



Instytut Arcana  
ul. Płk S. Dąbka 8  
30-732 Kraków  
tel./fax. +48 12 263 60 38



Analiza problemu decyzyjnego  
dla olodaterolu w postaci roztworu do  
inhalacji (Striverdi Respimat<sup>®</sup>), jako leku  
rozszerzającego oskrzela w leczeniu  
podtrzymującym pacjentów z przewlekłą  
obturacyjną chorobą płuc (POChP)





© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Instytut Arcana Sp. z o.o.  
30-732 Kraków, ul. Płk S. Dąbka 8  
<http://www.inar.pl/>

Raport wykonano na zlecenie firmy *Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.*

## SPIS TREŚCI

<b>1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY</b> .....	6
<b>2. INDEKS SKRÓTÓW</b> .....	7
<b>3. CEL I METODYKA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO</b> .....	10
<b>4. POPULACJA</b> .....	11
<b>4.1. Wnioskowane wskazanie</b> .....	11
<b>4.2. Problem zdrowotny</b> .....	11
<b>4.2.1. Zdefiniowanie problemu zdrowotnego – POChP</b> .....	11
<b>4.2.2. Etiologia i patogenezę oraz czynniki ryzyka wystąpienia POChP</b> .....	12
<b>4.2.3. Rozpoznanie POChP</b> .....	13
<b>4.2.4. Obraz kliniczny (objawy podmiotowe i przedmiotowe) POChP</b> .....	14
<b>4.2.5. Zaostrzenia POChP</b> .....	15
<b>4.2.6. Ocena stopnia zaawansowania POChP</b> .....	17
<b>4.2.7. Epidemiologia POChP</b> .....	18
<b>4.2.8. Rokowanie, naturalny przebieg choroby i następstwa POChP</b> .....	20
<b>4.2.9. Leczenie POChP</b> .....	21
<b>4.3. Istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna na podstawie wytycznych praktyki klinicznej</b> .....	23
<b>4.3.1. Polskie wytyczne praktyki klinicznej</b> .....	23
<b>4.3.2. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej</b> .....	26
<b>5. INTERWENCJA WNIOSKOWANA</b> .....	30
<b>5.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji</b> .....	30
<b>5.2. Wskazania do stosowania</b> .....	31
<b>5.3. Mechanizm działania</b> .....	31
<b>5.4. Dawkowanie i sposób podania we wnioskowanym wskazaniu</b> .....	32
<b>5.5. Przeciwwskazania, przedawkowania</b> .....	32
<b>5.6. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu</b> .....	33
<b>5.7. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu</b> .....	34
<b>6. INTERWENCJE OPCJONALNE (KOMPARATORY)</b> .....	35

<b>6.1. Wybór interwencji opcjonalnych (komparatorów)</b> .....	35
<b>6.1.1. Wstęp do wyboru interwencji opcjonalnych (komparatorów)</b> .....	35
<b>6.1.2. Leczenie zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej</b> .....	36
<b>6.1.3. Leki zarejestrowane i refundowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b> .....	40
<b>6.1.4. Leczenie najczęściej stosowane w polskiej praktyce klinicznej</b> .....	41
<b>6.1.5. Najtańsze leczenie we wnioskowanym wskazaniu w Polsce</b> .....	41
<b>6.1.6. Najskuteczniejsze leczenie we wnioskowanym wskazaniu</b> .....	42
<b>6.1.7. Wybór komparatora</b> .....	43
<b>6.2. Podsumowanie wyboru interwencji opcjonalnych (komparatorów)</b> .....	46
<b>6.3. Charakterystyka interwencji opcjonalnych (komparatorów)</b> ...	47
<b>7. WYNIKI ZDROWOTNE</b> .....	52
<b>8. TYPY BADAŃ</b> .....	55
<b>9. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMAT PICO(S)</b> .....	56
<b>10. PIŚMIENNICTWO</b> .....	57
<b>11. SPIS TABEL</b> .....	60
<b>12. ZAŁĄCZNIKI</b> .....	62
<b>12.1. Wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej – przeszukiwane źródła</b> .....	62
<b>12.2. Wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych – przeszukiwane źródła</b> .....	63
<b>12.3. Wyszukiwanie decyzji refundacyjnych – przeszukiwane źródła</b> .....	63
<b>12.4. Aktualny stan finansowania substancji stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b> .....	65

## 1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Data zakończenia analizy: lipiec 2015 r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana

ul. Płk S. Dąbka 8/510

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

## 2. INDEKS SKRÓTÓW

<b>6-MWD</b>	Test 6-minutowego chodu (ang. <i>6-Minute Walk Test</i> )
<b>µg</b>	Mikrogram
<b>ACCP</b>	<i>American College of Chest Physicians</i>
<b>ACP</b>	<i>American College of Physicians</i>
<b>AEs</b>	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )
<b>AHRQ</b>	<i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>
<b>AIF</b>	<i>Agenzia Italiana del Farmac</i>
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APD</b>	Analiza problemu decyzyjnego
<b>ATS</b>	<i>American Thoracic Society</i>
<b>AWMSG</b>	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
<b>BDI</b>	<i>Baseline Dyspnea Index</i>
<b>BMI</b>	Wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i> )
<b>B.d.</b>	Brak danych
<b>BIL</b>	Biuletynu Informacji o Lekach
<b>BODE</b>	<i>BMI, Obstruction, Dyspnea, Exercise Capacity</i> (akronim wskaźnika)
<b>BOLD</b>	<i>Burden of Obstructive Lung Disease</i> (akronim badania)
<b>CADTH</b>	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
<b>CAT</b>	<i>COPD Assessment Test</i>
<b>CBIP</b>	<i>Centre Belge d'Information Pharma-cothérapeutique</i>
<b>CEDAC</b>	<i>Canadian Expert Drug Advisor Committee</i>
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>COPD</b>	<i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>
<b>CR-10</b>	<i>Borg Category-Ratio Perceived Exertion Scale</i>
<b>CRQ</b>	<i>Chronic Respiratory Questionnaire</i>
<b>CSR</b>	<i>Clinical Study Report</i>
<b>CRD</b>	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
<b>CVZ</b>	<i>College voor zorgverzekeringen</i>
<b>CzPPS</b>	<i>Czech Pneumological and Phthsiological Society</i>
<b>DCP</b>	Procedura zdecentralizowana
<b>DMA</b>	<i>Danish Medicines Agency</i>
<b>DLCO</b>	Zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenku węgla (ang. <i>Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide</i> )
<b>DPI</b>	Inhalator proszkowy
<b>EADL</b>	<i>Extended Activity of Daily Living</i>
<b>EBM</b>	Medycyna oparta na dowodach naukowych ( ang. <i>evidence based medicine</i> )
<b>EMA</b>	<i>European Medicines Agency</i>
<b>ERS</b>	<i>European Respiratory Society</i>

<b>FDA</b>	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków ( <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
<b>FEV</b>	Wymuszony przepływ wydechowy (ang. <i>Forced Expiratory Flow</i> )
<b>FEV<sub>1</sub></b>	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. <i>Forced Expiratory Volume in 1 second</i> )
<b>FRC</b>	Czynnościowa pojemność zalegająca (ang. <i>Functional Residual Capacity</i> )
<b>FVC</b>	Natężona pojemność życiowa (ang. <i>Forced Vital Capacity</i> )
<b>FOR</b>	Formoterol
<b>GKS</b>	Glikokortykosteroidy
<b>GLY</b>	Glikopironium
<b>GOLD</b>	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
<b>HAS</b>	<i>Haute Autorité de Santé</i>
<b>HC</b>	<i>Health Canada</i>
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>IA</b>	Instytut Arcana
<b>IC</b>	Pojemność wdychowa (ang. <i>Inspiratory Capacity</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>ICSI</b>	<i>Institute for Clinical Systems Improvement</i>
<b>IQWIG</b>	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
<b>LABA</b>	Długodziałający agonista receptora $\beta_2$ -adrenergicznego (ang. <i>Long-acting <math>\beta_2</math> Agonist</i> )
<b>LAMA</b>	Długodziałający antagonist receptorów muskarynowych (ang. <i>Long-acting Muscarinic Antagonist</i> )
<b>LTRA</b>	Antagoniści receptora leukotrienowego (ang. <i>Leukotriene receptor antagonists</i> )
<b>mcg</b>	Mikrogram
<b>MDI</b>	Inhalator ciśnieniowy
<b>mg</b>	Miligram
<b>mMRC</b>	Zmodyfikowana skala duszności wg <i>British Medical Research Council</i>
<b>MPD</b>	<i>Medical Product Database</i>
<b>MSPS</b>	<i>Ministerio de Sanidad y Política Social</i>
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>Nd</b>	Nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>ODD</b>	<i>Open Drug Database</i>
<b>OLOres</b>	Olodaterol Respimat®
<b>PBAC</b>	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
<b>PBS</b>	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
<b>PHARMAC</b>	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>
<b>PICOS</b>	Populacja (ang. <i>Population</i> ), interwencja (ang. <i>Intervention</i> ), komparator (ang. <i>Comparator</i> ), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outomes</i> ), typ badania (ang. <i>Study</i> )
<b>POChP</b>	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
<b>PSUR</b>	Okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> )



<b>PTAC</b>	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
<b>PTChP</b>	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
<b>RCT</b>	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RV</b>	Objętość zalegająca (ang. <i>Residual Volume</i> )
<b>SABA</b>	Krótkodziałający agonista receptora $\beta_2$ -adrenergicznego (ang. <i>Short-acting <math>\beta_2</math> Agonist</i> )
<b>SAMA</b>	Krótkodziałający antagonist receptorów muskarynowych (ang. <i>Short-acting Muscarinic Antagonist</i> )
<b>SBU</b>	<i>Statens beredning för medicinsk utvärdering</i>
<b>SIGN</b>	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
<b>SGRQ</b>	<i>The St. George's Respiratory Questionnaire</i>
<b>SF-36</b>	<i>Short Form 36</i>
<b>SMC</b>	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
<b>SVC</b>	Pojemność życiowa określana podczas powolnych manewrów oddechowych (ang. <i>Slow Vital Capacity</i> )
<b>TDI</b>	<i>Transition Dyspnoea Index</i>
<b>U-LABA</b>	Ultra długodziałający agonista receptora $\beta_2$ -adrenergicznego (ang. <i>Ultra-long-acting <math>\beta_2</math> Agonist</i> )
<b>U-LAMA</b>	Ultra długodziałający antagonist receptorów muskarynowych (ang. <i>Ultra-long-acting Muscarinic Antagonist</i> )
<b>wGKS</b>	Wziewne glikokortykosteroidy

### 3. CEL I METODYKA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Celem analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analizy efektywności klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Striverdi Respimat<sup>®</sup> (substancja czynna: olodaterol, OLOres; roztwór do inhalacji) stosowanego jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (tj. we wskazaniu rejestracyjnym dla produktu leczniczego Striverdi Respimat<sup>®</sup> [4]).

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1], w schemacie PICO(S), tj. określając populację docelową (P, ang. *population*), interwencję wnioskowaną (I, ang. *intervention*), interwencje opcjonalne – komparatory (C, ang. *comparator*) i wyniki zdrowotne, które będą przedmiotem oceny w ramach analizy efektywności klinicznej (O, ang. *outcomes*) oraz rodzaj uwzględnionych badań klinicznych (S, ang. *study*), które będą stanowić kryteria selekcji w analizie efektywności klinicznej – przeglądzie systematycznym.

Określając poszczególne elementy PICO(S) przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [2], [3] – tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono m.in.: przegląd najważniejszych (aktualnych) polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia podtrzymującego pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych w leczeniu analizowanego stanu zdrowotnego.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Boehringer Ingelheim Sp. z o. o.*

## 4. POPULACJA

### 4.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Striverdi Respimat<sup>®</sup> (substancja czynna: olodaterol, OLOres; roztwór do inhalacji), dla którego zostały opracowane analizy HTA, lek ten miałby być finansowany we wskazaniu podtrzymującego leczenia rozszerzającego oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Wobec tego populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku) analiz farmakoeconomicznych, stanowią dorośli<sup>1</sup> pacjenci (w wieku co najmniej 18 lat) z POChP.

Wnioskowane wskazanie jest zatem zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym przedmiotowego produktu leczniczego Striverdi Respimat<sup>®</sup> [4].

### 4.2. Problem zdrowotny

#### 4.2.1. Zdefiniowanie problemu zdrowotnego – POChP

**Przewlekła obturacyjna choroba płuc, POChP** (łac. *morbus obturativus pulmonum chronicus*; ang. *chronic obstructive pulmonary disease*) charakteryzuje się trwałym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, które zwykle postępuje i wiąże się z nasiloną przewlekłą odpowiedzią zapalną dróg oddechowych na szkodliwe pyły lub gazy [5].

Według definicji przedstawionej w Zaleceniach Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP) z 2014 roku, jest powszechnie występującą, przewlekłą chorobą cechującą się utrwalonym ograniczeniem przepływu powietrza przez dolne drogi oddechowe, które zwykle postępuje oraz jest związane z nadmierną reakcją zapalną w oskrzelach i płucach w odpowiedzi na szkodliwe działanie gazów oraz pyłów (w Polsce najczęściej dymu tytoniowego). W definicji zaznaczono, że POChP jest chorobą poddającą się profilaktyce i leczeniu. Zaostrzenia oraz występowanie chorób współistniejących wpływają na przebieg POChP u poszczególnych chorych [7].

POChP jest chorobą powszechną, która w poradniach podstawowej opieki zdrowotnej często pozostaje nierozpoznana [8].

W Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) POChP oznaczona jest symbolem J44.8 *Inna określona przewlekła obturacyjna choroba płuc* [6], [7].

<sup>1</sup> Zgodnie z zapisem w ChPL Striverid Respimat<sup>®</sup> stosowanie produktu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie jest właściwe [4].

#### 4.2.2. Etiologia i patogenezę oraz czynniki ryzyka wystąpienia POChP

Przewlekła obturacyjna choroba płuc rozwija się w wyniku interakcji czynników środowiskowych i osobniczych [5]. Niemniej nie wszystkie osoby o podobnym narażeniu na szkodliwe czynniki środowiskowe i/lub dym tytoniowy zachorują na POChP w ciągu życia. Zależy to od czynników genetycznych, jak również prawdopodobnie od długości życia [7].

W tabeli poniżej zestawiono i omówiono czynniki ryzyka wystąpienia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

**Tabela 1.**  
**Czynniki ryzyka wystąpienia POChP (opracowano na podstawie [5], [7])**

Czynnik ryzyka	Opis
<b>Palenie tytoniu (aktywne i bierne)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Najważniejszy czynnik ryzyka zachorowania na POChP. Odpowiedzialne za około 80-90% przypadków zachorowań.</li> <li>Zachorowalność i umieralność związana z POChP wśród palaczy fajki i cygar są mniejsze niż u palących papierosy, ale większe niż u osób niepalących.</li> <li>Bierne wdychanie dymu tytoniowego zwiększa ryzyko zachorowania.</li> <li>POChP rozwija się tylko u około 15% palaczy tytoniu, co świadczy o udziale czynników genetycznych.</li> </ul>
<b>Zanieczyszczenie powietrza atmosferycznego* i narażenie zawodowe</b>	<p>Środowiskowe czynniki ryzyka, mające mniejsze znaczenie w wystąpieniu POChP to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>intensywne narażenie zawodowe na pyły i substancje chemiczne (opary, substancje drażniące);</li> <li>ekspozycja na zanieczyszczenia powietrza wewnątrz słabo wentylowanych pomieszczeń w wyniku np. spalania drewna, odchodów zwierzęcych czy węgla.</li> </ul>
<b>Czynniki genetyczne</b>	Rzadkim czynnikiem ryzyka (<1% przypadków POChP) jest genetycznie uwarunkowany niedobór $\alpha 1$ -antytrypsyny, naturalnego inhibitora enzymów proteolitycznych.
<b>Inne czynniki osobnicze</b>	Nieswoista nadreaktywność oskrzeli/astma, mała masa urodzeniowa, infekcje układu oddechowego we wczesnym dzieciństwie, nawracające infekcje oskrzelowo-płucne.

\*Rola zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego w patogenezie POChP nie jest jasna, jednak należy przypuszczać, że w porównaniu z paleniem tytoniu ma niewielkie znaczenie [5].

Wymienione powyżej czynniki ryzyka wystąpienia POChP przyczyniają się do:

- przewlekłego zapalenia dróg oddechowych, mięszu płuc i naczyń płucnych, z udziałem głównie makrofagów i limfocytów T (CD8+), a także neutrofilów (w ciężkiej postaci choroby) i eozynofików (u niektórych chorych, zwłaszcza w okresie zaostrzenia choroby);
- proteolizy – w efekcie zachwiania równowagi między aktywnością proteinaz i antyproteinaz w mięszu płucnym (zwłaszcza w przypadku niedoboru  $\alpha 1$ -antytrypsyny, gdy przeważa rozkład przez elastazy włókien elastyny i innych składników macierzy międzykomórkowej);
- stresu oksydacyjnego [5], [7].

Zmiany patofizjologiczne występują zwykle w następującej sekwencji:

- nadprodukcja śluzu oraz upośledzenie oczyszczania rzęskowego;
- ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe;
- rozdęcie płuc;
- zaburzenia wymiany gazowej;
- rozwój nadciśnienia płucnego oraz serca płucnego [5].

### 4.2.3. Rozpoznanie POChP

#### **Postępowanie diagnostyczne**

Przewlekłą obturacyjną chorobę płuc należy podejrzewać u osób powyżej 40 roku życia, które palą papierosy lub były narażone na inne czynniki ryzyka oraz u których występują następujące objawy:

- zadyszka;
- duszność;
- kaszel (często z wykrztuszaniem plwocin) [5], [8].

Rozpoznanie POChP ustala się na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego, badań czynnościowych (spirometria, pletyzmografia, badanie zdolności dyfuzji gazów w płucach czy zmniejszenie tolerancji wysiłku na podstawie testu 6-minutowego marszu), badań obrazowych (RTG klatki piersiowej, TKWR – tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości), badań laboratoryjnych (morfologia krwi obwodowej, pulsoksymetria oraz gazometria krwi tętniczej, posiew plwocin w sytuacjach ich ropnego charakteru, badania w kierunku niedoboru  $\alpha_1$ -antytrypsyny) oraz innych badań (echokardiografia i EKG, które mogą posłużyć jako badania dodatkowe, pomocne w ocenie ewentualnych powikłań choroby) [5], [7], [8].

Podstawowym badaniem czynnościowym układu oddechowego służącym rozpoznaniu POChP, określeniu stopnia zaawansowania obturacji oskrzeli, ocenie ryzyka zaostrzeń choroby i oszacowaniu rokowania jest badanie spirometryczne (jest ono niezbędne do rozpoznania POChP). Badanie to umożliwia również monitorowanie przebiegu choroby i ocenę skuteczności leczenia [5], [7], [8].

#### **Kryteria rozpoznania przewlekłej obturacyjnej choroby płuc**

Podstawę rozpoznania przewlekłej obturacyjnej choroby płuc stanowi stwierdzenie nieodwracalnej obturacji oskrzeli w oparciu o przeprowadzone badanie spirometryczne po podaniu krótkodziałającego środka rozkurczowego. Rozpoznanie POChP zostaje potwierdzone przez wartość wskaźnika FEV<sub>1</sub>/FVC (ang. *forced expiratory volume in one second/ forced vital capacity*):

- poniżej dolnej granicy normy, właściwej dla płci i wieku pacjenta (zgodnie z aktualnymi zaleceniami PTChP z 2014 roku) [7];
- < 70% (zgodnie z aktualnymi, międzynarodowymi wytycznymi GOLD z 2015 roku) [9].

#### **Rozpoznanie różnicowe przewlekłej obturacyjnej choroby płuc**

Rozpoznanie różnicowe przewlekłej obturacyjnej choroby płuc obejmuje różnicowanie z:

- astmą (najczęściej) - różnicowanie może być szczególnie trudne w ciężkich postaciach astmy przebiegających ze stałą obturacją oskrzeli lub bardzo małą odwracalnością po leku rozszerzającym oskrzela oraz u chorych, u których na astmę nakładają się objawy POChP;
- innymi chorobami, np. zastoinowa niewydolność serca, rozstrzenie oskrzeli, gruźlica płuc, rak płuc, zarostowe zapalenie oskrzeli, mukowiscydoza;

- innymi przyczynami przewlekłego kaszlu [5], [7], [8].

#### 4.2.4. Obraz kliniczny (objawy podmiotowe i przedmiotowe) POChP

Do objawów podmiotowych POChP, które są nieswoiste oraz zwykle wykazują niewielkie wahania nasilenia w ciągu dnia i z dnia na dzień należą:

- przewlekły kaszel, występujący okresowo lub codziennie, często przez cały dzień, rzadko wyłącznie w nocy;
- przewlekłe odksztuśnianie płwociny, największe po przebudzeniu („poranna toaleta” drzewa oskrzelowego), często utrzymujące się przez cały dzień;
- duszność, zwykle codzienna, początkowo wysiłkowa, nasilająca się z upływem czasu, wreszcie spoczynkowa [5].

Najczęściej występującymi objawami POChP są duszności oraz obniżenie tolerancji wysiłku [8]. Ocenę nasilenia objawów można przeprowadzić na podstawie zmodyfikowanej skali duszności opracowanej przez *Medical Research Council* (mMRC) lub testu wpływu POChP na życie chorego *COPD assessment test* (CAT).

W tabeli poniżej omówiono skalę mMRC.

**Tabela 2.**  
**Zmodyfikowana skala nasilenia duszności mMRC (ang. *British Medical Research Council*) [5], [7], [8]**

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

Test CAT pozwala na pełniejszą ocenę wpływu choroby na aktywność życiową i dobrostan pacjenta [7]. Umożliwia ocenę nie tylko nasilenia duszności, ale również nasilenia kaszlu, odksztuśniania czy innych objawów wpływających na codzienne życie i ograniczenie aktywności chorego na skutek POChP [8]. Ocenie podlegają: kaszel, odksztuśnianie, ucisk w klatce piersiowej, duszność, aktywność, sen i energia do działania. Wynik w CAT <10 punktów oznacza łagodne nasilenie objawów POChP, a ≥10 punktów – istotne pogorszenie ogólnego stanu zdrowia [7]. W tabeli poniżej przedstawiono test CAT.

**Tabela 3.**  
**Test oceny POChP CAT [7]**

Brak objawów	Ocena objawów przez chorego	Objawy	Liczba punktów
Nigdy nie kaszlę	0 1 2 3 4 5	Kaszlę cały czas	
W ogóle nie mam zalegania płwociny (śluzu) w oskrzelach	0 1 2 3 4 5	Moje oskrzela są całkowicie wypełnione płwociną (śluzem)	
W ogóle nie odczuwam ucisku w klatce piersiowej	0 1 2 3 4 5	Odczuwam silny ucisk w klatce piersiowej	
Nie mam zadyszki, gdy idę pod górę lub wchodzę po schodach na półpiętro	0 1 2 3 4 5	Mam silną zadyszkę, gdy idę pod górę lub wchodzę po schodach na piętro	
Nie mam żadnych trudności z wykonywaniem jakichkolwiek czynności w domu	0 1 2 3 4 5	Mam bardzo duże trudności z wykonywaniem wszelkich czynności w domu	
Pomimo choroby płuc wychodząc z domu czuję się pewnie	0 1 2 3 4 5	Z powodu choroby płuc wychodząc z domu czuję się bardzo niepewnie	
Sypiam dobrze	0 1 2 3 4 5	Z powodu choroby płuc sypiam źle	
Mam dużo energii do działania	0 1 2 3 4 5	Nie mam w ogóle energii do działania	
<b>Suma punktów</b>			
<b>Wynik</b>			

Objawy przedmiotowe również są nieswoiste, a ich występowanie zależy od stopnia zaawansowania choroby oraz od przewagi zapalenia oskrzeli lub rozedmy. We wczesnym okresie POChP można nie stwierdzić żadnych nieprawidłowości, zwłaszcza w okresie spokojnego oddychania. W zaawansowanej chorobie stwierdza się:

- wdechowe ustawienie klatki piersiowej (czasami klatka piersiowa beczkowata);
- zmniejszoną ruchomość oddechową przepony;
- wypuk nadmiernie jawny;
- ściszony szmer pęcherzykowy;
- wydłużony czas wydechu, zwłaszcza nasilonego, niekiedy świsty i furczenia [5].

W ciężkiej POChP można stwierdzić używanie dodatkowych mięśni oddechowych, zaciąganie międzyżebry podczas wdechu, wydech przez „zasznurowane usta”, a w części przypadków także sinicę centralną. W przypadku rozwiniętego serca płucnego występują objawy przewlekłej niewydolności prawokomorowej. Często, w szczególności w przypadkach z przewagą rozedmy, stwierdza się utratę masy ciała, co ma niekorzystne znaczenie rokownicze [5].

