

Analiza problemu decyzyjnego dla  
produktu leczniczego Spiolto<sup>®</sup>  
Respimat<sup>®</sup> (tiotropium/olodaterol)  
w leczeniu podtrzymującym  
pacjentów z przewlekłą  
obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

[www.inar.pl](http://www.inar.pl)

Kraków, luty 2016



## SPIS TREŚCI

<b>Spis treści</b> .....	<b>2</b>
<b>Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy</b> .....	<b>4</b>
<b>Indeks skrótów</b> .....	<b>5</b>
<b>1. Cel i metodyka</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Populacja</b> .....	<b>8</b>
2.1. Wnioskowane wskazanie .....	8
2.2. Problem zdrowotny: przewlekła obturacyjna choroba płuc .....	8
2.2.2. Etiologia i patogenezę oraz czynniki ryzyka wystąpienia POChP .....	8
2.2.3. Rozpoznanie POChP .....	9
2.2.4. Obraz kliniczny POChP .....	10
2.2.5. Ocena stopnia zaawansowania POChP .....	13
2.2.6. Rokowanie, naturalny przebieg i następstwa POChP .....	14
2.2.7. Epidemiologia POChP .....	15
2.2.8. Leczenie POChP .....	17
<b>3. Interwencja oceniana</b> .....	<b>26</b>
3.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji .....	26
3.2. Wskazania do stosowania .....	27
3.3. Mechanizm działania .....	27
3.4. Dawkowanie i sposób podawania .....	28
3.5. Przeciwwskazania oraz przedawkowanie .....	28
3.6. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności .....	29
3.7. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji .....	31
3.8. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji .....	32
<b>4. Interwencje opcjonalne</b> .....	<b>34</b>
4.1. Wybór interwencji opcjonalnych .....	34
4.2. Wstęp do wyboru interwencji opcjonalnych .....	34
4.3. Leczenie zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej .....	34
4.4. Leki zarejestrowane i refundowane w Polsce we wnioskowanych wskazaniach .....	39
4.5. Leczenie najczęściej stosowane w polskiej praktyce klinicznej .....	40
4.6. Najtańsze leczenie we wnioskowanym wskazaniu w Polsce .....	41
4.7. Najskuteczniejsze leczenie we wnioskowanym wskazaniu .....	41
4.8. Wybór komparatora .....	43
4.9. Podsumowanie wyboru interwencji opcjonalnych (komparatorów) .....	47
4.10. Charakterystyka interwencji opcjonalnych (komparatorów) .....	48
4.11. Tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (produkt leczniczy Spiriva® Respimat®) .....	48

*Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol)  
 w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

4.12.	Tiotropium + formoterol .....	51
4.13.	Tiotropium + salmeterol.....	51
4.14.	Tiotropium + indakaterol.....	51
4.15.	Tiotropium w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardej (produkt leczniczy Spiriva®) .....	51
4.16.	Formoterol .....	54
4.17.	Salmeterol .....	55
4.18.	Indakaterol .....	57
4.19.	Flutikazon/salmeterol .....	59
4.20.	Indakaterol/glikopironium .....	61
4.21.	Umeklidynium/wilanterol .....	63
<b>5.</b>	<b>Wyniki zdrowotne.....</b>	<b>66</b>
<b>6.</b>	<b>Typ badania .....</b>	<b>69</b>
<b>7.</b>	<b>Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S) .....</b>	<b>70</b>
<b>8.</b>	<b>Załączniki .....</b>	<b>73</b>
8.1.	Wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej – przeszukane źródła.....	73
8.2.	Wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych – przeszukiwane źródła.....	74
8.3.	Wyszukiwanie decyzji refundacyjnych – przeszukiwane źródła.....	74
8.4.	Aktualny stan finansowania substancji stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu .....	75
<b>9.</b>	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>90</b>
<b>10.</b>	<b>Spis tabel .....</b>	<b>94</b>

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol)  
 w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

**Autorzy – Instytut Arcana**

Imię i nazwisko	Zakres prac
██████████	<ul style="list-style-type: none"> <li>Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li> <li>Analiza problemu decyzyjnego</li> </ul>
██████████	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aktualizacja analizy problemu decyzyjnego</li> </ul>
██████████	<ul style="list-style-type: none"> <li>Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li> <li>Koordinator prac</li> </ul>
██████████	<ul style="list-style-type: none"> <li>Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li> </ul>

Data zakończenia analizy: luty 2016 r.

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

### Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

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

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol)  
 w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

## INDEKS SKRÓTÓW

6-MWD	Test 6-minutowego chodu (ang. <i>6-Minute Walk Test</i> )
µg	Mikrogram
ACCP	<i>American College of Chest Physicians</i>
ACP	<i>American College of Physicians</i>
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )
AHRQ	<i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>
AIF	<i>Agenzia Italiana del Farmac</i>
AOTMIT	<i>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</i>
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BDI	<i>Baseline Dyspnea Index</i>
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i> )
bd	Brak danych
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
BODE	<i>BMI, Obstruction, Dyspnea, Exercise Capacity</i> (akronim wskaźnika)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CAT	<i>COPD Assessment Test</i>
CBIP	<i>Centre Belge d'Information Pharma-cothérapeutique</i>
CEDAC	<i>Canadian Expert Drug Advisor Committee</i>
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
COPD	Przewlekła obturacyjna choroba płuc (ang. <i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i> )
CR-10	<i>Borg Category-Ratio Perceived Exertion Scale</i>
CRQ	<i>Chronic Respiratory Questionnaire</i>
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
CVZ	<i>College voor zorgverzekeringen</i>
CzPPS	<i>Czech Pneumological and Phthisiological Society</i>
DLCO	Zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenku węgla (ang. <i>Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide</i> )
DMA	<i>Danish Medicines Agency</i>
DPI	Inhalator suchego proszku (ang. <i>dry powder inhaler</i> )
EADL	<i>Extended Activity of Daily Living</i>
EBM	Medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. <i>evidence based medicine</i> )
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
FEV <sub>1</sub>	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. <i>Forced Expiratory Volume in 1 second</i> )
FVC	Natężona pojemność życiowa (ang. <i>Forced Vital Capacity</i> )
GOLD	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
IA	Instytut Arcana
ICSI	<i>Institute for Clinical Systems Improvement</i>

*Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
IQWIG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
LABA	Długodziałający agonista receptora $\beta_2$ -adrenergicznego (ang. <i>Long-acting <math>\beta_2</math> Agonist</i> )
LAMA	Długodziałający antagonist receptorów muskarynowych (ang. <i>Long-acting Muscarinic Antagonist</i> )
LTRA	antagonista receptora leukotrienowego
mg	miligram
mMRC	Zmodyfikowana skala duszności wg <i>British Medical Research Council</i>
MPD	<i>Medical Product Database</i>
MSPS	<i>Ministerio de Sanidad y Política Social</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
ODD	<i>Open Drug Database</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PHARMAC	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i> ), interwencja (ang. <i>Intervention</i> ), komparator (ang. <i>Comparator</i> ), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i> ), typ badania (ang. <i>Study</i> )
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
PSUR	Okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> )
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTChP	<i>Polskie Towarzystwo Chorób Płuc</i>
r.	rok
r. ż.	rok życia
SABA	Krótkodziałający agonista receptora $\beta_2$ -adrenergicznego (ang. <i>Short-acting <math>\beta_2</math> Agonist</i> )
SAMA	Krótkodziałający antagonist receptorów muskarynowych (ang. <i>Short-acting Muscarinic Antagonist</i> )
SBU	<i>Statens beredning för medicinsk utvärdering</i>
SF-36	<i>Short Form 36</i>
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
TDI	<i>Transition Dyspnoea Index</i>
TIO	tiotropium
TIO/OLO	Tiotropium/olodaterol w jednym inhalatorze
TLV	<i>Dental and Pharmaceutical Benefits Board</i>
URPL	<i>Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów i Produktów Biobójczych</i>
vs	<i>versus</i>
wGKS	wziewne glikokortykosteroidy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )

## 1. CEL I METODYKA

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 Spiolto® Respimat® (substancja czynna: tiotropium w postaci bromku jednowodnego/olodaterol w postaci chlorowodoru w jednym inhalatorze, TIO/OLO, roztwór do inhalacji) stosowanego jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą, obturacyjną chorobą płuc (POChP), tj. we wskazaniu rejestracyjnym dla produktu leczniczego Spiolto Respimat® [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.

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

## 2. POPULACJA

### 2.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Spiolto® Respimat®, lek ten miałby być finansowany we wskazaniu rejestracyjnym, tj. jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Populacja docelowa analizy klinicznej będzie odpowiadać populacji wnioskowanej, tym samym będzie zgodna z wyżej przytoczonymi zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Spiolto® Respimat® [4].

### 2.2. Problem zdrowotny: przewlekła obturacyjna choroba płuc

#### 2.2.1. Definicja jednostki chorobowej

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 POChP oznaczona jest symbolem J44.8 *Inna określona przewlekła obturacyjna choroba płuc* [6], [7].

#### 2.2.2. 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 [5], [7]

Czynniki 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> </ul>



Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Czynniki ryzyka	Opis
	<ul style="list-style-type: none"> <li>POChP rozwija się tylko u około 15% palaczy tytoniu, co świadczy o udziale czynników genetycznych.</li> </ul>
Zanieczyszczenie powietrza atmosferycznego* i narażenie zawodowe	<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>
Czynniki genetyczne	Rzadkim czynnikiem ryzyka (<1% przypadków POChP) jest genetycznie uwarunkowany niedobór $\alpha$ 1-antytrypsyny, naturalnego inhibitora enzymów proteolitycznych.
Inne czynniki osobnicze	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 w porównaniu z paleniem tytoniu ma przypuszczalnie 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 eozynofiliów (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 elastyn 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 i serca płucnego [5].

### 2.2.3. 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

*Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

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].

#### **2.2.4. Obraz kliniczny POChP**

Do objawów podmiotowych, 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 odksztuszenie 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	Opis
<b>Stopień 0</b>	Duszność występuje jedynie podczas dużego wysiłku fizycznego.
<b>Stopień 1</b>	Duszność występuje podczas szybkiego marszu po płaskim terenie lub wchodzenia na niewielkie wzniesienie.
<b>Stopień 2</b>	Z powodu duszności chory chodzi wolniej niż rówieśnicy lub idąc we własnym tempie po płaskim terenie, musi się zatrzymywać dla nabrania tchu.
<b>Stopień 3</b>	Po przejściu około 100 m lub po kilku minutach marszu po płaskim terenie chory musi się zatrzymać dla nabrania tchu.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Poziom nasilenia	Opis
<b>Stopień 4</b>	Po przejściu około 100 m lub po kilku minutach marszu po płaskim terenie chory musi się zatrzymać dla nabrania tchu.
<b>Stopień 5</b>	Duszność uniemożliwia choremu opuszczanie domu lub występuje przy ubieraniu się lub rozbieraniu.

