



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją leku  
Spiriva Respimat (bromek tiotropium)**

**we wskazaniu:** *„Dodatkowy lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z astmą, którzy są obecnie leczeni wziewnymi glikokortykosteroidami ( $\geq 800\mu\text{g}$  budesonidu na dobę lub równoważną dawką innego wziewnego kortykosteroidu) w skojarzeniu z długo działającymi  $\beta 2$ -agonistami, i u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń choroby w ostatnim roku”*

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4350-4/2015

Data ukończenia: 12 marca 2015 r.

## Wykaz skrótów

<b>ACQ</b>	– ang. <i>Asthma Control Questionnaire</i> , kwestionariusz
<b>AE</b>	– Analiza Ekonomiczna wnioskodawcy
<b>AKL</b>	– Analiza Kliniczna wnioskodawcy
<b>AOTMiT, Agencja</b>	– Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AQLQ</b>	– ang. <i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i> , kwestionariusz
<b>ATS</b>	– American Thoracic Society
<b>AUC</b>	– ang. <i>area under the curve</i> , pole pod krzywą
<b>AUC<sub>(t1-t2)</sub></b>	– pole pod krzywą w czasie od t1 do t2
<b>AWA</b>	– Analiza Weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	– Analiza Wpływu na Budżet wnioskodawcy
<b>AWMSG</b>	– All Wales Medicines Strategy Group
<b>BMI</b>	– ang. <i>body mass index</i> , wskaźnik wagowo-wzrostowy BMI
<b>BTS</b>	– British Thoracic Society
<b>CADTH</b>	– Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<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>CUA</b>	– ang. <i>cost utility analysis</i> , analiza użyteczności kosztów
<b>DDD</b>	– ang. <i>defined daily dose</i> , zdefiniowana dawka dzienna
<b>dGKS</b>	– doustne glikokortykosteroidy
<b>EKG</b>	– elektrokardiografia
<b>EMA</b>	– European Medicines Agency, Europejska Agencja Leków
<b>FAS</b>	– ang. <i>full analysis set</i> , populacja pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji, otrzymali przynajmniej jedną dawkę ocenianego leku i u których przeprowadzono co najmniej jeden pomiar skuteczności klinicznej
<b>FDA</b>	– ang. <i>U. S. Food and Drug Administration</i> , Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
<b>FEV<sub>1</sub></b>	– ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i> , natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa
<b>FOR</b>	– formoterol
<b>FVC</b>	– ang. <i>forced vital capacity</i> , natężona pojemność życiowa
<b>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>HR</b>	– ang. <i>hazard ratio</i> , hazard względny
<b>ICSI</b>	– <i>Institute for Clinical Systems Improvement</i>
<b>INAHTA</b>	– International Network of Agencies for Health Technology Assessment
<b>IQWIG</b>	– <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
<b>IS</b>	– istotny statystycznie
<b>ITT</b>	– ang. <i>intention-to-treat</i> , analiza wykonana w populacji zgodnej z intencją leczenia
<b>JGP</b>	– jednorodne grupy pacjentów
<b>Komparator</b>	– interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LABA</b>	– ang. <i>long acting <math>\beta</math>2-agonists</i> , długo działający agoniści receptorów $\beta$ -adrenergicznych
<b>LAMA</b>	– ang. <i>long acting muscarinic antagonists</i> , długo działające leki przeciwocholinergiczne
<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>LTRA</b>	– ang. <i>antileukotriene agents</i> , leki przeciwleukotrienowe
<b>MD</b>	– ang. <i>mean difference</i> , różnica średnich
<b>mMRC</b>	– zmodyfikowana skala duszności według British Medical Research Council
<b>MZ</b>	– Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCHTA</b>	– The National Coordinating Center for Health Technology Assessment
<b>NFZ</b>	– Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	– National Institute for Health and Care Excellence
<b>OR</b>	– ang. <i>odds ratio</i> , iloraz szans
<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 o bezpieczeństwie
<b>PTChP</b>	– Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
<b>RCT</b>	– ang. <i>randomized clinical trial</i> , randomizowane badanie kliniczne
<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>RR</b>	– ang. <i>relative risk</i> , ryzyko względne
<b>RSS</b>	– ang. <i>risk sharing scheme</i> , instrument dzielenia ryzyka

<b>SABA</b>	– ang. <i>short acting <math>\beta</math>2-agonists</i> , krótko działające $\beta$ 2-mimetyki
<b>SAMA</b>	– ang. <i>short-acting muscarinic antagonist</i> , krótko działający antagonisty receptora muskarynowego
<b>SD</b>	– ang. <i>standard difference</i> , odchylenie standardowe
<b>SDDPI</b>	– ang. <i>single-dose dry powder inhaler</i> jednodawkowy inhalator suchego proszku
<b>SE</b>	– ang. <i>standard error</i> , błąd standardowy
<b>SGRQ</b>	– The ST. George's Respiratory Questionnaire
<b>SMC</b>	– <i>Scottish Medicines Consortium</i>
<b>SOC</b>	– ang. <i>standard of care</i> , standardowa opcja terapeutyczna
<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>TIO</b>	– tiotropium
<b>trough FEV<sub>1</sub></b>	– wartość FEV <sub>1</sub> mierzona przy najniższym stężeniu leku
<b>URPL</b>	– Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<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>WMD</b>	– ang. <i>weighted mean difference</i> , średnia ważona różnic
<b>ZN</b>	– zdarzenia niepożądane

---

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm. ) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

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

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>9</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii .....	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	10
2.4. Problem zdrowotny.....	15
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	16
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	16
2.5.2. Status rejestracyjny .....	17
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	17
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>18</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	18
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	18
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	24
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	25
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	28
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	28
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	28
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	28
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	29
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	32
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	34
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	35
3.3.3. Analiza skuteczności praktycznej.....	38
3.3.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	39
3.3.5. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	42
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>43</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	43
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	43
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	47
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	48
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	50
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	50
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	50
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	50
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	51
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>52</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	52
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	55

---

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	57
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	57
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	59
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>61</b>
<b>7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>61</b>
<b>8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>61</b>
8.1. Rekomendacje kliniczne .....	61
8.2. Rekomendacje refundacyjne.....	62
8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	63
<b>9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>63</b>
<b>10. Opinie ekspertów.....</b>	<b>65</b>
<b>11. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>65</b>
<b>12. Źródła.....</b>	<b>69</b>
<b>13. Załączniki .....</b>	<b>70</b>
<b>14. Aneksy.....</b>	<b>70</b>
14.1. Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych .....	70
14.2. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w terapii astmy .....	72

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

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

12.01.2015  
PLR.4600.29.2015/DD

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, 2,5 mcg/dawkę odmierzoną, 1 wkład po 30 dawek leczniczych (60 dawek odmierzonych) + 1 inhalator Respimat, kod EAN: 5909990735839

Wnioskowane wskazanie: *Dodatkowy lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z astmą, którzy są obecnie leczeni wziewnymi glikokortykosteroidami ( $\geq 800\mu\text{g}$  budesonidu na dobę lub równoważną dawką innego wziewnego kortykosteroidu) w skojarzeniu z długo działającymi  $\beta 2$ -agonistami, u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń choroby w ostatnim roku.*

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  
 leku stosowany w ramach programu lekowego  
 leku stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

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

30%

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  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Niemcy

*Listę podmiotów odpowiedzialnych właściwych dla technologii alternatywnych zamieszczono w rozdziale 14.1.*

---



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Pismem z dnia 12.01.2015 r., znak PLR.4600.29.2015/DD, wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z prośbą o przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT 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, 2,5 mcg/dawkę odmierzoną, 1 wkład po 30 dawek leczniczych (60 dawek odmierzonych)+ 1 inhalator Respimat,, kod EAN: 5909990735839;

we wskazaniu: *dotaddkowy lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z astmą, którzy są obecnie leczeni wziewnymi glikokortykosteroidami (≥800µg budezonidu na dobę lub równoważną dawką innego wziewnego kortykosteroidu) w skojarzeniu z długo działającymi β2-agonistami, u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń choroby w ostatnim roku.*

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, pismem z dnia 03.02.2015 r., znak AOTMiT-OT-4350-4TL-MDa/2015 Agencja poinformowała o tym fakcie Ministra Zdrowia. Pismem z dnia 04.02.2015 r., znak PLR.4600.29.2015/DD(1), Ministerstwo Zdrowia wezwało wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Wnioskodawca przesłał dnia 10.02.2015 r. do Ministerstwa Zdrowia odpowiedź z uzupełnieniami, które dnia 16.02.2015 pismem znak PLR.4600.29.2.2015.DD Ministerstwa Zdrowia przekazało do Agencji. Ostatecznie weryfikacji Agencji poddano następujące analizy HTA:

- [REDAKTOWANE], „Analiza problemu decyzyjnego dla Spiriva Respimat jako dodatkowego leku rozszerzającego oskrzela w podtrzymującym leczeniu astmy, u dorosłych pacjentów leczonych obecnie wysokimi dawkami wGKS w skojarzeniu z LABA, u których wystąpiło ≥ jedno ciężkie zaostrzenie choroby”, Instytut Arcana, Kraków 2014;
- [REDAKTOWANE], „Analiza efektywności klinicznej dla Spiriva Respimat, jako dodatkowego leku rozszerzającego oskrzela w podtrzymującym leczeniu astmy, u dorosłych pacjentów leczonych obecnie wysokimi dawkami wGKS w skojarzeniu z LABA, u których wystąpiło ≥ jedno ciężkie zaostrzenie choroby”, Instytut Arcana, Kraków 2014;
- [REDAKTOWANE], „Produkt leczniczy Spiriva Respimat (tiotropium) stosowany jako dodatkowy lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z astmą – analiza ekonomiczna”, Instytut Arcana, Kraków 2014;
- [REDAKTOWANE], „Produkt leczniczy Spiriva Respimat (tiotropium) stosowany jako dodatkowy lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z astmą, którzy są obecnie leczeni wziewnymi kortykosteroidami (≥800 µg budezonidu/dobę lub równoważna dawka innego wziewnego kortykosteroidu) w skojarzeniu z długo działającymi β2-agonistami i u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń choroby w ostatnim roku - analiza wpływu na budżet”, Instytut Arcana, Kraków 2014;
- [REDAKTOWANE], „Analiza Racjonalizacyjna dla produktu leczniczego Spiriva Respimat (tiotropium) stosowanego w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z astmą”, Instytut Arcana, Kraków 2014;
- Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla preparatu Spiriva Respimat (tiotropium) zgodnie z uwagami AOTMiT, Instytut Arcana.

W toku prac nad niniejszą AWA wystąpiono z prośbą o opinię do 8 ekspertów. W odpowiedzi otrzymano natomiast dwie odpowiedzi od ekspertów klinicznych, jednakże nie zostały one dopuszczone do sprawy ze względu na zadeklarowany przez tychże ekspertów konflikt interesów.

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

Produkt leczniczy Spiriva Respimat (tiotropium) nie był wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu. Poniżej przedstawiono stanowisko Rady Przejrzystości oraz rekomendację Prezesa Agencji dla zastosowania ocenianego produktu leczniczego w leczeniu POChP.

Tabela 1 Wcześniejsze stanowisko RP i rekomendacja Prezesa AOTMiT dla Spiriva Respimat w POChP

Nr i data wydania	Stanowisko RP oraz rekomendacja Prezesa AOTMiT
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 324/2014 z dnia 17 listopada 2014 r.</b></p>	<p><u>Zalecenia</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Spiriva Respimat (tiotropium bromide), (...) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), w ramach istniejącej grupy limitowej, z odpłatnością 30%.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Wyniki badań wskazują na podobną skuteczność kliniczną wnioskowanego produktu w porównaniu z bromkiem tiotropium w postaci proszku do inhalacji (Spiriva) u dorosłych pacjentów z POChP ocenianą pod względem oceny zaostrzeń POChP oraz oceny funkcji płuc (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa), którego stosowanie jest uzasadnione wynikami badań i opiniami grup ekspertów. Ryzyko zdarzeń niepożądanych obu postaci wykazuje stosunkowo nieduże różnice. Ich cena się nie różni, a postać roztworu do inhalacji jest wygodniejsza do stosowania, zwłaszcza przez osoby z problemami manualnymi. Lek jest refundowanych w 23 krajach UE i EFTA, w tym w 7 o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 239/2014 z dnia 17 listopada 2014 r</b></p>	<p><u>Zalecenia</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Spiriva Respimat (tiotropium bromide) (...) we wskazaniu leczeniu podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) w ramach istniejącej grupy limitowej 201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu --- produkty jednoskładnikowe, z kategorią dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę: we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z poziomem odpłatności dla pacjenta: 30%.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe wskazują na porównywalną skuteczność oraz bezpieczeństwo wnioskowanej technologii w odniesieniu do sugerowałabym w odniesieniu do obecnie refundowanego produktu leczniczego Spiriva, zawierającego bromek tiotropium w postaci proszku do inhalacji. Wszystkie odnalezione rekomendacje wymieniają bromek tiotropium jako terapię rozszerzającą oskrzela w przebiegu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, przy czym żadne z nich nie różnicują jego wartości terapeutycznej w zależności od postaci farmaceutycznej. Także wszystkie odnalezione rekomendacje refundacyjne zalecają finansowanie produktu leczniczego Spiriva Respimat w populacji chorych na POChP. Ekspersi praktyki klinicznej zwracają uwagę na łatwiejszą formę podania i lepszą farmakokinetykę preparatu Spiriva Respimat w stosunku do preparatu Spiriva, zawierającego bromek tiotropium w postaci proszku do inhalacji w kapsułce twardej, co w ich opinii stanowi przesłankę do finansowania produktu leczniczego ze środków publicznych. Prezes Agencji podziela przedstawioną powyżej opinię i uważa, że roztwór do inhalacji redukuje trudności związane z przyjęciem dawki terapeutycznej leku, co ma duże znaczenie zwłaszcza u chorych w późnych stadiach POChP. Dodatkowo, populacja pacjentów z POChP to w znacznym odsetku ludzie starsi i stosowanie roztworu do inhalacji mogłoby poprawić stosowanie się do zaleceń lekarskich (compliance) w tej grupie pacjentów.</p>

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

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące potencjalnych technologii alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<b>bromowoderek fenoterolu+bromek ipratropiowy (Berodual N)</b>			
Berodual N (fenoteroli hydrobromidum + ipratropii bromidum) we wskazaniu astma oskrzelowa	Stanowisko RP nr 1/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 1/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Berodual N (...), we wskazaniu: u dorosłych i dzieci powyżej 6 lat jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli – z rozedmą lub bez rozedmy płuc i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, w ramach istniejącej grupy limitowej 201.1 i wydawanie go pacjentom za odpłatnością 30%. <u>Uzasadnienie:</u> W analizie skuteczności klinicznej stwierdzono istotną statystycznie przewagę produktu leczniczego Berodual N (...) nad bromkiem ipratropium zarówno w populacji osób z astmą oskrzelową jak i POChP. W analizie skuteczności praktycznej uwzględniono jedno badanie (...), w którym porównywano stosowanie przez pacjentów dotychczasowej terapii MDI (salbutamol, wGKS, teofilina doustnie lub kromoglikan sodu) z Berodual N. W badaniu odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść produktu leczniczego Berodual N w porównaniu z dotychczas stosowaną terapią MDI. Odnaleziono rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego Berodual N w leczeniu i zapobieganiu astmie (u dorosłych i dzieci > 5 lat)	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Berodual N (...), u dorosłych i dzieci powyżej 6 lat, jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli – z rozedmą lub bez rozedmy płuc i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, w ramach istniejącej grupy limitowej 201.1, z kategorią dostępności „Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń”, z poziomem odpłatności 30%. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Berodual N (...) we wskazaniu: u dorosłych i dzieci powyżej 6 lat jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli – z rozedmą lub bez rozedmy płuc i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, w ramach istniejącej grupy limitowej 201.1 i wydawanie go pacjentom za odpłatnością 30% (...). Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że oceniana technologia medyczna, zarówno w przypadku populacji chorych na astmę, jak i POChP, była kosztowo -efektywna, niezależnie od przyjętej perspektywy.
<b>cyklezonid</b>			
Ciclesonidum (Alvesco 160, Alvesco 80) we wskazaniu: astma oskrzelowa	Stanowisko RK nr 82/2011 z dnia 26 września 2011 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 67/2011 z dnia 26 września 2011 r.	<u>Zalecenia:</u> RK uważa za <b>zasadne utrzymanie</b> dotychczasowego poziomu i sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Ciclesonidum (Alvesco 160, Alvesco 80)” we wskazaniu: astma oskrzelowa, pod warunkiem istotnego obniżenia ceny. RK uważa za niezasadne utworzenie wspólnych grup limitowych dla wszystkich wziewnych steroidowych leków przeciwastmatycznych, natomiast uważa za zasadne utworzenie oddzielnych podgrup dla poszczególnych leków. <u>Uzasadnienie:</u> Na podstawie porównań cyklezonidu z aktywnymi komparatorami można przyjąć, że lek ten jest porównywalny z dostępnymi w Polsce glikokortykosteroidami wziewnymi w zakresie skuteczności klinicznej. (...)	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji <b>rekomenduje utrzymanie</b> dotychczasowego poziomu i sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Ciclesonidum (Alvesco 160, Alvesco 80)” we wskazaniu: astma oskrzelowa. <u>Uzasadnienie:</u> GI kokortykosteroidy wziewne są obecnie najskuteczniejszymi lekami przeciwzapalnymi stosowanymi w leczeniu przewlekłej astmy. Na podstawie dostępnych badań można wnioskować, że cyklezonid jest skuteczną i bezpieczną terapią. Z porównania z aktywnymi komparatorami wynika, że cyklezonid jest co najmniej równie skuteczny co pozostałe kortykosteroidy wziewne dostępne na polskim rynku. Poszerzona analiza kliniczna wykazała, że cyklezonid nie powoduje zaburzeń funkcji osi podwzgórze-przysadka-kora nadnerczy (...). Prezes uważa za niezasadne utworzenie wspólnych grup limitowych dla wszystkich wziewnych steroidowych leków przeciwastmatycznych, natomiast uważam za zasadne utworzenie oddzielnych podgrup dla poszczególnych leków.
<b>dipropionian beclometazonu + dwuwodny fumaran formaterolu</b>			
Fostex Nexthaler (beclometasoni dipropionas)	Rekomendacja Prezesa Agencji nr 253/2014 z	<u>Zalecenia:</u> RP uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Fostex Nexthaler (beclometasoni dipropionas anhydricus + formoteroli fumaras dihydricus), (...), we wskazaniu: astma, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 30%, pod warunkiem ustalenia takiej ceny leku, aby koszt leczenia	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Fostex Nexthaler (beclometasoni dipropionas anhydricus +formoteroli fumaras dihydricus) (...).

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
anthydricus + formoteroli fumaras dihydricus) proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę + 6 µg/dawkę, 120 dawek, we wskazaniu: astma	dnia 8 grudnia 2014 r.	z perspektywy wspólnej płatnika i pacjenta był nie większy niż koszt leczenia najtańszym z komparatorów. <u>Uzasadnienie:</u> Lek kombinowany Fostex Nexthaler może być stosowny w miejsce tego samego połączenia w formie aerozolu u pacjentów, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i długodziałających β2-mimetyków. Cechuje go skuteczność i profil bezpieczeństwa analogiczne do leku w formie aerozolu. (...)	<u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji uważa za zasadne objęcie refundacją niniejszego produktu leczniczego, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 30%, pod warunkiem ustalenia takiej ceny leku, aby koszt leczenia z perspektywy wspólnej płatnika i pacjenta był nie większy niż koszt leczenia najtańszym z komparatorów. (...). Zasadniczą zaletą kombinacji dwóch leków w jednym inhalatorze jest zwiększona wygoda pacjenta, choć w wypadku astmy oskrzelowej <i>compliance</i> pacjenta jest z zasady wyższy, niż przy chorobach bezobjawowych. Na podstawie wyników przedstawionych badań można wnioskować o podobnej skuteczności i profilu bezpieczeństwa wnioskowanej postaci leku do jego formy w aerozolu.
<b>flutykazon</b>			
flutykazon (Flixotide, Flixotide Dysk)" w postaci aerozolu wziewnego, proszku do inhalacji, zawiesiny do inhalacji z nebulizatorem we wskazaniach astma, POChP	Stanowisko RK nr 83/2011 z dnia 26 września 2011 r.  Rekomendacja Prezesa Agencji nr 68/2011 z dnia 26 września 2011 r.	<u>Zalecenia:</u> RK uważa za <b>niezasadne usunięcie</b> świadczenia gwarantowanego „Fluticasonum (Flixotide, Flixotide Dysk)” (...) we wskazaniach: astma, POChP, z wykazu świadczeń gwarantowanych. RK uważa za niezasadne utworzenie wspólnych grup limitowych dla wszystkich wziewnych steroidowych leków przeciwastmatycznych, natomiast uważa za zasadne utworzenie oddzielnych podgrup dla poszczególnych leków. <u>Uzasadnienie:</u> Flutykazon w zakresie skuteczności klinicznej jest porównywalny z innymi refundowanymi w Polsce glikokortykosteroidami wziewnymi i pomimo gorszego profilu bezpieczeństwa (...), zajmuje istotną pozycję w długotrwałej terapii astmy (...). Usunięcie flutykazonu 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 flutykazonem, a w konsekwencji do zaostrzeń i hospitalizacji.	<u>Zalecenia:</u> 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, POChP, z wykazu świadczeń gwarantowanych. <u>Uzasadnienie:</u> Glikokortykosteroidy wziewne są obecnie najskuteczniejszymi lekami przeciwzapalnymi stosowanymi w leczeniu przewlekłej astmy (...). Na podstawie dostępnych badań można wnioskować, że w grupie leczonej flutikazonem występuje mniejsza częstość zaostrzeń choroby (jako jedynym lekiem w stosunku do placebo). Jednocześnie przychyliam się do stanowiska RK, iż pomimo stwierdzonych działań niepożądanych (...) stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku przemawia za jego dalszym finansowaniem ze środków publicznych. Flutykazon jako wziewny kortykosteroid uważany jest za jeden z najskuteczniejszych leków przeciwzapalnych i stanowi podstawę leczenia przewlekłej astmy. Świadczy o tym fakt, że lek ten zajmuje wysoką pozycję wśród produktów leczniczych, na które NFZ przeznacza największe wydatki na refundację (...). Jednocześnie, w ślad za stanowiskiem RK, uważam za niezasadne utworzenie wspólnych grup limitowych dla wszystkich wziewnych steroidowych leków przeciwastmatycznych, natomiast uważam za zasadne utworzenie oddzielnych podgrup dla poszczególnych leków. Ponadto właściwym wydaje się wprowadzenie na wykazy leków refundowanych generyków flutikazonu i wyznaczenie limitu refundacyjnego na podstawie najniższej ceny za DDD.
<b>furoinian mometazonu</b>			
furoinian mometazonu (Asmanex Twisthaler) w leczeniu podtrzymującym astmy oskrzelowej u osób dorosłych i młodzieży	Stanowisko RK nr 2/01/2009 z dnia 5 stycznia 2009 r.	<u>Zalecenia:</u> RK <b>rekomenduje finansowanie</b> ze środków publicznych furoinianu mometazonu (Asmanex Twisthaler) w leczeniu podtrzymującym astmy oskrzelowej u osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat, w ramach wykazu leków refundowanych wydawanych za opłatą ryczałtową w chorobach przewlekłych, pod warunkiem zapewnienia kosztowo efektywnego sposobu finansowania (obniżenia ceny leku poniżej ceny najtańszego leku w tej grupie terapeutycznej i w tej postaci farmaceutycznej). <u>Uzasadnienie:</u> Efektywność kliniczna furoinianu mometazonu jest porównywalna	Nie dotyczy.



Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
w wieku >12 lat		z innymi lekami z tej grupy znajdującymi się w wykazie leków refundowanych. Również podobny jest poziom bezpieczeństwa. Lek mógłby być dostępny chorym na astmę oskrzelową pod warunkiem uzyskania korzystnej ceny, zapewniającej lepszą efektywność kosztową w porównaniu z lekami dostępnymi obecnie.	
<b>omalizumab</b>			
Xolair (omalizumab) EAN: 5909990708406 i 5909990708376 we wskazaniu: leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej	Stanowisko PR nr 59/2012 i 60/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r.  Rekomendacje Prezesa Agencji nr 48/2012 i 49/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada uważa za <b>zasadne finansowanie</b> produktu leczniczego Xolair (omalizumab) we wskazaniu: leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej ze środków publicznych, u pacjentów w wieku 12 lat i powyżej u których stwierdzono dodatni wynik testu skórno-reaktywności in vitro na całoroczne alergeny wziewne oraz u pacjentów, u których stwierdzono zmniejszoną czynność płuc FEV1 poniżej 80% oraz u których wielokrotnie udokumentowano ciężkie zaostrzenia astmy występujące pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającym agonistą receptorów beta 2(...).  <u>Uzasadnienie:</u> Omalizumab jest lekiem o potwierdzonej skuteczności w leczeniu IgE zależnej astmy oskrzelowej odpornej na leczenie, rekomendowanym przez polskie i zagraniczne towarzystwa naukowe (...).	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Xolair (omalizumab) (...); w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10J45)”.  <u>Uzasadnienie:</u> Omalizumab jest lekiem o potwierdzonej skuteczności w leczeniu IgE zależnej astmy oskrzelowej odpornej na leczenie, rekomendowanym przez polskie i zagraniczne towarzystwa naukowe (...). Pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania tego preparatu w innych krajach, a także aspekt społeczny leczenia (zmniejszenie częstości hospitalizacji, możliwość powrotu do pracy zawodowej, możliwość zmniejszenia zużycia lub odstawienia glikokortykosterydów i związane z tym uniknięcie działań niepożądanych związanych z tym leczeniem) świadczą o tym, że refundowanie przedmiotowej technologii lekowej może być opłacalne.
„Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10:J45) przy wykorzystaniu substancji czynnej omalizumab”	Stanowisko RK nr 84/2011 z dnia 26 września 2011 r.  Rekomendacja Prezesa Agencji nr 69/2011 z dnia 26 września 2011 r.	<u>Zalecenia:</u> RK uważa za <b>zasadne zakwalifikowanie</b> świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10: J45)” przy wykorzystaniu substancji czynnej omalizumab w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego.  <u>Uzasadnienie:</u> Omalizumab jest jedynym skutecznym lekiem w populacji, do której adresowany jest opiniowany program zdrowotny. W badaniach klinicznych dowiedziono, że stosowanie omalizumabu umożliwia poprawę stanu klinicznego i jakości życia w wąskiej grupie pacjentów, u których standardowe metody leczenia są nieskuteczne. Terapia omalizumabem jest względnie bezpieczna i jest rekomendowana przez międzynarodowe i polskie towarzystwa alergologiczne (...).	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji <b>rekomenduje zakwalifikowanie</b> świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10:J45) przy wykorzystaniu substancji czynnej omalizumab” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego.  <u>Uzasadnienie:</u> Na podstawie odnalezionych badań pierwotnych można wnioskować, że omalizumab jest skuteczną formą terapii pacjentów z ciężką astmą alergiczną i przyczynia się do występowania istotnych statystycznie różnic w porównaniu z placebo lub najlepszego leczenia podtrzymującego w odniesieniu do ocenianych punktów końcowych (...). Wg opinii ekspertów klinicznych uzasadnione jest finansowanie terapii omalizumabem ze środków publicznych, jako że obecnie jest to jedyna metoda leczenia ciężkiej astmy alergicznej, działająca na podstawowy mechanizm choroby jakim jest alergja i przeciwciała IgE reagujące z alergenem (...).
omalizumab (Xolair) w leczeniu astmy oskrzelowej o ciężkim przebiegu odpornej na leczenie	Stanowisko RK nr 7/02/2009 z dnia 19 stycznia 2009 r	<u>Zalecenia:</u> RK <b>rekomenduje finansowanie</b> ze środków publicznych omalizumabu (Xolair) w leczeniu astmy oskrzelowej o ciężkim przebiegu, odpornej na leczenie, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ, zgłoszonego przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie alergologii.  <u>Uzasadnienie:</u> Omalizumab jest jedynym skutecznym preparatem w leczeniu IgE-zależnej astmy oskrzelowej odpornej na leczenie. Umożliwia on poprawę stanu i jakości życia wąskiej grupy pacjentów z astmą oskrzelową, u których standardowe metody leczenia są nieskuteczne (...).	Nie dotyczy.
<b>propionian flutykazonu+salmeterol</b>			
propionianu flutykazonu z	Uchwała RK nr 49/12/2008 z	<u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje finansowanie propionianu flutykazonu z salmeterolem	Nie dotyczy.

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
salmeterolem (Seretide®) w leczeniu astmy oskrzelowej	dnia 10 września 2008 r.	<p>(Seretide) w leczeniu astmy oskrzelowej u pacjentów, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających <math>\beta</math>2-mimetyków poprzez umieszczenie w wykazie leków refundowanych, pod warunkiem uzyskania korzystnej ceny (cena preparatu złożonego powinna być wyraźnie mniejsza niż suma cen obu preparatów oddzielnie).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Lek kombinowany Seretide może być stosowany w miejsce terapii wziewnej osobno inhalowanymi preparatami propionian flutykazonu i salmeterol u pacjentów, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających <math>\beta</math>2-mimetyków (...).</p>	

## 2.4. Problem zdrowotny

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Astma jest heterogenną chorobą zwykle cechującą się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych. Charakteryzuje się występowaniem takich objawów jak: świszczący oddech, duszność, uczucie ściskania w klatce piersiowej i kaszel, o zmiennej częstości i nasileniu, związanych z różnego stopnia utrudnieniem wydechowego przepływu powietrza przez drogi oddechowe (Gajewski 2014).

Wśród najczęściej występujących fenotypów astmy, oprócz astmy alergicznej i niealergicznej, wymieniono: 1) astmę o późnym początku, 2) astmę z utrwaloną obturacją oskrzeli, 3) astmę współistniejącą z otyłością – u niektórych otyłych chorych objawy astmy są bardzo nasilone pomimo małego nasilenia eozynofilowego zapalenia w ścianie oskrzeli (Gajewski 2014).

Stosowany wcześniej podział astmy w zależności od nasilenia objawów przed rozpoczęciem leczenia nie ma znaczenia praktycznego i zaleca się go oceniać dopiero po wielomiesięcznej terapii, gdy zostanie ustalony poziom jej intensywności konieczny do uzyskania kontroli astmy: 1) astma lekka – kontrolowana za pomocą leczenia stopnia 1. lub 2.; 2) astma umiarkowana – kontrolowana za pomocą leczenia stopnia 3.; 3) astma ciężka – do uzyskania kontroli konieczne jest stosowanie leczenia w stopniu 4. lub 5. lub astma pozostaje niekontrolowana pomimo takiego leczenia (Gajewski 2014).

### Epidemiologia

Według badania epidemiologicznego ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce) przeprowadzonego w latach 2006-2008 wśród 20 454 osób z populacji ogólnej, stwierdzono że chorobowość z powodu astmy w Polsce jest wysoka. W trakcie badania ambulatoryjnego lekarze, w oparciu o kryteria GINA rozpoznali astmę u 10,6% badanych. U 66,9% badanych, którzy nie wiedzieli o swojej chorobie lekarze zdiagnozowali astmę (astma nierozpoznana). Jednocześnie u 39% badanych, którzy deklarowali, że chorują na astmę, diagnoza ta została zweryfikowana negatywnie (nadrozpoznawalność astmy) (Komorowski 2012).

Nie odnaleziono danych odnoszących się do zapadalności na astmę ani w Polsce ani w Europie.

### Etiologia i patogeneza

W astmie alergicznej związaną z alergenu, na który chory jest uczulony, ze swoistymi przeciwciałami IgE na powierzchni mastocytów uwalnia mediatory (np. histaminę, enzymy proteolityczne, leukotrieny cysteinylowe), które powodują obturację oskrzeli. W części przypadków 6–8 h po tej fazie wczesnej reakcji alergicznej występuje faza późna, w której mastocyty, bazoofile i inne komórki uwalniają cytokiny i chemokiny, wielokrotnie napływ do oskrzeli komórek zapalnych, zwłaszcza eozynofiliów. Patomechanizm astmy niealergicznej nie jest dokładnie poznany, ale obraz histopatologiczny jest podobny do astmy alergicznej. Uszkodzenie nabłonka oskrzeli pobudza procesy naprawcze, czego wynikiem jest przebudowa ściany oskrzeli, która sprawia, że w szczególnie ciężkich przypadkach obturacja staje się nieodwracalna (Gajewski 2014).

Czynniki ryzyka zaostrzeń można podzielić na modyfikowalne: niekontrolowane objawy astmy, nadmierne zużycie SABA (ang. *short acting  $\beta$ 2-agonists*, krótko działające  $\beta$ 2-mimetyki), niestosowanie wGKS (wziewnych glikokortykosteroidów), nieprzestrzeganie przyjmowania przepisanej leku przez chorego, nieprawidłowa technika inhalacji leku, mała FEV1 (zwłaszcza <60% wartości należącej), poważne problemy społeczne lub społeczno-ekonomiczne, narażenie na dym tytoniowy lub alergeny (u osób uczulonych), choroby współistniejące (otyłość, zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, alergia pokarmowa), eozynofilia płwociny lub krwi, ciąża; inne: przebyta intubacja lub leczenie na oddziale intensywnej terapii z powodu astmy, przynajmniej jedno ciężkie zaostrzenie astmy w ciągu ostatnich 12 miesięcy (Gajewski 2014).

Do czynników ryzyka utrwalenia obturacji oskrzeli zalicza się: niestosowanie wGKS, narażenie na dym tytoniowy, szkodliwe substancje chemiczne, narażenie w miejscu pracy, mała wyjściowa FEV1, przewlekłe nadmierne wytwarzanie wydzieliny w drogach oddechowych, eozynofilia płwociny lub krwi (Gajewski 2014).

### Obraz kliniczny

Do objawów podmiotowych w astmie zalicza się: napadową duszność, głównie wydechową, która ustępuje samoistnie lub pod wpływem leczenia; świszczący oddech; suchy napadowy kaszel (towarzyszący duszności, albo jako jedyny objaw). Czasami współistnieją objawy innych chorób alergicznych, najczęściej alergicznego nieżytu nosa (Gajewski 2014).

Do objawów przedmiotowych należą: rozlane, obustronne świsty (głównie wydechowe) i furczenia, wydłużony wydech (niekiedy tylko podczas natężonego wydechu); podczas zaostrzeń praca dodatkowych mięśni oddechowych i tachykardia. W bardzo ciężkim zaostrzeniu zjawiska osłuchowe mogą nie występować (tzw. cicha klatka piersiowa) (Gajewski 2014).

### Diagnostyka

Rozpoznanie astmy według wytycznych GINA 2014 opiera się na typowym wywiadzie i objawach przedmiotowych (jeśli występują) oraz potwierdzeniu ograniczenia przepływu wydechowego powietrza w drogach oddechowych i jego zmienności. U chorego już przyjmującego leki kontrolujące postępowanie diagnostyczne zależy od objawów ze strony układu oddechowego i od zaburzeń czynności płuc (Gajewski 2014).

### Leczenie i cele leczenia

Do celów skutecznego leczenia astmy zalicza się: osiągnięcie i utrzymanie kontroli objawów, utrzymanie normalnej aktywności życiowej, w tym zdolności podejmowania wysiłków fizycznych, utrzymanie wydolności układu oddechowego na poziomie jak najbardziej zbliżonym do prawidłowego, zapobieganie zaostrzeniom astmy, unikanie skutków niepożądanych stosowanych leków przeciwastmatycznych, niedopuszczenie do zgonu z powodu astmy (Gajewski 2014).

Leczenie zależy przede wszystkim od ciężkości i stopnia kontroli astmy, i obejmuje: wypracowanie partnerskiej relacji między pacjentem a lekarzem w celu zapewnienia zaangażowania chorego i jego rodziny w proces leczenia i przestrzegania przez niego zaleceń lekarskich; identyfikację czynników ryzyka i zmniejszenie ekspozycji na te czynniki; ocenę kontroli astmy, leczenie w celu jej osiągnięcia i monitorowanie; leczenie zaostrzeń astmy; postępowanie w sytuacjach szczególnych (Gajewski 2014).

W leczeniu astmy bardzo ważną rolę odgrywa nawiązanie dobrej współpracy z chorym i jego edukacja, a także metody nefarmakologiczne. W farmakoterapii przewlekłej astmy stosuje się: leki kontrolujące przebieg choroby, przyjmowane regularnie (wGKS, LABA (ang. *long acting*  $\beta$ 2-agonists, długo działający agoniści receptorów  $\beta$ -adrenergicznych), leki przeciwleukotrienowe, metyloksantyny o przedłużonym działaniu, kromony); leki przyjmowane doraźnie: SABA, SAMA (ang. *short-acting muscarinic antagonist*, krótko działający antagoniści receptora muskarynowego), dGKS (doustne glikokortykosteroidy) i inne leki stosowane przez krótki czas w celu opanowania zaostrzenia astmy; dodatkowe leki stosowane w astmie ciężkiej (dGKS, monoklonalne przeciwciała anty Ig-E, inne leki biologiczne oraz termoplastyka oskrzeli) (Gajewski 2014).