#### 4.2.5. Zaostrzenia POChP

Zaostrzenie POChP definiowane jest jako ostry incydent, charakteryzujący się nasileniem objawów ze strony układu oddechowego ponad zwykłą, codzienną zmienność, który zmusza do zmiany dotychczasowego leczenia [7]. Na podstawie definicji przytoczonej w zaleceniach PTChP z 2014 roku opisane zmiany powinny trwać co najmniej 24 godziny i prowadzić do skorzystania z pomocy lekarskiej i/lub zmiany dotychczasowego sposobu leczenia. Częste zaostrzenia POChP

przyczyniają się do spadku wartości FEV<sub>1</sub>, związane są z pogorszeniem jakości życia chorych i zwiększoną umieralnością oraz – co za tym idzie – zwiększonymi kosztami leczenia [7].

Zaostrzenia mogą być klasyfikowane na podstawie kryteriów klinicznych (Typ 1-3, na podstawie kryteriów Anthonisena) lub w oparciu o rodzaj zastosowanej interwencji lekarskiej [7]. Zestawienie kryteriów ciężkości zaostrzeń POChP przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 4.**  
**Podział zaostrzeń POChP [7]**

	Typ 1	Typ 2	Typ 3
Kryteria Anthonisena	Obecne wszystkie poniższe kryteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zwiększona duszność</li> <li>• zwiększona objętość wykrztuszonej plwociny</li> <li>• zmiana charakteru plwociny ze śluzowego na ropny</li> </ul>	Spełnione są dwa spośród trzech kryteriów typu 1	Spełnione tylko jedno kryterium typu 1, ale dodatkowo obecny jest przynajmniej jeden z następujących objawów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• infekcja górnych dróg oddechowych w ostatnich 5 dniach</li> <li>• nasilenie świstów lub kaszlu</li> <li>• gorączka bez znanej przyczyny lub</li> <li>• zwiększenie częstości oddechów bądź akcji serca o co najmniej 20% w stosunku do wartości podstawowych dla danego chorego</li> </ul>
Wg zastosowanej interwencji lekarskiej	<b>Łagodne zaostrzenie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Konieczność zmiany dotychczasowego leczenia (głównie zwiększenia dawek krótko działających leków rozszerzających oskrzela)</li> <li>• Brak konieczności zastosowania GKS systemowych lub antybiotyków, bądź hospitalizacji</li> </ul>	<b>Umiarkowane zaostrzenie</b>  Leczenie w warunkach ambulatoryjnych za pomocą GKS systemowych i/lub antybiotyków	<b>Ciężkie zaostrzenie</b>  Konieczność hospitalizacji

Ryzyko wystąpienia zaostrzeń można ocenić w dwojaki sposób: na podstawie spirometrycznej kategorii obturacji według *Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD, 2015) oraz na podstawie liczby zaostrzeń przebytych przez chorego w ciągu ostatnich 12 miesięcy. W tabeli poniżej przedstawiono oba sposoby oceny ryzyka zaostrzeń [8].

**Tabela 5.**  
**Ocena ryzyka zaostrzeń (opracowano na podstawie [8])**

Spirometryczna kategoria obturacji	Ryzyko zaostrzeń	Liczba zaostrzeń przebytych przez chorego w ciągu ostatnich 12 miesięcy
GOLD 1	Małe	0
GOLD 2		1
GOLD 3		≥2
GOLD 4	Duże	

\* Kategorie POChP według GOLD szerzej opisano w rozdz. 4.2.6.

W przypadku niektórych chorych ocena ryzyka zaostrzeń obiema metodami nie będzie się pokrywać (np. kategoria GOLD 2 i przebyte 3 zaostrzenia w ciągu ostatniego roku). W takich przypadkach wykorzystywana jest metoda wskazująca na duże ryzyko [8].



#### 4.2.6. Ocena stopnia zaawansowania POChP

Stopień nasilenia obturacji oskrzeli oceniany jest na podstawie wielkości FEV<sub>1</sub> wyrażonej jako odsetek wartości należnej. Wartość FEV<sub>1</sub> określana jest na podstawie badania spirometrycznego wykonanego po 20–30 minutach od podania wziewnego krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela (zazwyczaj 400µg salbutamolu) [7].

W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację stopni nasilenia (zaawansowania) obturacji oskrzeli w POChP, przyjmowaną w wytycznych PTChP 2014, zgodną z zaleceniami GOLD 2015 [7], [9].

**Tabela 6.**  
**Stopnie obturacji [9]**

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

W przeszłości (do czasu wydania wytycznych GOLD 2011) nasilenie obturacji łączono bezpośrednio ze stopniem zaawansowania choroby (od postaci łagodnej do bardzo ciężkiej POChP). Obecna klasyfikacja stopni zaawansowania POChP, proponowana przez GOLD (od 2011 roku), uwzględnia – poza nasileniem obturacji – również nasilenie duszności i innych objawów choroby w teście *COPD Assessment Test* (CAT) lub w zmodyfikowanej skali duszności wg *British Medical Research Council* (mMRC) oraz ocenę ryzyka wystąpienia zaostrzenia. Wyróżniono 4 kategorie pacjentów (oznaczonych literami od A do D) – kryteria opisano w tabeli poniżej [9].

**Tabela 7.**  
**Klasyfikacja zaawansowania POChP, uwzględniająca związek pomiędzy objawami i oceną spirometryczną a ryzykiem zaostrzeń (według GOLD 2015) [9]**

Ryzyko Stopień obturacji wg GOLD	<b>4</b>	<b>C – wysokie ryzyko zaostrzenia, łagodne objawy choroby</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>zwykle stopień zaawansowania GOLD 3 <b>lub</b> GOLD 4 (ciężka lub bardzo ciężka obturacja oskrzeli)</li> <li><b>i/lub</b> ≥ 2 zaostrzenia/rok lub ≥ 1 hospitalizacja z powodu zaostrzenia</li> <li><b>oraz</b> mMRC 0-1 <b>lub</b> CAT &lt; 10</li> </ul>	<b>D – wysokie ryzyko zaostrzenia, nasilone objawy choroby</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>zwykle stopień zaawansowania GOLD 3 <b>lub</b> GOLD 4 (ciężka lub bardzo ciężka obturacja oskrzeli) ≥ 2</li> <li><b>i/lub</b> ≥ 2 zaostrzenia/rok lub ≥ 1 hospitalizacja z powodu zaostrzenia</li> <li><b>oraz</b> mMRC ≥ 2 <b>lub</b> CAT ≥ 10</li> </ul>	Ryzyko Zaostrzenia w wywiadzie
	<b>3</b>	<b>A – niskie ryzyko zaostrzenia, łagodne objawy choroby</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>zwykle stopień zaawansowania GOLD 1 <b>lub</b> GOLD 2 (łagodna lub umiarkowana obturacja oskrzeli)</li> <li><b>i/lub</b> 0-1 zaostrzenia/rok <b>oraz</b> brak hospitalizacja z powodu zaostrzenia</li> <li><b>oraz</b> mMRC 0-1 <b>lub</b> CAT &lt; 10</li> </ul>	<b>B – niskie ryzyko zaostrzenia, nasilone objawy choroby</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>zwykle stopień zaawansowania GOLD 1 <b>lub</b> GOLD 2 (łagodna lub umiarkowana obturacja oskrzeli)</li> <li><b>i/lub</b> 0-1 zaostrzenia/rok <b>oraz</b> brak hospitalizacja z powodu zaostrzenia</li> <li><b>oraz</b> mMRC ≥ 2 <b>lub</b> CAT ≥ 10</li> </ul>	
	<b>2</b>	<b>A – niskie ryzyko zaostrzenia, łagodne objawy choroby</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>zwykle stopień zaawansowania GOLD 1 <b>lub</b> GOLD 2 (łagodna lub umiarkowana obturacja oskrzeli)</li> <li><b>i/lub</b> 0-1 zaostrzenia/rok <b>oraz</b> brak hospitalizacja z powodu zaostrzenia</li> <li><b>oraz</b> mMRC 0-1 <b>lub</b> CAT &lt; 10</li> </ul>	<b>B – niskie ryzyko zaostrzenia, nasilone objawy choroby</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>zwykle stopień zaawansowania GOLD 1 <b>lub</b> GOLD 2 (łagodna lub umiarkowana obturacja oskrzeli)</li> <li><b>i/lub</b> 0-1 zaostrzenia/rok <b>oraz</b> brak hospitalizacja z powodu zaostrzenia</li> <li><b>oraz</b> mMRC ≥ 2 <b>lub</b> CAT ≥ 10</li> </ul>	
	<b>1</b>	<b>A – niskie ryzyko zaostrzenia, łagodne objawy choroby</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>zwykle stopień zaawansowania GOLD 1 <b>lub</b> GOLD 2 (łagodna lub umiarkowana obturacja oskrzeli)</li> <li><b>i/lub</b> 0-1 zaostrzenia/rok <b>oraz</b> brak hospitalizacja z powodu zaostrzenia</li> <li><b>oraz</b> mMRC 0-1 <b>lub</b> CAT &lt; 10</li> </ul>	<b>B – niskie ryzyko zaostrzenia, nasilone objawy choroby</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>zwykle stopień zaawansowania GOLD 1 <b>lub</b> GOLD 2 (łagodna lub umiarkowana obturacja oskrzeli)</li> <li><b>i/lub</b> 0-1 zaostrzenia/rok <b>oraz</b> brak hospitalizacja z powodu zaostrzenia</li> <li><b>oraz</b> mMRC ≥ 2 <b>lub</b> CAT ≥ 10</li> </ul>	
		<b>mMRC 0-1 CAT &lt; 10</b>	<b>mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10</b>	
		<b>Objawy (mMRC lub CAT)</b>		

Stosowanie opisanych wyżej kategorii zaawansowania POChP zalecane jest również przez PTChP [7]. Kategoria POChP ustalona na podstawie powyższej klasyfikacji w stabilnym okresie

choroby nie powinna być zmieniana, także w przypadku uzyskania poprawy w wyniku zastosowanego leczenia [7].

#### 4.2.7. Epidemiologia POChP

W niniejszym rozdziale przedstawiono najbardziej aktualne i możliwe do zdobycia dane dotyczące wskaźników epidemiologicznych dla przedmiotowego wskazania.

Oceny epidemiologiczne częstości występowania przewlekłej choroby obturacyjnej płuc różnią się w zależności od: zastosowanych metod badania, dolnej granicy wieku badanej populacji, reprezentatywności populacji.

##### **Zapadalność**

Nie odnaleziono krajowych oszacowań zapadalności na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc. Według aktualnej „Europejskiej Białej Księgi Płuc” (2013) wydawanej przez *European Respiratory Society* (ERS), wskaźniki zapadalności oparte na kryteriach spirometrycznych, nie są dostępne dla większości krajów europejskich. Badanie przeprowadzone w Norwegii wykazało w populacji osób w wieku 18-74 lat, zapadalność rzędu 1% rocznie, 10-krotnie wyższą u palących niż u osób, które nigdy nie paliły tytoniu [12].

##### **Rozpowszechnienie**

Europejskie wskaźniki chorobowości, podawane przez ERS na podstawie ponad 100 badań epidemiologicznych, kształtują się w zakresie 5-10% populacji. W międzynarodowym badaniu BOLD (ang. *Burden of Obstructive Lung Disease*), rozpowszechnienie POChP spełniającej spirometryczne kryteria rozpoznania ( $FEV_1/FVC < 0,7$  i  $FEV_1 < 80\%$  wartości należnej), wyniosło około 10% i było zróżnicowane w poszczególnych krajach europejskich [12].

W oryginalnej publikacji z polskiej części badania BOLD (*Niżankowska-Mogilnicka 2007*) podano oszacowanie częstości występowania POChP w badanej populacji, tj. mieszkańców małopolski  $\geq 40$  roku życia: 22,1%, a POChP w stadium  $\geq II$  według GOLD – 10,9% [14]. We wcześniejszych polskich badaniach cytowanych we wspomnianej pracy, oceniano również częstość występowania POChP wśród dorosłych mieszkańców Warszawy w wieku  $\geq 40$  roku życia (10,7% badanej próby) i dorosłych mieszkańców Zabrze (10,2% badanej próby) [14].

Zgodnie z polskim piśmiennictwem, w Polsce żyje w przybliżeniu 2 miliony osób cierpiących na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (kategoria spirometryczna  $\geq 2$  według GOLD), co stanowi około 10% populacji po 40 roku życia (POChP potwierdzone spirometrycznie: 8,9%) [5], [7], [19]. Na ogół choroba częściej dotyka mężczyzn niż kobiety (dane z 2013 roku) [5] (jednakże na uwagę zasługuje rosnąca liczba kobiet wśród chorych na POChP [20] potwierdziły to wyniki badania przeprowadzonego w Małopolsce – patrz dane powyżej). Nie wszyscy chorzy zdają sobie sprawę z istnienia choroby, gdyż początkowe objawy POChP często są przez nich bagatelizowane i składane na karb naturalnego procesu starzenia się organizmu [7], [19]. Brak jest badań epidemiologicznych, które pozwalają na precyzyjne określenie liczby chorych, pomimo tego, iż prowadzone są programy zdrowotne mające na celu uświadomienie społeczeństwu konieczności

kontrolowania stanu zdrowia. Szacuje się, że w Polsce większość (około 80%) chorych na POChP znajduje się w łagodnym lub umiarkowanym stadium choroby, często nierozpoznanej [7].

Badania pokazują wyraźny wzrost chorobowości z wiekiem – u osób w wieku >70 lat rozpowszechnienie POChP w europejskiej populacji szacuje się na około 20% wśród mężczyzn i na 15% wśród kobiet [12].

W opinii PTChP nie przeprowadzono dotychczas badania epidemiologicznego, które pozwoliłoby na ocenę chorobowości POChP w Polsce, przeprowadzono jedynie badania cząstkowe w różnych regionach kraju [7], [8].

W tabeli poniżej zamieszczono przegląd zidentyfikowanych w piśmiennictwie wskaźników chorobowości POChP w polskiej populacji wraz z podaniem źródła danych oraz komentarzem.

**Tabela 8.**  
**Chorobowość na POChP w Polsce**

Publikacja	Częstość występowania	Wiek pacjentów	Komentarz
<b>Śliwiński 2014 [7]</b>	8,9%	>40 roku życia	POChP potwierdzona badaniem spirometrycznym; badanie międzynarodowe
<b>Gajewski 2014 [5]</b>	~10%	>40 roku życia	POChP w stadium $\geq 2$ wg GOLD, częściej u mężczyzn niż u kobiet
<b>Siatkowska 2010 [13]</b>	8,1%	>40 roku życia	2045 zarejestrowanych w poradni podstawowej opieki zdrowotnej w Bytomiu
<b>Jahnz-Różyk 2009 [37]</b>	1%	wszystkie grupy wiekowe	według danych międzynarodowych
	ok. 10%	>40 roku życia	według danych międzynarodowych
	-	-	ok. 2 mln chorych; zapadalność na POChP 15,9/100000
<b>Niżankowska-Mogilicka (badanie BOLD) [14]</b>	22,1%	>40 roku życia	POChP ogółem
	10,9%	>40 roku życia	POChP w stadium $\geq 2$ wg GOLD Badanie w grupie 603 dorosłych (w tym 300 kobiet) powyżej 40. roku życia; województwo małopolskie
<b>Pływaczewski 2003 [15]</b>	10,7%	41-72 lat	Badanie przeprowadzone na 676 dorosłych (wiek 41-72) mieszkańcach Warszawy; ekstrapolując dane na ludność Polski – ok. 2 mln chorych
<b>Niepsuj 2002 [16]</b>	10,2%	19-69 lat	Mieszkańcy Zabrze, 239 mężczyzn i 320 kobiet; wiek 19-69; Kryteria rozpoznania GOLD.
<b>Krzyżanowski 1986 [17] (z [14], [16])</b>	8,5%	19-70 lat	dotyczy dorosłych mężczyzn
	4,9%	19-70 lat	dotyczy dorosłych kobiet

Na podstawie powyższej tabeli można wnioskować, iż w badaniach epidemiologicznych przeprowadzonych w zróżnicowanych populacjach dorosłych osób na terytorium Polski, wskaźniki rozpowszechnienia POChP (bez względu na stadium) kształtowały się w zakresie od 4,9% (kobiety, 19-70 lat, Kraków) do 22,1% (osoby obu płci, >40 roku życia, małopolska).

Rozbieżności oszacowań uzyskanych w powyższych badaniach mogą wynikać zarówno z rzeczywistych różnic w chorobowości w poszczególnych regionach Polski, jak i z metodologicznych różnic pomiędzy badaniami.

## **Umieralność**

Umieralność z powodu POChP w populacji europejskiej ogółem szacuje się na 18/100 000 mieszkańców rocznie (współczynnik standaryzowany według wieku). Niemniej obserwuje się znaczne wahania wartości tego wskaźnika pomiędzy poszczególnymi krajami, przy skąpych danych pochodzących z państw Europy Wschodniej. Według danych WHO z 1997 roku, POChP stanowiła przyczynę zgonu około 4,1% mężczyzn i 2,4% kobiet w Europie [12].

Wskaźnik umieralności podawany dla Polski przez ERS, za danymi WHO z 2011 roku, wynosi 16,3/100 tysięcy [12], a wskaźnik podawany przez PTChP – 21/100 tysięcy, przy czym w ciągu ostatnich 30 lat notowano tendencję wzrostową [7]. Prognozuje się wzrost umieralności związanej z tym schorzeniem w kolejnych latach [5]. Podawane wskaźniki zgonów mogą być niedoszacowane, ponieważ w znacznej części przypadków jako główna przyczyna zgonu zgłaszane są: choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze lub rak płuca [7]. Prognozuje się wzrost chorobowości i umieralności związanej z tym schorzeniem w kolejnych latach [5].

### **4.2.8. Rokowanie, naturalny przebieg choroby i następstwa POChP**

#### **Rokowanie w POChP**

POChP jest chorobą postępującą. W zależności od nasilenia obturacji oskrzeli 5-letnie przeżycie jest podobne jak w populacji ogólnej ( $FEV_1 \geq 50\%$  wartości należnej) lub wynosi od 40%-60% (przy  $FEV_1$  równym 0,75-1,25 l) do 30%-40% (przy  $FEV_1 < 0,75$  l). Rokowanie pogarszają współistniejące choroby serca, niska masa ciała, spoczynkowa tachykardia, hiperkapnia oraz hipoksemia. Natomiast u pacjentów z ostrymi zaostrzeniami, wymagającymi hospitalizacji dodatkowe czynniki ryzyka stanowią: zaawansowany wiek chorych, wyższe wartości  $PaCO_2$  oraz konieczność przyjmowania doustnych kortykosteroidów. Ryzyko zgonu w POChP maleje u pacjentów, którzy zaprzestali palenia tytoniu. W schorzeniu tym zgony zazwyczaj spowodowane są przez ostrą niewydolność oddechową, zapalenie płuc, raka płuca lub zatorowość płucną [10].

#### **Naturalny przebieg choroby**

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest schorzeniem, które może trwać kilkadziesiąt lat [8]. Jest chorobą postępującą, szczególnie w przypadkach, kiedy nie zostanie wyeliminowana ekspozycja na czynnik narażenia, uszkodzający płuca (przede wszystkim palenie tytoniu) [5].

Progresja POChP jest oceniana na podstawie szybkości rocznego ubytku  $FEV_1$ , który u zdrowej osoby wynosi 20-30 ml (i zaczyna się ujawniać pomiędzy 20 a 30 rokiem życia). Dynamika POChP może u poszczególnych chorych być zróżnicowana [5]. W większości przypadków chorych na POChP roczny ubytek  $FEV_1$  wynosi powyżej 40 ml, a u niektórych może wynosić nawet <100 ml/rok [7].

Przyspieszenie rocznego tempa spadku  $FEV_1$  zależy od takich czynników jak: nadprodukcja śluzu, częstość czy długość trwania zaostrzeń choroby. Zwykle po obniżeniu się  $FEV_1$  do około 50-60% wartości należnej zaczyna pojawiać się duszność wysiłkowa. W umiarkowanym okresie choroby duszność podczas wysiłku występuje u około 50% chorych [7].

U części chorych można zaobserwować dwa typy dalszego rozwoju klinicznego choroby:

- u chorych z prawidłowym napędem oddechowym gazy krwi tętnicznej utrzymują się w granicach normy (przynajmniej w spoczynku); odbywa się to kosztem dużego wysiłku oddechowego i narastającej z upływem lat duszności oraz znacznego upośledzenia sprawności wysiłkowej; chorzy ci umierają zwykle w czasie zaostrzenia choroby, przebiegającego z nasileniem niewydolności oddychania;
- u chorych z obniżonym napędem oddechowym dość wcześnie pojawia się niewydolność oddychania, początkowo hipoksemia, a później hiperkapnia. Chorzy ci nie odczuwają znacznej duszności i nieźle tolerują wysiłek fizyczny. Po pewnym czasie rozwijają się u nich kliniczne objawy serca płucnego. Chorzy ci umierają wśród cech narastającej prawokomorowej niewydolności serca [7].

### **Następstwa POChP**

W raporcie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wymieniono następujące następstwa POChP, na podstawie opinii polskich specjalistów:

- przedwczesny zgon,
- niezdolność do samodzielnej egzystencji,
- niezdolność do pracy (trwała albo przejściowa, całkowita albo częściowa),
- przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba,
- obniżenie jakości życia (trwałe albo przejściowe) w mechanizmie innym niż podany powyżej [11].

Ponadto, chorzy na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc nie powinni pracować w warunkach ekspozycji na pyłowe i gazowe zanieczyszczenia powietrza. Zdolność do pracy fizycznej oraz zajęć rekreacyjnych może być ograniczona przez duszność wysiłkową, niemniej jednak zaleca się ogólnie usprawniające ćwiczenia fizyczne. Uprawianie sportu we wczesnych stadiach choroby jest możliwe i może przynieść korzystne efekty [5].

### **4.2.9. Leczenie POChP**

W niniejszym podrozdziale przedstawiono ogólne informacje w zakresie leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Szczegółowe dane w zakresie leczenia POChP na podstawie zidentyfikowanych, aktualnych wytycznych praktyki klinicznej omówiono w rozdziale 4.3.

Podstawowym celem leczenia POChP jest: spowolnienie postępu choroby, zmniejszenie objawów wpływających na pogorszenie jakości życia chorego, zapobieganie i leczenie zaostrzeń oraz jej powikłań [7].

Rozwinięta postać POChP nie może zostać wyleczona i niezbędne jest zastosowanie przewlekłego leczenia do końca życia. Leczenie w POChP ustala się na podstawie klasyfikacji zaawansowania (ciężkości choroby) i obejmuje:

- całkowite zaprzestanie palenia tytoniu;
- edukację i rehabilitację;

- leczenie przewlekłe:
  - **leczenie farmakologiczne;**
  - leczenie (domowe) tlenem;
  - wspomaganie wentylacji;
- leczenie operacyjne [5], [8].

Leczenie chorych na POChP łagodzi objawy choroby, poprawia drożność oskrzeli, zmniejsza liczbę i ciężkość zaostrzeń oraz może ograniczyć roczny ubytek FEV<sub>1</sub>. W ten sposób, poprawie ulega jakość życia i spowolnieniu ulega postęp choroby [7].

Na wybór leku ma wpływ m.in. indywidualna reakcja chorego, jak również bezpieczeństwo leczenia w przypadku współistnienia innych chorób, szczególnie układu krążenia [5].

Terapia wziewna jest pierwszym wyborem w każdej grupie pacjentów (A, B, C, D). Lekami, które mają wpływ na kliniczne aspekty POChP są:

- **leki rozszerzające oskrzela,**
- glikokortykosteroidy wziewne (wGKS),
- inhibitory fosfodiestrazy 4 [7].

Wspierająco mogą być ponadto stosowane antyoksydanty i mukolityki [7]. Oceniana interwencja jest lekiem stosowanym w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z POChP, podawanym w postaci roztworu do inhalacji przez inhalator Respimat (tzw. inhalator „miękkiej mgły”). Substancją czynną ocenianego produktu leczniczego Striverdi Respimat® jest olodaterol, który należy do grupy leków rozszerzających oskrzela –  $\beta_2$ -mimetyki wziewne, długodziałające (LABA).