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, odkasztuszania czy innych objawów wpływających na codzienne życie i ograniczenie aktywności chorego na skutek POChP [8]. Ocenie podlegają: kaszel, odkasztuszanie, 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].

*Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

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].

Zaostrzenie POChP definiowane jest jako ostry incydent, charakteryzujący się nasileniem objawów ze strony układu oddechowego ponad zwykłą, codzienną zmiennością, który zmusza do zmiany dotychczasowego 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
<b>Kryteria Anthonisena</b>			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>
		Obecne wszystkie poniższe kryteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zwiększona duszność</li> <li>• zwiększona objętość wykrztuszanej płwociny</li> <li>• zmiana charakteru płwociny ze śluzowego na ropny</li> </ul>		
<b>Wg zastosowanej interwencji lekarskiej</b>		<b>Łagodne zaostrzenie</b>	<b>Umiarkowane zaostrzenie</b>	<b>Ciężkie 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>	Leczenie w warunkach ambulatoryjnych za pomocą GKS systemowych i/lub antybiotyków	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 [8]**

Spirometryczna kategoria obturacji*	Ryzyko zaostrzeń	Liczba zaostrzeń przebytych przez chorego w ciągu ostatnich 12 miesięcy
<b>GOLD 1</b>	<b>Małe</b>	0
<b>GOLD 2</b>		1
<b>GOLD 3</b>	<b>Duże</b>	≥2

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Spirometryczna kategoria obturacji*	Ryzyko zaostrzeń	Liczba zaostrzeń przebytych przez chorego w ciągu ostatnich 12 miesięcy
<b>GOLD 4</b>		

\*Kategorie POChP według GOLD szerzej opisano w rozdz.2.2.5.

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].

### 2.2.5. 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 400 µg 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 [7]

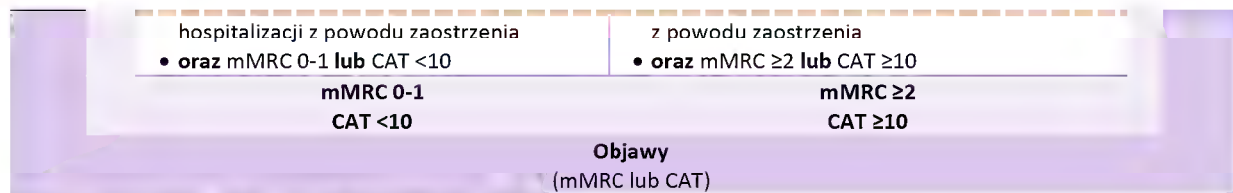
Stopień obturacji oskrzeli	Kryteria spirometryczne
<b>GOLD 1 – postać łagodna</b>	FEV <sub>1</sub> /FVC < 0,7; FEV <sub>1</sub> ≥ 80% wartości należnej
<b>GOLD 2 – postać umiarkowana</b>	FEV <sub>1</sub> /FVC < 0,7; 80% > FEV <sub>1</sub> ≥ 50% wartości należnej
<b>GOLD 3 – postać ciężka</b>	FEV <sub>1</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)

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

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)



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 pod wpływem uzyskania leczenia [7].

## 2.2.6. Rokowanie, naturalny przebieg 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, uszkadzający 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 jest 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 tętniczej 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:

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

- 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].

### 2.2.7. Epidemiologia POChP

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

Oceny epidemiologiczne częstości występowania przewlekłej obturacyjnej choroby 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

Oceny epidemiologiczne częstości występowania przewlekłej obturacyjnej choroby płuc różnią się w zależności od zastosowanych metod badania i charakterystyki badanej populacji [7]. W Polsce nie przeprowadzono badania epidemiologicznego obejmującego reprezentatywną próbę całej populacji kraju [27]. W poniższej tabeli przedstawiono odnalezione badania cząstkowe.

Tabela 8. Przegląd wskaźników rozpowszechnienia POChP w polskiej populacji

Charakterystyka ogólna populacji włączanej do badania	Liczebność populacji badanej	Rozpowszechnienie		Źródło
		w populacji >18 r.ż.	w populacji >40 r.ż.	
Osoby zarejestrowane w poradni podstawowej opieki zdrowotnej Górniczego Zespołu Lecznictwa Ambulatoryjnego Fundacji „Unia Bracka” - Przychodni „Miechowice” w dzielnicy Bytomia	1 026 dorosłych (535 kobiet, 491 mężczyzn), odsetek osób palących: 33,4%	6,04%	8,1%	Siatkowska 2010 [13]
Osoby zarejestrowane w NZOZ Medicar Sierpc (2 250 mieszkańców Sierpca i sąsiadującej wsi)	1 960 odsetek osób palących: 23,3 % kobiet i 39,4% mężczyzn	-	<b>9,34%</b> (kobiety 7,1%, mężczyźni 12,8%)	Bednarek 2008 [18], Maciejewski 2008 [28]
Mieszkańcy Krakowa	526 (260 kobiet, 266 mężczyzn) odsetek osób palących: 29,1%	-	<b>22,1%</b> (kobiety 16,6%, mężczyźni	Buist 2007 [29], Niżankowska-Mogilnicka 2007 [14]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Charakterystyka ogólna populacji włączonej do badania	Liczebność populacji badanej	Rozpowszechnienie		Źródło
		w populacji >18 r.ż.	w populacji >40 r.ż.	
			27,7%)	
Osoby dorosłe z całej Polski	91 859 (odsetek kobiet 42,1%); odsetek osób palących: 63%	<b>19,92%</b>	-	Zieliński 2005 [19]
Mieszkańcy Warszawy	676 (w wieku 41-72 lat)	-	10,7%	Pływaczewski 2003 [15]
Mieszkańcy Zabrze w wieku 19-69 lat	320 kobiet, 239 mężczyzn; odsetek osób palących: 23% kobiet, 40% mężczyzn	10,20%	-	Niepsuj 2002 [16]

Na podstawie powyższego opracowania można zauważyć, że najczęściej badaną populację stanowiła grupa osób powyżej 40 roku życia. Koncentracja na populacji powyżej 40 roku życia wynika z faktu, że POChP występuje przede wszystkim w tej grupie wiekowej. Potwierdzenie, że dolna granica wieku osób, u których poszukuje się choroby została ustalona na 40 lat odnaleziono w publikacji Zieliński 2009 [30] oraz w Zaleceniach Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) [7].

Standardy leczenia POChP w Polsce są precyzowane przez ekspertów PTChP i uwzględniają polską specyfikę oraz dostępność do różnych form leczenia. Zgodnie z Zaleceniami Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczącymi rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc [7] w wyborze leczenia farmakologicznego należy uwzględniać dwa kryteria: aktualny stopień odczuwanej duszności lub innych objawów POChP (stopień obturacji oskrzeli) oraz ryzyko wystąpienia zaostrzenia choroby. Wymienione kryteria pozwalają podzielić chorych na cztery kategorie POChP: A, B, C, D. Poczynając od kategorii B leczenie objawowe powinno być regularne, a skojarzenie LAMA + LABA stanowi terapię drugiego wyboru. W oparciu o powyższe zalecenia przyjęto, że stosowanie wnioskowanej technologii LAMA/LABA w leczeniu podtrzymującym jest właściwe u dorosłych pacjentów w następujących kategoriach zaawansowania POChP: B, C i D. W poniższej tabeli przedstawiono odnalezione polskie badania epidemiologiczne dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych stopni ciężkości choroby.

Tabela 9. Przegląd wskaźników rozpowszechnienia poszczególnych kategorii zaawansowania POChP

Charakterystyka ogólna populacji włączonej do badania	Liczebność populacji badanej	Zastosowana klasyfikacja	Rozpowszechnienie poszczególnych stopni/kategorii	Źródło
Ogólnopolska próba, zdiagnozowanych na POChP (53,68% to pacjenci ambulatoryjnej opieki zdrowotnej, 46,32% to pacjenci poradni pulmonologicznych), byli lub obecni palacze, leczeni ambulatoryjnie, powyżej 35. roku życia	2 967 dorosłych (33,98 % kobiet), odsetek palaczy aktualnych 55,48%	GOLD 2013	A - 52,67%, B - 10,72%, C - 16,16%, D - 20,45%	Kupryś-Lipińska 2014 [31]
Ogólnopolska próba, zdiagnozowanych na POChP od przynajmniej dwóch lat, co najmniej 10 paczkołat, wiek badanych 50–81	315 dorosłych (31,4% kobiet) odsetek palaczy aktualnych 45,7%)	GOLD 2011	A - 19,04% B - 20,00% C - 7,62% D - 53,33%	Grzelewska-Rzymowska 2014 [32]
Ogólnopolska próba zdiagnozowanych na POChP, dorośli powyżej 40. roku życia, do badań nie włączono	2 271 dorosłych (35,8% kobiet), odsetek palaczy	GOLD 2011	A - 30,3% B - 17,7%	Wesołowski 2014 [33]



Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Charakterystyka ogólna populacji włączonej do badania	Liczebność populacji badanej	Zastosowana klasyfikacja	Rozpowszechnienie poszczególnych stopni/kategorii	Źródło
pacjentów regularnie przyjmujących leczenie typu SAMA/LAMA	91,9%		C - 11,3% D - 40,7%	
Mieszkańcy Sierpca i okolic powyżej 40. roku życia	1 960 dorosłych, (1 196 kobiet i 764 mężczyzn), w tym 183 zdiagnozowanych na POChP	GOLD 2006	Spośród 183 chorych: I - 30,6% II - 51,4% III - 15,3% IV - 2,7%	Bednarek 2008 [18]
Osoby zarejestrowane w poradni podstawowej opieki zdrowotnej Górniczego Zespołu Lecznictwa Ambulatoryjnego Fundacji „Unia Bracka” - Przychodni „Miechowice” w dzielnicy Bytomia	1 026 dorosłych (535 kobiet, 491 mężczyzn), odsetek osób palących: 33,4%	GOLD 2006	Spośród 62 chorych: I - 61,3% II - 35,5% III - 3,2% IV - 0%	Siatkowska 2010 [13]
Międzynarodowa populacja (m.in. mieszkańcy Krakowa i okolic)	526 (Kraków): 266 mężczyzn, 260 kobiet	GOLD 2006	Spośród 116 chorych: I - 50,7% II - 40,7% III-IV - 8,6%	Buist 2007 [29], Niżankowska-Mogilnicka 2007 [14]

Badania zawarte w powyższym zestawieniu wskazują, że łączna liczba pacjentów z kategoriami B, C i D (klasyfikacje GOLD 2013 i GOLD 2011) w populacji chorych na POChP (w wieku >40 lat) stanowi od 47,33% [31] do 80,95% [3232].