### Przebieg naturalny i rokowanie

Astma może wystąpić w każdym wieku. Jeśli się rozpoczyna w wieku dorosłym, to częściej jest niealergiczna i ma cięższy przebieg. W przebiegu astmy dochodzi do zaostrzeń, które rozwijają się gwałtownie (w ciągu minut lub godzin) albo stopniowo (w ciągu wielu godzin lub dni) i mogą doprowadzić do śmierci. Objawy podmiotowe i przedmiotowe mają zmienne nasilenie, a poza epizodami napadów i zaostrzeń astmy objawy podmiotowe i przedmiotowe mogą nie występować. Wieloletnia niekontrolowana astma prowadzi do postępującej, nieodwracalnej obturacji oskrzeli (Gajewski 2014).

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanego leku

<b>Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN</b>	Spiriva Respimat roztwór do inhalacji, roztwór do inhalacji, 2,5 mcg/dawkę odmierzoną, 1 wkład po 30 dawek leczniczych (60 dawek odmierzonych) + 1 inhalator Respimat, kod EAN: 5909990735839
<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 (związającemu 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 o strukturze N-czwartorzędowej, bromek tiotropiowy stosowany wziewnie odznacza się wybiórczym,



	miejscowym działaniem na oskrzela. Stężenia terapeutyczne, przy których nie występują ogólnoustrojowe objawy działania przeciwocholinergicznego mieszczą się w dopuszczalnym zakresie.
--	--

Źródło: ChPL Spiriva Respimat (data ostatniej aktualizacji: sierpień 2014 r.), Wniosek refundacyjny

## 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. 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>Dodatkowy lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z astmą, którzy są obecnie leczeni wziewnymi glikokortykosteroidami (<math>\geq 800\mu\text{g}</math> budesonidu na dobę lub równoważną dawką innego wziewnego kortykosteroidu) w skojarzeniu z długo działającymi <math>\beta 2</math>-agonistami, u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń choroby w ostatnim roku.</i>
<b>Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu</b>	Produkt leczniczy przeznaczony jest wyłącznie do stosowania wziewnego. 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. W leczeniu astmy pełne korzyści terapeutyczne będą widoczne po przyjęciu kilku dawek produktu leczniczego.
<b>Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego</b>	Tiotropium jest wskazany jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)
<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

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

Źródło: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails&#totable> (data dostępu: 29 lutego 2015 r.)

## 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. 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>	30%
<b>Grupa limitowa</b>	201.2, <i>Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu – produkty jednoskładnikowe*</i>
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	Nie dotyczy

\* Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ z dnia 20 lutego 2015 r., Spiriva Respimat jest finansowana ze środków publicznych w ramach niniejszej grupy limitowej we wskazaniu „Przewlekła obturacyjna choroba płuc – leczenie podtrzymujące” z 30% poziomem odpłatności (data wydania decyzji refundacyjnej: 01 stycznia 2015 r.)

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 28.01.2015 r. odnaleziono 6 wytycznych praktyki klinicznej (zarówno zagraniczne jak i polskie) odnoszące się do leczenia astmy. Są to rekomendacje: *VoA/DoD 2009* (U.S. Department of Veteran Affairs/ Department of Defense), *ICS/ 2012* (Institute for Clinical Systems Improvement), *BTS/SIGN 2012* (British Thoracic Society /Scottish Intercollegiate Guidelines Network), *BPS 2012* (Brazilian Society of Pediatrics), *WLDI 2013* (The Work Loss Data Institute), *GINA 2014* (The Work Loss Data Institute).

W wytycznych praktyki klinicznej zaleca się stosowanie leków w zależności od stopnia kontroli choroby. Poszczególne wytyczne różnią się między sobą liczbą stopni kontroli, niemniej jednak we wszystkich wytycznych zaleca się stosowanie SABA w leczeniu doraźnym, stosowanie małych dawek wGKS w astmie o łagodnym nasileniu i zwiększanie dawek wGKS i dodawanie kolejnych leków z grup LABA, LAMA (ang. *long acting muscarinic antagonists*, długo działające leki przeciwcholinergiczne), LTRA (ang. *antileukotriene agents*, leki przeciwleukotrienowe), teofilina, dGKS w ciężkich postaciach choroby. W takich przypadkach rekomenduje się również stosowanie omalizumabu.

Szczegółowe rekomendacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu astmy oskrzelowej

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Międzynarodowe (Świat)	GINA 2014	<p><u>Początkowa farmakoterapia lekami kontrolującymi:</u></p> <p>Nie zaleca się początkowej kontroli jeśli objawy astmy lub konieczność stosowania SABA występuje rzadziej niż 2 razy w miesiącu; w ciągu ostatniego miesiąca nie wystąpiło nocne budzenie się z powodu astmy; brak czynników ryzyka zaostrzeń włączając w to brak zaostrzenia w ciągu ostatniego roku [D].</p> <p>Regularne przyjmowanie małych dawek wGKS zaleca się u chorych, u których stwierdza się rzadkie występowanie objawów astmy, ale pacjent posiada jeden lub kilka czynników ryzyka wystąpienia zaostrzenia [D].</p> <p>Regularne przyjmowanie małych dawek wGKS zaleca się u chorych, u których stwierdza się co najmniej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ objawy kliniczne astmy występujące częściej niż dwa razy w tygodniu i nie częściej niż 2 razy w miesiącu;</li> <li>➢ budzenie w nocy z powodu astmy częściej niż raz w miesiącu [B].</li> </ul> <p>Jeżeli objawy astmy lub konieczność stosowania SABA występują częściej niż dwa razy w tygodniu zalecane jest stosowanie niskich dawek wGKS. Drugą mniej efektywną opcją są LTRA lub teofilina.</p> <p>Jeżeli chory ma dokuczliwe objawy kliniczne astmy przez większość dni lub budzi się z powodu astmy co najmniej raz w ciągu tygodnia, należy rozważyć rozpoczęcie leczenia według terapii wyższego stopnia (tj. zalecić średnie/duże dawki w GKS lub wGKS/LABA, szczególnie u chorych, u których istnieją jakiegokolwiek czynniki ryzyka występowania zaostrzeń) [A].</p> <p>W przypadkach gdy: pierwsza manifestacja kliniczna choroby jest ciężka, występuje niekontrolowana astma lub pojawi się nagle zaostrzenie, należy wdrożyć krótki kurs leczenia dGKS i rozpocząć regularne leczenie astmy lekami kontrolującymi (tj. duże dawki wGKS [A] lub średnie dawki wGKS/LABA [D]).</p> <p><u>Leczenie astmy według stopni intensywności farmakoterapii:</u></p> <p><b>Stopień 1.</b></p> <p><i>Preferowany lek kontrolujący astmę:</i> brak</p> <p><i>Inne możliwości leczenia kontrolującego astmę:</i> rozważyć małe dawki wGKS [B].</p> <p><i>Lek doraźny:</i> SABA w razie potrzeby [A]</p> <p><i>Inne opcje nierekomendowane do rutynowego stosowania:</i> u dorosłych stosowanie SAMA (np. ipratropium), doustnych SABA lub krótko działającej teofiliny może stanowić potencjalną alternatywę do SABA w celu złagodzenia objawów astmy. Niemniej jednak leki te zaczynają działać później niż wziewne SABA [A], ponadto stosowanie doustnych SABA i teofiliny wiąże się z wyższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Szybko działające LABA, formoterol są tak efektywne jak SABA u dorosłych i dzieci, ale regularne lub częste stosowanie LABA bez wGSK jest stanowczo odradzane ze względu na ryzyko wystąpienia nasileń [A].</p> <p><b>Stopień 2.</b></p> <p><i>Preferowany lek kontrolujący astmę:</i> małe dawki wGKS [A]</p> <p><i>Inne możliwości leczenia kontrolującego astmę:</i> LTRA, małe dawki teofiliny*</p> <p>LTRA są mniej skuteczne niż wGSK [A]. Mogą być odpowiednie w początkowej kontroli, u niektórych pacjentów, którzy nie mogą lub nie chcą stosować wGKS, u pacjentów u których występują nieakceptowane działania niepożądane związane ze stosowaniem wGKS lub u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa [B]. U dorosłych pacjentów i młodzieży, którzy nie stosowali wcześniej leczenia kontrolującego, połączenia wGKS/LABA w początkowym etapie leczenia redukuje symptomy i wpływa na poprawę funkcjonowania płuc w porównaniu ze stosowaniem tylko wGKS [A]. U pacjentów z astmą sezonową np. związaną z pyleniem brzozy, bez odstępów w występowaniu objawów, należy natychmiast rozpocząć stosowanie wGKS i kontynuować leczenie przez 4 tygodnie od zakończenia sezonu pylenia [D]. Teofilina o przedłużonym uwalnianiu wykazuje tylko tygodniowe działanie w przypadku pacjentów z astmą [B], a działania niepożądane są powszechne i mogą zagrażać życiu przy stosowaniu wyższych dawek. Kromony mają lepszy profil bezpieczeństwa ale niską skuteczność [A], a inhalatory wymagają uciążliwego codziennego mycia w celu uniknięcia zablokowania.</p> <p><i>Lek doraźny:</i> SABA w razie potrzeby.</p> <p><b>Stopień 3.</b></p> <p><i>Preferowany lek kontrolujący astmę u dorosłych:</i> niskie dawki wGKS/LABA lub niskie dawki wGKS/formoterol (budesonid lub beklometazon) zarówno w leczeniu kontrolującym i doraźnym. Dodanie LABA do takiej dawki wGKS skutkuje dodatkową poprawą objawów astmy, a także dodatkową poprawą w odniesieniu do funkcjonowania płuc z jednoczesnym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zaostrzeń [A]. U pacjentów z ryzykiem wystąpienia zaostrzeń zastosowanie wGKS/formoterolu jako leczenia kontrolującego i doraźnego w znaczący sposób redukuje ryzyko wystąpienia zaostrzeń i zapewnia podobny stopień kontroli astmy przy relatywnie niskich dawkach wGKS w porównaniu z wGKS/LABA [A].</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p><i>Preferowany lek kontrolujący astmę u dzieci (6-11 lat):</i> średnie dawki wGKS.</p> <p><i>Inne możliwości leczenia kontrolującego astmę:</i> średnie/duże dawki wGKS; mała dawki wGKS + LTRA (lub + teofilina*). Zwiększenie dawek wGKS do średnich, stosowanie niskich dawek wGKS i LTRA lub niskich dawek teofiliny o przedłużonym uwalnianiu jest mniej skuteczne niż dodanie LABA do leczenia [A].</p> <p><i>Lek doraźny:</i> SABA lub małe dawki wGKS/formeterolu** w jednym inhalatorze w razie potrzeby.</p> <p><b>Stopień 4.</b></p> <p><i>Preferowany lek kontrolujący astmę u dorosłych:</i> średnie/duże dawki wGKS/LABA lub stosowanie niskich dawek wGKS/formeterolu jako leczenia kontrolującego i doraźnego. U pacjentów dorosłych i młodzieży z przynajmniej jednym zaostrzeniem w poprzednim roku, zastosowanie niskich dawek GKS/formeterolu jako leczenia kontrolującego i doraźnego jest skuteczniejsze w redukowaniu zaostrzeń niż zastosowanie takich samych dawek wGKS/LABA lub wyższych dawek wGKS [A]. W połączeniu tym można stosować budesonid lub beklometazon. U pacjentów, którzy przyjmują niskie dawki wGKS/LABA w ramach leczenia kontrolującego, a ich astma nie jest dostatecznie kontrolowana, można zwiększyć dawki wGKS/LABA do średnich [B] lub włączyć stosowanie raz dziennie flutykazonu.</p> <p><i>Preferowany lek kontrolujący astmę u dzieci (6-11 lat):</i> skierowanie do specjalisty.</p> <p><i>Inne możliwości leczenia kontrolującego astmę:</i> duże dawki wGKS + LTRA (lub + teofilina*). Połączenie wysokich dawek wGKS/LABA może być rozważone u dorosłych i młodzieży, niemniej jednak zwiększenie dawki wGKS zazwyczaj związane jest z występowaniem dodatkowych korzyści [A], ale istnieje jednocześnie zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Stosowanie wysokich dawek jest rekomendowane tylko na podstawie badań na 3-6 miesięcy, kiedy dobra kontrola astmy nie może zostać osiągnięta przy pomocy średnich dawek wGKS/LABA i/lub trzeciego leku kontrolującego (np. LTRA lub teofiliny o przedłużonym uwalnianiu [B]). Dla średnich i wysokich dawek budesonidu, skuteczność może wzrosnąć jeśli lek jest dawkowany 4 razy dziennie [B]. Stosowanie wGKS dwa razy dziennie jest odpowiednie [D]. Inną opcją dodatkową do stosowania średnich i wysokich dawek wGKS dla pacjentów dorosłych i młodzieży jest dodanie LTRA, niemniej jednak jest to opcja mniej skuteczna niż dodanie LABA [A] lub teofiliny o przedłużonym uwalnianiu [B].</p> <p><i>Lek doraźny:</i> SABA lub małe dawki wGKS/formeterolu** w jednym inhalatorze w razie potrzeby.</p> <p><b>Stopień 5.</b></p> <p><i>Preferowany lek kontrolujący astmę:</i> skierowanie do specjalisty w celu zastosowania dodatkowego leczenia (np. anty-IgE).</p> <p><i>Inne możliwości leczenia kontrolującego astmę:</i> dodatkowe małe dawki dGKS.</p> <p><i>Lek doraźny:</i> SABA lub małe dawki wGKS/formeterolu** w jednym inhalatorze w razie potrzeby.</p> <p>* Nie zaleca się podawania teofiliny w wieku 6-11 lat, a preferowanym leczeniem w ramach 3. stopnia jest podawanie średnich dawek wGKS</p> <p>** Małe dawki kortykosteroidów wziewnych/formeterolu stanowią leczenie doraźne astmy u chorych, którym przepisano małe dawki budesonidu/formeterolu lub małe dawki beklometazonu/formeterolu</p> <p><b>Postępowanie w ciężkiej astmie</b></p> <p>Nie wielu pacjentów wykazuje całkowitą niewrażliwość na leczenie GKS, dlatego też pozostają one podstawą terapii trudnych do kontroli postaci astmy. Dodatkowe opcje terapeutyczne obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>optymalizację dawki wGKS/LABA – Część pacjentów odpowie na wyższe niż zalecane dawki leków. Wiąże się to ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Po opanowaniu choroby należy stopniowo zmniejszać dawkę leków;</li> <li>doustne GKS – pacjenci z ciężką astmą mogą odnosić korzyści z terapii podtrzymującej doustnymi GKS, jednak należy wziąć pod uwagę możliwe działania niepożądane. Jeżeli pacjent będzie leczony <math>\geq 3</math> miesięcy, należy przeprowadzić szczegółowe konsultacje oraz w miarę potrzeb stosować leczenie osteoprotekcyjne;</li> <li><b>terapia dodatkowa bez fenotypowania – inne leki kontrolujące chorobę takie jak teofilina i LTRA, pomimo że są zalecane w ciężkich postaciach astmy, pojawiają się w niewielu badaniach, przez co nie ma pewności co do ich skuteczności. U pacjentów z niekontrolowanymi objawami i trwałym ograniczeniem przepływu powietrza do płuc, pomimo stosowania wysokich dawek wGKS i LABA, <u>dodatkowa terapia z zastosowaniem Tiotropium poprawia funkcje płuc;</u></b></li> <li>leczenie przeciw płwocinowe – w ośrodkach z odpowiednim doświadczeniem w leczeniu płwocin, indywidualnie dostosowane leczenie tego objawu pozwala na zmniejszenie koniecznych dawek GKS i obniżenie częstości zaostrzeń choroby;</li> <li>terapia dodatkowa z fenotypowaniem – pacjenci z ciężką postacią astmy mogą odnieść korzyści terapeutyczne po określeniu dokładnego fenotypu choroby. Osoby</li> </ul>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>z astma o podłożu alergicznym z podwyższonym poziomem IgE powinny być leczone przeciwciałami anti-IgE, natomiast osoby z nadwrażliwością na aspirynę powinny otrzymywać LTRA;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• działania nefarmakologiczne - termoplastyka oskrzelowa może być pomocna w wyselekcjonowanej grupie pacjentów z ciężką postacią astmy, jednak w celu oceny jej bezpieczeństwa i długoterminowej skuteczności potrzebne są dalsze badania. Zastosowanie znajdują również działania psychologiczne i terapia na dużych wysokościach, jednak ich miejsce w terapii nie zostało jeszcze określone.</li> </ul> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u>  A – badania RCT i meta-analizy ; duża liczba dowodów– dowody pochodzą z wyników dobrze zaprojektowanych badań RCT lub meta-analiz badań RCT, które dostarczają wniosków dotyczących populacji, do której odnoszą się rekomendacje. Kategoria A wymaga odpowiedniej liczby badań, a także odpowiedniej liczby uczestników badań.  B - badania RCT i meta-analizy ; ograniczona liczba dowodów – dowody pochodzą z wyników badań RCT lub meta-analiz RCT o ograniczonej liczebności pacjentów, <i>post hoc</i> lub z subgroupami. Kategoria B ma zastosowanie jeśli dostępnych jest kilka badań RCT o małej liczebności populacji, które dotyczą populacji różniącej się od tej, której dotyczą rekomendacje lub wyniki są w jakimś stopniu sprzeczne.  C – badania nierandomizowane, badania obserwacyjne – dowody pochodzą z wyników badań bez randomizacji lub bez grupy kontrolnej lub z badań obserwacyjnych.  D – konsensus panelu ekspertów – ta kategoria ma zastosowanie tylko w przypadku, gdy istnieją korzyści płynące ze sformułowania wniosku, jednak doniesienia literaturowe były niewystarczające do zakwalifikowania ich do jednej z powyższych kategorii. Konsens panelu jest oparty o kliniczne doświadczenie i wiedzę, które nie spełniają kryteriów wymienionych powyżej.</p>
Stany Zjednoczone	ACCP 2013	<p>Podstawowym celem leczenia astmy jest zapobieganie ostrym oraz przewlekłym objawom choroby, zachowanie normalnej funkcji płuc, minimalizacja niepożądanych efektów stosowanych leków, zachowanie normalnego poziomu aktywności oraz spełnienie oczekiwań pacjenta i jego rodziny dotyczących leczenia. Pacjenci powinni rozpoznać indywidualne czynniki powodujące pojawienie się objawów choroby, Najczęściej są to: zakażenia wirusowe i bakteryjne, alergeny (sierść zwierząt i pyłki), dym tytoniowy, mocno zanieczyszczone powietrze, związany z pracą kontakt z chemikaliami, niektóre leki (β-blokery), ćwiczenia fizyczne, konserwanty spożywcze. Duże znaczenie w zapobieganiu atakom astmy ma eliminacja z najbliższego otoczenia pacjenta czynników powodujących zaostrzenia choroby.</p>
Stany Zjednoczone	WLDI 2013	<p><b>Stopień 1</b> wybór rekomendowany: krótkodziałające β2-mimetyki wziewne (SABA).</p> <p><b>Stopień 2</b> wybór rekomendowany: wGKS w niskich dawkach. wybór alternatywny: kromony, LTRA, teofilina.</p> <p><b>Stopień 3</b> wybór rekomendowany: wGKS w niskich dawkach+LABA lub wGKS w średnich dawkach. wybór alternatywny: wGKS w niskich dawkach + LTRA, lub + teofilina lub + zileuton.</p> <p><b>Stopień 4</b> wybór rekomendowany: wGKS w średnich dawkach+LABA. wybór alternatywny: wGKS w średnich dawkach+ LTRA, lub +teofilina lub + zileuton.</p> <p><b>Stopień 5</b> wybór rekomendowany: wGKS w wysokich dawkach+LABA oraz u pacjentów z alergią można rozważyć anti-IgE.</p> <p><b>Stopień 6</b> wybór rekomendowany: wGKS w wysokich dawkach+LABA+doustny kortykosteroid oraz u pacjentów z alergią można rozważyć anti-IgE. U wszystkich pacjentów w razie konieczności można zastosować dodatkowo: SABA.</p>
Brazylia	BSP 2012	<p>Stosowanie SAMA+ipratropium u dzieci w ostrym napadzie astmy:  &gt; Połączenie SAMA+ipratropium nie jest rutynowo rekomendowane w leczeniu dzieci z łagodnymi i umiarkowanymi napadami astmy [A];  Wczesne dodanie ipratropium do SABA może być korzystne w redukowaniu częstości hospitalizacji u dzieci z ciężkimi napadami astmy [A].</p> <p><u>Poziom rekomendacji:</u>  A- rekomendacja oparta o wyniki badań eksperymentalnych lub obserwacyjnych wysokiej jakości;</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>B – rekomendacja oparta o wyniki badań eksperymentalnych lub obserwacyjnych niższej jakości; C – rekomendacja oparta o opisy przypadków; D – rekomendacja sformułowana w oparciu o konsensus, badania fizjologiczne lub na zwierzętach.</p>
<p><b>Wielka Brytania/ Szkocja</b></p>	<p><b>BTS/SIGN 2012</b></p>	<p><b>Stopień 1:</b> krótkodziałające β2-mimetyki wziewne (SABA), (A<sup>^</sup>; B<sup>^^</sup>); ipratropium (wziewnie), (A<sup>^^</sup>; B<sup>^</sup>); β2-mimetyki w postaci tabletek lub syropu (B<sup>^^</sup>); teofilina (B<sup>^^</sup>).</p> <p><b>Stopień 2: leczenie rekomendowane:</b> wGKS (beklometazon; budezonid; flutikazon) leczenie alternatywne: LABA+wGKS, LTRA A<sup>^</sup>,B<sup>^</sup>, kromony (kromoglikan sodowy A<sup>^^</sup>,B<sup>^^</sup>, nedokromil sodu A<sup>^^</sup>,B<sup>^</sup>), teofilina A<sup>^</sup>,B<sup>^</sup>, antyhistaminy ketotifen A<sup>^</sup>,B<sup>^</sup>.</p> <p><b>Stopień 3:</b> wGKS+LABA A<sup>^</sup>,B<sup>^</sup> jako leczenie rekomendowane; wGKS+LTRA A<sup>^</sup>,B<sup>^</sup>; wGKS+teofilina A<sup>^^</sup>,B<sup>^^</sup>; wGKS+SABA w tabletkach B<sup>^</sup>.</p> <p><b>Stopień 4:</b> wGKS w wyższych dawkach; wGKS w wyższych dawkach+LTRA; wGKS w wyższych dawkach+teofilina; wGKS w wyższych dawkach+ SABA w tabletkach.</p> <p><b>Stopień 5:</b> kortykosteroidy w niskich dawkach (doustnie); leczenie podtrzymujące – wGKS w wyższych dawkach; rozważyć zastosowanie innego leczenia, w celu ograniczenia stosowania doustnych kortykosteroidów.</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u> A – dzieci w wieku 5-12 lat. B – młodzież &gt;12 roku życia i dorośli. <sup>^</sup>Na podstawie dowodów z wysokiej jakości metaanaliz lub przeglądów systematycznych badań RCT lub badań RCT o niewielkim ryzyku błędów. <sup>^^</sup> Na podstawie dowodów z dobrej jakości metaanaliz lub przeglądów systematycznych badań RCT lub badań RCT o niewielkim ryzyku błędów. <sup>^^^</sup>Na podstawie dowodów z metaanaliz lub przeglądów systematycznych badań RCT lub badań RCT o wysokim ryzyku błędów.</p>
<p><b>Stany Zjednoczone</b></p>	<p><b>ICSI 2012</b></p>	<p>We wszystkich stopniach leczenia: edukacja, kontrola środowiska, leczenie chorób współistniejących, ocena kontroli astmy, w razie potrzeby zastosowanie SABA.</p> <p><u>Populacja dzieci w wieku 5-11 lat</u></p> <p><b>Stopień 1:</b> krótkodziałające β2-mimetyki wziewne (SABA).</p> <p><b>Stopień 2:</b> wGKS w niskiej dawce; leczenie alternatywne: LTRA.</p> <p><b>Stopień 3:</b> wGKS w średniej dawce.</p> <p><b>Stopień 4:</b> wGKS w średniej dawce; wGKS w średniej dawce+LABA; wGKS w średniej dawce+LTRA.</p> <p><b>Stopień 5:</b> wGKS w wysokiej dawce; wGKS w wysokiej dawce+LABA (dodatknie jednego lub więcej); wGKS w wysokiej dawce+LTRA.</p> <p><b>Stopień 6:</b> wGKS w wysokiej dawce; wGKS w wysokiej dawce+LABA+ doustny kortykosteroid; wGKS w wysokiej dawce+LTRA+ doustny kortykosteroid.</p> <p><u>Populacja młodzieży (w wieku 12 lat) i dorosłych</u></p> <p><b>Stopień 1:</b> krótkodziałające β2-mimetyki wziewne (SABA) w razie potrzeby.</p> <p><b>Stopień 2:</b> wGKS w niskiej dawce; leczenie alternatywne: LTRA.</p> <p><b>Stopień 3:</b> wGKS w średniej dawce; wGKS w niskiej dawce+LABA; wGKS w niskiej dawce+LTRA.</p> <p><b>Stopień 4:</b> wGKS w średniej dawce; wGKS w średniej dawce+LTRA.</p> <p><b>Stopień 5:</b> wGKS w wysokiej dawce+LABA; wGKS w wysokiej dawce i/lub (dodatknie jednego lub więcej) LTRA i/lub anty IgE;</p> <p><b>Stopień 6:</b> wGKS w wysokiej dawce+LABA+ doustny kortykosteroid; wGKS w wysokiej dawce+LABA+ doustny, kortykosteroid i/lub (dodatknie jednego lub więcej) LTRA i/lub anty IgE.</p>
<p><b>Stany Zjednoczone</b></p>	<p><b>VoA/DoD 2009</b></p>	<p><u>Leczenie dorażne:</u> ➤ U wszystkich pacjentów w razie konieczności można zastosować SABA w leczeniu doraźnym [A].</p> <p><u>Leczenie kontrolujące:</u> <i>Wziewne glikokortykosteroidy:</i> powinny być stosowane w pierwszej linii leczenia przewlekłej astmy [A]; ich dawkowanie jest zależne od stopnia ciężkości astmy [I]; leczenie powinno być zintegrowane z odpowiednim stopniem opieki [A]; stosowanie wGKS powinno być monitorowane pod kątem potencjalnych działań niepożądanych, a pacjent powinien zostać poinformowany o możliwych działaniach niepożądanych [I]; ich stosowanie w nebulizacji powinno się odbywać za pośrednictwem specjalistycznego sprzętu. <i>LABA:</i> nie są rekomendowane w leczeniu ostrych objawów lub zaostrzeń [I]; nie mogą być stosowane jako monoterapia w kontroli astmy [D]; są preferowaną grupą leków, jako leczenie adjuwantowe do wGKS [A]; ich stosowanie powinno być zintegrowane z odpowiednim stopniem opieki [A]; a pacjent powinien zostać poinformowany o możliwych</p>



Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>działaniach niepożądanych [I].</p> <p><i>Leki leukotrienowe:</i> ich stosowanie może być rozważone jako leczenie alternatywne do wGKS w leczeniu łagodnej postaci astmy [A]; mogą być stosowane jako alternatywna do LABA w leczeniu adjuwantowym do wGKS [A]; Zileuton nie jest rekomendowany do stosowania u dzieci poniżej 12 roku życia i nie jest zalecany do stosowania u dorosłych ze względu na hepatotoksyczność [D]; ich stosowanie powinno być dostosowane do stopnia opieki [B].</p> <p><i>Kromony:</i> mogą być rozważone jako alternatywa w łagodnej astmie w przypadku braku powodzenia stosowania innych terapii [A]; przed ich stosowaniem należy zasięgnąć opinii specjalisty [I].</p> <p><i>Ksantyny:</i> teofilina może być rozważona jako leczenie alternatywne w łagodnej astmie w przypadku, gdy inne preferowane opcje leczenia nie przynoszą poprawy. Wdrożenie leczenia teofiliną wymaga konsultacji specjalisty [I]; może być rozważona jako leczenie dodatkowe do wGKS u pacjentów z umiarkowaną astmą;</p> <p><i>Przeciwciała monoklonalne anty-IgE:</i> omalizumab może być rozważony w leczeniu pacjentów z ciężką postacią astmy i wrażliwością na alergeny, jako leczenie dodatkowe, po konsultacji ze specjalistą [I].</p> <p><i>Doustne GKS:</i> powinno się skonsultować ze specjalistą przed zastosowaniem doustnych GKS;</p> <p><i>Połączenia leków:</i> stosowanie wGKS + LABA jest preferowane w stosunku do kombinacji wGKS + LTRA lub Zileuton lub teofilina w leczeniu umiarkowanej astmy [A]; stosowanie niskich dawek wGKS + LABA może być rozważone jako równoważne do stosowania średnich dawek wGKS w leczeniu umiarkowanej astmy [C]; połączenie wysokich dawek wGKS+LABA jest preferowane w leczeniu pacjentów z ciężką astmą [A]; dodanie LABA jest preferowane niż zwiększanie dawek wGKS, u pacjentów, u których choroba nie jest dobrze kontrolowana przez średnie dawki wGKS [A];</p> <p><b>Stopień 1:</b> preferowane: SABA</p> <p><b>Stopień 2:</b> preferowane: niskie dawki wGKS</p> <p><b>Stopień 3:</b> preferowane: niskie dawki wGKS + LABA lub średnie dawki wGKS; alternatywne: niskie dawki wGKS + LTRA</p> <p><b>Stopień 4:</b> preferowane: średnie dawki wGKS+LABA; alternatywne: średnie dawki wGKS + LTRA</p> <p><b>Stopień 5:</b> preferowane: wysokie dawki wGKS+LABA; można rozważyć doustne GKS; alternatywne: średnie dawki wGKS+LABA+LTRA; należy rozważyć skierowanie do specjalisty</p> <p><b>Stopień 6:</b> preferowane: wysokie dawki wGKS+LABA + doustne GKS; alternatywne: wysokie dawki wGKS+LABA+LTRA; skierowanie do specjalisty</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A – silna rekomendacja, lekarze mogą stosować interwencję u pacjentów spełniających kryteria. Rekomendacja oparta na dowodach naukowych wysokiej jakości, w których wykazano, że interwencja przynosi poprawę stanu zdrowia i że stosowanie interwencji przynosi więcej korzyści niż potencjalnych szkód;</p> <p>B – rekomendacja, którą lekarze mogą stosować u pacjentów spełniających kryteria. Rekomendacja oparta na przynajmniej dobrych dowodach naukowych, w których wykazano, że stosowana interwencja przynosi poprawę zdrowia, a korzyści przewyższają szkody;</p> <p>C- brak rekomendacji przemawiającej za lub przeciwko interwencji. Rekomendacja oparta na dowodach przyzwoitej jakości, w których wykazano, że interwencja może przynosić poprawę stanu zdrowia, ale ryzyko szkód jest na tyle zbliżone do potencjalnych korzyści, iż nie można utworzyć generalnej rekomendacji;</p> <p>D – rekomendacja przeciwko rutynowemu stosowaniu interwencji. _Rekomendacja oparta na dowodach przyzwoitej jakości, w których wykazano, że interwencja jest nieskuteczna lub ryzyko szkód przewyższa potencjalne korzyści;</p> <p>I – konkluzja, iż brakuje dowodów, aby rekomendować lub nie daną interwencję. Oparta na braku dowodów skuteczności, słabej jakości lub sprzecznych wyn kach; stosunek ryzyka szkód do potencjalnych korzyści nie może być określony.</p>

Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w leczeniu astmy przedstawiono w Aneksie 2 do niniejszej AWA.

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

W analizach wnioskodawcy za komparator dla zastosowania bromku tiotropium jako terapii *add-on* (dodanej) do SOC (ang. *standard of care*, standardowej terapii) w leczeniu pacjentów z astmą trudną do terapii, przyjęto SOC + PLC. Opis komparatora, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór, wraz z komentarzem Agencji przedstawiono w poniżej.

W opinii Agencji wybór komparatora jest zasadny, bowiem stosowanie wysokich wGKS w skojarzeniu z LABA jest rekomendowane do stosowania w docelowej populacji pacjentów przez wszystkie odnalezione wytyczne praktyki klinicznej. Nie wskazują one natomiast leku, który mógłby być stosowany razem z SOC jako dodatkowy lek rozszerzających oskrzela we wnioskowanej populacji. Ponadto wytyczne te wskazują na liczne ograniczenia podawania chorym innych terapii typu *add-on* (związane m.in. ze stosowaniem jedynie w specyficznej wąskiej populacji, ograniczeniu zastosowania ze względu na wysokie ryzyko działań niepożądanych). Powyższe ograniczenia zostały również wskazane przez wnioskodawcę w przedłożonych analizach jako uzasadnienie dla wykluczenia tych leków z grupy potencjalnych technologii alternatywnych dla Spiriva Respimat. Zostały one przytoczone poniżej:

- terapia anty-IgE (omalizumab) – *niniejszy lek jest dostępny w Polsce w ramach programu lekowego i jest wskazany w leczeniu ciężkiej astmy IgE zależnej. Należy jednak podkreślić, iż grupa pacjentów objętych leczeniem omalizumabem jest bardzo selektywnie określona kryteriami włączenia do programu lekowego (...), co znacząco zawęża populację w stosunku do populacji wnioskowanej;*
- terapia w postaci teofiliny – w Polsce, preparaty zawierające teofilinę zarejestrowane są w przebiegu astmy oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc jako leki zapobiegające skurczom oskrzeli, co nie jest zgodne z wnioskowanym wskazaniem;
- terapia przy zastosowaniu LTRA – w Polsce, preparaty zawierające montelukast refundowane są w leczeniu astmy w stopniu od łagodnego do umiarkowanego, co nie jest zgodne z wnioskowanym wskazaniem;
- doustna glikokortykosteroidoterapia – (...) *obecnie zarezerwowane dla przypadków zaostrzeń choroby oraz w ciężkich przypadkach astmy, kiedy nie można opanować objawów z użyciem leków wziewnych. W okresach zaostrzeń stosujemy je zwykle krótkotrwale, przez kilka, kilkanaście dni, zastępując je następnie lekami wziewnymi. Stosowanie ogólnoustrojowo steroidów może potencjalnie wywołać wiele działań niepożądanych, związanych z wpływem na gospodarkę węglowodanową, białkową, tłuszczową i mineralną oraz na ośrodkowy układ nerwowy. Działania niepożądane steroidów podawanych doustnie istotnie ograniczają ich zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej mającej na celu przeciwwzapalne leczenie astmy.* Podsumowując ze względu na istnienie potencjalnych długoterminowych zdarzeń niepożądanych związanych z doustnym stosowaniem GKS, pomimo stosowania ich jako terapii dodanej w przedmiotowym wskazaniu, nie stanowią one codziennej praktyki klinicznej.

Tabela 7. Komparator wybrany przez Wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
SOC (wysokie dawki wGKS w skojarzeniu z LABA) + PLC	(...) <i>stosowana i rekomendowana obecnie standardowa terapia (SOC) w docelowej populacji, okazuje się niewystarczająco skuteczna (wGKS+LABA). Ponadto, dodanie innych, zalecanych do stosowania leków w ocenianej populacji (omalizumab, teofilina o przedłużonym uwalnianiu, leki przeciwleukotrienowe oraz doustne GKS) ze względu na częstość stosowania, zarejestrowane wskazanie, postać bądź sposób podania nie stanowią odpowiednich komparatorów dla tiotropium. (...) Nie ma (...) pośród aktualnie refundowanych opcji terapeutycznych, leku który mógłby zostać zastąpiony i który daje takie możliwości zastosowania jak produkt leczniczy Spiriva Respimat.</i>	<u>Wybór zasadny:</u> żadna z rekomendowanych i stosowanych terapii dodanych nie stanowi odpowiedniego komparatora dla technologii wnioskowanej, ze względu na różnice w m.in.: zarejestrowanych wskazaniach czy populacjach, w których są one stosowane.  Natomiast terapia SOC jest powszechnie stosowana w całej populacji a preparaty zawierające wGKS w wysokich dawkach w skojarzeniu z LABA są finansowane ze środków publicznych w Polsce.



### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączone zostały 3 opracowania wtórne – przeglądy systematyczne (2 bez metaanalizy i 1 z metaanalizą): *Befekadu 2014*, *Rashid 2014* i *Tian 2014*. Wyszukiwanie Wnioskodawcy aktualne jest na dzień 02.10.15 r. W wyniku przeprowadzonego przez Agencję wyszukiwania kontrolnego (dnia 19.01.2015 r.) w bazach Medline, Embase i The Cochrane Library nie odnaleziono innych przeglądów wtórnych.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy opis przeglądów systematycznych włączonych do niniejszej analizy. Ze względu na fakt, iż spośród wszystkich badań pierwotnych włączonych do w/w opracowań wtórnych, jedynie 2 publikacje *Kerstjens 2011* i *Kerstjens 2012* (w której opisano 2 badania: *PrimoTinA1* i *PrimoTinA2*) odpowiadały analizowanemu problemowi decyzyjnemu, natomiast pozostałe badania były przeprowadzone w populacji odmiennej niż analizowana (nieodpowiedni wiek, postać astmy inna niż ciężka) lub podawano w nich nieodpowiednią interwencję (inna niż oceniana dawka TIO, inny inhalator podający lek), dlatego też wyniki tych badań nie zostały opisane. Ponadto ze względu na fakt, iż szczegółowe informacje dotyczące badań *PrimoTinA1*, *PrimoTinA2* i *Kerstjens 2011* oraz ich wyniki przedstawione zostały w dalszej części niniejszej AWA, ich wyniki również nie zostały opisane w poniższej tabeli. Ograniczono się w niej jedynie do wskazania wniosków autorów w/w przeglądów systematycznych, które opierały się na badaniach włączonych również do przedłożonej analizy klinicznej. Wskazali oni, iż stosowanie tiotropium jako dodatkowego leku u pacjentów z niewłaściwie kontrolowaną astmą, przyjmujących wGKS i LABA, ma korzystny wpływ na czynności płuc.

Tabela 8. Opublikowane przeglądy systematyczne oceniające skuteczność stosowania TIO jako terapii dodanej do u pacjentów z astmą

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Befekadu 2014</b></p> <p>Źródło finansowania: brak danych</p>	<p><b>Cel:</b> systematyczny przegląd dowodów skuteczności i bezpieczeństwa stosowania długodziałających antagonistów receptorów muskarynowych, jako terapii dodanej, u pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wGKS;</p> <p><b>Synteza wyników:</b> Przegląd systematyczny bez metaanalizy;</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> MEDLINE (Pubmed) – od 1946 do 12.09.2013 r.; The Cochrane Library, TRIP database, referencje odnalezionych doniesień;</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z astmą;</p> <p><b>Interwencja:</b> tiotropium;</p> <p><b>Komparatory:</b> brak ograniczeń dotyczących komparatorów;</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> wartości: FEV<sub>1</sub> <i>peak</i>, FEV<sub>1</sub> <i>through</i>, poranne i wieczorne PEF, FVC <i>peak</i>, FVC <i>through</i>, AUC FEV<sub>0-3</sub>, objawy astmy, jakość życia, stosowanie leczenia ratunkowego, dni wolne od objawów choroby, czas do wystąpienia zaostrzenia choroby, bezpieczeństwo;</p> <p><b>Metodyka:</b> badania RCT, trwające ≥ 4 tyg.;</p> <p><b>Inne:</b> publikacje pełnotekstowe w jęz. angielskim, dot. populacji ludzkiej.</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 5 badań RCT, spośród których 3 nie odpowiadały analizowanemu problemowi decyzyjnemu, ze względu na: nieodpowiednią populację - <i>Bateman 2011</i>, nieodpowiednią interwencję - <i>Peters 2013</i>, <i>Fardon 2007</i>. Pozostałe dwie publikacje: <i>Kerstjens 2011</i> i <i>Kerstjens 2012 (PrimoTinA1 i PrimoTinA2)</i> włączone zostały do przeglądu systematycznego badań pierwotnych przedłożonej analizie klinicznej</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Stosowanie tiotropium jako terapii dodanej do GKS i LABA przyczynia się do istotnej poprawy czynności płuc.</p>
<p><b>Rashid 2014</b></p> <p>Źródło finansowania: brak danych</p>	<p><b>Cel:</b> Określenie roli tiotropium w leczeniu dorosłych pacjentów z astmą;</p> <p><b>Synteza wyników:</b> Przegląd systematyczny bez metaanalizy;</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> MEDLINE, Embase databases – do października 2012 (ostatnie wyszukiwanie weryfikacyjne); referencje odnalezionych doniesień;</p>	<p><b>Populacja:</b> dorośli pacjenci z astmą o różnym stopniu nasilenia i kontroli, przyjmujący lub nie leki na astmę;</p> <p><b>Interwencja:</b> tiotropium;</p> <p><b>Komparatory:</b> oceniane w niniejszej analizie: PLC;</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> wartości: FEV<sub>1</sub> <i>peak</i>, FEV<sub>1</sub> <i>through</i>, poranne i wieczorne PEF, FVC <i>peak</i>, FVC <i>through</i>, AUC FEV<sub>0-3</sub>, objawy astmy, jakość życia, stosowanie leczenia ratunkowego, dni wolne od objawów choroby, czas do wystąpienia zaostrzenia choroby, bezpieczeństwo;</p> <p><b>Metodyka:</b> badania RCT;</p> <p><b>Inne:</b> publikacje pełnotekstowe w jęz. angielskim, wykluczano badania bez ilościowych metod analizy (np. opisy przypadków).</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 6 badań RCT, spośród których 3 spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy: <i>Kerstjens 2011</i>, <i>PrimoTinA1</i> i <i>PrimoTinA2</i> (publikacja <i>Kerstjens 2012</i>).</p> <p>Pozostałe badania zaprezentowane w publikacji <i>Rashid 2014</i> nie mogą zostać włączone do niniejszej analizy z następujących powodów: nieodpowiednia interwencja (<i>Park 2009</i>, <i>Fardon 2007</i>, <i>Peters 2010</i>) oraz nieodpowiednia populacja (<i>Bateman 2014</i>).</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Ze względu na skuteczność kliniczną, tiotropium może pełnić rolę terapii dodanej u pacjentów z ciężką postacią astmy, przyjmujących wGKS i LABA.</p>
<p><b>Tian 2014</b></p> <p>Źródło</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tiotropium jako terapii dodanej</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z astmą objawową, bez innych chorób płuc, wiek ≥12 r. z., przyjmujący lub nie wGKS w połączeniu lub nie z LABA;</p>	<p><b>Włączone badania:</b> Do przeglądu systematycznego włączono następujące badania RCT: <i>Bateman 2011</i>, <i>Kerstjens 2012 (PrimoTinA1, PrimoTinA2)</i>, <i>NCT01122680</i>, <i>NCT01233284</i>, <i>NCT01152450</i>. Spośród powyższych badań 4 zostały przeprowadzone w innej niż</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>finansowania: brak danych</p>	<p>do leczenia podstawowego, u pacjentów z niewłaściwie kontrolowaną astmą;  <b>Synteza wyników:</b> Przegląd systematyczny z metaanalizą;  <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> PubMed, EMBASE, MEDLINE, CENTRAL databases, ClinicalTrials.gov – od stycznia 1980 do grudnia 2012 (wyszukiwanie kontrolne kwiecień 2013);</p>	<p><b>Interwencja:</b> tiotropium;  <b>Komparatory:</b> PLC;  <b>Punkty końcowe:</b> wartości: FEV<sub>1</sub> <i>peak</i>, FEV<sub>1</sub> <i>through</i>, poranne i wieczorne PEF, FVC <i>peak</i>, FVC <i>through</i>, AUC FEV<sub>0-3</sub>, objawy astmy, jakość życia, stosowanie leczenia ratunkowego, dni wolne od objawów choroby, czas do wystąpienia zaostrzenia choroby, bezpieczeństwo;  <b>Metodyka:</b> badania RCT, podwójnie zaślepienie, trwające ≥ 4 tyg., ocena w Zmodyfikowanej Skali Jadad ≥ 4 pkt;  <b>Inne:</b> publikacje pełnotekstowe w jęz. angielskim.</p>	<p>wnioskowana populacji: pacjenci z umiarkowaną postacią astmy (<i>Bateman 2011</i>, <i>NCT01233284</i>, <i>NCT01152450</i>) lub w wieku 12-17 lat (<i>NCT01122680</i>).  <b>Kluczowe wyniki:</b> Autorzy przeglądu <i>Tian 2014</i> przeprowadzili metaanalizę wyników odnalezionych badań. Dane niezbędne do przeprowadzenia analizy autorzy przeglądu zaczerpnęli częściowo z rejestru badań klinicznych <i>clinicaltrials.gov</i>. Badania włączone do przeglądu <i>Tian 2014</i>, odpowiadające problemowi decyzyjnemu, zostały uwzględnione w AKL Wnioskodawcy, a ich wyniki opisano w odpowiedniej części niniejszej AWA.  <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Stosowanie tiotropium jako dodatkowego leku u pacjentów z niewłaściwie kontrolowaną astmą, przyjmujących wGKS i LABA ma korzystny wpływ na czynności płuc.</p>

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

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy, w celu odnalezienia opracowań pierwotnych i wtórnych dokonano przeszukania w trzech głównych bazach informacji medycznej: MEDLINE, Embase i The Cochrane Library – źródła odpowiadają wytycznym Agencji. Dodatkowo przeszukano strony internetowe następujących instytucji zajmujących się ochroną zdrowia: NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*), SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*), NCCHTA (*The National Coordinating Center for Health Technology Assessment*), CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*) oraz rejestr badań klinicznych: <http://www.clinicaltrials.gov>. Wyszukiwanie Wnioskodawcy aktualne jest na dzień 02.10.2014 r. Wyszukiwanie opracowań wtórnych w bazach medycznych zostało przeprowadzone przez Wnioskodawcę pomiędzy 30.09.2014 r., a 02.10.2015 r., natomiast wyszukiwanie badań pierwotnych aktualne jest na dzień 30.09.2014 r.

Na etapie wyszukiwania badań pierwotnych w strategii zaimplementowanej w bazach informacji medycznych zastosowano hasła odnoszące się do wskazania (m.in.: *asthma, asthma bronchiale, asthma pulmonale, bronchial asthma state*) oraz wnioskowanej technologii medycznej. W trakcie przeszukiwania baz danych nie zastosowano ograniczeń dot. interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych. Nie zastosowano filtrów co do rodzaju badań. 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 AOTMiT.

W ramach weryfikacji AKL Wnioskodawcy, dnia 19.01.2015 r. przeprowadzono kontrolne wyszukiwanie w następujących bazach danych: PubMed, EmBase oraz The Cochrane Library. Strategię przeprowadzono z wykorzystaniem, zaimplementowanych w bazach danych słowników oraz z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do wnioskowanej populacji (*asthma*) i ocenianej interwencji (m.in.: *tiotropium, tiotropium bromide, Spiriva, respimat, soft mist inhaler*). W wyniku przeglądu odnalezionych abstraktów publikacji, analitycy Agencji zidentyfikowali jedno badanie retrospektywne, prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (*Abadoglu 2014*), które nie zostało uwzględnione w analizie wnioskodawcy, natomiast spełniało przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia do niego. Powyższe badanie zostało ostatecznie włączone do przeglądu Wnioskodawcy w związku z pismem ws. niespełnienia wymagań minimalnych zgodnych z właściwym Rozporządzeniem.

##### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

W przedłożonej przez Wnioskodawcę analizie klinicznej selekcję badań pierwotnych wykonano w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia, które przedstawiono w poniższej tabeli. Analitycy AOTMiT nie zgłaszają uwag do zastosowanych kryteriów selekcji badań.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z astmą, którzy są obecnie leczeni wziewnymi kortykosteroidami ( $\geq 800 \mu\text{g}$ budezonidu/ dobę lub równoważną dawką innego wziewnego kortykosteroidu) w skojarzeniu z długodziałającymi $\beta 2$ -agonistami i u których wystąpiło $\geq 1$ ciężkich zaostrzeń choroby w ostatnim roku.	Populacja inna niż predefiniowana: <ul style="list-style-type: none"><li>• populacja pediatryczna;</li><li>• leczeni uprzednio wGKS w niskich/ średnich dawkach w skojarzeniu z LABA;</li><li>• właściwa kontrola objawów choroby po zastosowaniu wysokich dawek wGKS + LABA.</li></ul>
Interwencja	Bromek tiotropiowy (TIO) w dawce $5 \mu\text{g}/\text{dobę}$ , jako lek dodatkowy do standardowej opcji terapeutycznej (SOC). Standardowa opcja terapeutyczna (SOC-	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dawka TIO inna niż zalecana w ChPL dla ocenianego wskazania;</li><li>• Inhalator inny niż Respimat;</li></ul>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<i>standard of care</i> ) oprócz zastosowania wysokich dawek wGKS+LABA uwzględniała terapię teofiliną o przedłużonym uwalnianiu, preparatami przeciwleukotrienowymi, lekami anti-IgE oraz doustnymi GKS.	
<b>Komparatory</b>	Placebo (PLC), jako interwencja dodana do standardowej opcji terapeutycznej (SOC).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak grupy kontrolnej</li> </ul>
<b>Punkty końcowe*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czas do wystąpienia zaostrzenia choroby;</li> <li>• <math>\geq 1</math> ciężkie zaostrzenie choroby/pacjenta w ciągu roku;</li> <li>• Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV<sub>1</sub>);</li> <li>• Natężona pojemność życiowa (FVC);</li> <li>• Szczytowy przepływ wydechowy (PEF);</li> <li>• Kontrola objawów wg kwestionariusza ACQ;</li> <li>• Jakość życia wg AQLQ;</li> <li>• Czas wolny od objawów choroby;</li> <li>• Zastosowanie leczenia doraźnego;</li> <li>• <math>\geq 1</math> epizod pogorszenia astmy;</li> <li>• <math>\geq 1</math> epizod pogorszenia astmy/pacjenta w ciągu roku;</li> <li>• Zgony;</li> <li>• Zdarzenia niepożądane ogółem;</li> <li>• Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;</li> <li>• Poważne zdarzenia niepożądane;</li> <li>• Sercowe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;</li> <li>• Zdarzenia niepożądane występujące u <math>\geq 2</math> % pacjentów;</li> <li>• Nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych;</li> <li>• Nieprawidłowości w wartościach ciśnienia tętniczego, tętna oraz EKG.</li> </ul>	<p>Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku;</p>
<b>Typ badań</b>	Pierwotne badania z randomizacją (RCT) przeprowadzone w schemacie grup równoległych lub naprzemiennym (cross-over).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania bez randomizacji,</li> <li>• Badania przedkliniczne.</li> </ul>
<b>Inne kryteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania opublikowane</li> <li>• Dostępne w pełnej wersji tekstowej;</li> <li>• Publikacja w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim.</li> </ul>	<p>Dostępne jako doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty, postery itp.), publikacje typu list, komentarz.</p>

\* Wnioskodawca wskazał, iż wyboru punktów końcowych dokonano na podstawie celów leczenia określonych w polskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej oraz metodologicznych wytycznych EMA

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączone zostały 3 badania pierwotne, opisane w 2 publikacjach, które odnaleziono w wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu literatury: *PrimoTinA1*, *PrimoTinA2* (publikacja *Kerstjens 2012*) i *Kerstjens 2011*. W poniższej tabeli przedstawiono opis w/w badań klinicznych.

Tabela 10. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Kerstjens 2011</b></p> <p><u>Identyfikator badania:</u> NCT00365560</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Boehringer Ingelheim i Pfizer</p>	<p>- <b>liczba ośrodków:</b> wieloośrodkowe</p> <p>- <b>liczba ramion:</b> 3,</p> <p>- <b>typ badania:</b> RCT, badanie typu <i>crossover</i> (przeprowadzone metodą próby krzyżowej),</p> <p>- <b>randomizacja:</b> tak, 1:1:1, randomizacja blokowa w schemacie 6 bloków przypadających na ośrodek, przy wykorzystaniu systemu PMX CTM, brak innej stratyfikacji,</p> <p>- <b>zaślepienie:</b> tak, podwójne, leki przypisane były do pacjenta i badania za pomocą numeru,</p> <p>- <b>okres obserwacji:</b> 2 tyg. przed leczeniem (pomiar wyjściowych parametrów) + 24 tyg. leczenia (każda z 3 interwencji przyjmowana była przez 8 tyg.),</p> <p>- <b>typ hipotezy:</b> <i>superiority</i> TIO 5 µg + SOC vs PLC+ SOC, następnie <i>superiority</i> TIO 10 µg + SOC vs PLC+ SOC, następnie <i>noninferiority</i> TIO 5 µg + SOC vs TIO 10 µg + SOC, wszystkie testowane dla <i>peak</i> FEV<sub>1</sub>. Każdy krok uznawany był za potwierdzony, tylko jeśli wszystkie poprzednie kroki zakończyły się sukcesem; <i>noninferiority</i> TIO+ SOC vs PLC+ SOC dla drugorzędowych punktów</p>	<p>- TIO 5 µg (2 wdechy po 2,5 µg) przy użyciu inhalatora Respimat + SOC,</p> <p>- PLC + SOC,</p> <p>- TIO 10 µg + SOC – interwencja nieobjęta analizą,</p> <p>Każda z interwencji podawana była przez okres 8 tyg. bez okresu <i>wash-out</i>,</p> <p>Podczas badania dozwolona była terapia SOC (wysokie dawki wGKS i LABA), a także stosowanie teofiliny o przedłużonym uwalnianiu, leków antyleukotrienowych oraz doustnych GKS (≤5 mg dziennie).</p> <p>Podczas trwania badania, pacjenci mieli możliwość doraźnego stosowania salbutamolu (100 µg);</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- wiek: 18-75 lat,</p> <p>- astma trwająca ≥5 lat, obecnie zdiagnozowana jako ciężka i przewlekła,</p> <p>- pacjenci ze stałą obturacją oraz objawami (≥1,5 pkt wg kwestionariusza ACQ-7, po podaniu leku rozszerzającego oskrzela, FEV<sub>1</sub> ≤ 80% wartości przewidywanej ORAZ ≤ 70% FVC, mierzonego 30 min. po inhalacji 400 µg salbutamolu podczas wizyty przesiewowej), pomimo codziennej terapii wGKS (≥ 800 µg budesonidu lub odpowiednika) oraz LABA,</p> <p>- pacjenci nigdy niepalący lub palący &lt; 10 paczkołat ORAZ niepalący w przeciągu roku przed włączeniem do badania;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- pacjenci z chorobami płuc innymi niż astma (POChP, gruźlica),</p> <p>- współistniejące poważne choroby,</p> <p>- współtowarzysząca terapia innymi lekami m. in.: blokerami TNF-alfa, Xolair, beta-blokerami,</p> <p>- doustne przyjmowanie GKS w stałych dawkach &gt; 5 mg/ dobę prednizolonu lub jego odpowiedników, co drugi dzień),</p> <p>- pacjenci z przebytym zawałem serca (w przeciągu 6 mies.), hospitalizowani z powodu niewydolności serca (w przeciągu roku), z niestabilną lub zagrażającą życiu arytmią,</p> <p>- pacjenci z nowotworem, którzy przeszli resekcję, radioterapię lub chemioterapię w przeciągu ostatnich 5 lat,</p> <p><u>Liczebność grup:</u> 107 pacjentów poddanych randomizacji, w tym włączonych do populacji ITT:</p> <p>- populacja TIO 5 µg +SOC: 104</p> <p>- populacja PLC + SOC: 103</p> <p>Pacjenci przyjmowali również TIO w dawce innej niż analizowana;</p> <p>Punkt końcowy FEV<sub>1</sub> AUC<sub>(0-24h)</sub> analizowany był w podgrupie pacjentów:</p> <p>- populacja TIO 5 µg + SOC: 64</p> <p>- populacja PLC + SOC: 64</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>- wartość FEV<sub>1</sub> <i>peak</i> oceniana po 8 tyg.,</p> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <p>- wartość FEV<sub>1</sub> <i>peak</i> oceniana co 24 godz. u pacjentów będących w ośrodkach, gdzie było to wykonalne,</p> <p>- wartość FEV<sub>1</sub> <i>trough</i> i FVC (<i>peak i trough</i>), oceniane po 8 tyg. leczenia,</p> <p>- pole pod krzywą FEV<sub>1</sub> AUC<sub>(0-3h)</sub>, FVC AUC<sub>(0-3h)</sub>, FEV<sub>1</sub> AUC<sub>(0-24h)</sub></p> <p>- poranne i wieczorne PEF (oceniane bez pierwszych 3 tyg. leczenia) i FEV<sub>1</sub>,</p> <p>- domowa wartość FEV<sub>1</sub> <i>peak</i> oceniana co 24 godz.,</p> <p>- kontrola objawów astmy,</p> <p>- zastosowanie leczenia doraźnego w ostatnich 5 tyg. leczenia,</p> <p>- dni wolne od objawów astmy,</p> <p>- jakość życia wg kwestionariusza Mini-AQLQ;</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <p>- częstość występowania zdarzeń niepożądanych</p>



ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	końcowych*; - <b>utrata pacjentów z badania:</b> dostępne szczegółowe informacje o utracie pacjentów z badania wraz z podaniem przyczyn rezygnacji;			
<p><b>PrimoTinA1, PrimoTinA2</b></p> <p>(<i>Kerstjens 2012</i>)</p> <p><u>Identyfikatory badań:</u> NCT00772538, NCT00776984</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Boehringer Ingelheim i Pfizer</p>	<p>- <b>liczba ośrodków:</b> wieloośrodkowe, 73 ośrodki w 15 krajach,</p> <p>- <b>liczba ramion:</b> 2,</p> <p>- <b>typ badania:</b> RCT,</p> <p>- <b>randomizacja:</b> tak, 1: 1, randomizacja blokowa w schemacie 4 bloków na ośrodek, bez innej stratyfikacji,</p> <p>- <b>zaślepienie:</b> tak, podwójne, brak opisu metody zaślepienia</p> <p>- <b>okres obserwacji:</b> 48 tyg.</p> <p>- <b>typ hipotezy:</b> <i>superiority</i> (TIO+ SOC vs PLC+ SOC) testowana dla FEV<sub>1</sub> <i>peak</i> i w przypadku uzyskania IS różnic, dla FEV<sub>1</sub> <i>trough</i>, a następnie dla czasu do pierwszego ciężkiego zaostrzenia choroby; Każdy krok uznawany był za potwierdzony, tylko jeśli wszystkie poprzednie kroki zakończyły się sukcesem.</p> <p>- <b>utrata pacjentów z badania:</b> dostępne szczegółowe informacje o utracie pacjentów z badania wraz z podaniem przyczyn rezygnacji;</p>	<p>- TIO 5 µg (2 wdechy po 2,5 µg) przy użyciu inhalatora Respimat + SOC,</p> <p>- PLC+SOC – stosowane rano, jako terapia dodatkowa;</p> <p>Podczas badania dozwolona była terapia SOC (wysokie dawki wGKS i LABA), a także stosowanie teofiliny o przedłużonym uwalnianiu, leków antyleukotrienowych, leków anti- IgE oraz doustnych GKS (≤ 5 mg dziennie), jeżeli ty ko dawki poszczególnych leków pozostawały stałe w przebiegu 4 tyg. przed włączeniem do badania oraz podczas jego trwania.</p> <p>Pacjenci mieli możliwość doraźnego stosowania salbutamolu (100 µg) lub albuterolu (90 µg) podczas trwania badania;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek: 18-75 lat,</li> <li>- astma trwająca ≥ 5 lat, zdiagnozowana przed 40 rokiem życia,</li> <li>- ≥1,5 pkt wg kwestionariusza ACQ-7, (ang. <i>Asthma Control Questionnaire 7</i>),</li> <li>- po podaniu leku rozszerzającego oskrzela, FEV<sub>1</sub> ≤ 80% wartości przewidywanej ORAZ ≤ 70% FVC, mierzonego 30 min. po inhalacji 400 µg salbutamolu lub 90 µg albuterolu, podczas wizyty przesiewowej, pomimo codziennej terapii wGKS (≥ 800 µg budezonidu lub odpowiednika) oraz LABA,</li> <li>- ≥1 zaostrzenie choroby wymagające zastosowania doustnych GKS w przebiegu roku,</li> <li>- osoby nigdy niepalące lub palące &lt; 10 paczkolet ORAZ niepalące w przebiegu roku przed włączeniem do badania;</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wcześniejsza diagnoza POChP,</li> <li>- współistniejące poważne choroby,</li> <li>- stosowanie leków antycholinergicznnych,</li> <li>- odstępstwa od normy w badaniach krwi</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u> 912 pacjentów poddanych randomizacji, w tym włączonych do populacji FAS (<i>full analysis set</i>) - zastosowanej w analizie głównej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- populacja TIO+SOC: 456</li> <li>- populacja PLC+SOC: 456</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wartość FEV<sub>1</sub> <i>peak</i> oceniana po 24 tyg.,</li> <li>- wartość FEV<sub>1</sub> <i>trough</i> oceniana po 24 tyg.,</li> <li>- czas do wystąpienia pierwszego ciężkiego zaostrzenia choroby, oceniany w przebiegu 48 tyg.;</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wartość FEV<sub>1</sub> <i>peak</i>, FEV<sub>1</sub> <i>trough</i>, FVC <i>peak</i>, FVC <i>trough</i> oraz pole pod krzywą (AUC) oceniane na każdej wizycie kontrolnej,</li> <li>- czas do pierwszego pogorszenia przebiegu astmy,</li> <li>- PEF oceniane rano i wieczorem,</li> <li>- liczba pacjentów, u których wystąpiło ≥ 1 zaostrzenie choroby w ciągu 48 tyg.,</li> <li>- kontrola objawów astmy, oceniane wg kwestionariusza ACQ-7,</li> <li>- zastosowanie leczenia doraźnego;</li> <li>- jakość życia oceniana wg kwestionariusza AQLQ;</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- częstość występowania zdarzeń niepożądanych;</li> </ul>

\***Komentarz analityka Agencji:** w Tabeli 34 AKL Wnioskodawcy zamieszczono informację, że w badaniu *Kerstjens 2011* analiza drugorzędowych punktów końcowych zaprojektowana była względem hipotezy *superiority*, co nie jest zgodne z informacjami przedstawionymi przez autorów badania.

Tabela 11. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Punkt końcowy	Badanie	
	<i>PrimoTinA1, PrimoTinA2</i>	<i>Kerstjens 2011</i>
FEV <sub>1 peak</sub>	Zdefiniowane jako różnica w stosunku do wartości wyjściowej (mierzonej w momencie randomizacji, rano, 10 min. przed podaniem leków); wartość mierzona przy najwyższym stężeniu leku, tzn. w ciągu 3 godz. od podania leków;	Zdefiniowane jako różnica w stosunku do wartości wyjściowej (mierzonej w momencie randomizacji, rano, 10 min. przed podaniem leków); wartość mierzona przy najwyższym stężeniu leku, tzn. w ciągu 3 godz. od podania leków;
FEV <sub>1 trough</sub>	Zdefiniowane jako różnica w stosunku do wartości wyjściowej (mierzonej w momencie randomizacji, rano, 10 min. przed podaniem leków); wartość mierzona przy najniższym stężeniu leku;	Zdefiniowane jako różnica w stosunku do wartości wyjściowej (mierzonej w momencie randomizacji, rano, 10 min. przed podaniem leków);
FVC peak	Wartość mierzona przy najwyższym stężeniu leku, tzn. w ciągu 3 godz. od podania leków;	-
FVC trough	Wartość mierzona przy najniższym stężeniu leku;	-
Czas do wystąpienia pierwszego ciężkiego zaostrzenia choroby	Ilość dni do momentu pogorszenia się przebiegu astmy (u $\geq 25\%$ pacjentów), wymagającego rozpoczęcia leczenia lub podwojenia dawki już stosowanych doustnych GKS;	-
Czas do pierwszego pogorszenia przebiegu astmy	Progresywne nasilenie się objawów choroby (w porównaniu z codziennymi objawami typowymi dla danego pacjenta) lub $\geq 30\%$ spadek porannej PEF (w odniesieniu do średniego PEF uzyskanego na początku badania), trwający przez min. 2 kolejne dni;	-
paczkolata	1 paczkorok= wypalanie 1 paczki papierosów codziennie przez 1 rok	

Tabela 12. 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>Kwestionariusz QoL-5 (Quality of Life -5 Dimensions)</b>	Kwestionariusz służący do oceny jakości życia. Obejmuje 5 obszarów życia, z których w każdym oceniane jest ograniczenie aktywności pacjenta w 3-stopniowej skali jako: „brak problemów”, „pewne problemy”, „duże problemy”.	-
<b>Kwestionariusz ACQ-7 (Asthma Control Questionnaire 7)</b>	Kwestionariusz służący do oceny stopnia kontroli objawów astmy. Składa się z 7 pytań, obejmujących najważniejsze objawy choroby (5 pytań), konieczność zastosowania leczenia doraźnego (1 pytanie) oraz FEV <sub>1</sub> (oceniane przez lekarza; 1 pytanie). Odpowiedzi na pytania zawierają się w 7-stopniowej skali, gdzie „0” oznacza całkowitą kontrolę objawów, a „6”- bardzo słabą kontrolę objawów.	-
<b>Kwestionariusz AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire)</b>	Kwestionariusz służący do oceny wpływu procesu leczenia astmy na codzienną aktywność chorego. Składa się on z 32 pytań, które pozwalają na ocenę aktywności fizycznej chorego, umiejętności unikania przez niego czynników wyzwalających duszność, częstość występowania objawów nocnych, lęk związany z brakiem leków, wpływ objawów chorobowych na realizowanie codziennych obowiązków przez chorego. Zakres odpowiedzi zawiera się w przedziale od 1 (całkowite ograniczenie aktywności), do 7 (choroba wcale nie ogranicza aktywności pacjenta). Minimalna istotna klinicznie różnica wynosi 0,5 jednostki.	Źródło: Pierchala 1997
<b>Kwestionariusz Mini-AQLQ (Mini - Asthma Quality of Life Questionnaire)</b>	Jest to skrócona, obejmująca 15 pytań wersja kwestionariusza AQLQ.	Źródło: Juniper 1999

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

Badania włączone do AKL Wnioskodawcy, dotyczące stosowania tiotropium jako leku dodatkowego w podtrzymującym leczeniu astmy, były badaniami eksperymentalnymi, randomizowanymi z zaślepieniem. Na podstawie hierarchii jakości badań określonej w Wytycznych Agencji, wszystkie włączone badania należały do rodzaju IIA (poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją). Badania *PrimoTinA1* i *PrimoTinA2* odbywały się w schemacie grup równoległych, natomiast badanie *Kerstjens 2011*



we wskazaniu: leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z astmą

było badaniem typu *cross-over*, bez okresu *wash-out* pomiędzy analizowanymi interwencjami. Okres obserwacji wynosił od 24 tyg. (badanie *Kerstjens 2011*) do 48 tyg. (*PrimoTinA1*, *PrimoTinA2*).

Ocena badań w skali Jadad pokazała, że badanie *Kerstjens 2011* jest badaniem wysokiej jakości (5/5 pkt). Badania *PrimoTinA1* i *PrimoTinA2* oceniono na 4 pkt, przy czym ocenę obniżono ze względu na brak opisu metody zaślepienia.

W badaniu *Kerstjens 2011* analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*) dla wszystkich punktów końcowych, oprócz FEV<sub>1</sub> AUC<sub>(0-24h)</sub>, który analizowany był w podgrupie pacjentów, przebywających w ośrodkach, gdzie wykonanie takiego pomiaru było możliwe. Natomiast analiza główna badań *PrimoTinA1* i *PrimoTinA2* przeprowadzona została w populacji FAS (ang. *full analysis set*), definiowanej jako wszyscy pacjenci, którzy zostali poddani randomizacji, otrzymali przynajmniej jedną dawkę ocenianego leku i u których przeprowadzono co najmniej jeden pomiar skuteczności klinicznej. We wszystkich badaniach analiza bezpieczeństwa przeprowadzona została w populacji ITT.

Wszystkie badania zaprojektowane były względem hipotez badawczych. Badanie *Kerstjens 2011* zaprojektowano dla pierwszorzędowego punktu końcowego FEV<sub>1</sub> *peak* względem hipotezy *superiority* TIO 10 µg + SOC vs PLC+ SOC, *superiority* TIO 5 µg + SOC vs PLC+ SOC oraz *noninferiority* TIO 5 µg + SOC vs TIO 10 µg + SOC. Każdy krok uznawany był za potwierdzony, tylko jeśli wszystkie poprzednie kroki zakończyły się sukcesem. Wartość  $\delta$  (delta – ang. *non-inferiority margin*) ustalona została na 50 ml. Ocena drugorzędowych punktów końcowych również zaprojektowana została w metodyce *noninferiority* TIO + SOC vs PLC + SOC, gdzie wartość  $\delta$  równa była 80 ml. Badania *PrimoTinA1* i *PrimoTinA2* zaprojektowane były według wspólnej hipotezy *superiority* TIO + SOC vs PLC + SOC dla punktu końcowego FEV<sub>1</sub> *peak*. W przypadku uzyskania IS różnic, hipoteza testowana była dla FEV<sub>1</sub> *trough*, a następnie dla czasu do pierwszego ciężkiego zaostrzenia choroby. Każdy krok uznawany był za potwierdzony, tylko jeśli wszystkie poprzednie kroki zakończyły się sukcesem.

W badaniu *Kerstjens 2011* nie podano, że jednym z kryteriów włączenia pacjenta do badania jest wystąpienie  $\geq 1$  ciężkiego zaostrzenia choroby w ostatnim roku, który to warunek był kryterium włączenia badania do analizy głównej wnioskodawcy. Ponadto, autorzy badania podają, że randomizacja pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby w przebiegu 4 tyg. przed wizytą screeningową lub w trakcie 2 tyg. okresu przed leczeniem (ang. *pre-treatment*), powinna być odłożona. Tacy pacjenci mogli zostać poddani randomizacji dopiero, gdy nastąpi poprawa zdrowia po zaostrzeniu choroby, związana ze stosowaniem stałych dawek leków przez  $\geq 4$  tyg. Ze względu na spełnienie pozostałych kryteriów włączenia, postanowiono uwzględnić powyższe badanie w analizie klinicznej, jednak należy wziąć pod uwagę, że brak informacji o spełnieniu jednego z kryteriów włączenia do analizy jest jej ograniczeniem i wpływa na wiarygodność zewnętrzną badania.

W ocenie ograniczeń dotyczących przeglądu, wnioskodawca wskazuje na:

- brak informacji o spełnieniu przez populację pacjentów włączonych do badania *Kerstjens 2011*, jednego z kryteriów włączenia do analizy głównej – dokładniejszy opis powyżej,
- niezachowanie reguły ITT w badaniach *PrimoTinA1* i *PrimoTinA2*, z wyjątkiem następujących punktów końcowych: kontrola objawów choroby wg ACQ, jakość życia wg AQLQ, czas wolny od objawów choroby oraz zastosowanie leczenia doraźnego. Wnioskodawca zaznacza, że dane dot. liczby pacjentów dla ww. punktów końcowych zostały zaczerpnięte z rejestru badań klinicznych *clinicaltrials.gov*, ponieważ autorzy badania nie zamieścili tych danych w publikacji, co potwierdzone jest przez analityków Agencji. **W opinii analityka Agencji** reguła ITT nie została zachowana dla żadnego z analizowanych punktów końcowych. Dla analizowanych badań, w rejestrze badań klinicznych *clinicaltrials.gov*, w przypadku ww. punktów końcowych zamieszczono informacje, że były one analizowane w populacji FAS. W badaniu *PrimoTinA1* liczebności grup, dla których analizowano w/w punkty końcowe, były równe liczebności populacji ITT, jednak nie jest to jednoznaczne z tym, iż jest to populacja ITT,
- metodykę *superiority*, względem której zaprojektowano badania *PrimoTinA1* i *PrimoTinA2*, dla której podstawową dla interpretacji wyników analizą, jest analiza ITT (bardziej konserwatywną), której w powyższych badaniach nie zastosowano (szczegóły: punkt wyżej),
- brak definicji dla zdarzenia niepożądanego zdefiniowanego jako astma w ramach „zdarzeń niepożądanych występujących u  $\geq 2$  % pacjentów” w badaniach *PrimoTinA1* i *PrimoTinA2*.
- ograniczenia badania *Kerstjens 2011*: niewielka populacja pacjentów, krótkie okresy stosowania każdej z interwencji (8 tyg.), brak okresów *wash-out*, pomiędzy zmianą stosowanej interwencji, co mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki.

#### Ograniczenia badań, włączonych do przedłożonej analizy, w ocenie analityków Agencji:

we wskazaniu: leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z astmą

Należy zauważyć, iż głównym kryterium wykluczenia pacjentów z badań *PrimoTinA1* i *PrimoTinA2* była wcześniejsza diagnoza POChP, podczas gdy jednym z kryteriów włączenia do tychże badań była wartość  $FEV_1 \leq 80\%$  wartości należnej i wartość stosunku  $FEV_1/FVC \leq 70\%$ . Według autorów odnalezionej rekomendacji refundacyjnej *LMMG 2014* (opisanej szerzej w rozdz. 9.2. AWA) pacjenci, dla których uzyskano w/w wartości parametrów mogą zostać zakwalifikowani do tej samej grupy utrzymujących się obturacji dróg oddechowych co pacjenci z POChP. Wskazali oni także, iż efekt leczenia u pacjentów z różnym stopniem obturacji dróg oddechowych jest nieznany. W związku z powyższym, należy zauważyć, iż populacja analizowana w badaniach *PrimoTinA* (publikacja *Kerstjens 2012*) jest potencjalnie populacją węższą, niż populacja wnioskowana, ze względu na dodatkowe kryterium w postaci powyższych limitów wyników dla czynności płuc, a wyniki badań przedstawionych w publikacji *Kerstjens 2012* nie powinny być uogólniane na całą populację pacjentów, przyjmujących wGKS w skojarzeniu z LABA.