### **Leki rozszerzające oskrzela**

Do grupy leków rozszerzających oskrzela, stosowanych w POChP zaliczane są:

- $\beta_2$ -mimetyki wziewne (z grupy  $\beta_2$ -agonistów)
  - krótkodziałające (SABA) – fenoterol, salbutamol, lewabuterol, terbutalina;
  - długodziałające (LABA) – formoterol, salmeterol, indakaterol, arformoterol, tulobuterol [7], [9], **olodaterol** (przypis autorów analizy);
- leki przeciwcholinergiczne wziewne (cholinolityczne)
  - krótkodziałające (SAMA) – bromek ipratropium, bromek oksytropium;
  - długodziałające (LAMA) – bromek tiotropium, bromek glikopirynium, bromek aklidynium;
- pochodne metyloksantyny
  - aminofilina;
  - teofilina w postaci o przedłużonym uwalnianiu;
- preparaty złożone zawierające w jednym inhalatorze  $\beta_2$ -mimetyk krótkodziałający oraz lek przeciwcholinergiczny

- fenoterol/ipratropium (SABA + SAMA);
- preparaty złożone zawierające w jednym inhalatorze  $\beta_2$ -mimetyk długodziałający oraz glikokortykosteroid
  - formoterol/budezonid;
  - formoterol/mometazon;
  - salmeterol/flutikazon [7], [9].

Leki cholinolityczne i z grupy  $\beta_2$ -agonistów podawane są w inhalacji, najczęściej z inhalatorów ciśnieniowych (MDI) lub proszkowych (DPI). Do MDI można stosować przystawki ułatwiające inhalację (tzw. spejsery). Leki krótko działające mogą być również przyjmowane z nebulizatorów pneumatycznych. Dla powodzenia leczenia wziewnymi lekami rozszerzającymi oskrzela istotne jest opanowanie właściwej techniki inhalacji. Teofilina podawana jest drogą doustną (lek dostępny w postaci tabletek lub kapsułek o przedłużonym uwalnianiu) [7].

Leki o odmiennych mechanizmach działania można łączyć, co umożliwia uzyskiwanie lepszego efektu klinicznego, a także unikanie działań niepożądanych, poprzez stosowanie niższych dawek leków, niż w monoterapii [7].

### **Glikokortykosteroidy wziewne**

Ostatnie badania wskazują na istotną rolę czynników zapalnych w patogenezie POChP. Leki te, o działaniu przeciwzapalnym, modyfikują regulację  $\beta_2$  receptorów oraz zmniejszają wytwarzanie leukotrienów i cytokin [10]. W POChP stosowane są głównie GKS wziewne, natomiast stosowanie GKS doustnych ograniczone jest do okresów zaostrzeń [7].

Wziewne GKS mogą być stosowane w skojarzeniu z długodziałającymi lekami rozszerzającymi oskrzela [7].

### **Inhibitory fosfodiestrazy 4**

Działanie inhibitorów fosfodiestazy 4 polega na zmniejszaniu rekrutacji i aktywacji komórek zapalnych: neutrofilii, limfocytów CD8+, makrofagów i eozynofili. W POChP stosowany jest inhibitor II generacji – roflumilast. Lek dodawany jest do LABA i LAMA [7].

## **4.3. Istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna na podstawie wytycznych praktyki klinicznej**

### **4.3.1. Polskie wytyczne praktyki klinicznej**

Najbardziej aktualnymi polskimi wytycznymi postępowania w POChP są zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc z 2014 roku [7].

W profilaktyce pierwotnej, jak i na każdym etapie rozwoju choroby zaleca się zaprzestanie palenia tytoniu. Jest to postępowanie o udowodnionej skuteczności w zapobieganiu postępowi choroby oraz wydłużające życie chorych. Lekarz powinien udzielić pacjentowi porady antynikotynowej. Najczęściej stosowanym działaniem antynikotynowym jest metoda minimalnej interwencji (2% - 5% pacjentów trwale porzuca palenie). Można też stosować różne środki

farmakologiczne: plastry, tabletki zawierające nikotynę lub bupropion czy wareniklinę. Oprócz zaprzestania palenia tytoniu w profilaktyce POChP zaleca się ograniczenie szkodliwego wpływu środowiska (zanieczyszczenia powietrza), szczepienie przeciwko grypie oraz *Streptococcus pneumoniae* [7].

Leczenie chorych na POChP powinno łagodzić objawy choroby, poprawiać wentylację płuc, zmniejszać liczbę i ciężkość zaostrzeń oraz ograniczać roczny ubytek FEV<sub>1</sub>. Rozpoczynając leczenie należy uwzględnić nasilenie duszności i innych objawów choroby, liczbę zaostrzeń w wywiadzie oraz wielkość ograniczenia przepływu powietrza przez oskrzela oraz stopień zaawansowania choroby według czterech kategorii GOLD (A-D) [7].

Zalecenia PTChP z 2014 roku w zakresie farmakoterapii w stabilnej POChP są następujące:

- ze względu na przewlekły i postępujący charakter choroby zaleca się długotrwałe stosowanie leczenia podtrzymującego;
- nie zaleca się przerywania ani zmniejszania intensywności leczenia po uzyskaniu poprawy stanu chorego;
- ewentualna zmiana leczenia w tym okresie choroby może wynikać z nasilenia objawów choroby i/lub zwiększenia ryzyka wystąpienia zaostrzenia;
- lekami, które wpływają na różne aspekty kliniczne POChP — poprawę drożności oskrzeli, zmniejszenie odczuwanej duszności i innych objawów oraz zmniejszenie częstości zaostrzeń są: leki rozszerzające oskrzela, wziewne GKS, inhibitory fosfodiesterazy 4; ich działanie mogą wspierać antyoksydanty i mukolityki;
- wziewnymi lekami rozszerzającymi oskrzela zalecanymi do leczenia chorych na POChP są: cholinolityki i  $\beta_2$ -agoniści;
- w doborze leków zaleca się uwzględnianie aktualnego stopnia odczuwanej duszności lub innych objawów POChP oraz ryzyko wystąpienia zaostrzenia choroby, tj. podział na 4 kategorie chorych proponowany przez GOLD [7].

Zalecenia PTChP dla leków stosowanych w początkowej farmakoterapii POChP, w zależności od kategorii zaawansowania choroby zestawiono w tabeli poniżej. Kolejność przedstawienia terapii opcjonalnych nie ma związku z preferencją (kolejność alfabetyczna) [7].



**Tabela 9.**

**Leki stosowane w początkowej terapii stabilnej POChP według zaleceń PTChP z 2014 roku\* [7]**

Kat. POChP		Pierwszy wybór terapii (opcje)	Drugi wybór terapii (opcje)	Leczenie alternatywne (opcje)**
<b>A</b>	Farmakoterapia antynikotynowa i/lub szczepienia przeciw grypie	<ul style="list-style-type: none"> <li>SABA doraźnie lub</li> <li>SAMA doraźnie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>LABA lub</li> <li>LAMA lub</li> <li>SABA i SAMA</li> </ul>	Teofilina
<b>B</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>LABA lub</li> <li>LAMA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>LABA i LAMA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>SABA i/lub SAMA</li> <li>Teofilina</li> </ul>
<b>C</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>LABA + wziewny GKS lub</li> <li>LAMA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>LABA i LAMA lub</li> <li>LAMA i PDE4-inh. lub</li> <li>LABA i PDE4-inh.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>SABA i/lub SAMA</li> <li>Teofilina</li> </ul>
<b>D</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>LABA + wziewny GKS i/lub</li> <li>LAMA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>LAMA + wziewny GKS i LAMA lub</li> <li>LABA + wziewny GKS i PDE4-inh. lub</li> <li>LABA i LAMA lub</li> <li>LAMA i PDE4-inh.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>karbocysteina</li> <li>SABA i/lub SAMA</li> <li>Teofilina</li> </ul>

\*Leki dla każdej kategorii wymieniono w porządku alfabetycznym, a nie w kolejności preferencji. SABA – fenoterol, salbutamol; LABA – formoterol, salmeterol, inakaterol; SAMA – bromek ipratropium; LAMA – bromek tiotropium, bromek glikopironium; wziewny GKS – budesonid, flutikazon, beklometazon; inhibitor fosfodiesterazy 4 – roflumilast.

Szczegółowe zalecenia PTChP z 2014 roku dotyczące farmakoterapii w poszczególnych kategoriach diagnostycznych zestawiono w tabeli poniżej [7].

**Tabela 10.**

**Szczegółowe zalecenia PTChP z 2014 roku dotyczące farmakoterapii w POChP, w zależności od zaawansowania choroby [7]**

Kat. POChP	Zalecane postępowanie
<b>A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>u chorych z dusznością wysiłkową zaleca się doraźne stosowanie 1–2 wdechów krótkodziałającego leku rozszerzającego oskrzela;</li> <li>można stosować kombinację leków krótkodziałających lub jeden z leków długodziałających.</li> </ul>
<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>począwszy od kategorii B leczenie lekami rozszerzającymi oskrzela powinno być regularne;</li> <li>uważa się, że długodziałające leki rozszerzające oskrzela są skuteczniejsze i zapewniają lepsze stosowanie się chorego do zaleceń lekarskich niż leki krótkodziałające; chory może stosować cholinolityk długodziałający jeden wdech raz na dobę lub <math>\beta_2</math>-agonistę długodziałającego 2 razy na dobę po 1. wdechu lub ultra długodziałającego <math>\beta_2</math>-agonistę jeden wdech raz na dobę;</li> <li>wyбір leku zależy od decyzji lekarza i preferencji chorego;</li> <li>można zastosować jednocześnie cholinolityk i <math>\beta_2</math>-agonistę długodziałającego;</li> <li>w razie braku dostępności leków długodziałających można stosować wziewne leki krótkodziałające z każdej grupy lub ich kombinacje lub teofilinę.</li> </ul>
<b>C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zaleca się stosowanie leków rozszerzających oskrzela i skutecznie zmniejszających częstość zaostrzeń;</li> <li>terapią pierwszego wyboru jest LAMA lub wGKS + LABA;</li> <li>jeśli zachodzi potrzeba eskalacji leczenia, zaleca się terapię łączoną LABA + LAMA (terapia drugiego wyboru);</li> <li>u chorych z objawami przewlekłego zapalenia oskrzeli (przewlekły kaszel z wyksztuszaniem) można zastosować roflumilast jako lek dodany do leczenia LAMA lub LABA;</li> <li>alternatywnie można stosować SABA, SAMA i teofilinę, jeśli długodziałające leki rozszerzające oskrzela nie są dostępne.</li> </ul>
<b>D</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>leczeniem pierwszego wyboru w zależności od wyboru lekarza i preferencji chorego, ale traktowanym równorzędnie podobnie jak w kategorii C jest zastosowanie terapii skojarzonej (długodziałający <math>\beta_2</math>-agonista + wziewny glikokortykosteroid) lub długodziałającego cholinolityku;</li> <li>są również dowody na wysoką skuteczność terapii trójlekowej (wGKS + LABA + LAMA) w tej kategorii chorych;</li> <li>jako leczenie drugorzędne dopuszczalna jest praktycznie każda kombinacja długodziałających leków rozszerzających oskrzela, wziewnych glikokortykosteroidów oraz inhibitora fosfodiesterazy 4;</li> <li>leczeniem alternatywnym (uzupełniającym) może być stosowanie krótkodziałających leków rozszerzających oskrzela, teofiliny i mukolityków.</li> </ul>

Zalecenia PTChP nie zawierają rekomendacji dotyczącej preferencji określonych substancji czynnych, ani stosowania określonych produktów leczniczych.

#### 4.3.2. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej

W rozdziale 12.1. przedstawiono szczegółowe informacje w zakresie wszystkich organizacji wydających wytyczne praktyki klinicznej, które zostały przeszukane w celu zidentyfikowania zaleceń dotyczących leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

W tabeli poniżej odniesiono się jedynie do zidentyfikowanych, zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia POChP. Wytyczne praktyki klinicznej zostały przedstawione chronologicznie (od najbardziej aktualnych z lat 2010-2015).

**Tabela 11.**  
**Przegląd interwencji zalecanych do stosowania w leczeniu POChP na podstawie zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej – leczenie farmakologiczne (zakres czasowy wyszukiwania: do dn. 10.06.2015r.)**

Organizacja	Kraj	Rok wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
<b>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [9]</b>	Międzynarodowe (świat)	2015	<p><b><u>Kategoria POChP – A:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wybór rekomendowany                             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ SABA (fenoterol – MDI, roztwór do nebulizatora, syrop; lewalbuterol – MDI, roztwór do nebulizatora; salbutamol (albuterol) – MDI, DPI, roztwór do nebulizatora, syrop, tabletki, iniekcja; terbutalina – DPI, tabletki);</li> <li>◦ SAMA (bromek ipratropium – MDI, roztwór do nebulizatora; bromek oksytropim – MDI, roztwór do nebulizatora);</li> </ul> </li> <li>• wybór alternatywny                             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ LABA (formoterol – MDI, DPI, roztwór do nebulizatora; arformoterol – roztwór do nebulizatora; indakaterol – DPI, salmeterol – MDI, DPI; tulobuterol - przezskórnie);</li> <li>◦ LAMA (bromek aklidynium – DPI, bromek glikopironium – DPI, tiotropium – DPI, SMI, umeklidynium - DPI);</li> <li>◦ SABA i SAMA;</li> </ul> </li> <li>• inne możliwe terapie*                             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ teofilina o przedłużonym uwalnianiu (tabletki).</li> </ul> </li> </ul> <p><b><u>Kategoria POChP – B:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wybór rekomendowany                             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ LABA;</li> <li>◦ LAMA;</li> </ul> </li> <li>• wybór alternatywny                             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ LAMA i LABA;</li> </ul> </li> <li>• inne możliwe terapie*                             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ SABA i/lub SAMA, teofilina.</li> </ul> </li> </ul> <p><b><u>Kategoria POChP – C:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wybór rekomendowany                             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ wGKS (beklometazon – MDI, DPI, roztwór do nebulizatora; budesonid – DPI, roztwór do nebulizatora; flutikazon – MDI, DPI) + LABA;</li> <li>◦ LAMA;</li> </ul> </li> <li>• wybór alternatywny                             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ LABA i LAMA;</li> <li>◦ LAMA i PDE 4-inh (roflumilast);</li> <li>◦ LABA i PDE 4-inh;</li> </ul> </li> <li>• inne możliwe terapie*                             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ SABA i/lub SAMA;</li> <li>◦ teofilina.</li> </ul> </li> </ul> <p><b><u>Kategoria POChP – D:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wybór rekomendowany                             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ wGKS + LABA i/lub LAMA;</li> </ul> </li> <li>• wybór alternatywny                             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ wGKS + LABA i LAMA;</li> <li>◦ wGKS + LABA i PDE 4-inh;</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja	Kraj	Rok wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
			<ul style="list-style-type: none"> <li>◊ LAMA i LABA;</li> <li>◊ LAMA + PDE 4-inh;</li> <li>• inne możliwe terapie*</li> <li>◊ SABA i/lub SAMA;</li> <li>◊ teofilina;</li> <li>◊ karbocysteina.</li> </ul>
<b>Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) [21]</b>	Stany Zjednoczone	2013	<p>Wybór leczenia farmakologicznego zależy od ciężkości choroby określonej na podstawie uzyskanego % oczekiwanego FEV<sub>1</sub> oraz od stosunku FEV<sub>1</sub> do FVC.</p> <p><b>Kategoria POChP – łagodna:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SABA (albuterol, levalbuterol), SAMA (ipratropium) jeśli ich zastosowanie jest konieczne do uzyskania kontroli nad objawami choroby).</li> </ul> <p><b>Kategoria POChP – średnia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LABA (arformoterol, formoterol, salmeterol), LAMA (tiotropium, akolidynium);</li> <li>• należy rozważyć dodanie PDE 4-inh (roflumilast).</li> </ul> <p><b>Kategoria POChP – ciężka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LABA, LAMA w połączeniu z wGKS (beklometazon; budezonid; flutikazon) w celu redukcji liczby zaostrzeń;</li> <li>• doustne steroidy (prednizon) w przypadku wystąpienia zaostrzeń.</li> </ul> <p><b>Kategoria POChP – bardzo ciężka</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LABA, LAMA w połączeniu z wGKS;</li> <li>• doustne steroidy jeżeli jest potrzeba.</li> </ul>
<b>Czech Pneumological and Phthisiological Society (CzPPS) [22]</b>	Czechy	2013	<p><b>Standardowe leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wziewne leki rozszerzające oskrzela <ul style="list-style-type: none"> <li>◊ SABA (salbutamol, terbutalina, fenoterol); SAMA (ipratropium);</li> <li>◊ dwa razy dziennie: LAMA (bromek akolidynium) LABA (formoterol, salmeterol), raz dziennie: U-LAMA (tiotropium, glikopironium, umeklidynium), U-LABA (indakaterol, olodaterol, vilanterol);</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Fenotypowe leczenie celowane:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PDE 4-inh. (roflumilast);</li> <li>• ICS (wziewne kortykosteroidy) + LABA lub ICS + LABA + LAMA;</li> <li>• leki mukoaktywne, antybiotykoterapia, specjalna fizjoterapia, wsparcie żywieniowe;</li> <li>• LVRS (chirurgiczne zmniejszenie objętości płuc), bronchoskopia metodą redukcji objętości, rozszerzanie przy zastosowaniu alfa-1-antytrypsyny (AAT), teofilina.</li> </ul>
<b>University of Michigan Health System (UMHC) [45]</b>	Stany Zjednoczone	2012	<p><b>Stopień łagodny:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SABA w razie potrzeby: albuterol w pierwszej linii, levalbuterol w drugiej linii.</li> </ul> <p><b>Stopień umiarkowany:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dodanie LAMA – tiotropium w pierwszej linii;</li> <li>• dodanie LABA – salmeterol lub formoterol – można rozważyć dodanie LAMA w drugiej linii leczenia.</li> </ul> <p><b>Stopień ciężki i bardzo ciężki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dodanie w GKS w przypadku powtarzających się zaostrzeń;</li> <li>• flutikazon lub budezonid – pierwsza linia leczenia (dostępne również w produktach skojarzonych: flutikazon/salmeterol, budezonid/formoterol); należy rozważyć długotrwałą tlenoterapię jeśli saturacja jest niższa niż 88% lub PaO<sub>2</sub> jest mniejsze niż 55.</li> </ul>
<b>European Respiratory Society (ERS)/ American</b>	Europa/ Stany Zjednoczone	2011	<p>Sformułowano następujące zalecenia dotyczące farmakologicznego leczenia POChP:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u pacjentów ze stabilną POChP, z objawami oddechowymi i FEV<sub>1</sub> od 60% do 80% wartości</li> </ul>

Organizacja	Kraj	Rok wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
<b>College of Physicians (ACP)/ American College of Chest Physicians (ACCP)/ American Thoracic Society (ATS) [23]</b>			<p>należnej można stosować wziewne leki rozszerzające oskrzela;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u pacjentów ze stabilną POChP, z objawami oddechowymi i FEV<sub>1</sub> &lt;60% wartości należnej zalecane jest leczenie wziewnymi lekami rozszerzającymi oskrzela;</li> <li>• pacjentom ze stabilną, objawową POChP i FEV<sub>1</sub> &lt;60% wartości należnej zaleca się przepisywanie wziewnych LAMA albo LABA w monoterapii; wybór leku powinien opierać się na preferencjach pacjenta, koszcie oraz profilu działań niepożądanych;</li> <li>• u pacjentów ze stabilną, objawową POChP i FEV<sub>1</sub> &lt;60% wartości należnej można łączyć leki stosowane wziewnie (LAMA, LABA i wziewne GKS).</li> </ul>
<b>British Columbia Guidelines (BCG) [46]</b>	Stany Zjednoczone	2011	<p><b>Leczenie farmakologiczne POChP:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u pacjentów z łagodną postacią POChP rekomenduje się SABA lub ipratropium w razie potrzeby;</li> <li>• w przypadku utrzymujących się objawów należy rozważyć regularne stosowanie ipratropium lub długodziałających leków rozszerzających oskrzela (tiotropium lub LABA);</li> <li>• jeżeli objawy się utrzymują mimo dodania tiotropium lub LABA można rozważyć dodanie innych leków;</li> <li>• nie jest rekomendowane jednoczesne stosowanie ipratropium i tiotropium;</li> <li>• regularne stosowanie wGKS może być dodane do tiotropium + LABA u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią POChP i historią zaostrzeń (jedno lub więcej w ciągu roku, przez dwa ostatnie lata) w celu zmniejszenia częstości zaostrzeń, lub jeśli pacjent ma dodatkowo astmę; długotrwała doustna terapia GKS nie jest rekomendowana;</li> <li>• jeśli istnieją wskazania do jednoczesnego stosowania LABA i wGKS powinno się rozważyć stosowanie dwóch leków w jednym produkcie;</li> <li>• teofilina może być skuteczna w przypadku pacjentów z przewlekłymi objawami mimo optymalnej terapii wziewnej;</li> <li>• należy regularnie oceniać technikę inhalacji stosowaną przez pacjenta; można rozważyć przepisanie spejsera do inhalatora MDI; stosowanie spejserów nie jest możliwe z inhalatorami proszkowymi.</li> </ul> <p><b>Leczenie zaostrzeń – terapia powinna uwzględnić:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie za pomocą SABA + SAMA;</li> <li>• doustne GKS przez okres krótszy niż dwa tygodnie w przypadku umiarkowanego i ciężkiego POChP; stosowanie antybiotyków jest uzależnione od występowania czynników ryzyka.</li> </ul>
<b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [28]</b>	Wielka Brytania	2010	<p>Sformułowano następujące zalecenia dotyczące farmakologicznego leczenia POChP:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w celu ograniczenia duszności i zwiększenia tolerancji wysiłku należy stosować doraźnie SABA lub SAMA;</li> <li>• w przypadku występowania zaostrzeń lub długotrwałej duszności oraz             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ FEV<sub>1</sub> ≥50% wartości należnej należy zastosować: LABA albo LABA (po zaprzestaniu stosowania SAMA),</li> <li>◦ FEV<sub>1</sub> &lt;50% wartości należnej należy zastosować: LABA + wziewny GKS w jednym inhalatorze (można rozważyć połączenie LABA + LABA jeśli pacjent odmawia lub źle</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja	Kraj	Rok wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
			<p>toleruje stosowanie wziewnych GKS) albo LAMA (po zaprzestaniu stosowania SAMA);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w przypadku utrzymujących się zaostrzeń lub duszności można rozważyć stosowanie: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ po wcześniejszym stosowaniu LABA w monoterapii: LABA + wziewne GKS (można rozważyć połączenie LABA + LAMA jeśli pacjent odmawia lub źle toleruje stosowanie wziewnych GKS) albo połączenie LAMA + LABA + wziewne GKS (LABA + wziewne GKS – w jednym inhalatorze);</li> <li>◦ po wcześniejszym stosowaniu LAMA albo LABA + wziewne GKS: połączenie LAMA + LABA + wziewne GKS (LABA + wziewne GKS – w jednym inhalatorze).</li> </ul> </li> </ul>

\*Leki, które mogą być stosowane w monoterapii lub w kombinacji z inną opcją z wyboru rekomendowanego i alternatywnego.

## 5. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

### 5.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Striverdi Respimat® (substancja czynna: olodaterol, OLOres; kod ATC: R03AC19, grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych; selektywni agoniści receptora beta<sub>2</sub>-adrenergicznego).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące rejestracji dla ocenianej interwencji.

**Tabela 12.**  
**Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Striverdi Respimat® [4]**

Informacje	Dane
<b>Nazwa handlowa</b>	Striverdi Respimat®
<b>Substancja czynna</b>	Olodaterol
<b>Postać farmaceutyczna, postać leku</b>	Roztwór do inhalacji Przezroczysty, bezbarwny roztwór do inhalacji
<b>Zawartość opakowania</b>	<p>Produkt leczniczy Striverdi Respimat® składa się z jednego wkładu z roztworem do inhalacji oraz jednego inhalatora Respimat. Wkład musi zostać umieszczony w inhalatorze przed pierwszym użyciem. Jedna dawka dostarczana zawiera 2,5 mikrograma olodaterolu (w postaci chlorowodoru) na jedno rozpylenie. Dawka dostarczana jest to dawka, która po przejściu przez ustnik inhalatora jest dostępna dla pacjenta.</p> <p>Pozostałe składniki to: benzalkoniowy chlorek, disodu edetynian, woda oczyszczona, kwas cytrynowy bezwodny.</p> <p><u>Zatwierdzone wielkości opakowań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pojedyncze opakowanie: 1 inhalator Respimat i 1 wkład z lekiem, dostarczający 60 rozpyleń (30 dawek leczniczych);</li> <li>▪ opakowanie podwójne: 2 opakowania pojedyncze, każde zawiera 1 inhalator Respimat i 1 wkład z lekiem, dostarczający 60 rozpyleń (30 dawek leczniczych);</li> <li>▪ opakowanie składające się z 3 opakowań pojedynczych, każde zawiera 1 inhalator Respimat i 1 wkład z lekiem, dostarczający 60 rozpyleń (30 dawek leczniczych);</li> <li>▪ opakowanie składające się z 8 opakowań pojedynczych, każde zawiera 1 inhalator Respimat i 1 wkład z lekiem, dostarczający 60 rozpyleń (30 dawek leczniczych).</li> </ul> <p>Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie. Wielkości opakowań zadeklarowane do wprowadzenia do obrotu: pojedyncze opakowanie: 1 inhalator Respimat i 1 wkład z lekiem, dostarczający 60 rozpyleń (30 dawek leczniczych).</p>
<b>Numer dopuszczenia do obrotu</b>	Pozwolenie nr 21718
<b>Grupa farmakoterapeutyczna</b>	Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych; selektywni agoniści receptora beta <sub>2</sub> -adrenergicznego
<b>Kod ATC</b>	R03AC19
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia</b>	27.02.2014 r. Numery procedury zdecentralizowanej: NL/H/2498/001/DC [42]
<b>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL</b>	-

\* Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Striverdi Respimat®, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją.