### 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 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].

### **2.2.8. Leczenie POChP**

W niniejszym podrozdziale przedstawiono ogólne informacje w zakresie leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

#### Zasady ogólne

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;

*Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

- 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 rozszerzającym oskrzela stosowanym w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z POChP, podawanym w postaci roztworu do inhalacji przez inhalator Respimat. Oceniany produkt leczniczy zawiera dwie substancje czynne, należące do grupy leków rozszerzających oskrzela, długodziałających (stosowanych raz na dobę).

#### 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 glikopironium, 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;
- preparaty złożone zawierające w jednym inhalatorze  $\beta_2$ -mimetyk długodziałający oraz glikokortykosteroid
  - formoterol/budezonid;

*Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

- 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 umożliwi 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 fosfodiesterazy 4

Działanie inhibitorów fosfodiesterazy 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].

#### **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 zapobiegania 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 szkodliwych wpływów 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;

*Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

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

Kategoria POChP	Pierwszy wybór terapii (opcje)	Drugi wybór (opcje)	Leczenie alternatywne (opcje – stosowane w monoterapii lub w kombinacji z inną opcją z kolumny 1 lub 2)
A	<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 + SAMA</li> </ul>	Teofilina
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>
C	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LABA + wGKS 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>
D	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LABA + wGKS i/lub</li> <li>• LAMA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LABA + wGKS i LAMA lub</li> <li>• LABA + wGKS 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, inadakaterol; SAMA – bromek ipratropium; LAMA – bromek tiotropium, bromek glikopironium; wziewny GKS – budezonid, flutikazon, beklometazon; inhibitor fosfodiesterazy 4 – roflumilast

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

**Tabela 11. Szczegółowe zalecenia PTChP z 2014 roku dotyczące farmakoterapii w POChP, w zależności od zaawansowania choroby [7]**

Kategoria POChP	Zalecane postępowanie
A	<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	<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>• Wybór leku zależy od decyzji lekarza i preferencji chorego;</li> </ul>

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Kategoria POChP	Zalecane postępowanie
	<ul style="list-style-type: none"> <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>
C	<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>
D	<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 z grup LABA i wGKS, ani stosowania określonych produktów leczniczych.

#### Wytyczne międzynarodowych towarzystw naukowych

W rozdziale 8.1 przedstawiono szczegółowe informacje w zakresie wszystkich organizacji wydających wytyczne praktyki klinicznej, które zostały przeglądnięte 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).

**Tabela 12. Przegląd interwencji zalecanych do stosowania w leczeniu POChP na podstawie zidentyfikowanych wytycznych zagranicznych praktyki klinicznej – leczenie farmakologiczne**

Organizacja	Kraj	Rok wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [9]</i>	Międzynarodowe (świat)	2016	<p><b>Kategoria POChP – A:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>wybór rekomendowany:</b> <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><b>wybór alternatywny:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>LABA (formoterol – MDI, DPI, roztwór do nebulizatora; arformoterol – roztwór do nebulizatora; indacaterol – DPI, salmeterol – MDI, DPI; tulobuterol – przezskórnienie; olodaterol – SMI);</li> <li>LAMA (bromek aklidynium – DPI, bromek glicopironium – DPI, tiotropium – DPI, SMI, umeklidynium – DPI);</li> </ul> </li> </ul>

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol)  
 w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Organizacja	Kraj	Rok wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
			<ul style="list-style-type: none"> <li>○ SABA i SAMA;</li> <li>● <b>inne możliwe terapie*:</b></li> <li>○ teofilina o przedłużonym uwalnianiu (tabletki).</li> <li><b>Kategoria POChP – B:</b></li> <li>● <b>wybór rekomendowany:</b></li> <li>○ LABA;</li> <li>○ LAMA;</li> <li>● <b>wybór alternatywny:</b></li> <li>○ LAMA i LABA;</li> <li>● <b>inne możliwe terapie*:</b></li> <li>○ SABA i/lub SAMA, teofilina.</li> <li><b>Kategoria POChP – C:</b></li> <li>● <b>wybór rekomendowany:</b></li> <li>○ wGKS (beklometazon – MDI, DPI, roztwór do nebulizatora; budesonid – DPI, roztwór do nebulizatora; flutikazon – MDI, DPI) + LABA;</li> <li>○ LAMA;</li> <li>● <b>wybór alternatywny:</b></li> <li>○ LABA i LAMA;</li> <li>○ LAMA i PDE 4-inh (roflumilst);</li> <li>○ LABA i PDE 4-inh;</li> <li>● <b>inne możliwe terapie*:</b></li> <li>○ SABA i/lub SAMA;</li> <li>○ teofilina.</li> <li><b>Kategoria POChP – D:</b></li> <li>● <b>wybór rekomendowany:</b></li> <li>○ wGKS + LABA i/lub LAMA;</li> <li>● <b>wybór alternatywny:</b></li> <li>○ wGKS + LABA i LAMA;</li> <li>○ wGKS + LABA i PDE 4-inh;</li> <li>○ LAMA i LABA;</li> <li>○ LAMA + PDE 4-inh;</li> <li>● <b>inne możliwe terapie*:</b></li> <li>○ SABA i/lub SAMA;</li> <li>○ teofilina;</li> <li>○ karbocysteina;</li> <li>○ N-acetylocysteina.</li> </ul>
<p><i>Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) [21]</i></p>	<p>Stany Zjednoczone</p>	<p>2016</p>	<p><b>Rekomendowane jest stosowanie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● SABA jako terapii ratunkowej u pacjentów z potwierdzoną POChP;</li> <li>● długodziałających leków rozszerzających oskrzela u pacjentów z potwierdzoną, stabilną POChP, którzy mają objawy oddechowe np.: duszności, kaszel;</li> <li>● wziewnego tiotropium jako terapii I linii u pacjentów z potwierdzoną, stabilną POChP, którzy mają objawy oddechowe np.: duszności, kaszel oraz ciężką niedrożność dróg oddechowych (FEV<sub>1</sub> po bronchodilatorze &lt;50%) lub historię zaostrzeń POChP;</li> <li>● terapii łączonej LABA i LAMA u pacjentów z potwierdzoną, stabilną POChP, którzy stosują wziewne LAMA (tiotropium) lub wziewne LABA w monoterapii i u których występuje ciągła duszność, rekomendowane jest zastosowanie.</li> </ul> <p><b>Sugeruje się stosowanie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● spejserów w przypadku pacjentów, którzy mają trudności w stosowaniu leków podawanych przy użyciu inhalatorów typu MDI;</li> </ul>

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol)  
 w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Organizacja	Kraj	Rok wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
			<ul style="list-style-type: none"> <li>wziwnego tiotropium jako pierwszej linii terapii u pacjentów z potwierdzoną, stabilną POChP którzy mają objawy oddechowe np.: duszności, kaszel;</li> <li>zaprzestanie stosowania SAMA w przypadku pacjentów leczonych SAMA, którzy rozpoczęli terapię LAMA w celu dalszej poprawy stanu zdrowia;</li> <li>wziwnych kortykosteroidów jako trzeciego elementu terapii u pacjentów z potwierdzoną, stabilną POChP, którzy leczeni są kombinacją LAMA (tiotropium) i LABA, i u których występuje ciągła duszność i zaostrzenia POChP;</li> <li>kardioselektywnych beta-blokerów bez ich wstrzymywania u pacjentów z potwierdzoną POChP, którzy mają wskazania do stosowania beta-blokerów.</li> </ul> <p><b>Nie rekomenduje się stosowania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wziwnych kortykosteroidów jako pierwszej linii monoterapii u pacjentów z objawową, potwierdzoną, stabilną POChP;</li> <li>wziwnych LABA bez kortykosteroidów u pacjentów z POChP, u których podejrzewa się dodatkowo astmę;</li> <li>roflumilastu, makrolidów oraz teofiliny u pacjentów z potwierdzoną, stabilną POChP bez konsultacji z pulmonologiem.</li> </ul>
<b>Czech Pneumological and Phthsiological Society (CzPPS) [22]</b>	<b>Czechy</b>	<b>2013</b>	<p><b>Standardowe leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wziwne leki rozszerzające oskrzela:           <ul style="list-style-type: none"> <li>SABA (salbutamol, terbutalin, fenoterol); SAMA (ipratropium);</li> <li>dwa razy dziennie: LAMA (bromek aklidinium) LABA (formoterol, salmeterol), raz dziennie: U-LAMA (tiotropium, glikopironium, umeclidinium), 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 (wziwne 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) [25]</b>	<b>Stany Zjednoczone</b>	<b>2012</b>	<p><b>Stopień łagodny:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>SABA w razie potrzeby: albutelol 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 formeterol – można rozważyć dodanie LAMA w drugiej linii leczenia.</li> </ul> <p>Stopień ciężki i bardzo ciężki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dodanie w GKS w przypadku powtarzających się zaostrzeń;</li> <li>flutikazon lub budesonid – pierwsza linia leczenia (dostępne również w produktach skojarzonych:</li> </ul>

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol)  
 w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Organizacja	Kraj	Rok wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
			<p>flutikazon/samleterol, budezonid/formoterol); należy rozważyć długotrwałą tlenoterapię jeśli saturacja jest niższa niż 88% lub PaO<sub>2</sub> jest mniejsze niż 55.</p>
<p><b>European Respiratory Society (ERS)/ American College of Physicians (ACP)/ American College of Chest Physicians (ACCP)/ American Thoracic Society (ATS) [23]</b></p>	<p><b>Europa/ Stany Zjednoczone</b></p>	<p><b>2011</b></p>	<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 należnej można stosować wziewne leki rozszerzające oskrzela;</li> <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>
<p><b>British Columbia Guidelines (BCG) [26]</b></p>	<p><b>Stany Zjednoczone</b></p>	<p><b>2011</b></p>	<p>Leczenie farmakologiczne POChP:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjent z łagodną postacią POChP – 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 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>Leczenie zaostrzeń – terapia powinna zawierać:</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;</li> </ul> <p>stosowanie antybiotyków jest uzależnione</p>



Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol)  
 w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Organizacja	Kraj	Rok wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [24]	Wielka Brytania	2010	od czynników ryzyka.
			<p><b>Sformułowano następujące zalecenia dotyczące farmakologicznego leczenia POChP:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w celu ograniczenia duszności i ograniczonej tolerancji wyśiłku 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 LAMA (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 + LAMA jeśli pacjent odmawia lub źle toleruje stosowanie wziewnych GKS) albo LAMA (po zaprzestaniu stosowania SAMA);</li> </ul> </li> <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.

### 3. INTERWENCJA OCENIANA

#### 3.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Spiolto® Respimat®, (kod ATC: R03AL06, grupa farmakoterapeutyczna: inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych podawane drogą wziewną, leki adrenergiczne w połączeniu z lekami przeciwcholinergicznymi) [4].

Spiolto® Respimat® jest lekiem złożonym, zawierającym w jednym inhalatorze dwie substancje czynne: tiotropium w postaci bromku jednowodnego oraz olodaterol w postaci chlorowodoru [4].

W analizie klinicznej, dla uproszczenia, interwencja będzie określana w skrócie jako tiotropium/olodaterol (TIO/OLO).