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

W przedłożonej analizie klinicznej, wnioskodawca wykonał jakościową syntezę wyników. W przypadku badań *PrimoTinA1* i *PrimoTinA2*, opisanych w publikacji *Kerstjens 2012*, tam gdzie było to możliwe (dostępne były wyniki dla poszczególnych badań) wnioskodawca wykonał również syntezę ilościową. W części właściwej przedłożonej analizie wnioskodawca zestawiał w tabelach wyniki badań, porównujących skuteczność TIO + SOC vs PLC + SOC, wraz z ich opisem. Metaanalizy oraz wykresy wykonano przy użyciu programu StatsDirect ver. 2.5.7. W przypadku zmiennych dychotomicznych, wyniki dotyczące leczenia wnioskodawca przedstawił w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz 95% CI, do którego obliczania w większości przypadków używał metody Mantela- Haenszla (z wyjątkiem sytuacji, w której odnotowana liczba zdarzeń była bardzo mała, bardzo duża oraz gdy wykazana została heterogeniczność badań). Jeżeli 95% CI wskazywał na istotność statystyczną różnic pomiędzy badanymi grupami, wynik wyrażano również jako ryzyko względne (ang. *relative risk*, RR) oraz w postaci parametru NNT (ang. *number needed to treat*). Dla zmiennych ciągłych wyniki prezentowano w postaci bezwzględnej wartości efektywności – wartości różnicy średnich (ang. *mean difference*, MD – w przypadku pojedynczego badania lub ang. *weighted mean difference*, WMD – w przypadku metaanaliz) – dla średnich końcowych lub średnich zmian względem wartości wyjściowej. Dla wyników typu „czas do wystąpienia”, tam gdzie było to możliwe (dostępne były dane z poziomu pacjenta) wnioskodawca prezentował wyniki jako hazard względny (ang. *hazard ratio*, HR), jednak w większości przypadków wnioskodawca prezentował wartości HR obliczone przez autorów badań. W przypadku, gdy dla badań włączonych do metaanalizy, dla którejkolwiek z analizowanych grup wystąpiły zerowe liczebności zdarzeń, OR obliczano metodą Peto i Mantela-Haenszla z korektą pól zerowych i przyjmowano metodę, dla której wartość współczynnika wychodziła większa (w przypadku  $OR > 1$ ) lub mniejsza (w przypadku  $OR < 1$ ). Jeżeli liczebności zdarzeń były  $\leq 1\%$ , w przypadku gdy efekt interwencji był mały  $0,5 \leq OR \leq 2$ , wnioskodawca stosował do analizy metodę Peto (dla parametru OR). W innych przypadkach stosowano metodę Mantela-Haenszla bez korekty pól zerowych. Wartość pozostałych parametrów efektywności (dla zdarzeń bardzo rzadkich) wnioskodawca obliczał przy użyciu metody Mantela-Haenszla (metoda Peto pozwala jedynie na obliczenie wartości parametru OR).

W przypadku przeprowadzania metaanaliz, wnioskodawca porównywał wyniki uzyskane dla badań *PrimoTinA1* i *PrimoTinA2*, które to badania zaprojektowane zostały w identyczny sposób i zastosowano w nich identyczną metodologię. Populacje pacjentów włączonych do poszczególnych badań były zbliżone pod względem ocenianych cech demograficznych oraz klinicznych. W związku z tym, nie stwierdzono heterogeniczności klinicznej, metodologicznej jak i w większości przypadków- statystycznej, analizowanych badań. Heterogeniczność uzyskanych wyników zaobserwowano jedynie w przypadku punktu końcowego:  $FEV_1$  *peak* ocenianego podczas 48 tyg. leczenia. Nie stwierdzono przyczyn heterogeniczności. Do oceny efektów dla tego punktu końcowego wnioskodawca zastosował więc model efektów losowych DerSimoniana-Lairda. Dla pozostałych punktów końcowych stosowano metodę Mantela-Haenszla (model efektów stałych).

Dla badań *PrimoTinA1* i *PrimoTinA2*, w odniesieniu do analizy głównej autorzy nie zaprezentowali danych dot. liczebności poszczególnych badanych grup. Najczęściej podawano liczbę pacjentów uczestniczących w danym badaniu – jako sumę liczebności grupy, w której stosowana była oceniana interwencja i PLC, lub wynik przedstawiany był z podziałem populacji na interwencje – jako sumy liczebności grup, w których stosowano tą samą interwencję w obu badaniach. Dane dot. liczebności grup zamieszone na stronie rejestru badań klinicznych *clinicaltrial.gov* dla większości punktów końcowych nie odpowiadały danym przedstawionym w publikacji. Ponadto, wyniki dla poszczególnych punktów końcowych również nie były prezentowane dla poszczególnych badanych grup (wyniki podawane były już jako różnice średnich). Wnioskodawca podał, że metaanalizy przeprowadzone zostały przy użyciu programu StatsDirect wersja 2.5.7, natomiast nie opisał metody, którą zastosował. W związku z tym, weryfikację wyników uzyskanych przez Wnioskodawcę wykonano przy zastosowaniu metody *summary data meta-analysis* przy użyciu

we wskazaniu: leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z astmą

programu StatsDirect (wersja próbna dostępna na stronie <http://www.statsdirect.com/>). Metoda ta może być stosowana, gdy nieznane są wyniki dla poszczególnych grup, a dysponujemy jedynie wartościami skumulowanymi (np. OR, RR, RD). Wagi poszczególnych elementów obliczane są na podstawie przedziałów ufności lub błędów standardowych, natomiast liczebności badanych grup nie są wykorzystywane w obliczeniach. Należy zwrócić jednak uwagę na fakt, że metoda ta jest mniej precyzyjna niż standardowa metaanaliza (wykonana przy wykorzystaniu pojedynczych wyników dla poszczególnych grup i badań) i stanowi swego rodzaju przybliżenie, co stanowi ograniczenie wiarygodności wyników metaanaliz wnioskodawcy. Jednakże, w związku z brakiem wiarygodnych informacji o liczebnościach grup i wyników dla nich uzyskanych, niemożliwe było obliczenie parametrów RR.

*Źródło:* *StatisticalHelp* ([http://www.statsdirect.com/help/Default.htm#meta\\_analysis/summary.htm#kanchor149](http://www.statsdirect.com/help/Default.htm#meta_analysis/summary.htm#kanchor149), dostęp 03.03.2015 r.)

Wnioskodawca wskazuje na następujące ograniczenia, związane z uzyskanymi wynikami analizy:

- W przypadku metaanalizy dla punktu końcowego FEV<sub>1</sub> peak ocenianego podczas 48 tygodni leczenia (PrimoTinA 1 i PrimoTinA 2) stwierdzono heterogeniczność wyników, nie stwierdzono natomiast przyczyn heterogeniczności.
- We wszystkich 3 analizowanych badaniach klinicznych wyniki dotyczące parametrów życiowych (tętno, ciśnienie krwi), wyniki EKG oraz wartości parametrów laboratoryjnych przedstawiono w formie opisowej, uniemożliwiając przeprowadzenie agregacji statystycznej wyników.

Analitycy Agencji zgadzają się z powyższymi ograniczeniami, zaś ograniczenia syntezy ilościowej wyników z badań wnioskodawcy, w opinii analityków AOTMiT zostały opisane powyżej w niniejszym rozdziale.

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analiz skuteczności stosowania TIO + SOC vs PLC + SOC, wykonanych przez wnioskodawcę. W przypadku, gdy przedstawione wyniki obliczone zostały przez autorów włączonych badań, oznaczono je odpowiednio. Wszystkie wyniki zostały zweryfikowane przez analityków Agencji, przy zastosowaniu programu *StatsDirect*. Liczebności badanych grup zostały przedstawione w tabelach jedynie informacyjnie, ponieważ nie były one wykorzystywane do wykonania obliczeń (szczegóły w rozdziale: *Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy*). Wyniki, dla których uzyskano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami, zapisano **pogrubioną czcionką**.

Oprócz wyników przedstawionych poniżej w przedłożonej AKL, zawarto również wyniki dla następujących punktów końcowych:

- czas wolny od objawów choroby dla 24 tyg. leczenia (badania *PrimoTinA1* i *PrimoTinA2*),
- zastosowanie leczenia doraźnego dla 24 tyg. leczenia (badania *PrimoTinA1* i *PrimoTinA2*),
- częstość występowania hospitalizacji z powodu zaostrzenia choroby dla 48 tyg. (badania *PrimoTinA1* i *PrimoTinA2*),
- domowa wartość porannego FEV<sub>1</sub> dla 8 tyg. leczenia (badanie *Kerstjens 2011*),
- zastosowanie leczenia doraźnego dla 8 tyg. leczenia (badanie *Kerstjens 2011*),
- jakość życia wg Mini-AQLQ – ogółem, aktywność, czynniki środowiskowe, objawy dla 8 tyg. leczenia (badanie *Kerstjens 2011*),
- kontrola objawów astmy wg ACQ dla 8 tyg. leczenia (badanie *Kerstjens 2011*).

Nie zostały one uwzględnione w niniejszej analizie z powodu braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami lub braku informacji o istotności statystycznej w badaniu pierwotnym.

Badanie *Kerstjens 2011* – 8 tyg. leczenia dla każdej z interwencji

W przypadku poniższych punktów końcowych, uzyskano następujące wyniki wskazujące na wyższą skuteczność TIO 5 µg + SOC vs PLC + SOC, a różnice pomiędzy badanymi grupami były istotne statystycznie:

- wartość FEV<sub>1</sub> peak [MD=139 (95% CI: 96; 181), p<0,001],
- wartość FEV<sub>1</sub> trough [MD=86 (95% CI: 41; 132), p<0,001],
- domowa wartość wieczornego FEV<sub>1</sub> [MD= -0,06 (SD=0,19), p=0,0018] – porównanie PLC + SOC vs TIO 5 µg + SOC,
- pole pod krzywą FEV<sub>1</sub> AUC<sub>(0-3h)</sub> [MD=126 (95% CI: 87; 165), p<0,001],
- pole pod krzywą FEV<sub>1</sub> AUC<sub>(0-24h)</sub> [MD=86 (95% CI: 35; 138), p=0,001],
- wartość FVC peak [MD=121 (95% CI: 67; 175), p<0,001],

we wskazaniu: leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z astmą

- wartość FVC *trough* [MD=127 (95% CI: 67; 187), p<0,001],
- pole pod krzywą FVC AUC<sub>(0-3h)</sub> [MD=116 (95% CI: 69; 163), p<0,001],
- poranna wartość PEF [MD=7,9 (95% CI: 1,2; 14,7), p=0,02],
- wieczorna wartość PEF [MD=14,7 (95% CI: 6,8; 22,5), p<0,001],
- jakość życia wg Mini- AQLQ- strefa emocjonalna [MD=0,21 (95% CI: 0,04; 0,38), p=0,02].

#### Badania *PrimoTinA1* i *PrimoTinA2* – 24 tyg. leczenia

W przypadku poniższych punktów końcowych, uzyskano następujące wyniki metaanaliz, wskazujące na wyższą skuteczność TIO 5 µg + SOC vs PLC + SOC, a różnice pomiędzy badanymi grupami były istotne statystycznie:

- wartość FEV<sub>1</sub> *peak* [WMD= 121,58 (95% CI: 76,01; 167,15), p<0,0001],
- wartość FEV<sub>1</sub> *trough* [WMD= 100,08 (95% CI: 58,05; 142,11), p<0,0001],
- wartość FVC *peak* [WMD= 91,5 (95% CI: 32,46; 150,54), p=0,0024],
- wartość FVC *trough* [WMD= 121,47 (95% CI: 65,46; 177,49), p<0,0001],
- poranna wartość PEF [WMD= 22,41 (95% CI: 16,16; 28,65), p<0,0001],
- wieczorna wartość PEF [WMD= 25,84 (95% CI: 19,43; 32,26), p<0,0001],
- kontrola objawów astmy wg ACQ [WMD= -0,17 (95% CI: -0,26; -0,08 ), p=0,0001] - nie osiągnięto minimalnej istotnej klinicznie różnicy pomiędzy grupami,
- jakość życia wg AQLQ [WMD=0,11 (95% CI: 0,003; 0,21), p=0,043].

#### Badania *PrimoTinA1* i *PrimoTinA2* – 48 tyg. leczenia

W przypadku poniższych punktów końcowych, uzyskano następujące wyniki metaanaliz, wskazujące na wyższą skuteczność TIO 5 µg + SOC vs PLC + SOC, a różnice pomiędzy badanymi grupami były istotne statystycznie:

- Wartość FEV<sub>1</sub> *peak* [WMD= 113,05 (95% CI: 35,63; 190,46), p=0,0042],
- Wartość FEV<sub>1</sub> *trough* [WMD= 68,23 (95% CI: 25,13; 111,32), p=0,0019],
- Wartość FVC *peak* [WMD= 119,53 (95% CI: 59,25; 179,81), p=0,0001],
- Wartość FVC *trough* [WMD= 91,74 (95% CI: 34,49; 148,99), p=0,0017],
- Poranna wartość PEF [WMD= 17,10 (95% CI: 10,75; 23,44), p<0,0001],
- Wieczorna wartość PEF [WMD= 23,52 (95% CI: 17,00; 30,05), p<0,0001],
- Czas do wystąpienia ciężkiego zaostrzenia choroby [HR= 0,79 (95% CI: 0,62; 1,00), p=0,03],
- ≥ 1 ciężkie zaostrzenie choroby / pacjenta w ciągu roku [HR= 0,80, p<0,05],
- ≥ 1 pogorszenia choroby / pacjenta w ciągu roku [HR= 0,76, p<0,001],
- ≥ 1 epizod pogorszenia choroby [OR= 0,58, p<0,001].

Szczegółowe wyniki dot. skuteczności zastosowania TIO jako terapii dodanej do SOC w leczeniu astmy przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 13. Ocena skuteczności tiotropium podczas 8 tyg. leczenia – badanie *Kerstjens 2011*

Punkt końcowy	N		MD (95% CI)*	Wartość p*
	TIO 5µg + SOC	PLC + SOC		
Wartość FEV <sub>1</sub> <i>peak</i>	104	103	139 (96; 181)	<0,001
Wartość FEV <sub>1</sub> <i>trough</i>	104	103	86 (41; 132)	<0,001
Domowa wartość wieczornego FEV <sub>1</sub>	104	103	-0,06 (SD=0,19) (PLC vs TIO)	0,0018
Pole pod krzywą FEV <sub>1</sub> AUC <sub>(0-3h)</sub>	104	103	126 (87; 165)	<0,001
Pole pod krzywą FEV <sub>1</sub> AUC <sub>(0-24h)</sub>	64	64	86 (35; 138)	0,001
Wartość FVC <i>peak</i>	104	103	121 (67; 175)	<0,001
Wartość FVC <i>trough</i>	104	103	127 (67; 187)	<0,001
Pole pod krzywą FVC AUC <sub>(0-3h)</sub>	104	103	116 (69; 163)	<0,001
Poranna wartość PEF <sup>^^</sup>	104	103	7,9 (1,2; 14,7)	0,02
Wieczorna wartość PEF <sup>^^</sup>	104	103	14,7 (6,8; 22,5)	<0,001



we wskazaniu: leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z astmą

Punkt końcowy	N		MD (95% CI)*	Wartość p*
	TIO 5µg + SOC	PLC + SOC		
Jakość życia wg Mini- AQLQ- strefa emocjonalna	104	103	<b>0,21 (0,04; 0,38)#</b>	<b>0,02</b>

\* Dane zaczerpnięte z publikacji *Kerstjens 2012* lub *Kerstjens 2011*;

# Średnie zmiany wyniku Mini-AQLQ wynosiły: 0,2 (SD=0,63) dla grupy TIO 5µg + SOC i -0,01 (SD=0,64) dla PLC + SOC;

**Tabela 14. Ocena skuteczności tiotropium podczas 24 i 48 tyg. leczenia – publikacja *Kerstjens 2012***

Punkt końcowy	Badanie	N		MD (95% CI)*	WMD (95% CI)	Wartość p
		TIO 5µg + SOC	PLC + SOC			
<b>24 tygodnie leczenia</b>						
Wartość FEV <sub>1 peak</sub>	<i>PrimoTinA1</i>	428†		86 (20;152)	<b>121,58 (76,01; 167,15)</b>	<0,0001
	<i>PrimoTinA2</i>	423†		154 (91; 217)		
Wartość FEV <sub>1 trough</sub>	<i>PrimoTinA1</i>	428†		88 (27; 149)	<b>100,08 (58,05; 142,11)</b>	<0,0001
	<i>PrimoTinA2</i>	422†		111 (53; 169)		
Wartość FVC peak	<i>PrimoTinA1</i>	428†		89 (6; 173)	<b>91,5 (32,46; 150,54)</b>	0,0024
	<i>PrimoTinA2</i>	423†		94 (10;177)		
Wartość FVC trough	<i>PrimoTinA1</i>	428†		136 (58; 214)	<b>121,47 (65,46; 177,49)</b>	<0,0001
	<i>PrimoTinA2</i>	422†		106 (25; 186)		
Poranna wartość PEF	<i>PrimoTinA1</i>	414†		21,5 (12,7; 30,4)	<b>22,41 (16,16; 28,65)</b>	<0,0001
	<i>PrimoTinA2</i>	407†		23,3 (14,5; 32,1)		
Wieczorna wartość PEF	<i>PrimoTinA1</i>	413†		22,0 (13,0; 30,9)	<b>25,84 (19,43; 32,26)</b>	<0,0001
	<i>PrimoTinA2</i>	405†		29,9 (20,7; 39,1)		
Kontrola objawów astmy wg ACQ	<i>PrimoTinA1</i>	237^	222^	-0,13 (-0,26; 0,01)	<b>-0,17 (-0,26; -0,08) #</b>	0,0001
	<i>PrimoTinA2</i>	216^	232^	-0,20 (-0,3; -0,07)		
Jakość życia wg AQLQ	<i>PrimoTinA1</i>	237^	222^	0,04 (-0,10; 0,19)	<b>0,11 (0,003; 0,21)</b>	0,043
	<i>PrimoTinA2</i>	216^	232^	0,18 (0,03; 0,33)		
<b>48 tygodni leczenia</b>						
Wartość FEV <sub>1 peak</sub>	<i>PrimoTinA1</i>	417†		73 (5; 140)	<b>113,05 (35,63; 190,46)**</b>	0,0042
	<i>PrimoTinA2</i>	403†		152 (87; 217)		
Wartość FEV <sub>1 trough</sub>	<i>PrimoTinA1</i>	417†		62 (-21; 104)	<b>68,23 (25,13; 111,32)</b>	0,0019
	<i>PrimoTinA2</i>	402†		92 (32; 151)		
Wartość FVC peak	<i>PrimoTinA1</i>	417†		125 (40; 210)	<b>119,53 (59,25; 179,81)</b>	0,0001
	<i>PrimoTinA2</i>	403†		114 (29; 200)		
Wartość FVC trough	<i>PrimoTinA1</i>	417†		111 (31; 190)	<b>91,74 (34,49; 148,99)</b>	0,0017
	<i>PrimoTinA2</i>	402†		71 (-12; 153)		
Poranna wartość PEF	<i>PrimoTinA1</i>	369†		20,3 (11,3; 29,4)	<b>17,1 (10,75; 23,44)</b>	<0,0001
	<i>PrimoTinA2</i>	378†		14,0 (5,1; 22,9)		
Wieczorna wartość PEF	<i>PrimoTinA1</i>	369†		22,6 (13,5; 31,7)	<b>23,52 (17,00; 30,05)</b>	<0,0001
	<i>PrimoTinA2</i>	377†		24,5 (15,1; 33,8)		

\* Dane zaczerpnięte z publikacji *Kerstjens 2012* lub *Kerstjens 2011*;† brak możliwości oceny liczebności poszczególnych grup, w których analizowane były dane punkty końcowe. Liczebności grup pochodzą z publikacji *Kerstjens 2012*;# Wynik metaanalizy jest istotny statystycznie, jednak w badaniach nie osiągnięto minimalnej istotnej klinicznie różnicy pomiędzy grupami dla skali ACQ, która wynosiła  $\geq 0,5$  pkt;^ Wnioskodawca zaczerpnął informacje z rejestru badań klinicznych *clinicaltrials.gov*, ze względu na brak informacji dotyczących liczebności populacji, dla której analizowano niniejszy punkt końcowy w publikacji; **Komentarz analityka Agencji**: nie można jednoznacznie stwierdzić, że liczebności grup zamieszczone na stronie *clinicaltrials.gov* (ostatnia aktualizacja: 30 lipiec 2014 r.) są zgodne z danymi, które zostały przedstawione w publikacji *Kerstjens 2012* (data publikacji: 2012 rok). Jednakże, należy wziąć pod uwagę, że dane te nie zostały wykorzystane w metaanalizach i mają jedynie charakter informacyjny;

\*\* Stwierdzono heterogeniczność wyników, o nieznanym podłożu;

^^ Wartości średnie z 4-8 tyg.;

we wskazaniu: leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z astmą

**Tabela 15. Ocena skuteczności tiotropium podczas 48 tyg. leczenia – pogorszenia choroby i ciężkie zaostrzenia**

Punkt końcowy	Badanie	n (%)		HR/OR (95% CI) <sup>^</sup>	Wartość p <sup>^</sup>
		TIO 5µg + SOC	PLC + SOC		
Czas do wystąpienia ciężkiego zaostrzenia choroby	PrimoTinA1	122 (26,9)	149 (32,8)	<b>HR=0,79 (0,62; 1,00)*#</b>	<b>0,03</b>
	PrimoTinA2				
≥1 ciężkie zaostrzenie choroby / pacjenta w ciągu roku (n)	PrimoTinA1	0,53 (0,450; 0,625) <sup>^</sup>	0,663 (0,573; 0,768) <sup>^</sup>	<b>HR=0,80**</b>	<b>&lt;0,05</b>
	PrimoTinA2				
≥1 pogorszenia choroby / pacjenta w ciągu roku (n)	PrimoTinA1	2,145 (1,866; 2,466) <sup>^</sup>	2,835 (2,511; 3,200) <sup>^</sup>	<b>HR=0,76**</b>	<b>&lt;0,001</b>
	PrimoTinA2				
≥1 epizod pogorszenia choroby	PrimoTinA1	226 (49,9) <sup>^</sup>	287 (63,2) <sup>^</sup>	<b>OR=0,58**</b>	<b>&lt;0,001</b>
	PrimoTinA2				

<sup>^</sup> Dane zaczerpnięte z badania *Kerstjens 2012*;

\*\* brak danych dotyczących przedziału ufności;

\* **Komentarz analityka:** w Tabeli 14, str. 57 AKL Wnioskodawcy podano błędną dolną wartość przedziału ufności dla parametru HR. Wartości podane w tabeli są zgodne z tymi, które przedstawiono w badaniu;

# **Komentarz analityka:** czas, w którym u co najmniej 25 % chorych wystąpiło pierwsze ciężkie zaostrzenie choroby wynosił 282 dni dla grupy TIO 5µg + SOC i 226 dni dla grupy PLC+ SOC. Wg autorów badania *Kerstjens 2012*, dopóki powyższy punkt końcowy nie wystąpi u większej niż 50% liczby pacjentów, mediana z wyników nie mogła zostać obliczona. Z danych zawartych w badaniu wynika, że odsetki pacjentów, u których wystąpiło ≥1 ciężkie zaostrzenie choroby nie przekraczają 50% (TIO 5µg + SOC: 26,9%, PLC + SOC: 32,8%).

### 3.3.3. Analiza skuteczności praktycznej

Do analizy skuteczności praktycznej stosowania tiotropium Wnioskodawca włączył ostatecznie, wskazane w piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych zgodnych z właściwym Rozporządzeniem, jedno retrospektywne badanie *Abadoglu 2014*. W tabeli poniżej, przedstawiono opis tegoż badania.

**Tabela 16. Charakterystyka badania retrospektywnego *Abadoglu 2014***

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencja	Populacja	Punkty końcowe
<b>Abadoglu 2014</b>  <i>Źródło finansowania:</i> w publikacji podano o braku finansowania przez firmy farmaceutyczne w Turcji	Badanie retrospektywne prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real-life</i> ). Retrospektywna analiza rekordów medycznych 633 pacjentów z astmą, którzy w latach 2003-2011 zostali przyjęci do Kliniki Chorób Immunologicznych oraz Alergicznych w Turcji.  Średni czas stosowania TIO jako terapii dodanej wynosił 8,3 +/- 0,5 mies.	Tiotropium  Brak dokładnych informacji o stosowanej interwencji (w tym dawce i postaci farmaceutycznej)	- wiek > 18 lat, - pacjenci, u których terapia wGKS w wysokich dawkach (≥ 800 mg budezonidu lub równoważną dawką innego leku) + LABA nie poprawiła czynności płuc i została uznana jako astma z nieodwracalną niedrożnością dróg oddechowych.  W badaniu uwzględniono dane pochodzące od 64 pacjentów z ciężką astmą.	- średnia liczba wizyt na oddziale ratunkowym, - średnia liczba hospitalizacji, - średnia liczba ostrych ataków astmy, - wartość FEV <sub>1</sub> , - wartość FVC, - liczba pacjentów z astmą dobrze kontrolowaną, - liczba pacjentów z astmą częściowo kontrolowaną, - liczba pacjentów z astmą niekontrolowaną, - liczba pacjentów stosujących ≥1 kurs doustnych GKS, - liczba pacjentów stosujących ≥1 antybiotyków do leczenia infekcji górnych dróg oddechowych, - liczba pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie dawki GKS, - liczba pacjentów stosujących dodatkowo leki antyleukotrienowe;

Poniżej przedstawiono wyniki uzyskane w badaniu *Abadoglu 2014*. Niektóre z nich autorzy badania prezentowali za pomocą błędu standardowego (ang. *standard error*, SE), który analitycy Agencji przeliczyli na odchylenie standardowe (ang. *standard difference*, SD) za pomocą wzoru:  $SD = \sqrt{N} \times SE$ , gdzie N stanowi liczebność grupy, dla której obliczany jest parametr. Wyniki, dla których uzyskano istotną statystycznie różnicę pomiędzy badanymi grupami zapisano **pogrubioną czcionką**.

Stosowanie TIO przez 12 mies. jako terapii dodanej do SOC przyczyniło się do istotnej redukcji liczby wizyt na oddziale ratunkowym (p=0,002), liczby hospitalizacji (p=0,002) oraz liczby ostrych ataków astmy (p<0,05), w porównaniu do stanu sprzed 12 mies. – przed rozpoczęciem badania. Dodatkowo, terapia TIO wpłynęła na obniżenie wartości parametrów FEV<sub>1</sub> (p<0,05) i FVC (p=0,001). Liczba pacjentów z astmą dobrze i częściowo kontrolowaną była znacząco wyższa (0,003) podczas trwania terapii TIO, natomiast liczba pacjentów z astmą niekontrolowaną – niższa (p=0,003). Wyniki wskazujące na skuteczność terapii TIO

we wskazaniu: leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z astmą

uzyskano również dla obniżenia dawki przyjmowanych GKS ( $p=0,001$ ), liczby stosowanych kursów dGKS ( $p<0,05$ ) oraz antybiotyków przyjmowanych z powodu infekcji górnych dróg oddechowych ( $p=0,001$ ). **Niemal wszystkie różnice pomiędzy badanymi grupami były znamienne statystycznie.** Jedynie dla punktu końcowego: pacjenci stosujący dodatkowo leki antyleukotrienowe nie uzyskano różnic IS.

Tabela 17. Ocena skuteczności praktycznej stosowania tiotropium – badanie *Abadoglu 2014*

Punkt końcowy (jednostka)	12 mies. przed rozpoczęciem terapii TIO	Po 12 mies. stosowania terapii TIO	Wartość p
Średnia liczba wizyt na oddziale ratunkowym /rok (SD)	3,8 (6,4)	1,3 (2,4)	<b>0,002</b>
Średnia liczba hospitalizacji /rok (SD)	1,5 (2,4)	0,4 (0,8)	<b>0,002</b>
Średnia liczba ostrych ataków astmy /rok (SD)	3,1 (4,0)	1,2 (1,6)	<b>&lt;0,05</b>
FEV <sub>1</sub> (SD) [%]*	57,5 (15,2)	65,5 (15,2)	<b>&lt;0,05</b>
FVC (SD) [%]*	74,3 (124,8)	82,5 (120,8)	<b>0,001</b>
Pacjenci z astmą dobrze kontrolowaną [%]	3,1	10,9	<b>0,003</b>
Pacjenci z astmą częściowo kontrolowaną [%]	35,9	51,6	<b>0,003</b>
Pacjenci z astmą niekontrolowaną [%]	60,9	37,5	<b>0,003</b>
Pacjenci stosujący $\geq 1$ kurs doustnych GKS, n (%)	49 (76,6)	27 (42,2)	<b>&lt;0,05</b>
Pacjenci stosujący $\geq 1$ antybiotyk do leczenia infekcji górnych dróg oddechowych (%)	48 (75,0)	24 (37,5)	<b>&lt;0,05</b>
Pacjenci, u których nastąpiło zmniejszenie dawki GKS (%)	14 (21,9)	30 (46,9)	<b>0,001</b>
Pacjenci stosujący dodatkowo leki antyleukotrienowe (%)	39 (60,9)	37 (57,8)	0,683

\*wartości procentowe odniesione do wartości przewidywanej parametru

#### Wnioski autorów badania *Abadoglu 2014*:

Wyniki wskazują na skuteczność stosowania tiotropium jako terapii dodanej do standardowego leczenia wysokimi dawkami wGKS w skojarzeniu z LABA. U pacjentów z ciężką, niekontrolowaną postacią astmy terapia tiotropium może przynosić korzyści w postaci znaczącego rozszerzenia oskrzeli.

### 3.3.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### Analiza bezpieczeństwa na podstawie danych z *Charakterystyki Produktu Leczniczego Spiriva Respimat* (data ostatniej aktualizacji: sierpień 2014)

Do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem tiotropium, niezależnie od wskazania, należą: zawroty i ból głowy, bezsenność, kołatanie serca, kaszel, zapalenie gardła, dysfonia, skurcz oskrzeli, suchość błony śluzowej jamy ustnej, kandydoza jamy ustnej i gardła.

#### Analiza bezpieczeństwa na podstawie badań klinicznych

Analiza bezpieczeństwa wykonana przez wnioskodawcę obejmowała porównanie terapii TIO 5  $\mu$ g + SOC vs PLC + SOC podczas 8 i 48 tyg. leczenia, w zakresie następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- utrata pacjentów z badania ogółem, z powodu działań niepożądanych, z powodu braku skuteczności leczenia, z powodu braku dyscypliny terapeutycznej,
- poważne zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane występujące u  $\geq 2$  % pacjentów,
- nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych,
- nieprawidłowości w wartościach ciśnienia tętniczego, tętna i EKG.

Dodatkowo dla horyzontu czasowego 48 tyg. przeprowadzono analizę bezpieczeństwa w odniesieniu do częstości: zgonów i sercowych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Dla badań *PrimoTinA1* i *PrimoTinA2* przeprowadzono metaanalizy wyników. Wyniki, dla których osiągnięto IS różnicę pomiędzy grupami oznaczono  **pogrubioną czcionką**.

#### Badania *PrimoTinA1* i *PrimoTinA2*

we wskazaniu: leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z astmą

Podsumowując wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawione w poniższych tabelach, w badaniach *PrimoTinA1* i *PrimoTinA2*, **IS różnicę pomiędzy badanymi grupami na korzyść tiotropium** osiągnięto dla następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem [RR= 0,92 (95% CI: 0,85; 0,99), p= 0,02],
- działania niepożądane występujące u  $\geq 2$  % pacjentów:
  - astma [RR= 0,79 (95% CI: 0,68; 0,91), p= 0,001],
  - spadek PEF [RR= 0,76 (95% CI: 0,60; 0,97), p= 0,02],
  - bezsenność [RR=0,25 (95% CI: 0,06; 0,98), p=0,05].

W przypadku punktu końcowego: działania niepożądane występujące u  $\geq 2$  % pacjentów – alergiczny nieżyt nosa, uzyskano **wynik wskazujący na częstsze występowanie tego punktu końcowego u pacjentów z ramienia tiotropium** [RR= 4,36 (95% CI: 1,27; 14,95), p=0,02], a różnica pomiędzy grupami była **znamienna statystycznie**.

Autorzy badań *PrimoTinA1* i *PrimoTinA2* odnotowali, że nieprawidłowości w wartościach ciśnienia krwi, parametrów laboratoryjnych, pulsu oraz wyników badań EKG były porównywalne pomiędzy analizowanymi grupami. Nie odnotowano wystąpienia zgonu w żadnej z badanych grup.

Tabela 18. Analiza bezpieczeństwa stosowania TIO 5µg + SOC podczas 48 tyg. leczenia (badania *PrimoTinA1* i *PrimoTinA2*)

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		Metaanaliza		
		TIO 5µg + SOC	PLC + SOC	OR (95% CI)	RR (95% CI)	Wartość p
Utrata pacjentów ogółem	<i>PrimoTinA1</i>	26/237 (11,0)	20/222 (9,0)	0,92 (0,6; 1,4)	0,93 (0,63; 1,35)	0,69
	<i>PrimoTinA2</i>	21/219 (9,6)	31/234 (13,2)			
Utrata pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych	<i>PrimoTinA1</i>	6/237 (2,5)*	6/222 (2,7)*	0,56 (0,23; 1,35)	0,56 (0,24; 1,35)	0,19
	<i>PrimoTinA2</i>	2/219 (0,91)*	8/234 (3,42)*			
Utrata pacjentów z powodu braku skuteczności leczenia <sup>^</sup>	<i>PrimoTinA1</i>	1/237 (0,42)*	0/222 (0)*	7,41 (0,46; 118,62) <sup>^</sup>	3,00 (0,31; 28,71) <sup>**</sup>	0,16
	<i>PrimoTinA2</i>	1/219 (0,46)*	0/234 (0)*			
Utrata pacjentów z powodu braku dyscypliny	<i>PrimoTinA1</i>	3/237 (1,27)	3/222 (1,35)	0,71 (0,22; 2,26)	0,71 (0,23; 2,24)	0,56
	<i>PrimoTinA2</i>	2/219 (0,91)	4/234 (1,71)			
Zdarzenia niepożądane ogółem	<i>PrimoTinA1</i>	167/237 (70,5)	170/222 (76,6)	<b>0,69 (0,50; 0,94)</b>	<b>0,92 (0,85; 0,99)</b>	0,02
	<i>PrimoTinA2</i>	168/219 (76,7)	196/234 (83,8)			
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem †	<i>PrimoTinA1</i>	26/456 (5,7)	21/456 (4,6)	1,25 (0,69; 2,26)	1,24 (0,71; 2,17) <sup>**</sup>	0,45
	<i>PrimoTinA2</i>					
Poważne zdarzenia niepożądane	<i>PrimoTinA1</i>	18/237 (7,6)	15/222 (6,8)	0,93 (0,58; 1,48)	0,93 (0,61; 1,43)	0,75 <sup>**</sup>
	<i>PrimoTinA2</i>	19/219 (8,7)	25/234 (10,7)			
Sercowe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem †	<i>PrimoTinA1</i>	2/456 (0,4)	1/456 (0,2)	1,95 (0,20; 18,80) <sup>^</sup>	2,00 (0,18; 21,98) <sup>**</sup>	0,57
	<i>PrimoTinA2</i>					

\* odsetek pacjentów obliczony na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> wartość OR obliczono metodą Peto, natomiast wartość RR za pomocą metody Mantela-Haenszela;

<sup>\*\*</sup> wartości obliczone przez analityka AOTMiT

† Ze względu na brak możliwości oceny liczebności poszczególnych grup oraz liczby zdarzeń w każdej z nich wnioskodawca oszacował wynik metaanalizy na podstawie wartości podanych łącznie dla obu badań w publikacji *Kerstjens 2012*. W analogiczny sposób analitycy AOTMiT oszacowali wartość RR i p;

Tabela 19. Odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane (u  $\geq 2$  % pacjentów) podczas 48 tyg. leczenia (badania *PrimoTinA1* i *PrimoTinA2*)

Działanie niepożądane	n [%]				Metaanaliza		
	<i>PrimoTinA1</i>		<i>PrimoTinA2</i>		OR (95% CI)	RR (95% CI)	Wartość p
	TIO 5µg + SOC N=237	PLC + SOC N=222	TIO 5µg + SOC N=219	PLC + SOC N=234			



we wskazaniu: leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z astmą

Działanie niepożądane	n [%]				Metaanaliza		
	PrimoTinA1		PrimoTinA2		OR (95% CI)	RR (95% CI)	Wartość p
	TIO 5µg + SOC N=237	PLC + SOC N=222	TIO 5µg + SOC N=219	PLC + SOC N=234			
Astma	91 (38,4)	109 (49,1)	91 (41,6)	123 (52,6)	<b>0,64 (0,50; 0,84)</b>	<b>0,79 (0,68; 0,91)</b>	<b>0,001</b>
Spadek PEF	49 (20,7)	58 (26,1)	44 (20,1)	64 (27,4)	<b>0,70 (0,52; 0,96)</b>	<b>0,76 (0,60; 0,97)</b>	<b>0,02</b>
Zapalenie nosogardzieli	19 (8,0)	20 (9,0)	32 (14,6)	36 (15,4)	0,92 (0,61; 1,38)	0,93 (0,65; 1,32)	0,68
Ból głowy	12 (5,1)	13 (5,9)	17 (7,8)	20 (8,5)	0,88 (0,53; 1,48)	0,89 (0,55; 1,44)	0,64
Zapalenie oskrzeli	12 (5,1)	10 (4,5)	13 (5,9)	10 (4,3)	1,27 (0,69; 2,31)	1,25 (0,71; 2,22)	0,44
Zapalenie zatok	3 (1,3)	10 (4,5)	13 (5,9)	12 (5,1)	0,73 (0,38; 1,42)	0,74 (0,40; 1,39)	0,35
Infekcje górnych dróg oddechowych	13 (5,5)	6 (2,7)	8 (3,7)	10 (4,3)	1,33 (0,638; 2,58)	1,31 (0,69; 2,50)	0,40
Grypa	10 (4,2)	4 (1,8)	10 (4,6)	10 (4,3)	1,47 (0,73; 2,96)	1,45 (0,74; 2,85)	0,28
Kaszel	6 (2,5)	5 (2,3)	7 (3,2)	8 (3,4)	1,01 (0,46; 2,21)	1,01 (0,47; 2,16)	0,98
Ból pleców	3 (1,3)	7 (3,2)	8 (3,7)	5 (2,1)	0,92 (0,41; 2,11)	0,93 (0,42; 2,06)	0,85
Ból gardła	3 (1,3)	5 (2,3)	6 (2,7)	6 (2,6)	0,83 (0,34; 2,01)	0,83 (0,35; 1,98)	0,67
Zapalenie płuc	7 (3,0)	1 (0,5)	5 (2,3)	6 (2,6)	1,73 (0,70; 4,20)*	1,75 (0,68; 4,46)	0,24
Bóle stawów	6 (2,5)	2 (0,9)	4 (1,8)	7 (3,0)	1,13 (0,45; 2,79)	1,12 (0,46; 2,77)	0,80
Dysfonia	5 (2,1)	4 (1,8)	5 (2,3)	4 (1,7)	1,26 (0,49; 3,21)	1,25 (0,50; 3,14)	0,63
Biegunka	4 (1,7)	4 (1,8)	4 (1,8)	6 (2,6)	0,80 (0,31; 2,05)	0,81 (0,32; 2,03)	0,65
Infekcje górnych dróg oddechowych	5 (2,1)	5 (2,3)	2 (0,9)	6 (2,6)	0,63 (0,25; 1,60)*	0,63 (0,24; 1,62)	0,34
Alergiczny nieżyt nosa	3 (1,3)	2 (0,9)	10 (4,6)	1 (0,4)	<b>4,44 (1,27; 15,51)</b>	<b>4,36 (1,27; 14,95)</b>	<b>0,02</b>
Nadciśnienie	2 (0,8)	2 (0,9)	4 (1,8)	8 (3,4)	0,62 (0,23; 1,67)*	0,62 (0,23; 1,69)	0,35
Bezsensacja	0 (0)	1 (0,5)	2 (0,9)	9 (3,8)	<b>0,24 (0,06; 0,97)</b>	<b>0,25 (0,06; 0,98)</b>	<b>0,05</b>

\* obliczone metodą Peto

**Badanie Kerstjens 2011**

Podsumowując wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawione w badaniu *Kerstjens 2011* (szczegóły w tabeli 20), nie uzyskano IS różnic pomiędzy badanymi grupami.

