w przypadkach częstych zaostrzeń POChP wymagających hospitalizacji zaleca się zastosowanie kortykosteroidów wziewnych;</li> <li>należy rozważyć dodanie inhibitorów PDE4</li> </ul>	<b>ciężka</b>	30-49%	<ul style="list-style-type: none"> <li>dzienne długodziałające leki rozszerzające oskrzela tak jak powyżej w połączeniu z wziewnymi kortykosteroidami w celu redukcji liczby zaostrzeń;</li> <li>doustne steroidy w przypadku wystąpienia zaostrzenia choroby</li> </ul>						
Kategorie POChP	% przewidywanego FEV1	FEV1/FVC	Leczenie*																						
<b>łagodna</b>	≥ 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>																						
<b>średnia</b>	50-79%		<ul style="list-style-type: none"> <li>dzienne długodziałające leki rozszerzające oskrzela;</li> <li>zastosować rehabilitację oskrzeli;</li> <li>w przypadkach częstych zaostrzeń POChP wymagających hospitalizacji zaleca się zastosowanie kortykosteroidów wziewnych;</li> <li>należy rozważyć dodanie inhibitorów PDE4</li> </ul>																						
<b>ciężka</b>	30-49%		<ul style="list-style-type: none"> <li>dzienne długodziałające leki rozszerzające oskrzela tak jak powyżej w połączeniu z wziewnymi kortykosteroidami w celu redukcji liczby zaostrzeń;</li> <li>doustne steroidy w przypadku wystąpienia zaostrzenia choroby</li> </ul>																						

Kraj / region	Organizacja, rok / przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje			
		<b>bardzo ciężka</b>	< 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>
<p>* oprócz każdego schematu leczenia przedstawionego w tej kolumnie należy: zaprzestać palenia; suplementację tlenem (jeżeli wskazany); unikać czynników 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 β-agonistów (SABA): a buterol, lewalbuterol;</li> <li>krótkodziałające leki antycholinergiczne (SAMA): ipratropium;</li> <li>długodziałające leki antycholinergiczne (LAMA): <b>tiotropium</b>, akolidinium;</li> <li>długodziałających β-agonistów (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>					

GOLD - Global Initiative for Obstructive Lung Disease; PTCh – Polskie Towarzystwo Chorób Płuc; ICSI – ang. Institute for Clinical Systems Improvement

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

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
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Halina Batura-Gabryel</b></p> <p>Konsultant krajowy w dziedzinie chorób płuc</p>	<p>„Handihaler tiotropium bromide – długodziałający lek antycholinergiczny – refundowany od kilku lat dla ograniczonej liczby chorych;</p> <p>glikopironium – długodziałający lek antycholinergiczny od niedawna refundowany dla ograniczonej grupy chorych na POChP”</p>	Nie udzielono odpowiedzi.	„Nie posiadam wiarygodnych informacji co do ceny technologii.”	<p>„Chorzy na POChP stanowią liczną i bardzo niejednorodną grupę wymagającą indywidualizacji leczenia. Nie można stosować jednego algorytmu postępowania dla wszystkich chorych. Wiadomo, że za pomocą obecnie możliwych terapii można uzyskać poprawę jakości życia, tolerancję wysiłku, zmniejszenie objawów oraz liczby ciężkich zaostrzeń występujących u chorych. Najskuteczniejsze leki stosowane w POChP to leki rozszerzające oskrzela – jest to terapia z wyboru dla wszystkich chorych. Ważne miejsce w leczeniu POChP mają zarówno leki długodziałające o antycholinergicznym patomechanizmie oddziaływania, jak i beta-2 mimetyki. Z postępem choroby dochodzi do</p>	Konsultant krajowy przekazał dane zgodnie z rekomendacjami GOLD 2014 (przedstawione w Tabeli 10).

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
				konieczności terapii skojarzonych dwu- i trójlekowych dobieranych indywidualnie według aktualnie obowiązujących zasad postępowania. Stąd nie można powiedzieć, że istnieje jedna najskuteczniejsza wśród technologii stosowanych w Polsce.”	
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Lucyna Mastalerz</b></p> <p>Konsultant wojewódzki w dziedzinie chorób płuc (woj. małopolskie)</p>	<p>„Tiotropium HandiHaler (Spiriva podawana przez HandiHaler) – 5% chorych na POChP; Ipratropium – areozol (Atovent podawany przez areozol dozowany) – 90% chorych na POChP; Ipratropium – płyn do nebulizacji – głównie leczenie szpitalne; Beta2-mimetyki długo działające – ogółem około 50% chorych na POChP: • areozol – 10%; • dycs – 40%; • turbuhaler – 50% Podane wartości są oszacowaniem własnym.”</p>	<p>„HandiHaler (bromek tiotropium podawany przez HandiHaler) – może zostać zastąpiony częściowo.”</p>	<p>„Aerozol (bromek ipratropium)”</p>	<p>„HandiHaler (bromek tiotropium)”</p>	<p>„W aktualnych wytycznych PTChP z 2014 roku (update) nie ma wzmianki na temat leku „Spiriva Respimat”. Polskie wytyczne póki co, nie rekomendują tego leku w leczeniu podtrzymującym, długotrwałym rozszerzającym oskrzela u chorych na POChP.”</p>

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

W analizie klinicznej Wnioskodawcy jako komparator wybrano inną niż wnioskowana postać farmaceutyczną bromku tiotropium (proszek do inhalacji) podawany za pomocą inhalatora Handihaler (produkt leczniczy Spiriva). Bromek tiotropium jest wymieniany we wszystkich odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej jako długodziałający lek antycholinergiczny rekomendowany w leczeniu POChP. Na podstawie analizy aktualnych wytycznych praktyki klinicznej oraz opinii ekspertów, w ocenie analityków AOTM wybór bromku tiotropium w postaci proszku do inhalacji (Spiriva) jako komparatora dla wnioskowanej technologii jest zasadny.

Przyjęty komparator spełnia wymóg ustawy porównania z technologią alternatywną finansowaną ze środków publicznych (art. 25, ust. 14, punkt c, podpunkt pierwszy).

W trakcie procesu wyboru komparatorów do analizy klinicznej wnioskodawcy, pod uwagę wzięto technologie lekowe zarejestrowane i refundowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu: długodziałające leki cholinolityczne (LAMA) – tiotropium, długodziałające  $\beta$ 2-agoniści (LABA) – formoterol, salmeterol, indakaterol, LABA + wGKS – formoterol/budezonid, salmeterol/flutikazon, formoterol/beklometazon. Ocenz dokonano z uwzględnieniem następujących kategorii: wskazanie rejestracyjne, refundacja w ocenianym wskazaniu, przynależność do tej samej grupy farmaceutycznej, drogę podania, rekomendacje kliniczne (organizacji oraz ekspertów), dostępność porównawczych badań pierwotnych (RTC). Najwięcej punktów (15/15) w ocenie wnioskodawcy uzyskał produkt leczniczy tiotropium w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardych.

Kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Tiotropium w postaci proszku do inhalacji kapsułki twarde (Spiriva)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Produkt leczniczy zarejestrowany w Polsce do stosowania w tym samym wskazaniu;</li> <li>– przynależy do tej samej terapeutycznej grupy leków (LAMA);</li> <li>– taka sama droga podania (wziewna), zastosowany został inny inhalator – tiotropium w postaci roztworu do inhalacji jest podawane przez inhalator tzw. miękkiej mgły (Respimat), a tiotropium w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardych jest podawany przez inhalator HandiHaler;</li> <li>– produkt leczniczy jest zalecany do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez polskie i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej;</li> <li>– produkt leczniczy wskazany do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez polskich ekspertów klinicznych;</li> <li>– w opinii polskich ekspertów klinicznych uznawany za lek: najtańszy, najskuteczniejszy w przedmiotowym wskazaniu;</li> <li>– produkt leczniczy refundowany we wskazaniu leczenie POChP ze środków publicznych w Polsce;</li> <li>– istnieje możliwość przeprowadzenia porównania bezpośredniego (badanie RCT).</li> </ul>	Wybór zasadny

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W ramach dostarczonej przez Wnioskodawcę analizy klinicznej przeprowadzono wyszukiwanie opracowań wtórnych z datą odcięcia 4 sierpnia 2014 roku w następujących bazach informacji medycznych: Cochrane Library (bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews*, *Technology Assessment*), NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*), CRD (ang. *Center for Reviews and Dissemination*), AHRQ (ang. *Agency for Healthcare Research and Quality's*), PubMed oraz EmBase. W strategii zaimplementowanej w bazach informacji medycznych zastosowano hasła odnoszące się do populacji docelowej oraz wnioskowanej technologii medycznej, obejmujące m.in. następujące frazy: *Tiotropium*, *Spiriva Respimat*, *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. W trakcie przeszukiwania baz danych Cochrane, PubMed i EmBase nie zastosowano ograniczeń względem typu publikacji, co zwiększyło czułość zastosowanych strategii wyszukiwania. Wyniki przeglądu przeprowadzonego przez Wnioskodawcę zostały potwierdzone w wyszukiwaniu weryfikacyjnym Agencji, przeprowadzonym 11 września 2014 roku. Nie odnaleziono

Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP)

żadnych opracowań wtórnych spełniających przyjęte przez wnioskodawcę kryteria włączenia, opublikowane po dacie złożenia wniosku a przed prowadzonym wyszukiwaniem weryfikacyjnym.

Na wstępnym etapie odnaleziono 9 publikacji wtórnych, w których oceniano efektywność kliniczną tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (TIOres, Spiriva Respimat) u pacjentów z POChP. Na podstawie analizy pełnych tekstów ostatecznie do analizy zakwalifikowano przegląd systematyczny *Mathioudakis 2014*, który jako jedyny był zgodny z przyjętymi przez wnioskodawcę kryteriami włączenia.

Tabela 11. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną tiotropium w terapii POChP (spełniające kryteria włączenia do analizy)

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Mathioudakis 2014</b></p> <p>przegląd systematyczny bez metaanalizy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Nie podano</p>	<p><b>Cel:</b> Odnalezienie oraz opisanie wszystkich pierwotnych badań klinicznych (w tym obserwacyjnych), oraz metaanaliz dotyczących bezpieczeństwa stosowania tiotropium (uwzględniono dwie postaci leku: roztwór do inhalacji oraz proszek do inhalacji w kapsułkach twardych).</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa.</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do stycznia 2014.</p>	<p><b>Populacja:</b> chorzy na POChP.</p> <p><b>Interwencja:</b> tiotropium w dwóch postaciach – roztworu do inhalacji (TIOres) i proszku do inhalacji w kapsułkach twardych (TIO).</p> <p><b>Komparatory:</b> różne postaci tiotropium, lub porównanie obu postaci tiotropium względem placebo lub aktywnych komparatorów.</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> zgony.</p> <p><b>Metodyka:</b> do przeglądu włączono badania randomizowane lub obserwacyjne z grupą lub bez grupy kontrolnej, przeprowadzone na populacji co najmniej 50 chorych, z okresem leczenia wynoszącym co najmniej 4 tygodnie.</p>	<p><b>Włączone badania:</b> do przeglądu włączono łącznie 77 badań. Spośród nich 2 spełniały przyjęte przez Wnioskodawcę kryteria włączenia: <i>Wise 2013a</i> oraz <i>Verhamme 2013</i>.</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W badaniu o akronimie TIOSPIR (publikacja <i>Wise 2013a</i>) w czasie średniego okresu obserwacji wynoszącego 2,3 roku ogółem raportowano 1 302 przypadki zgonów (na 17,135 pacjentów którzy chociaż raz otrzymali interwencję), których wystąpienie rozłożyło się równomiernie pomiędzy 3 analizowanymi grupami (TIOres<sub>2,5µg</sub>, TIOres<sub>5µg</sub>, TIO<sub>18µg</sub>). Hazard względny wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny wynosił (TIOres<sub>5µg</sub> vs TIO<sub>18µg</sub>) 0,96 (95% CI: 0,84; 1,09).</li> <li>W badaniu o akronimie TIOSPIR (publikacja <i>Wise 2013a</i>) wykazano porównywalną skuteczność kliniczną obu postaci tiotropium (TIOres<sub>5µg</sub> i TIO<sub>18µg</sub>) w zakresie: ryzyka wystąpienia pierwszego/jakiegokolwiek zaostrzenia choroby, czasu do wystąpienia pierwszego jakiegokolwiek zaostrzenia choroby czy wartości wskaźna ka FEV<sub>1</sub>.</li> <li>W badaniu o akronimie TIOSPIR (publikacja <i>Wise 2013a</i>) nie zaobserwowano żadnych znaczących różnic w zakresie profilu bezpieczeństwa pomiędzy analizowanymi grupami (TIOres<sub>2,5µg</sub>, TIOres<sub>5µg</sub>, TIO<sub>18µg</sub>);</li> <li>W badaniu <i>Verhamme 2013</i> odnotowano 496 zgonów (na 11 287 pacjentów), wystąpił istotny statystycznie wzrost ryzyka zgonu w kohorcie otrzymującej TIOres (w dawce 2,5 i 5 µg) w porównaniu do osób otrzymujących TIO (HR=1,56, 95% CI: 1,03; 1,57).</li> </ul> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Oba preparaty tiotropium wykazują porównywalną skuteczność w terapii POChP. W badaniu RCT nie wykazano różnic w profilu bezpieczeństwa jednak wiele badań o niższej wiarygodności sugeruje wzrost śmiertelności ogólnej oraz sercowo-naczyniowej związanej z zastosowaniem TIOres względem TIO lub placebo. Obserwowany wzrost śmiertelności związanej z zaburzeniami sercowo naczyniowymi może być powiązany ze wcześniejszym występowaniem chorób serca i nerek. Autorzy wskazują na potrzebę przeprowadzenia większej ilości badań w celu potwierdzenia porównywalnego profilu bezpieczeństwa stosowania obu form podania tiotropium oraz oceny jego działania w różnych subpopulacjach pacjentów (np. palacze). Do tego czasu nie zalecają stosowania TIOres u pacjentów z wcześniejszymi epizodami chorób sercowo-naczyniowych.</p>

FEV<sub>1</sub> - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa, HR – iloraz szans, TIOres – tiotropium w postaci roztworu do inhalacji, TIO - tiotropium w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardych



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

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W ramach weryfikacji AKL wnioskodawcy przeprowadzono dnia 11.09.2014 kontrolne wyszukiwanie w bazach danych PubMed, EmBase (za pośrednictwem platformy OVID) oraz Cochrane Library. Strategię przeprowadzono z wykorzystaniem, zaimplementowanych w bazach danych, słowników oraz z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do ocenianej interwencji i wskazania. W wyniku przeglądu odnalezionych abstraktów publikacji nie odnaleziono nieuwzględnionych w analizie wnioskodawcy badań pierwotnych, spełniających przyjęte kryteria włączenia (w tym opublikowanych po dacie złożenia wniosku, a przed przeprowadzonym wyszukiwaniem weryfikacyjnym).

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych dokonano przeszukiwania w trzech głównych bazach informacji medycznych: PubMed, Embase i The Cochrane Library – źródła odpowiadają wytycznym Agencji. Dodatkowo przeszukano bazę Center for Reviews and Dissemination, rejestr badań klinicznych *National Institutes of Health* (<http://www.clinicaltrial.gov>) oraz strony internetowe NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*), SBU (swe. *Statens beredning för medicinsk utvärdering*), CADTH (ang. *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), AHQR (ang. *Agency for Healthcare Research and Quality*), EMA (ang. *European Medicines Agency*), FDA (ang. *Food and Drug Administration*), INAHTA (ang. *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*). Przeprowadzono również wyszukiwania doniesień i abstraktów konferencyjnych. Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono w dniach 25.- 28.05.2014 r. oraz zaktualizowano w dniu 04.08.2014 r. (data ostatniego wyszukiwania wnioskodawcy).

Na etapie wyszukiwania badań pierwotnych w strategii zaimplementowanej w bazach informacji medycznych zastosowano, podobnie jak w trakcie wyszukiwania opracowań wtórnych, hasła odnoszące się do populacji docelowej oraz wnioskowanej technologii medycznej. Nie były stosowane ograniczenia dotyczące: czasu trwania terapii, interwencji alternatywnej, poszukiwanych punktów końcowych oraz typu badania. Dzięki temu strategia umożliwiła wykonanie jak najszerszego wyszukiwania. Kwalifikacja badań do analizy odbywała się na podstawie przyjętych przez Wnioskodawcę kryteriów włączenia na etapie analizy abstraktów oraz pełnych tekstów odnalezionych publikacji. Do przeglądu wnioskodawcy włączono doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim, zgodnie z wytycznymi AOTM.

##### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

W analizie klinicznej dostarczonej przez Wnioskodawcę dokonano selekcji badań pierwotnych opartej na predefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, które przedstawiono w poniższej tabeli

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)</li> <li>✓ Chorzy poddani leczeniu podtrzymującemu, które ma rozszerzyć oskrzela w celu złagodzenia objawów POChP</li> <li>✓ Dorośli pacjenci</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Pacjenci w innym stanie klinicznym (np. z astmą);</li> <li>✓ Pacjenci pediatryczni i lub młodzież</li> </ul>	
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (TIOres, Spiriva Respimat) podawane w zalecanej dawce 5 µg jako dwa rozpylenia przez inhalator Respimat, raz na dobę.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Zastosowanie TIOres w innej dawce niż zalecana (np. 2,5 lub 10 µg);</li> <li>✓ leczenie skojarzone z zastosowaniem TIOres oraz innych leków rozszerzających oskrzela.</li> </ul>	
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Tiotropium w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardych (TIO, Spiriva) podawane w zalecanej dawce 18 µg za pomocą aparatu do inhalacji HandiHaler, raz na dobę.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Zastosowanie TIO w innej dawce niż zalecana;</li> <li>✓ leczenie skojarzone z zastosowaniem TIO oraz innych leków rozszerzających oskrzela.</li> </ul>	
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <u>Skuteczność kliniczna</u>: ocena funkcji płuc – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (wartość FEV<sub>1</sub>), natężona pojemność życiowa (FVC); kontrola objawów choroby – ocena objawów choroby (duszność, kaszel oraz plwocina), ocena stopnia duszności, np. w skali TDI/BDI/CR10/VAS; zużycie leków ratunkowych (terapia doraźna); ocena tolerancji wysiłku (np. 6-minutowy test marszu: 6-MWD); ocena zaostrzeń POChP (np. częstość występowania, ciężkość); jakość życia pacjentów –jakość życia związana z objawami POChP (skale swoiste, np. SGRQ); stopień dyscypliny terapeutycznej (ang. compliance).</li> <li>✓ <u>Profil bezpieczeństwa</u>: zgony; zdarzenia/działania niepożądane (ogółem, ciężkie, poważne); specyficzne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (działania niepożądane ze strony układu krążenia); parametry laboratoryjne, związane z czynnością układu krążenia (w tym wydłużenie odstępu QT, nieprawidłowości w EKG); rezygnacje z udziału w badaniu lub rezygnacje z leczenia.</li> <li>✓ Okres obserwacji i leczenia: ≥12 tygodni (nie dotyczy badań uwzględnionych w ramach oceny efektywności praktycznej oraz dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Punkty końcowe inne niż predefiniowane oraz punkty końcowe oceniające: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ biodostępność leku;</li> <li>▪ biochemię;</li> <li>▪ farmakodynamikę i/lub farmakokinetykę;</li> <li>▪ ekonomikę.</li> </ul> </li> <li>✓ Okres obserwacji i leczenia &lt;12 tygodni.</li> </ul>	Brak uwag
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <u>Analiza główna</u>: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ badania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA);</li> <li>▪ pierwotne badania kliniczne z grupą kontrolną i randomizacja (RCT);</li> <li>▪ w przypadku braku badań RCT, bezpośrednio porównujących interwencję wnioskowaną z wybranym komparatorem planowano włączyć badania o niższym poziomie wiarygodności tj. badania nierandomizowane, badania obserwacyjne z grupą lub bez grupy kontrolnej;</li> <li>▪ w przypadku identyfikacji badań RCT, przewidziano ponadto możliwość włączenia do analizy badań obserwacyjnych analizujących skuteczność praktyczną i bezpieczeństwo ocenianej interwencji względem wybranego komparatora lub samej interwencji (badania z jednym ramieniem).</li> </ul> </li> <li>✓ <u>Dodatkowa analiza bezpieczeństwa (jeśli dostępne)</u>:</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <u>Analiza główna</u>: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ brak randomizacji (założono jednak, że w przypadku braku badań RCT w ramach analizy efektywności klinicznej zostaną wykorzystane badania z niższego poziomu wiarygodności);</li> <li>▪ artykuły pogładowe;</li> <li>▪ badania typu cross-over, w których wyniki podano tylko po cross-over;</li> <li>▪ analizy post-hoc;</li> <li>▪ opisy przypadków, serie opisów przypadków.</li> </ul> </li> </ul>	

Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dane z: ChPL, EMA, FDA, URPL, PSUR;</li> <li>✓ dane dodatkowe (badania wtórne ukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa i/lub badania wtórne, w których uwzględniono badania RCT porównujące TIOres z placebo).</li> </ul>		
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Badania kliniczne przeprowadzone na ludziach;</li> <li>✓ badania opublikowane w postaci pełnych tekstów i/lub protokołów/raportów badań klinicznych nadesłanych przez Zamawiającego;</li> <li>✓ badania nieopublikowane (dane ze stron rejestrów badań klinicznych);</li> <li>✓ publikacje w języku: polskim, angielskim, francuskim czy niemieckim.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Badania z wykorzystaniem modeli zwierzęcych;</li> <li>✓ publikacje opisane jedynie w formie abstraktów/doniesień konferencyjnych czy posterów;</li> <li>✓ język publikacji inny niż: polski, angielski, francuski czy niemiecki.</li> </ul>	

6-MWD - 6-minutowy test marszu, EKG – elektrokardiografia, FEV<sub>1</sub> - natężona objętość wydechu pierwszosekundowa, FVC - natężona pojemność życiowa, POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc, SGRQ – ang. St. George's Respiratory Questionnaire,

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno opracowanie wtórne (*Mathioudakis 2014*) oraz publikacje przedstawiające wyniki z badania RCT o akronimie TIOSPIR (opisanego w 4 publikacjach pełnotekstowych: *Wise 2013a*, *Wise 2013b*, *Wise 2013c* oraz materiałach dodatkowych, opublikowanych w serwisie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), jak również wyniki z 4 badań obserwacyjnych, dotyczących skuteczności klinicznej Spiriva Respimat (*Verhamme 2013*, *Asakura 2013*, *Rau-Berger 2010* oraz badanie o akronimie *NCT01145053*). Badania obserwacyjne zostały włączone do analizy w celu rozszerzenia zakresu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tiotropium w postaci roztworu do inhalacji.

W ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa wnioskodawcy ostatecznie uwzględniono informacje zaczerpnięte z *ChPL Spiriva Respimat*, strony internetowej FDA, dostarczonego przez wnioskodawcę PSUR (ang. *Periodic Safety Update Report*) [redacted], oraz 5 opracowań wtórnych (*Dong 2013*, *Karner 2014*, *Karner 2014*, *IQWiG 2012*, *Singh 2011*), uwzględniających randomizowane badania kliniczne, których celem było porównanie TIOres względem PLC. Na stronach internetowych URPL i EMA nie odnaleziono informacji dotyczących wnioskowanej technologii lekowej.

Łącznie w analizie skuteczności klinicznej wnioskodawcy uwzględniono 5 pierwotnych badań klinicznych o zróżnicowanej metodologii i jedno opracowanie wtórne, natomiast w ramach oceny bezpieczeństwa włączono dodatkowo 5 opracowań wtórnych.

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
RCT				
<p><b>TIOSPIR</b></p> <p>Wise 2013a Wise 2013b Wise 2013c</p> <p>dane z rejestru badań klinicznych</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Boehringer Ingelheim</p>	<p>Randomizowane badanie kliniczne prowadzone w układzie grup równoległych</p> <p><b>- Lista ośrodków:</b></p> <p>Wieloośrodkowe (ośrodki w 46 krajach, 5 kontynentów)</p> <p><b>- Randomizacja:</b></p> <p>randomizacja została przeprowadzona do jednej z 3 grup: TIO<sub>res2,5µg</sub>, TIO<sub>res5µg</sub>, TIO<sub>18µg</sub>. Dla równomiernego rozdzielenia pacjentów do poszczególnych grup wykorzystano interaktywny system głosowy lub internetowy system odpowiedzi.</p> <p><b>- Zaślepienie:</b></p> <p>tak, podwójne</p> <p><b>- Hipoteza badawcza: non-inferiority</b> – dla punktu końcowego ryzyko zgonu (dla porównania TIO<sub>res5µg</sub> oraz TIO<sub>res2,5µg</sub> vs TIO podawanego za pomocą inhalatora HandiHaler), oraz <i>superiority</i> – dla punktu końcowego „ryzyko wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP” porównanie TIO<sub>res5µg</sub> vs TIO</p> <p><b>- Okres obserwacji</b></p> <p>2-3 lata; średnia 2,3 roku, okres aktywnego leczenia - 835 dni (mediana)</p>	<p><b>Grupa badana:</b></p> <p>tiotropium (TIOres) w postaci roztworu do inhalacji., forma podania wziewna, przez inhalator Respimat.</p> <p><i>dawkowanie:</i> 2,5 µg, w dwóch rozpyleniach (łącznie 5 µg), raz na dobę (badano również łączną dawkę 2,5 µg jednak nie została ona uwzględniona w analizie – dawka niezgodna z ChPL)</p> <p><b>Grupa kontrolna:</b></p> <p>tiotropium (TIO) w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardych, forma podania: wziewna, przez inhalator HandiHaler.</p> <p><i>dawkowanie:</i> w dawce 18 µg, raz na dobę.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>Pacjenci w wieku 40 lub więcej lat. Chorzy ze zdiagnozowanym klinicznie POChP. Osoby z co najmniej 10 letnią historią palenia papierosów. Wartość wskaźn ka FEV<sub>1</sub>/FVC wynosząca 0,70 lub mniej. Wartość wskaźn ka FEV<sub>1</sub> wynosząca 70% lub mniej z przewidywanej wartości. Chorzy ze współistniejącymi chorobami serca, chyba, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w ciągu ostatnich 6 mies. mieli zawał mięśnia sercowego;</li> <li>byli hospitalizowani z powodu niewydolności serca klasy III lub IV;</li> <li>mieli niestabilną lub zagrażającą życiu arytmie wymagającą leczenia w ciągu ostatnich 12 mies.,</li> </ul> <p>wtedy byli wykluczani z badania.</p> <p>Pacjenci z rozstrzeniami oskrzeli widocznymi w RTG, ale którzy nie wymagali leczenia w tym zakresie.</p> <p>Pacjenci zdolni do stosowania obu inhalatorów (Respimat i HandiHaler). Świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>Pacjenci z innymi klinicznie istotnymi chorobami płuc (np.: aktywna gruźlica, astma, mukowiscydoza, klinicznie widoczne rozstrzenie oskrzeli, śródmiąższowa choroba płuc, chirurgiczne usunięcie płuca lub choroba zakrzepowo-zatorowa płuc). Chorzy, u których w ciągu ostatnich 4 tyg. wystąpiły zaostrzenia POChP. Pacjenci z umiarkowaną lub poważną niewydolnością nerek. Chorzy na nowotwory wymagający w ciągu</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– zgon z jakiegokolwiek przyczyny;</li> <li>– ryzyko wystąpienia pierwszego zaostrzenia.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ocena funkcji płuc – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (wartość FEV<sub>1</sub>);</li> <li>– ocena zaostrzeń POChP – pogorszenie w zakresie 2 lub więcej objawów oddechowych (duszności, kaszel, plwocina, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech);</li> <li>– zgon z poszczególnych przyczyn;</li> <li>– czas do wystąpienia zgonu;</li> <li>– rezygnacje z udziału w badaniu;</li> <li>– rezygnacje z przyjmowania leczenia;</li> <li>– czas do wystąpienia przerwania leczenia;</li> <li>– działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs);</li> <li>– działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem;</li> <li>– specyficzne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (w tym przypadku MACE);</li> </ul> <p>Informacje dotyczące zgonów przedstawiono dla populacji mITT (ang. <i>modified Intent-to-Treat</i>) natomiast dla pozostałych punktów końcowych dla populacji leczonej tzw. <i>treated set</i>.</p>

Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<p>ostatnich 5 lat terapii. Osoby uzależnione od leków/narkotyków lub a alkoholu w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Nadwrażliwość na tiotropium. Pacjenci: z jaskrą wąskiego kąta, z objawową niedrożnością szyi pęcherza moczowego, w ciąży lub karmiący piersią lub w okresie rozrodczym niestosujący antykoncepcji. Chorzy: oczekujący na przeszczep płuc, stosujący terapię tlenem więcej niż 12 godzin/dzień. Pacjenci, którzy ukończyli program rehabilitacji oddechowej w ciągu 6 tyg. od skryningu. Chorzy stosujący zmienne dawki kortykosteroidów lub przewlekle stosujący kortykosteroidy w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg/dzień prednizonu. Pacjenci uczestniczący w innych próbach klinicznych lub stosujący inny badany lek w ciągu 30 dni od włączenia do badania. <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana: TIO<sub>res5µg</sub> N=5 705 Grupa kontrolna: TIO<sub>18µg</sub> N=5 687</p>	
Badania obserwacyjne				
<p>Verhamme 2013</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Nie podano</p>	<p>Prospektywne, populacyjne, długoterminowe badanie kohortowe, dane gromadzone w bazie (rejestrze). Podtyp badania: IIIB; <b>Okres obserwacji: 1 stycznia 2008 do 1 czerwca 2011 r.</b></p>	<p>TIOres w inhalatorze Respimat w dawce 5 µg vs TIOres w inhalatorze Respimat w dawce 2,5 µg (dawka nie analizowana w niniejszej analizie klinicznej) vs TIO w inhalatorze HandiHaler w dawce 18 µg</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci zarejestrowani w bazie IPCI (ang. <i>International Classification of Primary Care</i>); chorzy w wieku ≥40 lat oraz z wiarygodnymi danymi widniejącymi w bazie przez ≥1 rok (oznacza to, że dana praktyka dostarczała dane do bazy IPCI przez ≥1 rok, a pacjent był zarejestrowany w praktyce przez rok lub dłużej) <u>Kryteria wykluczenia:</u> brak informacji. <u>Liczebność grup:</u> Kohorta początkowa (ang. <i>inception cohort</i>) – pacjenci kwalifikowani na podstawie pierwszego przepisanego leku TIOres, N=2 827; TIO, N=9 226;</p>	<p>- zgony z jakiegokolwiek przyczyny; - zgony z poszczególnych przyczyn.</p>

Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<p>Kohorta stosujących (ang. <i>prevalant user cohort</i>) – pacjenci kwalifikowani od momentu rozpoczęcia okresu obserwacji</p> <p>TIOres, N=5 181; TIO, N=19 341;</p> <p>Pacjenci byli kwalifikowani jako „zmienni” jeżeli zmieniali interwencję z Spiriva Respimat na HandiHaler lub na odwrót.</p> <p>Obserwację rozpoczynano od pierwszego użycia którejkolwiek postaci Tiotropium do: daty zakończenia przyjmowania (+30 dni), zakończenia okresu follow-up lub śmierci, w zależności co nastąpiło pierwsze.</p>	
<p>Asakura 2013</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Nie podano</p>	<p>Prospektywne, kohortowe badanie kliniczne.</p> <p>Podtyp badania: IIIC</p>	<p>TIO w inhalatorze HandiHaler w dawce 18 µg, podawane przez co najmniej 12 tygodni, a następnie zmiana leczenia na TIOres w inhalatorze Respimat w dawce 5 µg, podawane przez 12 tygodni.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci leczeni TIO przez co najmniej 12 tygodni; pacjenci z POChP; świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> wszyscy pacjenci, którzy w ciągu poprzednich 12 tygodni doświadczyli zaostrzenia POChP.</p> <p><u>Liczebność grupy:</u> N=29 osób (z 34 chorych włączonych pierwotnie do badania)</p>	<p>natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (wartość FEV<sub>1</sub>); ocena nasilenia duszności w skali MRC; jakość życia (oceniana w skali VAS-8); zdarzenia niepożądane; użyteczność inhalatorów (oceniane na podstawie listy 12 kroków). W badaniu nie przedstawiono definicji punktów końcowych.</p>
<p>Rau-Berger 2010, NCT00699699</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Boehringer Ingelheim.</p>	<p>Prospektywne, wieloosrodkowe badanie obserwacyjne z jednym ramieniem.</p> <p>Podtyp badania: IVC</p>	<p>TIOres w inhalatorze Respimat w dawce 5 µg (2 rozpylenia, każde po 2,5 µg).</p> <p>Dopuszczono możliwość brania innych leków pulmonologicznych.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci z POChP; chorzy, którzy w ciągu ostatnich 6 tygodni nie byli leczeni za pomocą tiotropium; pacjenci wymagający leczenia długodziałającymi lekami rozszerzającymi oskrzela; świadoma zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak informacji.</p> <p><u>Liczebność grupy:</u> Charakterystyka populacji leczonej (ang. <i>treated set</i>), analiza pełnej populacji (ang. <i>full analysis set</i>)*, N=1 280; Charakterystyka populacji skuteczności (ang. <i>efficacy set</i>)**, N=1 230</p>	<p>ocena jakości życia – ocena funkcji fizycznych (na podstawie pytań z PF-10 w kwestionariuszu SF-36); zmiana w ogólnej ocenie klinicysty funkcjonowania fizycznego pacjenta; zgony; zdarzenia niepożądane; ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs); rezygnacje z przyjmowania leczenia. W badaniu nie przedstawiono definicji punktów końcowych</p>

Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>NCT01145053</p> <p>Źródło finansowania: Boehringer Ingelheim</p>	<p>Prospektywne, badanie obserwacyjne z jednym ramieniem, dane gromadzone w bazie (rejestrze). Podtyp badania: IVA.</p>	<p>TIOres w inhalatorze Respimat w dawce 5 µg (2 rozpylenia, każde po 2,5 µg).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci ze zdiagnozowanym POChP; pacjenci zarejestrowani w bazie po rozpoczęciu leczenia z zastosowaniem TIOres; chorzy, którzy będą leczeni długoterminowo; pacjenci w wieku co najmniej 15 lat.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak specyficznych kryteriów wykluczenia; pacjenci z nadwrażliwością na bromek tiotropiowy, atropinę lub jej pochodne.</p> <p><u>Liczebność grupy:</u> N=341</p>	<p>natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (wartość FEV<sub>1</sub>)\$; skuteczność terapii – oceniana na podstawie obserwacji pacjenta, wyników FEV<sub>1</sub> oraz objawów klinicznych; ocena objawów choroby (częstotliwość kaszlu; ilość plwocin – oceniana w skali od 1 do 4 przez pacjenta, gdzie 1 to brak, 2 to nieznaczna, 3 to nieznacznie więcej, 4 bardzo dużo, duszności – oceniane w skali od 1 do 6 przez pacjenta, gdzie 1 to brak duszności i problemów z codzienną aktywnością, 2 to pomimo duszności pacjent może się poruszać jak inne osoby w tym samym wieku oraz nie ma problemów z codzienną aktywnością, 3 to może szybko chodzić przez krótki czas, ale ma problemy z aktywnością w porównaniu do innych osób w podobnym wieku, 4 to może normalnie się poruszać, powoli wchodzić po schodach, ale szybkie poruszanie się jest trudne, 5 to może powoli chodzić w okolicy ale pojawiają się duszności, 6 to w związku z poważnymi dusznościami cały dzień odpoczywa w domu; sen w nocy – oceniany w skali od 1 do 5 przez pacjenta, gdzie 1 to plwociny i kaszel prawie go nie budzi, 2 to plwociny i kaszel ty ko raz go obudziły, 3 to plwociny i kaszel obudziły go 2-3 razy, 4 to plwociny i kaszel obudziły go 4-6 razy, 5 to plwociny i kaszel budzą go całą noc); zdarzenia niepożądane [główny punkt końcowy badania]; działania niepożądane związane z leczeniem; ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs); rezygnacje z badania; rezygnacje z przyjmowania leczenia.</p>

\*Treated set – pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę TIOres; full analysis set – pacjenci z populacji leczonej ze zdiagnozowanym POChP. \*\*Efficacy set – pacjenci analizy pełnej populacji, u których na początku badania raz w 6 tygodniu wartość funkcji fizycznych wynosiła 10. ^Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków. \$W badaniu nie podano definicji tego punktu końcowego; FEV<sub>1</sub>- natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa, FVC - natężona pojemność życiowa, IPCI - International Classification of Primary Care, MRC – skala oceny duszności, SAEs – poważne zdarzenia niepożądane, VAS-8 - Visual Analogue Scale



W analizie wnioskodawcy – a tym samym w AWA, uwzględniono jedynie te punkty końcowe (PK), które były ostatecznie analizowane w badaniu TIOSPIR: oceny funkcji płuc ( $FEV_1$ ) oraz ocena zaostrzeń POChP (w tym przede wszystkim pierwszorzędowy PK dotyczący skuteczności – ryzyko wystąpienia pierwszego zaostrzenia choroby).

Poniżej przedstawiono opisy punktów końcowych, dla których zamieszczono definicje w publikacjach dotyczących badania TIOSPIR (*Wise 2013a, Wise 2013b, Wise 2013c*).

**Tabela 14. Definicje punktów końcowych podane w badaniu TIOSPIR, włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Punkt końcowy	Definicja
<b>Ocena zaostrzeń POChP</b> (np. , ryzyko/czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia – pierwszorzędowy punkt końcowy badania w odniesieniu do skuteczności, częstość występowania, , ciężkość)	Zaostrzenie POChP definiowane jako zespół dwóch lub więcej objawów oddechowych (pogorszenie duszności, kaszel, produkcja płocin, napięcie klatki piersiowej, świszczący oddech) związanych z podstawowym POChP, trwający co najmniej 3 dni, które wymaga zmiany leczenia. W przypadku łagodnych zaostrzeń stosowano podtrzymanie rozszerzenia oskrzeli; umiarkowanych zaostrzeń podawano antybiotyki lub glikokortykosteroidy bez konieczności hospitalizacji; ciężkich zaostrzeń stosowano antybiotyki lub glikokortykosteroidy oraz hospitalizację. Wystąpienie zaostrzenia jest definiowane jako pierwszy zarejestrowany objaw. Zaostrzenia, które występują w ciągu 7 dni od wcześniejszego zaostrzenia są liczone jako pojedyncze zaostrzenie.
<b>Zgony z poszczególnych przyczyn</b>	Nie podano wszystkich definicji. Nagły zgon sercowy – zgon występujący w ciągu 1 godziny od nagłej zmiany stanu klinicznego pacjenta bez zaobserwowania innych oczywistych, niekardiologicznych przyczyn. Nagły zgon – zgon występujący w ciągu więcej niż 1 godziny ale w czasie mniejszym niż 24 godziny od ostatniego momentu, kiedy pacjent był żywy oraz bez dowodów pogarszającego się stanu pacjenta.
<b>Specyficzne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem – MACE</b>	Poważne sercowo-naczyniowe działania niepożądane (MACE) składały się z wystąpienia: udaru, przemijającego napadu niedokrwinnego, nagłego zgonu sercowego oraz zawału mięśnia sercowego. Udar – jest definiowany jako ognisko neurologicznych deficytów domniemanego pochodzenia naczyniowego o nagłym początku, które trwało przez 24 godziny lub więcej lub jego wynikiem był zgon. Dodatkowo, zdarzenie które trwało <24 godzin jest traktowane jako udar, jeśli jest spowodowane interwencją terapeutyczną przez farmakologiczne lub nefarmakologiczne środki bądź w obrazowaniu mózgu dostępne są dowody nowego krwotoku lub zawału. Udar jest sklasyfikowany jako: niedokrwienno lub krwotoczny lub nieznanego typu. Śmiertelny udar jest definiowany jako zgon z jakiegokolwiek przyczyny w ciągu 30 dni od udaru. Przemijający napad niedokrwienno – definiowany jako centralny neurologiczny deficyt o szybkim początku, który ustępuje samoistnie bez dowodów na resztkowe objawy po 24 godzinach. Nagły zgon sercowy – definicja podana przy zgonach z poszczególnych przyczyn. Zawał mięśnia sercowego – wystąpienie któregokolwiek z poniższych kryteriów: wzrost wartości biomarkerów sercowych powyżej 99 centyli górnej granicy normy wraz z wystąpieniem zawału mięśnia sercowego z co najmniej jednym z objawów – objawy podmiotowe niedokrwienia mięśnia sercowego, zmiany EKG wskazujące na nowe niedokrwienie, rozwój patologicznych załamków Q w EKG, stwierdzenie w badaniu obrazowym nowego obszaru nieżywego mięśnia sercowego lub nowej regionalnej nieprawidłowości kurczliwości serca; nagły zgon sercowy; zawał serca związany z przeszkloną interwencją wieńcową; zawał serca związany z pomostowaniem aortalno-wieńcowym; patologiczne zmiany pośmiertne ostrego zawału mięśnia sercowego

**Tabela 15. 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>Ocena nasilenia duszności w skali MRC</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 - Duszność występuje tylko przy dużym wysiłku fizycznym.</li> <li>2 - Zadzyszka przy szybkim marszu lub wchodzeniu na niewielkie wzniesieni.</li> <li>3 - Z powodu duszności chory chodzi po płaskim terenie wolniej niż rówieśnicy lub idąc w swoim tempie, musi się zatrzymywać dla "nabrania tchu".</li> <li>4 - Chory zatrzymuje się z powodu duszności po przejściu ok. 100 m lub po kilku minutach marszu po płaskim terenie.</li> <li>5 - Z powodu duszności chory nie opuszcza domu lub odczuwa duszność przy ubieraniu się lub rozbieraniu.</li> </ol>	W badaniach wykorzystano skale powszechnie stosowane w ocenie stanu pacjentów z zaburzeniami oddechowymi.
<b>SGRQ</b>	To kwestionariusz, który analizuje wpływ chorób układu oddechowego na codzienną aktywność chorego. Przeznaczony jest do samodzielnego wypełnienia przez chorych zwłaszcza na POChP i astmę. Kwestionariusz składa się z 3 części:	

Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
SF-36	Składa się z 36 pytań. Kwestionariusz poddaje analizie w 8-stopniowej skali profil funkcjonalny zdrowia i dobrego samopoczucia, jak również ocenę psychometryczną opartą na fizycznym i psychicznym stanie zdrowia respondenta.	
VAS	To wizualna skala analogowa, na której pacjent ocenia w skali od 0 (najgorszy wyobrażalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy wyobrażalny stan zdrowia) swój obecny stan zdrowia.	