Szczegółowe informacje dotyczące warunków dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Spiolto® Respimat® na terytorium Polski przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® [4]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Spiolto® Respimat® 2,5 mikrogramów/2,5 mikrograma, roztwór do inhalacji
Substancja czynna	Tiotropium w postaci bromku jednowodnego/olodaterol w postaci chlorowodoru (w jednym inhalatorze)
Postać farmaceutyczna, postać leku	Roztwór do inhalacji Przezroczysty, bezbarwny roztwór do inhalacji
Rodzaj i zawartość opakowania	Typ i materiał, z którego wykonano opakowanie w kontakcie z produktem leczniczym: Roztwór umieszczony we wkładzie wykonanym z polietylenu/polipropylenu z pokrywką polipropylenową wraz z silikonową uszczelką. Wkład jest zamknięty w aluminiowym cylindrze. Każdy wkład zawiera 4 ml roztworu do inhalacji. <b>Dostępne opakowania i dołączone urządzenia:</b> Opakowanie pojedyncze: 1 inhalator Respimat, 1 wkład — 30 dawek leczniczych (60 inhalacji) Opakowanie podwójne: 2 opakowania pojedyncze, z których każde zawiera: 1 inhalator Respimat oraz 1 wkład — 30 dawek leczniczych (60 inhalacji) Opakowanie potrójne: 3 opakowania pojedyncze, z których każde zawiera: 1 inhalator Respimat oraz 1 wkład — 30 dawek leczniczych (60 inhalacji) Opakowanie składające się z 8 opakowań pojedynczych, z których każde zawiera: 1 inhalator Respimat oraz 1 wkład — 30 dawek leczniczych (60 inhalacji) Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	22941
Grupa farmakoterapeutyczna	Inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych podawane drogą wziewną, leki adrenergiczne w połączeniu z lekami przeciwcholinergicznymi
Kod ATC	R03AL06
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia	22 styczeń 2016 r.
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL	22 styczeń 2016 r.

*Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

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

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

### 3.2. Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Spiolto® Respimat® jest wskazany jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Zgodnie z zapisem w ChPL stosowanie produktu leczniczego Spiolto® Respimat® u dzieci i młodzieży (poniżej 18 roku życia) nie jest wskazane.

### 3.3. Mechanizm działania

Spiolto® Respimat® jest złożonym roztworem do inhalacji o stałej dawce, podawanym za pomocą inhalatora miękkiej mgły Respimat®. Roztwór ten zawiera długodziałającego antagonistę receptorów muskarynowych – tiotropium oraz długodziałającego agonistę receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych – olodaterol (LAMA/LABA). Obie substancje czynne zapewniają addytywne rozszerzenie oskrzeli dzięki odmiennym mechanizmom działania. Ponieważ receptory muskarynowe przeważają w centralnych drogach oddechowych, a beta<sub>2</sub>-adrenoceptory wykazują wyższy poziom ekspresji w obwodowych drogach oddechowych, kombinacja tiotropium i olodaterolu powinna zapewniać optymalne rozszerzenie oskrzeli we wszystkich obszarach płuc.

Bromek tiotropiowy jest długodziałającym, wybiórczym antagonistą receptorów muskarynowych. Wykazuje on zbliżone powinowactwo do poszczególnych podtypów receptora muskarynowego (od M1 do M5). W drogach oddechowych bromek tiotropiowy wiąże się kompetycyjnie i odwracalnie z receptorami M3 w mięśniach gładkich oskrzeli, przeciwdziałając cholinergicznemu (zwiążącemu oskrzela) wpływowi acetylocholiny i prowadząc do zmniejszenia napięcia mięśni gładkich oskrzeli. Działanie to jest zależne od dawki i utrzymuje się ponad 24 godziny. Jako produkt przeciwcholinergiczny o strukturze N-czwartorzędowej, bromek tiotropiowy stosowany wziewnie odznacza się wybiórczym, miejscowym działaniem na oskrzela. Stężenia terapeutyczne, przy których nie występują ogólnoustrojowe objawy działania przeciwcholinergicznego, mieszczą się w dopuszczalnym zakresie.

Olodaterol wykazuje wysokie powinowactwo i wysoką selektywność w stosunku do ludzkiego receptora beta<sub>2</sub>-adrenergicznego. Badania *in vitro* wykazały, że olodaterol wykazuje 241-krotnie silniejsze działanie agonistyczne w stosunku do receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych w porównaniu z receptorami beta<sub>1</sub>-adrenergicznymi oraz 2299-krotnie silniejsze działanie agonistyczne w porównaniu z receptorami beta<sub>3</sub>-adrenergicznymi. Wywiera on swoje działanie farmakologiczne poprzez wiązanie i aktywację receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych po podaniu wziewnym.

Aktywacja tych receptorów w drogach oddechowych powoduje stymulację wewnątrzkomórkowej cykazy adenylowej, tj. enzymu, który pośredniczy w syntezie 3',5'-cyklicznego adenylozynomonofosforanu (cAMP). Podwyższone stężenie cAMP wywołuje rozszerzenie oskrzeli przez rozluźnienie komórek mięśni gładkich dróg oddechowych. Olodaterol posiada profil przedkliniczny długodziałającego, wybiórczego agonisty receptora beta<sub>2</sub>-adrenergicznego (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 występujące głównie na komórkach mięśnia gładkiego serca, beta<sub>2</sub>-adrenoreceptory występujące głównie na komórkach mięśni

*Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

gładkich dróg oddechowych oraz beta<sub>3</sub>-adrenoreceptory występujące głównie na komórkach tkanki tłuszczowej. Agoniści receptora beta<sub>2</sub>-adrenergicznego powodują rozkurcz oskrzeli. Chociaż receptor beta<sub>2</sub>-adrenergiczny jest dominującym receptorem adrenergicznym w mięśniach gładkich dróg oddechowych, jest on także obecny na powierzchni wielu innych komórek, w tym komórek nabłonka i śródbłonka płuc oraz komórek serca. Dokładna funkcja beta<sub>2</sub>-receptorów w sercu nie jest znana, lecz ich obecność wskazuje, że nawet wysoce wybiórczy agoniści receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych mogą mieć wpływ na serce.

### **3.4. Dawkowanie i sposób podawania**

#### **Dawkowanie**

Produkt leczniczy Spiolto® Respimat® jest przeznaczony wyłącznie do podawania wziewnego. Wkład może być stosowany jedynie z inhalatorem Respimat. Na jedną dawkę składają się dwie inhalacje z inhalatora Respimat.

#### Dorośli

Zalecana dawka wynosi 5 mikrogramów tiotropium i 5 mikrogramów olodaterolu podanych w formie dwóch inhalacji z inhalatora Respimat raz dziennie o tej samej porze. Nie należy przekraczać zalecanej dawki.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku mogą stosować produkt leczniczy Spiolto® Respimat® w zalecanej dawce.

#### Pacjenci z niewydolnością wątroby i niewydolnością nerek

Produkt Spiolto® Respimat® zawiera tiotropium, które jest wydalane głównie przez nerki oraz olodaterol metabolizowany przede wszystkim w wątrobie.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci z niewydolnością wątroby o nasileniu małym do umiarkowanego mogą stosować produkt leczniczy Spiolto® Respimat® w zalecanej dawce. Brak danych dotyczących stosowania olodaterolu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

#### Zaburzenia czynności nerek

Pacjenci z niewydolnością nerek mogą stosować produkt leczniczy Spiolto® Respimat® w zalecanej dawce.

Produkt Spiolto Respimat zawiera olodaterol. Doświadczenia dotyczące stosowania olodaterolu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek są ograniczone.

#### Dzieci i młodzież

Nie ma wskazań do stosowania produktu leczniczego Spiolto® Respimat® u dzieci i młodzieży (poniżej 18 lat).

#### **Sposób podawania**

W celu zapewnienia właściwego stosowania produktu leczniczego lekarz lub inny wykwalifikowany pracownik służby zdrowia powinien pokazać pacjentowi, jak korzystać z inhalatora.

### **3.5. Przeciwwskazania oraz przedawkowanie**

#### **Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na tiotropium lub olodaterol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Występowanie w przeszłości nadwrażliwości na atropinę lub jej pochodne, np. ipratropium lub oksytropium.

#### **Przedawkowanie**

*Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

Dostępne są ograniczone dane dotyczące przedawkowania produktu Spiolto® Respimat®. Produkt Spiolto Respimat badano w dawce do 5 mikrogramów/10 mikrogramów (tiotropium/olodaterol) u pacjentów z POChP oraz do 10 mikrogramów/40 mikrogramów (tiotropium/olodaterol) u zdrowych ochotników; nie stwierdzono żadnych klinicznie istotnych objawów. Przedawkowanie może prowadzić do nasilenia antymuskarynowego działania tiotropium lub nasilenia działania olodaterolu, właściwego dla beta2- agonistów.

#### Objawy

##### *Przedawkowanie leku przeciwcholinergicznego tiotropium*

Podawanie dużych dawek tiotropium może prowadzić do wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów związanych z przeciwcholinergicznym działaniem produktu. Jednakże po podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki do 340 mikrogramów bromku tiotropowego w postaci inhalacji nie obserwowano układowych działań niepożądanych związanych z przeciwcholinergicznym działaniem produktu. Ponadto, 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 7 dnia, nie odnotowano istotnych działań niepożądanych.

##### *Przedawkowanie beta<sub>2</sub>-agonisty olodaterolu*

Przedawkowanie olodaterolu może prowadzić do nasilenia skutków typowych dla agonistów receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych, takich jak: niedokrwienie mięśnia sercowego, nadciśnienie lub niedociśnienie, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, zawroty głowy, nerwowość, bezsenność, niepokój, ból głowy, drżenie, suchość w ustach, skurcze mięśni, nudności, zmęczenie, złe samopoczucie, hipokaliemia, hiperglikemia i kwasica metaboliczna.

#### Leczenie przedawkowania

Należy przerwać leczenie produktem leczniczym Spiolto® Respimat®. 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.

### **3.6. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności**

#### Astma

Nie należy stosować produktu leczniczego Spiolto® Respimat® w leczeniu astmy. Nie przeprowadzono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Spiolto® Respimat® w odniesieniu do astmy.

#### Produkt nie jest przeznaczony do stosowania doraźnego

Produkt leczniczy Spiolto® Respimat® nie jest wskazany do stosowania w leczeniu epizodów ostrego skurczu oskrzeli, tj. w leczeniu doraźnym.

#### Paradoksalny skurcz oskrzeli

Tak jak w przypadku innych leków podawanych wziewnie, produkt leczniczy Spiolto® Respimat® może wywołać paradoksalny skurcz oskrzeli, który może stanowić zagrożenie dla życia. Jeśli wystąpi paradoksalny skurcz oskrzeli, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Spiolto® Respimat® oraz zastosować terapię zastępczą.