Autorzy badania odnotowali brak nieprawidłowości w parametrach życiowych oraz laboratoryjnych w trakcie trwania badania.

Oprócz analizy punktów końcowych przedstawionych w AWA w poniższej tabeli wnioskodawca przedstawił również w AKL wyniki dot. występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz innych zdarzeń niepożądanych, jednak różnice pomiędzy badanymi grupami nie były w odniesieniu do powyższych punktów IS, dlatego też nie zostały one przedstawione w niniejszej analizie.

**Tabela 20. Analiza bezpieczeństwa stosowania TIO 5µg + SOC podczas 8 tyg. leczenia (badanie Kerstjens 2011)**

Punkt końcowy	n/N (%)		OR (95% CI)	RR (95% CI)	Wartość p
	TIO 5µg + SOC	PLC + SOC			
Utrata pacjentów ogółem	4/104 (3,9)	2/103 (1,9)	2,02 (0,36; 11,28)*	1,98 (0,37; 10,58)	0,42
Utrata pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych	2/104 (1,9)	0/103 (0)	7,39 (0,46; 118,95)**	4,95 (0,24; 101,91)	0,16
Utrata pacjentów z powodu nasilenia astmy	2/104 (1,9)	1/103 (0,98)	1,94 (0,20; 18,87)^	1,98 (0,18; 21,51)	0,57
Utrata pacjentów z powodu braku dyscypliny	0/104 (0)	1/103 (0,98)	0,13 (0,00; 6,75)**	0,33 (0,01; 8,01)	0,31
Poważne zdarzenia niepożądane	2/104 (1,9)	2/103 (1,9)	0,99 (0,14; 7,17)	0,99 (0,14; 6,90)	0,99
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	2/104 (1,9)#	1/103 (0,97)	1,94 (0,20; 18,87)**	1,98 (0,18; 21,51)	0,57

\* **Komentarz analityka Agencji:** w przypadku tego punktu końcowego Wnioskodawca podał inną wartość przedziału ufności; w tabeli przedstawiono wyn k uzyskany przez analityka w programie Review Manager v. 5.2.

we wskazaniu: leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z astmą

\*\* obliczone metodą Peto

^ **Komentarz analityka Agencji:** wnioskodawca nie zaznacza w tym miejscu zastosowania metody Peto. Wg analityka Agencji, zgodnie z *Cochrane handbook for Systematic Reviews of Interventions* taka metoda analizy powinna zostać zastosowana, ze względu na < 1% odsetek pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy w jednej z grup; W tabeli przedstawiono wynik obliczony tą metodą.

# **Komentarz analityka Agencji:** na str. 102, w tabeli 53 AKL wnioskodawcy przedstawiono błędną wartość ilości pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. W tabeli przedstawiono poprawną wartość, zgodną z oryginalnym badaniem.

### 3.3.5. 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 przeprowadzono wyszukiwanie na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Agencji Żywności i Leków (FDA). Wyszukiwanie aktualne jest na dzień 20.11.2015 r. W dniu 04.03.2015 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne. W jego wyniku na stronach internetowych w/w urzędów również nie odnaleziono żadnych komunikatów ani dodatkowych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania tiotropium.

Do poszerzonej analizy bezpieczeństwa wnioskodawca włączył również badanie *Kerstjens 2011* (włączone do analizy głównej – porównanie TIO 5 µg + SOC vs PLC + SOC), w którym oceniano bezpieczeństwo stosowania tiotropium w innej dawce (TIO 10 µg + SOC) niż określonej w ChPL. W związku z tym, że nie uzyskano IS różnic pomiędzy badanymi grupami w ww. analizie, nie zostały one przedstawione w poszerzonej analizie bezpieczeństwa w niniejszej AKL.

#### Wnioski z PSUR – okresowego raportu o bezpieczeństwie

Udostępniony przez firmę *Boehringer Ingelheim Sp. z o. o.* okresowy raport o bezpieczeństwie (ang. *Periodic safety update report – PSUR*) dla produktu leczniczego Spiriva (tiotropium - proszek do inhalacji w kapsułkach twardych) oraz Spiriva Respimat (tiotropium – roztwór do inhalacji) obejmował okres od 10.10.2008 r. do 09.10.2011 r. Do raportu włączone zostały 3 badania, w których produkt leczniczy Spiriva Respimat stosowany był u pacjentów z astmą. W dwóch z nich pacjenci mieli umiarkowaną postać choroby, co nie jest zgodne z kryteriami włączenia do niniejszego przeglądu, więc badania te nie były przedmiotem analizy. Trzecie badanie to bliźniacze, randomizowane, podwójnie zaślepienie, placebo-kontrolne dwa badania III fazy, prowadzone w schemacie grup równoległych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tiotropium (5 µg dziennie), jako terapii dodanej do dotychczas stosowanego leczenia u pacjentów z ciężką astmą. Badania te opisane zostały w publikacji *Kerstjens 2012* (na str. 112 AKL Wnioskodawcy podano, że badania opisano w publikacji *Kerstjens 2011*), a ich dokładne wyniki przedstawiono w części *Wyniki analizy bezpieczeństwa* niniejszej AWA. Należy zaznaczyć, że raport PSUR tworzony był w czasie, gdy końcowe wyniki powyższych badań nie były jeszcze dostępne, dlatego mogą występować niewielkie różnice pomiędzy danymi zamieszczonymi w niniejszej analizie oraz danymi w raporcie.

Poniżej przedstawiono odnalezione przez Agencję dodatkowe informacje uzupełniające, na temat bezpieczeństwa tiotropium, pochodzące z francuskojęzycznego czasopisma *La Revue Prescrire* oraz jego angielskojęzycznej wersji – *Prescrire International*.

#### Artykuły: *Prescrire 2014*

Autorzy artykułu zwracają uwagę, na możliwość wystąpienia dezorientacji lub zaburzeń zachowania (niepokój, drażliwość, agresywność) u pacjentów przyjmujących leki rozszerzające oskrzela (w tym tiotropium).

#### Artykuły: *Prescrire 2008, Prescrire 2010, Prescrire 2014a, Prescrire 2011*

Wnioski autorów publikacji opierały się na badaniach, w których analizowaną populacją byli pacjenci z POChP (przewlekła obstrukcyjna choroba płuc), co nie jest zgodne z populacją wnioskowaną. Jednakże, biorąc pod uwagę, że produkt Spiriva Respimat zarejestrowany jest również jako lek rozszerzający oskrzela u pacjentów z POChP, postanowiono przedstawić te doniesienia. Autorzy artykułów zwrócili uwagę na następujące skutki związane ze stosowaniem tiotropium: zwiększone ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia, udaru, zawału mięśnia sercowego oraz śmierci z powodów sercowo-naczyniowych. Zgodnie z aktualną ChPL produkt leczniczy Spiriva Respimat należy stosować ostrożnie u pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami rytmu serca.

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W wyniku wykonanego w dniach 21-22 października 2014 r. przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych wnioskodawca odnalazł jedną analizę ekonomiczną *Willson 2014*, dotyczącą oceny kosztowej efektywności stosowania tiotropium u pacjentów ze słabo kontrolowaną astmą pomimo stosowania wGKS oraz LABA. W wyniku wyszukiwania kontrolnego nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych odpowiadających analizowanemu problemowi decyzyjnemu.

Tabela 21. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
<i>Willson 2014</i>  <b>Źródła finansowania:</b> Boehringer Ingelheim GmbH	Wielka Brytania	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia standardowa (wysokie dawki wGKS+LABA)+ tiotropium Repimat</li> </ul> vs. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia standardowa</li> </ul>	<b>Populacja:</b> Dorośli pacjenci z astmą niekontrolowaną pomimo leczenia wGKS w dużych dawkach w skojarzeniu z LABA – tiotropium dodane jako terapia add-on <b>Typ analizy:</b> Analiza użyteczności kosztów. <b>Perspektywa:</b> Perspektywa płatnika publicznego (NHS) <b>Horyzont:</b> dożywotni (1 cykl=1 tydz.) <b>Źródło danych o skuteczności</b> 2 badania PrimoTInA-asthma włączone do przedłożonej AKL	<b>Wyniki:</b> Zastosowanie tiotropium jako terapii <i>add-on</i> względem terapii standardowej wiązało się z uzyskaniem dodatkowych 0,24 QALY oraz dodatkowym kosztem 5 238£ -> ICUR wyniósł: 21 906£/QALYG. Analiza wrażliwości wykazała, że wynik jest uzależniony przede wszystkim od kosztów leczenia niekontrolowanej astmy oraz kosztów tiotropium. <b>Wniosek:</b> Tiotropium dołączone do standardowej terapii okazało się być kosztowo-efektywną terapią pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo przyjmowania wysokich dawek GKS i LABA.

### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem przedłożonej analizy było *przeprowadzenie analizy opłacalności stosowania tiotropium podawanego w postaci roztworu do inhalacji (produkt leczniczy Spiriva Respimat) jako dodatkowego leku rozszerzającego oskrzela we wskazanym wskazaniu.*

#### Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności

#### Porównywane interwencje

- Spiriva Respimat (bromek tiotropium) jako terapia *add-on* do standardowej terapii (SOC – ang. *standard of care/usual care*): wysokie dawki wGKS w skojarzeniu z LABA,
- Standardowa terapia.

#### Perspektywa

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) (PPP),
- wspólna – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i świadczeniobiorcy (PW).

#### Horyzont czasowy

Dożywotni (górną granicą wieku pacjenta w modelu – 100 lat)

#### Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty 3,5%

#### Koszty

W analizie kosztów uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszt leków: TIO i SOC: wGKS w dużych dawkach w skojarzeniu z LABA (złożone produkty lecznicze),

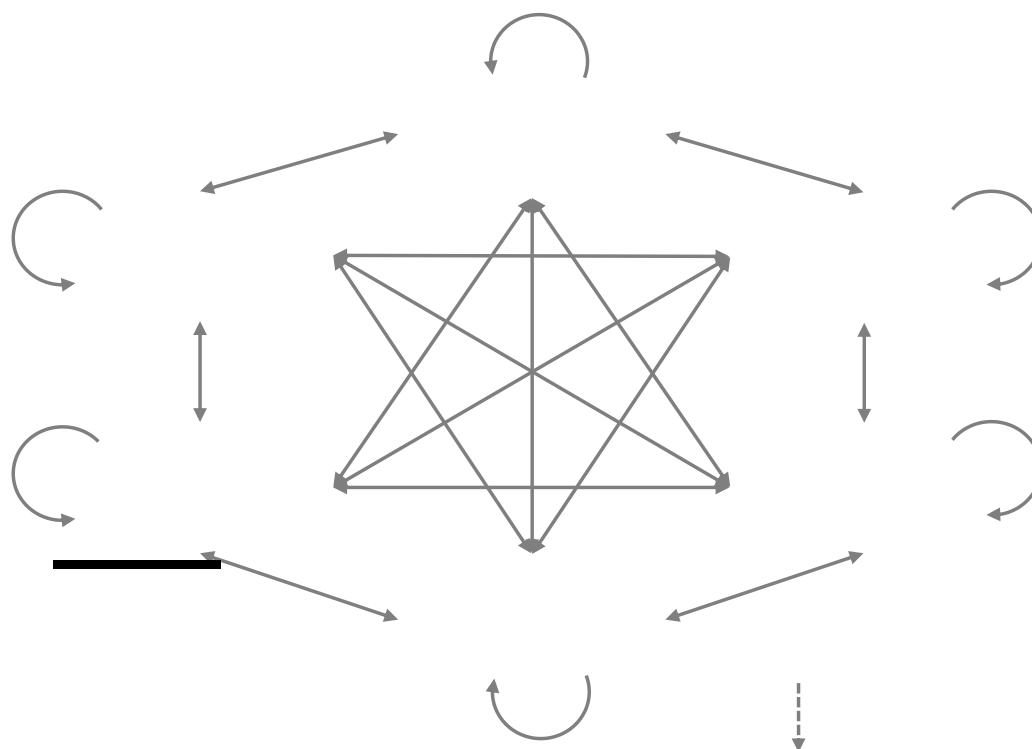
we wskazaniu: leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z astmą

- koszt monitorowania,
- koszt leczenia doraźnego (SABA – salbutamol),
- koszt leczenia zaostrzeń astmy: ciężkich wymagających i niewymagających hospitalizacji oraz innych niż ciężkie zaostrzeń (w tym koszt dGKS i antybiotyków – amoksycyliny).

### Model

W celu przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności porównywanych schematów leczenia wnioskodawca skonstruował w programie *TreeAge Pro 2014* kohortowy model Markowa z długością cyklu wynoszącą 1 tydzień. Model ten stworzono w oparciu o założenia odnalezionej przez Wnioskodawcę analizy ekonomicznej *Willson 2014*, której autorzy mieli dostęp do szczegółowych wyników badań PrimoTinA 1 i PrimoTinA 2. Powyższy wybór budowy modelu był podyktowany koniecznością ekstrapolacji danych dot. skuteczności klinicznej z dostępnych w/w badań pierwotnych (okres obserwacji równy 48 tyg.) oraz specyfiką analizowanego problemu zdrowotnego, którego ważnym elementem składowym jest uwzględnienie stopnia kontroli astmy (zgodnie z kwestionariuszem ACQ-6) oraz częstości występowania zaostrzeń astmy, związanych z koniecznością modyfikacji leczenia. W modelu uwzględniono populację dorosłych chorych na astmę, którzy otrzymują leczenie wGKS w dużych dawkach ( $\geq 800$   $\mu\text{g}$  budesonidu/dobę lub równoważną dawkę innego wGKS) w skojarzeniu z LABA i u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń choroby w ostatnim roku. W modelu uwzględniono 6 stanów zdrowia, w których chory mógł pozostać lub przejść do innego ze stanów zdrowia oraz zgon – stan pochłaniający. Schemat modelu Markowa zastosowanego w analizie przedstawia rysunek poniżej (Rysunek 1).

Rysunek 1 Struktura modelu Markowa



### Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

- Charakterystyka wyjściowa pacjentów:

Tabela 22. Charakterystyka pacjentów

Parametr	Wartość	Źródło
Średni wiek [lata]	53	Kerstjens 2012
Odsetek kobiet [%]	60,4	

we wskazaniu: leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z astmą

Parametr		Wartość		Źródło		
<b>Compliance [%]</b>		100				
<b>Leczenie ciężkich zaostżeń/innych niż ciężkie [% chorych]</b>	<b>dGKS</b> (prednizon i prednizolon)	60/34		Kokot 2004		
	<b>antybiotyk</b> (amoksycylina)	10/31				
<b>Zużycie leków stosowanych w ramach leczenia doraźnego*/ cykl modelu</b>		<b>Stan zdrowia</b>	<b>TIO+SOC</b>	<b>SOC</b>	Willson 2014	
		astma kontrolowana	7,9	7,7		
		astma częściowo kontrolowana	10,7	11,7		
		astma niekontrolowana	19,7	23,0		
		zaostżenia inne niż ciężkie	11,3	20,4		
		ciężkie zaostżenia nie wymagające hospitalizacji	26,6	28,8		
<b>Częstość wizyt kontrolnych u specjalisty ze względu na stopień kontroli astmy [%]</b>		<b>Wizyta kontrolna</b>	<b>Astma kontrolowana</b>	<b>Astma częściowo kontrolowana</b>	<b>Astma niekontrolowana</b>	Brożek 2012
		2x/rok	52,90	52,80	54,40	
		1x/rok	27,80	25,40	24,20	
		1x/2lata	8,10	7,80	7,00	

\* Jako leczenie doraźne w modelu przyjęto stosowanie salbutamolu (100µg/dawkę inhalacyjną) – zgodnie ze stanem refundacyjnym w Polsce (Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu refundowanych leków) oraz SABA stosowanymi w badaniach *PrimoTinA 1* i *PrimoTinA 2*.

Tabela 23. Rozkład stopnia kontroli astmy ciężkiej na podstawie kwestionariusza ACG-6 [%]

Stan	TIO+SOC	SOC	Źródło
astma kontrolowana	0,5	0,5	Willson 2014
astma częściowo kontrolowana	13,2	12,6	
astma niekontrolowana	86,3	86,9	
zaostżenia inne niż ciężkie*	0,0	0,0	
ciężkie zaostżenia* (bez hospitalizacji)	0,0	0,0	
ciężkie zaostżenia* (z hospitalizacją)	0,0	0,0	

\* Czas trwania: zaostżenia innego niż ciężkie – 1 cykl, ciężkiego zaostżenia – 2 cykle (Willson 2014 – na podstawie średniego czasu trwania zaostżeń w badaniach *PrimoTinA 1* i *PrimoTinA 2*).

- Parametry skuteczności:

Tabela 24. Parametry prawdopodobieństwa przejść między stanami dla okresu 0-8 oraz 9-48 tyg.\* na podstawie Willson 2014

Interwencja	Stan	Okres [tyg.]	Prawdopodobieństwo przejścia [%]					
			Do stanu		1.	2.	3.	4.
TIO+SOC	1. astma kontrolowana	0-8	94,5	0,4	0,8	2,5	1,3	0,4
		9-48	95,4	1,9	1,0	1,0	0,7	0,0
	2. astma częściowo kontrolowana	0-8	5,7	88,9	2,5	2,0	0,7	0,2
		9-48	2,9	91,3	3,3	1,9	0,5	0,2
	3. astma niekontrolowana	0-8	1,8	2,2	93,0	2,1	0,8	0,0
		9-48	0,6	1,6	93,9	3,0	1,0	0,1
	4. zaostżenia inne niż ciężkie	0-8	11,0	6,9	61,6	13,7	5,5	1,4
		9-48	8,1	9,2	57,6	23,7	0,9	0,4
	5. ciężkie zaostżenia (bez hospitalizacji)	0-8	4,1	4,2	41,7	4,2	43,7	2,1
		9-48	9,7	7,8	29,2	1,9	51,0	0,4
	6. ciężkie zaostżenia (z hospitalizacją)	0-8	16,6	16,7	16,7	16,7	16,6	16,7
		9-48	6,2	12,5	28,1	6,3	3,1	43,8
SOC	1. astma kontrolowana	0-8	95,0	0,6	0,6	1,7	1,7	0,6
		9-48	94,3	1,5	0,8	2,3	1,0	0,1
	2. astma częściowo kontrolowana	0-8	3,0	87,5	3,4	4,1	1,7	0,2
		9-48	3,1	90,1	2,7	3,0	0,9	0,1
	3. astma niekontrolowana	0-8	1,5	2,3	92,7	2,5	0,9	0,1
		9-48	0,5	1,1	93,3	3,7	1,2	0,1
	4. zaostżenia inne niż ciężkie	0-8	6,0	10,7	63,1	14,3	3,6	2,4
		9-48	12,3	10,7	55,1	20,8	0,9	0,2
	5. ciężkie zaostżenia	0-8	8,3	6,3	29,2	4,2	50,0	2,1



we wskazaniu: leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z astmą

Interwencja	Stan	Okres [tyg.]	Prawdopodobieństwo przejścia [%]					
	Do stanu		1.	2.	3.	4.	5.	6.
	Ze stanu							
	(bez hospitalizacji)	9-48	6,6	6,1	35,2	1,7	49,9	0,6
	6. ciężkie zaostrzenia (z hospitalizacją)	0-8	16,7	8,3	25,0	8,3	8,4	33,3
		9-48	11,8	2,9	29,4	8,8	3,0	44,1

\* dla okresu przekraczającego 48 tyg. przyjęto, że prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami pozostaną stałe od 48 tyg. do końca horyzontu

Tabela 25 Użyteczności stanów zdrowia

Stan zdrowia	Asthma			Zaostrzenia		
	kontrolowana	częściowo kontrolowana	niekontrolowana	inne niż ciężkie	ciężkie (bez hospitalizacji)	ciężkie (z hospitalizacją)
Użyteczność	0,937	0,907	0,728	0,649	0,57	0,33
Źródło	Willson 2014			Lloyd 2007, Willson 2014		

- Parametry kosztowe:

Tabela 26 Parametry kosztowe uwzględnione w modelu (koszt jednostkowy)

Koszt	Wartość		Źródło	
	PPP	PW		
Leków	TIO [zł/DDD]		CZN zaproponowana przez Wnioskodawcę	
	wGKS+LABA* [zł/DDD]	4,19	4,68	Ceny – Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22.10.2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1.11.2014 rok. Udziały w rynku – Komunikaty DGL okres: 01-08 2014r. Odsetki pacjentów stosujących dany lek – dane IMS Health Index
	dGKS [zł/mg]	0,04	0,09	
	Amoksylicyna [zł/g]	0,71	0,93	
Leczenia doraźnego (salbutamol) [zł/dawkę inhalacyjną]	0,05	0,07	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22.10.2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1.11.2014 rok.	
Monitorowania leczenia <sup>^</sup> [zł]	66,57 (7pkt x 9,51zł)		Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna	
Leczenia zaostrzeń astmy <sup>^</sup> [zł]	ciężkich (hospitalizacja)	2 548		JGP – Zarządzeniem Nr 81/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
	ciężkich (ambulatoryjnie)	33,29 (3,5pkt x 9,51zł)		Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna

\* założono stosowanie najmniejszych dużych dawek wGKS w kojarzeniu z LABA. Uwzględniono produkty lecznicze z grupy limitowej 199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z GKS w wysokich dawkach, zgodnie z wytycznymi GINA 2014

<sup>^</sup> Ceny punktów świadczeń wyznaczono na podstawie Informatora o umowach NFZ, zawierającego dane o liczbie i wartości umów zawartych w 2014 r. przez wszystkie Oddziały Wojewódzkie NFZ

### Kluczowe założenia modelu

Poniżej przedstawiono założenia modelu wnioskodawcy:

- strukturę drzewa decyzyjnego oraz prawdopodobieństwa przejść pomiędzy rozważanymi stanami przyjęto w oparciu o model opublikowany w analizie ekonomicznej Willson 2014,
- długość cyklu równa 1 tydz., a rok stanowi 52 cykle,
- w analizie podstawowej przyjęto dożywny horyzont czasowy, zarówno dla pomiaru kosztów, jak i wyników zdrowotnych; w celu uwzględnienia faktu, że dane zdarzenie wystąpić może w każdym punkcie czasowym danego cyklu użyto korekty połowy cyklu,
- do stanu „zgon” można przejść w każdym cyklu modelu z każdego innego stanu zdrowotnego, także w połowie trwania ciężkiego zaostrzenia,
- zgodnie z publikacją Willson 2014 założono, że wyjściowo (...) żaden pacjent nie doświadczał zaostrzeń choroby [tj. wyjściowo żaden pacjent nie znajdował się w stanie: zaostrzenia inne niż ciężkie oraz ciężkie zaostrzenie z/bez hospitalizacji – przypis analityka AOTMiT],



we wskazaniu: leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z astmą

- w ramach standardowej terapii pacjentów z omawianej populacji (SOC) rozważono wGKS w dużych dawkach w skojarzeniu z LABA; nie uwzględniono możliwości stosowania leków dodatkowych (terapii add-on zgodnej ze stopniem 4 lub 5 intensywności terapii wg GINA 2014) z uwagi na brak danych dotyczących ich przestrzegania i zużycia w horyzoncie badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej,
- przyjęto, iż astma nie wpływa na ryzyko zgonu, a prawdopodobieństwo zgonu określono w zależności od pci i wieku na podstawie danych GUS – Trwanie życia w 2013 r.,
- w modelu nie uwzględniono ryzyka przerwania leczenia,
- w analizie uwzględniono compliance na poziomie 100%,
- w modelu uwzględniono koszty porównywanych interwencji, koszty monitorowania leczenia astmy, koszty leczenia doraźnego, koszty leczenia zaostrzeń choroby,
- nieuwzględnienie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, związanych z podawaniem TIO+SOC lub SOC (brak IS różnic pomiędzy tymi interwencjami dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz poważnych zdarzeń niepożądanych),
- dawkowanie tiotropium przyjęto zgodnie z dawkowaniem opisanym w ChPL i zastosowanym w badaniach pierwotnych, zaś dawkowanie produktów złożonych (GKS+LABA) przyjęto zgodnie z wielkościami DDD.

#### Ograniczenia według wnioskodawcy

- Oszacowanie kosztów monitorowania leczenia i leczenia zaostrzeń: nie odnaleziono polskich danych dotyczących zużycia zasobów u pacjenta z rozważanej populacji (stopień 4 lub 5 astmy). W kalkulacjach zastosowano odnalezione, najbardziej wiarygodne polskie dane odnoszące się do populacji pacjentów z astmą w podziale na stopień kontroli choroby bądź ciężkość doświadczanego zaostrzenia.
- Koszty leczenia z udziałem SOC: w analizie nie uwzględniono leków innych niż wGKS w dużych dawkach w skojarzeniu z LABA z uwagi na brak danych dotyczących ich przestrzegania i zużycia w horyzoncie badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej. Należy jednak spodziewać się, iż uwzględnienie kosztów leków dodatkowych (terapii add-on zgodnej ze stopniem 4 lub 5 intensywności terapii wg GINA 2014) nie wpłynęłoby na wnioski płynące z niniejszej analizy.
- W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono wiarygodnych danych na temat użyteczności pacjentów z zaostrzeniami innymi niż ciężkie. W związku z powyższym przyjęto wartość użyteczności skalkulowaną przez autorów analizy ekonomicznej Willson 2014.
- Współczynnik compliance na poziomie 100%: w analizie przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania leczenia w ciągu roku.

### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. 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
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	brak
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	brak
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	brak
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	brak
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	brak

we wskazaniu: leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z astmą

Czy określono perspektywę analizy?	TAK	brak
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	brak
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	brak
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	brak
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK?	Szczegółowy komentarz zamieszczono pod tabelą.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	brak
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	brak
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	brak

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

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

**Komentarz analityka AOTMiT:**

W przedłożonej analizie wnioskodawca przyjął, że w przypadku wystąpienia zaostrzenia astmy część chorych będzie otrzymywać poza doustnymi GKS również antybiotyki – a konkretnie amoksycylinę. Wybór tego jednego antybiotyku nie został pierwotnie uzasadniony przez wnioskodawcę, co zostało wskazane w piśmie o niezgodnościach przedłożonych analiz względem wymagań określonych w Rozporządzeniu ws minimalnych wymagań. W odpowiedzi przekazanej do AOTMiT dnia 17 lutego 2015 r., wnioskodawca wskazał, iż wybór amoksycyliny oparty był o treść odnalezionej analizy ekonomicznej *Willson 2014*. W przebiegu powyższej analizy przeprowadzono badanie ankietowe wśród 15 osób wykonujących zawody medyczne (5 internistów doświadczonych w leczeniu astmy, 5 specjalistów w zakresie astmy oraz 5 pielęgniarek), w którym to wskazywali oni m.in. jakie dodatkowe leki przyjmują chorzy w 4 stopniu zaawansowania astmy. Ponadto autorzy przedłożonego raportu wskazali, iż przy relatywnie niskimi koszcie antybiotykoterapii względem pozostałych kosztów, wybór innego antybiotyku nie wpłynąłby na wnioski płynące z analizy. W świetle powyższego wytlumaczenia, pomimo odnalezienia publikacji *Doboszyńska 2001*, w której wskazano, że m.in. amoksycylina nie powinna być stosowana w leczeniu zakażeń dróg oddechowych, wywołanych bakteriami wytwarzającymi  $\beta$ -laktamazy, oraz braku danych które umożliwiłyby określenie odsetka chorych, przyjmujących inne antybiotyki uznano, iż przyjęcie amoksycyliny jako jedynego antybiotyku nie jest istotnym ograniczeniem przedłożonej analizy ekonomicznej.

**4.4. Ocena modelu wnioskodawcy**

W ramach weryfikacji przedłożonego modelu wykonano walidację wewnętrzną modelu, poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Nie zidentyfikowano błędów w trakcie sprawdzania modelu wnioskodawcy, w tym błędów w obliczeniach i ekstrakcji danych.

we wskazaniu: leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z astmą

Tak jak wspomniano w rozdziale 4.1. przedłożony przez wnioskodawcę model został oparty o opublikowaną analizę kosztów efektywności *Willson 2014* w odniesieniu do struktury modelu oraz wartości wejściowych wykorzystanych w weryfikowanym modelu. Analiza ta została wykonana przez IMS Health na podstawie wyników z badań *PrimoTinA-asthma* i była sponsorowana przez Boehringer Ingelheim (podmiot odpowiedzialny dla leku Spiriva Respimat). Zgodnie z odnalezioną rekomendacją refundacyjną *Lancashire Medicines Management Group* opublikowana w ostatnim kwartale 2014 r. nie są dostępne inne niezależne analizy ekonomiczne oceniające kosztową efektywność zastosowania TIO w leczeniu astmy. W rekomendacji tej wskazano, iż głównym ograniczeniem analizy *Willson 2014* jest założenie zmiany prowadzonego schematu leczenia jedynie w odniesieniu do terapii zaostrzeń astmy. W konsekwencji model ten nie uwzględniał możliwości zmiany schematu leczenia: z zalecanego przez GINA dla 4 stopnia intensywności terapii astmy na rekomendowany dla 5 stopnia, czy też przyjmowanego jako leczenia podtrzymującego oraz zmiany współczynnika *compliance*. Wartości dla tych parametrów zostały przyjęte na podstawie wyników badań *PrimoTinA-asthma* i były stałe przez cały horyzont czasowy analizy. Analogiczne założenia zostały przyjęte w przedłożonym przez wnioskodawcę modelu. Wynikają one z przełożenia warunków określonych w badaniach *PrimoTinA-asthma* oraz wyników otrzymanych w odniesieniu do *compliance* na rzeczywistość przedstawioną w modelu. Należy zauważyć jednakże, iż do modelu włączono pacjentów z astmą „trudną do leczenia” (ang. *difficult to treat*), którą w ocenie autorów przedłożonych analiz HTA można utożsamić z 4 lub 5 stopniem intensywności terapii wg wytycznych GINA. Powyższe założenie jest oparte na fakcie, iż wytyczne te podają w terapii ciężkiej astmy (trudnej do leczenia) schematy leczenia wskazywane zarówno w 4, jak i 5 stopniu intensywności terapii (kolejno: terapię wysokimi dawkami wGKS +LABA oraz dGKS). Dlatego też w weryfikowanym modelu podano, iż chorzy kwalifikowali się do 4-5 stopnia intensywności leczenia astmy wg wytycznych GINA. Ponadto należy zauważyć, iż chorzy w badaniach *PrimoTinA-asthma* mogli przyjmować również inne leki wskazane przez wytyczne GINA do terapii ciężkiej astmy, tj.: teofilinę o przedłużonym uwalnianiu, leki przeciwleukotrienowe (LTRA), przeciwciała anty-IgE (omalizumab), pod warunkiem stosowania stałej dawki przez cały okres trwania badania oraz na 4 tyg. przed włączeniem. Koszty stosowania tych leków nie zostały uwzględnione w weryfikowanej analizie ekonomicznej ze względu na brak danych umożliwiających określenie częstości ich stosowania oraz zużycia w czasie trwania badania. Ponadto należy zauważyć, iż w chwili włączenia do badań *PrimoTinA-asthma* leki te były generalnie stosowane przez większy odsetek pacjentów w grupie kontrolnej niż badanej, przez co nieuwzględnienie ich kosztu można uznać za założenie konserwatywne (gdyż obniża koszt terapii w ramieniu SOC).

Ponadto warto podkreślić, iż założenie o 100% *compliance*, zostało wskazane przez autorów przedłożonej analizy jako jej ograniczenie. Analogicznie ograniczenie zostało wskazane również w analizie ekonomicznej *Willson 2014*, w której to podano, iż nie badano wpływu przyjętego poziomu *compliance* w celu zapewnienia przejrzystości modelu oraz umożliwienia odzwierciedlenia w nim wyników badań *PrimoTinA-asthma*. W związku z powyższym autorzy powyższej publikacji wskazali konieczność przeprowadzenia dalszych badań, które miałyby na celu określenie długookresowej skuteczności TIO oraz poziomu *compliance* w leczeniu ciężkiej astmy. Brak testowania w analizie wrażliwości przyjętego poziomu *compliance* na wyniki analizy ekonomicznej został wskazany w piśmie dot. niespełnienia wymagań zgodnych z Rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych. W odpowiedzi autorzy przedłożonej analizy wskazali, iż nie są dostępne dane dotyczące przestrzegania zaleceń dawkowania tiotropium u pacjentów z astmą, zaś w badaniach *PrimoTinA-asthma* odsetek pacjentów niestosujących się do dyscypliny terapeutycznej był znikomy, a przyjęcie 100% poziomu *compliance* jest podejściem konserwatywnym, gdyż nie zaniża kosztu Spiriva Respimat. Analitycy Agencji potwierdzają brak w/w informacji w dostępnej literaturze oraz przychylają się do przedstawionego uzasadnienia wnioskodawcy.