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

Włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy badania kliniczne były klasyfikowane zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne AOTM. W trakcie oceny jakości danych zastosowano system GRADE

Badanie TIOSPIR jest prospektywnym, wieloośrodkowym randomizowanym badaniem klinicznych III fazy, przeprowadzonym z podwójnym zamaskowaniem i zaślepieniem próby (ang. *double-blind, double dummy*), w układzie grup równoległych (podtyp II A). Założono w nim hipotezę badawczą typu: *non-inferiority* - dla punktu końcowego ryzyko zgonu (dla porównania TIOres w dawce 2,5 oraz 5 µg względem TIO w dawce 18 µg, podawanego za pomocą inhalatora HandiHaler) oraz *superiority* dla punktu końcowego „ryzyko wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP” dla porównania TIOres jedynie w dawce 5 µg vs TIO w dawce 18 µg w postaci proszku do inhalacji. Do badania włączono pacjentów w wieku 40 lub więcej lat, ze zdiagnozowaną POChP i co najmniej 10 letnią historią palenia papierosów (szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia do tego badania przedstawiono w tabeli 14). Populacja z badania zawiera się w populacji wnioskowanej dla Spiriva Respimat, i jest zgodna z zapisami aktualnej ChPL Spiriva Respimat (data aktualizacji 16.10.2013 r.) wykluczając tych pacjentów, u których zgodnie z ChPL należy zachować szczególną ostrożność. Stosowane w badaniu dawkowanie technologii wnioskowanej i komparatora jest również zgodne z ChPL (w badaniu stosowano również niezgodną z ChPL dawkę TIOres<sub>2,5µg</sub> jednak wyników dla tej dawki nie uwzględniono w analizie). Przedstawiono informacje dotyczące metodyki randomizacji (wykorzystano interaktywny system głosowy lub internetowy system odpowiedzi), utajnienia kodu randomizacji – utajenie kodu randomizacji odbyło się poprzez przypisanie każdemu pacjentowi pudełka z leczeniem zawierającego unikalny numer leku. Przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące utraty pacjentów z leczenia z podziałem na poszczególne interwencje, dotyczące czasu oraz przyczyny tej utraty. Informacje dotyczące zgonów przedstawiono dla populacji mITT (ang. *modified Intent-to-Treat*) natomiast dla pozostałych punktów końcowych dla populacji leczonej tzw. *treated set*. Ostatecznie badanie TIOSPIR oceniono na 5/5 punktów w skali Jadad. Ocena badania wykonana przez analityków AOTM potwierdziła powyższą ocenę (badanie jest RCT, w którym przedstawiono metodę randomizacji, podczas której zastosowano podwójne zaślepienie i przedstawiono sposób jego przeprowadzenia oraz podano informacje dotyczące utraty pacjentów z leczenia i okresu obserwacji).

Włączone do przeglądu badania obserwacyjne z grupą kontrolną zostały ocenione przez wnioskodawcę na podstawie skal NOS. Badanie *Verhamme 2013* oceniono w skali NOS na średnie (ze względu na przedstawienie większości wyników dla TIOres łącznie – niezależnie od dawki w której był podawany vs TIO HandiHaler oraz niepewności autorów tego badania czy zaobserwowany wzrost ryzyka zgonu w grupie TIOres ma bezpośredni związek z przyjmowanym lekiem, czy też jest wynikiem innych czynników zakłócających, związanych z ciężkością POChP), zaś badanie *Asakura 2013* zostało ocenione jako badanie o niskiej wiarygodności (ze względu na małą liczebność włączonej populacji oraz sam typ badania – badanie naprzemienne – ang. *cross-over*). Natomiast badania *Rau-Berger 2010* i NCT01145053 są badaniami jednoramiennymi.

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

W analizie klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono jedynie jakościową analizę wyników, dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania preparatów tiotropium w postaci: roztworu do inhalacji względem tego w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardych. Przeprowadzenie analizy ilościowej nie było możliwe, ze względu na dostępność dowodów naukowych.

Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

#### Ograniczenia analizy klinicznej wskazane przez Wnioskodawcę

- W analizie wnioskodawcy ze względu na częsty brak możliwości oceny wiarygodności oraz metodologii nie uwzględniono publikacji dostępnych jako doniesienia konferencyjne. Odnalezione w trakcie przeszukiwania baz danych tego typu publikacje wykorzystano do identyfikacji nowych badań;
- W analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku polskim, angielskim, francuskim, niemieckim, co jest zgodne z wytycznymi AOTM;
- Ocenę efektywności klinicznej porównywanych interwencji dokonano na podstawie jedynie 2 punktów końcowych (wartość FEV<sub>1</sub>, ocena zaostrzeń) – ze względu na niemożność wykonania tego porównania dla większej liczby PK;
- We włączonym badaniu RCT wyniki podawano dla różnych populacji: mITT (w zakresie wyników dotyczących zgonów) oraz tzw. *treated set* (w zakresie pozostałych analizowanych punktów końcowych);
- Brak uwzględnienia placebo jako grupy kontrolnej (zgodnie z ograniczeniem wskazanym przez autorów badania TIOSPIR);
- Z włączonego badania RCT wyłączono pacjentów z zaburzeniami kardiologicznymi (pacjenci, u których 6 miesięcy wcześniej wystąpił zawał mięśnia sercowego; chorzy hospitalizowani z powodu niewydolności serca klasy III lub IV; pacjenci z niestabilną lub zagrażającą życiu arytmia);
- W ramach włączonego badania RCT dozwolone było przyjmowanie przez pacjentów wszystkich klas leków stosowanych w terapii podtrzymującej rozszerzającej oskrzela jak również leków stosowanych w leczeniu innych schorzeń w tym chorób serca i arytmii. Zakazane było jedynie stosowanie innych niż badane leków antycholinergicznych;
- We włączonych badaniach obserwacyjnych nie podano informacji dotyczących sprawdzanych hipotez badawczych;
- W włączonych badaniach (RCT i obserwacyjnych) nie podano definicji wszystkich ocenianych punktów końcowych;
- We włączonych badaniach obserwacyjnych nie podano skali według której oceniano zdarzenia niepożądane;
- W badaniu *Verhamme 2013* pacjenci otrzymujący TIOres w porównaniu do chorych TIO charakteryzowali się cięższą postacią POChP oraz współistnieniem warunków naczyniowo-sercowych w momencie włączenia do badania, a grupa otrzymująca TIOres była mniej liczna niż grupa stosująca TIO;
- Badanie *Asakura 2013* przeprowadzono na niewielkiej populacji (<50 osób) z jednego ośrodka badawczego;
- W badaniu *Rau-Berger 2013* dopuszczono możliwość stosowania innych leków pulmonologicznych, a ocenę przeprowadzono dla okresu obserwacji wynoszącego tylko 6 tygodni;
- Do badania NCT01145053 włączano pacjentów wieku od 15 lat, jednak ich średnia wieku wynosiła 73,6 lat (± 9,00). Badanie zostało opublikowane jedynie w postaci protokołu i wyników na stronach rejestrów badań klinicznych.

Autorzy analizy klinicznej wnioskodawcy uwzględnili wszystkie wymienione powyżej ograniczenia, jednak nie uznali ich za wystarczające do wykluczenia badań z opracowania.

#### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

W niniejszym rozdziale, po uprzednim zweryfikowaniu ich poprawności przez analityków AOTM, przedstawiono wyniki oceny skuteczności klinicznej TIOres<sub>5µg</sub> względem TIO<sub>18µg</sub> u dorosłych pacjentów z POChP. W badaniu TIOSPIR badano również dawkę TIOres<sub>2,5µg</sub> jednak nie jest ona przedmiotem niniejszego zlecenia MZ, dlatego też wyniki dla tej grupy nie zostały uwzględnione w analizie. Ocenę skuteczności klinicznej oparto na wynikach dotyczących następujących punktów końcowych z badania o akronimie TIOSPIR:

- ocena zaostrzeń POChP – ryzyko wystąpienia: jakiegokolwiek zaostrzenia – pierwszego (ogółem w badanej populacji oraz analiza subpopulacji), umiarkowanych do poważnych zaostrzeń, poważnych zaostrzeń; czas do wystąpienia: pierwszego zaostrzenia, pierwszego poważnego zaostrzenia

Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

- ocena funkcji płuc – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (wartość FEV<sub>1</sub>);

Punkt końcowy FEV<sub>1</sub> był oceniany w subpopulacji liczącej 1370 pacjentów (w publikacji jest wspomniane, iż były one przeprowadzane w wybranych ośrodkach, nie przedstawiono kryteriów wyboru), natomiast punkt końcowy „zaostření POChP” był analizowany w populacji pacjentów leczonych obejmującej 17 116 osób. Liczebność powyższych populacji obejmuje również chorych leczonych TIOres w dawce 2,5 µg.

Podstawowym parametrem względnym dla zastosowanej interwencji był iloraz szans (OR, ang. *odds ratio*). W przypadku wykazania występowania istotnej statystycznie różnicy dla ocenianego punktu końcowego, wynik przedstawiano w postaci ryzyka względnego (RR, ang. *risk ratio*) dla negatywnych punktów końcowych lub korzyści względnej (RB, ang. *relative benefit*) dla pozytywnych punktów końcowych.

#### ▪ Ocena zaostření POChP

W badaniu o akronimie TIOSPIR analizowano wyniki dla następujących punktów końcowych dotyczących zaostření choroby:

- ryzyko wystąpienia pierwszego zaostření, ogółem w badanej populacji oraz oddzielnie dla poszczególnych subpopulacji;
- ryzyko wystąpienia umiarkowanych do poważnych zaostření;
- ryzyko wystąpienia poważnych zaostření;
- czas do wystąpienia: pierwszego zaostření, pierwszego poważnego zaostření.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki dla punktu końcowego ocena zaostření POChP w populacji ogólnej, oraz jednej z subpopulacji chorych, dla której dla I-rzędowego PK dotyczącego skuteczności wykazano IS różnicę pomiędzy grupami.

Tabela 16. Zaostření POChP, badanie TIOSPIR (publikacje Wise 2013a i załączniku do tego badania – Wise 2013b), TIOres<sub>5µg</sub> vs TIO<sub>18µg</sub>

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	HR (95%CI)	Wartość p*
Ryzyko wystąpienia pierwszego zaostření	Populacja ogólna				
	TIOres <sub>5µg</sub>	5 705	2 733 (47,90)**	0,98 (0,93; 1,03)	p=0,42 <sup>^</sup> p>0,05*
	TIO <sub>18µg</sub>	5 687	2 782 (48,90)**		
	Pacjenci przyjmujący wziewne kortykosteroidy (ale nie LABA)				
	TIOres <sub>5µg</sub>	827	B.d. (55,60)	1,30 (1,07; 1,58)	p<0,05
TIO <sub>18µg</sub>	B.d. (45,50)				
Ryzyko wystąpienia umiarkowanych do poważnych zaostření	Populacja ogólna				
	TIOres <sub>5µg</sub>	5 705	2 694 (47,90)	0,98 (0,93; 1,04)	p=0,54 <sup>^</sup> p>0,05*
	TIO <sub>18µg</sub>	5 687	2 732 (48,00)		
Ryzyko wystąpienia poważnych zaostření	Populacja ogólna				
	TIOres <sub>5µg</sub>	5 705	826 (14,50)	1,02 (0,93; 1,13)	p=0,64 <sup>^</sup> p>0,05*
	TIO <sub>18µg</sub>	5 687	811 (14,30)		

\*\*Mediana czasu do pojawienia się pierwszego zaostření wynosiła 756 dni dla TIOres<sub>5µg</sub> i 719 dni dla TIO<sub>18µg</sub>; \*Wartość p oszacowana przez wnioskodawcę na podstawie przedziału ufności. <sup>^</sup>Wartość podana w badaniu;

Dla punktu końcowego „ryzyko wystąpienia pierwszego zaostření” nie wykazano występowania istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (TIOres<sub>5µg</sub> vs. TIO<sub>18µg</sub>) zarówno w populacji ogólnej [HR=0,98 (95%CI: 0,93; 1,03), p=0,42], jak i w większości z subpopulacji. Wyjątkiem jest grupa pacjentów otrzymująca wziewne kortykosteroidy (bez długodziałających β<sub>2</sub>-mimetyków). Obliczony hazard względny wynosił 1,30 (95% CI: 1,07; 1,58) i wskazuje na statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupami na korzyść pacjentów z grupy przyjmujących TIO<sub>18µg</sub>. Wyniki dla pozostałych subpopulacji przedstawiono w AKL wnioskodawcy.

Dla punktu końcowego „ryzyko wystąpienia umiarkowanych do poważnych zaostření” nie wykazano występowania istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (TIOres<sub>5µg</sub> vs. TIO<sub>18µg</sub>). Oszacowany hazard względny wynosi: 0,98 (95%CI: 0,93; 1,04), przy p=0,54.

Również dla punktu końcowego „ryzyko wystąpienia poważnych zaostření” nie wykazano występowania istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (TIOres<sub>5µg</sub> vs. TIO<sub>18µg</sub>) [HR=1,02 (95%CI: 0,93; 1,13), p=0,64 ].

- Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (wartość FEV<sub>1</sub>)

Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

W badaniu TIOSPIR, dla porównania pacjentów stosujących TIOres<sub>5µg</sub> względem chorych otrzymujących TIO<sub>18µg</sub>, wykazano porównywalny poziom natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV<sub>1</sub>).

Tabela 17. Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (wartość FEV<sub>1</sub>); TIOres<sub>5µg</sub> vs TIO<sub>18µg</sub>

Badanie (publikacja)	Interwencja	N*	Średnia [I]	Różnica (95%CI) [ml]	Wartość p**
TIOSPIR (Wise 2013b)	TIOres <sub>5µg</sub>	B.d.	1,285	-10 (-38; 18)	p>0,05
	TIO <sub>18µg</sub>	B.d.	1,295		

\*w badaniu nie podano szczegółowych danych na temat liczebności poszczególnych grup, w których mierzono ten punkt końcowy, pomiary FEV<sub>1</sub> przeprowadzono w łącznej subpopulacji chorych liczącej 1370 pacjentów,\*\* wartość p oszacowana przez wnioskodawcę na podstawie przedziału ufności.

W ramach ALK Wnioskodawcy uwzględniono również wyniki badań obserwacyjnych: *Verhamme 2013*, *Asakura 2013*, *Rau-Berger 2010* oraz badanie o akronimie *NCT01145053*. W badaniu *Verhamme 2013* w populacji pacjentów w wieku  $\geq 40$  wykazano wzrost ryzyka zgonów u osób stosujących TIOres vs. TIO. Największy wzrost ryzyka zgonu u chorych, otrzymujących TIOres, zaobserwowano w odniesieniu do zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych lub mózgowo-naczyniowych. W badaniu *Asakura 2013* nie wykazano różnic zarówno pod względem efektywności stosowania, jak i pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy obydwojema postaciami farmaceutycznymi tiotropium (TIOres vs. TIO<sub>HandiHaler</sub>). W badaniu *Rau-Berger 2010*, u pacjentów stosujących TIOres przez 6 tygodni uzyskano poprawę w zakresie funkcjonowania fizycznego oraz nie raportowano żadnego przypadku zgonu. W badaniu o akronimie *NCT01145053* po trwającym 52 tygodnie leczeniu z zastosowaniem preparatu TIOres uzyskano poprawę parametru FEV<sub>1</sub> i zmniejszenie: częstotliwości kaszlu, ilości plwociny oraz duszności.

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W ALK Wnioskodawcy przedstawiono dane dotyczące oceny bezpieczeństwa zastosowania TIOres<sub>5µg</sub> względem TIO<sub>18µg</sub> w populacji pacjentów dorosłych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). W ramach analizy oceniano następujące punkty końcowe:

- zgony (ogółem oraz ze względu na ich przyczyny; analiza w ramach populacji ogólnej, biorącej udział w badaniu oraz analiza subpopulacji, pierwszorzędowy punkt końcowy: zgony z jakiegokolwiek przyczyny);
- czas do wystąpienia zgonu;
- ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs, ang. *Serious Adverse Event*);
- działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem;
- specyficzne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (działania niepożądane ze strony układu krążenia, np. MACE, ang. *Major Adverse Cardiovascular Events*);
- rezygnacje z udziału w badaniu oraz rezygnacje z przyjmowania leczenia;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Wszystkie powyższe punkty końcowe, za wyjątkiem zgonów, były oceniane w populacji pacjentów leczonych (ang. *treated set*). Ryzyko wystąpienia zgonu oceniono w populacji mITT – u pacjentów poddanych procesowi randomizacji (z wyłączeniem osób, które zrezygnowały z udziału z powodu nieprawidłowości danych: 6 osób w grupie otrzymujące TIOres<sub>5µg</sub> oraz 7 osób w grupie stosującej TIOres<sub>18µg</sub>).

#### Zgony

Tabela 18. Zgon z jakiegokolwiek przyczyny; TIOres<sub>5µg</sub> vs TIO<sub>18µg</sub> - na podstawie badania TIOSPIR (Wise 2013)

Referencja	Interwencja	N	n (%)	HR (95%CI)	Wartość p*
Badanie o akronimie TIOSPIR Publikacja Wise 2013	Populacja ogólna – zgon w okresie przeprowadzania analizy (populacja mITT)				
	TIOres <sub>5µg</sub>	5 711	423 (7,40)	0,96 (0,84; 1,09)	p>0,05
	TIO <sub>18µg</sub>	5 694	439 (7,70)		
	Populacja ogólna – analiza zgodna z leczeniem (populacja mITT)				
	TIOres <sub>5µg</sub>	5 711	326 (5,70)	0,91 (0,79; 1,06)	p>0,05
TIO <sub>18µg</sub>	5 694	357 (6,30)			

\* Oszacowano na podstawie przedziału ufności

Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Dla punktu końcowego „zgon z jakiegokolwiek przyczyny” nie wykazano występowania istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (TIOres<sub>5μg</sub> vs. TIO<sub>18μg</sub>) zarówno w populacji ogólnej, jak i w subpopulacjach. Szczegółowe wyniki dla poszczególnych podgrup znajdują się w AKL wnioskodawcy.

Przeprowadzono również analizę dla punktu końcowego „ryzyko wystąpienia zgonu ze względu na przyczynę”. W tym przypadku również nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy porównywanymi grupami (TIOres<sub>5μg</sub> vs. TIO<sub>18μg</sub>).

W badaniu o akronimie TIOSPIR (*Wise 2013b*) w obu analizowanych grupach (TIOres<sub>5μg</sub> vs. TIO<sub>18μg</sub>) nie wystąpił żaden przypadek zgonu z następujących powodów: kardiomiopatii niedokrwiennej, zawału niedokrwiennego, pęknięcia aorty, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej oraz zaburzeń nerek i dróg moczowych.

#### Pozostałe raportowane zdarzenia niepożądane (AEs) inne niż zgony

W poniższej tabeli przedstawiono jedynie wyniki dla AEs dla których wykazano IS różnicę pomiędzy grupami oraz dla jakichkolwiek ciężkich AEs. Wyniki dla pozostałych AEs znajdują się w AKL wnioskodawcy.

Tabela 19. Pozostałe raportowane zdarzenia niepożądane; TIOres<sub>5μg</sub> vs TIO<sub>18μg</sub> z badania TIOSPIR (publikacje *Wise 2013a* i załącznik do tegoż badania – *Wise 2013b*)

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95%CI) <sup>^</sup>	Wartość p
Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenia niepożądane	TIOres <sub>5μg</sub>	5 705	1 846 (32,40)	1,00 (0,92; 1,08)	p>0,05
	TIO <sub>18μg</sub>	5 687	1 842 (32,40)		
Ciężkie zakażenia i zarażenia - zakażenie dróg moczowych	TIOres <sub>5μg</sub>	5 705	22 (0,40)	<b>3,67</b> <b>(1,44; 11,06)</b>	<b>p&lt;0,05</b>
	TIO <sub>18μg</sub>	5 687	6 (0,10)		
Ciężkie urazy, zatrucia i komplikacje -upadek	TIOres <sub>5μg</sub>	5 705	19 (0,30)	<b>4,74</b> <b>(1,58; 19,20)</b>	<b>p&lt;0,05</b>
	TIO <sub>18μg</sub>	5 687	4 (0,10)		
Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego	TIOres <sub>5μg</sub>	5 705	2 (0,04)	<b>0,20</b> <b>(0,02; 0,93)</b>	<b>p&lt;0,05</b>
	TIO <sub>18μg</sub>	5 687	10 (0,20)		
Łagodny przerost gruczołu krokowego	TIOres <sub>5μg</sub>	5 705	14 (0,20)	<b>3,50</b> <b>(1,10; 14,59)</b>	<b>p&lt;0,05</b>
	TIO <sub>18μg</sub>	5 687	4 (0,10)		

<sup>^</sup> Obliczone przez Wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych – obliczenia zweryfikowane przez analityka AOTM

Dla punktu końcowego „*Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenia niepożądane*” nie wykazano występowania istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (TIOres<sub>5μg</sub> vs. TIO<sub>18μg</sub>).