#### Przeciwcholinergiczne działanie tiotropium

*Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

#### Jaskra z wąskim kątem przesączania, rozrost gruczołu krokowego lub zwężenie szyi pęcherza moczowego

Ze względu na działanie przeciwcholinergiczne tiotropium należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Spiolto® Respimat® u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania, rozrostem gruczołu krokowego lub zwężeniem szyi pęcherza moczowego.

#### Objawy ze strony oczu

Pacjenta należy uprzedzić, że rozpylony produkt nie powinien dostać się do oczu. Może to spowodować wystąpienie lub zaostrzenie objawów jaskry z wąskim kątem przesączania, ból oka lub dyskomfort, przemijające niewyraźne widzenie, widzenie tęczy wokół źródła światła lub zmienione widzenie kolorów jednocześnie z zaczerwienieniem oczu wywołanym przekrwieniem spojówek i obrzękiem rogówki. W przypadku wystąpienia któregokolwiek z tych objawów pacjent powinien przerwać stosowanie produktu Spiolto Respimat i niezwłocznie skonsultować się z lekarzem specjalistą.

#### Próchnica

Suchość błony śluzowej jamy ustnej obserwowana w trakcie stosowania leków przeciwcholinergicznych może po dłuższym czasie powodować próchnicę zębów.

#### Pacjenci z niewydolnością nerek

Ponieważ stężenie tiotropium w osoczu krwi zwiększa się wraz ze zmniejszeniem czynności nerek, u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $\leq 50$  ml/min) Spiolto® Respimat® należy stosować jedynie wówczas, gdy spodziewana korzyść dla pacjenta przewyższa potencjalne ryzyko. Brak długoterminowego doświadczenia u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

#### Działanie na układ sercowo-naczyniowy

Dostępne są ograniczone doświadczenia ze stosowania produktu Spiolto® Respimat® u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego w ciągu poprzedniego roku, z niestabilnym lub zagrażającym życiu zaburzeniem rytmu serca, hospitalizacją z powodu niewydolności serca w ciągu poprzedniego roku lub z rozpoznany napadowym częstoskurczem ( $> 100$  uderzeń na minutę) w wywiadzie, ponieważ pacjenci ci zostali wyłączeni z badań klinicznych. Należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy Spiolto® Respimat® u tych pacjentów.

Tak jak w przypadku innych agonistów receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych, u niektórych pacjentów olodaterol może powodować klinicznie istotne działanie na układ sercowo-naczyniowy przejawiające się zwiększeniem częstości uderzeń serca, wzrostem ciśnienia krwi lub innymi objawami. W takich przypadkach może zaistnieć konieczność przerwania leczenia. Co więcej, odnotowano, że agoniści receptorów beta-adrenergicznych powodują zmiany w EKG, takie jak spłaszczenie załamka T i obniżenie odcinka ST, chociaż znaczenie kliniczne tych obserwacji jest nieznane.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania leków z grupy długodziałających agonistów receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych u pacjentów z zaburzeniami układu krążenia, zwłaszcza z chorobą niedokrwienną serca, ciężką niewyrównaną niewydolnością serca, arytmia serca, kardiomiopatią przerostową, nadciśnieniem i tętniakiem, u pacjentów z zaburzeniami drgawkowymi lub nadczynnością tarczycy, u pacjentów ze stwierdzonym lub podejrzanym wydłużeniem odstępu QT (np. QT  $> 0,44$  s) oraz u pacjentów, którzy są niezwykle wrażliwi na aminy sympatykomimetyczne.

#### Hipokaliemia

Agoniści receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych mogą powodować znaczną hipokaliemię u niektórych pacjentów, co może wiązać się z możliwością wystąpienia działań niepożądanych dotyczących układu sercowo-naczyniowego. Zmniejszenie stężenia potasu w surowicy jest zwykle przemijające i nie wymaga suplementacji.  
U pacjentów

*Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

z ciężką postacią POChP hipokaliemia może ulec nasileniu pod wpływem niedotlenienia i jednoczesnego leczenia, co może powodować wzrost podatności na zaburzenia rytmu serca.

#### Hiperqlikemia

Przyjmowanie drogą wziewną dużych dawek agonistów receptorów beta2-adrenergicznych może powodować wzrost stężenia glukozy w osoczu.

#### Znieczulenie

Należy podjąć środki ostrożności w przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego, podczas którego używane będą środki anestetyczne zawierające węglowodory halogenowe, ze względu na zwiększoną podatność na wystąpienie działań niepożądanych ze strony serca wywołanych przez rozszerzających oskrzela agonistów receptorów beta-adrenergicznych.

Nie należy stosować produktu leczniczego Spiolto® Respimat® w połączeniu z innymi lekami zawierającymi długodziałające leki z grupy agonistów receptorów beta2-adrenergicznych.

Pacjenci, którzy regularnie (np. 4 razy dziennie) stosują wziewne krótko działające leki z grupy agonistów receptorów beta2-adrenergicznych, powinni zostać poinformowani, aby stosowali te leki tylko w celu objawowego leczenia ostrych objawów oddechowych.

Nie należy stosować produktu leczniczego Spiolto® Respimat® częściej niż raz dziennie.

#### Nadwrażliwość

Tak jak wszystkie leki, produkt leczniczy Spiolto® Respimat® może powodować reakcje nadwrażliwości występujące bezpośrednio po podaniu.

Działania niepożądane uwzględnione w ChPL Spiolto® Respimat® przedstawiono w Analizie Klinicznej (Poszerzona ocena bezpieczeństwa).

### 3.7.Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

Przegląd rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – tiotropium/olodaterol w jednym opakowaniu w postaci roztworu do inhalacji, biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnych i ich postaci, jak i nazwę handlową preparatu je zawierającego (Spiolto® Respimat®). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 15.02.2016 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 8.2).

Na chwilę obecną (stan na dn. 15.02.2016 r.) **zidentyfikowano 4 pozytywne rekomendacje finansowe** wydane przez: australijską PBAC [34], szkocką SMC [37], kanadyjską CADTH [38] oraz niemiecką IQWiG [39]. Rekomendacje zostały wydane w 2015 i 2016 r.

**Tabela 14. Omówienie zidentyfikowanej rekomendacji finansowej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® stosowanego w POChP (zakres czasowy wyszukiwania: do dn. 15.02.2016 r.)**

Organizacja/kraj	Kierunek rekomendacji (rok)	Treść rekomendacji
<b>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)/Australia</b>	Pozytywny (2015)	Tiotropium/olodaterol (Spiolto® Respimat®) jest rekomendowany do stosowania w leczeniu POChP u pacjentów, którzy osiągają stabilizację podczas jednoczesnego stosowania leków z grupy LABA i LAMA [34].

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

<b>Scottish Medicines Consortium (SMC)/ Szkocja</b>	Pozytywny (2015)	Tiotropium/olodaterol (Spiolto® Respimat®) jest rekomendowany do stosowania w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z POChP [37].
<b>Canadian Agency for Drug and Technologies in Health (CADTH)/Kanada</b>	Pozytywny (2015)	Tiotropium/olodaterol (Spiolto® Respimat®) jest rekomendowany do stosowania w leczeniu umiarkowanej do poważnej POChP u pacjentów, którzy nieodpowiadają dostatecznie na leczenie LABA lub LAMA [38]
<b>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheit wesen (IQWiG)/Niemcy</b>	Pozytywny (2016)	Tiotropium/olodaterol (Spiolto® Respimat®) jest rekomendowany do stosowania w leczeniu POChP u dorosłych pacjentów (a) $50\% \leq FEV1 < 80\%$ oraz b) $30\% \leq FEV1 < 50\%$ lub $FEV1 < 30\%$ lub niewydolność oddechowa, gdy $\geq 2$ zaostrzenia na rok [39]

Rekomendacja NICE nie jest dostępna z uwagi na fakt, że ocena nie jest zwykle wydawana dla terapii skojarzonych (NICE opublikuje jedynie *Summary of evidence* dla Spiolto®). Pozostałe z analizowanych instytucji: NICE, polska AOTMiT, walijska AWMSG, francuskie HAS oraz szwedzkie SBU nie oceniały zasadności finansowania ze środków publicznych tiotropium/olodaterol w jednym inhalatorze w postaci produktu leczniczego Spiolto® Respimat®. Dotychczasowy brak rekomendacji dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® w przypadku pozostałych instytucji wynika z faktu niedawnej rejestracji leku w poszczególnych krajach.

### 3.8. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji

Przegląd decyzji refundacyjnych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – tiotropium/olodaterol w jednym opakowaniu w postaci roztworu, biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnych i ich postaci, jak i nazwę handlową preparatu je zawierającego (Spiolto® Respimat®). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 15.02.2016 r. Listę przeszukanych źródeł podano w załączniku (rozdział 8.3).

W tabeli poniżej zestawiono wydane decyzje refundacyjne dotyczące produktu leczniczego Spiolto® Respimat®.

**Tabela 15. Zestawienie zidentyfikowanych decyzji refundacyjnych dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (zakres czasowy wyszukiwania: do dnia 15.02.2016 r.)**

Organizacja/kraj	Kierunek decyzji
<b>Danish Medicines Agency (DMA)/ Dania</b>	TAK [35]^
<b>College voor zorgverzekeringen (CVZ)/Holandia</b>	TAK [36]^
<b>Dental and Pharmaceutical Benefits Board (TLV)/Szwecja</b>	TAK [40]^
<b>Walia</b>	TAK^
<b>Węgry</b>	TAK^
<b>Irlandia</b>	TAK^
<b>Szkocja</b>	TAK^



*Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

<b>Norwegia</b>	TAK*^
<b>Niemcy</b>	TAK^
<b>Australia</b>	TAK [42]**^
<b>Nowa Zelandia</b>	TAK [41]

\*Po potwierdzeniu przez lekarza diagnozy POChP i FEV1<65%;

\*\*U pacjentów stabilnych na leczenie LABA+LAMA w osobnych inhalatorach

^Na podstawie danych nadesłanych przez Firmę Zlecającą [data on file]

Natomiast brak opublikowanej rekomendacji NICE świadczy o finansowaniu produktu leczniczego Spiolto® Respimat® 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 produktu leczniczego Spiolto® Respimat®.

## 4. INTERWENCJE OPCJONALNE

### 4.1. Wybór interwencji opcjonalnych

### 4.2. Wstęp do wyboru interwencji opcjonalnych

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 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 porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [2], [3].

Oceniana interwencja – produkt leczniczy Spiolto® Respimat® w postaci roztworu do inhalacji zawiera w jednym inhalatorze dwie substancje czynne: tiotropium i olodaterol. Preparat przeznaczony jest do stosowania jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z POChP [4].

### 4.3. Leczenie zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej

Ogólne zasady leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, jak również szczegółowe informacje w zakresie interwencji zalecanych do stosowania w POChP zostały omówione w rozdziale 2.2.8

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).