W modelu przyjęto również założenie o nieuwzględnieniu ryzyka przerywania terapii w trakcie dożywotniego horyzontu analizy, co również uzasadniono nie zaobserwowaniem istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi grupami w badaniach *PrimoTinA-asthma* w odniesieniu do: utraty pacjentów ogółem, utraty pacjentów z powodu: działań niepożądanych, czy braku *compliance*. Powyższe założenie można również uznać za założenie konserwatywne, gdyż można domniemywać, iż ryzyko takie mogłoby być potencjalnie wyższe w grupie badanej (w której chorzy otrzymywali dodatkowo TIO) ze względu na potencjalne działania niepożądane, a tym samym obniżałyby koszty stosowania wnioskowanego produktu leczniczego.

Innym potencjalnym ograniczeniem przedłożonej analizy ekonomicznej jest przełożenie efektów leczenia (w tym wartości prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami) obserwowanych w okresie 9-48 tyg. na cały dożywczy horyzont czasowy analizy. Powyższe było podyktowane dostępnością wyników badań o okresie obserwacji równym 48 tyg. Aby określić wpływ tego założenia w analizie wrażliwości testowano wpływ przeprowadzenia CUA w 48 tyg. horyzoncie czasowym. Wyniki tejże analizy zostały przedstawione w rozdz. 4.5.3. AWA.

we wskazaniu: leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z astmą

Ponadto w przedłożonej analizie ekonomicznej wskazano, iż w przypadku zaostrzenia innego niż ciężkie postępowanie diagnostyczne będzie odbywać się w ramach wizyty u lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ) i chorzy będą otrzymywać dGKS oraz antybiotyki (amoksylinę). Natomiast w samym oszacowaniu kosztu leczenia zaostrzeń łagodnych bądź umiarkowanych astmy uwzględniono jedynie koszty w/w leków (przy założeniu odpowiednich odsetków pacjentów je przyjmujących). Nie uwzględniono natomiast kosztu wizyty u lekarza POZ. Jednakże mając na uwadze, iż powyższe świadczenie jest finansowane przez płatnika publicznego na podstawie rocznych stawek kapitacyjnych, których wartość jest określona przez właściwe Zarządzenie Prezesa NFZ i jest niezależna od częstości wizyt pacjenta, można stwierdzić, iż nieuwzględnienie tego kosztu nie wpływa na wyniki przedłożonej analizy ekonomicznej.

Odniesienie do art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.

Ze względu na fakt, iż bromek tiotropium w podtrzymującym leczeniu astmy jest wskazany do stosowania jako dodatkowy lek rozszerzający oskrzela dodany do SOC oraz fakt braku innego leku, który mógłby być stosowany w analogiczny sposób w całej wnioskowanej populacji i jednocześnie byłby refundowany, okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 w/w ustawy nie zachodzą.

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

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

Tabela 28. Wyniki CUA wnioskodawcy dla TIO +SOC vs SOC

Perspektywa	NFZ		Wspólna	
	TIO + SOC	SOC	TIO + SOC	SOC
Efekt [QALY]		13,367		13,367
Efekt inkrementalny [QALYG]	-		-	
Koszty technologii medycznych [zł]		21 569		24 091
Koszty leczenia doraźnego [zł]	543	652	760	912
Koszty leczenia zaostrzeń [zł]	2 490	2 849	2 580	2 971
Koszty monitorowania leczenia [zł]	1 221	1 199	1 221	1 199
Koszt całkowity [zł]		26 268		29 172
Koszt inkrementalny [zł]	-		-	
ICUR [zł/QALYG]	-	65 898	-	97 691
Progowa CZN [zł]*	-	Nie dotyczy	-	142,99

Według modelu (CUA) wnioskodawcy, biorąc pod uwagę wyniki uzyskane z perspektywy NFZ stosowanie TIO jako terapii *add-on* do SOC w porównaniu do podawania samego SOC wiąże się z uzyskaniem dodatkowo [redacted] QALY przy koszcie wyższym o [redacted] zł. Oszacowana wartość ICUR wynosi 65 898 zł/QALYG. W perspektywie wspólnej koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego jest odpowiednio wyższy i wynosi: [redacted] zł, zaś ICUR równy jest 97 691 zł/QALYG.

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

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej i progę opłacalności wynoszącym 119 577 zł/QALYG, oszacowanie ceny progowej zbytu netto było możliwe jedynie z perspektywy wspólnej – wynosi ona 142,99 zł/opakowanie Spiriva Respimat. Natomiast z perspektywy NFZ określenie progowej CZN nie było możliwe, ze względu na wnioskowane warunki objęcia refundacją, w których założono włączenie Spiriva Respimat do istniejącej grupy limitowej 201.2, [redacted].

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

Wnioskodawca w ramach przedłożonej analizy ekonomicznej przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testował wpływ następujących parametrów na uzyskane wyniki:



we wskazaniu: leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z astmą

- minimalny/maksymalny koszt preparatów zawierających wGKS+LABA w przeliczeniu na DDD (koszty SOC),
- minimalny/maksymalny koszt preparatów zawierających salbutamol w dawce 100mcg w przeliczeniu na dawkę inhalacyjną (koszty leczenia doraźnego),
- minimalny/maksymalny koszt jednostkowy dGKS (koszty leczenia zaostrzeń),
- minimalny/maksymalny koszt jednostkowy amoksyliny (koszty leczenia zaostrzeń),
- koszty wizyt u specjalisty oszacowane na podstawie minimalnej/maksymalnej ceny punktu rozliczeniowego z wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ w zakresie ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych (świadczenia w zakresie gruźlicy i chorób płuc) – koszt leczenia ,
- alternatywne wartości użyteczności zaczerpnięte z analizy *Willson 2014* (wynikające z granic przedziałów ufności określonych przez autorów badania *Willson 2014* dla wartości użyteczności, wykorzystanych w analizie podstawowej),
- stopa dyskontowa (0% dla kosztów i efektów zdrowotnych; 5% dla kosztów, 0% dla efektów zdrowotnych; 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych),
- horyzont czasowy 48 tyg. (równy okresowi obserwacji z badań PrimoTinA 1 i 2).

Jednokierunkowa analiza wrażliwości w odniesieniu do większości parametrów wykazała stabilność uzyskanych wyników, zgodnie z którymi terapia Spiriva Respimat, dołączona do SOC (jako terapia *add-on*), wiąże się z wyższymi kosztami oraz uzyskaniem dodatkowego efektu zdrowotnego w porównaniu do SOC.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości, dla których przyjęte parametry znacząco (>1%) wpłynęły na zmianę wartości ICUR i/lub cenę progową. Pozostałe wyniki analizy wrażliwości dostępne są w analizach wnioskodawcy.

Tabela 29 Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

Perspektywa	Parametr	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%]	Cena progowa [zł]
PPP	Analiza podstawowa			65 898	-	nie osiągalna
	Stopa dyskontowa (0% dla kosztów, 0% dla efektów zdrowotnych)			78 070	18,47	nie osiągalna
	Stopa dyskontowa (5% dla kosztów, 0% dla efektów zdrowotnych)			40 641	-38,33	nie osiągalna
	Stopa dyskontowa (5% dla kosztów, 5% dla efektów zdrowotnych)			78 108	18,53	nie osiągalna
	Horyzont czasowy (48 tyg.)			98 633	49,68	nie osiągalna*
PW	Analiza podstawowa			97 691	-	142,99
	Stopa dyskontowa (0% dla kosztów, 0% dla efektów zdrowotnych)			115 724	18,46	119,09
	Stopa dyskontowa (5% dla kosztów, 0% dla efektów zdrowotnych)			60 250	-38,33	238,31
	Stopa dyskontowa (5% dla kosztów, 5% dla efektów zdrowotnych)			115 793	18,53	119,02
	Horyzont czasowy (48 tyg.)			146 954	50,43	91,81

\* Komentarz analityka AOTMiT: w analizie ekonomicznej wnioskodawcy dla tego parametru z perspektywy płatnika publicznego wskazano wartość ceny progowej równą 141,07 zł. Jednakże mając na uwadze fakt, iż

związku z czym nie istnieje cena progowa Spiriva Respimat z perspektywy NFZ, a podaną w analizie wnioskodawcy wartość uznano za pomyłkę edytorską.

#### 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Oszacowania wykonane przez wnioskodawcę były aktualne na dzień złożenia wniosku – wykorzystane ceny poszczególnych produktów leczniczych pochodziły z Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.71], zaś w chwili zakończenia prac nad niniejszą AWA obowiązującym jest Obwieszczenie z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu

we wskazaniu: leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z astmą

refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.9]. Zgodnie z aktualnie obowiązującym obwieszczeniem obniżył się limit finansowania w grupie limitowej 199.3, co jest równoznaczne z obniżeniem kosztu SOC (wGKS+LABA) za DDD, który zgodnie z oszacowaniem analityków AOTMiT wynosi 4,15 zł/DDD z perspektywy NFZ oraz 4,66 zł/DDD z perspektywy wspólnej. Jednakże mając na uwadze fakt, iż w niniejszej analizie przyjęto, iż leki stosowane w ramach SOC są stosowane w jednakowych dawkach niezależnie od stosowania TIO, dlatego też wykorzystanie niższego kosztu za DDD dla SOC wiąże się jedynie z proporcjonalnym obniżeniem łącznego kosztu terapii pacjenta zarówno TIO+SOC jak i jedynie SOC. W związku z powyższym różnica kosztów pomiędzy badanymi interwencjami, a tym samym wartość ICUR, nie ulegają zmianie w stosunku do wartości oszacowanych w przedłożonej analizie ekonomicznej, a wykonywanie dalszych obliczeń własnych było niezasadne.

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

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

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem zaprezentowanej przez wnioskodawcę analizy wpływu na budżet (AWB) było oszacowanie skutków finansowych podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Spiriva Respimat (tiotropium bromide) we wnioskowanym wskazaniu dla budżetu NFZ.

W analizie oceniono również wpływ tej decyzji refundacyjnej na wydatki pacjentów, na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz przeanalizowano aspekty społeczne i etyczne powyższej decyzji.

#### Populacja i wielkość sprzedaży

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym produkt leczniczy Spiriva Respimat jest wskazany do stosowania jako dodatkowy lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z astmą, którzy są obecnie leczeni wGKS ( $\geq 800\mu\text{g}$  budezonidu/dobę lub równoważna dawka innego wGKS) w skojarzeniu z LABA, u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń choroby w ostatnim roku. W związku z powyższym, w analizie wnioskodawcy przyjęto, że liczebność populacji, której dotyczy wniosek, jest równa liczebności populacji dorosłych osób z ciężką astmą doświadczających przynajmniej jednego ciężkiego zaostrzenia w ostatnim roku.

W AWB wnioskodawcy przedstawiono oszacowania populacji docelowej pacjentów, określone na podstawie danych GUS, dotyczących liczebności populacji osób dorosłych w Polsce oraz uzyskanych z publikacji naukowych odsetków pacjentów z astmą, jej ciężką postacią oraz odsetka pacjentów doświadczających ciężkich zaostrzeń. Powyższe oszacowania dotyczące populacji wykorzystano jedynie przy obliczaniu wydatków związanych z leczeniem szpitalnym i wizytami lekarskimi związanymi z ciężkimi zaostrzeniami astmy. Dane dotyczące populacji nie wykorzystano przy obliczaniu liczby pacjentów przyjmujących stosowane w rozpatrywanym wskazaniu leki, gdyż analizę oparto głównie na danych sprzedażowych.

Oszacowania rocznej liczebności populacji, w której Spiriva Respimat będzie stosowana przy założeniu, że minister zdrowia wyda decyzję o objęciu tego leku refundacją na wnioskowanych warunkach dokonano na podstawie prognozy wnioskodawcy dotyczącej przyszłej sprzedaży produktu leczniczego Spiriva Respimat. Prognoza ta została stworzona m.in. w oparciu o: dane epidemiologiczne, ale założenia tej prognozy nie zostały przedstawione w analizie wnioskodawcy, co zostało wyszczególnione w piśmie o niespełnieniu wymagań minimalnych. W odpowiedzi twórcy analizy wnioskodawcy ograniczyli się do stwierdzenia, że oszacowań tych „dokonano na podstawie prognozy wielkości dostaw produktu leczniczego Spiriva Respimat”. Wg AOTMiT wyjaśnienie to jest niewystarczające, dlatego – by nie bazować jedynie na nieopisanym w wystarczający sposób prognozie sprzedażowej – w rozdziale *Obliczenia własne Agencji* przeprowadzono obliczenia bazujące na wielkości populacji docelowej, a nie na prognozie wnioskodawcy.

Zużycie innych niż Spiriva Respimat leków, które stosowane są w ramach standardowej opieki (SOC), zarówno w scenariuszu istniejącym jak i nowym, oszacowano na podstawie danych NFZ, dotyczących wielkości kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań leków, zamieszczonych w komunikatach DGL. Dane te zostały skorygowane o odsetki pacjentów leczonych danym lekiem z powodu astmy, które uzyskano na podstawie danych IMS Health.

#### Perspektywa

Wariant podstawowy AWB przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz z perspektywy pacjenta. Analizę scenariuszy skrajnych przedstawiono jedynie z perspektywy NFZ.

#### Horyzont czasowy



we wskazaniu: leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z astmą

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w horyzoncie czasowym obejmującym lata 2015-2017, który w analizie wnioskodawcy został nazwany 3-letnim. Jednakże, biorąc po uwagę fakt, że w scenariuszu nowym założono, że Spiriva Respimat zostaje objęta refundacją w połowie bieżącego roku (lipiec 2015 r.), a jej refundacja będzie trwać do końca rozpatrywanego horyzontu czasowego, tj. do końca 2017 r., horyzont ten jest *de facto* horyzontem 2,5-letnim. Należy podkreślić, że w analizie wnioskodawcy uwzględniono sprzedaż wnioskowanego leku jedynie dla drugiej połowy 2015 r., natomiast sprzedaż pozostałych leków oszacowana jest dla całego roku 2015 r. Z powodu tak przyjętego horyzontu czasowego wynika stosunkowo niewielka sprzedaż leku Spiriva Respimat w 2015 r.

**Uwaga AOTMiT:** Biorąc pod uwagę oszacowaną liczbę pacjentów, którzy zastosują wnioskowaną technologię, która jest znacznie niższa od liczby pacjentów z populacji docelowej oraz z uwagi na brak konkurencji dla wnioskowanego leku, nie istnieją wystarczające przesłanki by uznać, że w ciągu podanego okresu czasu nastąpi ustalenie równowagi na rynku co może oznaczać, że analizę przeprowadzono w zbyt krótkim horyzoncie czasowym. Uwaga ta została przedstawiona wnioskodawcy w piśmie o niespełnieniu wymagań minimalnych. W odpowiedzi twórcy analizy stwierdzili, że „z uwagi na brak jakichkolwiek danych świadczących o czasie wystarczającym do ustalenia równowagi na rynku oraz możliwości wprowadzenia potencjalnej konkurencji dla wnioskowanego leku modelowanie dla dłuższego horyzontu cechowałoby się dużą niepewnością wyników”. Analitycy AOTMiT uważają przedstawione wyjaśnienie za wystarczające.

### Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący, w którym produkt leczniczy Spiriva Respimat nie jest objęty finansowaniem ze środków publicznych.

W scenariuszu istniejącym założono utrzymanie aktualnej sytuacji w grupie leków stosowanych w terapii ciężkiej postaci astmy. Wykorzystując dane NFZ dotyczące sprzedaży leków stosowanych w terapii standardowej oraz zmianę udziału w rynku tych leków w latach 2013-2014 oszacowano przyszłą sprzedaż w latach 2015-2017. Przyjęto, że w przypadku braku decyzji ministra zdrowia o objęciu produktu leczniczego Spiriva Respimat na wnioskowanych warunkach, lek ten nie będzie stosowany przez pacjentów we wnioskowanym wskazaniu.

- scenariusz nowy (w 3 wariantach: najbardziej prawdopodobnym, minimalnym oraz maksymalnym), w którym produkt leczniczy Spiriva Respimat zostaje objęty finansowaniem ze środków publicznych na warunkach przedstawionych w podrozdziale 2.5.3.

W najbardziej prawdopodobnym wariantcie scenariusza nowego założono, że finansowanie produktu leczniczego Spiriva Respimat jako dodatkowego leku rozszerzającego oskrzela w leczeniu podtrzymującym astmy nie wpłynie na sprzedaż preparatów stosowanych w terapii dodatkowej, a jedynymi kosztami różnicującymi ten scenariusz od scenariusza istniejącego będzie, oprócz kosztu produktu leczniczego Spiriva Respimat, koszt leczenia ciężkich zaostrzeń. Założono bowiem, powołując się na wyniki badania *Kerstjens 2012*, że stosowanie wnioskowanego leku spowoduje spadek ich występowania.

W wariantcie maksymalnym scenariusza nowego rozważano zmianę wartości odsetka pacjentów z ciężką postacią astmy. Na podstawie publikacji *Jassem 2009* przyjęto wartość 5%, zamiast wykorzystywanej w wariantcie najbardziej prawdopodobnym i minimalnym wartości 13,26%. Przyjęcie niższej wartości odsetka pacjentów z ciężką postacią astmy spowodowało zmianę liczebności populacji docelowej z ok. 74 tysięcy do ok. 28 tysięcy pacjentów. Zmiana ta miała wpływ jedynie na koszt leczenia ciężkich zaostrzeń, gdyż pozostałych wydatków nie obliczano na podstawie liczebności populacji docelowej, ale na podstawie danych sprzedażowych, które nie były testowane w analizie scenariuszy skrajnych. Przyjęcie powyższego założenia spowodowało obniżenie całkowitych wydatków NFZ zarówno w scenariuszu istniejącym jak i nowym. Większe obniżenie wydatków w scenariuszu istniejącym spowodowało wzrost wydatków inkrementalnych dla NFZ, dlatego powyższy wariant został przedstawiony jako scenariusz maksymalny analizy.

W wariantcie minimalnym scenariusza nowego przyjęto, że objęcie refundacją produktu leczniczego Spiriva Respimat spowoduje spadek sprzedaży refundowanych produktów leczniczych stosowanych jako terapia dodatkowa bądź opcjonalna, tj. teofiliny, montelukastu oraz omalizumabu (uwzględnionych w analizie na podstawie *GINA 2014* i *Bodzenta-Lukaszyk 2009*), proporcjonalnie do ich udziałów w rynku. Przewidywane koszty inkrementalne spowodowane będą nie tylko sprzedażą wnioskowanego leku oraz zmniejszeniem wydatków na leczenie ciężkich zaostrzeń, ale również mniejszą sprzedażą ww. leków.

### Koszty

W scenariuszu obecnym uwzględniono następujące koszty NFZ i pacjenta:

we wskazaniu: leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z astmą

- koszty terapii skojarzonej: wziewnego kortykosteroidu w wysokiej dawce i długo działającego agonisty receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego (formoterol, salmeterol, mometazon, budesonid, flutikazon, beklometazon, cyklezonid, formoterol+budesonid, formoterol+beklometazon, salmeterol+flutikazon);
- koszty terapii dodanej (*add-on*): antagonistów receptora leukotrienowego, teofiliny o przedłużonym uwalnianiu, omalizumabu;
- koszty leczenia ciężkich zaostrzeń astmy.

W scenariuszu nowym, oprócz przedstawionych powyżej kosztów rozpatrywano dodatkowo koszty produktu leczniczego Spiriva Respimat, które zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 30. Koszty jednostkowe produktu leczniczego Spiriva Respimat**

Cena detaliczna [zł]	Koszt [zł] za opakowanie dla		Koszt [zł] za DDD dla:	
	NFZ	pacjenta	NFZ	pacjent

W obliczeniach dotyczących kosztów leków wykorzystywanych w SOC wykorzystano średni koszt za DDD ważony udziałami poszczególnych opakowań w sprzedaży. Koszty rozpatrywanych leków zostały zaczerpnięte z Obwieszczenia MZ z dnia 22 października 2014 r., a udziały poszczególnych opakowań w ramach każdej z omawianych substancji czynnych oszacowano na podstawie danych NFZ zamieszczonych w komunikatach DGL oraz dostarczonych przez wnioskodawcę danych IMS Health.

**Tabela 31. Koszty jednostkowe leków stosowanych w ramach SOC.**

Substancja czynna	Koszt za DDD [zł]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta
formoterol	1,83	0,24
salmeterol	1,80	0,48
mometazon	1,16	0,53
budesonid	1,16	0,23
flutikazon	1,16	1,31
beklometazon	0,68	0,11
cyklezonid	1,20	0,12
formoterol+budesonid	4,19	0,68
formoterol+beklometazon	3,83	0,31
salmeterol+flutikazon	4,19	0,39
montelukast	0,71	0,38
teofilina o przedłużonym uwalnianiu	0,18	0,22
omalizumab	166,32	0,00

Oszacowań kosztu ciężkich zaostrzeń astmy dokonano zakładając, że wymagają one hospitalizacji bądź wizyty specjalistycznej (koszty ponoszone wyłącznie przez NFZ). Koszt hospitalizacji został oszacowany po zakwalifikowaniu pacjenta do grupy JGP D10: Dychawica oskrzelowa (Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa NFZ). Przyjęto, że pacjent z ciężkim zaostrzeniem astmy, który nie jest leczony szpitalnie wymaga opieki specjalistycznej: dwóch dodatkowych wizyt lekarskich, rozliczanych w ramach świadczenia specjalistycznego 1-go typu w poradni pulmonologicznej (Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ). Rozpatrując koszty leczenia ciężkich zaostrzeń astmy nie uwzględniono kosztów leków. Uznano to za założenie konserwatywne, gdyż uwzględnienie dodatkowych kosztów związanych z leczeniem ciężkich zaostrzeń spowodowałoby większy wzrost wydatków scenariusza istniejącego niż scenariusza nowego (w którym z powodu stosowania leku Spiriva Respimat mniej osób doświadcza ciężkich zaostrzeń astmy), a tym samym obniżenie wydatków inkrementalnych płatnika.

W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono kosztów monitorowania choroby oraz kosztów leczenia z udziałem doustnych kortykosteroidów jako terapii dodanej, gdyż uznano, że są one jednakowe dla pacjentów stosujących standardową terapię jak i dla pacjentów stosujących standardową terapię w połączeniu z wnioskowanym lekiem i nie różnicują one wielkości kosztów analizowanych terapii.

**Tabela 32. Koszty świadczeń stosowanych w leczeniu ciężkich zaostrzeń astmy**

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu [zł]	Koszt świadczenia [zł]
-------------------	------------------	------------------	------------------------

we wskazaniu: leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z astmą

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu [zł]	Koszt świadczenia [zł]
D10 Dychawica oskrzelowa	49	52	2 548
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	9,51	33,29

**Ograniczenia według wnioskodawcy**

Nie przedstawiono.

**5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy**

Tabela 33. 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?	NIE	Populację pacjentów, którzy będą stosowali wnioskowany produkt leczniczy po jego refundacji określono na podstawie prognoz sprzedażowych wnioskodawcy, których założenia nie zostały opisane w analizie wnioskodawcy. Szczegółowe wyjaśnienie znajduje się w podrozdziale AWA pt. <i>Populacja i wielkość sprzedaży</i>
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	NIE/?	Horyzont czasowy wynosi 3 lata (2,5 lata od momentu rozpoczęcia refundacji), ale nie przedstawiono wystarczających dowodów na doprowadzenie stabilizacji w analizowanym rynku w trakcie tego okresu. Biorąc pod uwagę oszacowaną liczebność prognozowanej populacji pacjentów, którzy zastosują wnioskowaną technologię (1 472, 5 210 i 8 638 pacjentów w kolejnych latach refundacji), liczebność populacji docelowej (ok. 74 tys.), oraz brak konkurencji dla wnioskowanego leku, nie ma przesłanek by uznać, że w ciągu podanego okresu czasu nastąpi ustalenie równowagi na rynku. Szczegółowe wyjaśnienie przedstawiono w podrozdziale AWA pt. <i>Horyzont czasowy</i> .
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	NIE	Błędny wydaje się być sposób kalkulacji leczenia ciężkich zaostrzeń astmy. Według założeń analizy wnioskodawcy dotyczy on całej populacji docelowej, niezależnie od liczby sprzedanych opakowań leku Spiriva Respimat. Szczegółowe wyjaśnienie przedstawiono pod tabelą .

we wskazaniu: leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z astmą

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Nie stwierdzono

### Ograniczenia wg Agencji

Największym ograniczeniem wyników analizy wnioskodawcy jest przyjęty sposób kalkulacji kosztów leczenia ciężkich zaostrzeń astmy. W analizie wykorzystano odsetki pacjentów doświadczających ciężkich zaostrzeń astmy z badań *PrimoTina* i odniesiono je do populacji docelowej (ok. 74 tys. pacjentów), natomiast obliczając koszty związane ze stosowaniem leku Spiriva Respimat wykorzystano uzyskaną na podstawie prognoz sprzedażowych liczbę pacjento-terapii równą 1 472 w drugiej połowie 2015 r., 5 210 w 2016 r. i 8 638 w 2017 r. Takie podejście prowadzi do zaniżenia wydatków NFZ, gdyż liczone są oszczędności wynikające z uzyskanych efektów zdrowotnych tak, jak gdyby wnioskowany lek stosowany był przy niemal 100% *compliance* przez 74 tys. osób, a koszty obliczono tak, jak gdyby stosowany byłby przez kilka tysięcy osób – (maksymalnie 8 638 pacjentów). Wykorzystane w analizie liczby pacjentów stosujących wnioskowany lek (1 472, 5 210 i 8 638) obliczono na podstawie prognoz sprzedażowych przy założeniu stosowania przez pacjenta 365 DDD rocznie. Założenie takie wydaje się być mało prawdopodobne nie tylko dla 2015 r., w którym Spiriva Respimat sprzedawana jest jedynie w drugiej połowie roku (pacjent przyjmie maksymalnie  $365/2=183$  DDD, a nie 365 DDD), ale również dla kolejnych lat, w których wątpliwe jest zakładanie 100% *compliance*. Możliwe jest, że w rzeczywistości prognozowana liczba sprzedanych opakowań leku będzie stosowana w mniejszej ilości (mniej niż 365 DDD rocznie) przez większą liczbę osób, jednakże:

1. Nie przedstawiono danych na podstawie których można by oszacować rzeczywistą liczbę pacjentów i częstość stosowania przez nich leku Spiriva Respimat;

2. Nie wiadomo w jakim stopniu przyjmowana rzadziej Spiriva Respimat wpłynie na redukcję częstości występowania ciężkich zaostrzeń astmy. Dane zawarte w analizach klinicznej oraz ekonomicznej wnioskodawcy sugerują, że wykorzystany w AWB efekt zdrowotny tiotropium dotyczy pacjentów z blisko 100% *compliance* i nie ma podstaw by twierdzić, że ten sam efekt zostanie osiągnięty w populacji przyjmującej ten lek mniej regularnie.

Należy również zauważyć, że zgodnie z założeniami przyjętymi w analizie wnioskodawcy oszczędności wynikające z redukcji liczby ciężkich zaostrzeń astmy nie zależą od liczby sprzedanych opakowań leku Spiriva Respimat i są identyczne zarówno dla sprzedaży równej [REDAKTOWANE] (określonej dla II roku refundacji) jak i dla [REDAKTOWANE] opakowań (oszacowanej dla III roku refundacji). Z powodów przedstawionych powyżej analitycy Agencji przeprowadzili własne obliczenia uwzględniające bardziej prawdopodobne oszczędności związane ze zmniejszeniem częstości występowania ciężkich zaostrzeń astmy. Szczegóły tych założeń przedstawiono w rozdziale *Obliczenia własne Agencji*.

Według analityków AOTMiT zastrzeżenia wzbudza również analiza scenariuszy skrajnych, którą przedstawiono jedynie z perspektywy płatnika publicznego. Zmienna testowana w wariantcie maksymalnym analizy (najniższa ze zidentyfikowanych w literaturze wartości odsetka osób z ciężką postacią astmy) powoduje obniżenie całkowitych wydatków NFZ zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i nowym, a inkrementalny wzrost wydatków płatnika publicznego wynika jedynie z większego obniżenia (względem analogicznych kosztów, określonych w wariantcie prawdopodobnym) kosztów w scenariuszu istniejącym aniżeli w scenariuszu aktualnym. Analitycy AOTMiT obliczyli wyniki wariantu maksymalnego analizy w oparciu o inne założenia, które zostały przedstawione w rozdziale *Obliczenia własne wg Agencji*.

Pewnym ograniczeniem AWB jest również oszacowanie przyszłej sprzedaży produktu leczniczego Spiriva Respimat. Założenia prognozy sprzedażowej wnioskodawcy (zwłaszcza gwałtownego wzrostu sprzedaży w rozpatrywanym horyzoncie czasowym oraz fakt ustabilizowania się sytuacji w ciągu 2,5 roku od wprowadzenia refundacji) nie zostały uzasadnione, a oszacowana na jej podstawie liczba pacjento-terapii jest znacznie niższa od skalkulowanej liczby pacjentów z populacji docelowej. Zastrzeżenia w tej prognozie budzi również wykorzystanie wartości *compliance* z badania dotyczącego POChP i odniesienie go do populacji chorych na astmę. Biorąc pod uwagę powyższe fakty, brak przetestowania różnych wartości wielkości sprzedaży wnioskowanego leku w analizie scenariuszy skrajnych ogranicza wiarygodność analizy wnioskodawcy. Z uwagi na fakt, że wielkość sprzedaży/populacji pacjentów stosujących lek Spiriva Respimat ma kluczowy wpływ na wyniki analizy, analitycy AOTMiT przeprowadzili własne obliczenia, w których wydatki związane ze sprzedażą leku Spiriva Respimat oszacowano na podstawie obliczonych w analizie wnioskodawcy danych populacyjnych (ok. 74 tys. osób rocznie), a nie na podstawie prognozy wnioskodawcy. Oszacowania te zostały przedstawione w rozdziale *Obliczenia własne Agencji* jako *Wariant maksymalny wg AOTMiT*.

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Dane dotyczące liczebności populacji pacjentów, u których wnioskowany lek może być stosowany oraz populacji docelowej zostały oszacowane na podstawie danych populacyjnych. Pozostałe oszacowania, w szczególności oszacowania dotyczące liczby pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku obliczono na podstawie prognozy sprzedażowej wnioskodawcy.

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek	<b>1 964 089</b> (w tym: 1 890 034 z POChP i <b>74 054</b> z astmą) – stan aktualny
Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku</b>	Rok 1: <b>74 082</b> Rok 2: <b>74 065</b> Rok 3: <b>74 017</b>
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana*	<b>0</b>
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 1: <b>0</b> Rok 2: <b>0</b> Rok 3: <b>0</b>
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)*	Rok 1: <b>1 472</b> Rok 2: <b>5 210</b> Rok 3: <b>8 638</b>

\* zaprezentowane wartości dotyczą jedynie pacjentów we wnioskowanym wskazaniu. Nie uwzględniono pacjentów, którzy stosują/będą stosować Spiriva Respimat w leczeniu POChP, gdyż w analizie wnioskodawcy nie przedstawiono takich danych.

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet

Koszty [zł]	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy		
	2015	2016	2017	2015	2016	2017
Perspektywa NFZ						
Lek Spiriva Respimat						
Wszystkie leki (w tym Spiriva Respimat)						
Leczenie ostrych zaostrzeń						
<b>ŁĄCZNE KOSZTY</b>						
Perspektywa pacjenta						
Lek Spiriva Respimat						
Wszystkie leki (w tym Spiriva Respimat)						
Leczenie ostrych zaostrzeń						
<b>ŁĄCZNE KOSZTY</b>						



we wskazaniu: leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z astmą

W scenariuszu istniejącym, zakładającym brak refundacji produktu leczniczego Spiriva Respimat w rozpatrywanym wskazaniu, całkowite wydatki NFZ ukształtowały się na poziomie [ ] i [ ] mln zł, a dla pacjenta na poziomie [ ] mln zł w kolejnych latach rozpatrywanego horyzontu czasowego. Jedynym kosztem ponoszonym przez pacjenta, a głównym kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego jest koszt leków stosowanych w ramach SOC. Koszt ten jest znacznie większy dla NFZ niż dla pacjenta, gdyż większość leków stosowanych w ramach SOC w rozpatrywanej jednostce chorobowej wydawanych jest pacjentowi za zryczałtowaną opłatą, co oznacza, że większy koszt ponoszony jest przez płatnika publicznego niż przez pacjenta.

W scenariuszu nowym całkowite wydatki NFZ ukształtowały się na poziomie [ ] i [ ] mln zł, a dla pacjenta na poziomie [ ] mln zł w kolejnych latach rozpatrywanego horyzontu czasowego. Stosunkowo niewielki koszt ponoszony związany z finansowaniem wnioskowanego leku w roku 2015 r. należy tłumaczyć faktem, że zgodnie z założeniami przyjętymi w analizie wnioskodawcy, refundacja wnioskowanego leku rozpoczyna się w lipcu 2015 r., więc *de facto* sprzedaż leku dotyczy jedynie połowy roku 2015. Wzrost wydatków w latach 2016-2017, zarówno dla NFZ jak i dla pacjenta, wynika z prognozy sprzedażowej wnioskodawcy.

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne

Kategoria kosztów		2015	2016	2017
WARIANT PODSTAWOWY	<b>Perspektywa NFZ</b>			
	Koszt produktu leczniczego Spiriva Respimat [zł]	[ ]	[ ]	[ ]
	Koszty wszystkich leków (w tym Spiriva Respimat) [zł]	[ ]	[ ]	[ ]
	Koszt leczenia ostrych zaostrzeń [zł]	[ ]	[ ]	[ ]
	<b>ŁĄCZNE KOSZTY [zł]</b>	<b>-355 888</b>	<b>2 001 952</b>	<b>6 109 941</b>
	<b>Perspektywa pacjenta</b>			
	Koszt produktu leczniczego Spiriva Respimat [zł]	[ ]	[ ]	[ ]
	Koszty wszystkich leków (w tym Spiriva Respimat) [zł]	[ ]	[ ]	[ ]
	Koszt leczenia ostrych zaostrzeń [zł]	[ ]	[ ]	[ ]
	<b>ŁĄCZNE KOSZTY [zł]</b>	<b>836 103</b>	<b>2 958 719</b>	<b>4 905 627</b>
WARIANT MINIMALNY	<b>Perspektywa NFZ</b>			
	Koszt produktu leczniczego Spiriva Respimat [zł]	[ ]	[ ]	[ ]
	Koszty wszystkich leków (w tym Spiriva Respimat) [zł]	[ ]	[ ]	[ ]
	Koszt leczenia ostrych zaostrzeń [zł]	[ ]	[ ]	[ ]
	<b>ŁĄCZNE KOSZTY [zł]</b>	<b>-726 864</b>	<b>604 120</b>	<b>3 668 010</b>
	<b>Perspektywa pacjenta</b>			
	Koszt produktu leczniczego Spiriva Respimat [zł]	[ ]	[ ]	[ ]
	Koszty wszystkich leków (w tym Spiriva Respimat) [zł]	[ ]	[ ]	[ ]
	Koszt leczenia ostrych zaostrzeń [zł]	[ ]	[ ]	[ ]
	<b>ŁĄCZNE KOSZTY [zł]</b>	<b>660 662</b>	<b>2 328 268</b>	<b>3 845 397</b>
WARIANT MAKSYMALNY	<b>Perspektywa NFZ</b>			
	Koszt produktu leczniczego Spiriva Respimat [zł]	[ ]	[ ]	[ ]
	Koszty wszystkich leków (w tym Spiriva Respimat) [zł]	[ ]	[ ]	[ ]
	Koszt leczenia ostrych zaostrzeń [zł]	[ ]	[ ]	[ ]
	<b>ŁĄCZNE KOSZTY [zł]</b>	<b>964 034</b>	<b>4 641 189</b>	<b>8 747 486</b>
	<b>Perspektywa pacjenta</b>			
	Koszt produktu leczniczego Spiriva Respimat [zł]	[ ]	[ ]	[ ]
	Koszty wszystkich leków (w tym Spiriva Respimat) [zł]	[ ]	[ ]	[ ]
	Koszt leczenia ostrych zaostrzeń [zł]	[ ]	[ ]	[ ]
	<b>ŁĄCZNE KOSZTY [zł]</b>	<b>836 103</b>	<b>2 958 719</b>	<b>4 905 627</b>

Dla pacjenta jedynym dodatkowym kosztem jest koszt leku Spiriva Respimat, który powoduje wzrost wydatków o 836 103 zł, 2 958 719 zł i 4 905 627 zł w kolejnych latach rozpatrywanego horyzontu czasowego. Dla NFZ obliczono oszczędności w 2015 r. na poziomie 355 888 zł oraz inkrementalne wydatki w latach kolejnych, tj. 2 001 952 zł w roku 2016 oraz 6 109 941 zł w latach kolejnych. Obniżenie wydatków NFZ w 2015 r. wynika ze stosunkowo niewielkiej prognozowanej sprzedaży wnioskowanego leku



we wskazaniu: leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z astmą

w porównaniu do zysku finansowego związanego ze zmniejszeniem się liczby wystąpienia ostrych zaostrzeń astmy. Należy podkreślić, że twórcy analizy założyli, że efekt zdrowotny w postaci redukcji wystąpienia zaostrzeń astmy jest ten sam niezależnie od liczby sprzedanych opakowań leku Spiriva Respimat. Założenie takie może prowadzić do niedoszacowania rzeczywistych kosztów ponoszonych przez NFZ, zwłaszcza w pierwszych latach refundacji, dlatego stosowne obliczenia zostały przeprowadzone w rozdziale *Obliczenia własne Agencji*.