Lek zarejestrowany jest jako produkt leczniczy o nazwie handlowej Striverdi Respimat®. Podmiotem odpowiedzialnym jest *Boehringer Ingelheim International GmbH*, a Wnioskodawcą jest *Boehringer Ingelheim Sp. z o. o.*

W dniu 27 lutego 2014 r. Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych wydał pozwolenie na dopuszczenie produktu leczniczego Striverdi Respimat® do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (typ procedury: DCP – procedura zdecentralizowana) [42].

Poniżej przedstawiono informacje dotyczące ocenianej interwencji na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Striverdi Respimat® [4].

## 5.2. Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Striverdi Respimat® jest wskazany jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), wyłącznie u osób dorosłych, w wieku co najmniej 18 lat. Zgodnie z zapisem w ChPL stosowanie produktu leczniczego Striverdi Respimat® u dzieci i młodzieży (poniżej 18 roku życia) nie jest właściwe.

## 5.3. Mechanizm działania

Olodaterol wykazuje wysokie powinowactwo i wysoką selektywność w stosunku do ludzkiego receptora beta<sub>2</sub>-adrenergicznego. Badania *in vitro* wykazały, że olodaterol ma 241-krotnie większą aktywność beta<sub>2</sub>-mimetyków w porównaniu z receptorami beta<sub>1</sub>-adrenergicznymi i 2299-krotnie większą aktywność agonisty w porównaniu z receptorami beta<sub>3</sub>-adrenergicznymi. Związek wywiera swoje działanie farmakologiczne przez wiązanie i aktywację receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych po podaniu wziewnym. Aktywacja tych receptorów w drogach oddechowych powoduje stymulację wewnątrzkomórkowej cykazy adenylowej, enzymu, który pośredniczy w syntezie 3',5'-cyklicznego adenozymonofosforanu (cAMP). Podwyższone stężenie cAMP wywołuje rozszerzenie oskrzeli przez rozluźnienie komórek mięśni gładkich dróg oddechowych. Olodaterol wykazuje przedkliniczny profil długo działającego beta<sub>2</sub>-mimetyku (LABA) o szybkim początku działania i czasie działania wynoszącym co najmniej 24 godziny. Beta-adrenoreceptory można podzielić na trzy podgrupy: beta<sub>1</sub>-adrenoreceptory oddziałujące głównie na mięsień gładki serca, beta<sub>2</sub>-adrenoreceptory oddziałujące głównie na mięśnie gładkie dróg oddechowych oraz beta<sub>3</sub>-adrenoreceptory oddziałujące głównie na tkankę tłuszczową. Beta<sub>2</sub>-mimetyki powodują skurcz oskrzeli. Chociaż receptor beta<sub>2</sub>-adrenergiczny jest dominującym receptorem w mięśniach gładkich dróg oddechowych, jest także obecny na powierzchni wielu innych komórek, w tym płuc, nabłonka i komórek śródbłonka i serca. Dokładna funkcja beta<sub>2</sub>-receptorów w sercu nie jest znana, ale ich obecność wskazuje, że nawet bardzo selektywne receptory beta<sub>2</sub>-adrenergiczne mogą mieć wpływ na serce.

## 5.4. Dawkowanie i sposób podania we wnioskowanym wskazaniu

### **Dawkowanie**

Produkt leczniczy Striverdi Respimat<sup>®</sup> 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 jest 5 mikrogramów olodaterolu podawane jako dwa rozpylenia z inhalatora Respimat, raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia. Nie należy podawać dawki większej niż zalecana.

Pacjenci w podeszłym wieku mogą stosować produkt leczniczy Striverdi Respimat<sup>®</sup> w zalecanej dawce.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek mogą stosować produkt leczniczy Striverdi Respimat<sup>®</sup> w zalecanej dawce. Doświadczenia dotyczące stosowania produktu leczniczego Striverdi Respimat<sup>®</sup> u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek są ograniczone.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu małym do umiarkowanego mogą stosować produkt leczniczy Striverdi Respimat<sup>®</sup> w zalecanej dawce. Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Striverdi Respimat<sup>®</sup> u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Stosowanie produktu leczniczego Striverdi Respimat<sup>®</sup> u dzieci i młodzieży (poniżej 18 roku życia) nie jest właściwe.

### **Sposób podawania**

W celu zapewnienia właściwego stosowania produktu leczniczego lekarz lub inny wykwalifikowany pracownik służby zdrowia powinien poinstruować pacjenta, jak używać inhalatora.

## 5.5. Przeciwwskazania, przedawkowania

### **Przeciwwskazania**

Produkt leczniczy Striverdi Respimat<sup>®</sup> jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na olodaterol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (benzalkoniowy chlorek, disodu edetynian, woda oczyszczona, kwas cytrynowy bezwodny).

### **Przedawkowanie**

Objawy: przedawkowanie olodaterolu może prowadzić do nasilenia skutków typowych dla beta<sub>2</sub>-mimetyków, takich jak: zawał mięśnia sercowego, nadciśnienie lub niedociśnienie, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, zawroty głowy, niepokój, bezsenność, lęk, ból głowy, drżenia mięśni, suchość w ustach, skurcze mięśni, nudności, zmęczenie, złe samopoczucie, hipokaliemia, hiperglikemia i kwasica metaboliczna.

Leczenie przedawkowania: należy przerwać leczenie produktem leczniczym Striverdi Respimat<sup>®</sup>. Zaleca się zastosowanie leczenia objawowego i podtrzymującego. Poważne przypadki należy poddać hospitalizacji. Można rozważyć zastosowanie kardioselektywnych beta-blokerów,



ale tylko pod warunkiem zachowania przy tym najwyższej ostrożności, ponieważ stosowanie blokerów beta-adrenergicznych może powodować skurcz oskrzeli.

## 5.6. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu

Przegląd rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – olodaterol w postaci roztworu do inhalacji, biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej (olodaterol), jak i nazwę handlową preparatu ją zawierającą (Striverdi Respimat®).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.03.2015 r. oraz zaktualizowano je w dniu 10.06.2015 r., w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych. Listę przeszukanych źródeł podano w załączniku (rozdział 12.2.)

Na chwilę obecną (stan na dn. 10.06.2015 r.) **zidentyfikowano 4 pozytywne rekomendacje finansowe** wydane przez: francuską HAS z 2015 roku [70], australijską PBAC z 2014 roku [29], szkocką SMC z 2014 roku [25], walijską AWMSG z 2014 roku [27]. W tabeli poniżej omówiono powyższe rekomendacje finansowe wydane dla leku Striverdi Respimat® (olodaterol).

Ponadto, produkt leczniczy Striverdi Respimat® był przedmiotem oceny przez organizację NICE w lutym 2015 r. [24], która opublikowała **Evidence Summary<sup>2</sup>** dotyczący oceny przedmiotowej interwencji. Na podstawie przeprowadzonej oceny stwierdzono, że olodaterol stanowi alternatywę dla obecnie dostępnych leków z grupy LABA.

**Tabela 13.**  
**Omówienie zidentyfikowanej rekomendacji finansowych dla produktu leczniczego Striverdi Respimat® (olodaterol) stosowanego w POChP (zakres czasowy wyszukiwania: do dn. 10.06.2015 r.)**

Organizacja/ kraj	Kierunek rekomendacji (rok)	Treść rekomendacji
<b>Haute Autorité ds Santé (HAS)/ Francja</b>	<b>Pozytywny (kwiecień 2015 r.)</b>	Olodaterol w postaci roztworu do inhalacji (Striverdi Respimat®) jest rekomendowany do stosowania w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z POChP. Poziom refundacji 30% [70].
<b>Scottish Medicines Consortium (SMC)/ Szkocja</b>	<b>Pozytywny (grudzień 2014 r.)</b> data opublikowania: styczeń 2015 r.	Olodaterol w postaci roztworu do inhalacji (Striverdi Respimat®) jest rekomendowany do stosowania w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z POChP [25]*.
<b>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)/Walia</b>	<b>Pozytywny (listopad 2014 r.)</b> data opublikowania: styczeń 2015 r.	Olodaterol w postaci roztworu do inhalacji (Striverdi Respimat®) jest rekomendowany do stosowania w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z POChP [27].
<b>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)/ Australia</b>	<b>Pozytywny (lipiec 2014 r.)</b>	Olodaterol w postaci roztworu do inhalacji (Striverdi Respimat®) jest rekomendowany do stosowania w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc [29].

\*Pierwsza decyzja SMC wydana w czerwcu 2014 r. była negatywna [26].

<sup>2</sup> Nie jest to jednak rekomendacja finansowa.

Pozostałe z przeanalizowanych agencji / organizacji HTA (AOTMiT, CADATH/CEDAC, NICE, IQWiG oraz SBU) nie oceniały zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Striverdi Respimat® (olodaterol) stosowanego jako leku rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

### 5.7. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu

Przegląd decyzji refundacyjnych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – olodaterol, biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej (olodaterol), jak i nazwę handlową preparatu ją zawierającą (Striverdi Respimat®). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.03.2015 r. oraz zaktualizowano w dniu 10.06.2015 r. Listę przeszukanych źródeł podano w załączniku (rozdział 12.3.). W tabeli poniżej zestawiono wydane decyzje refundacyjne dotyczące olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji (Striverdi Respimat®).

**Tabela 14.**  
Zestawienie zidentyfikowanych decyzji refundacyjnych dla olodaterolu (Striverdi Respimat®) stosowanego w POChP (zakres czasowy wyszukiwania: do dn. 10.06.2015 r.)

Organizacja / kraj	Kierunek decyzji
<i>Dental and Pharmaceutical Benefits Board (TLV) / Szwecja</i>	TAK [30]
<i>Danish Medicines Agency (DMA) Dania</i>	TAK [31]
<i>College voor zorgverzekeringen (CVZ) / Holandia</i>	TAK [47]
<i>Medical Product Database (MPD) Finlandia</i>	TAK [32]
<i>Open Drug Database (ODD) / Niemiecka część Szwajcarii</i>	TAK [33]
<i>Health Canada (HC) / Kanada</i>	TAK [48]
<i>Haute Autorité de Santé (HAS) / Francja</i>	TAK [70]
<i>Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) / Australia</i>	TAK [71]

Natomiast brak opublikowanej rekomendacji NICE świadczy o finansowaniu olodaterolu ze środków publicznych w Wielkiej Brytanii bez dodatkowych warunków w ramach zarejestrowanych wskazań.

Pozostałe z przeanalizowanych organizacji zajmujących się wydawaniem decyzji refundacyjnych nie wypowiedziały się w sprawie refundacji olodaterolu (Striverdi Respimat®) stosowanego jako leku rozszerzającego oskrzela w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Dodatkowo, Firma Zlecająca analizę udostępniła status finansowania ocenianej interwencji (produkt leczniczy Striverdi Respimat®) w innych krajach. Szczegółowe dane zawarto w tabeli poniżej.

**Tabela 15.**  
Status finansowania w innych krajach dla olodaterolu (Striverdi Respimat®) stosowanego w POChP [44]

Kraj	Procent refundacji	Data wydania pozwolenia na dopuszczenie produktu leczniczego Striverdi Respimat® do obrotu na terenie danego kraju
Norwegia	100%	01.05.2014
Finlandia	35%	31.05.2014
Węgry	90%	01.01.2015

Kraj	Procent refundacji	Data wydania pozwolenia na dopuszczenie produktu leczniczego Striverdi Respimat® do obrotu na terenie danego kraju
Portugalia	69%	01.03.2015
Szwecja	100%	20.06.2014
Grecja	0%	11.01.2015
Austria	0%	01.04.2014
Hiszpania	90%	01.01.2015
Niemcy	100%	15.05.2014
Irlandia	100%	01.07.2014
Holandia	100%	01.03.2014
Dania	100%	03.03.2014
Szwajcaria	90%	01.11.2014
UK	100%	23.06.2014

## 6. INTERWENCJE OPCJONALNE (KOMPARATORY)

### 6.1. Wybór interwencji opcjonalnych (komparatorów)

#### 6.1.1. Wstęp do wyboru interwencji opcjonalnych (komparatorów)

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2], [3] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wytyczne oceny technologii medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1]. Ponadto, obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [2], [3].

Analizowana interwencja – olodaterol (OLOres) w postaci roztworu do inhalacji (Striverdi Respimat®) jest lekiem rozszerzający oskrzela, należący do grupy długo działających  $\beta_2$ -mimetyków wziewnych (ang. *long acting beta agonist*, LABA) z grupy  $\beta_2$ -agonistów, przeznaczonym do stosowania raz na dobę w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Stosowanie produktu leczniczego Striverdi Respimat® u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie jest właściwe [4].

## **6.1.2. Leczenie zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej**

### **Leczenie zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej**

Ogólne zasady leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc zostały omówione w rozdziale 4.2.9. niniejszego opracowania. Z kolei w rozdziałach 4.3.1. i 4.3.2. przedstawiono szczegółowe informacje w zakresie interwencji zalecanych do stosowania w POChP.

W tabeli poniżej, w oparciu o zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej (polskie oraz zagraniczne) przedstawiono rekomendowane metody terapii stosowanej w leczeniu POChP w zakresie leków rozszerzających oskrzela ( $\beta_2$ -mimetyki wziewne – SABA, LABA; leki przeciwcholinergiczne wziewne – SAMA, LAMA; pochodne metyloksantyny; preparaty złożone w jednym inhalatorze – SABA + SAMA, LABA + wGKS).

Analiza problemu decyzyjnego dla olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji (Striverdi Respimat®), jako leku rozszerzającego oskrzela w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP)

**Tabela 16.**  
**Zestawienie rekomendowanych metod terapii stosowanych POChP**

Grupa leków	Rekomendowany schemat leczenia		Organizacja					
	Substancja czynna	Polska PTChP 2014 [7]	GOLD 2015 [9]	IGSI 2013 [21]	UMHC 2012 [45]	BCG 2011 [46]	ERS/ ACP/ ACCP/ ATS 2011 [23]	
<b>SABA</b>	fenoterol	+	+					
	falbutamol	+						
	lewalbuterol		+	+	+	+		
	salbutamol		+					
<b>SAMA</b>	terbutalina		+					
	albuterol		+	+	+	+		
	bromek ipratropium		+					
	bromek oksytropim		+					
<b>LABA</b>	formoterol		+					
	salmeterol		+					
	indakaterol		+					
	arformoterol		+					
	tulobuterol		+					
	olodaterol		+					
<b>LAMA</b>	vilanterol							
	bromek tiotropium	+	+					
<b>LAMA</b>	bromek glikopironium	+	+					
	bromek akliidynium	+	+					
	umeklidynium	+	+					
<b>SABA i SAMA</b>	fenoterol i bromek ipratropium	+						
	falbutamol i bromek ipratropium	+						
<b>SABA + LABA</b>	fenoterol + formoterol		+					
	lewalbuterol + formoterol		+					
	salbutamol + formoterol		+					
	terbutalina + formoterol		+					
	fenoterol + salmeterol		+					
	lewalbuterol + salmeterol		+					
	salbutamol + salmeterol		+					
	terbutalina + salmeterol		+					
	fenoterol + inadakaterol		+					
	lewalbuterol + inadakaterol		+					
	salbutamol + inadakaterol		+					
	terbutalina + inadakaterol		+					
	fenoterol + arformoterol		+					
	lewalbuterol + arformoterol		+					
salbutamol + arformoterol		+						
fenoterol + tulobuterol		+						
lewalbuterol + tulobuterol		+						
salbutamol + tulobuterol		+						
terbutalina + tulobuterol		+						
<b>LABA</b>	formoterol	+	+	+	+	+		
	salmeterol	+	+	+	+	+		
	inadakaterol	+	+	+	+	+		
	arformoterol	+	+	+	+	+		
	tulobuterol	+	+	+	+	+		
olodaterol								

Wziewne leki rozszerzające oskrzela

Wziewne leki rozszerzające oskrzela

Kategoria B (średnia) POChP

+ (można rozważyć dodanie LABA w drugiej linii)

+\* (z WGS)

Wziewne leki rozszerzające oskrzela

Analiza problemu decyzyjnego dla olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji (Striverdi Respimat®), jako leku rozszerzającego oskrzela w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP)

Grupa leków	Substancja czynna	Organizacja		ERS / ACP / ACCP / ATS 2011 [23]
		Polska	Zagranica	
		PTChP 2014 [7]	UMHC 2012 [45]	BCG 2011 [46]
		GOLD 2015 [9]	ICSI 2013 [21]	
LAMA	vilanterol			
	bromek tiotropium	+	+	
	bromek glikopironium	+		
	bromek akliidynium		+	
	umeklidynium			
	formoterol i bromek tiotropium	+		+ (z WGKS)
	formoterol i bromek glikopironium	+		
	formoterol i bromek akliidynium			
	salmeterol i bromek tiotropium	+		
	salmeterol i bromek glikopironium	+		
	salmeterol i bromek akliidynium	+		
	inadakaterol i bromek tiotropium	+		
	inadakaterol i bromek glikopironium	+		
	inadakaterol i bromek akliidynium	+		
LABA i LAMA	arformoterol i bromek tiotropium	+		
	arformoterol i bromek glikopironium	+		
	arformoterol i bromek akliidynium	+		
	bromek akliidynium i bromek tiotropium	+		
	bromek akliidynium i bromek glikopironium	+		
	bromek akliidynium i bromek akliidynium	+		
	formoterol + budezonid	+		
	formoterol + flutikazon	+		
	formoterol + beklometazon	+		
	salmeterol + budezonid	+		
	salmeterol + flutikazon	+		
	salmeterol + beklometazon	+		
	inadakaterol + budezonid	+		
	inadakaterol + flutikazon	+		
LABA + WGKS	inadakaterol + beklometazon	+		
	arformoterol + budezonid	+		
	arformoterol + flutikazon	+		
	arformoterol + beklometazon	+		
	tulobuterol + budezonid	+		
	tulobuterol + flutikazon	+		
	tulobuterol + beklometazon	+		
	bromek tiotropium			
	bromek glikopironium			
	bromek akliidynium			
	umeklidynium			
	formoterol i bromek tiotropium	+		
	formoterol i bromek glikopironium	+		
	formoterol i bromek akliidynium	+		
LAMA	salmeterol i bromek tiotropium	+		
	salmeterol i bromek glikopironium	+		
LABA i LAMA	arformoterol i bromek tiotropium	+		
	arformoterol i bromek glikopironium	+		

Analiza problemu decyzyjnego dla olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji (Striverdi Respimat®), jako leku rozszerzającego oskrzela w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP)

Grupa leków	Substancja czynna	Organizacja							
		Polska PTChP 2014 [7]	GOLD 2015 [9]	ICSI 2013 [21]	UMHC 2012 [45]	BCG 2011 [46]	ERS/ACP/ACCP/ATS 2011 [23]		
LABA + wGSK	salmeterol i bromek akliidynium	+	+						
	inadakaterol i bromek tiotropium								
	inadakaterol i bromek glikopironium	+							
	inadakaterol i bromek akliidynium		+						
	arformoterol i bromek tiotropium		+						
	arformoterol i bromek glikopironium		+						
	arformoterol i bromek akliidynium		+						
	tulobuterol i bromek tiotropium		+						
	tulobuterol i bromek glikopironium		+						
	tulobuterol i bromek akliidynium		+						
	formoterol + budezonid	+							
	formoterol + flutikazon	+							
	formoterol + beklometazon	+							
	salmeterol + budezonid	+							
	salmeterol + flutikazon	+							
salmeterol + beklometazon	+								
inadakaterol + budezonid	+								
inadakaterol + flutikazon	+								
inadakaterol + beklometazon	+								
bromek tiotropium	+								
bromek glikopironium	+								
bromek akliidynium	+								
umeklidynium									
formoterol i bromek tiotropium			+						
formoterol i bromek glikopironium			+						
formoterol i bromek akliidynium			+						
salmeterol i bromek tiotropium			+						
salmeterol i bromek glikopironium			+						
salmeterol i bromek akliidynium			+						
inadakaterol i bromek tiotropium			+						
inadakaterol i bromek glikopironium			+						
inadakaterol i bromek akliidynium			+						
arformoterol i bromek tiotropium			+						
arformoterol i bromek glikopironium			+						
arformoterol i bromek akliidynium			+						
tulobuterol i bromek tiotropium			+						
tulobuterol i bromek glikopironium			+						
tulobuterol i bromek akliidynium			+						
Teofilina								+	

+ Oznacza, że dany schemat leczenia jest rekomendowany. \*Wskazano rekomendowaną grupę leków, nie podano konkretnych substancji czynnych. \*\* W razie potrzeby. \*\*\* W przypadku utrzymujących się objawów regularne stosowanie.

W tabeli powyżej nie zamieszczono informacji w zakresie metod leczenia zalecanych w czeskich wytycznych praktyki (CzPPS) z 2013 roku oraz brytyjskich wytycznych praktyki klinicznej (NICE) z 2010 roku, ponieważ podano w nich ogólne dane, które leki powinny być stosowane w POChP (bez rozróżnienia na kategorię zaawansowania POChP).

### 6.1.3. Leki zarejestrowane i refundowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu

Z grup leków składających się na terapię rekomendowane w wytycznych praktyki klinicznej (polskich i zagranicznych) stosowanych w celu rozszerzenia oskrzeli u pacjentów z POChP wybrano leki zarejestrowane [36] i jednocześnie refundowane w Polsce ze środków publicznych w leczeniu przedmiotowego wskazania (na podstawie danych z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. [34]). Zestawienie informacji o dopuszczeniu do obrotu i refundacji wspomnianych leków zestawiono w tabeli poniżej. Zielonym drukiem wyróżniono leki spełniające oba przyjęte kryteria.

**Tabela 17.**  
**Zestawienie informacji o lekach zarejestrowanych i refundowanych w Polsce**

Grupa leków	Substancja czynna	Rejestracja	Refundacja	
			X - tak	Komentarz
<b>Leki jednoskładnikowe</b>				
<b>Długodziałające leki cholinolityczne (LAMA)</b>	<b>tiotropium*</b>	X	X <sup>^^</sup>	POChP
	<b>glikopironium*</b>	X	X	POChP
<b>Krótkodziałające leki cholinolityczne (SAMA)</b>	aklidynium*	X		
	umeklidinium*	X		
<b>Długodziałający β<sub>2</sub>-agoniści (LABA)</b>	<b>ipratropium*</b>	X	X	Astma, POChP, eozynofilowe zapalenie oskrzeli
	oksytropium*			
<b>Krótkodziałający β<sub>2</sub>-agoniści (SABA)</b>	<b>formoterol</b>	X	X	Astma, POChP
	arformoterol			
	<b>salmeterol</b>	X	X	Astma, POChP
	<b>indakaterol</b>	X	X	POChP
	tulobuterol**			
<b>Preparaty złożone (w 1 inhalatorze)<sup>^</sup></b>	olodaterol			
	vilanterol			
	<b>fenoterol</b>	X	X	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
	falbutamol			
	lewakbuterol			
<b>LABA + wGKS</b>	<b>salbutamol</b>	X	X	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
	terbutalina	X		
<b>SABA + SAMA</b>	albuterol	X		
	<b>formoterol/budezonid</b>	X	X	Astma, POChP
	<b>salmeterol/flutikazon</b>	X	X	Astma, POChP
	<b>formoterol/beklometazon</b>	X	X	Astma, POChP
<b>fenoterol/ipratropium*</b>	X	X	Astma, POChP	

\* w postaci bromku; \*\* system transdermalny; <sup>^</sup> uwagi na mnogość połączeń w tabeli uwzględniono tylko preparaty, które są refundowane w Polsce, <sup>^^</sup> refundacji podlega produkt leczniczy Spiriva® (proszek do inhalacji w kapsułkach) oraz Spiriva Respimat® (roztwór do inhalacji).