W trakcie oceny punktu końcowego „*ciężkie zakażenia i zarażenia*” wykazano występowanie istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami na korzyść pacjentów otrzymujących TIO<sub>18μg</sub> dla zdarzenia „*zakażenie dróg moczowych*”. Oszacowany dla tego AE iloraz szans wyniósł 3,67 (95% CI: 1,14; 11,06), p<0,05. Porównywano również częstość występowania innych AEs z tej grupy zdarzeń zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA: ciężkich zakażeń i zarażeń ogółem, zapalenia płuc, płatowego zapalenia płuc, posocznicy, zapalenia oskrzeli, zapalenia tkanki łącznej, infekcyjnego zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, zapalenia wyrostka robaczkowego, odoskrzelowego zapalenia płuc, zapalenia pęcherza moczowego, zapalenia uchyłków, zapalenia żołądka i jelit, grypy, odmiedniczkowego zapalenia nerek, zakażenia układu oddechowego, wstrząsu septycznego, zakażenia górnych dróg oddechowych czy *urosepsis* – jednakże dla żadnego z tych zdarzeń nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (TIOres<sub>5μg</sub> vs. TIO<sub>18μg</sub>).

Dla punktu końcowego „*ciężkie urazy, zatrucia i komplikacje*” - „*upadek*” wykazano występowanie istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami na niekorzyść pacjentów otrzymujących TIOres względem TIO<sub>18μg</sub>. Iloraz szans wyniósł: 4,74 (95% CI: 1,58; 19,20). Porównywano również częstość występowania: ciężkich urazów i zatruc oraz komplikacji ogółem, złamania biodra, złamania szyjki kości udowej, złamania kości udowej, złamania żebra, wypadu drogowego, złamania kompresyjnego kręgosłupa, złamania kręgosłupa, krwiaka podtwardówkowego, złamania kończyny górnej – jednak dla żadnego z tych zdarzeń nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (TIOres<sub>5μg</sub> vs. TIO<sub>18μg</sub>).

Również dla zdarzenia „*łagodny przerost gruczołu krokowego*” wykazano występowanie istotnej statystycznie różnicy na niekorzyść pacjentów otrzymujących TIOres względem TIO<sub>18μg</sub>. Iloraz szans wynosi 3,50 (95% CI: 1,10; 14,59). Porównywano również częstość występowania ciężkich zaburzeń układu

Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

rozrodczego i piersi ogółem, lecz nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (TIOres<sub>5μg</sub> vs. TIO<sub>18μg</sub>).

W AKL wnioskodawcy wykazano występowanie istotnej statystycznie różnicy na korzyść pacjentów otrzymujących TIOres<sub>5μg</sub> dla zdarzenia „ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego”. Iloraz szans wyniósł 0,20 (95% CI: 0,02; 0,93). Porównywano również częstość występowania innych AEs z grupy „ciężkie zaburzenia wątroby i dróg życiowych” jednak dla żadnego z nich nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (TIOres<sub>5μg</sub> vs. TIO<sub>18μg</sub>).

W ramach oceny ciężkich zdarzeń niepożądanych przeprowadzonej w AKL wnioskodawcy nie wykazano również występowania istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (TIOres<sub>5μg</sub> vs. TIO<sub>18μg</sub>) występujących w obrębie: dróg oddechowych, klatki piersiowej czy śródpiersia, ciężkich zaburzeń serca; nowotworów; ciężkich zaburzeń żołądka i jelit, ciężkich zdarzeń w obrębie układu nerwowego, ciężkich zaburzeń ogólnie i w miejscu podania, ciężkich zaburzeń naczyniowych, ciężkich zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, ciężkich zaburzeń nerek i układu moczowego, konieczności przeprowadzenia procedur chirurgicznych lub medycznych, ciężkich zaburzeń metabolizmu i odżywiania, ciężkich zaburzeń krwi i układu limfatycznego, ciężkich zaburzeń psychicznych, ciężkich zaburzeń widzenia, ciężkich zaburzeń usznych i błędnikowych.

#### Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem

W ramach oceny działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (TIOres<sub>5μg</sub> vs. TIO<sub>18μg</sub>) dla wszystkich analizowanych PK. Również w odniesieniu do specyficznych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem – poważnych sercowo-naczyniowych działań niepożądanych (ogółem, udaru, przejściowego ataku niedokrwiennego, zawału mięśnia sercowego), nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (TIOres<sub>5μg</sub> vs. TIO<sub>18μg</sub>).

#### Rezygnacje z udziału w badaniu oraz rezygnacje z przyjmowania leczenia

Tabela 20. Rezygnacje z udziału w badaniu TIOSPIR (załącznik do publikacji Wise 2013) oraz rezygnacje z przyjmowania leczenia; TIOres<sub>5μg</sub> vs TIO<sub>18μg</sub>

Referencja	Interwencja	N	n (%)	OR (95%CI) <sup>^</sup>	Wartość p
Badanie o akronimie TIOSPIR Publikacje Wise 2013b	<b>Rezygnacje z przyjmowania leczenia z powodu niespełniania wymogów protokołu</b>				
	TIOres <sub>5μg</sub>	5 705	66 (1,16)	1,61 (1,07; 2,45)	p<0,05
	TIO <sub>18μg</sub>	5 687	41 (0,72)		
	<b>Ból gardła</b>				
	TIOres <sub>5μg</sub>	5 705	0 (0,00)	0,08 (0,00; 0,85)	p<0,05
	TIO <sub>18μg</sub>	5 687	6 (0,10)		

<sup>^</sup> Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Wnioskodawcę

W grupie chorych przyjmujących TIOres<sub>5μg</sub> względem grupy pacjentów otrzymujących TIO<sub>18μg</sub>, znamienne statystycznie częściej stwierdzono rezygnację chorych z przyjmowania leczenia z powodu niespełniania wymogów protokołu. Oszacowany iloraz szans wyniósł 1,61 (95% CI: 1,07; 2,45). Natomiast w przypadku oceniania częstości występowania przerwania leczenia z powodu bólu gardła stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść pacjentów otrzymujących TIOres<sub>5μg</sub> względem grupy kontrolnej [OR= 0,08 (95% CI: 0,00; 0,85)]. Dla innych badanych przyczyn rezygnacji z przyjmowanego leczenia nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (TIOres<sub>5μg</sub> vs. TIO<sub>18μg</sub>).

#### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa, w celu identyfikacji alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu Spiriva Respimat w analizie klinicznej Wnioskodawcy dnia 4 sierpnia 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Agencji Żywności i Leków (FDA). Dodatkowo przeanalizowano dane zaczerpnięte z: *Charakterystyki Produktu Leczniczego Spiriva Respimat* oraz okresowego raportu o bezpieczeństwie (PSUR), obejmującego okres od 10.10.2008 r. do 9.10.2011 r. Dodatkowo uwzględniono również wyniki dotyczące bezpieczeństwa z wtórnych opracowań, które były oparte na pierwotnych badaniach klinicznych (RCT) porównujących tiotropium w postaci roztworu do inhalacji względem placebo w przedmiotowym wskazaniu.

Analiza bezpieczeństwa na podstawie danych z ChPL Spiriva Respimat (ostatnia aktualizacja 16.10.2013)

Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Większość działań niepożądanych (ADR, ang. *Adverse Drug Reactions*) wymienionych w ChPL jest związanych z przeciwcholinergicznymi właściwościami bromku tiotropium.

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Żadne z zidentyfikowanych działań niepożądanych nie występuje bardzo często. Najczęściej występującym działaniem niepożądanim jest suchość błony śluzowej jamy ustnej, która występowała u około 3,2% pacjentów (kategoria „często”), co może prowadzić do występowania próchnicy. Stosowanie preparatu Spiriva Respimat wiąże się również z występowaniem następujących ciężkich działań niepożądanych: jaskra, zaparcia, niedrożność jelit, w tym porażenna niedrożność jelit oraz zatrzymanie moczu

Poniżej przedstawiono specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania preparatu Spiriva Respimat:

- po zastosowaniu bromku tiotropiowego w roztworze do inhalacji, mogą wystąpić natychmiastowe reakcje nadwrażliwości;
- ze względu na działanie przeciwcholinergiczne, podczas stosowania bromku tiotropiowego, należy zachować ostrożność u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączenia, rozrostem gruczołu krokowego lub zwężeniem szyi pęcherza moczowego;
- produkt leczniczy Spiriva Respimat należy stosować ostrożnie u pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami rytmu serca;
- u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $\leq 50$  ml/min), bromek tiotropiowy należy stosować jedynie wtedy, gdy spodziewana korzyść dla pacjenta przewyższa potencjalne ryzyko;

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

Dnia 27.10.2013 przeprowadzono na stronach: FDA (ang. *Food and Drug Administration*), EMA (ang. *European Medicines Agency*) i URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych), wyszukiwanie informacji dotyczących bezpieczeństwa produktu leczniczego Spiriva Respimat. Na stronach URPL oraz EMA nie zidentyfikowano specjalnych oświadczeń związanych z bezpieczeństwem stosowania ocenianej technologii medycznej. Na stronie FDA zidentyfikowano natomiast prezentację PowerPoint przygotowaną przez producenta leku, firmę Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Dotyczyła ona 2 produktów leczniczych: Spiriva (tiotropium w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardych) oraz Spiriva Respimat (tiotropium w postaci roztworu do inhalacji).

Zawarte w prezentacji wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania Spiriva Respimat pochodziły z 5 badań RCT porównujących TIOres<sub>5mg</sub> względem PLC w populacji pacjentów z POChP (w tym 3 badania RCT trwające 1 rok). Nie wykazano występowania istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą otrzymującą TIOres<sub>5µg</sub> a PLC w zakresie wszystkich wymienionych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa (tj.: zgony z jakichkolwiek przyczyn, poważne sercowo-naczyniowe działania niepożądane, śmiertelne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane, udar jako – zdarzenie niepożądane, ciężkie zdarzenie niepożądane oraz śmiertelne zdarzenie niepożądane). Wymienione zdarzenia niepożądane nie są wymienione w aktualnym ChPL dla leku Spiriva Respimat.

#### Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie PSUR dla produktu leczniczego Spiriva Respimat



Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych *La Revue Prescrire* oraz *Prescrire International*.

Podczas weryfikacji w AOTM, odnaleziono publikację „*Tiotropium solution avec dispositif inhalateur Respimat®: pas de progrès démontré*”; *La Revue Prescrire*, maj 2011, tom 31 N°331, str. 347, opublikowaną we francuskojęzycznych *Prescrire*. Autorzy tejże publikacji podkreślają, iż dawka substancji czynnej uwalnianej przy zastosowaniu bromku tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat) jest niższa niż dawka uwalniana przy aplikacji proszku do inhalacji z zastosowaniem inhalatora Handihaler



Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

(Spiriva) jednak rzeczywista dawka terapeutyczna dostarczana do miejsca działania jest taka sama. W związku z powyższym wydaje się, że stosowanie obu postaci farmaceutycznych związane jest z takim samym stosunkiem korzyści do ryzyka i nie wykazano aby niższa ekspozycja na bromek tiotropium wynikająca z zastosowania Spiriva Respimat była związana z rzadszym występowaniem działań niepożądanych. W przeciwieństwie do stosowania Spiriva Respimat, aplikacja bromku tiotropium w postaci proszku do inhalacji, przeprowadzona z zastosowaniem inhalatora Handihaler nie wymaga koordynacji uruchomienia przycisku uwalniającego dawkę substancji czynnej oraz wdechu. Zgodnie z zaleceniami autorów, te praktyczne aspekty powinny być brane pod uwagę przy wyborze sposobu leczenia. Jest to szczególnie ważne w przypadku pacjentów cierpiących na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc. Skuteczność terapii opiera się na leczeniu objawowym i jest oceniana przez autorów jako umiarkowana. Nie wykazano negatywnego wpływu na funkcje płuc, koszt działań niepożądanych (głównie zaburzenie wydzielania śliny) oraz ryzyko sercowo-naczyniowe, w tym zawał mięśnia sercowego, udar mózgu a nawet śmierć.

#### Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie badań wtórnych uwzględniających pierwotne badania kliniczne dla produktu leczniczego Spiriva Respimat względem placebo

W analizie wnioskodawcy uwzględniono 5 badań wtórnych (przeglądy systematyczne, analizy zbiorcze, raporty HTA) dotyczących min. porównania bezpieczeństwa stosowania preparatu Spiriva Respimat z PLC: *Dong 2013, Kerner 2012, Kerner 2014, IQWiG 2012, Singh 2011*. W opracowaniu *Dong 2013* wykazano wyższe ryzyko wystąpienia zgonu ogółem i zgonu sercowo-naczyniowego w grupie otrzymującej TIOres, jednak uwzględnione w ramach tego przeglądu badania pierwotne uwzględniały łączne wyniki dla grupy otrzymującej TIOres w dawce 5 i 10 µg. W opracowaniach *Kerner 2012* i *Kerner 2014* wykazano wyższe ryzyko zgonu w grupie TIOres vs PLC – różnica IS, co jednak nie zostało potwierdzone w opisanym powyżej w AWA badaniu TIOSPIR, porównującego TIOres z aktywnym komparatorem. W opracowaniu *IQWiG 2012* pomiędzy analizowanymi grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie zdarzeń sercowo-naczyniowych (w tym również ciężkich) uwzględniających ryzyko zgonu, ryzyka wystąpienia – co najmniej 1 AEs lub SAEs oraz przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych. Przeprowadzona w ramach przeglądu systematycznego *Singh 2011* metaanaliza wykazała znaczący wzrost ryzyka zgonu w grupie pacjentów z POChP leczonych TIOres w porównaniu do osób otrzymujących placebo. Opracowanie to charakteryzuje się jednak wieloma ograniczeniami: uwzględnione wyniki w dużym stopniu pochodziły z internetowych baz danych a nie opublikowanych badań, włączone badania różniły się pod względem cech demograficznych populacji, czasu leczenia oraz wielkości dawki.

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę wyszukiwania analiz ekonomicznych (data wyszukiwania: 4.08.2014 r.) nie odnaleziono prac oceniających opłacalność stosowania tiotropium w postaci roztworu do inhalacji w populacji zgodnej z populacją wnioskowaną. W wyniku wyszukiwania kontrolnego Agencji przeprowadzonego w dniu 16.10.2014 r. z użyciem strategii wnioskodawcy potwierdzono brak opublikowanych analiz dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego.

### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

#### **Cel analizy według wnioskodawcy**

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania tiotropium w postaci produktu leczniczego Spiriva Respimat (roztwór do inhalacji) względem tiotropium zawartego w produkcie leczniczym Spiriva (proszek do inhalacji w kapsułkach twardych) stosowanych w leczeniu podtrzymującym chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

#### **Technika analityczna**

- ✓ analiza minimalizacji kosztów (ang. *Cost-Minimization Analysis, CMA*)

Analizę skuteczności klinicznej tiotropium w postaci preparatu Spiriva Respimat a tiotropium zawartym w preparacie Spiriva i Spiriva Handihaler oparto głównie o badanie RCT (*Wise 2013*), które miało na celu zbadanie skuteczności obu technologii przy założeniu, że nie istnieją różnice pomiędzy skutecznością porównywanych interwencji (hipoteza badawcza *non-inferiority* w odniesieniu do ryzyka zgonu oraz *superiority* w odniesieniu do ryzyka wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP). Wykazany brak różnic pomiędzy odmiennymi formulacjami tiotropium stanowił podstawę do zastosowania w ramach oceny

Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

opłacalności analizy minimalizacji kosztów. Należy zauważyć, iż wybrana technika analityczna (minimalizacja kosztów) była już stosowana w przypadku podejmowania decyzji refundacyjnych odnośnie preparatu Spiriva Respimat. W 2011 r. PBAC wydał pozytywną rekomendację refundacyjną we wskazaniu zgodnym z ocenianym na podstawie wykonanej analizy minimalizacji kosztów, w której analogicznie porównywano dwa preparaty zawierające tiotropium: Spiriva Respimat i Spiriva.

Zgodnie z oceną Agencji wybór techniki analitycznej należy uznać za właściwy.

### Perspektywa

- ✓ płatnika publicznego (NFZ)
- ✓ wspólna (NFZ + pacjent)

### Horyzont czasowy

- ✓ 2,3 roku (835 dni) równy medianie długości leczenia POChP z badania klinicznego *Wise 2013*<sup>1</sup>

### Dyskontowanie

- ✓ stopa dyskontowa dla kosztów: 5%

### Koszty

- ✓ koszty zidentyfikowane jako różniące tj.: koszt tiotropium zawartego w preparatach Spiriva Respimat oraz Spiriva

### Model

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono w arkuszu programu MS Excel 2010. Kluczowe założenia modelu wnioskodawcy obejmują:

- ✓ odstąpienie od szacowania efektów zdrowotnych przyjmując na podstawie wyników analizy klinicznej, że porównywane technologie mają zbliżoną skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo;
- ✓ z uwagi na porównywalny profil bezpieczeństwa analizowanych leków pominięto w analizie koszty związane z leczeniem działań niepożądanych.

W ramach AE przeprowadzono także jednoczynnikową analizę wrażliwości w celu oceny wpływu wybranych parametrów na uzyskiwane wyniki. W analizie wrażliwości testowano wpływ zmiany *compliance*, długości horyzontu analizy oraz braku dyskontowania kosztów (zgodnie z wymogami Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań).

W poniższej tabeli przedstawiono kluczowe parametry wykorzystane w modelu wnioskodawcy.

Tabela 21. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość				Źródło	
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości				
		min	max			
<b>Compliance</b>	100 %	80%	nd		Dane z publikacji <i>Wise 2013</i>	
<b>Horyzont czasowy (lata)</b>	2,3	1	16,6		Wartość podstawowa przyjęta z badania <i>Wise 2013</i> ; Wartość min- przyjęta konserwatywnie jako minimalny okres terapii; Wartość max -średnia ważona przeżycia w populacji ogólnej ważona odsetkiem mężczyzn oraz kobiet włączonych do badania klinicznego <i>Wise 2013</i>	
<b>Koszty leków</b>						
Produkt leczniczy	Cena detaliczna za opakowanie [zł]^	NFZ [zł]*		Pacjent [zł]*		Źródło
		30%	R	30%	R	

<sup>1</sup> zakres długości czasu obserwacji wynosił w zależności od pacjenta od 2 do 3,5 roku

Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Spiriva Respimat 1 inhalator Respimat + 30 dawek leczniczych**						Dane wnioskodawcy – ceny detaliczne oraz poziomy odpłatności wyznaczone zgodnie z zapisami Ustawy o refundacji z dnia 12 maja 2011 r. (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)
Spiriva 30 kaps. (blist.)	140,62	98,43	137,42	42,19	3,20	
Spiriva 30 kaps. (blist.) + Handihaler	146,24	98,43	137,42	47,81	8,82	

\* poziom odpłatności ustalony na podstawie aktualnego limitu finansowania (limit - cena detaliczna Spiriva 30 kaps. blist.);  
 ; ^ 1 opakowanie opisanych produktów leczniczych wystarcza na przeprowadzenie miesięcznej kuracji.

### Ograniczenia według wnioskodawcy

Wnioskodawca nie przedstawił ograniczeń wpływających na jakość wyników oraz wnioskowanie z analizy odnośnie opłacalności stosowania produktu leczniczego Spiriva Respimat.

### Ograniczenia wg AOTM

✓ według wnioskodawcy za wiarygodnością analizy ekonomicznej przemawia fakt, iż, „obliczenia przeprowadzono z wykorzystaniem małej liczby danych wejściowych (koszty leków, compliance, stopa dyskontowa, horyzont czasowy) co pozwoliło przeprowadzić wiarygodną analizę minimalizacji kosztów”. Powyższe stwierdzenie jest zasadne jedynie w odniesieniu do założeń wykonanej analizy. Ze względu na fakt, iż nie odnaleziono badań porównujących ocenianą technologię z interwencją zawierającą inną substancję czynną stosowaną w ocenianym wskazaniu oraz analiz ekonomicznych odnoszących się do ocenianego problemu decyzyjnego (brak możliwości przeprowadzenia analizy konwergencji) trudno jest jednoznacznie stwierdzić, że wybrane podejście analityczne stanowi najlepszą opcję oceny opłacalności ocenianej interwencji.