Zgodnie z wariantem minimalnym scenariusza nowego, NFZ zaoszczędzi w 2015 r. 726 864 zł, a wyda dodatkowo 604 120 zł i 3 668 010 zł w latach kolejnych. Wariant maksymalny wskazuje na wydatki inkrementalne NFZ w wysokości 964 034 zł, 4 641 189 zł i 8 747 486 zł w kolejnych latach rozpatrywanego horyzontu czasowego. Należy wziąć pod uwagę, że wzrost wydatków inkrementalnych NFZ wynika przede wszystkim z obniżenia szacunkowych wydatków scenariusza istniejącego.

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych z perspektywy pacjenta zostały przedstawione jedynie w dołączonym do AWB kalkulatorze, nie podano ich natomiast w wersji papierowej AWB. Oszacowania wykonane z uwzględnieniem założeń wariantu minimalnego wskazują na wzrost kosztów o 660 662 zł, 2 328 268 zł i 3 845 397 zł w kolejnych latach. Inkrementalne koszty są niższe od kosztów ponoszonych na zakup leku Spiriva Respimat, co jest związane z zakładanym zmniejszeniem zużycia innych refundowanych leków stosowanych, jako terapia dodatkowa bądź opcjonalna (teofilina, montelukast, omalizumab). Przyjęcie założeń scenariusza maksymalnego dotyczącego częstości występowania zaostrzeń astmy, których leczenie przynosi koszty tylko z perspektywy NFZ, nie powoduje zmian wydatków pacjentów w porównaniu do wariantu najbardziej prawdopodobnego, tzn. inkrementalne koszty określono na poziomie 836 103 zł, 2 958 719 zł i 4 905 627 zł w kolejnych latach refundacji

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na ograniczenia analizy wnioskodawcy, które zostały przedstawione w rozdziale *Ograniczenia wg Agencji*, analitycy AOTMiT przeprowadzili własne oszacowania wpływu refundacji produktu leczniczego Spiriva Respimat na budżet płatnika. Oszacowania te przedstawiono w dwóch wariantach: przedstawionym z perspektywy NFZ *wariantie najbardziej prawdopodobnym wg AOTMiT* oraz przedstawionym z perspektywy NFZ i z perspektywy pacjenta *wariantie maksymalnym wg AOTMiT*.

#### *Wariant najbardziej prawdopodobny wg AOTMiT*

Przyjęty w analizie wnioskodawcy sposób kalkulacji kosztów leczenia ciężkich zaostrzeń astmy, tj. odniesienie go do populacji docelowej (ok. 74 tys. pacjentów) zamiast do populacji osób, które będą przyjmowały wnioskowany lek (1 472 - 8 638 pacjentów) spowodował przeszacowanie oszczędności związanych z redukcją częstości występowania ciężkich zaostrzeń astmy i wynikające z tego zaniżenie wydatków NFZ. W celu oszacowania realnego wpływu objęcia refundacją leku Spiriva Respimat na budżet płatnika publicznego przeprowadzono własne obliczenia, w którym odsetki dotyczące redukcji ciężkich zaostrzeń astmy odniesiono do populacji osób przyjmujących wnioskowany lek, tj. 1 472, 5 210 i 8 638 pacjentów w kolejnych latach rozpatrywanego horyzontu czasowego. Z uwagi na fakt, że rozpatrywana zmiana nie dotyczy kosztów ponoszonych przez pacjenta, wyniki przedstawiono jedynie z perspektywy NFZ.

Poniższa tabela zestawia wykorzystane w obliczeniach dane populacyjne.

**Tabela 37. Liczebności populacji docelowej – wariant umiarkowany**

Rodzaj populacji	2015	2016	2017
Populacja docelowa	74 082	74 065	74 017
Populacja stosująca Spiriva Respimat	1 472	5 210	8 638
Populacja niestosująca Spiriva Respimat	72 609	68 855	65 379

Obliczając koszt leczenia ciężkich zaostrzeń wykorzystano obliczone w analizie wnioskodawcy koszty leczenia uśrednionego pacjenta leczonego standardową terapią (264,97 zł) i standardową terapią w połączeniu z wnioskowanym lekiem (207,76 zł) i przemnożono je przez odpowiednią populację. Uwzględniono założenie, zgodnie z którym w roku 2015 refundacja dotyczyć będzie drugiej połowy roku. Wyniki przedstawiono poniżej.

**Tabela 38. Wyniki AWB z perspektywy NFZ – wariant najbardziej prawdopodobny wg AOTMiT**

Koszty NFZ [zł]	2015	2016	2017
Koszt leczenia ciężkich zaostrzeń w sc. nowym – wg AOTMiT			
Oszczędności związane z leczeniem ciężkich zaostrzeń – wg AOTMiT			

we wskazaniu: leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z astmą

Koszty NFZ [zł]	2015	2016	2017
Oszczędności związane z leczeniem ciężkich zaostrzeń – wg analiz wnioskodawcy			
Koszt całkowity – sc. nowy wg AOTMiT			
<b>Koszt inkrementalny – wg AOTMiT</b>	<b>1 720 910</b>	<b>5 940 779</b>	<b>9 849 952</b>

Oszczędności związane z mniejszymi wydatkami na NFZ na leczenie pacjentów z ciężkimi zaostrzeniami astmy oszacowano na poziomie znacznie niższym niż przedstawiono w analizie wnioskodawcy. Zgodnie z obliczeniami analityków AOTMiT, refundacja produktu leczniczego Spiriva Respimat spowoduje wzrost wydatków NFZ o **1 720 910 zł**, **5 940 779 zł** i **9 849 952 zł** w kolejnych latach refundacji. Wyniki te wydają się być bardziej wiarygodne niż wyniki przedstawione w analizie wnioskodawcy.

#### Wariant maksymalny wg AOTMiT

Zarówno analiza podstawowa jak i analiza scenariuszy skrajnych analizy wnioskodawcy zostały oparte na prognozie wnioskodawcy. Z uwagi na fakt, że wielkość sprzedaży produktu leczniczego Spiriva Respimat ma kluczowy wpływ na wyniki analizy, zasadne wydaje się być przetestowanie innych wielkości sprzedaży. Wariant maksymalny wg AOTMiT obliczono nie opierając się na prognozie sprzedażowej, a jedynie na liczebności populacji docelowej, którą w analizie wnioskodawcy oszacowano na 74 082 w 2015 r., 74 065 w 2016 r. i 74 017 osób w 2017 r. Przyjęto, że wnioskowany lek stosowany jest przez wszystkich pacjentów z populacji docelowej i przyjmowany jest w dawce 1 DDD dziennie przez 365 dni w roku (w 2015 r. przyjęto, że lek ten przyjmowany jest w drugiej połowie roku, tj. przez 365/2≈183 dni). Jest to założenie konserwatywne, przedstawiające maksymalny wpływ na budżet NFZ oraz na budżet pacjenta, ale zdecydowano się je wykorzystać z uwagi na brak opublikowanych danych dotyczących rzeczywistego zużycia leku Spiriva Respimat wśród osób z ciężką postacią astmy. Przyjęcie 100% wartości współczynnika *compliance* sprawi, że obliczenia analizy wpływu na budżet będą spójne z obliczeniami przedstawionymi w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, w której również przyjęto tę wartość na poziomie 100%.

Tabela 39. Dane wykorzystane do obliczenia scenariusza maksymalnego wg AOTMiT

Liczebność	2015	2016	2017
Liczebność populacji docelowej	74 082	74 065	74 017
Liczba sprzedanych DDD leku Spiriva Respimat wg analizy wnioskodawcy			
<b>Liczba sprzedanych DDD leku Spiriva Respimat wg AOTMiT</b>	<b>13 519 878</b>	<b>27 033 551</b>	<b>27 016 210</b>

Założenia, które analitycy AOTMiT przyjęli do obliczenia wariantu maksymalnego nie wpłynęły na zmianę wyników scenariusza istniejącego, dlatego poniżej przedstawiono jedynie wyniki scenariusza nowego oraz wydatki inkrementalne.

Tabela 40. Wydatki [zł] wariantu maksymalnego wg AOTMiT

Perspektywa NFZ	Scenariusz nowy			Wydatki inkrementalne		
	2015	2016	2017	2015	2016	2017
<b>Spiriva Respimat</b>						
Wszystkie leki						
Leczenie ciężkich zaostrzeń astmy						
<b>Koszt całkowity</b>				<b>42 239 813</b>	<b>84 460 241</b>	<b>84 406 063</b>
Perspektywa NFZ	Scenariusz nowy			Wydatki inkrementalne		
	2015	2015	2015	2015	2016	2017
<b>Spiriva Respimat</b>						
Wszystkie leki						
Leczenie ciężkich zaostrzeń astmy						
<b>Koszt całkowity</b>				<b>21 036 930</b>	<b>42 064 205</b>	<b>42 037 222</b>

Wyniki scenariusza maksymalnego wg AOTMiT wskazują na wzrost wydatków NFZ o **42 239 813 zł** w 2015 r., **84 460 241 zł** w 2016 i **84 406 063 zł** w 2017 r. Wzrost wydatków NFZ spowodowany jest kosztami poniesionymi na refundację wnioskowanego leku; w niewielkim stopniu zredukowany jest on zmniejszeniem kosztów leczenia ciężkich zaostrzeń astmy. Z perspektywy pacjenta wydatki inkrementalne oszacowano na poziomie **21 036 930 zł** w 2015 r., **42 064 205 zł** w 2016 r. oraz **42 037 222 zł** w 2017 r. i wynikają one jedynie z kosztu ponoszonego na zakup produktu leczniczego Spiriva Respimat. Tak jak

we wskazaniu: leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z astmą

wspomniano wyniki te mogą być zawyżone, ale z uwagi na brak danych dotyczących rzeczywistego zużycia leku Spiriva Respimat przez pacjentów z rozważanej populacji docelowej przedstawienie ich w AWA, jako konserwatywnego wariantu maksymalnego, wydaje się być zasadne.

## 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy – Wnioskodawca, nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie polegające na „upowszechnieniu wśród pacjentów informacji o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu oraz korzyściach wynikających ze stosowania produktów tańszych niż limit”.

Rozwiązanie to nie spełnia kryteriów rozwiązań, o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte ustawy o refundacji. Kryteria te wskazują, iż analiza racjonalizacyjna „powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet”. Rozwiązania przedstawione przez wnioskodawcę nie obejmują objęcia refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego czy wyrobów medycznych.

W związku z powyższym w analizie weryfikacyjnej zdecydowano się na nieprzedstawianie założeń i wyników analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy.

## 8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 8.1. Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego niesystematycznego wyszukiwania aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących leczenia astmy, przeprowadzonego w bazach bibliograficznych oraz w serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne: *GINA 2014*, *ACCP 2013*, *SEaic 2012* oraz *SINA 2012*. Tiotropium jest rekomendowane dla pacjentów z astmą słabo kontrolowaną i oporną na leczenie dużymi dawkami wGKS i LABA.

Tabela 41. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<b>GINA</b> Międzynarodowe 2014	Leczenie i zapobieganie astmie	Rekomendacja wydana na podst. systematycznego przeglądu badań klinicznych i opracowań wtórnych	W leczeniu ciężkich postaci astmy <b>tiotropium</b> może być stosowany w ramach leczenia dodatkowego bez fenotypowania. Nie był on przedmiotem wielu badań, przez co nie ma pewności co do jego skuteczności. U pacjentów z niekontrolowanymi objawami i trwałym ograniczeniem przepływu powietrza do płuc, pomimo stosowania wysokich dawek wGKS i LABA, dodatkowa terapia z zastosowaniem <b>tiotropium</b> poprawia funkcje płuc.
<b>ACCP</b> Stany Zjednoczone 2013	Nowe terapie w leczeniu astmy	Rekomendacja wydana na podst. Opinii ekspertów opartych na wynikach badań (brak informacji o metodyce ich włączania)	Badania wykazały <b>wydłużony efekt rozszerzający oskrzela tiotropium u pacjentów z astmą</b> . Wykazano również istotną statystycznie przewagę trójlekowej terapii w składzie flutikazon, salmeterol i tiotropium nad terapią trójlekową flutikazon, salmeterol i placebo. U pacjentów leczonych beklometazonem i tiotropium występował wyższy poranny i wieczorny szczytowy przepływ oddechowy w porównaniu do osób przyjmujących tyko beklometazon. Dla tego porównania wykazana również przewagę dla następujących punktów końcowych: większa wartość FEV <sub>1</sub> przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, więcej dni z astmą kontrolowaną, ilość dziennych objawów choroby. U pacjentów leczonych wGKS, LABA i tiotropium w porównaniu do wGKS, LABA i placebo wykazano istotnie statystyczną wyższą średnią wartość FEV <sub>1</sub> i wyższą wartość FEV <sub>1</sub> w porównaniu do wartości początkowej, na korzyść pacjentów leczonych tiotropium. Również czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia był w grupie przyjmującej <b>tiotropium</b> dłuższy o 56 dni. <b>Tiotropium</b> jest rekomendowane dla pacjentów z astmą oporna na

we wskazaniu: leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z astmą

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
			leczenie dużymi dawkami wGKS i LABA.
SEAC Asthma Committee (Hiszpania) 2012	Diagnostyka i leczenie ciężkiej niekontrolowanej astmy	Rekomendacja wydana na podst. systematycznego przeglądu badań klinicznych i opracowań wtórnych	Najnowsze badania wskazują iż zastosowanie <b>tiotropium</b> u pacjentów z ciężką, niekontrolowaną postacią astmy pozytywnie wpływa na funkcje płuc i całościowe wyniki leczenia. Lek może być stosowany w leczeniu zaostrzeń choroby oraz u osób nie tolerujących SABA
SINA (Arabia Saudyjska) 2012	Diagnostyka i leczenie astmy u dzieci i młodzieży	Rekomendacja wydana na podst. systematycznego przeglądu badań klinicznych i opracowań wtórnych	<b>Tiotropium</b> w połączeniu z wGKS wykazują wyższą skuteczność u pacjentów ze słabo kontrolowaną astmą w porównaniu do monoterapii wysokimi dawkami wGKS.

LABA – formoterol, arformoterol, salmeterol, tulobuterol, indakaterol, **LAMA** – bromek aklidynium, bromek glikopirionium, **bromek tiotropium**, wGKS + LABA – formoterol/budezonid, formoterol/mometazon, salmeterol/flutikazon.

## 8.2. Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania wykonanego 24.02.2015 r. odnaleziono jedną rekomendację refundacyjną dotyczącą finansowania Spiriva Respimat ze środków publicznych w leczeniu astmy u dorosłych pacjentów. Rekomendacja ta została wydana w październiku 2014 r. przez *Lancashire Medicines Management Group (LMMG)*. Wskazano w niej, iż Spiriva Respimat może być stosowana jako terapia *add-on* w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów, u których: występuje trwałe ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe (dokładne graniczne wartości badania czynnościowego układu oddechowego podano w poniższej tabeli) **oraz** przyjmują podtrzymujące leczenie GKS (w dawce  $\geq 800$  mcg budezonidu/równoważnej) w skojarzeniu z LABA **oraz** wystąpiło co najmniej jedno ciężkie zaostrzenie astmy w ciągu ostatniego roku.

Szczegółowy opis odnalezionej rekomendacji znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 42. Rekomendacja refundacyjna

Autorzy rekomendacji, rok	Cel i przedmiot (zakres) rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
<b>NHS: LMMG, 2014</b> (Wielka Brytania)	Finansowanie Spiriva Respimat 2,5 mcg w leczeniu astmy (zgodnie z wnioskowanym wskazaniem)	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Rekomenduje się zastosowanie Spiriva Respimat jako terapii <i>add-on</i> do podtrzymującego leczenia rozszerzającego oskrzela u dorosłych pacjentów z astmą, którzy spełniają wszystkie poniższe kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przetrwała trudności w oddychaniu, objawiające się jako <math>FEV1 &lt; 80\%</math> przewidywanej wartości i współczynnik <math>FEV1/FVC &lt; 70\%</math> oraz</li> <li>- stosowanie leczenia podtrzymującego, złożonego z wGKS (<math>\geq 800</math> mcg budezonidu/równoważnej) w skojarzeniu z LABA oraz</li> <li>- co najmniej jedno ciężkie zaostrzenie astmy w ciągu ostatniego roku.</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W dwóch badaniach RCT kontrolowanych PLC wykazano IS przewagę stosowania TIO w porównaniu do PLC w skojarzeniu z SOC w odniesieniu do szczytowego FEV1 i FEV1 mierzonego w chwili najsłabszego działania leku, a także czasu do wystąpienia pierwszego ciężkiego zaostrzenia astmy, odsetka pacjentów doświadczających ciężkich zaostrzeń oraz liczby ciężkich zaostrzeń przypadających na pacjenta w ciągu roku. W analizie <i>post-hoc</i> wykazano, iż aby uniknąć jednego ciężkiego zaostrzenia należy leczyć TIO przez rok dodatkowych 15 pacjentów. Natomiast nie wykazano znaczącego wpływu stosowania TIO na redukcję liczby hospitalizacji spowodowanych astmą, kontroli astmy w kwestionariuszu ACG, liczby dni wolnych od objawów astmy lub stosowania leczenia doraźnego. Do powyższych badań nie kwalifikowano pacjentów z POChP, jednakże włączano pacjentów z <math>FEV1 \leq 80\%</math> przewidywanej wartości oraz współczynnika <math>FEV1/FVC \leq 70\%</math>, co jest jednoznaczne z określeniem przetrwałych trudności w oddychaniu u pacjentów z POChP, w związku z czym wyniki tych badań nie mogą być uogólniane na wszystkich pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo przyjmowania wGKS w skojarzeniu z LABA.</p> <p>Ponadto w uzasadnieniu wskazano, iż istnieją jedynie nieliczne dowody naukowe dla zastosowania innych terapii typu <i>add-on</i> do stosowania w astmie 4 stopnia, a dodatkowo wykazano, iż stosowanie wyższych dawek GKS, teofiliny oraz doustnych agonistów <math>\beta_2</math> wiąże się z występowaniem dobrze udokumentowanych zdarzeń niepożądanych i/lub</p>



we wskazaniu: leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z astmą

Autorzy rekomendacji, rok	Cel i przedmiot (zakres) rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
		<p>interakcji lekowych.</p> <p>Opublikowana analiza efektywności kosztów (analiza <i>Willson 2014</i>, która posłużyła jako podstawa do budowy przedłożonego modelu ekonomicznego), oparta na powyższych badaniach wskazała, że przypadku stosowania TIO uzyskanie dodatkowego roku skorygowanego o jego jakość wiązało się z poniesieniem dodatkowych kosztów równych 22 000£. W analizie tej przyjęto założenie o stałej korzyści wynikającej ze stosowania TIO przez cały przyjęty dożywotni horyzont czasowy. Jako główne ograniczenie tej analizy wskazano przyjęcie założenia o pozostaniu przez cały horyzont czasowy pacjenta w 4 stopniu ciężkości astmy (braku zmiany przyjmowanego leczenia), przyjmowaniu jednakowego leczenia podtrzymującego oraz współczynnika przestrzegania zaleceń jak w dostępnych badaniach. Jedyną zmianą dotyczyła terapii zaostrzeń astmy. W modelu tym, większość z pacjentów pozostała w stanie „<i>astma niekontrolowana</i>”, niezależnie od tego czy przyjmowali TIO, czy też nie. Natomiast w przypadku przyjmowania TIO większa część pacjentów była modelowana do bycia w stanie: „<i>astma częściowo kontrolowana</i>” lub „<i>astma kontrolowana</i>” niż „<i>astma niekontrolowana</i>”.</p> <p>W uzasadnieniu wskazano również brak dokładnych danych dotyczących oszacowania częstości występowania astmy, przy czym podano że ok/ 79% pacjentów astmą to pacjenci dorośli, a u 5-10% z nich występują trudności w leczeniu astmy i ci pacjenci mogliby być potencjalnie leczeni TIO Respimat. Ponadto na podstawie rocznego kosztu terapii TIO, oceniono, iż ostatecznie 10-50% populacji docelowej mogłoby otrzymywać wnioskowany produkt leczniczy.</p>

### 8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 43. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Spiriva Respimat w astmie - podsumowanie

Rekomendacje	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Kliniczne	Międzynarodowe	GINA 2014	+			U pacjentów z ciężką postacią astmy, z niekontrolowanymi objawami i trwałym ograniczeniem przepływu powietrza do płuc, pomimo stosowania wysokich dawek wGKS i LABA
	Stany Zjednoczone	ACCP 2013	+			Tiotropium jest rekomendowane dla pacjentów z astmą oporna na leczenie dużymi dawkami wGKS i LABA
	Hiszpania	SEAIC 2012	+			Lek może być stosowany w leczeniu zaostrzeń choroby oraz u osób nie tolerujących SABA.
	Arabia Saudyjska	SINA 2012	+			-
refundacyjne	Wielka Brytania	LMMG 2014	+			U pacjentów stosujących leczenie podtrzymujące ( wGKS w dawce $\geq 800$ mcg budezonidu/równoważnej w skojarzeniu z LABA), którzy doświadczyli min. 1 ciężkiego zaostrzenia astmy w ciągu roku, z przetrwałymi trudnościami w oddychaniu ( $FEV_1 < 80\%$ przewidywanej wartości i współczynnik $FEV_1/FVC < 70\%$ )

### 9. 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 24 krajach UE i EFTA (na 31, dla których informacje przekazano). W 15 krajach refundacja wynosi 90-100% natomiast w pozostałych 9 krajach poziom refundacji wynosi od 48 do 80%. Lek jest niedostępny w 5 krajach (Chorwacja, Islandia, Lichtenstein, Malta, Szwajcaria) natomiast w 2 nie jest on refundowany (Cypr, Luksemburg). W większości państw (16 krajów) wnioskowany produkt leczniczy jest finansowany ze środków publicznych jedynie w leczeniu POChP, zaś w 6 z nich funkcjonują dodatkowe ograniczenia refundacji dot. preskrypcji leku, czy stanu pacjenta (szczegóły w tabeli poniżej). Brak jakichkolwiek ograniczeń dotyczących refundacji występuje w 8 krajach, w tym 1 o zbliżonym do Polski PKB *per capita* (Portugalia). W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.



we wskazaniu: leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z astmą

Rozpatrywany lek jest finansowany w 7 krajach (Estonia, Grecja, Litwa, Łotwa, Portugalia, Słowacja, Węgry) o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*<sup>1</sup> (w tabeli oznaczone czcionką **bold**). Poziom refundacji w tych krajach wynosi od 50% (Łotwa) do 95% (Słowacja).

Tabela 44. 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%	POChP (przewlekła obturacyjna choroba płuc) - pierwsza preskrypcja przez pulmonologa	nie
Belgia	tak	73%	brak	nie
Bulgaria	tak	75%	POChP - preskrypcja przez pulmonologa lub internistę	nie
Chorwacja	opakowanie niedostępne	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	tak	94%	POChP - preskrypcja przez pulmonologa; pacjent musi zaprzestać palenia tytoniu	nie
Dania	tak	100%	brak	nie
<b>Estonia</b>	<b>tak</b>	<b>75%</b>	<b>POChP</b>	<b>nie</b>
Finlandia	tak	65%	brak	nie
Francja	tak	65%	POChP	nie
<b>Grecja</b>	<b>tak</b>	<b>90%</b>	<b>POChP</b>	<b>nie</b>
Hiszpania	tak	90%	POChP	nie
Holandia	tak	100%	brak	nie
Irlandia	tak	100%	POChP	nie
Islandia	opakowanie niedostępne	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Lichtenstein	opakowanie niedostępne	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Litwa</b>	<b>tak</b>	<b>80%</b>	<b>POChP</b>	<b>nie</b>
Luksemburg	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Łotwa</b>	<b>tak</b>	<b>50%</b>	<b>POChP</b>	<b>nie</b>
Malta	opakowanie niedostępne	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	tak	100%	brak	nie
Norwegia	tak	100%	POChP - 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%	POChP	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%	POChP	nie
Szwajcaria	opakowanie niedostępne	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

<sup>1</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 Agencji: <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=703>)

we wskazaniu: leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z astmą

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Szwecja	tak	100%	brak	nie
<b>Węgry</b>	<b>tak</b>	<b>90%</b>	<b>POChP - preskrypcja przez lekarza POZ lub pulmonologa</b>	<b>nie</b>
Wielka Brytania	tak	100%	brak	nie
Włochy	tak	100%	POChP	nie

## 10. Opinie ekspertów

Do dnia ukończenia prac nad niniejszą AWA nie otrzymano opinii ekspertów praktyki klinicznej dotyczących stosowania Spiriva Respimat we wskazanym wskazaniu, które zostałyby dopuszczone do sprawy.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 12.01.2015 r., znak PLR.4600.29.2015/DD, wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z prośbą o przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT 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, 2,5 mcg/dawkę odmierzoną, 1 wkład po 30 dawek leczniczych (60 dawek odmierzonych)+ 1 inhalator Respimat,, kod EAN: 5909990735839;

we wskazaniu: *dotaddowy lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z astmą, którzy są obecnie leczeni wziewnymi glikokortykosteroidami ( $\geq 800\mu\text{g}$  budesonidu na dobę lub równoważną dawką innego wziewnego kortykosteroidu) w skojarzeniu z długo działającymi  $\beta 2$ -agonistami, u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń choroby w ostatnim roku.*

Produkt leczniczy Spiriva Respimat (tiotropium, roztwór do inhalacji) wnioskowany do stosowania w astmie nie był wcześniej przedmiotem oceny Agencji. Dotychczasowe stanowiska i rekomendacje dot. jego zastosowania w terapii POChP.

### Problem zdrowotny

Astma jest heterogenną chorobą zwykle cechującą się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych. Charakteryzuje się występowaniem takich objawów jak: świszczący oddech, duszność, uczucie ściskania w klatce piersiowej i kaszel, o zmiennej częstości i nasileniu, związanych z różnego stopnia utrudnieniem wydechowego przepływu powietrza przez drogi oddechowe. Czasami współistnieją objawy innych chorób alergicznych, najczęściej alergicznego nieżytu nosa. Do objawów przedmiotowych należą: rozlane, obustronne świsty (głównie wydechowe) i furczenia, wydłużony wydech (niekiedy tylko podczas natężonego wydechu); podczas zaostrzeń praca dodatkowych mięśni oddechowych i tachykardia. W bardzo ciężkim zaostrzeniu zjawiska osłuchowe mogą nie występować (tzw. cicha klatka piersiowa).

Leczenie zależy przede wszystkim od ciężkości i stopnia kontroli astmy, i obejmuje: wypracowanie partnerskiej relacji pacjent-lekarz, co ma zapewnić przestrzeganie przez niego zaleceń; identyfikację czynników ryzyka i zmniejszenie ekspozycji na te czynniki; ocenę kontroli astmy, leczenie w celu jej osiągnięcia i monitorowanie; leczenie zaostrzeń astmy; postępowanie w sytuacjach szczególnych.

Astma może wystąpić w każdym wieku. Jeśli się rozpoczyna w wieku dorosłym, to częściej jest niealergiczną i ma cięższy przebieg. W przebiegu astmy dochodzi do zaostrzeń, które rozwijają się gwałtownie (w ciągu minut lub godzin) albo stopniowo (w ciągu wielu godzin lub dni) i mogą doprowadzić do śmierci. Wieloletnia niekontrolowana astma prowadzi do postępującej, nieodwracalnej obturacji oskrzeli.

### Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy za komparator dla zastosowania bromku tiotropium jako terapii *add-on* do SOC (ang. *standard of care*, standardowej terapii) w leczeniu pacjentów z astmą trudną do terapii, przyjęto SOC + PLC. W opinii Agencji wybór komparatora jest zasadny, bowiem stosowanie wysokich wGKS w skojarzeniu z LABA jest rekomendowane do stosowania w docelowej populacji pacjentów przez wszystkie odnalezione wytyczne praktyki klinicznej. Nie wskazują one natomiast leku, który mógłby być stosowany razem z SOC

we wskazaniu: leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z astmą

jako dodatkowy lek rozszerzających oskrzela we wnioskowanej populacji, zaś dla innych leków stosowanych jako terapii dodanej podają liczne ograniczenia ich stosowania u chorych, zgodnych z wnioskowanym wskazaniem (związanych m.in. ze stosowaniem jedynie w specyficznej wąskiej populacji, czy ograniczeniem zastosowania ze względu na wysokie ryzyko działań niepożądanych). Szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.1.2.

### Skuteczność kliniczna

Do analizy skuteczności Wnioskodawca włączył 3 randomizowane badania kliniczne: *PrimoTinA1*, *PrimoTinA2* oraz *Kerstjens 2011*. Oceniano w nich skuteczność tiotropium jako terapii dodanej (ang. *add-on*) do stosowanego dotychczas leczenia (SOC) w porównaniu z placebo (PLC + SOC). Poniżej przedstawiono kluczowe wnioski i wyniki przeprowadzonej analizy, które podzielono ze względu na okres obserwacji w poszczególnych badaniach.

#### 8 tyg. leczenia – badanie *Kerstjens 2011*

W przypadku poniższych punktów końcowych, uzyskano następujące wyniki wskazujące na wyższą skuteczność TIO 5 µg + SOC vs PLC + SOC, a różnice pomiędzy badanymi grupami były istotne statystycznie:

- wartość  $FEV_1$  *peak* [MD=139 (95% CI: 96; 181),  $p<0,001$ ],
- wartość  $FEV_1$  *trough* [MD=86 (95% CI: 41; 132),  $p<0,001$ ],
- domowa wartość wieczornego  $FEV_1$  [MD= -0,06 (SD=0,19),  $p=0,0018$ ] – porównanie PLC + SOC vs TIO 5 µg + SOC,
- pole pod krzywą  $FEV_1$   $AUC_{(0-3h)}$  [MD=126 (95% CI: 87; 165),  $p<0,001$ ],
- pole pod krzywą  $FEV_1$   $AUC_{(0-24h)}$  [MD=86 (95% CI: 35; 138),  $p=0,001$ ],
- wartość *FVC peak* [MD=121 (95% CI: 67; 175),  $p<0,001$ ],
- wartość *FVC trough* [MD=127 (95% CI: 67; 187),  $p<0,001$ ],
- pole pod krzywą *FVC*  $AUC_{(0-3h)}$  [MD=116 (95% CI: 69; 163),  $p<0,001$ ],
- poranna wartość PEF [MD=7,9 (95% CI: 1,2; 14,7),  $p=0,02$ ],
- wieczorna wartość PEF [MD=14,7 (95% CI: 6,8; 22,5),  $p<0,001$ ],
- jakość życia wg Mini- AQLQ- strefa emocjonalna [MD=0,21 (95% CI: 0,04; 0,38),  $p=0,02$ ].

#### 24 tyg. leczenia – badania *PrimoTinA1* i *PrimoTinA2*

W przypadku poniższych punktów końcowych, uzyskano następujące wyniki metaanaliz, wskazujące na wyższą skuteczność TIO 5 µg + SOC vs PLC + SOC, a różnice pomiędzy badanymi grupami były istotne statystycznie:

- wartość  $FEV_1$  *peak* [WMD= 121,58 (95% CI: 76,01; 167,15),  $p<0,0001$ ],
- wartość  $FEV_1$  *trough* [WMD= 100,08 (95% CI: 58,05; 142,11),  $p<0,0001$ ],
- wartość *FVC peak* [WMD= 91,5 (95% CI: 32,46; 150,54),  $p=0,0024$ ],
- wartość *FVC trough* [WMD= 121,47 (95% CI: 65,46; 177,49),  $p<0,0001$ ],
- poranna wartość PEF [WMD= 22,41 (95% CI: 16,16; 28,65),  $p<0,0001$ ],
- wieczorna wartość PEF [WMD= 25,84 (95% CI: 19,43; 32,26),  $p<0,0001$ ],
- kontrola objawów astmy wg ACQ [WMD= -0,17 (95% CI: -0,26; -0,08 ),  $p=0,0001$ ] - nie osiągnięto minimalnej istotnej klinicznie różnicy pomiędzy grupami,
- jakość życia wg AQLQ [WMD=0,11 (95% CI: 0,003; 0,21),  $p=0,043$ ].

#### 48 tyg. leczenia - badania *PrimoTinA1* i *PrimoTinA2*

W przypadku poniższych punktów końcowych, uzyskano następujące wyniki metaanaliz, wskazujące na wyższą skuteczność TIO 5 µg + SOC vs PLC + SOC, a różnice pomiędzy badanymi grupami były istotne statystycznie:

- Wartość  $FEV_1$  *peak* [WMD= 113,05 (95% CI: 35,63; 190,46),  $p=0,0042$ ],
- Wartość  $FEV_1$  *trough* [WMD= 68,23 (95% CI: 25,13; 111,32),  $p=0,0019$ ],
- Wartość *FVC peak* [WMD= 119,53 (95% CI: 59,25; 179,81),  $p=0,0001$ ],
- Wartość *FVC trough* [WMD= 91,74 (95% CI: 34,49; 148,99),  $p=0,0017$ ],
- Poranna wartość PEF [WMD= 17,1 (95% CI: 10,75; 23,44),  $p<0,0001$ ],

we wskazaniu: leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z astmą

- Wieczorna wartość PEF [WMD= 23,52 (95% CI: 17,00; 30,05), p<0,0001],
- Czas do wystąpienia ciężkiego zaostrzenia choroby [HR= 0,79 (95% CI: 0,62; 1,00), p=0,03],
- $\geq 1$  ciężkie zaostrzenie choroby / pacjenta w ciągu roku [HR= 0,80, p<0,05],
- $\geq 1$  pogorszenia choroby / pacjenta w ciągu roku [HR= 0,76, p<0,001],
- $\geq 1$  epizod pogorszenia choroby [OR= 0,58, p<0,001].

### Skuteczność praktyczna

Wyniki uzyskane w badaniu *Abadoglu 2014* wskazują na skuteczność stosowania tiotropium jako terapii dodanej (*add-on*) do SOC, u pacjentów z ciężką, niewłaściwie kontrolowaną astmą.

### Bezpieczeństwo stosowania

Wg *ChPL Spiriva Respimat* do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem tiotropium należą: zawroty i ból głowy, bezsenność, kołatanie serca, kaszel, zapalenie gardła, dysfonia, skurcz oskrzeli, suchość błony śluzowej jamy ustnej, kandydoza jamy ustnej i gardła.

Analiza bezpieczeństwa wykonana przez wnioskodawcę na podstawie badań klinicznych, obejmowała porównanie terapii TIO 5  $\mu$ g + SOC vs PLC + SOC podczas 8 i 48 tyg. leczenia, w zakresie następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- utrata pacjentów z badania ogółem, z powodu działań niepożądanych, z powodu braku skuteczności leczenia, z powodu braku dyscypliny terapeutycznej,
- poważne zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane występujące u  $\geq 2$  % pacjentów,
- nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych,
- nieprawidłowości w wartościach ciśnienia tętniczego, tętna i EKG.

Dodatkowo dla horyzontu czasowego 48 tyg. przeprowadzono analizę bezpieczeństwa w odniesieniu do częstości zgonów oraz sercowych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Istotną statystycznie różnicę pomiędzy badanymi grupami na korzyść tiotropium osiągnięto dla 48 tyg. leczenia dla następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem [RR= 0,92 (95% CI: 0,85; 0,99), p= 0,02],
- działania niepożądane występujące u  $\geq 2$  % pacjentów:
  - astma [RR= 0,79 (95% CI: 0,68; 0,91), p= 0,001],
  - spadek PEF [RR= 0,76 (95% CI: 0,60; 0,97), p= 0,02],
  - bezsenność [RR=0,25 (95% CI: 0,06; 0,98), p=0,05].

W przypadku punktu końcowego: działania niepożądane występujące u  $\geq 2$  % pacjentów – alergiczny nieżyt nosa, uzyskano wynik wskazujący na częstsze występowanie tego punktu końcowego u pacjentów w grupie tiotropium, a różnica pomiędzy grupami była IS [RR= 4,36 (95% CI: 1,27; 14,95), p=0,02].

Dla pozostałych punktów końcowych i okresów obserwacji nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

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

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności dodania tiotropium, jako terapii *add-on* do SOC u pacjentów, zgodnych z wnioskowanym wskazaniem.

Według modelu wnioskodawcy (CUA) dodanie TIO do SOC (wysokich dawek wGKS w skojarzeniu z LABA) wiąże się z uzyskaniem dodatkowo [redacted] QALY przy koszcie wyższym o [redacted] zł w perspektywie NFZ oraz o [redacted] zł w perspektywie wspólnej. Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności ICUR wynosi odpowiednio: 65 898 zł/QALYG i 97 691 zł/QALYG. Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej i progę opłacalności wynoszącym 119 577 zł/QALYG, wnioskodawca oszacował progową CZN na 142,99 zł z perspektywy wspólnej, zaś z perspektywy NFZ nie było możliwe oszacowanie ceny progowej (ze względu na fakt, iż Spiriva Respimat ma zostać włączona do grupy limitowej 201.2, [redacted]).