### 6.1.4. Leczenie najczęściej stosowane w polskiej praktyce klinicznej

Na stronie AOTMiT zidentyfikowano (stan na 10.06.2015 r.) 5 opracowań dotyczących populacji chorych z POChP: cztery z 2014 roku [38], [39], [40], [49] i 1 z 2013 roku [39].

W tabeli poniżej zestawiono opinie ekspertów klinicznych przedstawione w wymienionych analizach AOTMiT.

**Tabela 18.**  
Zestawienie informacji w zakresie technologii stosowanych w polskiej praktyce klinicznej w leczeniu POChP (na podstawie opinii ekspertów klinicznych [38], [39], [39], [40], [49])

Grupa leków	Substancja czynna	Opinia eksperta klinicznego						
		Prof. dr hab. n. med. Kyszarda Chazan			Dr med. Piotr Dąbrowicki, [39]#	Prof. dr hab. n. med. Halina Batura-Gabryel, [40]##	Prof. dr hab. n. med. Lucyna Mastalerz, [40]##	Brak danych eksperta, [49]##
		[39]#	[39]##	[38]##				
SABA	Salbutamol	+	+	+	+			+
	Fenoterol	+						
	Albuterol		+	+	+			
LABA	Salmeterol	+	+	+	+			
	Formoterol	+	+	+	+		+#	
	Indakaterol	+	+	+	+			
SAMA	Bromek ipratropium	+	+	+	+			+
	Tiotropium	+	+	+	+	+	+	
LAMA	Bromek glikopironium		+	+		+		
	Bromek akliidynium			+				
SABA+SAMA	Fenoterol + bromek ipratropium	+						
	Salbutamol + bromek ipratropium		+	+	+			
	Teofilina	+	+	+	+			
Metyloksantyny	Aminofilina		+	+	+			
	Roflumilast	+	+	+	+			
PDE4-inh	Beklometazon		+		+			
	Budezonid		+		+			
	Flutykazon		+		+			
wGKS	Formoterol + budezonid		+	+	+			
	Formoterol + beklometazon			+				
	Salmeterol + flutikazon		+		+			
LABA+wGKS	Prednizon		+	+	+			
	Metylprednizolon		+	+	+			

\*Wskazana została jedynie grupa leków. #Opinia z 2013 roku. ##Opinia z 2014 roku.

### 6.1.5. Najtańsze leczenie we wnioskowanym wskazaniu w Polsce

W tabeli poniżej przedstawiono informacje w zakresie najtańszych substancji stosowanych w leczeniu POChP w Polsce na podstawie opinii ekspertów klinicznych przytoczonych w ramach analiz weryfikacyjnych AOTMiT: z 2014 roku [38], [39], [40], [49] i z 2013 roku [39].

**Tabela 19.**  
**Zestawienie informacji w zakresie najtańszych substancji stosowanych w polskiej praktyce klinicznej w leczeniu POChP (na podstawie opinii ekspertów klinicznych [38], [39], [39], [40], [49])**

Grupa leków	Substancja czynna	Opinia eksperta klinicznego						
		Prof. dr hab. n. med. Ryszarda Chazan			Dr med. Piotr Dąbrowiecki, [39]##	Prof. dr hab. n. med. Halina Batura-Gabryel [40]##	Prof. dr hab. n. med. Lucyna Mastalerz, [40]##	Brak danych eksperta [49]##
		[39]#	[39]##	[38]##				
SABA	Salbutamol	+						+
	Fenoterol	+						
SAMA	Bromek ipratropium	+						
LAMA	Tiotropium				+			
LABA	Formoterol		+					
LABA+LAMA	Formoterol + tiotropium			+				

#Opinia z 2013 roku. ##Opinia z 2014 roku.

### 6.1.6. Najskuteczniejsze leczenie we wnioskowanym wskazaniu

W tabeli poniżej przedstawiono informacje w zakresie najskuteczniejszych metod leczenia POChP na podstawie opinii ekspertów klinicznych przytoczonych w ramach analiz weryfikacyjnych AOTMiT: z 2014 roku [38], [39], [40], [49] i z 2013 roku [39].

**Tabela 20.**  
**Zestawienie informacji w zakresie najskuteczniejszych metod stosowanych w leczeniu POChP (na podstawie opinii ekspertów klinicznych [38], [39], [39], [40], [49])**

Grupa leków	Substancja czynna	Opinia eksperta klinicznego						
		Prof. dr hab. n. med. Ryszarda Chazan			Dr med. Piotr Dąbrowiecki, [39]##	Prof. dr hab. n. med. Halina Batura-Gabryel [40]##	Prof. dr hab. n. med. Lucyna Mastalerz, [40]##	Brak danych eksperta [49]##
		[39]#	[39]##	[38]##				
SABA lub SAMA	-			+	chorzy z grupy A			
SABA	Salbutamol							+
LAMA	Tiotropium	+			chorzy z grupy A,B	+	+	
LABA	-				chorzy z grupy B			
SABA+SAMA	-				chorzy z grupy A			
LABA+LAMA	-				chorzy z grupy B,C,D			
LABA+wGKS lub LAMA	-				chorzy z grupy C			
LABA+wGKS i/lub LAMA	-				chorzy z grupy D			
LAMA+wGKS +PDE-4	-				chorzy z grupy D			
LABA+PDE-4	-				chorzy z grupy D			
-	-				Zadne zalecenia nie wskazują jednoznacznie przewagi LABA nad LAMA i na odwrót pozostawiając decyzję wyboru lekarzowi; część chorych lepiej odpowiada na LABA część na LAMA, a część chorych uzyskuje poprawę dopiero po zastosowaniu leczenia skojarzonego LABA/LAMA.			POChP to bardzo niejednorodna jednostka chorobowa wymagająca indywidualizacji leczenia. Nie można stosować jednego algorytmu do wszystkich chorych.

#Opinia z 2013 roku. ##Opinia z 2014 roku.

### 6.1.7. Wybór komparatora

Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku w ramach analizy efektywności klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [3]. Zatem, przy wyborze komparatorów należy w pierwszej kolejności rozważyć porównanie z innymi lekami, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej, a w przypadku braku takich leków rozważyć możliwość porównania technologii wnioskowanej z co najmniej jedną odpowiednią technologią opcjonalną, która nie jest refundowana w analizowanym wskazaniu.

Mając zatem na uwadze status finansowania (refundacja w Polsce) oraz rejestrację w Polsce oraz wytyczne praktyki klinicznej (przede wszystkim polskie [7] oraz zagraniczne [9], [21], [22], [23], [24], [45], [46]), jak również opinie ekspertów klinicznych [38], [39], [39], [40], [49] do dalszych rozważań nad wyborem odpowiedniego komparatora dla olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji (Striverdi Respimat®) podawanego w przedmiotowym wskazaniu (leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela u dorosłych pacjentów z POChP) wybrane zostają następujące metody leczenia:

- długodziałający  $\beta_2$ -agoniści (LABA) – formoterol, salmeterol, indakaterol;
- długodziałające leki cholinolityczne (LAMA) – tiotropium (w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardych oraz w postaci roztworu do inhalacji), glikopironium;
- LABA + wGKS – formoterol/budezonid, salmeterol/flutikazon, formoterol/beklometazon.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie informacji w ramach wyboru komparatorów – refundowanych technologii opcjonalnych do porównania z olodaterolem w postaci roztworu do inhalacji (Striverdi Respimat®) podawanym jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Zastosowano ocenę punktową (przyznawaną przez analityka IA) w zależności od odpowiedzi udzielonej na postawione pytanie („++” to 2 punkty; „+” to 1 punkt; „+/-” to 0,5 punktu; „-” to 0 punktów). W zależności od kategorii oceniających użyto następujących skal:

- czy substancja czynna/ schemat leczenia ma to samo wskazanie rejestracyjne co olodaterol w postaci roztworu do inhalacji (skala od „++” do „-”; „++” wskazuje na identyczne wskazanie rejestracyjne; „+” wskazuje na częściowo zgodne wskazanie rejestracyjne; „-” wskazuje na wskazanie niezgodne z analizowanym);
- czy substancja czynna/ schemat leczenia należy do tej samej grupy leków (LABA) co olodaterol w postaci roztworu do inhalacji (skala od „++” do „-”; „++” wskazuje na tę samą grupę leków; „+” wskazuje na częściowo zgodną grupę leków; „-” wskazuje na inną grupę leków);
- czy substancja czynna/ schemat leczenia ma tę samą drogę podania co olodaterol w postaci roztworu do inhalacji – wziewna (skala od „+” do „-”; „+” tak, „-” nie);
- czy substancja czynna/ schemat leczenia jest podawany w tym samym rodzaju inhalatora co olodaterol w postaci roztworu do inhalacji – Respimat® (skala od „+” do „-”; „+” tak, „-” nie);

- czy substancja czynna/ schemat leczenia jest zalecany do stosowania w przedmiotowym wskazaniu na podstawie polskich wytycznych praktyki klinicznej (skala od „+” do „-”; „+” tak, „-” nie);
- czy substancja czynna/ schemat leczenia jest zalecany do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez ekspertów klinicznych (skala od „++” do „-”; „++” tak przez wszystkich lub w większość, „+” tak, przez niektórych, „-” nie);
- czy substancja czynna/ schemat leczenia jest zalecany do stosowania w przedmiotowym wskazaniu na podstawie zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej (skala od „++” do „-”; „++” tak we wszystkich lub w większości zidentyfikowanych, „+” tak, ale w niektórych, „-” nie);
- czy substancja czynna/ schemat leczenia jest wymieniany przez ekspertów klinicznych jako najtańsza interwencją opcjonalną (skala od „+” do „-”; „+” tak, „-” nie);
- czy substancja czynna/ schemat leczenia jest wymieniany przez ekspertów klinicznych jako najskuteczniejsza interwencją w przedmiotowym wskazaniu (skala od „++” do „-”; „++” tak przez wszystkich ekspertów klinicznych; „+” tak przez większość ekspertów klinicznych; „-” nie);
- czy substancja czynna/ schemat leczenia jest refundowany ze środków publicznych w Polsce do stosowania w przedmiotowym wskazaniu (skala od „+” do „-”; „+” tak, „+/-” tylko jedna ze składowych schematu, „-” nie);
- dostępność pierwotnych badań klinicznych (typu RCT) bezpośrednio porównujących zastosowanie interwencji wnioskowanej z potencjalnym komparatorem (skala od „++” do „-”; „++” tak, „-” nie);

Maksymalna liczba punktów, którą dany lek/ schemat leczenia może otrzymać wynosi – 17.



**Tabela 21.**  
**Zestawienie danych w zakresie wyboru komparatora (refundowana technologia opcjonalna) dla olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji**

Pytanie	Olodaterol (Striverdi RespiMat®)	Substancja czynna											
		Tiotropium (Spiriva®)	Tiotropium (Spiriva®)	Tiotropium (Spiriva®)	Glikopirronium (Serevent®)	Salmeterol (Serevent®)	Salmeterol (Serevent®)	Formoterol (Formoterol)	Formoterol (Formoterol)	Formoterol (Formoterol)	Indakaterol (Incruse®)	Formoterol/budesonid (Symbicort Turbuhaler®)	Salmeterol/flutkazon (Serevent®)
<b>Identyczne wskazanie rejestracyjne</b>	Lek rozszerzający oskrzela stosowany w leczeniu podtrzymującym pacjentów dorosłych z POChP [4]	++ [50]	++ [35]	++ [51]	++ [59], [60], [61], [62]	++ [52], [53], [54], [55], [56], [57], [58], [72]	++ [63]	++ [64]	+++ [65], [66], [67], [68]	++ [63]	++ [64]	+++ [65], [66], [67], [68]	- [69]
<b>Identyczna grupa leków</b>	LABA	-	-	-	++	++	++	++	++	++	++	++	+
<b>Identyczna droga podania</b>	wziewna	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>Ten sam inhalator</b>	RespiMat®	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Zalecany w polskich wytycznych praktyki klinicznej [7]</b>	B.d.	+++	+++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>Zalecany przez polskich ekspertów klinicznych [38], [39], [39], [40], [49]</b>	B.d.	+++	+++	-	++	++	++	++	++	++	++	++	-
<b>Zalecany w zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej [9], [21], [22], [23], [24], [45], [46]</b>	B.d.	+++	+++	+++	++	++	+	+	+	+	+	+	+
<b>Najtańsza interwencja [38], [39], [39], [40], [49]</b>	B.d.	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
<b>Najszybsza interwencja [38], [39], [39], [40], [49]</b>	B.d.	+++	+++	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
<b>Refundowany w Polsce [34]</b>	Nie	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>Dostępność badań RCT typu H-2-H</b>	N.d.	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Suma punktów</b>	N.d.	11/17	13/17	6/17	12/17	15/17	11/17	9/17	9/17	11/17	9/17	9/17	6/17

\* Tak dla produktów leczniczych: (Asaris®; Salmex®; Serevide Dysk®). \*\*Tiotropium jako substancja czynna. \*\*\*Jako grupa leków.

## 6.2. Podsumowanie wyboru interwencji opcjonalnych (komparatorów)

Mając na uwadze standardy i wytyczne (przede wszystkim polskie, ale także międzynarodowe i zagraniczne) postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, specyfikę problemu zdrowotnego, drogę podania, a także stan finansowania ze środków publicznych w Polsce oraz możliwość bezpośredniego porównania w oparciu o badania *head to head*, jako właściwe komparatory do analiz HTA dla ocenianej interwencji wnioskowanej (Striverdi Respimat®, olodaterol) wybrano:

- **formoterol (FOR), jako komparator główny;**
- **tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (TIOres), jako komparator dodatkowy.**

Szczegółowe argumenty, uzasadniające przyjęcie powyżej wskazanych terapii jako komparatorów zestawiono poniżej.

**Tabela 22.**  
**Wybrany komparator (technologia refundowana) z uzasadnieniem**

Komparator	Uzasadnienie
<b>Formoterol (komparator główny)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>uzyskał najwyższą liczbę punktów w przeprowadzonym zestawieniu (Tabela 21.);</b></li><li>• <b>należy do tej samej grupy leków co interwencja wnioskowana (LABA);</b></li><li>• zarejestrowany w Polsce do stosowania w tym samym wskazaniu;</li><li>• ma tę samą drogę podania (wziewna);</li><li>• rekomendowany do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez polskie i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej;</li><li>• zalecany do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez polskich ekspertów klinicznych;</li><li>• refundowany w przedmiotowym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce;</li><li>• w opinii części polskich ekspertów klinicznych uznawany za najtańszy i najskuteczniejszy w przedmiotowym wskazaniu;</li><li>• istnieje możliwość przeprowadzenia porównania bezpośredniego (badanie RCT).</li></ul>
<b>Tiotropium w postaci roztworu do inhalacji* (komparator dodatkowy)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• uzyskał drugą najwyższą liczbę punktów w przeprowadzonym zestawieniu (Tabela 21.);</li><li>• zarejestrowany w Polsce do stosowania w tym samym wskazaniu;</li><li>• ma tę samą drogę podania (wziewna);</li><li>• podawany przez inhalator tego samego typu co oceniana interwencja (Respimat);</li><li>• rekomendowany do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez polskie i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej;</li><li>• zalecany do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez polskich ekspertów klinicznych;</li><li>• refundowany w przedmiotowym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce;</li><li>• substancja czynna tiotropium w opinii części polskich ekspertów klinicznych uznawana jest za najtańszą oraz najskuteczniejszą w przedmiotowym wskazaniu;</li><li>• istnieje możliwość przeprowadzenia porównania bezpośredniego (badanie RCT).</li></ul>

\* Podawany za pomocą inhalatora Respimat.

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (porównanie technologii wnioskowanej z co najmniej jedną refundowaną procedurą stosowaną w przedmiotowym

wskazaniu) [2], [3], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi; w opinii polskich ekspertów klinicznych wskazywane jako stosowane w polskiej praktyce klinicznej, leki najtańsze i najskuteczniejsze) [1].

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA, należy przedstawić opis technologii opcjonalnych [3]. Charakterystyki leków, stanowiących wybrane komparatory wobec ocenianej interwencji przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

### **6.3. Charakterystyka interwencji opcjonalnych (komparatorów)**

#### **Formoterol**

Na polskim rynku dostępnych jest aktualnie 8 preparatów (Atimos<sup>®</sup>, Foradil<sup>®</sup>, Foramed<sup>®</sup>, Forastmin<sup>®</sup>, Formoterol Easyhaler<sup>®</sup>, Oxis Turbuhaler<sup>®</sup>, Oxodil PPH<sup>®</sup>, Zafiron<sup>®</sup>) zawierających formoterol. Charakterystykę tej substancji czynnej przedstawiono na podstawie ChPL Atimos<sup>®</sup> [52]. Podmiotem odpowiedzialnym jest Chiesi Pharmaceuticals GmbH. Aktualnie (stan na: lipiec 2015) jest on finansowany ze środków publicznych w Polsce (podobnie jak pozostałe preparaty wymienione powyżej i zawierające formoterol) [34].

#### **Mechanizm działania**

Formoterol jest lekiem, którego działanie polega głównie na wybiórczym pobudzeniu receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych. Formoterol działa rozszerzająco na oskrzela u pacjentów z odwracalnymi obturacyjnymi chorobami dróg oddechowych. Działanie rozpoczyna się w ciągu 1-3 minut. Znaczące rozszerzenie oskrzeli utrzymuje się przez 12 godzin po wziewnym przyjęciu leku. U ludzi formoterol jest skuteczny w zapobieganiu skurczowi oskrzeli wywołanemu przez metacholinę.

#### **Wskazania do stosowania**

Długotrwałe leczenie objawowe umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej astmy oskrzelowej u pacjentów wymagających regularnego leczenia rozszerzającego oskrzela w skojarzeniu z długotrwałym leczeniem przeciwzapalnym (glikokortykosteroidami wziewnymi i (lub) doustnymi). Leczenie glikokortykosteroidami powinno być kontynuowane.

Produkt leczniczy Atimos<sup>®</sup> jest wskazany w łagodzeniu objawów zwężenia oskrzeli u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

#### **Dawkowanie i sposób podania w przedmiotowym wskazaniu**

Dawkowanie zależy od rodzaju i stopnia ciężkości choroby. Dla dorosłych, w tym osób w podeszłym wieku, i młodzieży w wieku od 12 lat, zaleca się następujące dawkowanie omówione poniżej.

### Dorośli (w wieku od 18 lat)

Zazwyczaj stosuje się jedną dawkę aerozolu dwa razy na dobę (jedną rano i jedną wieczorem, 24 mikrogramy formoterolu fumaranu dwuwodnego na dobę). W przypadku wskazania do regularnego stosowania, nie należy stosować więcej niż 2 dawki aerozolu na dobę. W razie konieczności, w celu złagodzenia objawów choroby, można przyjąć dodatkowe dawki aerozolu, oprócz dawek przepisanych do regularnego stosowania, tak by maksymalna całkowita dawka dobową wynosiła 4 dawki aerozolu (regularne plus dodatkowe). Nie należy stosować więcej niż 2 dawki aerozolu jednorazowo w tym samym czasie. Pacjenci nie powinni używać inhalatora dłużej niż przez trzy miesiące od daty wydania przez farmaceutę.

### **Przeciwwskazania, przedawkowanie**

#### Przeciwwskazania

Znana nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

#### Przedawkowanie

Doświadczenie kliniczne dotyczące postępowania w razie przedawkowania jest ograniczone. Przedawkowanie produktu leczniczego Atimos® może prowadzić do wystąpienia działań typowych dla agonistów receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych, takich jak: ból głowy, drżenie, kołatanie serca. W pojedynczych przypadkach obserwowano częstoskurcz, wydłużenie odstępu QT, arytmie komorowe, kwasicę metaboliczną, hipokaliemię, hiperglikemię, nudności, wymioty oraz senność.

#### Leczenie przedawkowania

Wskazane jest leczenie podtrzymujące i objawowe. W ciężkich przypadkach pacjentów należy hospitalizować. Można rozważyć zastosowanie kardioselektywnych leków blokujących receptory  $\beta$ -adrenergiczne, jednak wyłącznie zachowując szczególną ostrożność, ponieważ zastosowanie leków blokujących receptory  $\beta$ -adrenergiczne może wywołać skurcz oskrzeli. Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy.

### **Finansowanie**

Obecnie w wykazie leków refundowanych [34] znajduje się 11 produktów leczniczych (8 preparatów w różnych postaciach farmaceutycznych i dawkach) zawierających wziewny formoterol, refundowanych w POChP; kategoria dostępności refundacyjnej: *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.*

Formoterol - lek należący do grupy LABA refundowany jest w ramach grupy limitowej: 198.0, *Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe:*

- z odpłatnością ryczałtową dla wskazania: Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli.

W załączniku 12.4. przedstawiono refundowane produkty lecznicze, wraz ze szczegółowym określeniem sposobu i poziomu finansowania.



## **Informacje dotyczące rejestracji produktu leczniczego Atimos®.**

**Tabela 23.**  
**Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Atimos® [52]**

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Atimos®
Substancja czynna	Formoterol
Postać farmaceutyczna	Aerozol inhalacyjny, roztwór
Zawartość opakowania	Jedna dawka odmierzona zawiera 12 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego. To odpowiada dawce dostarczonej zawierającej 10,1 mikrogramów. 1 pojemnik aluminiowy pod ciśnieniem z zaworem dozującym, rozpylaczem i wieczkiem ochronnym, zawierający roztwór do inhalacji. Każdy pojemnik zawiera 50, 100 lub 120 dawek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.
Numer dopuszczenia do obrotu	Pozwolenie nr 12407
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki adrenergiczne, leki wziewne; selektywni agoniści receptorów $\beta_2$ -adrenergicznych
Kod ATC	R03AC13
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia	20.09.2006 r./ 26.08.2011 r.
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL	19.11.2012 r.

## **Tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (produkt leczniczy Spiriva Respimat®)**

Na polskim rynku dostępny jest aktualnie jeden preparat zawierających tiotropium w postaci roztworu do inhalacji – produkt leczniczy Spiriva Respimat®. Podmiotem odpowiedzialnym jest Boehringer Ingelheim International GmbH. Aktualnie (stan na: lipiec 2015) jest on finansowany ze środków publicznych w Polsce [35].

### **Mechanizm działania**

Bromek tiotropiowy jest długodziałającym, wybiórczym antagonistą receptorów muskarynowych. Wykazuje on podobne powinowactwo do poszczególnych podtypów receptora muskarynowego (od  $M_1$  do  $M_5$ ). W drogach oddechowych bromek tiotropiowy wiąże się kompetycyjnie i odwracalnie z receptorami  $M_3$  w mięśniach gładkich oskrzeli, przeciwdziałając cholinergicznemu (zwiążającemu oskrzela) wpływowi acetylocholino i prowadząc do zmniejszenia napięcia mięśni gładkich oskrzeli. Działanie to jest zależne od dawki i utrzymuje się ponad 24 godziny. Jako lek przeciwcholinergiczny o strukturze N-czwartorzędowej, bromek tiotropiowy stosowany wziewnie odznacza się wybiórczym, miejscowym działaniem na oskrzela. Stężenia terapeutyczne, przy których nie występują objawy działania przeciwcholinergicznego mieszczą się w dopuszczalnym zakresie.

### **Wskazania do stosowania**

Produkt leczniczy Spiriva Respimat® wskazany jest jako:

- lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów, u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP);
- dodatkowy lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z astmą, którzy są obecnie leczeni wziewnymi kortykosteroidami ( $\geq 800 \mu\text{g}$  budezonidu/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.[4]

### **Dawkowanie i sposób podania w przedmiotowym wskazaniu**

Produkt leczniczy Spiriva Respimat® przeznaczony jest wyłącznie do stosowania wziewnego. Wkład z lekiem można umieszczać i stosować jedynie w inhalatorze Respimat (szczegółowa instrukcja przygotowania do stosowania i obsługi tego inhalatora znajduje się w ChPL Spiriva Respimat® punkt 4.2.).

#### Dawkowanie

Dwa rozpylenia z inhalatora Respimat odpowiadają jednej dawce leczniczej. Dawką zalecaną dla dorosłych jest 5 mikrogramów tiotropium podawane jako dwa rozpylenia z inhalatora Respimat, raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia. Nie należy przekraczać zalecanej dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku, pacjenci z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek oraz pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby mogą stosować bromek tiotropiowy w zalecanej dawce.