## 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 22. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak uwag
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Brak uwag
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	W AKL nie wykazano przewagi klinicznej między stosowaniem Spiriva Respimat a produktem leczniczym Spiriva
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Brak uwag
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Brak uwag
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak uwag
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/?	W AKL wnioskodawcy nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zaostrzenia POChP (w tym do pierwszorzędnego PK dotyczącego ryzyka wystąpienia pierwszego zaostrzenia) oraz w odniesieniu do ryzyka zgonu (drugiego z pierwszorzędowych PK). Należy jednakże zauważyć, iż niewykazanie IS różnic nie

Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

		jest jednoznaczne z niewykazaniem różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami.
<b>Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?</b>	<b>ND</b>	Analizę przeprowadzono w 2,3-letnim horyzoncie czasowym, co uzasadniono długością przeciętnego czasu leczenia tiotropium w RCT włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa wnioskodawcy. Biorąc pod uwagę założenia analizy a głównie fakt, że jest to analiza minimalizacji kosztów, długość przyjętego horyzontu czasowego wydaje się być wystarczająca do wykazania różnic pomiędzy porównywanymi terapiami.
<b>Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?</b>	<b>TAK</b>	Ponieważ przyjętą techniką analityczną była analiza minimalizacji kosztów, nie szacowano efektów zdrowotnych w horyzoncie analizy, który został przyjęty na podstawie długości mediany terapii badania <i>Wise 2013</i> , którego wyniki uwzględniono w AKL jako dowód braku różnic w skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwie między tiotropium w postaci proszku do inhalacji (Spiriva) a tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat)
<b>Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?</b>	<b>TAK</b>	Nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, uzasadniając to podejście brakiem różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych poszczególnymi lekami. Powyższe podejście zostało przyjęte w oparciu o bardzo niską częstotliwość występowania AEs, dla których stwierdzano różnicę w ryzyku występowania pomiędzy porównywanymi produktami (u <0,4% pacjentów), co powodowało, że nie wpływały one istotnie na koszty inkrementalne.
<b>Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?</b>	<b>ND</b>	Ponieważ przyjętą techniką analityczną była analiza minimalizacji kosztów, nie szacowano efektów zdrowotnych.
<b>Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?</b>	<b>ND</b>	Ponieważ przyjętą techniką analityczną była analiza minimalizacji kosztów, nie szacowano efektów zdrowotnych.
<b>Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*</b>	<b>NIE</b>	Brak uwag

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Autorzy przedłożonej AE przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu, oraz podjęli próbę przeprowadzanie walidacji zewnętrznej. Poniżej zacytowano fragment analizy wnioskodawcy opisujący powyższy proces walidacji modelu:

*„W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu.*

*Ponadto, w ramach walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem ocenianej technologii w analizowanej populacji. W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (...).*

*Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatorów w porównaniu z ocenianą interwencją.”*

W Agencji przeprowadzono walidację kontrolną polegającą na sprawdzeniu zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych, sprawdzeniu zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze MS Excel z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy; sprawdzeniu czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem finansowania; sprawdzeniu czy wartości wejściowe są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Nie stwierdzono błędów wskazujących na nielogiczną konstrukcję formuł MS Excel użytych w obliczeniach, testowanie wartości zerowych dla ceny zbytu netto zwracało spójne wartości. Nie stwierdzono również błędów w założeniach dotyczących sposobu i poziomu finansowania świadczeń.

#### 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). Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

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

Wyniki analizy podstawowej przedłożonej analizy ekonomicznej zostały przedstawione w dwóch wariantach:

- ✓ wariantcie, w którym komparator (w obu opakowaniach: Spiriva 30 kaps. (blis.) oraz Spiriva + Handihaler) jest finansowany z 30% poziomem odpłatności;
- ✓ wariantcie, w którym komparator (w obu opakowaniach: Spiriva 30 kaps. (blis.) oraz Spiriva + Handihaler) jest finansowany z ryczałtowym poziomem odpłatności.

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazują, iż z perspektywy płatnika publicznego koszty stosowania produktu leczniczego Spiriva Respimat

. Natomiast w przypadku porównania kosztów ocenianej technologii z interwencjami opcjonalnymi,

Spiriva (formulacje: 30 kaps. (blis.) oraz 30 kaps. blis. + Handihaler).

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazują, iż z perspektywy wspólnej przy

. Natomiast w przypadku porównania kosztów ocenianej technologii z interwencjami opcjonalnymi umieszczonymi

Szczegółowe zestawienie wyników przedłożonej analizy dla porównania Spiriva Respimat vs Spiriva 30 kaps. (blis.) oraz Spiriva + Handihaler przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Zestawienie kosztów dla porównania Spiriva Respimat vs Spiriva 30 kaps. (blis.) oraz Spiriva + Handihaler w 2 wariantach zależnych od poziomu odpłatności komparatora (30% oraz ryczałt) poziomu oraz oszacowanie ceny progowej

Poziom odpłatności komparatora	30%			Ryczałt		
	Koszt całkowity [zł]	Różnica kosztów [zł]	Progowa CZN	Koszt całkowity [zł]	Różnica kosztów [zł]	Progowa CZN
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ)</b>						
<b>Spiriva Respimat</b>						
Spiriva 30 kaps. (blis.)	2 650,58			3 700,52		
Spiriva (blis.+Handihaler)	2 650,58			3 700,52		
<b>Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</b>						
<b>Spiriva Respimat</b>						
Spiriva 30 kaps. (blis.)	3 786,70			3 786,70		
Spiriva (blis.+Handihaler)	3 938,03			3 938,03		

Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP)

Ponieważ w ramach analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanego produktu leczniczego – Spiriva Respimat nad technologiami medycznymi refundowanymi w ocenianym wskazaniu, zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. Powyższe zostało wskazane w piśmie dot. niespełnienia wymagań określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych, przekazanym do wnioskodawcy przez MZ pismem z dnia 23.09.2014 r. (znak: MZ-PLR-4610-158(1)/KB/14). W odpowiedzi wnioskodawca wskazał, iż ze względu na fakt, iż w badaniu TIOSPIR w odniesieniu do dwóch punktów końcowych: ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego oraz bólu gardła prowadzącego do przerwania leczenia, wykazano mniejsze prawdopodobieństwo ich wystąpienia w grupie TIOres<sub>5µg</sub> vs TIO<sub>18µg</sub>, a stwierdzona różnica pomiędzy grupami była znamienna statystycznie, a więc w badaniu tym wykazano wyższość technologii wnioskowanej nad technologią opcjonalną, co jest warunkiem *sine qua non* do zwolnienia z obowiązku wykonania oszacowań wskazanych w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, oraz w § 5. ust. 6 pkt 1-3 ww. Rozporządzenia. Ponadto wnioskodawca wskazał, iż przedmiotowa wyższość nie została zdefiniowana ww. aktach prawnych, a więc przyjął on definicję pochodzącą ze słownika PWN. Na skutek analizy powyższych argumentów analitycy AOTM przychylają się do przedstawionego stanowiska.

#### 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Zgodnie z wymogami zawartymi w § 5 ust. 4 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, w analizie wnioskodawcy przedstawiono oszacowania ceny zbytu netto, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej (produkt leczniczy Spiriva Respimat) a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (bromek tiotropium w postaci proszku do inhalacji), jest równa zero. Zgodnie z zapisami ww. Rozporządzenia wspomniane oszacowania przedstawiono zamiast oszacowań wskazanych w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia tj. zamiast oszacowania ceny zbytu netto w odniesieniu do proggu efektywności kosztowej,

Zgodnie z wartościami zamieszczonymi w tabeli 24 CZN produktu leczniczego Spiriva Respimat, przy której różnica pomiędzy kosztami stosowania porównywanych interwencji jest równa zero,

W przypadku odpłatności ryczałtowej za technologie opcjonalne w perspektywie NFZ

Z perspektywy wspólnej CZN produktu leczniczego Spiriva Respimat

#### 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy testowano wpływ zmiany wartości parametrów dla *compliance*, stopy dyskontowej oraz czasu trwania terapii na wyniki otrzymane w ramach analizy podstawowej. Szczegółowe wartości analizowanych parametrów podano w poniższej tabeli.

##### ✓ Pespektywa NFZ

Przy poziomie odpłatności 30% dla komparatora, . Natomiast w przypadku przyjęcia odpłatności ryczałtowej,

##### ✓ Perspektyw wspólna

Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP)

Koszty stosowania produktu leczniczego Spiriva Respimat

CZN szacowana przy zmianie każdego z testowanych parametrów pozostaje taka sama jak w przypadku analizy podstawowej.

Tabela 24. Wyniki analiz wrażliwości dla porównania Spiriva Respimat względem technologii opcjonalnych

Produkt leczniczy		Parametr	Koszty inkrementalne			
			Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)	
			Poziom odpłatności 30% [zł]	Poziom odpłatności ryczałt [zł]	Poziom odpłatności 30% [zł]	Poziom odpłatności ryczałt [zł]
Spiriva Respimat vs	Spiriva 30 kaps. (blist.)	compliance: 80%				
	Spiriva 30 kaps. (blist. + Handihaler)					
Spiriva Respimat vs	Spiriva 30 kaps. (blist.)	stopa dyskontowa: 0% dla kosztów				
	Spiriva 30 kaps. (blist. + Handihaler)					
Spiriva Respimat vs	Spiriva 30 kaps. (blist.)	horyzont czasowy: 1 rok				
	Spiriva 30 kaps. (blist. + Handihaler)					
Spiriva Respimat vs	Spiriva 30 kaps. (blist.)	horyzont czasowy: 16,6 lat				
	Spiriva 30 kaps. (blist. + Handihaler)					

#### 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### Cel analizy według wnioskodawcy

Zgodnie z treścią analizy wpływu na budżet przedłożonej przez wnioskodawcę, dotyczącej produktu leczniczego Spiriva Respimat (tiotropium) stosowanego jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u pacjentów z POChP, celem tejże analizy było „przeprowadzenie oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz świadczeniobiorcy (pacjenta) w przypadku refundacji produktu leczniczego Spiriva Respimat (tiotropium w postaci roztworu do inhalacji) w leczeniu chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POCHP)”. W ramach przeprowadzonej analizy wpływu na budżet „poddano również ocenie wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz przeanalizowano aspekty społeczne i etyczne wprowadzenia finansowania produktu leczniczego Spiriva Respimat (tiotropium) u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POCHP)”.

### Populacja i wielkość sprzedaży

Liczebność populacji wg zarejestrowanych wskazań (a tym samym liczebność populacji, której dotyczy wniosek) została oszacowana na podstawie odnalezionych w dostępnej literaturze wskaźników epidemiologicznych chorobowości dla populacji pacjentów powyżej 40 r.ż. (grupa wiekowa wybrana ze względu na ograniczenia dostępnych danych i w oparciu o zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, w których zwraca się szczególną uwagę na rozpoznanie POChP u osób, które ukończyły 40 rok życia) oraz danych demograficznych GUS na temat liczby osób w Polsce w tymże przedziale wiekowym. Oszacowania przeprowadzono w wariacie minimalnym, najbardziej prawdopodobnym oraz maksymalnym.

*Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

Liczebność populacji obecnie stosującej Spiriva Respimat we wnioskowanym wskazaniu oszacowano w oparciu o dane refundacyjne NFZ<sup>2</sup> oraz informacje uzyskane od podmiotu odpowiedzialnego (sprzedaż Spiriva Respimat bez refundacji).

Rzeczywista liczebność populacji, określonej we wniosku refundacyjnym, wykorzystana do dalszych obliczeń w BIA, została oszacowana w oparciu o dane NFZ, które zgodnie z argumentacją wnioskodawcy, umożliwiły przeprowadzenie możliwie najbardziej wiarygodnych obliczeń. Na podstawie liczby zrefundowanych opakowań produktów leczniczych oszacowano liczbę pacjentów, stosujących poszczególne interwencje, a tym samym w ocenie wnioskodawcy przeprowadzono niejako oszacowania epidemiologiczne, które nie zostały oparte o dane pochodzące z badań. Zgodnie z założeniami wnioskodawcy, o przejmowaniu udziałów w rynku jedynie od aktualnie refundowanej formułacji produktu leczniczego Spiriva, rzeczywistą liczbą pacjentów, których dotyczy wniosek o objęcie refundacją, jest liczba pacjentów stosująca aktualnie refundowany produkt leczniczy Spiriva (w postaci proszku do inhalacji).

Oszacowanie udziału w rynku w scenariuszu nowym, w prognozie na lata 2015-2017, wykonano na podstawie prognozy dotyczącej liczby zrefundowanych opakowań Spiriva Respimat udostępnionej przez podmiot odpowiedzialny oraz na podstawie danych udostępnianych przez NFZ. Prognozę przeprowadzono z różniczeniem odbierania przez Spiriva Respimat udziału w rynku zarówno lekom refundowanym przy poziomie odpłatności 30%, oraz tym refundowanym na poziomie odpłatności ryczałt (Spiriva proszek do inhalacji oraz Spiriva proszek do inhalacji wraz z inhalatorem Handihaler w zależności od wskazania). Oszacowanie przeprowadzono przy założeniu, że produkt leczniczy [redacted] będzie realną alternatywą przede wszystkim dla produktu leczniczego Spiriva refundowanego [redacted] na poziomie odpłatności 30% (wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji – lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u pacjentów z POChP). W oparciu o prognozę dostarczoną przez podmiot odpowiedzialny założono, że po wprowadzeniu refundacji produkt leczniczy Spiriva Respimat przejmie również 0,5% udziału w rynku produktu leczniczego Spiriva refundowanego na poziomie odpłatności ryczałt (wskazanie: ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV<sub>1</sub><50% oraz ujemną próbą rozkurczową)<sup>3</sup>. Oszacowaną w ten sposób prognozowaną liczbę zrefundowanych opakowań w scenariuszu nowym na lata 2015-2017 przeliczono na liczbę pacjentów (wyrażoną jako pacjento-lata terapii). Liczebność populacji oszacowano jako iloraz liczby zrefundowanych opakowań oraz iloczynu *compliance* oraz wartości 365/30 (liczba opakowań jednostkowych przypadających na jeden rok kalendarzowy leczenia).

#### Komentarz AOTM:

Mając na uwadze argumentację wnioskodawcy przedstawioną w przedłożonej analizie wpływu na budżet oraz dodatkowe wyjaśnienia przekazane w odpowiedzi na pismo MZ z dnia 23 września 2014 roku o sygnaturze MZ-PLR-4610-158(1)/KB/14 w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych<sup>4</sup>, uznano iż źródła danych uwzględnione przez wnioskodawcę, w tym dane refundacyjne NFZ, są wybrane zasadnie i w analizowanym problemie umożliwiają najbardziej wiarygodne oszacowanie liczebności populacji.

Niepewność oszacowań odsetka w jakim Spiriva Respimat będzie przejmować udziały w rynku po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, które zostały udostępnione przez podmiot odpowiedzialny, budzą zastrzeżenia analityków AOTM. Mając jednak na uwadze cytowane poniżej wyjaśnienia przedłożone przez wnioskodawcę uznano słuszność przedstawionych założeń:

*„Pomimo niepewności związanej z przedstawioną prognozą, należy zwrócić uwagę, że rozważane w analizie wpływu na budżet wprowadzenie refundacji wnioskowanego produktu leczniczego Spiriva Respimat,*

<sup>2</sup> Aktualnie produkt leczniczy Spiriva Respimat posiadający kategorię dostępności Rp może być finansowany ze środków publicznych w ograniczonej grupie pacjentów na podstawie art. 46 Ustawy o świadczeniach.

<sup>3</sup> Liczbę opakowań produktu leczniczego Spiriva przy poziomie odpłatności 30% jaką przejmie produkt leczniczy Spiriva Respimat po wprowadzeniu refundacji obliczono na podstawie całkowitej prognozowanej liczby zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Spiriva Respimat, którą pomniejszono o prognozowaną liczbę opakowań Spiriva Respimat refundowanych na podstawie art. 46 Ustawy o świadczeniach, liczbę nier refundowanych opakowań Spiriva Respimat w scenariuszu istniejącym, które będą refundowane w scenariuszu nowym oraz liczbę opakowań Spiriva przy poziomie odpłatności ryczałtowym, jaką przejmie Spiriva Respimat po wprowadzeniu refundacji.

<sup>4</sup> Wymagania określone w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388).



Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

skutkować będzie obniżeniem wydatków z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na leki zawierające tiotropium. W związku z powyższym im większa byłaby liczba zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Spiriva Respimat, tym większe byłoby obniżenie wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia”.

### Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy pacjenta.

### Horyzont czasowy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym (lata 2015-2017), w którym to okresie prognozowane jest ustalenie równowagi na rynku produktów leczniczych zawierających tiotropium.

### Komentarz AOTM:

Przyjęty przez wnioskodawcę horyzont czasowy jest zgodny z Rozporządzeniem 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dodatkowo przyjęte przez wnioskodawcę założenie jest zgodne z Wytycznymi AOTM.

### Proponowana cena i grupa limitowa

Wnioskowane warunki refundacji Spiriva Respimat obejmują:

### Kluczowe założenia

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy analizowano dwa scenariusze – istniejący oraz nowy. W ramach scenariusza istniejącego założono sytuację, w której produkt leczniczy Spiriva Respimat nie zostanie uwzględniony na Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, stanowiącym załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (zwanym dalej Wykazem leków refundowanych). Dodatkowo założono, że aktualna sytuacja

<sup>5</sup> Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych stanowiący załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.71).

Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP)

W scenariuszu nowym założono, że wnioskowana interwencja, Spiriva Respimat, zostanie zamieszczona na Wykazie leków refundowanych zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją. Wnioskodawca oczekuje, że objęcie refundacją produktu leczniczego Spiriva Respimat, będącego realną alternatywą

#### **Komentarz analityka AOTM:**

W przeciwieństwie do sytuacji na dzień złożenia wniosku refundacyjnego, zgodnie z aktualnie obowiązującym Wykazem leków refundowanych (załącznik do Obwieszczenia MZ z dnia 22 października 2014 roku), w grupie limitowej

<sup>6</sup> Na podstawie Wykazu leków refundowanych obowiązującego od 1 listopada 2014 roku i przy poziomie odpłatności 30% limitu finansowania oraz limicie finansowania ustalonym na cenie detalicznej Spiriva 18 µg proszek do inhalacji w kapsułkach twardych: wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (pacjenta) za produkt leczniczy Spiriva proszek do inhalacji w kapsułkach + inhalator Handihaler wynosi 47,18 PLN, w przypadku Spiriva – opakowanie bez inhalatora: jest równa 42,19 PLN, natomiast za produkt leczniczy Seebri Breezhaler proszek do inhalacji w kapsułkach + inhalator wynosi 40,92 PLN (w przypadku obu produktów leczniczych jedno opakowanie wystarcza na miesiąc terapii).

<sup>7</sup> Na podstawie informacji zamieszczonych na stronie internetowej MZ – podstawy limitu (apтека), dostępne na: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-pazdziernika-2014-r> (data dostępu: 24.10.2014 r.).

<sup>8</sup> Komunikatem DGL opublikowanymi przez NFZ: *Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń - lipiec 2014)* (<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6350> – data dostępu: 03.11.2014 r.)

Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP)

## Koszty

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy uwzględniono jedynie kwoty refundacji oraz wysokość dopłaty świadczeniobiorcy za produkt leczniczy Spiriva oraz Spiriva Respimat. Koszty wyznaczono zgodnie z mechanizmami opisanymi w Ustawie o refundacji. Zgodnie z obliczeniami przeprowadzonymi przez wnioskodawcę, „

W oszacowaniach wnioskodawcy, zarówno w scenariuszu istniejącym jak i w scenariuszu nowym, uwzględniono następujące kategorie: koszty ponoszone przy poziomie odpłatności 30% oraz ryczałt w odniesieniu do produktów leczniczych Spiriva (z lub bez inhalatora) koszty związane z realizacją zapisów art. 46 Ustawy o świadczeniach oraz koszty ponoszone w sytuacji braku refundacji Spiriva Respimat.

Kwoty refundacji oraz wielkość dopłaty pacjenta za jednostkowe opakowanie Spiriva oraz Spiriva Respimat w scenariuszu istniejącym (dot. Spiriva) oraz nowym (dot. Spiriva i Spiriva Respimat) przedstawiono w tabeli poniżej. Ceny Spiriva są zgodne z aktualnym Wykazem leków refundowanych obowiązującym od 1 listopada 2014 roku.