Jednokierunkowa analiza wrażliwości w odniesieniu do większości parametrów wykazała stabilność uzyskanych wyników, zgodnie z którymi terapia Spiriva Respimat, dołączona do SOC (jako terapia *add-on*), wiąże się z wyższymi kosztami oraz uzyskaniem dodatkowego efektu zdrowotnego w porównaniu do SOC.



we wskazaniu: leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z astmą

Dla dwóch parametrów analizy wrażliwości, tj. różnych stóp dyskontowych dla kosztów i efektów oraz krótkiego horyzontu czasowego analizy, zgodnego z okresem obserwacji w badaniach *PrimoTinA* (48 tyg.) uzyskano największe różnice wartości ICUR względem wartości wskazanej w analizie podstawowej. Jedynie w przypadku testowania alternatywnej długości horyzontu czasowego w perspektywie wspólnej ICUR przekroczył wartość progu opłacalności.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Analiza wpływu na budżet oceniała wpływ objęcia refundacją produktu leczniczego Spiriva Respimat (*tiotropium bromide*, roztwór do inhalacji, EAN: 5909990735839) w ramach istniejącej grupy limitowej 201.2 - *Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu – produkty jednoskładnikowe z 30% odpłatnością pacjenta do limitu finansowania równego [ ] przy cenie detalicznej [ ] za opakowanie. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz pacjenta w horyzoncie czasowym obejmującym lata 2015-2017 przy założeniu, że decyzja o objęciu refundacją wnioskowanego leku będzie miała miejsce w połowie 2015 r.*

Populację pacjentów stosujących wnioskowany lek oszacowano na podstawie danych sprzedażowych i prognozowanej przez wnioskodawcę przyszłej sprzedaży leku Spiriva Respimat. Porównywano ze sobą scenariusz istniejący, zakładający brak refundacji i wynikający z tego brak sprzedaży wnioskowanego leku oraz scenariusz nowy, w którym Spiriva Respimat została objęta refundacją na wnioskowanych warunkach. W ramach kosztów uwzględniono koszty leków stosowanych w ramach SOC – identyczne dla obu porównywanych scenariuszy, koszty produktu leczniczego Spiriva Respimat ponoszone jedynie w scenariuszu nowym oraz koszty leczenia ciężkich zaostrzeń astmy, które były mniejsze dla pacjentów stosujących wnioskowany lek.

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują na oszczędności NFZ w 2015 r. na poziomie 355 888 zł oraz dodatkowe wydatki: 2 001 952 zł oraz 6 109 941 zł w kolejnych latach. Dla pacjenta oszacowano dodatkowy koszt w wysokości 836 103 zł, 2 958 719 zł i 4 905 627 zł w kolejnych latach rozpatrywanego horyzontu czasowego. Przedstawiono warianty skrajne wydatków płatnika publicznego. W wariantcie minimalnym, w którym zakładano przejęcie przez tiotropium udziału w rynku leków stosowanych jako terapia dodatkowa, tj. teofiliny, montelukastu i omalizumabu, inkrementalne koszty NFZ oszacowano na poziomie -726 864 zł (oszczędności w pierwszym roku), 604 120 zł i 3 668 010 zł. W wariantcie maksymalnym przyjęto niższy odsetek pacjentów z ciężką postacią astmy, co poprzez większe obniżenie wartości wydatków scenariuszu istniejącym niż w scenariuszu nowym względem odpowiadających wartości oszacowanych w wariantcie podstawowym, spowodowało wzrost inkrementalnych wydatków NFZ o 964 034 zł, 4 641 189 zł i 8 747 486 zł w kolejnych latach horyzontu czasowego.

Według analityków AOTMiT, największym ograniczeniem analizy wnioskodawcy był przyjęty sposób liczenia kosztów ciężkich zaostrzeń astmy. W analizie wnioskodawcy założono, że efekt terapeutyczny wnioskowanego leku (określony jako zmniejszona liczba zaostrzeń) odnosi się do całej populacji docelowej (ok. 74 tys. osób), a nie do liczby osób stosujących lek Spiriva Respimat (tj. 1 472, 5 210 i 8 638 w kolejnych latach refundacji), obliczonej na podstawie przyjętej w analizie prognozy wnioskodawcy dotyczącej liczby sprzedanych opakowań leku. Analitycy AOTMiT przeprowadzili własne obliczenia, uwzględniające właściwe dane populacyjne (tj. efekt zdrowotny obliczony dla populacji osób stosujących wnioskowany lek) wskazujące, że dodatkowe wydatki NFZ spowodowane refundacją produktu leczniczego Spiriva Respimat na warunkach wskazanych we wniosku refundacyjnym zwiększą się w latach 2015-2017 o **1 720 910 zł, 5 940 779 i 9 849 952 zł**. Zdaniem Agencji wyniki te są bardziej wiarygodne od wyników przedstawionych w analizie wnioskodawcy. Dodatkowo analitycy AOTMiT przeprowadzili wariant maksymalny, w którym przyszłą sprzedaż wnioskowanego leku nie oszacowywano na podstawie prognozy wnioskodawcy, ale na bazie danych populacyjnych (tj. ok. 74 tys. pacjentów rocznie) przy założeniu, że każdy z pacjentów populacji docelowej będzie codziennie przyjmować 1 DDD leku. Zgodnie z tak przyjętymi założeniami wydatki NFZ wzrosną o 42 239 813 zł, 84 460 241 zł i 84 406 063 zł, a wydatki pacjenta wzrosną o 21 036 930, 42 064 205 i 42 037 222 w kolejnych latach rozpatrywanego horyzontu czasowego.

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

Nie dotyczy.

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

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia astmy, uwzględniające tiotropium: *GINA 2014*, *ACCP 2013*, *SEaic 2012* oraz *SINA 2012*. Tiotropium jest rekomendowane dla pacjentów z astmą słabo kontrolowaną i oporną na leczenie dużymi dawkami wGKS i LABA. Odnaleziono również jedną rekomendację refundacyjną (*LMMG 2014*) dotyczącą zastosowania Spiriva Respimat we wnioskowanym wskazaniu.



## 12. Źródła

### Piśmiennictwo

#### Problem decyzyjny

- Gajewski 2014** Gajewski P., Interna Szczeklika, Podręcznik chorób wewnętrznych 2014, Medycyna Praktyczna  
**ChPL Spiriva Respimat** Charakterystyka produktu leczniczego Spiriva Respimat (data aktualizacji: 24.11.2014 r.)

#### Rekomendacje kliniczne

- ACCP 2013** Bollmeier G.S., New Therapies in Asthma, ACSAP 2013 • Pulmonary and Preventive Care;  
**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/);  
**WLDI 2013** Cough. In: Pulmonary (acute & chronic). Encinitas (CA): Work Loss Data Institute; 2013, Oct 29;  
**BSP 2012** GUIDELINES IN FOCUS - Asthma in childhood: drug therapy, Brazilian Society of Pediatrics, Brazilian Association of Allergy and Immunopathology, and Brazilian Society of Pneumology and Tisiology, Brazilian Society of Family and Community Medicine, Rev Assoc Med Bras 2011; 57(4):362-369;  
**BTS/SIGN 2012** British Guideline on the Management of Asthma A national clinical guideline, British Thoracic Society /Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Revised January 2012;  
**ICSI 2012** Sveum R, Bergstrom J, Brottman G, Hanson M, Heiman M, Johns K, Malkiewicz J, Manney S, Moyer L, Myers C, Myers N, O'Brien M, Rethwill M, Schaefer K, Uden D. Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Management of Asthma. Updated July 2012;  
**VoA/DoD 2009** Management of Asthma Working Group. VA/DoD clinical practice guideline for management of asthma in children and adults. Washington (DC): Department of Veteran Affairs, Department of Defense; 2009;  
**SEAIC 2012** P Barranco, C Pérez-Francis, S Quirce, E Gómez-Torrijos, R Cárdenas, S Sánchez-García, F Rodríguez-Fernández, P Campo, JM Olaguibel, J Delgado Severe Asthma Working Group of the SEAIC Asthma Committee, Consensus Document on the Diagnosis of Severe Uncontrolled Asthma, J Inves ig Allergol Clin Immunol 2012; Vol. 22(7): 460-475;  
**SINA 2012** Al-Moamary MS.,The Saudi initiative for asthma – 2012 update, Guidelines for the diagnosis and management of asthma in adults and children, Annals of Throacic Medicine 2012 7:4, 175-204;

#### Analiza kliniczna

- Abadoglu 2014** Abadoglu O, Berk S, Tiotropium may improve asthma symptoms and lung function in asthmatic patients with irreversible airway obstruction: the real-life data, Clin Respir J. 2014 Oct 22. doi: 10.1111/crj.12230. [Epub ahead of print].  
**Bateman 2011** Bateman ED, Kormmann O, Schmidt P, Pivovarova A, Engel M, Fabbri LM. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma. J Allergy Clin Immunol. 2011; 128:315-322  
**Befakadu 2014** Befakadu E, Onofrei C, Colice GL. Tiotropium in asthma: a systematic review. J Asthma Allergy. 1927; 7:11-21.  
**Fardon 2007** Fardon T, Haggart K, Lee DK, Lipworth BJ. A proof of concept study to evaluate stepping down the dose of fluticasone in combination with salmeterol and tiotropium in severe persistent asthma. Respir Med. 2007 Jun;101(6):1218-28. Epub 2006 Dec 18  
**Juniper 1999** Juniper et al. 1999 Development and validation of the Mini Asthma Quality of Life Questionnaire. Eur Respir J 14: 32-38.  
**Kerstjens 2011** Kerstjens HA, Disse B, Schroder-Babo W, Bantje TA, Gahlemann M, Sigmund R, Engel M, van N. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2011; 128:308-314.  
 Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, Sigmund R, Seibold W, Moroni ZP, Bateman ED. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. New England.journal of medicine 2012; 367:1198-1207.  
**Kerstjens 2012** Evaluation of Tiotropium 5 µg/Day Delivered Via the Respimat® Inhaler Over 48 Weeks in Patients With Severe Persistent Asthma on Top of Usual Care (Study I), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00772538?term=NCT00772538&rank=1> (dostęp 11.02.2015 r.).  
 Evaluation of Tiotropium 5 µg/Day Delivered Via the Respimat® Inhaler Over 48 Weeks in Patients With Severe Persistent Asthma on Top of Usual Care (Study II), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00776984?term=NCT00772538&rank=2> (dostęp 11.02.2015 r.).  
**NCT01122680** Efficacy and Safety of 3 Doses of Tiotropium Compared to Placebo in Adolescents (12 to 17 Yrs) With Moderate Asthma, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01122680?term=NCT01122680&rank=1> (dostęp 13.02.2015r)  
**NCT01152450** A Randomised, Double- Blind, Placebo Controlled, Cross-over Efficacy and Safety Comparison of Tiotropium 5 µg Once Daily and Tiotropium 2.5 µg Twice Daily for Four Weeks in Patients With Moderate Persistent Asthma, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01152450?term=NCT01152450&rank=1> (dostęp 13.02.2015r )  
**NCT01233284** Randomised, Double- Blind, Cross-over Efficacy and Safety Comparison of Three Different Doses of Tiotropium Administered Once Daily Versus Placebo in Patients With Moderate Persistent Asthma, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01233284?term=NCT01233284&rank=1> (dostęp 13.02.2015r )  
**Park 2009** Park HW, Yang MS, Park CS, Kim TB, Moon HB, Min KU, Kim YY, Cho SH. Additive role of tiotropium in severe asthmatics and Arg16Gly in ADRB2 as a potential marker to predict response. Allergy. 2009; 64:778-783  
**Peters 2010** Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, Pascual R, Ameredes BT et al.Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. N Engl J Med. 2010; 363:1715-1726  
**Peters 2013** Peters SP, Bleecker ER, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, et al. Predictors of response to tiotropium versus salmeterol in asthmatic adults. J Allergy Clin Immunol. 2013; 132:1068-1074e1  
**Pierzchała 1997** Pierzchała, W. i Farnik-Brodzińska, M. 1997 Jakość życia i jej ocena u chorych na astmę. Alergia Astma Immunologia 2(4): 203-206.  
*Tiotropium: accidents vasculaires cérébraux* Rev Prescrire 2008; 28 (295): 346.  
**Prescrire 2008** *Tiotropium: stroke* Prescrire Interna ional 2009; 18 (100): 68.  
*Atropiniques inhalés: effets indésirables cardiovasculaires parfois mortels* Rev Prescrire 2010; 30 (316): 116-117.  
**Prescrire 2010** *Inhaled antimuscarinic drugs: cardiovascular toxicity* Prescrire International 2010; 19 (107): 122-123.

we wskazaniu: leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z astmą

<b>Prescrire 2011</b>	<i>Prescrire en questions : les atropiniques inhalés : quels risques cardiovasculaires?</i> Rev Prescrire 2011; 31 (328) : 154-156.
	<i>Comportements violents envers autrui sous l'effet de médicaments</i> Rev Prescrire 2014; 34 (364): 110-113.
<b>Prescrire 2014</b>	<i>Medication-induced violence towards others</i> Prescrire International 2014; 23 (150): 153-155.
<b>Prescrire 2014a</b>	<i>Prescrire en questions: mortalité sous atropiniques inhalés : que penser de l'essai dit Tiospir?</i> Rev Prescrire 2014; 34 (372) : 795.
<b>Rashid 2014</b>	Rashid Q, Klein R. Tiotropium in the treatment of patients with asthma. South Med J. 2014; 107:330-337.
<b>StatisticalHelp</b>	StatisticalHelp, Summary Data Meta-analysis, <a href="http://www.statsdirect.com/help/Default.htm#meta_analysis/summary.htm#kanchor149">http://www.statsdirect.com/help/Default.htm#meta_analysis/summary.htm#kanchor149</a> (dostęp 03.03.2015 r.)
<b>Tian 2014</b>	Tian JW, Chen JW, Chen R, Chen X. Tiotropium versus placebo for inadequately controlled asthma: a meta-analysis. Respir Care. 2014; 59:654-666
<b>Analiza ekonomiczna, rekomendacje refundacyjne i analiza wpływu na budżet,</b>	
<b>Bodzenta-Lukaszyk 2009</b>	Bodzenta-Lukaszyk A. Severe persistent allergic asthma. Post Dermatol Alergol 2009; XXVI, 5: 329–330.
<b>Brożek 2012</b>	Brożek G, Nowak M. Profil dorosłych chorujących na astmę w Polsce — wyniki badania PulmoScreen. Pneumonol. Alergol. Pol. 2012; 80, 5: 402–411.
<b>Doboszyńska 2001</b>	Doboszyńska A, Astma i antybiotyki, Alergia 2/9 2001 ( <a href="http://www.alergia.org.pl/lek_arch1/archiwum/01_02/astma.html">http://www.alergia.org.pl/lek_arch1/archiwum/01_02/astma.html</a> - data dostępu: 23.02.2015 r.)
<b>GINA 2014</b>	Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2014. 2014 Global Initiative for Asthma (GINA 2014) <a href="http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2014_Jun11.pdf">http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2014_Jun11.pdf</a> (stan na: lipiec 2014).
<b>GUS</b>	GUS. Tablice trwania życia w 2013. <a href="http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2013-r-2,8.html">http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2013-r-2,8.html</a> (stan na: listopad 2014).
<b>Jassem 2009</b>	Jassem E. Ciężka postać astmy - rozpoznawanie i leczenie. Przew Lek 2009; 6: 16-19.
<b>Kerstjens 2012</b>	Kerstjens H.A.M, Engel M.M.M. Tiotropium in Asthma Poorly Controlled with Standard Combination Therapy. New England Journal of Medicine 2012, 367;13.
<b>Kokot 2004</b>	Kokot M. Badanie oceniające koszty zaostrzeń astmy oskrzelowej w Polsce. Alergia Astma Immunologia, 2004, 9 (2), 106-112.
<b>Lloyd 2007</b>	Lloyd A, Price D, Brown R. The impact of asthma exacerbations on health-related quality of life in moderate to severe asthma patients in the UK. Prim.Care Respir.J. 2007; 16:22-27.
<b>LMMG 2014</b>	Lancashire Medicines Management Group – NHS, New Medicine Assessment, Tiotropium 2.5 micrograms (Spiriva® Respimat). Asthma in adults. Midlands and Lancashire CSU Produced December 2014
<b>MZ 19.12.2014 r.</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.80)
<b>Willson 2014</b>	Willson J, Bateman ED, Pavord I, Lloyd A, Krivasi T, Esser D. Cost effectiveness of tiotropium in patients with asthma poorly controlled on inhaled glucocorticosteroids and long-acting β-agonists. Appl Health Econ Health Policy. 2014 Aug;12(4):447-59.

### 13. Załączniki

- Zal. 1. ██████████ „Analiza problemu decyzyjnego dla Spiriva Respimat jako dodatkowego leku rozszerzającego oskrzela w podtrzymującym leczeniu astmy, u dorosłych pacjentów leczonych obecnie wysokimi dawkami wGKS w skojarzeniu z LABA, u których wystąpiło ≥ jedno ciężkie zaostrzenie choroby”, Instytut Arcana, Kraków 2014;
- Zal. 2. ██████████ „Analiza efektywności klinicznej dla Spiriva Respimat, jako dodatkowego leku rozszerzającego oskrzela w podtrzymującym leczeniu astmy, u dorosłych pacjentów leczonych obecnie wysokimi dawkami wGKS w skojarzeniu z LABA, u których wystąpiło ≥ jedno ciężkie zaostrzenie choroby”, Instytut Arcana, Kraków 2014;
- Zal. 3. ██████████ „Produkt leczniczy Spiriva Respimat (tiotropium) stosowany jako dodatkowy lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z astmą – analiza ekonomiczna”, Instytut Arcana, Kraków 2014;
- Zal. 4. ██████████ „Produkt leczniczy Spiriva Respimat (tiotropium) stosowany jako dodatkowy lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z astmą, którzy są obecnie leczeni wziewnymi kortykosteroidami (≥800 µg budesonidu/dobę lub równoważna dawka innego wziewnego kortykosteroidu) w skojarzeniu z długo działającymi β2-agonistami i u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń choroby w ostatnim roku - analiza wpływu na budżet”, Instytut Arcana, Kraków 2014;
- Zal. 5. ██████████ „Analiza Racjonalizacyjna dla produktu leczniczego Spiriva Respimat (tiotropium) stosowanego w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z astmą”, Instytut Arcana, Kraków 2014;
- Zal. 6. Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla preparatu Spiriva Respimat (tiotropium) zgodnie z uwagami AOTMiT, Instytut Arcana

### 14. Aneksy

#### 14.1. Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych

Wziewne glikokortykosteroidy (wGKS):

*Beclometasonum:*

- Beclonasal Aqua – Orion Corporation, Orionintie 1, FIN-02200 Espoo, Finlandia;
- Cortare – Ivax Pharmaceuticals Ireland, Industrial Estate, Waterford, Irlandia;

we wskazaniu: leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z astmą

---

*Budesonidum:*

- Budelin Novolizer – MEDA Pharma GmbH & Co. KG, Benzstrasse 1, 61352 Bad Homburg, Niemcy;
- Budair, Ribuspir – Torrex Chiesi Polska Sp. z o.o., ul. Biała 3, 00-895 Warszawa, Polska;
- Miflonide – Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, D-90429 Nürnberg, Niemcy;
- Nebbud – Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., ul. Emilii Plater 53, 00-113 Warszawa, Polska;
- Neplit Easyhaler – Menarini International Operations Luxembourg S.A., 1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg, Luksemburg;
- Pulmicort, Pulmicort Turbuhaler – AstraZeneca AB, S-151, 85 Sodertalje, Szwecja;
- Tafen Nasal – Syndikat lek Farmaceutvska družba d.d., Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana, Słowenia;

*Ciclesonidum:*

- Alvesco 160, Alvesco 80 – Nycomed Pharma Sp. z o.o., Al. Jerozolimskie 146 A, 02-305 Warszawa, Polska;

*Fluticasonum:*

- Cutivate, Flixonase, Flixonase Nasule, Flixotide, Flixotide Dysk – GlaxoSmithKline Export Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Wielka Brytania;
- Fanipos – Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., ul. Emilii Plater 53, 00-113 Warszawa, Polska;
- Flutixon – Adamed Sp. z o.o., Pieńków 149, 05-152 Czosnów, Polska;
- Lescol, Lescol XL – Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, D-90429 Nürnberg, Niemcy;
- Fevarin – Abbott Healthcare Products B.V., C.J. van Houtenlaan 36, 1381 CP Weesp, Holandia;

*Mometasonum:*

- Asmanex Twisthaler – Schering-Plough Europe, Rue de Stalle 73, B-1180 Bruxelles, Belgia;

Długo działające  $\beta$ 2-mimetyki (LAMA):

*Formoterolum:*

- Atimos – Torrex Chiesi Polska Sp. z o.o., ul. Biała 3, 00-895 Warszawa, Polska;
- Foradil – Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, D-90429 Nürnberg, Niemcy;
- Foramed – Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o., ul. Ostrzykowitzna 14A, 05-170 Zakroczym, Polska
- Forastmin – ICN Polfa Rzeszów S.A., ul. Przemysłowa 2, 35-959 Rzeszów, Polska;
- Formoterol Easyhaler – Orion Corporation, Orionintie 1, FIN-02200 Espoo, Finlandia;
- Oxis Turbuhaler – AstraZeneca AB, S-151, 85 Sodertalje, Szwecja;
- Oxodil PPH – Zakłady Farmaceutyczne Polpharma SA, ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański, Polska
- Zafiron – Adamed Sp. z o.o., Pieńków 149, 05-152 Czosnów, Polska;

*Salbutamolom:*

- Buventol Easyhaler – Menarini International Operations Luxembourg S.A., 1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg, Luksemburg;
- Sabumalin, Pulveril – Sandoz GmbH, Biochemiestraße 10, 6250 Kundl, Austria;
- Salbutamol Hasco – Przedsiębiorstwo Produkcji Farmaceutycznej HASCO-LEK S.A., ul. Żmigrodzka 242 E, 51-131 Wrocław, Polska;
- Steri-Neb Salamol – Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., ul. Emilii Plater 53, 00-113 Warszawa, Polska;
- Ventolin, Serevent – GlaxoSmithKline Export Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Wielka Brytania;
- Pulmoterol – Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o., ul. Ostrzykowitzna 14A, 05-170 Zakroczym, Polska;

Preparaty skojarzone (wGKS+LAMA):

- *Budesonidum + Formoterolum* (Symbicort Turbuhaler) – AstraZeneca AB, S-151, 85 Sodertalje, Szwecja;
- *Beclometasonum + Formoterolum* (Fostex) - Torrex Chiesi Polska Sp. z o.o., ul. Biała 3, 00-895 Warszawa, Polska.

## 14.2. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w terapii astmy

Tabela 45. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu (na podstawie załącznika do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2014 r.)

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka	Opakowanie	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CD	WLF	Wskazania*	PO	WDŚ
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>										
Beclometason	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	Asthma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,67
	Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. (200 daw.)	5909990061440		29,05	37,29	31,79		ryczałt	8,7
	Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. (2 poj.po 200 daw.)	5909990908615		60,48	73,72	63,57		ryczałt	15,48
	Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 250 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. (2 poj.po 200 daw.)	5909990908714		75,06	94,46	94,46		ryczałt	13,33
Beclometason + Formoterol	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	186,25	176,04	Asthma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	15,01
Budesonid	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	Asthma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	18,1
	Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 µg	1 poj a 200 daw.	5909991033248		56,7	69,76	63,57		ryczałt	11,52
	Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg	1 poj.a 200 daw. (z ustnikiem)	5909990335169		54	66,92	63,57		ryczałt	8,68
	Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg	1 poj a 200 daw. (+kom.inh.)	5909990335176		55,08	68,05	63,57		ryczałt	9,81
	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardech, 200 µg	60 kaps. (+ inh.)	5909990926213		19	24,88	19,07		ryczałt	9,01
	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardech, 400 µg	60 kaps. (+ inh.)	5909990926312		32,72	42	38,14		ryczałt	7,06
	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 amp. po 2 ml	5909990826773	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w średnich dawkach	46,12	57,77	57,77		ryczałt	3,2
	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 amp. po 2 ml	5909991005733	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	70,2	85,58	85,58		ryczałt	3,2
	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/2 ml	20 amp.a 2 ml	5909991107925	200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w niskich dawkach	52,92	65,63	65,63		ryczałt	3,2
Budesonid	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	Asthma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	22,43
	Neplit Easyhaler 200, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg	1 poj a 200 daw. (zest. startowy)	5909990337323		63,72	77,13	63,57		ryczałt	18,89
	Neplit Easyhaler 400, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 µg	1 poj a 100 daw. (zest. startowy)	5909990337286		51,84	64,65	63,57		ryczałt	6,41
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml	20 poj.a 2 ml	5909990445615	200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w niskich dawkach	72,34	86,02	65,63		ryczałt	23,59
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 poj.a 2 ml	5909990445714	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do	64,8	77,38	57,77		ryczałt	22,81

we wskazaniu: leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z astmą

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka	Opakowanie	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CD	WLF	Wskazania*	PO	WDŚ
				nebulizacji w średnich dawkach						
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 poj.a 2 ml	5909990445813	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	93,94	110,51	85,58		ryczałt	28,13
	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		ryczałt	15,6
	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj a 100 daw.	5909990677412		31,86	40,24	31,79		ryczałt	11,65
	Ribuspir, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg	1 poj. (z ustnik )	5909990335183		54	66,92	63,57		ryczałt	8,68
	Ribuspir, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg	1 poj. (z komorą inhal.)	5909990335190		55,08	68,05	63,57		ryczałt	9,81
Budesonid + Formoterol	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	75,53	58,58	Asthma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	20,15
	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 60 daw.	5909990882113, 5909990873029	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	72,32	85,53	58,58		ryczałt	30,05
Budesonid + Formoterol	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	127,57	Asthma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	21,52
Ciclesonid	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	Asthma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	12,8
	Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg	1 poj.a 60 daw.	5909990218530		65,34	79,97	76,29		ryczałt	10,08
	Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 µg	1 poj a 120 daw.	5909990212057		98,28	114,55	76,29		ryczałt	44,66
	Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 µg	1 poj.a 60 daw.	5909990218523		49,14	59,25	38,14		ryczałt	24,31
Fenoterol	Berotec N 100, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę	200 daw. (10 ml)	5909990376414	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	20,39	25,69	18,71	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	10,54
Fenoterol + Ipratropii bromid	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	Asthma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	14,95
	Berodual N, aerozol inhalacyjny, roztwór, 50+21 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 200 dawek	5909990917815		24,84	30,81	20,9		30%	16,18
Fluticasoni propionas + Salmeterol	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	63,72	78,1	78,1	Asthma; przewlekła obturacyjna choroba płuc; eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,2
	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	97,8	97,8		ryczałt	3,2
	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	108	127,57	127,57		ryczałt	3,2
	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	63,72	78,1	78,1	Asthma; przewlekła obturacyjna choroba płuc; eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,2
	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	81	97,8	97,8		ryczałt	3,2



we wskazaniu: leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z astmą

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka	Opakowanie	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CD	WLF	Wskazania*	PO	WDŚ
				kortykosteroidami w średnich dawkach						
	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	108	127,57	127,57		ryczałt	3,2
	Seretide 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	119,48	97,8		ryczałt	24,88
	Seretide 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	177,08	127,57		ryczałt	52,71
	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	93,09	78,1		ryczałt	18,19
	Seretide Dysk 100, proszek do inhalacji, 100+50 µg	1 szt. (60 daw.)	5909990832422		85,6	101,07	78,1		ryczałt	26,17
	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	127,01	97,8		ryczałt	32,41
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	166,97	127,57	ryczałt	42,6		
Fluticason	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
	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg	60 daw. (1 poj.)	5909990851416		32,4	38,38	15,89		ryczałt	25,69
	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg	120 daw. (1 poj.)	5909990851423		64,8	74,83	31,79		ryczałt	46,24
	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg	60 daw. (1 poj.)	5909990851515		59,4	69,16	31,79		ryczałt	40,57
	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg	120 daw. (1 poj.)	5909990851522		112,78	128,64	63,57		ryczałt	70,4
	Flixo ide, 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		ryczałt	12,2
	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	88,98	85,58		ryczałt	6,6
	Flixo ide 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		ryczałt	19,47
	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 100 µg	1 poj.a 60 daw.	5909990484621		32,4	37,81	12,71		ryczałt	28,3
	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 250 µg	1 poj.a 60 daw.	5909990484720		64,48	74,5	31,79		ryczałt	45,91
	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 500 µg	1 poj.a 60 daw.	5909990484829		108	123,62	63,57		ryczałt	65,38
	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps., 125 µg	60 kaps. (60 daw.)	5909990785858		33,26	41,71	31,79		ryczałt	13,12
	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps., 250 µg	60 kaps. (60 daw.)	5909990785889		61,41	74,7	63,57		ryczałt	16,46
	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 125 µg	120 kaps.	5909990938001		61,13	74,42	63,57		ryczałt	16,18
Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 250 µg	120 kaps.	5909990938025	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	122,26	142,59	127,14	ryczałt	26,12		

we wskazaniu: leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z astmą

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka	Opakowanie	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CD	WLF	Wskazania*	PO	WDŚ
Formoterol	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	Asthma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	12,07
	Foradil, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	60 kaps.	5909990792924		57,67	70,09	57,24		ryczałt	16,05
	Foramed, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	60 kaps. (+ inh.)	5909991109523		47,52	59,45	57,24		ryczałt	5,41
	Forastmin, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	60 kaps. (+ inh.)	5909990614400		48,06	60,01	57,24		ryczałt	5,97
	Formoterol Easyhaler, proszek do inhalacji, 12 mcg	1 poj. (120 daw.) (+ op.ochr.)	5909990337446		97,09	115,49	114,48		ryczałt	7,41
	Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 4,5 µg/dawkę	1 szt. (60 daw.)	5909990445219		32,83	40,75	28,62		ryczałt	15,33
	Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 9 µg/dawkę	1 szt. (60 daw.)	5909990445318		41,9	53,55	53,55		ryczałt	3,2
	Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	60 kaps. (+ inh.)	5909990849000		48,57	60,55	57,24		ryczałt	6,51
	Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	120 szt.	5909990996681		97,14	115,55	114,48		ryczałt	7,47
	Zafiron, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	120 kaps.	5909990937981		96,12	114,48	114,48		ryczałt	6,4
	Zafiron, proszek do inhalacji w kaps., 12 µg	60 kaps.	5909990975914		48,58	60,56	57,24		ryczałt	6,52
Ipratropii bromid	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	Asthma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,56
	Atrovent, płyn do inhalacji z nebulizatora, 250 µg/ml	20 ml	5909990322114		11,61	15,11	10,45		ryczałt	7,86
	Atrovent N, aerozol wziewny, roztwór, 20 µg	10 ml (200 daw.)	5909990999019		20,55	26,31	20,9		ryczałt	8,97
	Steri-Neb Ipratropium, roztwór do nebulizacji, 250 µg/ml	20 amp.a 1 ml	5909990977710		11,34	14,83	10,45		ryczałt	7,58
	Steri-Neb Ipratropium, roztwór do nebulizacji, 250 µg/ml	20 amp.a 2 ml	5909990977727		22,68	28,54	20,9		ryczałt	11,2
Mometason	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	Asthma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	32,07
Montelukast	ApoMontessan, tabl. powl., 10 mg	28 tabl.	5909990933648	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	17,6	24,18	24,18	Asthma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	7,25
	Astmodil, tabl. powl., 10 mg	28 tabl.	5909990881734		20,52	27,25	27,25		30%	8,18
	Astmodil, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.	5909990881758		11,88	15,53	11,43		30%	7,53
	Astmodil, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.	5909990881772		14,04	18,37	14,29		30%	8,37
	Milukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990668120		15,12	19,51	14,29		30%	9,51
	Milukante, tabl. powl., 10 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990668137		22,68	29,51	28,58		30%	9,5
	Milukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt.	5909990668144		13,99	17,75	11,43		30%	9,75
	Monkasta, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990662647		14,58	18,94	14,29		30%	8,94
	Monkasta, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990662685		13,99	17,75	11,43		30%	9,75

we wskazaniu: leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z astmą

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka	Opakowanie	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CD	WLF	Wskazania*	PO	WDŚ
	Monkasta, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990671243		21,6	28,38	28,38		30%	8,51
	Montelukast Aurobindo, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	5909991088255		17,6	24,18	24,18		30%	7,25
	Montelukast Bluefish, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.	5909990871650		8,21	11,68	11,43		30%	3,68
	Montelukast Bluefish, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.	5909990871766		10,15	14,29	14,29		30%	4,29
	Montelukast Bluefish, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	5909990871858		18,36	24,98	24,98		30%	7,49
	Montelukast Sandoz, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	5909990780266		25,92	32,92	28,58		30%	12,91
	Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.	5909990803743		14,47	18,24	11,43		30%	10,24
	Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.	5909990803767		16,2	20,64	14,29		30%	10,64
	Promonta, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (blist.)	5909990671052		16,2	20,07	11,43		30%	12,07
	Promonta, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (blist.)	5909990671076		16,42	20,87	14,29		30%	10,87
	Promonta, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (blist.)	5909990671090		21,55	28,33	28,33		30%	8,5
	Romilast, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.	5909991007263		7,13	10,56	10,56		30%	3,17
	Romilast, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.	5909991007270		8,91	12,99	12,99		30%	3,9
	Romilast, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	5909991007300		17,82	24,41	24,41		30%	7,32
	Symlukast 10, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990697939		18,36	24,98	24,98		30%	7,49
	Symlukast 4, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990697762		8,1	11,57	11,43		30%	3,57
Symlukast 5, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990697892	10,15	14,29	14,29	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
Salbutamol	Aspulmo, aerozol wziewny, zawiesina, 100 µg	1 poj.a 200 dawek	5909990848065	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	8,75	12,78	12,78	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,2
	Buventol Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg	1 poj a 200 daw. (+poj.ochron.)	5909991106928		22,24	26,94	14,03		ryczałt	16,11
	Buventol Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg	1 poj a 200 daw. (+poj.ochron.)	5909991107826		37,3	44,8	28,06		ryczałt	22,07
	Sabumalin, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 100 µg	1 poj. (200 dawek)	5909990764150		8,82	12,85	12,85		ryczałt	3,2
	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		ryczałt	3,2
	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		ryczałt	23,52
	Steri-Neb Salamol, roztwór do nebulizacji, 2 mg/ml	20 poj.po 2,5 ml	5909990727513		32,4	35,69	5,61		ryczałt	33,28

we wskazaniu: leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z astmą

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka	Opakowanie	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CD	WLF	Wskazania*	PO	WDS
	Ventolin, aerozol wziewny, zawiesina, 100 µg/dawkę	1 poj.a 200 daw.	5909990442010		9,94	14,03	14,03		ryczałt	3,2
	Ventolin, Płyn do inhalacji z nebulizatora, 1 mg/ml	20 amp.a 2,5 ml	5909990454013		14,04	15,58	2,81		ryczałt	15,58
	Ventolin, Płyn do inhalacji z nebulizatora, 2 mg/ml	20 amp.a 2,5 ml	5909990454112		17,25	19,78	5,61		ryczałt	17,37
	Ventolin Dysk, proszek do inhalacji, 200 µg	1 poj.a 60 daw.	5909990911912		16,3	19,5	8,42		ryczałt	14,28
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	Asthma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,99
	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps., 0,05 mg	90 kaps. (+ inh.)	5909991109431		73,55	89,3	85,86		ryczałt	8,24
	Pulveril, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 25 µg/dawkę	120 dawek	5909990867653		52,02	64,17	57,24		ryczałt	10,13
	Serevent, aerozol wziewny, zawiesina, 25 µg	1 szt. (120 daw.)	5909990623099		69,36	82,39	57,24		ryczałt	28,35
	Serevent Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg	1 szt. (60 daw.)	5909990437825		71,32	84,44	57,24		ryczałt	30,4
Theophyllin	Euphyllin CR retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 250 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990665419	203.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postaci o przedłużonym uwalnianiu	5,4	7,44	6	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,64
	Euphyllin Long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 200 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990450114		6,48	8,22	4,8		ryczałt	6,62
	Euphyllin Long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 300 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990450213		8,64	11,16	7,2		ryczałt	7,16
	Theospirex retard, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 tabl.	5909990261215		8,42	12	12		ryczałt	4
	Theospirex retard, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990803910		6,31	8,4	6		ryczałt	5,6
	Theovent 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990149926		8,51	12,09	12		ryczałt	4,09
Tiotropii bromidum	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist.)	5909990985111	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	119,84	140,62	140,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	42,19
	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist. + Handihaler)	5909990985128		125,19	146,24	140,62		30%	47,81

UCZ – urzędowa cena zbytu, CD – cena detaliczna, WLF – wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

\* zakres wskazań objętych refundacją