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

Rekomendowany schemat leczenia		Organizacja					
Grupa leków	Substancja czynna	Polska		Zagranica			
		PTChP 2014 [7]	GOLD 2016 [9]	ICSI 2016 [21]	UMHC 2012 [25]	BCG 2011 [26]	ERS/ ACP/ ACCP/ ATS 2011 [23]
		Kategoria A (łagodna) POChP					
SABA	fenoterol	+	+				
	falbutamol	+					
	lewalbuterol		+	+	+	+	+
	salbutamol		+				+
SAMA	terbutalina		+	+			
	albuterol		+	+	+	+	+
	bromek ipratropium	+	+	+	+	+	+
	bromek oksytropim		+	+			+
LABA	formoterol	+	+				
	salmeterol	+	+				
	indakaterol	+	+				
	arformoterol		+	+			+
	tulobuterol		+				
	olodaterol		+				
	vilanterol		+				
	bromek tiotropium	+	+	+	+	+	+
LAMA	bromek glikopironium	+	+	+			
	bromek akolidynium		+	+			
	bromek umeklidynium		+	+			
	fenoterol i bromek ipratropium	+	+	+			
SABA i SAMA	salbutamol i bromek ipratropium	+	+	+			
	Kategoria B (średnia) POChP						
LABA	formoterol	+	+	+			
	salmeterol	+	+	+			
	inadakaterol	+	+	+			
	arformoterol		+	+			
	tulobuterol		+	+			
	olodaterol		+	+			
	vilanterol		+	+			
	bromek tiotropium	+	+	+			
LAMA	bromek glikopironium	+	+	+			
	bromek akolidynium		+	+			

 Wziewne leki  
 rozszerzające  
 oskrzela

 Wziewne leki  
 rozszerzające  
 oskrzela

Rekomendowany schemat leczenia		Organizacja						
		Polska			Zagranica			
Grupa leków	Substancja czynna	PTChP 2014 [7]	GOLD 2016 [9]	ICSI 2016 [21]	UMHC 2012 [25]	BCG 2011 [26]	ERS/ACP/ACCP/ATS 2011 [23]	
	bromek umeklidynium		+					
	formoterol i bromek tiotropium	+	+					
	formoterol i bromek glikopironium	+	+					
	formoterol i bromek aklidynium		+					
	salmeterol i bromek tiotropium	+	+					
	salmeterol i bromek glikopironium	+	+					
	salmeterol i bromek aklidynium		+					
	inadakaterol i bromek tiotropium	+	+					
	inadakaterol i bromek glikopironium	+	+					
	inadakaterol i bromek aklidynium		+					
	arformoterol i bromek tiotropium		+					
	arformoterol i bromek glikopironium		+					
	arformoterol i bromek aklidynium		+					
	bromek aklidynium i bromek tiotropium		+					
	bromek aklidynium i bromek glikopironium		+					
	bromek aklidynium i bromek aklidynium		+					
	formoterol + budezonid	+	+					
	formoterol + flutikazon	+	+					
	formoterol + beklometazon	+	+					
	salmeterol + budezonid	+	+					
	salmeterol + flutikazon	+	+					
	salmeterol + beklometazon	+	+					
	inadakaterol + budezonid	+	+					
	inadakaterol + flutikazon	+	+					
	inadakaterol + beklometazon	+	+					
	arformoterol + budezonid	+	+		+		+	
	arformoterol + flutikazon	+	+					
	arformoterol + beklometazon	+	+					
	tulobuterol + budezonid	+	+					
	tulobuterol + flutikazon	+	+					
	tulobuterol + beklometazon	+	+					
	bromek tiotropium	+	+				+	
	bromek glikopironium	+	+				+	
<b>LAMA</b>							<b>+ (z WGKS)</b>	

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Spiolto® RespiMat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Rekomendowany schemat leczenia		Organizacja					
		Polska		Zagranica			
Grupa leków	Substancja czynna	PTChP 2014 [7]	GOLD 2016 [9]	ICSI 2016 [21]	UMHC 2012 [25]	BCG 2011 [26]	ERS/ ACP/ ACCP/ ATS 2011 [23]
	bromek akliidynium		+				
	bromek 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		+				
	inadakerol i bromek tiotropium	+	+				
<b>LABA i LAMA</b>	inadakerol i bromek glikopironium	+	+				+
	inadakerol 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		+				
<b>Kategoria D (bardzo ciężka) POChP</b>							
	formoterol + budezonid	+	+				
	formoterol + flutikazon	+	+				
	formoterol + beklometazon	+	+				
	salmeterol + budezonid	+	+				
<b>LABA + wGSK</b>	salmeterol + flutikazon	+	+		+		+
	salmeterol + beklometazon	+	+				
	inadakerol + budezonid	+	+				
	inadakerol + flutikazon	+	+				
	inadakerol + beklometazon	+	+				
	bromek tiotropium	+					
<b>LAMA</b>	bromek glikopironium	+					
	bromek akliidynium						
	bromek umeklidynium						
	formoterol i bromek tiotropium		+				
<b>LAMA i LABA</b>	formoterol i bromek glikopironium		+				
	formoterol i bromek akliidynium		+				
	salmeterol i bromek tiotropium		+				

**Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Spiolto® RespiMat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP)**

Grupa leków	Rekomendowany schemat leczenia		Organizacja					
	Substancja czynna		Polska	Zagranica				
			PTChP 2014 [7]	GOLD 2016 [9]	ICSI 2016 [21]	UMHC 2012 [25]	BCG 2011 [26]	ERS/ ACP/ ACCP/ ATS 2011 [23]
	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			+				
<b>Metyloksantyny</b>	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.

#### 4.4. Leki zarejestrowane i refundowane w Polsce we wnioskowanych wskazaniach

Z grup leków składających się na terapię rekomendowane w wytycznych (polskich i zagranicznych) stosowanych w celu rozszerzenia oskrzeli u pacjentów z POChP wybrano leki zarejestrowane [44] i jednocześnie refundowane w Polsce ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu (na podstawie danych z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. [43]). Zestawienie informacji o dopuszczeniu do obrotu i refundacji wspomnianych leków zestawiono w tabeli poniżej.

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>	tiotropium*	X	X^^	POChP
	glikopironium*	X	X	POChP
	aklidynium*	X		
	umeklidynium*	X		
<b>Krótkodziałające leki cholinolityczne (SAMA)</b>	ipratropium*	X	X	Astma, POChP, eozynofilowe zapalenie oskrzeli
	oksytropium*			
<b>Długodziałający β<sub>2</sub>-agoniści (LABA)</b>	formoterol	X	X	Astma, POChP, eozynofilowe zapalenie oskrzeli
	arformoterol			
	salmeterol	X	X	Astma, POChP, eozynofilowe zapalenie oskrzeli
	indakaterol	X	X	POChP
	tulobuterol**			
	olodaterol	X		
<b>Krótkodziałający β<sub>2</sub>-agoniści (SABA)</b>	fenoterol	X	X	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
	falbutamol			
	lewakbuterol			
	salbutamol	X	X	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
	terbutalina	X		
	albuterol	X		
<b>Preparaty złożone (w 1 inhalatorze)</b>				
<b>LABA/wGKS^</b>	formoterol/budezonid	X	X	Astma, POChP, eozynofilowe zapalenie oskrzeli
	salmeterol/flutikazon	X	X	Astma, POChP, eozynofilowe zapalenie oskrzeli
	formoterol/beklometazon	X	X	Astma, POChP, eozynofilowe zapalenie oskrzeli

Analiza problemu decyzyjnego dla leku Spiolto® RespiMat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Grupa leków	Substancja czynna	Rejestracja	Refundacja	
			X - tak	Komentarz
SABA/SAMA <sup>^</sup>	fenoterol/ipratropium*	X	X	Astma, POChP, eozynofilowe zapalenie oskrzeli
LAMA/LABA	indakaterol/glikopironium*	X		
	umeklidynium*/wilanterol	X		
	tiotropium*/olodaterol	X		
Oddzielne inhalatory				
LAMA + LABA	kombinacja refundowanych leków należących do grupy LAMA i LABA		Przedstawiono powyżej	

•W postaci bromku, \*\*System transdermalny, ^Z uwagi na mnogość połączeń w tabeli uwzględniono tylko preparaty, które są zarejestrowane i/lub refundowane w Polsce, ^^Refundacji podlega produkt leczniczy Spiriva® (proszek do inhalacji w kapsułkach) oraz Spiriva® RespiMat® (roztwór do inhalacji)

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

W tabeli poniżej zestawiono opinie ekspertów klinicznych w zakresie technologii najczęściej stosowanych w polskiej praktyce klinicznej w leczeniu POChP przytoczonych w ramach analiz weryfikacyjnych AOTMiT: z 2014 roku [54], [56], [57], [58], i z 2013 roku [55].

Tabela 18.

Zestawienie informacji w zakresie technologii stosowanych w polskiej praktyce klinicznej w leczeniu POChP (na podstawie opinii ekspertów klinicznych [54], [55], [56], [57], [58])

Grupa leków	Substancja czynna	Opinia eksperta klinicznego						
		Prof. dr hab. n. med. Ryszarda Chazan			Dr med. Piotr Dąbrowiecki	Prof. dr hab. n. med. Halina Batura-Gabryel	Prof. dr hab. n. med. Lucyna Mastalerz	Brak danych eksperta
		[55]#	[56]##	[55]##	[55]#	[57]##	[57]##	
SABA	Salbutamol	+	+	+	+			+
	Fenoterol	+						
	Albuterol		+	+	+			
LABA	Salmeterol	+	+	+	+			
	Formoterol	+	+	+	+		+	
	Indakaterol	+	+	+	+			
SAMA	Bromek ipratropium	+	+	+	+		+	
	Tiotropium	+	+	+	+	+	+	
LAMA	Bromek glikopironium		+	+		+		
	Bromek aklidinium			+				
	Fenoterol + bromek ipratropium	+						
SABA+SAMA	Salbutamol + bromek ipratropium		+	+	+			
	Teofilina	+	+	+	+			
Metyloksantyny	Aminofilina		+	+	+			
	Roflumilast	+	+	+	+			
PDE4-inh	Beklometazon		+		+			
wGKS	Budezonid		+		+			
	Flutikazon		+		+			
	Formoterol + budezonid		+	+	+			



Analiza problemu decyzyjnego dla leku Spiolto® RespiMAT® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Grupa leków	Substancja czynna	Opinia eksperta klinicznego						
		Prof. dr hab. n. med. Ryszarda Chazan			Dr med. Piotr Dąbrowiecki	Prof. dr hab. n. med. Halina Batura-Gabryel	Prof. dr hab. n. med. Lucyna Mastalerz	Brak danych eksperta
		[55]#	[56]##	[55]##	[55]#	[57]##	[57]##	[58]##
	Formoterol + beklometazon			+				
	Salmeterol + flutikazon		+		+			
GKS doustne	Prednizon		+	+	+			
	Metylprednizolon		+	+	+			

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

#### 4.6. 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 [54], [56], [57], [58], i z 2013 roku [55].

Tabela 19.