Tabela 25. Opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Spiriva i Spiriva Respimat: cena detaliczna, limit finansowania, poziom odpłatności, kwota refundacji oraz wielkość dopłaty świadczeniobiorcy; scenariusz istniejący (dot. Spiriva) oraz scenariusz nowy (dot. Spiriva i Spiriva Respimat)

Produkt leczniczy, opakowanie jednostkowe	Cena zbytu netto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit [PLN]	Poziom odpłatności do wysokości limitu	Kwota refundacji [PLN]	Wielkość dopłaty pacjenta [PLN]
<b>Komparator</b>						
Spiriva 30 kaps.	110,96	140,62	140,62	30%	98,43	42,19
Spiriva 30 kaps.	110,96	140,62	140,62	ryczałt	137,42	3,20
Spiriva 30 kaps. (z inhalatorem)	115,92	146,24	140,62	30%	98,43	47,81
Spiriva 30 kaps. (z inhalatorem)	115,92	146,24	140,62	ryczałt	137,42	8,82
<b>Interwencja wnioskowana</b>						
<b>Spiriva Respimat (z inhalatorem)</b>						

Dodatkowo w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy uwzględniono współczynnik *compliance* na poziomie 100%, który został oszacowany jako średnia arytmetyczna z zakresu 80-120% dla zaaplikowanych dawek w badaniu *Wise 2013*.

## Ograniczenia według wnioskodawcy


Nie przedstawiono.

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

Tabela 26. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /Nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak komentarza
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Brak komentarza
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena)	TAK/?	Zgodnie ze stanem faktycznym

Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /Nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?		 Szczegółowe omówienie przedstawiono w rozdziale 5.1. <i>Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy – Kluczowe zagadnienia.</i>
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Zamiany w analizowanym rynku leków oszacowano na podstawie prognozy sprzedaży Spiriva Respimat dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny. Ze względu na ograniczoną wiarygodność, wybór takiego źródła danych budzi zastrzeżenia analityków Agencji. Mając jednak na uwadze wyjaśnienia przedstawione przez Wnioskodawcę uznano ostatecznie, że przyjęte założenia mogą stanowić podstawę obliczeń w dostarczonej analizie (szczegóły opisano w rozdziale 5.1. <i>Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy – Populacja i wielkość sprzedaży.</i> )
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak komentarza
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nie dotyczy	Brak danych NFZ. Produkt leczniczy będący przedmiotem wniosku nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Brak komentarza
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Brak komentarza
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Brak komentarza
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	Brak komentarza
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Brak komentarza
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Brak komentarza

## 5.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

### 5.2.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki analizy wnioskodawcy uwzględniające liczebność populacji docelowej oraz dane odnoszące się do chorobowości i zapadalności na POChP oraz liczby/odsetka chorych, stosujących Spiriva Respimat, przekazanych do AOTM przez ankietowanych ekspertów klinicznych.

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej, wariant prawdopodobny

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek	1 816 074*
Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku</b>	Rok 1: 69 316 Rok 2: 74 616 Rok 3: 80 363

Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP)

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)**	■■■■■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)***	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ 1

\* Oszacowane na podstawie danych nt. chorobowości zaczerpniętych z dostępnej literatury oraz danych demograficznych GUS (dotyczy populacji pacjentów w wieku 40 lat i powyżej).

\*\* Suma: liczby pacjentów – art. 46 Ustawy o świadczeniach oraz liczby pacjentów – brak refundacji. Oszacowana liczba pacjentów odpowiada rocznej liczbie pacjentów-let (iloraz liczby refundowanych opakowań oraz iloczynu *compliance* i wartości 365/30), określonej na podstawie liczby zrefundowanych/sprzedanych opakowań.

\*\*\* Na podstawie liczby zrefundowanych/sprzedanych opakowań. Wrażone jako pacjento-lata terapii. Podano liczbę pacjentów stosujących wnioskowany produkt leczniczy ■■■■■■ dodatkowo w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy wnioskowany lek będzie stosować również po 7 pacjentów w ramach art. 46 Ustawy o świadczeniach.

Wykorzystane przez wnioskodawcę epidemiologiczne dane literaturowe są spójne z danymi przedstawionymi przez ankietowanych ekspertów klinicznych. Uwzględniony przez wnioskodawcę współczynnik chorobowości na poziomie ok. 10% w populacji po 40 r.ż. oraz oszacowana na jego podstawie liczebność populacji wg zarejestrowanych wskazań (ok. 1,8 mln chorych) są zbliżone do oszacowań przedstawionych przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie chorób płuc.

Szczegółowe dane nadesłane przez ekspertów klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28. POChP – zapadalność i chorobowość oraz liczba/odsetek osób stosujących Spiriva Respimat w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Halina Batura-Gabryel Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc	Prof. dr hab. n. med. Lucyna Mastalerz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc
Zapadalność	„Ocena się, że choroba występuje u 8-10% mieszkańców Europy, którzy ukończyli 30 lat [1]. W Polsce liczbę chorych na POChP szacuje się na około 2 miliony, przy czym 80% to pacjenci z łagodnym i umiarkowanym POChP. Pozostali to chorzy z ciężkim i bardzo ciężkim POChP, którzy często korzystają z opieki medycznej [2]. Stwierdzono, że odsetek chorych na POChP w populacji warszawskiej > 40 roku życia wynosi ok. 10% [3]. [1] DM Mannino i in. <i>Respir Care</i> 2003, 48: 1185-1191. [2] J Zieliński: <i>Wydanie IV, Górnicki Wydawnictwo Medyczne Wrocław</i> 2007 str. 6 [3] R Pływaczewski i in. <i>Pneumonol Alergol Pol</i> 2003, 71: 329-335. Wydaje się, że szacunkowa grupa chorych, u których oceniana technologia mogłoby być najbardziej potrzebna około 10-20% chorych z POChP z postacią ciężką lub bardzo ciężką.”	„Brak danych w Polsce.”
Chorobowość	„Szacunkowo ok. 2 mln osób w Polsce [2]. Należy zwrócić uwagę na fakt, że wiele osób chorych na POChP jest nierozpoznanych i niezdiagnozowanych.”	„Brak danych w Polsce.”
Liczba/odsetek osób stosujących Spiriva Respimat	„Lek dotychczas mało stosowany ze względu na brak refundacji, znany chorym, którzy uczestniczyli w badaniach klinicznych.”	„Ok. 15-20%. Taki odsetek leku przepisywany jest np. w Anglii u chorych na POChP. Brak danych w Polsce.”

POCHP – przewlekła obturacyjna choroba płuc

W przedstawionych poniżej tabelach zestawiono wyniki oszacowań analizy wpływu na system ochrony zdrowia wnioskodawcy dla scenariusza istniejącego oraz nowego w wariancie podstawowym oraz koszty inkrementalne dla wariantu podstawowego i wariantów skrajnych (minimalny i maksymalny)<sup>9</sup>. Oszacowania

<sup>9</sup> Niewielkie rozbieżności wyników pomiędzy danymi przedstawionymi w analizie przedłożonej przez wnioskodawcę oraz w analizie weryfikacyjnej Agencji wynikają z przeprowadzenia zaokrąglenia wyników po zsumowaniu wszystkich kosztów.

Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

kosztów w poszczególnych scenariuszach oparto na danych udostępnianych przez NFZ oraz prognozach dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny dla produktu leczniczego Spiriva Respimat.

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący, perspektywa NFZ oraz perspektywa pacjenta, wariant podstawowy

Kategoria kosztów	Rok 2015 [mln PLN]		Rok 2016 [mln PLN]		Rok 2017 [mln PLN]	
	NFZ	pacjent	NFZ	pacjent	NFZ	pacjent
<b>poziom odpłatności 30%</b>						
Spiriva 30 kaps.	21,19	9,08	23,00	9,86	24,95	10,70
Spiriva 30 kaps. (+ inhalator)	3,20	1,55	3,22	1,56	3,24	1,57
Spiriva Respimat	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Łącznie	24,39	10,63	26,22	11,42	28,19	12,27
<b>poziom odpłatności ryczałt</b>						
Spiriva 30 kaps.	73,52	1,71	79,78	1,86	86,57	2,02
Spiriva 30 kaps. (+ inhalator)	8,29	0,53	8,35	0,54	8,40	0,54
Spiriva Respimat	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Łącznie	81,81	2,24	88,12	2,40	94,97	2,56
<b>art. 46 Ustawy o świadczeniach</b>						
Spiriva Respimat	0,02	0,00	0,02	0,00	0,02	0,00
<b>Brak refundacji</b>						
Spiriva Respimat						
<b>KOSZTY CAŁKOWITE</b>						

Zgodnie z Analizą wpływu na system ochrony zdrowia przedłożoną przez wnioskodawcę w przyjętym horyzoncie czasowym wydatki związane z refundacją bromku tiotropium (produkt leczniczy Spiriva oraz Spiriva Respimat w związku z zapisami art. 46 Ustawy o świadczeniach) w leczeniu POChP w scenariuszu istniejącym, w wariantcie podstawowym wyniosą łącznie:

w perspektywie NFZ:

w perspektywie pacjenta:

Wydatki na produkt leczniczy Spiriva Respimat wyniosą w każdym roku analizowanego horyzontu czasowego.

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy, perspektywa NFZ oraz perspektywa pacjenta, wariant podstawowy

Kategoria kosztów	Rok 2015 [mln PLN]		Rok 2016 [mln PLN]		Rok 2017 [mln PLN]	
	NFZ	pacjent	NFZ	pacjent	NFZ	pacjent
<b>poziom odpłatności 30%</b>						
Spiriva 30 kaps.	18,14	7,78	19,41	8,32	20,57	8,82
Spiriva 30 kaps. (+ inhalator)	2,74	1,33	2,72	1,32	2,67	1,30
Spiriva Respimat						
Łącznie						
<b>poziom odpłatności ryczałt</b>						
Spiriva 30 kaps.	73,16	1,70	79,38	1,85	86,13	2,01
Spiriva 30 kaps. (+ inhalator)	8,25	0,53	8,30	0,53	8,36	0,54
Spiriva Respimat						
Łącznie						
<b>art. 46 Ustawy o świadczeniach</b>						
Spiriva Respimat	0,01	0,00	0,01	0,00	0,01	0,00

Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Kategoria kosztów	Rok 2015 [mln PLN]		Rok 2016 [mln PLN]		Rok 2017 [mln PLN]	
	NFZ	pacjent	NFZ	pacjent	NFZ	pacjent
<b>Brak refundacji</b>						
Spiriva Respimat						
<b>KOSZTY CAŁKOWITE</b>						

Zgodnie z Analizą wpływu na system ochrony zdrowia przedłożoną przez wnioskodawcę w przyjętym horyzoncie czasowym wydatki związane z refundacją bromku tiotropium (produkt leczniczy Spiriva oraz zapisami art. 46 Ustawy o świadczeniach) w leczeniu POChP w scenariuszu nowym, w wariantcie podstawowym wyniosą łącznie:

w perspektywie NFZ:

w perspektywie pacjenta:

Wydatki na produkt leczniczy Spiriva Respimat w perspektywie NFZ wyniosą: natomiast w perspektywie pacjenta będą równe w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy odpowiednio:

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – perspektywa NFZ oraz perspektywa pacjenta, wariant podstawowy

Kategoria kosztów	Rok 2015 [tys. PLN]		Rok 2016 [tys. PLN]		Rok 2017 [tys. PLN]	
	NFZ	pacjent	NFZ	pacjent	NFZ	pacjent
<b>, poziom odpłatności 30%</b>						
Spiriva 30 kaps.	- 3 055,41	-1 309,64	- 3591,38	- 1 539,37	- 4 385,73	- 1 879,86
Spiriva 30 kaps. (+ inhalator)	- 460,83	- 223,84	- 502,68	- 244,16	- 569,68	- 276,71
Spiriva Respimat						
łącznie						
<b>, poziom odpłatności ryczałt</b>						
Spiriva 30 kaps.	- 367, 62	- 8,56	- 398,89	- 9 ,29	- 432,83	-10,08
Spiriva 30 kaps. (+ inhalator)	- 41,44	- 2,66	- 41,73	- 2,68	- 42,02	- 2,70
Spiriva Respimat						
łącznie						
<b>art. 46 Ustawy o świadczeniach</b>						
Spiriva Respimat	- 3,71	0,00	- 3,71	0,00	- 3,71	0,00
<b>Brak refundacji</b>						
Spiriva Respimat						
<b>KOSZTY CAŁKOWITE</b>						

Zgodnie z Analizą wpływu na system ochrony zdrowia, przedłożoną przez wnioskodawcę, w przyjętym horyzoncie czasowym koszty inkrementalne związane z refundacją produktu leczniczego Spiriva Respimat we wnioskowanym wskazaniu w wariantcie podstawowym:

– w perspektywie NFZ

– w perspektywie pacjenta

Łączne wydatki inkrementalne związane z refundacją produktu leczniczego Spiriva Respimat zarówno z perspektywy NFZ jak i perspektywy pacjenta w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy o odpowiednio:

Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Koszty inkrementalne w scenariuszach skrajnych (minimalnym i maksymalnym) oszacowano dla alternatywnych liczebności populacji.

Zgodnie z Analizą wpływu na system ochrony zdrowia przedłożoną przez wnioskodawcę w przyjętym horyzoncie czasowym koszty inkrementalne związane z refundacją bromku tiotropium (produkty lecznicze Spiriva i Spiriva Respimat) w leczeniu POChP w wariantcie minimalnym:

– w perspektywie NFZ

– w perspektywie pacjenta

Łączne wydatki inkrementalne związane z refundacją produktu leczniczego Spiriva Respimat z perspektywy NFZ oraz z perspektywy pacjenta

Koszty inkrementalne w wariantcie maksymalnym:

– w perspektywie NFZ

w perspektywie pacjenta

Łączne wydatki inkrementalne związane z refundacją produktu leczniczego Spiriva Respimat z perspektywy NFZ oraz z perspektywy pacjenta o

### 5.2.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzano obliczeń własnych.

## 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentu podziału ryzyka.

## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca w analizie BIA wykazał brak wzrostu poziomu wydatków z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w przypadku pojęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Spiriva Respimat, w związku z czym nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego niesystematycznego wyszukiwania aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących leczenia POChP, przeprowadzonego w bazach bibliograficznych oraz w serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne: Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, dotyczące rozpoznawania i leczenia POChP, zaktualizowane w 2014 r. oraz międzynarodowe wytyczne GOLD 2014. Wszystkie odnalezione wytyczne wymieniają bromek tiotropium jako jeden z leków z grupy LAMA, stosowanych jako leki rozszerzające oskrzela w POChP. Jedynie w polskiej rekomendacji odniesiono się bezpośrednio do bromku tiotropium w postaci roztworu do inhalacji. Oparto się w niej na wynikach badania TIOSPIR, będącego podstawą analizy klinicznej w niniejszym raporcie, porównującego skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania 2 postaci formułacji



Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

bromku tiotropium: przy użyciu inhalatora Respimat (w postaci roztworu do inhalacji) lub inhalatora HandiHaler (w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardych). W rekomendacji tej wskazano, iż w badaniu wykazano brak znaczących różnic pod względem skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa obu postaci leku.

Tabela 32. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Polskie Towarzystwo Chorób Płuc Polska 2014	Diagnostyka i leczenie POChP	Rekomendacja wydana na podst. systematycznego przeglądu badań klinicznych – RTC, opracowania Cochrane, metaanalizy	Leki z grupy LAMA (długodziałające cholinolityki) do których należą <b>bromek tiotropium</b> , bromek aklidynium oraz bromek glikopironium są wykorzystywane w początkowej fazie terapii POChP w następujących sytuacjach: <ul style="list-style-type: none"> <li>dla kategorii A POChP jako terapia 2 rzutu;</li> <li>dla kategorii B POChP jako jedna z możliwych terapii 1 rzutu (obok LABA) lub w połączeniu z LABA w ramach terapii 2 rzutu;</li> <li>dla kategorii C POChP jako jedna z opcji leczenia 1 rzutu (obok LABA+wGKS) lub w połączeniu z LABA lub inh-PDE4 w ramach terapii 2 rzutu (obok LABA+ inh-PDE4);</li> <li>dla kategorii D POChP jako jedna z opcji leczenia 1 rzutu (obok LABA+wGKS) lub w połączeniu z: LABA+wGKS, LABA, inh-PDE4 w ramach terapii 2 rzutu (obok LABA+wGKS+inh-PDE4).</li> </ul> W rekomendacji stwierdzono, iż w badaniu TIOSPIR wykazano brak znaczących różnic pod względem skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa obu postaci leku.
Międzynarodowe Stowarzyszenie GOLD 2014	Profilaktyka, diagnostyka i leczenie POChP	Rekomendacja wydana na podst. systematycznego przeglądu badań klinicznych i opracowań wtórnych	Treść rekomendacji zgodna z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc opisanymi powyżej.
ICSI 2013 USA	Wytyczne <i>Institute for Clinical Systems Improvement</i> 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>bromek tiotropium</b> w kontekście omówienia wziewnych LAMA. Podkreślają również, iż ze względu na mniejszą częstość podania (1x/dz) powinien być on rozważony jako terapia zastępująca standardowo podawane leczenie rozszerzające oskrzela (terapia ipratropium).

LABA – formoterol, arformoterol, salmeterol, tulobuterol, indakaterol, LAMA – bromek aklidynium, bromek glikopironium, bromek tiotropium, wGKS + LABA – formoterol/budesonid, formoterol/mometazon, salmeterol/flutikazon, inh-PDE-4 – roflumilast.

## 9.2. Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania obejmującego strony internetowe Agencji HTA na świecie (Francja, Wlk. Brytania, Szkocja, Kanada, Australia, Nowa Zelandia, Niemcy), odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Spiriva Respimat stosowanego w populacji chorych na POChP (patrz: Tabela poniżej).

Zasadność finansowania Spiriva Respimat była oceniana przez PBAC, SMC oraz HAS. Wszystkie odnalezione rekomendacje odnoszą się pozytywnie co do objęcia finansowaniem produktu leczniczego Spiriva Respimat w leczeniu podtrzymującym rozszerzenia oskrzeli w celu złagodzenia objawów POChP.

Tabela 33. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
<b>HAS 2009 (Francja)</b>	Spiriva respimat (tiotropium roztwór do inhalacji, 2,5	Tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat) jest rekomendowany do stosowania jako leczenie podtrzymujące rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z POChP. Rekomendowany poziom odpłatności: 65%.
<b>PBAC 2009</b>		Zalecenia: Spiriva Respimat jest rekomendowany do stosowania w długoterminowym leczeniu

Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

(Australia)	mcg)	podtrzymującym przy skurczu oskrzeli i dusznościach występujących w przebiegu POChP. Komentarz analityka AOTM: decyzja refundacyjna podjęta na podstawie przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów, w której jako komparator dla ocenianej technologii zastosowano tiotropium w postaci proszku do inhalacji (preparat Spiriva Hendifaler).
SMC 2007 (Szkocja)		Spiriva Respimat jest rekomendowany do ograniczonego stosowania w ramach NHS Szkocja jako leczenie podtrzymujące rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z POChP. Może być stosowany u pacjentów, u których tiotropium stanowi właściwą metodę leczenia podtrzymującego rozszerzającego oskrzela, ale jest ograniczone do stosowania u pacjentów, którzy mają słabą sprawność manualną i dlatego mają trudności z wykorzystaniem tiotropium w urządzeniu Hendifaler.

### 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 34. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Spiriva Respimat w POChP - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Polska	PTChP 2014	+			Brak
	Międzynarodowa	GOLD 2014	+			Brak
	USA	ICSI 2013	+			Brak
Rekomendacje refundacyjne	Australia	PBAC 2011	+			Brak
	Francja	HAS 2009	+			Brak
	Szkocja	SMC 2007	+			Rekomendacja zaleca leczenie z wykorzystaniem Spiriva Respimat w przypadku problemów z używaniem tiotropium w postaci Spiriva Hendifaler wynikających ze słabej sprawności manualnej.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę (dane przekazane wraz z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu) produkt leczniczy Spiriva Respimat jest finansowany w 23 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). W 14 krajach refundacja wynosi 90-100% natomiast w pozostałych 9 krajach poziom refundacji wynosi od 48 do 80%. Lek jest niedostępny w 4 krajach (Islandia, Lichtenstein, Malta, Szwajcaria) natomiast w 3 nie jest on refundowany (Belgia, Cypr, Luksemburg). W większości krajów nie występują ograniczenia dotyczące refundacji, lecz 6 z nich wprowadziło dodatkowe kryteria konieczne do spełnienia w celu uzyskania refundacji: rzucenie palenia tytoniu, otrzymanie recepty od specjalisty pulmonologa, odpowiednia wartość parametrów FEV<sub>1</sub>. W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek jest finansowany w 7 krajach (Estonia, Grecja, Litwa, Łotwa, Portugalia, Słowacja, Węgry) o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*<sup>10</sup> (w tabeli oznaczone czcionką **bold**). Poziom refundacji w tych krajach wynosi od 50% (Łotwa) do 90% (Grecja i Węgry).