U dzieci i młodzieży z POChP, poniżej 18 roku życia stosowanie produktu leczniczego Spiriva Respimat® nie jest właściwe.

U pacjentów z mukowiscydozą nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Spiriva Respimat®.

#### Sposób podania

W celu zapewnienia właściwego stosowania produktu leczniczego Spiriva Respimat® lekarz lub inny wykwalifikowany pracownik służby zdrowia powinien poinstruować pacjenta, jak używać inhalatora.

### **Przeciwwskazania, przedawkowanie**

#### Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Spiriva Respimat® nie powinien być stosowany jeżeli u pacjenta stwierdzono nadwrażliwość na bromek tiotropiowy, atropinę lub jej pochodne, takie jak ipratropium czy oksytropium lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (benzalkoniowy chlorek, disodu edetynian, woda oczyszczona, kwas solny 3,6% do ustalenia pH).

#### Przedawkowanie

Podawanie dużych dawek bromku tiotropiowego może prowadzić do wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów związanych z przeciwcholinergicznym działaniem leku.

Jednakże, po podaniu zdrowym ochotnikom do 340 mikrogramów bromku tiotropiowego w pojedynczej dawce wziewnej nie zaobserwowano niepożądanych działań związanych z ogólnoustrojowym działaniem przeciwcholinergicznym. Dodatkowo, po zastosowaniu u zdrowych ochotników tiotropium w postaci roztworu do inhalacji, w dawce do 40 mikrogramów na dobę przez 14 dni, poza suchością błony śluzowej jamy ustnej i gardła i suchością błony śluzowej nosa oraz

znacznie zmniejszonym wydzielaniem śliny począwszy od siódmego dnia, nie zanotowano istotnych działań niepożądanych.

Ostre zatrucie po przypadkowym spożyciu doustnym bromku tiotropiowego w postaci roztworu do inhalacji jest mało prawdopodobne ze względu na małą biodostępność po podaniu doustnym.

### **Finansowanie**

Obecnie w wykazie leków refundowanych [34] znajduje się 5 produktów leczniczych zawierających tiotropium do inhalacji (przy czym tylko jeden Spiriva Respimat® jest podawany za pomocą inhalatora Respimat), refundowane w POChP; kategoria dostępności refundacyjnej: *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.*

Tiotropium – lek należący do grupy LAMA refundowany jest w ramach grupy limitowej: 201.2, *Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe:*

- z odpłatnością ryczałtową dla wskazania: ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV<sub>1</sub><50% oraz ujemną próbą rozkurczową (tiotropium),
- z odpłatnością 30% dla wskazania: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (tiotropium).

W tabeli w załączniku 12.4. przedstawiono refundowane produkty lecznicze, wraz ze szczegółowym określeniem sposobu i poziomu finansowania.

### **Informacje dotyczące rejestracji produktu leczniczego Spiriva Respimat®.**

**Tabela 24.**  
**Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Spiriva Respimat® [35]**

Informacje	Dane
<b>Nazwa handlowa</b>	Spiriva Respimat®
<b>Substancja czynna</b>	Tiotropium
<b>Postać farmaceutyczna</b>	Roztwór do inhalacji
<b>Postać leku</b>	Przezroczysty, bezbarwny roztwór do inhalacji
<b>Zawartość opakowania</b>	<p>Produkt leczniczy Spiriva Respimat® – typ i rodzaj materiału opakowania będącego w kontakcie z produktem leczniczym: roztwór znajduje się we wkładzie wykonanym z polietylenu i polipropylenu, zamkniętym polipropylenowym wieczkiem z silikonową uszczelką; wkład umieszczony jest w aluminiowym cylindrze; wielkość opakowania i dodatkowe wyposażenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pojedyncze opakowanie – 1 inhalator Respimat i 1 wkład z produktem leczniczym, dostarczający 60 rozpyleń (30 dawek leczniczych);</li> <li>▪ opakowanie składające się z 2 opakowań pojedynczych – każde zawiera 1 inhalator Respimat i 1 wkład z produktem leczniczym, dostarczający 60 rozpyleń (30 dawek leczniczych);</li> <li>▪ opakowanie składające się z 3 opakowań pojedynczych – każde zawiera 1 inhalator Respimat i 1 wkład z produktem leczniczym, dostarczający 60 rozpyleń (30 dawek leczniczych);</li> <li>▪ opakowanie składające się z 8 opakowań pojedynczych – każde zawiera 1 inhalator Respimat i 1 wkład z produktem leczniczym, dostarczający 60 rozpyleń (30 dawek leczniczych);</li> </ul> <p>Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie; Jedna dawka odmierzona zawiera 2,5 mikrograma tiotropium (na jedną dawkę leczniczą składają się dwa rozpylenia), co odpowiada 3.124 mikrogramom jednowodnego bromku tiotropiowego; dawka odmierzona jest dawką, która po przejściu przez ustnik inhalatora jest dostępna dla pacjenta</p>
<b>Numer dopuszczenia do obrotu</b>	Pozwolenie nr 16125
<b>Grupa farmakoterapeutyczna</b>	Inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych podawane drogą wziewną, leki przeciwcholinergiczne
<b>Kod ATC</b>	R03BB04

Informacje	Dane
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia	20.10.2009 r.
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL	16.10.2013 r.

## 7. WYNIKI ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie celów leczenia określonych w polskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej oraz metodologicznych wytycznych EMA.

### **Rozważane punkty końcowe**

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi PTChP (2014), leczenie chorych na POChP powinno łagodzić objawy choroby, poprawiać wentylację płuc, zmniejszać liczbę i ciężkość zaostrzeń oraz ograniczać roczny ubytek FEV<sub>1</sub> [7]. Z kolei w wytycznych GOLD (2015) cele leczenia stabilnej POChP sformułowano jako: ograniczenie objawów (złagodzenie nasilenia objawów, poprawa tolerancji wysiłku, poprawa ogólnego stanu zdrowia) oraz redukcję ryzyka (prewencja progresji POChP, prewencja i leczenie zaostrzeń, zmniejszenie śmiertelności) [9].

Aktualne wytyczne EMA [41] zawierają następujące zalecenia odnośnie oceny skuteczności nowych leków w podtrzymującym leczeniu POChP:

- ocena funkcji płuc – oceny należy dokonywać poprzez ocenę zmian w zakresie parametrów spirometrycznych; najszerszej stosowanym wskaźnikiem, wykazującym również dużą powtarzalność wyników, jest natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV<sub>1</sub>); wpływ leczenia w zakresie poprawy funkcji płuc może być również scharakteryzowany

poprzez pomiar pojemności wydechowej (IC), czynnościowej pojemności zalegającej (FRC), objętości zalegającej/ całkowitej pojemności płuc (RV/TLC), natężonej pojemności życiowej (FVC), pojemności życiowej określanej podczas powolnych manewrów oddechowych (SVC, słów VC) oraz zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (DLCO);

- ocena zaostrzeń – należy rozważyć ocenę częstości i/lub ciężkości zaostrzeń; przykładowe punkty końcowe to zmniejszenie liczby zaostrzeń, roczna częstość i ciężkość zaostrzeń, czas do pierwszego zaostrzenia; z uwagi na wahania sezonowe częstość zaostrzeń powinna być oceniana w co najmniej rocznym okresie obserwacji;
- punkty końcowe oceniane przez pacjenta lub badacza – wyniki oceny objawów, ograniczeń fizycznych, ogólnego dobrostanu i postrzegania własnego stanu zdrowia w kwestionariuszach specyficznych dla choroby oraz skalach oceny duszności i innych objawów, które są uważane za wyniki właściwe dla scharakteryzowania odpowiedzi na leczenie; w tej kategorii rozważono:
  - stan zdrowia i jakość życia – ocenie w regularnych odstępach czasu powinien podlegać wpływ choroby na życie codzienne pacjenta, aktywność i dobrostan; można stosować zarówno kwestionariusze swoiste dla POChP (np. CRQ, SGRQ, CAT), jak i nieswoiste (np. SF-36, Nottingham EADL, London EADL) oraz kwestionariusze sprawności;
  - duszność – do skal często stosowanych w RCT należą BDI, TDI i komponent duszności CRQ; opcjonalnie można stosować inne metody, np. skale VAS lub CR10 (ang. *Borg Category Rating Dyspnea Score*);
  - ocena objawów POChP – 3 objawy kardynalne POChP, tj. duszność, odkrztuszanie plwociny i kaszel, mogą być oceniane za pomocą dzienniczków pacjenta; zaleca się uwzględnianie m.in. objawów nocnych, przebudzeń w ciągu nocy, objawów dziennych, kaszlu, świszczącego oddechu, duszności, wytwarzania plwociny;
- tolerancja wysiłku – mogą być stosowane standaryzowane testy laboratoryjne, jak również proste testy, np. 6-minutowy test marszu lub wahadłowy test chodu;
- stosowanie leków ratunkowych (doraźnie, na żądanie) – stosowanie leków ratunkowych odzwierciedla wpływ leczenia na objawy; najlepszą miarą jest ocena, ile razy zastosowano lek ratunkowy; stosowane są również pomiary liczby wdechów;
- złożone skale oceny choroby – np. wskaźnik BODE, stanowiący złożony miernik oparty na BMI, stopniu obturacji, duszności i tolerancji wysiłku; można stosować również inne skale, o ile zostały poddane walidacji;
- obrazowanie – nie jest zalecane stosowanie wyników badań obrazowych (tomografii płuc) jako pierwszo- lub istotnego drugorzędowego punktu końcowego w badaniach klinicznych, ze względu na brak pełnej walidacji;
- inne potencjalne punkty końcowe – jako drugorzędowy punkt końcowy można rozważyć ocenę aktywności fizycznej [41].

W ramach oceny bezpieczeństwa EMA wymaga dostarczenia przed rejestracją pełnej oceny bezpieczeństwa, obejmującej ocenę bezpieczeństwa pojedynczego leku oraz bezpieczeństwa jego stosowania w określonych kombinacjach, w jakich będzie mógł być stosowany. W ocenie

bezpieczeństwa leków stosowanych w POChP EMA rekomenduje ocenę całkowitej śmiertelności i zaleca ocenę zmian masy ciała. Ponadto, np. w odniesieniu do oceny terapii łączących leki z różnych grup szczególnie wnikliwej ocenie powinny zostać poddane działania niepożądane ze strony układu krążenia (zawał, dusznica bolesna, nadciśnienie, migotanie przedsionków, zgon sercowo-naczyniowy, wydłużenie odcinka QT, udar, itp.). W cytowanych wytycznych zwrócono również uwagę na konieczność dostarczenia danych dotyczących bezpieczeństwa, uzyskanych w minimum rocznym okresie obserwacji [41].

Wymagany czas trwania badania uzależniony jest, według wytycznych EMA, od ocenianych punktów końcowych – do oceny wpływu leczenia na funkcję płuc i objawy wystarczający może być okres 12 – 24 tygodni, natomiast wykazanie wpływu na zaostrzenia wymaga co najmniej roku [41].

### **Wybrane punkty końcowe i okres obserwacji**

Uwzględniając cytowane wyżej wytyczne, do oceny w analizie efektywności klinicznej wybrano punkty końcowe, pozwalające na obiektywną ocenę funkcji płuc (rekomendowane parametry spirometryczne), jak i ocenę wyników szczególnie istotnych z perspektywy pacjentów - kontroli objawów i jakości życia pacjentów, ocenę redukcji ryzyka oraz szeroką ocenę bezpieczeństwa.

W ramach analizy skuteczności klinicznej oceniane będą:

- ocena funkcji płuc
  - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (wartość FEV<sub>1</sub>);
  - natężona pojemność życiowa (FVC);
- kontrola objawów choroby
  - ocena objawów choroby (duszność, kaszel oraz plwocina);
  - ocena stopnia duszności, np. w skali TDI/BDI/CR10/VAS;
  - zużycie leków ratunkowych (terapia doraźna);
- ocena tolerancji wysiłku (np. 6-minutowy test marszu:6-MWD);
- ocena zaostrzeń POChP (np. częstość występowania, ciężkość, czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP);
- jakość życia pacjentów
  - jakość życia związana z objawami POChP (skale swoiste, np. SGRQ);
- stopień dyscypliny terapeutycznej (ang. *compliance*).

W ramach analizy bezpieczeństwa oceniane będą:

- zgony;
- zdarzenia/ działania niepożądane (ogółem, ciężkie, poważne);
- działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ang. *drug-related*) lub zaistniałe w okresie leczenia (ang. *treatment-emergent*);

- specyficzne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (działania niepożądane ze strony układu krążenia);
- parametry laboratoryjne, związane z czynnością układu krążenia (w tym wydłużenie odstępu QT, nieprawidłowości w EKG)
- rezygnacje z udziału w badaniu lub rezygnacje z leczenia.

Efektywność kliniczną i praktyczną oceniano w okresie obserwacji co najmniej  $\geq 12$  tygodni.

## 8. TYPY BADAŃ

W pierwszej kolejności w ramach analizy głównej przeprowadzony zostanie przegląd medycznych baz danych pod kątem opublikowanych badań wtórnych tj. innych przeglądów systematycznych, meta-analiz czy raportów HTA dla interwencji ocenianej w przedmiotowym wskazaniu.

Następnie do analizy głównej (przeglądu systematycznego badań pierwotnych) zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [1], planowano włączyć badania pierwotne o najwyższej wiarygodności, zgodne z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grup (RCT). W przypadku braku badań RCT planowano włączyć badania o niższym poziomie wiarygodności tj. badania nierandomizowane, badania obserwacyjne z grupą lub bez grupy kontrolnej.

Przewidziano ponadto możliwość włączenia do analizy obserwacyjnych badań IV fazy oceniających efektywność praktyczną - jednak należy mieć na uwadze, że ze względu na krótki czas, jaki upłynął od wprowadzenia leku do obrotu, ukończenie i opublikowanie tego typu badań w czasie opracowywania analiz jest mało prawdopodobne.

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa będą podlegały również (jeśli będą dostępne):

- dane z ChPL Striverdi Respimat®;
- dane z raportów dotyczących bezpieczeństwa ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA, URPL;
- dane z raportu PSUR (dostarczonego przez Zamawiającego);
- dane dodatkowe (np. badania wtórne – przeglądy systematyczne, metaanalizy czy analizy zbiorcze – ukierunkowane tylko na ocenę bezpieczeństwa i/lub badania wtórne oceniające bezpieczeństwo OLOres z placebo; RCT niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej – porównania OLOres z placebo).

Warto również zaznaczyć, że włączeniu do przeglądu systematycznego (analizy efektywności klinicznej) podlegać będą zarówno badania opublikowane, jak i niepublikowane – te ostatnie pod warunkiem dostępności dokładnych danych z innych źródeł (niepublikowany raport z badania klinicznego, dostarczony przez zleceniodawcę, dane zawarte w analizach urzędów oceny leków itp.), natomiast za wystarczające źródła nie uznawano abstraktów ani plakatów konferencyjnych.

## 9. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMAT PICO(S)

Kryteria selekcji badań, zdefiniowane według schematu PICOS na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, dla analizy efektywności klinicznej (przeгляд systematyczny) załączonej do wniosku o refundację produktu leczniczego Striverdi Respimat® (olodaterol) przedstawiono w tabeli poniżej

**Tabela 25.**  
**Podsumowanie - schemat PICOS**

<b>Populacja</b>	Dorośli <sup>3</sup> pacjenci z POChP, u których wskazane jest stosowanie podtrzymującego leczenia rozszerzającego oskrzela.
<b>Interwencje</b>	Striverdi Respimat® (olodaterol) w postaci roztworu do inhalacji. Dawką zalecaną jest 5 mikrogramów (µg) olodaterolu podawane jako dwa rozpylenia z inhalatora Respimat, raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia. Dwa rozpylenia z inhalatora Respimat odpowiadają jednej dawce leczniczej.
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Formoterol (komparator główny) podawany zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, tj. w zależności od produktu / typu inhalatora, zalecana dobową dawkę wynosi od 12 do 48 µg;</li> <li>Tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (komparator dodatkowy) w dawce 5 µg, podawany zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi jako dwa rozpylenia z inhalatora Respimat, raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia.</li> </ul>
<b>Wyniki zdrowotne</b>	<b>Skuteczność</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Ocena funkcji płuc (parametry spirometryczne)</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (wartość FEV<sub>1</sub>);</li> <li>natężona pojemność życiowa (FVC).</li> </ul> </li> <li><u>Kontrola objawów choroby</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena objawów choroby (duszność, kaszel oraz plwocina);</li> <li>ocena stopnia duszności, np. w skali TDI/BDI/CR10/VAS;</li> <li>zużycie leków ratunkowych (terapia doraźna);</li> </ul> </li> <li><u>Ocena tolerancji wysiłku</u> (np. 6-minutowy test marszu:6-MWD);</li> <li><u>Ocena zaostrzeń POChP</u> (np. częstość występowania, ciężkość);</li> <li><u>Jakość życia pacjentów</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>jakość życia związana z objawami POChP (skale swoiste, np. SGRQ);</li> </ul> </li> <li><u>Stopień dyscypliny terapeutycznej</u> (ang. <i>compliance</i>).</li> </ul>
<b>Typ badania</b>	<b>Bezpieczeństwo</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zgony (śmiertelność);</li> <li>Zdarzenia/ działania niepożądane (ogółem, ciężkie, poważne);</li> <li>Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ang. <i>drug-related</i>) lub zaistniałe w okresie leczenia (ang. <i>treatment-emergent</i>);</li> <li>Specyficzne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (działania niepożądane ze strony układu krążenia);</li> <li>Parametry laboratoryjne, związane z czynnością układu krążenia (w tym wydłużenie odstępu QT, nieprawidłowości w EKG);</li> <li>Rezygnacje z udziału w badaniu lub rezygnacje z leczenia.</li> </ul>
<b>Status publikacji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>W ramach analizy głównej: <ul style="list-style-type: none"> <li>badania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA);</li> <li>pierwotne badania kliniczne z grupą kontrolną i randomizacją (RCT);</li> <li>w przypadku braku badań RCT planowano włączyć badania o niższym poziomie wiarygodności tj. badania nierandomizowane, badania obserwacyjne z grupą lub bez grupy kontrolnej;</li> <li>przewidziano możliwość włączenia do analizy badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną;</li> <li>badania kliniczne przeprowadzone na ludziach;</li> </ul> </li> <li>w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa (jeśli dostępne): dane z ChPL Striverdi Respimat®, EMA, FDA, URPL, PSUR, dane dodatkowe (np. badania wtórne – przeglądy systematyczne, metaanalizy czy analizy zbiorcze – ukierunkowane tylko na ocenę bezpieczeństwa i/lub badania wtórne oceniające bezpieczeństwo OLOres z placebo; RCT niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej – porównania OLOres z placebo);</li> <li>Okres obserwacji: ≥12 tygodni.</li> </ul>
<b>Status publikacji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania opublikowane w postaci pełnych tekstów i/lub protokołów/ raportów badań klinicznych nadesłanych przez Zamawiającego;</li> <li>badania nieopublikowane (w uzasadnionych przypadkach), dla których sponsor udostępnił pełny raport (CSR);</li> <li>publikacje w języku: polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim.</li> </ul>

<sup>3</sup> Zgodnie zapisem w ChPL Striverdi Respimat® stosowanie produktu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie jest właściwe [4].



## 10. PIŚMIENNICTWO

- [1] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
- [2] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. Zm.)
- [3] 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [4] Charakterystyka produktu leczniczego Striverdi Respimat® 2,5 mikrograma/dawkę dostarczaną, roztwór do inhalacji [aktualna ChPL dostarczona przez Zleceniodawcę; data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 27-02-2014 r.].
- [5] Gajewski P, Szczeklik A (red.). Interna Szczeklika 2013 – Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna 2013; [dostęp do wersji drukowanej].
- [6] Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych - ICD-10, udostępniana przez Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia: <http://www.csioz.gov.pl/klasyfikacje.php> (stan na: czerwiec 2015 r.).
- [7] Śliwiński P, Górecka D, Jassem E, Pierzchała W. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2014; 82 (3): 227-263.
- [8] Jassem E. Chory na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) w opiece lekarza rodzinnego. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2014; 82 (supl,2):11-21.
- [9] Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2015). Dostępne online pod adresem: [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2015\\_Feb18.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015_Feb18.pdf). (stan na: czerwiec 2015 r.).
- [10] Beers MH, Porter RS, Jones TV i wsp. The Merck manual – podręcznik diagnostyki i terapii. Elsevier Urban & Partner Wrocław. Wydanie trzecie polskie 2008: 1501-1539; [dostęp do wersji drukowanej].
- [11] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Fluticasonum (Flixotide, Flixotide Dysk) w leczeniu astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej Raport Nr: AOTM-OT-269. <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=475> (stan na: czerwiec 2015 r.).
- [12] The European White Lung Book 2013. *European Respiratory Society*. <http://www.erswhitebook.org/chapters/chronic-obstructive-pulmonary-disease/> (stan na: czerwiec 2015 r.).
- [13] Siatkowska H, Kozielski J, Ziara D. Chorzy na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc w praktyce lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2010; 78 (2): 112–120.
- [14] Niżankowska-Mogilnicka E, Mejza F, Buist AS i wsp. Prevalence of COPD and tobacco smoking in Malopolska region - results from the BOLD study in Poland. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 2007; 117 (9): 402-410.
- [15] Pływaczewski R, Bednarek M, Jonczak L, Zieliński J. Częstość występowania POChP wśród mieszkańców prawobrzeżnej Warszawy. *Pneumonol Alergol Pol.* 2003; 71: 329-335 [abstrakt PubMed] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15052966> (stan na: czerwiec 2015 r.).
- [16] Niepsuj G., Kozielski J., Niepsuj K., et al. Przewlekła obturacyjna choroba płuc u mieszkańców miasta Zabrze. *Wiad Lek.* 2002; 55: 354-359 [abstrakt PubMed] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15002268> (stan na: czerwiec 2015 r.).
- [17] Krzyżanowski M, Jędrychowski W, Wysocki M. Factors associated with the change in ventilatory function and the development of chronic obstructive pulmonary disease in a 13-year follow-up of the Cracow Study. Risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1986 Nov;134(5):1011-9.
- [18] Bednarek M, Maciejewski J, Wozniak M, Kuca P, Zielinski J. Prevalence, severity and underdiagnosis of COPD in the primary care setting. *Thorax.* 2008 May;63(5):402-7.
- [19] Zieliński J. POChP – choroba zbyt rzadko rozpoznawana nie tylko we wczesnym okresie, *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2007; 75: 2-4.
- [20] Ucińska R, Damps-Konstańska I, Siemińska A, Jassem E. Przewlekła obturacyjna choroba płuc u kobiet. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2012; 80, 2: 140–145; <http://czasopisma.viamedica.pl/pap/article/viewFile/27602/22292> (stan na: czerwiec 2015 r.).
- [21] Anderson B, Conner K, Dunn C, Kerestes G, Lim K, Myers C, Olson J, Raikar S, Schultz H, Setterlund L. Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Updated March 2013. [https://www.icsi.org/guidelines\\_more/catalog\\_guidelines\\_and\\_more/catalog\\_guidelines/catalog\\_respiratory\\_guidelines/copd/](https://www.icsi.org/guidelines_more/catalog_guidelines_and_more/catalog_guidelines/catalog_respiratory_guidelines/copd/) (stan na: czerwiec 2015 r.).
- [22] Koblizek V, Chlumsky J, Zindr V, Neumannova K, Zatloukal J, Zak J, Sedlak V, Kocianova J, Zatloukal J, Hejduk K, Pracharova S; Czech Pneumological and Phthysiological Society. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and

- Phthisiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2013 Jun;157(2):189-201.
- [23] Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, Hanania NA, Criner G, van der Molen T, Marciniuk DD, Denberg T, Schönemann H, Wedzicha W, MacDonald R, Shekelle P; American College of Physicians; American College of Chest Physicians; American Thoracic Society; European Respiratory Society. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. Ann Intern Med. 2011 Aug 2;155(3):179-91.
- [24] NICE, <http://www.nice.org.uk/advice/esnm54/resources/non-guidance-chronic-obstructive-pulmonary-disease-olodaterol-pdf> (stan na: czerwiec 2015 r.).
- [25] SMC, [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/olodaterol\\_respimat\\_Striverdi\\_Respimat\\_RESUBMISSION\\_FINAL\\_Dec\\_2014\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/olodaterol_respimat_Striverdi_Respimat_RESUBMISSION_FINAL_Dec_2014_for_website.pdf) (stan na: czerwiec 2015 r.).
- [26] SMC, [http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/974\\_14\\_olodaterol\\_2.5\\_microgram\\_solution\\_for\\_inhalation\\_Striverdi\\_Respimat/olodaterol\\_Striverdi\\_Respimat](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/974_14_olodaterol_2.5_microgram_solution_for_inhalation_Striverdi_Respimat/olodaterol_Striverdi_Respimat) (stan na: czerwiec 2015 r.).
- [27] AWMSG, <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1537> (stan na: czerwiec 2015 r.).
- [28] National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (partial update). Issued: June 2010. NICE clinical guideline 101. [guidance.nice.org.uk/cg101; http://www.nice.org.uk/guidance/cg101/resources/guidance-chronic-obstructive-pulmonary-disease-pdf](http://www.nice.org.uk/guidance/cg101/resources/guidance-chronic-obstructive-pulmonary-disease-pdf) (stan na: czerwiec 2015 r.).
- [29] PBAC, <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/olodaterol-psd-07-2014.pdf> (stan na: czerwiec 2015 r.).
- [30] TLV, <http://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/generell-subvention/Striverdi-Respimat-ingar-i-hogkostnadsskyddet/>; [http://www.tlv.se/Upload/Beslut\\_2014/bes140619-striverdi-respimat.pdf](http://www.tlv.se/Upload/Beslut_2014/bes140619-striverdi-respimat.pdf) (stan na: czerwiec 2015 r.).
- [31] DMA, [http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?lng=2; http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?id=15&vnr=481375](http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?lng=2;http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?id=15&vnr=481375) (stan na: czerwiec 2015 r.).
- [32] MPD, [https://easiointi.kela.fi/laakekys\\_app/LaakekysApplication/Korvattavuus?korvaava=148808](https://easiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication/Korvattavuus?korvaava=148808) (stan na: czerwiec 2015 r.).
- [33] ODD, [http://ch.oddb.org/de/gcc/search/zone/drugs/search\\_query/striverdi/search\\_type/st\\_oddb/#best\\_result](http://ch.oddb.org/de/gcc/search/zone/drugs/search_query/striverdi/search_type/st_oddb/#best_result) (stan na: czerwiec 2015 r.).
- [34] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2015 r.
- [35] Charakterystyka produktu leczniczego Spiriva Respimat® (tiotropium) [data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: sierpień 2014 r.].
- [36] Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 marca 2014 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia, Warszawa, dnia 21 marca 2014 r. Poz. 45.
- [37] Jahnz-Różyk K, Targowski T, From S. Koszty leczenia zaostrzeń przewlekłej obturacyjnej choroby płuc w warunkach ambulatoryjnych i szpitalnych w 2007 roku – wyniki wielośrodkowego badania polskiego. Pol. Merk. Lek., 2009, XXVI, 153, 208.
- [38] [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/080/AWA/080\\_AWA\\_OT\\_4350\\_15\\_Ultibro\\_Breezhaler\\_pochp\\_2014.06.13.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/080/AWA/080_AWA_OT_4350_15_Ultibro_Breezhaler_pochp_2014.06.13.pdf) (stan na: czerwiec 2015 r.).
- [39] [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/251/AWA/251\\_AWA\\_OT\\_4350\\_18\\_SeebriB\\_reezhaler\\_POChP\\_2013.11.08.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/251/AWA/251_AWA_OT_4350_18_SeebriB_reezhaler_POChP_2013.11.08.pdf) (stan na: czerwiec 2015 r.).
- [40] [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/331/AWA/331\\_AWA\\_OT\\_4350\\_28\\_Onb\\_rez\\_Breezhaler\\_150mcg\\_300mcg\\_2013.12.27.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/331/AWA/331_AWA_OT_4350_28_Onb_rez_Breezhaler_150mcg_300mcg_2013.12.27.pdf) (stan na: czerwiec 2015 r.).
- [41] [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/206/AWA/206\\_AWA\\_OT\\_4350\\_33\\_Spiriva\\_Respimat\\_POChP\\_2014.11.07.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/206/AWA/206_AWA_OT_4350_33_Spiriva_Respimat_POChP_2014.11.07.pdf) (stan na: czerwiec 2015 r.).
- [42] European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 21 June 2012 EMA/CHMP/483572/2012 -corr. Respiratory Drafting Group. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document\\_detail.jsp?webContentId=WC500130880&mid=WC0b01ac058009a3dc](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500130880&mid=WC0b01ac058009a3dc) (stan na: czerwiec 2015 r.).
- [43] Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Striverdi Respimat®. URPL – Nr UR/RD/0072/14. <http://pozwolenia.urpl.gov.pl/files/21718.pdf> (stan na: czerwiec 2015 r.).
- [44] Medycyna Praktyczna. Indeks leków. Formoterol – opis substancji. <http://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=326> (stan na: czerwiec 2015 r.).
- [45] Status finansowania preparatu Striverdi Respimat® w innych krajach [Materiały dostarczone przez Zleceniodawcę].
- [46] Chick A, Grant PJ, Han M, Harrison R, Pieken E. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Guidelines for Clinical Care Ambulatory. University of Michigan Health System. <http://www.med.umich.edu/1info/FHP/practiceguides/copd/copd.pdf> (stan na: czerwiec 2015 r.).
- [47] Guidelines and protocols advisory committee. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) 2011, <http://www.bcguidelines.ca/pdf/copd.pdf> (stan na: czerwiec 2015 r.).
- [48] CVZ, <http://www.medicijnkosten.nl/stap4.asp> (stan na: czerwiec 2015 r.).

- [48] HC, [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd/smd\\_2013\\_striverdi\\_respimat\\_155649-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd/smd_2013_striverdi_respimat_155649-eng.php) (stan na: czerwiec 2015 r.).
- [49] [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/256/AWA/256\\_AWA\\_OT\\_4350\\_45\\_Berodual\\_N\\_ch\\_obturacyjne\\_BIP\\_2014.12.31.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/256/AWA/256_AWA_OT_4350_45_Berodual_N_ch_obturacyjne_BIP_2014.12.31.pdf) (stan na: czerwiec 2015 r.).
- [50] Charakterystyka produktu leczniczego Spiriva<sup>®</sup> (tiotropium).
- [51] Charakterystyka produktu leczniczego Seebri Breezhaler<sup>®</sup> (glikopironium).
- [52] Charakterystyka produktu leczniczego Atimos<sup>®</sup> (formoterol).
- [53] Charakterystyka produktu leczniczego Foradil<sup>®</sup> (formoterol).
- [54] Charakterystyka produktu leczniczego Forastmin<sup>®</sup> (formoterol).
- [55] Charakterystyka produktu leczniczego Formoterol Easyhaler<sup>®</sup> (formoterol).
- [56] Charakterystyka produktu leczniczego Oxis Turbuhaler<sup>®</sup> (formoterol).
- [57] Charakterystyka produktu leczniczego Oxodil PPH<sup>®</sup> (formoterol).
- [58] Charakterystyka produktu leczniczego Zafiron<sup>®</sup> (formoterol).
- [59] Charakterystyka produktu leczniczego Pulmoterol<sup>®</sup> (salmoterol).
- [60] Charakterystyka produktu leczniczego Pulveril<sup>®</sup> (salmoterol).
- [61] Charakterystyka produktu leczniczego Servent<sup>®</sup> (salmoterol).
- [62] Charakterystyka produktu leczniczego Servent Dysk<sup>®</sup> (salmoterol).
- [63] Charakterystyka produktu leczniczego Onbrez Breezhaler<sup>®</sup> (indakaterol).
- [64] Charakterystyka produktu leczniczego Symbicort Turbuhaler<sup>®</sup> (formoterol/ budesonid).
- [65] Charakterystyka produktu leczniczego Asaris<sup>®</sup> (salmoterol/ flutikazon).
- [66] Charakterystyka produktu leczniczego Salmex<sup>®</sup> (salmoterol/ flutikazon).
- [67] Charakterystyka produktu leczniczego Seretide<sup>®</sup> (salmoterol/ flutikazon).
- [68] Charakterystyka produktu leczniczego Seretide Dysk<sup>®</sup> (salmoterol/ flutikazon).
- [69] Charakterystyka produktu leczniczego Fostex<sup>®</sup> (formoterol/ beklometazon).
- [70] HAS, [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13785\\_STRIVERDI\\_RESPIMAT\\_PIC\\_INS\\_Avis2\\_CT13785.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13785_STRIVERDI_RESPIMAT_PIC_INS_Avis2_CT13785.pdf) (stan na: czerwiec 2015 r.).
- [71] PBS, <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/agenda/pdf/pbac-meeting-agenda-july-2014-v2.pdf> (stan na: czerwiec 2015 r.).
- [72] Charakterystyka produktu leczniczego Foramed<sup>®</sup> (formoterol).

## 11. SPIS TABEL

<b>Tabela 1. Czynniki ryzyka wystąpienia POChP (opracowano na podstawie [5], [7])</b> .....	12
Tabela 2. Zmodyfikowana skala nasilenia duszności mMRC (ang. <i>British Medical Research Council</i> ) [5], [7], [8] .....	14
Tabela 3. Test oceny POChP CAT [7] .....	15
Tabela 4. Podział zaostrzeń POChP [7] .....	16
Tabela 5. Ocena ryzyka zaostrzeń (opracowano na podstawie [8]) .....	16
Tabela 6. Stopnie obturacji [9] .....	17
Tabela 7. Klasyfikacja zaawansowania POChP, uwzględniająca związek pomiędzy objawami i oceną spirometryczną a ryzykiem zaostrzeń (według GOLD 2015) [9] .....	17
<b>Tabela 8. Chorobowość na POChP w Polsce</b> .....	19
Tabela 9. Leki stosowane w początkowej terapii stabilnej POChP według zaleceń PTChP z 2014 roku* [7] .....	25
Tabela 10. Szczegółowe zalecenia PTChP z 2014 roku dotyczące farmakoterapii w POChP, w zależności od zaawansowania choroby [7] .....	25
<b>Tabela 11. Przegląd interwencji zalecanych do stosowania w leczeniu POChP na podstawie zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej – leczenie farmakologiczne (zakres czasowy wyszukiwania: do dn. 10.06.2015r.)</b> .....	26
<b>Tabela 12. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Striverdi Respimat® [4]</b> .....	30
Tabela 13. Omówienie zidentyfikowanej rekomendacji finansowych dla produktu leczniczego Striverdi Respimat® (olodaterol) stosowanego w POChP (zakres czasowy wyszukiwania: do dn. 10.06.2015 r.) .....	33
<b>Tabela 14. Zestawienie zidentyfikowanych decyzji refundacyjnych dla olodaterolu (Striverdi Respimat®) stosowanego w POChP (zakres czasowy wyszukiwania: do dn. 10.06.2015 r.)</b> .....	34
Tabela 15. Status finansowania w innych krajach dla olodaterolu (Striverdi Respimat®) stosowanego w POChP [44] .....	34
<b>Tabela 16. Zestawienie rekomendowanych metod terapii stosowanych POChP</b> .....	37
Tabela 17. Zestawienie informacji o lekach zarejestrowanych i refundowanych w Polsce .....	40
Tabela 18. Zestawienie informacji w zakresie technologii stosowanych w polskiej praktyce klinicznej w leczeniu POChP (na podstawie opinii ekspertów klinicznych [38], [39], [39], [40], [49]) .....	41
Tabela 19. Zestawienie informacji w zakresie najtańszych substancji stosowanych w polskiej praktyce klinicznej w leczeniu POChP (na podstawie opinii ekspertów klinicznych [38], [39], [39], [40], [49]) ..	42
Tabela 20. Zestawienie informacji w zakresie najskuteczniejszych metod stosowanych w leczeniu POChP (na podstawie opinii ekspertów klinicznych [38], [39], [39], [40], [49]) .....	42
<b>Tabela 21. Zestawienie danych w zakresie wyboru komparatora (refundowana technologia opcjonalna) dla olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji</b> .....	45

---

<b>Tabela 22. Wybrany komparator (technologia refundowana) z uzasadnieniem</b> .....	46
Tabela 23. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Atimos® [52] .....	49
Tabela 24. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Spiriva Respimat® [35].....	51
Tabela 25. Podsumowanie - schemat PICOS.....	56
<b>Tabela 26. Lista organizacji, których strony internetowe przeszukiwano w celu identyfikacji wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu POChP</b> .....	62
<b>Tabela 27. Lista organizacji, których strony internetowe przeszukiwano w celu identyfikacji rekomendacji refundacyjnych dla olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji stosowanego jako leku rozszerzającego oskrzela w leczeniu podtrzymującym pacjentów z POChP</b> .....	63
<b>Tabela 28. Lista organizacji, których strony internetowe przeszukiwano w celu identyfikacji decyzji refundacyjnych produktu leczniczego Striverdi Respimat® (olodaterol) stosowanego jako leku rozszerzającego oskrzela w leczeniu podtrzymującym pacjentów z POChP</b> .....	64
<b>Tabela 29. Aktualny stan finansowania produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce w leczeniu POChP [34]</b> .....	65

## 12. ZAŁĄCZNIKI

### 12.1. Wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej – przeszukiwane źródła

Szczegółowe omówienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc znajduje się w rozdziałach 4.3.1 oraz 4.3.2. Należy zaznaczyć, że wyszukiwano najbardziej aktualne wytyczne praktyki klinicznej z przedziału lat 2010-2015.

Tabela 26.

Lista organizacji, których strony internetowe przeszukiwano w celu identyfikacji wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu POChP

Organizacja	Kraj	Strona www	Komentarz	
			20.03.2015	10.06.2015
<i>Polskie Towarzystwo Chorób Płuc (PTChP)</i>	Polska	<a href="http://www.ptchp.org/">http://www.ptchp.org/</a>	Zidentyfikowano (2014 rok) [7].	Nie zidentyfikowano nic dodatkowego.
<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)</i>	Międzynarodowe (świat)	<a href="http://www.goldcopd.com/">http://www.goldcopd.com/</a>	Zidentyfikowano (2015 rok) [9].	
<i>National Guideline Clearinghouse (NGC)</i>		<a href="http://www.guideline.gov/">http://www.guideline.gov/</a>	Zidentyfikowano wytyczne opracowane przez (łącznie): ERS, ACP, ACCP, ATS (2011 rok) [23], UMHS (2012 rok) [45].	
<i>European Respiratory Society (ERS)</i>		Europa	<a href="http://ersnet.org/">http://ersnet.org/</a>	
<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i>	Wielka Brytania	<a href="http://www.nice.org.uk/">http://www.nice.org.uk/</a>	Zidentyfikowano (2010 rok) [28].	
<i>British Thoracic Society (BTS)</i>		<a href="https://www.brit-thoracic.org.uk/guidelines-and-quality-standards/">https://www.brit-thoracic.org.uk/guidelines-and-quality-standards/</a>		
<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)</i>	Szkocja	<a href="http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/index.html">http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/index.html</a>	Nie zidentyfikowano.	
<i>Czech Pneumological and Phthysiological Society (CzPPS)</i>	Czechy	<a href="http://www.google.com">www.google.com</a>	Zidentyfikowano dla (2013 rok) [22].	
<i>American College of Physicians (ACP)</i>	Stany Zjednoczone	<a href="https://www.acponline.org/">https://www.acponline.org/</a>	Zidentyfikowano wytyczne opracowane przez (łącznie): ERS, ACP, ACCP, ATS (2011 rok) [23].	
<i>American College of Chest Physicians (ACCP)</i>		<a href="http://www.chestnet.org/">http://www.chestnet.org/</a>	Zidentyfikowano wytyczne opracowane przez (łącznie): ERS, ACP, ACCP, ATS (2011 rok) [23].	
<i>American Thoracic Society (ATS)</i>		<a href="http://www.thoracic.org/">http://www.thoracic.org/</a>	Zidentyfikowano wytyczne opracowane przez (łącznie): ERS, ACP, ACCP, ATS (2011 rok) [23].	
<i>Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)</i>		<a href="https://www.icsi.org/">https://www.icsi.org/</a>	Zidentyfikowano (2013 rok) [21].	
<i>University of Michigan Health System (UMHS)</i>		<a href="http://www.uofmhealth.org/provider/clinical-care-guidelines">http://www.uofmhealth.org/provider/clinical-care-guidelines</a>	Zidentyfikowano (2012 rok) [45].	
<i>British Columbia Guidelines (BCG)</i>		<a href="http://www.bcguidelines.ca/">http://www.bcguidelines.ca/</a>	Zidentyfikowano (2011 rok) [46].	

Wyszukiwanie uzupełniająca: *google.com*

## 12.2. Wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych – przeszukiwane źródła

Szczegółowe omówienie rekomendacji refundacyjnych dotyczących zastosowania olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji stosowanego jako leku rozszerzającego oskrzela w leczeniu pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc znajduje się w rozdziale 5.6.

Słowa kluczowe użyte podczas wyszukiwania: olodaterol OR Striverdi Respimat<sup>®</sup>.

Tabela 27.

Lista organizacji, których strony internetowe przeszukiwano w celu identyfikacji rekomendacji refundacyjnych dla olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji stosowanego jako leku rozszerzającego oskrzela w leczeniu podtrzymującym pacjentów z POChP

Organizacja	Kraj	Strona www	Komentarz	
			20.03.2015	10.06.2015
Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)	Polska	<a href="http://www.aotm.gov.pl/">http://www.aotm.gov.pl/</a>	Nie zidentyfikowano.	Nie zidentyfikowano nic dodatkowego.
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Australia	<a href="https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/Pharmaceutical+Benefits+Advisory+Committee-1">https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/Pharmaceutical+Benefits+Advisory+Committee-1</a>	Zidentyfikowano (2014 rok) [29].	
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) i Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC)	Kanada	<a href="http://www.cadth.ca/">http://www.cadth.ca/</a>	Nie zidentyfikowano.	
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Wielka Brytania	<a href="http://www.nice.org.uk/">http://www.nice.org.uk/</a>	Zidentyfikowano Evidence Summary dla produktu leczniczego Striverdi Respimat <sup>®</sup> [24].	
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Szkocja	<a href="http://www.scottishmedicines.org.uk/Home">http://www.scottishmedicines.org.uk/Home</a>	Zidentyfikowano (2014 rok) [25].	
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Walia	<a href="http://www.awmsg.org/">http://www.awmsg.org/</a>	Zidentyfikowano (2014 rok) [27].	
Haute Autorité de Santé (HAS)	Francja	<a href="http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_124958_8/fr/accueil-2012">http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_124958_8/fr/accueil-2012</a>	Zidentyfikowano (2015 rok [70]).	
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	Niemcy	<a href="https://www.iqwig.de/">https://www.iqwig.de/</a>	Nie zidentyfikowano.	
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	Szwecja	<a href="http://www.sbu.se/en/">http://www.sbu.se/en/</a>	Nie zidentyfikowano.	

## 12.3. Wyszukiwanie decyzji refundacyjnych – przeszukiwane źródła

Szczegółowe omówienie decyzji refundacyjnych dotyczących zastosowania produktu leczniczego Striverdi Respimat<sup>®</sup> (olodaterol) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc znajduje się w rozdziale 5.7.

Słowa kluczowe użyte podczas wyszukiwania: olodaterol OR Striverdi Respimat<sup>®</sup>.

**Tabela 28.**

Lista organizacji, których strony internetowe przeszukiwano w celu identyfikacji decyzji refundacyjnych produktu leczniczego Striverdi Respimat® (olodaterol) stosowanego jako leku rozszerzającego oskrzela w leczeniu podtrzymującym pacjentów z POChP

Organizacja	Kraj	Strona www	Komentarz	
			20.03.2015	10.06.2015
Biuletynu Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (BIL) i/lub aktualne obwieszczenie Ministra Zdrowia	Polska	<a href="http://www.bil.aptek.pl/servlet/bil/start">http://www.bil.aptek.pl/servlet/bil/start</a> <a href="http://www.mz.gov.pl/">http://www.mz.gov.pl/</a>	Nie zidentyfikowano.	Nie zidentyfikowano nic dodatkowego.
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Wielka Brytania	<a href="http://www.nice.org.uk/">http://www.nice.org.uk/</a>	Brak odrębnej rekomendacji NICE oznacza finansowanie ze środków publicznych na warunkach rejestracyjnych.	
Dental and Pharmaceutical Benefits Board (TLV)	Szwecja	<a href="http://www.tlv.se/in-english-old/in-english/">http://www.tlv.se/in-english-old/in-english/</a>	Zidentyfikowano [30].	
Danish Medicines Agency (DMA)	Dania	<a href="http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?lng=2">http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?lng=2</a>	Zidentyfikowano [31].	
College voor zorgverzekeringen (CVZ)	Holandia	<a href="http://www.medicijnkosten.nl/">http://www.medicijnkosten.nl/</a>	Zidentyfikowano [47].	
Medical Product Database (MPD)	Finlandia	<a href="https://easiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=en">https://easiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=en</a>	Zidentyfikowano [32].	
Open Drug Database (ODD)	Niemiecka część Szwajcarii	<a href="http://ch.oddb.org/">http://ch.oddb.org/</a>	Zidentyfikowano [33].	
Centre Belge d'Information Pharmaco-thérapeutique (CBIP)	Belgia	<a href="http://www.cbip.be/">http://www.cbip.be/</a>	Nie zidentyfikowano.	
Agenzia Italiana del Farmac (AIF)	Włochy	<a href="http://www.agenziafarmaco.gov.it/">http://www.agenziafarmaco.gov.it/</a>		
Ministerio de Sanidad y Política Social (MSPS)	Hiszpania	<a href="http://www.msssi.gob.es/">http://www.msssi.gob.es/</a>		
Haute Autorité de Santé (HAS)	Francja	<a href="http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1249588/fr/accueil-2012">http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1249588/fr/accueil-2012</a>	Zidentyfikowano [70].	
Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)	Nowa Zelandia	<a href="http://www.pharmac.health.nz/">http://www.pharmac.health.nz/</a>	Nie zidentyfikowano nic dodatkowego.	
Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)	Australia	<a href="http://www.pbs.gov.au/pbs/home">http://www.pbs.gov.au/pbs/home</a>		
Health Canada (HC)	Kanada	<a href="http://www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php">www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php</a>		



## 12.4. Aktualny stan finansowania substancji stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu

Informacje przedstawione poniżej opracowano na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. [34].