Zestawienie informacji w zakresie najtańszych substancji stosowanych w polskiej praktyce klinicznej w leczeniu POChP (na podstawie opinii ekspertów klinicznych [54], [55], [56], [57], [58])

Grupa leków	Substancja czynna	Opinia eksperta klinicznego						
		Prof. dr hab. n. med. Ryszarda Chazan			Dr med. Piotr Dąbrowiecki	Prof. dr hab. n. med. Halina Batura-Gabryel	Prof. dr hab. n. med. Lucyna Mastalerz	Brak danych eksperta
		[55]#	[56]##	[55]##	[55]#	[57]##	[57]##	[58]##
SABA	Salbutamol		+					+
	Fenoterol		+					
SAMA	Bromek ipratropium		+					+
LAMA	Tiotropium				+			
LABA	Formoterol		+					
LABA+LAMA	Formoterol + tiotropium			+				

#Opinia z 2013 roku, ##Opinia z 2014 roku

#### 4.7. 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 [54], [56], [57], [58], i z 2013 roku [55].



#### 4.8. Wybór komparatora

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 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 porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, przy jej braku – z nierefundowaną technologią opcjonalną a jeśli nie można jej wskazać – z naturalnym przebiegiem choroby.

Mając zatem na uwadze postać leku (lek złożony: tiotropium/olodaterol w jednym inhalatorze), status finansowania (refundacja w Polsce), rejestrację w Polsce oraz wytyczne praktyki klinicznej (przede wszystkim polskie [7] oraz zagraniczne [9], [21], [22], [23], [25], [26], jak również opinie ekspertów klinicznych [54], [55], [56], [57], [58] do dalszych rozważań nad wyborem odpowiedniego komparatora dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium i olodaterol w jednym inhalatorze w postaci roztworu do inhalacji) podawanego w przedmiotowym wskazaniu (leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela u dorosłych pacjentów z POChP) wybrane zostają następujące metody leczenia:

- leczenie skojarzone lekami z grupy LABA i LAMA (w jednym inhalatorze lub w odrębnych inhalatorach), inne niż połączenie tiotropium i olodaterol w jednym inhalatorze (tj. inne niż leczenie produktem Spiolto® Respimat®);
- leczenie skojarzone lekiem z grupy LAMA z wGKS (w jednym inhalatorze): formoterol/budezonid, salmeterol/flutikazon, formoterol/beklometazon;
- długodziałające leki cholinolityczne (LAMA) – tiotropium (w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardych oraz w postaci roztworu do inhalacji), glikopironium;
- długodziałające leki  $\beta_2$ -agoniści (LABA) – formoterol, salmeterol, indakaterol.

W rozważaniach nad wyborem komparatora rozpatrywano produkty lecznicze finansowane obecnie w Polsce ze środków publicznych. Należy jednak podkreślić, że obecnie żaden preparat należący do grupy LABA i LAMA podawanych w jednym inhalatorze nie podlega refundacji w Polsce ze środków publicznych. W tej sytuacji w przypadku leczenia LABA i LAMA podawanych w jednym inhalatorze zostały rozpatrzone leki, które nie są obecnie refundowane ze środków publicznych w leczeniu POChP. Preparaty te stanowią bowiem alternatywę terapeutyczną oraz bezpośrednią konkurencję dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat®.

Za zasadne uznano nie rozważanie jako komparatorów dla produktu złożonego z dwóch komponentów terapii trójlekowych (w praktyce do leczenia będą dodawane leki z kolejnych grup, a nie odejmowane). Terapia trójlekowa jest stosowana wyłącznie w populacji pacjentów z POChP o kategorii D.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie informacji w ramach wyboru komparatorów – refundowanych technologii opcjonalnych oraz nierefundowanych preparatów z grupy LABA i LAMA podawanych w jednym inhalatorze do porównania z tiotropium/olodaterolem w postaci roztworu do inhalacji (Spiolto® Respimat®)

podawanym jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Przy wyborze najbardziej odpowiednich komparatorów 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 tiotropium/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 (LAMA/LABA) co tiotropium/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 schemat leczenia obejmuje dwie substancje czynne (leczenie skojarzone/złożone) jak tiotropium/olodaterol w postaci roztworu do inhalacji (skala od „++” do „-”; „++” wskazuje na leczenie skojarzone/złożone; „-”, wskazuje na brak leczenia skojarzonego/złożonego);
- czy substancja czynna/schemat leczenia ma tę samą drogę podania co tiotropium/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 tiotropium/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: 19.

Tabela 21. Zestawienie danych w zakresie wyboru komparatora dla tiotropium/olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji

Substancja czynna/Nazwa produktu	Identyczne wskazanie rejestracyjne	Identyczność na grupę leków	Lek składający się z dwóch substancji czynnych	Identyczność drogi podania	Ten sam inhalator	Polska praktyka kliniczna (zalecane metody leczenia)		Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej [9], [21], [22], [23], [25], [26], [57], [58]	Najtańsza interwencja [54], [55], [56], [57], [58]	Najbardziej skuteczna interwencja [54], [55], [56], [57], [58]	Refundacja w Polsce w POChP	Dostępność RCT typu H-2-H)	Wynik
						wytyczne praktyki klinicznej [7]	opinie ekspertów klinicznych [54], [55], [56], [57], [58]						
Interwencja wnioskowana													
Tiotropium/olodaterol (Spiolto® Respiamat®)	rozszerzający oskrzela stosowany w leczeniu podtrzymującym pacjentów dorosłych z POChP [4]	LAMA/LABA	Preparat złożony	wziewna	Respiamat®	bd	bd	bd	bd	bd	Nie	N.d.	N.d.
<b>Potencjalne (refundowane) komparatory oraz nierfundowane komparatory z grupy LABA i LAMA podawane w jednym inhalatorze</b>													
Tiotropium (Spiriva®)	++ [47]	+	-	+	-	+++	+++	+++	+	+++	+	-	12/19
Tiotropium (Spiriva Respiamat®)	++ [45]	+	-	+	+	+++	+++	+++	-	+++	+	++	14/19
Glikopironium (Seebri Breezhaler®)	++ [60]	+	-	+	-	-	+++	+++	-	-	+	-	7/19
Salmeterol (Pulmoterol®, Serevent Disk Pulveril®, Serevent®)	++ [48], [67], [68], [69]	+	-	+	-	+	++	++	-	+++	+	-	11/19
Formoterol (Atimos®, Foradil®, Foramed®, Forastmin®, Formoterol Easyhaler®, Oxodil PPH®, Zafiron®)	++ [46], [61], [62], [63], [64], [65], [66]	+	-	+	-	+	++	++	+	+	+	-	12/19
Indakaterol (Onbrez®)	++ [49]	+	-	+	-	+	++	+	-	+++	+	+	11/19

Analiza problemu decyzyjnego dla leku Spiolto® Respiimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Substancja czynna/Nazwa produktu	Identyczne wskazanie rejestracyjne	Identycz na grupa leków	Lek składający się z dwóch substancji czynnych	Identyczna droga podania	Ten sam inhalator	Polska praktyka kliniczna (zalecane metody leczenia)		Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej [9], [21], [22], [23], [25], [26], [57], [58]	Najtańsza interwencja [54], [55], [56], [57], [58]	Najbardziej skuteczna interwencja [54], [55], [56], [57], [58]	Refundacja w Polsce w POChP	Dostępność RCT typu H-2-H)	Wynik
						wytyczne praktyki klinicznej [7]	opinie ekspertów klinicznych [54], [55], [56], [57], [58]						
<b>Breezhaler®</b>													
Formoterol/ budezonid (Symbicort® Turbuhaler®)	++ [71]	+ (LABA)	++	+	-	+	++	+	-	+++	+	-	12/19
Salmeterol/ flutikazon (Asaris® Salmex® Seretide Dysk® Seretide®)	+++ [50], [72], [73], [74]	+ (LABA)	++	+	-	+	++	+	-	+++	+	-	12/19
Formoterol/ beklometazon (Fostex®)	-	+ (LABA)	++	+	-	+	+	+	-	+++	+	-	9/19
Tiotropium + formoterol	++ <sup>^</sup> [47], [46], [61], [62], [63], [64], [65], [66]	++ (LAMA + LABA)	++	+	-	+	-	+	-	+++	+	-	11/19
Tiotropium + salmeterol	++ <sup>^</sup>	++ (LAMA + LABA)	++	+	-	+	-	+	-	+++	+	-	11/19
Tiotropium + indakaterol	++ <sup>^</sup>	++ (LAMA + LABA)	++	+	-	+	-	+	-	+++	+	-	11/19
Ultibro® Breezhaler® (indakaterol/ glikopironium)	++ [51]	++ (LAMA/ LABA)	++	+	-	+	-	+	-	+++	-	-	10/19
Anoro® (umeclidinium/wi lantanol)	++ [52]	++ (LAMA/ LABA)	++	+	-	-	-	-	-	+++	-	-	8/19

<sup>^</sup>Tak dla produktów leczniczych: (Asaris®, Salmex®, Seretide Dysk®), <sup>^</sup>Tiotropium jako substancja czynna, <sup>^</sup>++ jako grupa leków, <sup>^</sup>Aktualnie na rynku polskim nie ma produktów leczniczych zawierających tiotropium z salmeterolem, formoterolem i indakaterolem stosowanych w jednym inhalatorze, a jedynie produkty jednoskładnikowe zawierające osobno tiotropium oraz osobno salmeterol, formoterol lub indakaterol

#### 4.9. 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 wskazania do stosowania leku, specyfikę problemu zdrowotnego, drogę podania, a także stan finansowania ze środków publicznych w Polsce, jako właściwy komparator do analiz HTA dla ocenianej interwencji (tiotropium/olodaterol w jednym inhalatorze w postaci roztworu do inhalacji Spiolto® Respimat®) wybrano:

- Komparator główny:
  - tiotropium (LAMA)
- Komparatory dodatkowe:
  - leczenie skojarzone tiotropium + formoterol (LAMA + LABA);
  - leczenie skojarzone tiotropium + salmeterol (LAMA + LABA);
  - leczenie skojarzone tiotropium + indakaterol (LAMA + LABA);
  - flutikazon/salmeterol w jednym inhalatorze (wGKS/LABA);
  - indakaterol/glikopironium w jednym inhalatorze (LAMA/LABA);
  - umeklidynium/wilanterol w jednym inhalatorze (LAMA/LABA).