Tabela 35. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	tak	100	brak	nie
Belgia	nie	nd	nd	nd

<sup>10</sup> na podstawie danych Eurostat za rok 2011 kraje te zostały uznane przez Agencję za „kraje o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej” – PKB per capita w granicach ± 15% PKB per capita Polski (patrz komunikat AOTM: <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=703>)

Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Bułgaria	tak	75%	preskrypcja przez pulmonologa lub internistę	nie
Cypr	nie	nd	nd	nd
Czechy	tak	93	preskrypcja przez pulmonologa; pacjent musi zaprzestać palenia tytoniu	nie
Dania	tak	100	brak	nie
<b>Estonia</b>	<b>tak</b>	<b>75</b>	<b>brak</b>	<b>nie</b>
Finlandia	tak	65	brak	nie
Francja	tak	65	brak	nie
<b>Grecja</b>	<b>tak</b>	<b>90</b>	<b>brak</b>	<b>nie</b>
Hiszpania	tak	90	brak	nie
Holandia	tak	100	brak	nie
Irlandia	tak	100	brak	nie
Islandia	opakowanie niedostępne	nd	nd	nd
Lichtenstein	opakowanie niedostępne	nd	nd	nd
<b>Litwa</b>	<b>tak</b>	<b>80%</b>	<b>brak</b>	<b>nie</b>
Luksemburg	nie	nd	nd	nd
<b>Łotwa</b>	<b>tak</b>	<b>50</b>	<b>brak</b>	<b>nie</b>
Malta	opakowanie niedostępne	nd	nd	nd
Niemcy	tak	100	brak	nie
Norwegia	tak	100	udokumentowana badaniem spirometrycznym wartość wskaźnika FEV1 ≤ 65%	nie
<b>Portugalia</b>	<b>tak</b>	<b>69</b>	<b>brak</b>	<b>nie</b>
Rumunia	tak	48	brak	nie
<b>Słowacja</b>	<b>tak</b>	<b>95</b>	<b>pacjenci z POChP w stadium min. II wg GOLD, z wartością FEV1/FVC &lt; 70%, FEV1 &lt; 80% oraz ujemną próbą rozkurczową; preskrypcja przez pulmonologa</b>	<b>nie</b>
Słowenia	tak	100	brak	nie
Szwajcaria	opakowanie niedostępne	nd	nd	nd
Szwecja	tak	100	brak	nie
<b>Węgry</b>	<b>tak</b>	<b>90</b>	<b>preskrypcja przez lekarza POZ lub pulmonologa</b>	<b>nie</b>
Wielka Brytania	tak	100	brak	nie
Włochy	tak	100	brak	nie

## 11. Opinie ekspertów

### Opinie ekspertów klinicznych

W trakcie przeprowadzania analizy weryfikacyjnej AOTM wysłał prośby o opinie do 7 ekspertów klinicznych oraz stowarzyszeń pacjentów zajmujących się POChP. Otrzymano odpowiedź od 2: prof. dr. Hab. n. med. Haliny Batura-Gabryel (konsultanta krajowego w dziedzinie chorób płuc) oraz prof. dr. hab. n. med. Lucyny Mastalerz (konsultant wojewódzki w dziedzinie chorób płuc, małopolska). W otrzymanych opiniach eksperci zwracają uwagę na łatwiejszą formę podania i lepszą farmakokinetykę preparatu Spiriva Respimat w porównaniu z preparatem Spiriva. Eksperti wskazuje iż lek powinien być refundowany zwłaszcza dla osób mogących mieć trudności manualne z przyjmowaniem preparatu Spiriva.

Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Tabela 36. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Spiriva Respimat w leczeniu podtrzymującym POChP

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p><b>Prof. dr. Hab. n. med. Halina Batura-Gabryel</b> Konsultant krajowy w dziedzinie chorób płuc</p>	<p>Respimat to nowa konstrukcja podajnika do leku tiotropium bromide do stosowania w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów POChP, ma cechy odróżniające ją od inhalatorów dotychczas stosowanych w leczeniu tej choroby takie jak: lepsza depozycja płucna leku w porównaniu MDI czy Dysk, duży odsetek około 60-70% małych cząsteczek leku w areozolu (&lt;5 µm). Stosowanie wodnego aerozolu zapewnia zmniejszenie trudności we wdychaniu leku np. w postaci proszkowej, co zdarza się zwłaszcza u chorych w późnych stadiach POChP. Podajnik jest łatwy w obsłudze i posiada licznik dawek. Populacja chorych z POChP to w znacznym odsetku ludzie starsi, dla których łatwa obsługa podajnika leku jest rzeczą bardzo ważną i sprzyja lepszemu wykonywaniu poleceń lekarskich.</p> <p>Dzięki zastosowaniu inhalatora nowej generacji – respimatu, możliwe jest leczenie za pomocą znacznie mniejszej dawki leku podawanego w jednym rozpyleniu po 2 wziętych – każdy zawiera po 2,5 µg tiotropium bromide. Dawka 5 µg tiotropium bromide wziewna za pomocą respimatu jest równie skuteczna klinicznie (...) w porównaniu do obecnie refundowanego inhalatora (HandiHaler 18 µg tiotropium). Udowodniono też, że podawanie tiotropium bromide za pomocą Respimatu jest równie bezpieczne dla chorego jak terapia za pomocą HandiHaler</p>	<p>Ekspert nie przedstawił</p>	<p>Spiriva Respimat powinien być refundowany ze środków publicznych z powodu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• istotnych nowatorskich zalet nowej generacji inhalatora ułatwiających jego stosowanie przez chorego i poprawiających depozycję płucną leku;</li> <li>• możliwości znacznego zmniejszenia stosowanych dotychczas w terapii wziewnej dawek tiotropium bromide (z 18 µg w HandiHaler do 2,5 µg leku w jednej dawce leku x2 w Respimat) przy istotnym statystycznie podobieństwie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia.</li> </ul> <p>Należy podkreślić, że wielu chorych na POChP ma trudności w praktycznym stosowaniu inhalatorów proszkowych, szczególnie w późnych stadiach choroby. Utrudnia to optymalne leczenie POChP i skłania chorych do niestosowania się do zaleceń lekarza leczącego. Niewłaściwe stosowanie leków jest częstą przyczyną niepowodzenia w leczeniu.</p>
<p><b>Prof. dr. Hab. n. med. Lucyna Mastalerz</b> Konsultant wojewódzki w dziedzinie chorób płuc (małopolska)</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lek z inhalatorka (respimat) łatwiejszy w użyciu od formy leku podawanej przez HandiHaler. Na pewno rekomendowany dla chorych którzy mają trudności w manualnym użyciu „HandiHaler”</li> <li>2. Lepsza farmakokinetyka leku podawanego z inhalatorka od tej z „HandiHaler”. Szczytowe stężenie leku w surowicy podane przez inhalator jest 4 razy wyższe od tego leku, który zostanie podany przez HandiHaler.</li> <li>3. Skuteczniejszy od formy „HandiHaler” w leczeniu podtrzymującym, rozszerzającym oskrzela oraz zaostrzeniach POChP – pojedyncze doniesienia.</li> </ol>	<p>Zbyt mało opublikowano badań wielośrodkowych z podwójnie ślepią próbą wskazujących na konieczność użycia tego leku w POChP w leczeniu podtrzymującym, rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów. Konieczność badań wieloletnich.</p>	<p>Bardzo dobra forma podania tiotropium Respimat oraz dobra farmakokinetyka leku.</p> <p>W mojej opinii lek powinien być finansowany tylko dla wybranej grupy chorych na POChP. Grupa tych chorych powinna być ustalana przez wspólne stanowisko ekspertów PTCH. Należy uwzględnić kryteria chorób kardiologicznych u chorych na POChP, spirometryczne oraz przynależność do grupy A, B, C, D.</p> <p>Aktualnie finansowanie leku rekomenduje tylko dla chorych na POChP z problemami manualnymi, którzy nie są w stanie używać innej formy tego leku z uwzględnieniem ich chorób kardiologicznych.</p>

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 05.09.2014 r., znak MZ-PLR-4610-158/KB/14, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na podstawie 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 związku ze złożonym wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny (...) produktu leczniczego:

- Spiriva Respimat (tiotropium bromide) roztwór do inhalacji, 150 mcg, kod EAN: 5909990735839.

we wskazaniu: *leczenie podtrzymujące rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).*

Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Produkt leczniczy Spiriva Respimat (tiotropium, roztwór do inhalacji) nie był dotychczas przedmiotem oceny AOTM, jednakże Agencja oceniała w 2010 r. produkt leczniczy Spiriva zawierający tą samą substancję czynną (inny jest sposób podania). Prezes Agencji nie rekomendował usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, ani zmiany poziomu lub sposobu finansowania, ani warunków realizacji świadczenia opieki zdrowotnej Spiriva (tiotropium) we wskazaniu: *ciężka postać przewlekłej obturacyjnej choroby płuc z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1 < 50% oraz ujemną próbą rozkurczową, oraz w pozostałych wskazaniach rejestracyjnych.*

### Problem zdrowotny

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest powszechnie występującą, przewlekłą chorobą poddającą się profilaktyce i leczeniu. Cechuje się utrwalonym, zwykle postępującym ograniczeniem przepływu powietrza w drogach oddechowych, które jest związane z nadmierną reakcją zapalną w oskrzelach i płucach w odpowiedzi na szkodliwe działanie gazów i pyłów.

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

- kategoria A – niskie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby — chorzy z niewielką dusznością (mMRC ≤ 1) lub łagodnymi objawami choroby (CAT < 10) oraz z łagodną i umiarkowaną obturacją oskrzeli (FEV1 ≥ 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 ≥ 2) lub nasilonymi objawami choroby (CAT ≥ 10) oraz z łagodną i umiarkowaną obturacją oskrzeli (FEV1 ≥ 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 ≤ 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 ≥ 2) lub nasilonymi objawami choroby (CAT ≥ 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 (β2-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 przy czym żadne z nich nie różnicują jego wartości terapeutycznej w zależności od postaci farmaceutycznej.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno randomizowane badanie kliniczne o akronimie TIOSPIR (*Wise 2013a, Wise 2013b, Wise 2013c* oraz materiały opublikowane w serwisie internetowym [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) jak również 4 badania obserwacyjne dotyczące skuteczności klinicznej Spiriva Respimat (*Verhamme 2013, Asakura 2013, Rau-Berger 2010* oraz badanie o akronimie NCT01145053). Łącznie w analizie skuteczności klinicznej wnioskodawcy uwzględniono 5 pierwotnych badań klinicznych o zróżnicowanej metodologii i jedno opracowanie wtórne.

Ocenę skuteczności klinicznej przeprowadzono dla porównania bromku tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat, TIO<sub>res5μg</sub>) w porównaniu z bromkiem tiotropium w postaci proszku do inhalacji (Spiriva, TIO<sub>18μg</sub>) u dorosłych pacjentów z POChP i oparto na wynikach dotyczących następujących punktów końcowych z badania TIOSPIR: ocena zaostrzeń POChP (ryzyko wystąpienia pierwszego zaostrzenia, ogółem w badanej populacji oraz oddzielnie dla poszczególnych subpopulacji, ryzyko wystąpienia umiarkowanych do poważnych zaostrzeń, ryzyko wystąpienia poważnych zaostrzeń, czas do wystąpienia: pierwszego zaostrzenia, pierwszego poważnego zaostrzenia) i ocena funkcji płuc (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa – wartość FEV<sub>1</sub>).

Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP)

– Zaostrzenia POChP

Dla punktu końcowego „ryzyko wystąpienia pierwszego zaostrzenia” nie wykazano występowania istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (TIOres<sub>5μg</sub> vs. TIO<sub>18μg</sub>) zarówno w populacji ogólnej [HR=0,98 (95%CI: 0,93; 1,03), p=0,42], jak i w większości z subpopulacji. Wyjątkiem jest grupa pacjentów otrzymująca wziewne kortykosteroidy (bez długodziałających β<sub>2</sub>-mimetyków). Obliczony hazard względny wyniósł 1,30 (95% CI: 1,07; 1,58) i wskazuje na statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupami na korzyść pacjentów z grupy przyjmujących TIO<sub>18μg</sub>. Dla punktu końcowego „ryzyko wystąpienia umiarkowanych do poważnych zaostrzeń” nie wykazano występowania istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (TIOres<sub>5μg</sub> vs. TIO<sub>18μg</sub>). Oszacowany hazard względny wynosi: 0,98 (95%CI: 0,93; 1,04), przy p=0,54. Również dla punktu końcowego „ryzyko wystąpienia poważnych zaostrzeń” nie wykazano występowania istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (TIOres<sub>5μg</sub> vs. TIO<sub>18μg</sub>) [HR=1,02 (95%CI: 0,93; 1,13), p=0,64].

– Natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (wartość FEV<sub>1</sub>)

*Wyniki randomizowanego badania klinicznego*

W badaniu TIOSPIR, dla porównania pacjentów stosujących TIOres<sub>5μg</sub> względem chorych otrzymujących TIO<sub>18μg</sub>, wykazano porównywalny poziom natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV<sub>1</sub>).

*Wyniki badań obserwacyjnych*

W badaniu obserwacyjnym *Verhamme 2013* w populacji pacjentów w wieku ≥40 wykazano wzrost ryzyka zgonów u osób stosujących TIOres vs. TIO. Wykazano również wyższe ryzyko zgonu w przypadku pacjentów otrzymujących TIOres, u których występowała choroba sercowo-naczyniowa lub naczyniowo-mózgowa. W badaniu *Asakura 2013* nie wykazano różnic zarówno pod względem efektywności stosowania, jak i pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy obydwojema form podania tiotropium (TIOres vs. TIO). W badaniu *Rau-Berger 2010*, u pacjentów stosujących TIOres przez 6 tygodni uzyskano poprawę w zakresie funkcjonowania fizycznego. W ciągu 6 tygodni obserwacji nie raportowano żadnego przypadku zgonu. W badaniu o akronimie NCT01145053 po trwającym 52 tygodnie leczeniu z zastosowaniem preparatu TIOres uzyskano poprawę parametru FEV<sub>1</sub> i zmniejszenie: częstotliwości kaszlu, ilości płwocin oraz duszności.

**Bezpieczeństwo stosowania**

Ocenę bezpieczeństwa stosowania preparatu Spiriva Respimat oparto głównie na wynikach z badania TIOSPIR dotyczących następujących punktów końcowych: zgonu (ogółem oraz ze względu na ich przyczyny; pierwszorzędowy punkt końcowy: zgonu z jakiegokolwiek przyczyny), czas do wystąpienia zgonu, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs, ang. *Serious Adverse Event*), działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, specyficzne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (działania niepożądane ze strony układu krążenia), rezygnacje z udziału w badaniu oraz rezygnacje z przyjmowania leczenia, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Nie wykazano występowania istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (TIOres<sub>5μg</sub> vs. TIO<sub>18μg</sub>) dla pierwszorzędowego punktu końcowego „zgon z jakiegokolwiek przyczyny”. Spośród wszystkich analizowanych punktów końcowych istotne statystycznie wyniki dotyczące bezpieczeństwa uzyskano dla zdarzeń niepożądanych wymienionych poniżej.

*Na korzyść pacjentów otrzymujących TIO<sub>18μg</sub>:* zakażenie dróg moczowych, upadek, łagodny przerost gruczołu krokowego, rezygnacja z przyjmowania leczenia z powodu niespełniania wymogów protokołu.

*Na korzyść pacjentów otrzymujących TIOres<sub>5μg</sub>:* ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego, przerwanie leczenia z powodu ból gardła.

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

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Spiriva Respimat (tiotropium) w leczeniu podtrzymującym, rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP). Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów, w której porównano bezpośredni koszt związany ze stosowaniem ocenianej technologii z tiotropium zawartym w preparacie Spiriva. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ+pacjent) w 2,3-letnim horyzoncie czasowym oraz z uwzględnieniem dyskontowania kosztów na poziomie 5% w skali rocznej.

W ocenianym wskazaniu koszty stosowania produktu leczniczego Spiriva Respimat z perspektywy płatnika publicznego, przy założeniu 30% odpłatności za interwencje opcjonalną, [redacted]

Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Natomiast w przypadku porównania kosztów ocenianej technologii z interwencjami opcjonalnymi umieszczonymi w kategorii dostępności refundacyjnej – za odpłatnością ryczałtową, koszty stosowania produktu leczniczego Spiriva Respimat

Z perspektywy wspólnej

Natomiast w przypadku porównania kosztów ocenianej technologii z interwencjami opcjonalnymi umieszczonymi w kategorii dostępności refundacyjnej – za odpłatnością ryczałtową, koszty stosowania produktu leczniczego Spiriva Respimat

Cena progowa produktu leczniczego Spiriva Respimat przy założeniu 30% odpłatności za interwencje opcjonalne, z perspektywy płatnika publicznego

Z perspektywy wspólnej CZN produktu leczniczego Spiriva Respimat przy założeniu 30% oraz ryczałtowej odpłatności interwencji opcjonalnych dla porównania

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Oceniany wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dotyczy produktu leczniczego Spiriva Respimat (tiotropium) we wskazaniu: *leczenie podtrzymujące rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*. Wniosek refundacyjny obejmuje finansowanie Spiriva Respimat

Oceniana technologia medyczna nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych, natomiast komparatory, zawierające w swoim składzie bromek tiotropium, lecz w innej postaci farmaceutycznej, refundowane są w następujących wskazaniach:

- Spiriva (bromek tiotropium), proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną we wskazaniach: „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji” (poziom odpłatności: 30%) oraz „ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV<sub>1</sub><50% oraz ujemną próbą rozkurczową” (poziom odpłatności: ryczałt)
- Spiriva (bromek tiotropium), proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną (+ inhalator Handihaler) we wskazaniu: „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji” (poziom odpłatności: 30%) oraz „ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV<sub>1</sub><50% oraz ujemną próbą rozkurczową” (poziom odpłatności: ryczałt).

Populację docelową stanowią pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku refundacyjnym. Oszacowanie populacji docelowej zostało wykonane w oparciu o dane udostępniane przez NFZ oraz prognozy podmiotu odpowiedzialnego dla produktu leczniczego Spiriva Respimat. Oszacowania wykonano w 3-letnim horyzoncie czasowym, z perspektywy NFZ oraz pacjenta w wariantach minimalnym, podstawowym i maksymalnym.

W oszacowaniach przeprowadzonych przez wnioskodawcę uwzględniono następujące kategorie: koszty ponoszone [redacted] poziomie odpłatności 30% oraz ryczałt w odniesieniu do produktów leczniczych Spiriva (z lub bez inhalatora) oraz Spiriva Respimat, koszty związane z realizacją zapisów art. 46 Ustawy o świadczeniach oraz koszty ponoszone w sytuacji braku refundacji Spiriva Respimat.

Zgodnie z Analizą wpływu na system ochrony zdrowia przedłożoną przez wnioskodawcę w przyjętym horyzoncie czasowym wydatki związane z refundacją bromku tiotropium we wskazaniach „ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV<sub>1</sub><50% oraz ujemną próbą rozkurczową” oraz „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji” w scenariuszu istniejącym, w wariantach podstawowym wyniosą łącznie:

Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi przez wnioskodawcę w scenariuszu nowym, w wariantcie podstawowym wydatki związane z finansowaniem bromku tiotropium wyniosą łącznie:

Koszty inkrementalne związane z refundacją bromku tiotropium w analizowanym horyzoncie czasowym w wariantcie podstawowym z perspektywy NFZ

natomiast w perspektywie pacjenta . Łączne wydatki inkrementalne związane z refundacją produktu leczniczego Spiriva Respimat z perspektywy NFZ , natomiast z perspektywy pacjenta

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy – Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy

#### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku przeprowadzonego niesystematycznego wyszukiwania aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących leczenia POChP, przeprowadzonego w bazach bibliograficznych oraz w serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne: Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, dotyczące rozpoznawania i leczenia POChP, zaktualizowane w 2014 r. oraz międzynarodowe wytyczne GOLD 2014. Wszystkie odnalezione wytyczne wymieniają bromek tiotropium jako jeden z leków z grupy LAMA, stosowanych jako leki rozszerzające oskrzela w POChP. Jedynie w polskiej rekomendacji odniesiono się bezpośrednio do bromku tiotropium w postaci roztworu do inhalacji. Oparto się w niej na wynikach badania TIOSPIR, będącego podstawą analizy klinicznej w niniejszym raporcie, porównującego skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania 2 postaci formułacji bromku tiotropium: przy użyciu inhalatora Respimat (w postaci roztworu do inhalacji) lub inhalatora HandiHaler (w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardej). W rekomendacji tej wskazano, iż w badaniu wykazano brak znaczących różnic pod względem skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa obu postaci leku. W wyniku wyszukiwania obejmującego strony internetowe Agencji HTA na świecie (Francja, Wlk. Brytania, Szkocja, Kanada, Australia, Nowa Zelandia, Niemcy), odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Spiriva Respimat stosowanego w populacji chorych na POChP. Zasadność finansowania Spiriva Respimat była oceniana przez PBAC, SMC oraz HAS. Wszystkie odnalezione rekomendacje odnoszą się pozytywnie co do objęcia finansowaniem produktu leczniczego Spiriva Respimat w leczeniu podtrzymującym rozszerzenia oskrzeli w celu złagodzenia objawów POChP.