**Tabela 29.**  
**Aktualny stan finansowania produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce w leczeniu POCHP [34]**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, formuła spójniejsza specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Prozant odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>Beclometasonum</b>	Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 250 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. (200 daw.)	200.1. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	36,18	49,64	49,64	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,67
<b>Beclometasonum</b>	Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. (200 daw.)	200.1. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	29,05	37,29	31,79	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	8,70
<b>Beclometasonum</b>	Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. (2 poj., po 200 daw.)	200.1. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	60,48	73,72	63,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	15,48
<b>Beclometasonum</b>	Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 250 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. (2 poj., po 200 daw.)	200.1. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	75,06	94,46	94,46	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	13,33
<b>Beclometasonum + Formoterolum</b>	Fostex, aerozol inhalacyjny, roztwór, 0,1+6 mg-µg/dawkę inhalacyjną	180 daw. (1 poj.)	199.2. Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	162,00	186,25	176,04	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	15,01
<b>Budesonidum</b>	Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 µg	1 poj.a 200 daw. (+inhal.Novolizer)	200.1. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	62,97	76,34	63,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	18,10
<b>Budesonidum</b>	Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 µg	1 poj.a 200 daw. (z ustnikiem)	200.1. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	56,70	69,76	63,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	11,52
<b>Budesonidum</b>	Budlair, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg	1 poj.a 200 daw. (+kom.inh.)	200.1. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	55,08	68,05	63,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	8,68
<b>Budesonidum</b>	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardech, 200 µg	60 kaps. (+ inh.)	200.1. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	19,00	24,88	19,07	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	9,01
<b>Budesonidum</b>	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps.	60 kaps. (+ inh.)	200.1. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	32,72	42,00	38,14	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc,	ryczałt	7,06

**Analiza problemu decyzyjnego dla olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji (Striverdi Respimat®), jako leku rozszerzającego oskrzela w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHp)**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, sposób spożycia, specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyroku medycznego	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość duplikaty świadczeniowicy
	twardych, 400 µg		proszki i aerozole				eozynowe zapalenie oskrzeli		
<b>Budesonid um</b>	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 amp. po 2 ml	200.3. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w średnich dawkach	46,12	57,77	57,77	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20
<b>Budesonid um</b>	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 amp. po 2 ml	200.3. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w średnich dawkach	46,12	57,77	57,77	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
<b>Budesonid um</b>	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 amp. po 2 ml	200.4. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	70,20	85,58	85,58	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	25,67
<b>Budesonid um</b>	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 amp. po 2 ml	200.4. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	70,20	85,58	85,58	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
<b>Budesonid um</b>	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/2 ml	20 amp.a 2 ml	200.2. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w niskich dawkach	52,92	65,63	65,63	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20
<b>Budesonid um</b>	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/2 ml	20 amp.a 2 ml	200.2. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w niskich dawkach	52,92	65,63	65,63	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
<b>Budesonid um</b>	Nepflit Easyhaler 100, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg	1 poj.a 200 daw. (zest. startowy)	200.1. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	42,12	51,02	31,79	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	22,43
<b>Budesonid um</b>	Nepflit Easyhaler 200, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg	1 poj.a 200 daw. (zest. startowy)	200.1. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	63,72	77,13	63,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	18,89
<b>Budesonid um</b>	Nepflit Easyhaler 400, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 µg	1 poj.a 100 daw. (zest. startowy)	200.1. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	51,84	64,65	63,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,41
<b>Budesonid um</b>	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml	20 poj.a 2 ml	200.2. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w niskich dawkach	72,34	86,02	65,63	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	23,59
<b>Budesonid um</b>	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml	20 poj.a 2 ml	200.2. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w niskich dawkach	72,34	86,02	65,63	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	23,59
<b>Budesonid um</b>	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 poj.a 2 ml	200.3. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w średnich dawkach	64,80	77,38	57,77	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	22,81
<b>Budesonid um</b>	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 poj.a 2 ml	200.3. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w średnich dawkach	64,80	77,38	57,77	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	22,81

*Analiza problemu decyzyjnego dla olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji (Striverdi Respimat®), jako leku rozszerzającego oskrzela w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHp)*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, srodek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazan objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość duplikaty świadczeniowiczy
<b>Budesonidum</b>	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 poj.a 2 ml	200.4. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	93,94	110,51	85,58	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	50,60
<b>Budesonidum</b>	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 poj.a 2 ml	200.4. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	93,94	110,51	85,58	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	28,13
<b>Budesonidum</b>	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 200 daw.	200.1. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	35,62	44,19	31,79	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	15,6
<b>Budesonidum</b>	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 100 daw.	200.1. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	31,86	40,24	31,79	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	11,65
<b>Budesonidum</b>	Ribuspilr, aeroszol inhalacyjny, roztwór, 200 µg	1 poj. (z ustnik.)	200.1. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	54,00	66,92	63,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	8,68
<b>Budesonidum</b>	Ribuspilr, aeroszol inhalacyjny, roztwór, 200 µg	1 poj. (z komora inhal.)	200.1. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	55,08	68,05	63,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	9,81
<b>Budesonidum</b>	Tafen Nasal, aeroszol do nosa, zawiesina, 0,05 mg/dawkę	1 poj.a 200 daw.	196.0. Kortykosteroidy do stosowania do nosa	9,99	17,59	17,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	8,80
<b>Budesonidum + Formoterolum</b>	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 80+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 60 daw.	199.1. Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	62,87	75,53	58,58	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	20,15
<b>Budesonidum + Formoterolum</b>	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 60 daw.	199.2. Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	72,32	85,53	58,68	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	30,05
<b>Budesonidum + Formoterolum</b>	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 320+9 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 60 daw.	199.3. Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	125,45	145,89	127,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	21,52
<b>Ciclesonidum</b>	Alvesco 160, aeroszol inhalacyjny, roztwór, 160 µg	1 poj.a 120 daw.	200.1. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	130,68	152,57	152,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	12,8
<b>Ciclesonidum</b>	Alvesco 160, aeroszol inhalacyjny, roztwór, 160 µg	1 poj.a 60 daw.	200.1. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	65,34	79,97	76,29	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	10,08
<b>Ciclesonidum</b>	Alvesco 80, aeroszol inhalacyjny, roztwór, 80 µg	1 poj.a 120 daw.	200.1. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	98,28	114,55	76,29	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	44,66

**Analiza problemu decyzyjnego dla olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji (Striverdi Respimat®), jako leku rozszerzającego oskrzela w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHp)**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, srodko spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>Ciclesonidum</b>	Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 µg	1 poj.a 60 daw.	200.1. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	49,14	59,25	38,14	oskrzeli Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	24,31
<b>Fenoterolum</b>	Berotec N 100, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę	200 daw. (10 ml)	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
<b>Fenoterolum + Ipratropii bromidum</b>	Berodual, roztwór do nebulizacji, 0,5+0,25 mg/ml	20 ml (but.)	201.1. Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu	18,36	22,2	10,45	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	14,95
<b>Fenoterolum + Ipratropii bromidum</b>	Berodual N, aerozol inhalacyjny, roztwór, 50+21 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 200 dawek	201.1. Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu	24,84	30,81	20,90	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	16,18
<b>Fenoterolum + Ipratropii bromidum</b>	Berodual N, aerozol inhalacyjny, 50+21 µg/dawkę inhalacyjną	200 dawek	201.1. Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu	16,62	22,18	20,90	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	7,55
<b>Fluticasoni propionas + Salmeterolum</b>	Asanis, proszek do inhalacji, 100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	199.1. Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	63,72	78,10	78,10	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
<b>Fluticasoni propionas + Salmeterolum</b>	Asanis, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	199.2. Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	81,00	97,80	97,8	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
<b>Fluticasoni propionas + Salmeterolum</b>	Asanis, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	199.3. Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	108,00	127,57	127,57	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
<b>Fluticasoni propionas + Salmeterolum</b>	Salmex, proszek do inhalacji, 100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	199.1. Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	63,72	78,10	78,10	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
<b>Fluticasoni propionas + Salmeterolum</b>	Salmex, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	199.2. Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	81,00	97,80	97,80	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
<b>Fluticasoni</b>	Salmex, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	199.3. Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	108,00	127,57	127,57	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20

*Analiza problemu decyzyjnego dla olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji (Striverdi Respimat®), jako leku rozszerzającego oskrzela w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHp)*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazan objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość duplikaty świadczeni- nioty
<b>propionas + Salmeterolum</b>	inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	dawek)	adrenerygiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach				obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		
<b>Fluticasoni propionas + Salmeterolum</b>	Seretide 125, aerozol wziewny, zawiesina, 125+25 µg	1 szt. (120 daw.)	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenerygiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	101,65	119,48	97,80	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	24,88
<b>Fluticasoni propionas + Salmeterolum</b>	Seretide 250, aerozol wziewny, zawiesina, 250+25 µg	1 szt. (120 daw.)	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenerygiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	155,15	177,08	127,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	52,71
<b>Fluticasoni propionas + Salmeterolum</b>	Seretide 50, aerozol wziewny, zawiesina, 50+25 µg	1 poj.a 120 daw.	199.1, Wziewne leki beta-2-adrenerygiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	78,00	93,09	78,10	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	18,19
<b>Fluticasoni propionas + Salmeterolum</b>	Seretide Dysk 100, proszek do inhalacji, 100+50 µg	1 szt. (60 daw.)	199.1, Wziewne leki beta-2-adrenerygiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	85,60	101,07	78,10	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	26,17
<b>Fluticasoni propionas + Salmeterolum</b>	Seretide Dysk 250, proszek do inhalacji, 250+50 µg	1 szt. (60 daw.)	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenerygiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	108,82	127,01	97,80	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	32,41
<b>Fluticasoni propionas + Salmeterolum</b>	Seretide Dysk 500, proszek do inhalacji, 500+50 µg	1 szt. (60 daw.)	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenerygiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	145,52	166,97	127,57	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	42,60
<b>Fluticasonium</b>	Cutivate, krem, 0,5 mg/g	15 g	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	8,64	11,14	6,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	7,77
<b>Fluticasonium</b>	Cutivate, maść, 0,05 mg/g	15 g	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	8,64	11,14	6,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	7,77
<b>Fluticasonium</b>	Fanipos, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	1 poj.a 120 daw.	196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa	17,50	23,56	23,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	11,78
<b>Fluticasonium</b>	Flixonase, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	1 op.a 120 daw. (10 ml)	196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa	20,47	26,67	23,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	14,89
<b>Fluticasonium</b>	Flixonase, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	1 op.a 120 daw. (10 ml)	196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa	17,54	23,60	23,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	11,82

**Analiza problemu decyzyjnego dla olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji (Striverdi Respimat®), jako leku rozszerzającego oskrzela w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHp)**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazan objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość duplikaty świadczeń - Nitrycy
<b>Fluticasonium</b>	Flixonase Nasule, krople do nosa, zawiesina, 400 µg	28 poj.	196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa	44,82	54,71	43,98	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	32,72
<b>Fluticasonium</b>	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 50 µg	120 daw. (1 poj.)	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
<b>Fluticasonium</b>	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg	60 daw. (1 poj.)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	32,40	38,38	15,89	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	25,69
<b>Fluticasonium</b>	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg	120 daw. (1 poj.)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	64,80	74,83	31,79	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	46,24
<b>Fluticasonium</b>	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg	60 daw. (1 poj.)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	59,40	69,16	31,79	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	40,57
<b>Fluticasonium</b>	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg	120 daw. (1 poj.)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	112,78	128,64	63,57	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	70,40
<b>Fluticasonium</b>	Flixotide, zawiesina do nebulizacji, 500 µg/2 ml	10 poj.a 2 ml	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w średnich dawkach	30,24	37,88	28,88	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	12,20
<b>Fluticasonium</b>	Flixotide, zawiesina do inhalacji z nebulizatorem, 2 mg/2 ml	10 poj.a 2 ml	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	73,44	88,98	85,58	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,60
<b>Fluticasonium</b>	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg	1 poj.a 60 daw.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	19,44	22,63	6,36	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	19,47
<b>Fluticasonium</b>	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 100 µg	1 poj.a 60 daw.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	32,40	37,81	12,71	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	28,30
<b>Fluticasonium</b>	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 250 µg	1 poj.a 60 daw.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	64,48	74,5	31,79	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	45,91
<b>Fluticasonium</b>	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 500 µg	1 poj.a 60 daw.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	108,00	123,62	63,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	65,38
<b>Fluticasonium</b>	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps., 125 µg	60 kaps. (60 daw.)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	33,26	41,71	31,79	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	13,12
<b>Fluticasonium</b>	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps., 250 µg	60 kaps. (60 daw.)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	61,41	74,70	63,57	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	16,46

**Analiza problemu decyzyjnego dla olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji (Striverdi Respimat®), jako leku rozszerzającego oskrzela w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHp)**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, sposób spożycia, specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyroku medycznego	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazan objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość duplikaty świadczeń - Inicj
<b>Fluticasonium</b>	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 125 µg	120 kaps.	proszki i aerozole 200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	61,13	74,42	63,57	Eozynofilowe zapalenie oskrzeli Asthma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	16,18
<b>Fluticasonium</b>	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 250 µg	120 kaps.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	122,26	142,59	127,14	Asthma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	26,12
<b>Formoterolum</b>	Atimos, aerosol inhalacyjny, roztwór, 12 µg	1 poj.a 120 daw.	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
<b>Formoterolum</b>	Foradil, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 kaps.	198.0, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	57,67	70,09	57,24	Asthma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	16,05
<b>Formoterolum</b>	Foramed, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 kaps. (+ inh.)	198.0, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	47,52	59,45	57,24	Asthma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	5,41
<b>Formoterolum</b>	Forastmin, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 kaps. (+ inh.)	198.0, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	48,06	60,01	57,24	Asthma, przewlekła obturacyjna choroba płuc; eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	5,97
<b>Formoterolum</b>	Formoterol Easyhaler, proszek do inhalacji, 12 mcg	1 poj. (120 daw.) (+ op.ochr.)	198.0, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	97,09	115,49	114,48	Asthma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	7,41
<b>Formoterolum</b>	Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 4,5 µg/dawkę	1 szt. (60 daw.)	198.0, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	32,83	40,75	28,62	Asthma, przewlekła obturacyjna choroba płuc; eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	15,33
<b>Formoterolum</b>	Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 9 µg/dawkę	1 szt. (60 daw.)	198.0, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	41,90	53,55	53,55	Asthma, przewlekła obturacyjna choroba płuc; eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
<b>Formoterolum</b>	Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 kaps. (+ inh.)	198.0, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	48,57	60,55	57,24	Asthma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,51
<b>Formoterolum</b>	Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	120 szt.	198.0, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	96,11	114,48	114,48	Asthma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,40
<b>Formoterolum</b>	Zafiron, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	120 kaps.	198.0, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	96,12	114,48	114,48	Asthma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,40
<b>Formoterolum</b>	Zafiron, proszek do inhalacji w kaps., 12 µg	60 kaps.	198.0, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	48,58	60,56	57,24	Asthma, przewlekła obturacyjna choroba płuc; eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,52

**Analiza problemu decyzyjnego dla olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji (Striverdi Respimat®), jako leku rozszerzającego oskrzela w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazan objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość duplety świadczeniowej
<b>Glycopyrronii bromidum</b>	Seebri Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 44 µg	30x1 kapsułka (dawka pojedyncza) + 1 inhalator	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	115,83	136,41	136,41	Przewlekła obturacyjna choroba płuc - leczenie podtrzymujące u pacjentów powyżej 18 roku życia	30%	40,92
<b>Indacaterolum</b>	Onbrez Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 150 µg	30 kaps. + inhalator	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	97,98	112,43	57,24	Przewlekła obturacyjna choroba płuc - leczenie podtrzymujące u pacjentów powyżej 18 roku życia	30%	72,36
<b>Indacaterolum</b>	Onbrez Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 300 µg	30 kaps. + inhalator	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	97,98	116,43	114,48	Przewlekła obturacyjna choroba płuc - leczenie podtrzymujące u pacjentów powyżej 18 roku życia	30%	36,29
<b>Ipratropii bromidum</b>	Atrodiol, aerozol inhalacyjny, roztwór, 20 µg	10 ml (200 daw.)	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu	15,40	20,90	20,90	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,56
<b>Ipratropii bromidum</b>	Atrovent, płyn do inhalacji z nebulizatora, 250 µg/ml	20 ml	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu	11,61	15,11	10,45	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	7,86
<b>Ipratropii bromidum</b>	Atrovent N, aerozol wziewny, roztwór, 20 µg	10 ml (200 daw.)	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu	20,55	26,31	20,9	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	8,97
<b>Mometasonum</b>	Asmanex Twisthaler, proszek do inhalacji, 400 µg/dawkę	1 poj.a 60 daw.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	86,29	101,96	76,29	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	32,07
<b>Montelukastum</b>	ApoMontessan, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	17,60	24,18	24,18	Astma, Przewlekła obturacyjna choroba płuc, Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	7,25
<b>Montelukastum</b>	Astmobil, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	20,52	27,25	27,25	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	8,18
<b>Montelukastum</b>	Astmobil, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	11,88	15,53	11,43	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	7,53
<b>Montelukastum</b>	Astmobil, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	14,04	18,37	14,29	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	8,37



**Analiza problemu decyzyjnego dla olodaterolu w postaci rozтворu do inhalacji (Striverdi Respimat®), jako leku rozszerzającego oskrzela w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHp)**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środek spożywczy spełniającego przeznaczenie żywieniowego albo wyroku merytorycznego	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazan objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość duplikaty świadczeniowinoty
<b>Montelukastum</b>	Milukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (4 blist-po 7 szt.)	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	15,12	19,51	14,29	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	9,51
<b>Montelukastum</b>	Milukante, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (4 blist-po 7 szt.)	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	22,68	29,51	28,58	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	9,50
<b>Montelukastum</b>	Milukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt.	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	13,99	17,75	11,43	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	9,75
<b>Montelukastum</b>	Monkasta, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (4 blist-po 7 szt.)	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	14,58	18,94	14,29	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	8,94
<b>Montelukastum</b>	Monkasta, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (4 blist-po 7 szt.)	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	13,99	17,75	11,43	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	9,75
<b>Montelukastum</b>	Monkasta, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (4 blist-po 7 szt.)	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	21,60	28,38	28,38	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	8,51
<b>Montelukastum</b>	Montelukast Aurobindo, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	17,60	24,18	24,18	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	7,25
<b>Montelukastum</b>	Montelukast Bluefish, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	8,21	11,68	11,43	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	3,68
<b>Montelukastum</b>	Montelukast Bluefish, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	10,15	14,29	14,29	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	4,29
<b>Montelukastum</b>	Montelukast Bluefish, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	17,28	23,84	23,84	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	7,15
<b>Montelukastum</b>	Montelukast Sandoz, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	25,92	32,92	28,58	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	12,91

**Analiza problemu decyzyjnego dla olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji (Striverdi Respimat®), jako leku rozszerzającego oskrzela w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zrytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazan objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>Montelukastum</b>	Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.	leukotrieniowych 204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrieniowych	14,47	18,24	11,43	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	10,24
<b>Montelukastum</b>	Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.	leukotrieniowych 204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrieniowych	16,20	20,64	14,29	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	10,64
<b>Montelukastum</b>	Promonta, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (blist.)	leukotrieniowych 204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrieniowych	16,20	20,07	11,43	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	12,07
<b>Montelukastum</b>	Promonta, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (blist.)	leukotrieniowych 204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrieniowych	16,42	20,87	14,29	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	10,87
<b>Montelukastum</b>	Promonta, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (blist.)	leukotrieniowych 204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrieniowych	21,55	28,33	28,33	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	8,50
<b>Montelukastum</b>	Romilast, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.	leukotrieniowych 204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrieniowych	7,13	10,56	10,56	Astma, Przewlekła obturacyjna choroba płuc, Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	3,17
<b>Montelukastum</b>	Romilast, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.	leukotrieniowych 204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrieniowych	8,91	12,99	12,99	Astma, Przewlekła obturacyjna choroba płuc, Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	3,90
<b>Montelukastum</b>	Romilast, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	leukotrieniowych 204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrieniowych	17,82	24,41	24,41	Astma, Przewlekła obturacyjna choroba płuc, Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	7,32
<b>Montelukastum</b>	Symilukast 10, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (4 blist. po 7 szt.)	leukotrieniowych 204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrieniowych	18,36	24,98	24,98	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	7,49
<b>Montelukastum</b>	Symilukast 4, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (4 blist. po 7 szt.)	leukotrieniowych 204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrieniowych	8,10	11,57	11,43	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	3,57
<b>Montelukastum</b>	Symilukast 5, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (4 blist. po 7 szt.)	leukotrieniowych 204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych	10,15	14,29	14,29	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc,	30%	4,29

*Analiza problemu decyzyjnego dla olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji (Striverdi Respimat®), jako leku rozszerzającego oskrzela w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlektą obturacyjną chorobą płuc (POCHp)*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, srodek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobku medycznego	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazan objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość duplikaty świadczeniowinoty
<b>Natrii cromoglicas</b>	Cromoxal, roztwór do nebulizacji, 0,01 g/ml	50 amp.a 2 ml	chorobach dróg oddechowych - antagonistów receptorów leukotrienowych	32,40	41,62	41,62	eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
<b>Salbutamolom</b>	Aspulmo, aerozol wziewny, zawiesina, 100 µg	1 poj.a 200 dawek	197.1. Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o krótkim działaniu	8,75	12,78	12,78	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
<b>Salbutamolom</b>	Buventol Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg	1 poj.a 200 daw. (+poj.ochron.)	197.1. Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o krótkim działaniu	22,24	26,94	14,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	16,11
<b>Salbutamolom</b>	Buventol Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg	1 poj.a 200 daw. (+poj.ochron.)	197.1. Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o krótkim działaniu	37,30	44,80	28,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	22,07
<b>Salbutamolom</b>	Sabumalin, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 100 µg	1 poj. (200 dawek)	197.1. Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o krótkim działaniu	8,82	12,85	12,85	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20
<b>Salbutamolom</b>	Salbutamol Hesco, syrop, 2 mg/5 ml	100 ml	197.2. Doustne leki beta-2- mimetyczne o krótkim działaniu, przeznaczone do stosowania w leczeniu chorób układu oddechowego	4,86	7,13	7,13	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20
<b>Salbutamolom</b>	Sten-Neb Salamol, roztwór do nebulizacji, 1 mg/ml	20 poj.po 2,5 ml	197.1. Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o krótkim działaniu	21,60	23,52	2,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	23,52
<b>Salbutamolom</b>	Sten-Neb Salamol, roztwór do nebulizacji, 2 mg/ml	20 poj.po 2,5 ml	197.1. Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o krótkim działaniu	32,40	35,69	5,61	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	33,28
<b>Salbutamolom</b>	Ventolin, aerozol wziewny, zawiesina, 100 µg/dawkę	1 poj.a 200 daw.	197.1. Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o krótkim działaniu	9,94	14,03	14,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20
<b>Salbutamolom</b>	Ventolin, Płyn do inhalacji z nebulizatora, 1 mg/ml	20 amp.a 2,5 ml	197.1. Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o krótkim działaniu	14,04	15,58	2,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	15,58
<b>Salbutamolom</b>	Ventolin, Płyn do inhalacji z nebulizatora, 2 mg/ml	20 amp.a 2,5 ml	197.1. Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o krótkim działaniu	17,25	19,78	5,61	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	17,37
<b>Salbutamolom</b>	Ventolin Dysk, proszek do inhalacji, 200 µg	1 poj.a 60 daw.	197.1. Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o krótkim działaniu	16,30	19,50	8,42	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	14,28
<b>Salmeterolom</b>	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps., 0,05	60 kaps. (+ inh.)	198.0. Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu	49,03	61,03	57,24	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc,	ryczałt	4,22

**Analiza problemu decyzyjnego dla olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji (Striverdi Respimat®), jako leku rozszerzającego oskrzela w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHp)**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego mg	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazan objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość duplikaty świadczeń - Inoty
<b>Salmeterolom</b>	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps., 0,05 mg	90 kaps. (+ inh.)	198.0, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	73,55	89,3	85,86	eozyfiolowe zapalenie oskrzeli Asthma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozyfiolowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	4,80
<b>Salmeterolom</b>	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kapsulkach twardych, 50 µg	120 sz. (12 blist. po 10 szt. + inhalator)	198.0, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	97,20	115,61	155,61	Asthma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozyfiolowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,40
<b>Salmeterolom</b>	Pulventi, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 25 µg/dawkę	120 dawek	198.0, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	52,02	64,17	60,01	Asthma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozyfiolowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	7,36
<b>Salmeterolom</b>	Serevent, aerozol wziewny, zawiesina, 25 µg	1 szt. (120 daw.)	198.0, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	69,36	82,39	60,01	Asthma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozyfiolowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	25,58
<b>Salmeterolom</b>	Serevent Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg	1 szt. (60 daw.)	198.0, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	71,32	84,44	60,01	Asthma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozyfiolowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	27,63
<b>Theophyllinum</b>	Euphyllin CR retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 250 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	203.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postacie o przedłużonym uwalnianiu	5,40	7,44	6,00	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,64
<b>Theophyllinum</b>	Euphyllin Long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 200 mg	30 kaps. (3 blist. po 10 szt.)	203.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postacie o przedłużonym uwalnianiu	6,48	8,22	4,80	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,62
<b>Theophyllinum</b>	Euphyllin Long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 300 mg	30 kaps. (3 blist. po 10 szt.)	203.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postacie o przedłużonym uwalnianiu	8,64	11,16	7,20	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	7,16
<b>Theophyllinum</b>	Theopirex retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 tabl.	203.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postacie o przedłużonym uwalnianiu	8,42	12,00	12,00	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,00
<b>Theophyllinum</b>	Theopirex retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	50 tabl. (5 blist. po 10 szt.)	203.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postacie o przedłużonym uwalnianiu	6,31	8,40	6,00	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	5,60
<b>Theophyllinum</b>	Theovent 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 tabl. (5 blist. po 10 szt.)	203.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postacie o przedłużonym uwalnianiu	8,51	12,09	12,00	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,09
<b>Tiotropii bromidum</b>	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 mg	30 kaps. (blist.)	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim	119,84	140,62	140,62	We wszystkich zarejestrowanych	30%	42,19

Analiza problemu decyzyjnego dla olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji (Striverdi Respimat®), jako leku rozszerzającego oskrzela w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>Tiotropii bromidum</b>	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist.)	działaniu - produkty jednoskładnikowe 201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	119,84	140,62	140,62	wskazaniach na dzień wydania decyzji Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1 < 50% oraz ujemną próbą rozkurczową	ryczałt	3,20
<b>Tiotropii bromidum</b>	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist. + Handihaler)	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	125,19	146,24	140,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	47,81
<b>Tiotropii bromidum</b>	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist. + Handihaler)	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	125,19	146,24	140,62	Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1 < 50% oraz ujemną próbą rozkurczową	ryczałt	8,82
<b>Tiotropii bromidum</b>	Spiriva Respimat, roztwór do inhalacji, 2,5 µg/dawkę odmierzoną	1 wkł.po 30 dawkę leczniczych (60 dawkę odmierzonych) + 1 inhalator Respimat	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	124,11	145,11	140,62	Przewlekła obturacyjna choroba płuc - leczenie podtrzymujące	30%	46,68