#### **Uwagi dodatkowe**

Brak uwag



## 13. Źródła

- Problem decyzyjny**
- PTChP 2014** Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), Pneumonol. Alergol. Pol. 2014; 82, 3: 227–263
- ChPL Spiriva Respimat** Charakterystyka produktu leczniczego Spiriva Respimat (data aktualizacji: 16.10.2013 r.)
- Rekomendacje kliniczne**
- PTChP 2014** Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), Pneumonol. Alergol. Pol. 2014; 82, 3: 227–263
- ICSI 2013** Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Updated March 2013. Anderson B. et al., [https://www.icsi.org/\\_asset/yw83gh/COPD.pdf](https://www.icsi.org/_asset/yw83gh/COPD.pdf)
- GOLD 2014** Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2014). [www.goldcopd.org/](http://www.goldcopd.org/).
- Analiza kliniczna i bezpieczeństwo**
- Mathioudakis 2014** Mathioudakis AG, Chatzimavridou-Grigoriadou V, Evangelopoulou E i wsp. Comparative mortality risk of tiotropium administered via handihaler or respimat in COPD patients: Are they equivalent? Pulm Pharmacol Ther. 2014 May 16. pii: S1094-5539(14)00048-0. doi: 10.1016/j.pupt.2014.04.009. [Epub ahead of print].
- Wise 2013a** Wise RA, Anzueto A, Cotton D i wsp. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. N Engl J Med. 2013 Oct 17;369(16):1491-501
- Wise 2013b** Wise RA, Anzueto A, Cotton D i wsp. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. N Engl J Med. 2013 Oct 17;369(16):1491-501 [supplement].
- Wise 2013c** Wise RA, Anzueto A, Calverley P i wsp. The Tiotropium Safety and Performance in Respimat Trial (TIOSPIR), a large scale, randomized, controlled, parallel-group trial-design and rationale. Respir Res. 2013 Apr 2;14:40. doi: 10.1186/1465-9921-14-40. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01126437> (stan na: październik 2014 r.)
- NCT01126437** <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01126437> (stan na: październik 2014 r.)
- Verhamme 2013** Verhamme KM, Afonso A, Romio S i wsp. Use of tiotropium Respimat Soft Mist Inhaler versus HandiHaler and mortality in patients with COPD. Eur Respir J. 2013 Sep;42(3):606-15.
- Asakura 2013** Asakura Y, Nishimura N, Maezawa K i wsp. Effect of switching tiotropium HandiHaler® to Respimat® Soft Mist™ Inhaler in patients with COPD: the difference of adverse events and usability between inhaler devices. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2013 Feb;26(1):41-5.
- Rau-Berger 2010** Rau-Berger H, Mitfessell H, Glaab T. Tiotropium Respimat® improves physical functioning in chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2010 Oct 10;5:367-73. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00699699> <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00699699> [http://trials.boehringer-ingenheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com\\_EN/results/205/205.426\\_U09-2544.pdf](http://trials.boehringer-ingenheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/205/205.426_U09-2544.pdf) [http://trials.boehringer-ingenheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com\\_EN/results/205/205.426\\_literature.pdf](http://trials.boehringer-ingenheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/205/205.426_literature.pdf)
- NCT01145053** <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01145053> <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01145053> [http://trials.boehringer-ingenheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com\\_EN/results/205/205.463\\_U12-2679-01.pdf](http://trials.boehringer-ingenheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/205/205.463_U12-2679-01.pdf)
- FDA** <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/pulmonary-allergydrugsadvisorycommittee/ucm194083.pdf>
- PSUR** Boehringer Ingelheim. Periodic Safety Update Report [redacted]
- Dong 2013** Dong YH, Lin HH, Shau WY, Wu YC, Chang CH, Lai MS. Comparative safety of inhaled medications in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomised controlled trials. Thorax. 2013 Jan;68(1):48-56
- Karner 2012** Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jul 11;7:CD009285.
- Karner 2014** Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jul 21;7:CD009285
- IQWiG 2012** IQWiG. Tiotropiumbromid bei COPD. [Tiotropium bromide in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease] Cologne: Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2012
- Singh 2011** Singh S, Loke YK, Enright PL, Furberg CD. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2011 Jun 14;342:d3215
- Rekomendacje refundacyjne**
- HAS 2009** Rekomendacja refundacyjna Haute Autorité de Santé [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-11/spiriva\\_respimat\\_-\\_ct-7010.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-11/spiriva_respimat_-_ct-7010.pdf)
- PBAC 2009** Rekomendacja refundacyjna Pharmaceutical Benefits Advisory Committee <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2009-07/a-positive-recommend>
- SMC 2007** Rekomendacja refundacyjna Scottish Medicines Consortium [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/tiotropium\\_respimat\\_inhaler\\_Spiriva-Respimat\\_Abbreviated\\_FINAL\\_Nov\\_2007\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/tiotropium_respimat_inhaler_Spiriva-Respimat_Abbreviated_FINAL_Nov_2007_for_website.pdf)

## 14. Załączniki

- Zal. 1. [redacted] „Analiza problemu decyzyjnego dla tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) stosowanego w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)” – Analiza problemu decyzyjnego, Instytut Arcana, Kraków 2014
- Zal. 2. [redacted] „Analiza efektywności klinicznej dla tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) stosowanego w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)” – Analiza kliniczna, Instytut Arcana, Kraków 2014
- Zal. 3. [redacted] „Produkt leczniczy Spiriva® Respimat® (tiotropium) stosowany jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)” – Analiza ekonomiczna, Instytut Arcana, Kraków 2014
- Zal. 4. [redacted] „Produkt leczniczy Spiriva® Respimat® (tiotropium) stosowany jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)” – Analiza wpływu na budżet, Instytut Arcana, Kraków 2014

## 15. Aneks

Tabela 37. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu, na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
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										
Beclometasonum	Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 250 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. (200 daw.)	5909990061303	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	36,18	49,64	49,64	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,67
Beclometasonum	Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. (200 daw.)	5909990061440	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	29,05	37,29	31,79	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	8,7
Beclometasonum	Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. (2 poj.po 200 daw.)	5909990908615	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	60,48	73,72	63,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	15,48
Beclometasonum	Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 250 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. (2 poj.po 200 daw.)	5909990908714	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	75,06	94,46	94,46	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	13,33
Beclometasonum + Formoterolum	Fostex, aerozol inhalacyjny, roztwór, 0,1+6 mg+µg/dawkę inhalacyjną	180 daw. (1 poj.)	5909990054152	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	162	186,31	177,23	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	13,88
Budesonidum	Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 µg	1 poj.a 200 daw. (+inhal.Novolizer)	5909991033224	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	62,97	76,34	63,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	18,1
Budesonidum	Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 µg	1 poj.a 200 daw.	5909991033248	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	56,7	69,76	63,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	11,52
Budesonidum	Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg	1 poj.a 200 daw. (z ustnikiem)	5909990335169	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	54	66,92	63,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	8,68
Budesonidum	Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg	1 poj.a 200 daw. (+kom.inh)	5909990335176	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	55,08	68,05	63,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	9,81
Budesonidum	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 200 µg	60 kaps. (+ inh.)	5909990926213	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	19	24,88	19,07	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	9,01
Budesonidum	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 400 µg	60 kaps. (+ inh.)	5909990926312	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	32,72	42	38,14	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	7,06
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 amp. po 2 ml	5909990826773	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w średnich dawkach	46,12	48,43	57,77	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,2
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 amp. po 2 ml	5909991005733	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe -	70,74	74,28	86,21	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe	ryczałt	3,2

## Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
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										
				postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach				zapalenie oskrzeli		
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/2 ml	20 amp.a 2 ml	5909991107925	200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w niskich dawkach	52,92	55,57	65,63	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,2
Budesonidum	Neplit Easyhaler 100, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg	1 poj.a 200 daw. (zest. startowy)	5909990337354	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	42,12	51,02	31,79	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	22,43
Budesonidum	Neplit Easyhaler 200, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg	1 poj.a 200 daw. (zest. startowy)	5909990337323	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	63,72	77,13	63,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	18,89
Budesonidum	Neplit Easyhaler 400, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 µg	1 poj.a 100 daw. (zest. startowy)	5909990337286	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	51,84	64,65	63,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,41
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml	20 poj.a 2 ml	5909990445615	200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w niskich dawkach	72,34	86,02	65,63	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	23,59
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 poj.a 2 ml	5909990445714	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w średnich dawkach	64,8	77,38	57,77	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	22,81
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 poj.a 2 ml	5909990445813	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	93,94	110,57	86,21	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	27,56
Budesonidum	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 200 daw.	5909990677313	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	35,62	44,19	31,79	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	15,6
Budesonidum	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 100 daw.	5909990677412	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	31,86	40,24	31,79	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	11,65
Budesonidum	Ribupir, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg	1 poj. (z ustnik.)	5909990335183	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	54	66,92	63,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	8,68
Budesonidum	Ribupir, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg	1 poj. (z komorą inhal.)	5909990335190	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	55,08	68,05	63,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	9,81
Budesonidum + Formoterolum	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 80+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 60 daw.	5909990882014, 5909990872886	199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	62,87	75,57	58,99	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	19,78
Budesonidum + Formoterolum	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę	1 poj.a 60 daw.	5909990882113, 5909990873029	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z	72,32	85,57	59,08	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	29,69

Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
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										
	inhalacyjną			kortykosteroidami w średnich dawkach						
Budesonidum + Formoterolum	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 320+9 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 60 daw.	5909991079314, 5909990873241	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	125,45	145,95	128,82	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	20,33
Ciclesonidum	Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg	1 poj.a 120 daw.	5909990212064	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	130,68	152,57	152,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	12,8
Ciclesonidum	Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg	1 poj.a 60 daw.	5909990218530	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	65,34	79,97	76,29	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	10,08
Ciclesonidum	Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 µg	1 poj.a 120 daw.	5909990212057	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	98,28	114,55	76,29	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	44,66
Ciclesonidum	Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 µg	1 poj.a 60 daw.	5909990218523	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	49,14	59,25	38,14	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	24,31
Fenoterolum + Ipratropii bromidum	Berodual, roztwór do nebulizacji, 0,5+0,25 mg/ml	20 ml (but.)	5909990101917	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu	18,36	22,2	10,45	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	14,95
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Asaris, proszek do inhalacji, 100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	5909991034870	199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	64,2	78,65	78,65	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,2
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Asaris, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	5909991034887	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	81,6	98,46	98,46	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,2
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Asaris, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	5909991034894	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	109,13	128,82	128,82	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,2
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Salmex, proszek do inhalacji, 100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	5909991034900	199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	64,2	78,65	78,65	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,2
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Salmex, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	5909991034924	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	81,6	98,46	98,46	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,2

Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
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										
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Salmex, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	5909991034931	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	109,13	128,82	128,82	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,2
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Sere ide 125, aerozol wziewny, zawiesina, 125+25 µg	1 szt. (120 daw.)	5909990907014	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	101,65	119,51	98,46	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	24,25
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Sere ide 250, aerozol wziewny, zawiesina, 250+25 µg	1 szt. (120 daw.)	5909990907113	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	155,15	177,14	128,82	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	51,52
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Seretide 50, aerozol wziewny, zawiesina, 50+25 µg	1 poj.a 120 daw.	5909990906918	199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	78	93,14	78,65	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	17,69
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Seretide Dysk 100, proszek do inhalacji, 100+50 µg	1 szt. (60 daw.)	5909990832422	199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	85,6	101,12	78,65	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	25,67
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Seretide Dysk 250, proszek do inhalacji, 250+50 µg	1 szt. (60 daw.)	5909990832521	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	108,82	127,04	98,46	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	31,78
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Seretide Dysk 500, proszek do inhalacji, 500+50 µg	1 szt. (60 daw.)	5909990832620	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	145,52	167,03	128,82	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	41,41
Fluticasonum	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 50 µg	120 daw. (1 poj.)	5909990851317	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	29,16	34,41	12,71	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	24,9
Fluticasonum	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg	60 daw. (1 poj.)	5909990851416	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	32,4	38,38	15,89	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	25,69
Fluticasonum	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg	120 daw. (1 poj.)	5909990851423	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	64,8	74,83	31,79	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	46,24
Fluticasonum	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg	60 daw. (1 poj.)	5909990851515	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	59,4	69,16	31,79	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	40,57
Fluticasonum	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg	120 daw. (1 poj.)	5909990851522	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	112,78	128,64	63,57	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	70,4

## Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
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										
Fluticasonum	Flixotide, zawiesina do nebulizacji, 500 µg/2 ml	10 poj. a 2 ml	5909990956517	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w średnich dawkach	30,24	37,88	28,88	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	12,2
Fluticasonum	Flixotide, zawiesina do inhalacji z nebulizatorem, 2 mg/2 ml	10 poj. a 2 ml	5909990956616	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	73,44	89,04	86,21	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,03
Fluticasonum	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg	1 poj. a 60 daw.	5909990484522	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	19,44	22,63	6,36	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	19,47
Fluticasonum	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 100 µg	1 poj. a 60 daw.	5909990484621	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	32,4	37,81	12,71	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	28,3
Fluticasonum	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 250 µg	1 poj. a 60 daw.	5909990484720	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	64,48	74,5	31,79	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	45,91
Fluticasonum	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 500 µg	1 poj. a 60 daw.	5909990484829	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	108	123,62	63,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	65,38
Fluticasonum	Flu ixon, proszek do inhalacji w kaps., 125 µg	60 kaps. (60 daw.)	5909990785858	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	33,26	41,71	31,79	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	13,12
Fluticasonum	Flu ixon, proszek do inhalacji w kaps., 250 µg	60 kaps. (60 daw.)	5909990785889	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	61,41	74,7	63,57	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	16,46
Fluticasonum	Flu ixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 125 µg	120 kaps.	5909990938001	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	61,41	74,7	63,57	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	16,46
Fluticasonum	Flu ixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 250 µg	120 kaps.	5909990938025	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	122,82	143,18	127,14	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	26,71
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	120,15	114,48	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	12,07
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	70,09	57,24	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	16,05
Formoterolum	Foramed, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 kaps. (+ inh.)	5909991109523	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	47,52	59,45	57,24	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	5,41
Formoterolum	Forastmin, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 kaps. (+ inh.)	5909990614400	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	48,06	60,01	57,24	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	5,97
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	115,49	114,48	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	7,41
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	40,75	28,62	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	15,33

## Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
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										
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	53,55	53,55	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,2
Formoterolum	Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	60 kaps. (+ inh.)	5909990849000	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	48,57	60,55	57,24	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,51
Formoterolum	Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	120 szt.	5909990996681	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	97,14	115,55	114,48	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	7,47
Formoterolum	Zafiron, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	120 kaps.	5909990937981	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	96,12	114,48	114,48	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	60,56	57,24	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,52
Glycopyrronii bromidum	Seebri Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 44 µg	30x1 kapsu ka (dawka pojedyncza) + 1 inhalator	5909991000882	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	115,83	136,41	136,41	Przewlekła obturacyjna choroba płuc – leczenie podtrzymujące u pacjentów powyżej 18 roku życia	30%	40,92
Indacaterolum	Onbrez Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 150 µg	30 kaps. + inhalator	5909990738397	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	97,98	112,43	57,24	Przewlekła obturacyjna choroba płuc – leczenie podtrzymujące u pacjentów powyżej 18 roku życia	30%	72,36
Indacaterolum	Onbrez Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 300 µg	30 kaps. + inhalator	5909990738472	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	97,98	116,43	114,48	Przewlekła obturacyjna choroba płuc – leczenie podtrzymujące u pacjentów powyżej 18 roku życia	30%	36,29
Ipratropii bromidum	Atrodil, aerozol inhalacyjny, roztwór, 20 µg	10 ml (200 daw.)	5909991185879	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu	15,4	20,9	20,9	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,56
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	15,11	10,45	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	7,86
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	26,31	20,9	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	8,97
Ipratropii bromidum	Steri-Neb Ipratropium, roztwór do nebulizacji, 250 µg/ml	20 amp. a 1 ml	5909990977710	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu	11,34	14,83	10,45	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	7,58
Ipratropii	Steri-Neb Ipratropium,	20 amp. a 2 ml	5909990977727	201.1, Wziewne leki	22,68	28,54	20,9	Astma, przewlekła obturacyjna	ryczałt	11,2

Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
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										
bromidum	roztwór do nebulizacji, 250 µg/ml			antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu				choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		
Mometasonum	Asmanex Twisthaler, proszek do inhalacji, 400 µg/dawkę	1 poj. a 60 daw.	5909991106638	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	86,29	101,96	76,29	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	32,07
Montelukastum	ApoMontessan, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	5909990933648	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	21,6	28,41	28,41	Astma, Przewlekła obturacyjna choroba płuc, Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	8,52
Montelukastum	Astmodil, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	5909990881734	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	20,52	27,28	27,28	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	8,18
Montelukastum	Astmodil, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.	5909990881758	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	11,88	15,56	11,71	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	7,36
Montelukastum	Astmodil, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.	5909990881772	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	14,04	18,39	14,64	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	8,14
Montelukastum	Milukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990668120	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	15,12	19,53	14,64	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	9,28
Montelukastum	Milukante, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990668137	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	22,68	29,54	29,28	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	9,04
Montelukastum	Milukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt.	5909990668144	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	13,99	17,78	11,71	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	9,58
Montelukastum	Monkasta, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990662647	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	14,58	18,96	14,64	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	8,71
Montelukastum	Monkasta, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990662685	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	13,99	17,78	11,71	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	9,58
Montelukastum	Monkasta, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990671243	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	21,6	28,41	28,41	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	8,52
Montelukastum	Montelukast Arrow, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	5909991000745	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg	18,74	25,41	25,41	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe	30%	7,62



Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
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										
				oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych				zapalenie oskrzeli		
Montelukastum	Montelukast Bluefish, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.	5909990871650	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	8,21	11,71	11,71	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	3,51
Montelukastum	Montelukast Bluefish, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.	5909990871766	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	10,15	14,31	14,31	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	4,29
Montelukastum	Montelukast Bluefish, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	5909990871858	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	18,36	25,01	25,01	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	7,5
Montelukastum	Montelukast Sandoz, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	5909990780266	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	25,92	32,95	29,28	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	12,45
Montelukastum	Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.	5909990803743	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	14,47	18,27	11,71	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	10,07
Montelukastum	Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.	5909990803767	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	16,2	20,66	14,64	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	10,41
Montelukastum	Promonta, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (blist.)	5909990671052	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	16,2	20,1	11,71	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	11,9
Montelukastum	Promonta, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (blist.)	5909990671076	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	16,42	20,89	14,64	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	10,64
Montelukastum	Promonta, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (blist.)	5909990671090	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	21,55	28,36	28,36	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	8,51
Montelukastum	Romilast, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.	5909991007263	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	7,13	10,59	10,59	Astma, Przewlekła obturacyjna choroba płuc, Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	3,18
Montelukastum	Romilast, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.	5909991007270	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	8,91	13,01	13,01	Astma, Przewlekła obturacyjna choroba płuc, Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	3,9
Montelukastum	Romilast, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	5909991007300	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	17,82	24,44	24,44	Astma, Przewlekła obturacyjna choroba płuc, Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	7,33

Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
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										
Montelukastum	Symlukast 10, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990697939	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	18,36	25,01	25,01	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	7,5
Montelukastum	Symlukast 4, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990697762	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	8,1	11,6	11,6	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	3,48
Montelukastum	Symlukast 5, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990697892	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	10,15	14,31	14,31	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	4,29
Natrii cromoglicas	Cromoxal, roztwór do nebulizacji, 0,01 g/ml	50 amp.a 2 ml	5909990375318	202.0, Wziewne kromony	32,4	41,62	41,62	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,2
Salmeterolum	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps., 0,05 mg	60 kaps. (+ inh.)	5909991109424	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	49,03	61,03	57,24	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,99
Salmeterolum	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps., 0,05 mg	90 kaps. (+ inh.)	5909991109431	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	73,55	89,3	85,86	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	8,24
Salmeterolum	Pulveril, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 25 µg/dawkę	120 dawek	5909990867653	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	52,02	64,17	57,24	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	10,13
Salmeterolum	Serevent, aerozol wziewny, zawiesina, 25 µg	1 szt. (120 daw.)	5909990623099	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	69,36	82,39	57,24	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	28,35
Salmeterolum	Serevent Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg	1 szt. (60 daw.)	5909990437825	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	71,32	84,44	57,24	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	30,4
Salbutamololum	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
Salbutamololum	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
Salbutamololum	Sabumalin, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 100 µg	1 poj. (200 dawek)	5909990764150	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	8,82	12,85	12,85	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,2
Salbutamololum	Salbutamol Hasco, syrop, 2 mg/5 ml	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
Salbutamololum	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
Salbutamololum	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

Leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
<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>										
Salbutamolium	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
Salbutamolium	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
Salbutamolium	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
Salbutamolium	Ventolin Dysk, proszek do inhalacji, 200 µg	1 poj.a 60 daw.	5909990911912	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	16,3	19,5	8,42	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	14,28
Tiotropii bromidum	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blis.)	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. (blis.)	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. (blis. + 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. (blis. + 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