Spośród leków stosowanych w monoterapii (LAMA, LABA) jako komparator uwzględniono jeden lek z grupy LAMA, który otrzymał najwyższą liczbę punktów w ramach leków analizowanych w grupie LAMA i LABA – tiotropium w postaci roztworu do inhalacji, podawany za pomocą inhalatora Respimat. Na etapie wstępnego przeglądu literatury zidentyfikowano bowiem badania bezpośrednio porównujące TIO/OLO z TIO w analizowanej populacji pacjentów. W tej sytuacji uznano, że leki należące do grupy LABA nie będą stanowiły odpowiedniego komparatora dla ocenianej interwencji (TIO/OLO). Najbardziej odpowiednimi komparatorami dla analizowanej interwencji (produkt złożony) są bowiem terapie skojarzone (LAMA+LABA, wGKS/LABA, LAMA/LABA w jednym inhalatorze).

Spośród leków z grupy wGKS/LABA jako komparator wybrany został FLU/SAL z uwagi na największy udział w sprzedaży w omawianej grupie leków (wGSK/LABA) [76].

Szczegółowe argumenty, uzasadniające przyjęcie poszczególnych terapii jako komparatory zestawiono w tabeli.

**Tabela 22. Wybrane komparatory z uzasadnieniem**

Komparator	Uzasadnienie
<b>Komparator główny</b>	
<b>Tiotropium podawany za pomocą inhalatora Respimat</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uzyskał najwyższą liczbę punktów w przeprowadzonym zestawieniu (Tabela 21.);</li> <li>• Leczenie LAMA w monoterapii jest rekomendowane w wytycznych klinicznych jako pierwszy wybór dla pacjentów z POChP, kat. B, C i D (oceniana terapia będzie leczeniem drugiego wyboru ale porównanie z terapią pierwszego wyboru pozwoli na przeprowadzenie porównania z opcjami uważanymi za najskuteczniejsze /najbezpieczniejsze i stanowiącymi standard);</li> <li>• Ma tę samą drogę podania (wziewną);</li> <li>• Podawany przez ten sam typ inhalatora co oceniana interwencja (Respimat);</li> <li>• Zarejestrowany w Polsce do stosowania w tym samym wskazaniu;</li> <li>• Refundowany w przedmiotowym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce;</li> <li>• Wyniki aktualnej praktyki klinicznej wskazują, że najpowszechniej stosowanym preparatem z tej grupy (LAMA) jest TIO;</li> <li>• Dodatkowo, na etapie wstępnego przeglądu literatury, zidentyfikowano badania porównujące w sposób bezpośredni TIO/OLO z TIO w docelowej populacji pacjentów, a wyniki analizy w oparciu o badania H2H uznawane są za najbardziej wiarygodne.</li> </ul>

Analiza problemu decyzyjnego dla leku Spiolto® Respiat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Komparator	Uzasadnienie
<b>Komparatory dodatkowe</b>	
<b>Tiotropium + formoterol</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia lekami z tych samych grup, do których należą komponenty ocenianego produktu leczniczego – wysokie prawdopodobieństwo zastąpienia tej terapii przez leczenie wnioskowanym preparatem złożonym;</li> </ul>
<b>Tiotropium + salmeterol</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie skojarzone LABA + LAMA jest rekomendowane w wytycznych klinicznych jako drugi wybór dla pacjentów z POChP w kat. B, C i D;</li> <li>• Mają taką samą drogę podania (wziewna);</li> <li>• Zarejestrowane w Polsce do stosowania w tym samym wskazaniu;</li> </ul>
<b>Tiotropium + indakaterol</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Refundowane w przedmiotowym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce;</li> <li>• Politerapia ogółem stosowana jest w leczeniu POChP w polskiej praktyce klinicznej częściej od monoterapii.</li> </ul>
<b>Flutikazon/salmeterol</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie skojarzone LABA + wGKS jest rekomendowane w wytycznych klinicznych jako pierwszy wybór dla pacjentów z POChP w kat. C i D;</li> <li>• Ma tę samą drogę podania (wziewna);</li> <li>• Zarejestrowany w Polsce do stosowania w tym samym wskazaniu;</li> <li>• Refundowany w przedmiotowym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce;</li> <li>• W grupie złożonych produktów leczniczych zawierających LABA/wGKS preparaty zawierające salmeterol/flutikazon mają największy udział w sprzedaży w Polsce.</li> </ul>
<b>Indakaterol/glikopironium</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Należy do preparatów złożonych z grupy LAMA/LABA podawanych w jednym inhalatorze;</li> <li>• Stanowi alternatywę terapeutyczną i bezpośrednią konkurencję;</li> <li>• Ma tę samą drogę podania (wziewna);</li> <li>• Zarejestrowany w Polsce do stosowania w tym samym wskazaniu;</li> <li>• W POChP należy dążyć do uproszczenia schematów dawkowania, np. poprzez stosowanie leków z jednego inhalatora.</li> </ul>
<b>Umeklidynium/wilanterol</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Należy do preparatów złożonych z grupy LAMA/LABA podawanych w jednym inhalatorze;</li> <li>• Stanowi alternatywę terapeutyczną i bezpośrednią konkurencję;</li> <li>• Ma tę samą drogę podania (wziewna);</li> <li>• Zarejestrowany w Polsce do stosowania w tym samym wskazaniu;</li> <li>• W POChP należy dążyć do uproszczenia schematów dawkowania, np. poprzez stosowanie leków z jednego inhalatora.</li> </ul>

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.

#### 4.10. Charakterystyka interwencji opcjonalnych (komparatorów)

#### 4.11. Tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (produkt leczniczy Spiriva® Respiat®)

Aktualnie na polskim rynku preparatem zawierającym tiotropium w postaci roztworu do inhalacji jest produkt leczniczy Spiriva® Respiat® [45]. Podmiotem odpowiedzialnym jest *Boehringer Ingelheim International GmbH*. Aktualnie (stan na: listopad 2015) jest on finansowany ze środków publicznych w Polsce [43].



*Analiza problemu decyzyjnego dla leku Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

### **Mechanizm działania**

Bromek tiotropiowy jest długodziałającym, wybiórczym antagonistą receptorów muskarynowych. Wskazuje on podobne powinowactwo do poszczególnych podtypów receptora muskarynowego (od M<sub>1</sub> do M<sub>5</sub>). W drogach oddechowych bromek tiotropiowy wiąże się kompetycyjnie i odwracalnie z receptorami M<sub>3</sub> w mięśniach gładkich oskrzeli, przeciwdziałając cholinergicznemu (związanemu 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 (≥800 µg budezonidu/dobę lub równoważną dawką innego wziewnego kortykosteroidu) w skojarzeniu z długo działającymi β<sub>2</sub>-agonistami i u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń choroby w ostatnim roku

### **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.

#### **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 inhalator.

### **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).

Analiza problemu decyzyjnego dla leku Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

### Przedawkowanie

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

Jednakże, po podaniu zdrowym ochotnikom do 340 mikrogramów bromku tiotropiowego w pojedynczej dawce wziewnej nie zaobserwowano niepożądanych działań związanych z ogólnoustrojowym działaniem przeciwocholinergicznym. 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 zmniejszonego wydzielania 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

Tiotropium – lek należący do grupy LAMA refundowany jest w ramach grupy limitowej: 201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe: z odpłatnością 30% dla wskazania: przewlekła obturacyjna choroba płuc – leczenie podtrzymujące.

W tabeli załącznika 8.4 przedstawiono refundowane produkty lecznicze, wraz ze szczegółowym określeniem sposobu i poziomu finansowania.

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

**Tabela 23. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Spiriva® Respimat® [45]**

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Spiriva® Respimat®
Substancja czynna	Tiotropium
Postać farmaceutyczna	Roztwór do inhalacji
Postać leku	Przezroczysty, bezbarwny roztwór do inhalacji
Zawartość opakowania	<p><u>Produkt leczniczy Spiriva Respimat®</u> – 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>
Numer dopuszczenia do obrotu	Pozwolenie nr 16125
Grupa farmakoterapeutyczna	Inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych podawane drogą wziewną, leki przeciwocholinergiczne
Kod ATC	R03BB04
Data wydania pierwszego	20.10.2009 r.

Analiza problemu decyzyjnego dla leku Spiolto® RespiMat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

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

#### 4.12. Tiotropium + formoterol

W związku z faktem, iż aktualnie na rynku polskim nie ma produktów leczniczych zawierających tiotropium z formoterolem stosowanym w jednym inhalatorze, a jedynie produkty jednoskładnikowe zawierające osobno tiotropium oraz osobno formoterol opis wskazanej technologii alternatywnej przedstawiono oddzielnie (patrz rozdział 4.11/rozdział 4.15 oraz rozdział 4.16).

#### 4.13. Tiotropium + salmeterol

W związku z faktem, iż aktualnie na rynku polskim nie ma produktów leczniczych zawierających tiotropium z salmeterolem stosowanym w jednym inhalatorze, a jedynie produkty jednoskładnikowe zawierające osobno tiotropium oraz osobno salmeterol opis wskazanej technologii alternatywnej przedstawiono oddzielnie (patrz rozdział 4.11/rozdział 4.15 oraz rozdział 4.17).

#### 4.14. Tiotropium + indakaterol

W związku z faktem, iż aktualnie na rynku polskim nie ma produktów leczniczych zawierających tiotropium z indakaterolem stosowanym w jednym inhalatorze, a jedynie produkty jednoskładnikowe zawierające osobno tiotropium oraz osobno indakaterol opis wskazanej technologii alternatywnej przedstawiono oddzielnie (patrz rozdział 4.11/rozdział 4.15 oraz rozdział 4.18).

#### 4.15. Tiotropium w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardych (produkt leczniczy Spiriva®)

Aktualnie na polskim rynku preparatem zawierającym tiotropium w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardych jest produkt leczniczy Spiriva® [47]. Podmiotem odpowiedzialnym jest *Boehringer Ingelheim International GmbH*. Aktualnie (stan na: listopad 2015) jest on finansowany ze środków publicznych w Polsce [43].

##### Mechanizm działania

Bromek tiotropiowy jest długodziałającym, wybiórczym antagonistą receptorów muskarynowych, w medycynie klinicznej określanym jako lek przeciwcholinergiczny. Poprzez wiązanie się z receptorami muskarynowymi w mięśniówce gładkiej oskrzeli, bromek tiotropiowy hamuje cholinergiczne (zwężające oskrzela) działanie acetylocholino wydzielanej na zakończeniach nerwów przywspółczulnych. Wskazuje on podobne powinowactwo do poszczególnych podtypów receptora muskarynowego (od M<sub>1</sub> do M<sub>5</sub>). Bromek tiotropiowy działając jako kompetycyjny i odwracalny antagonist receptorów M<sub>3</sub> w drogach oddechowych, powoduje rozszerzenie oskrzeli. Działanie to jest zależne od dawki i utrzymuje się ponad 24 godziny. Długotrwałe działanie jest prawdopodobnie spowodowane bardzo powolną dysocjacją cząsteczki produktu do receptora M<sub>3</sub>, przy czym okres połowicznej dysocjacji jest znacznie dłuższy w porównaniu z ipratorpiem. Jako lek przeciwcholinergiczny o strukturze N-czwartorzędowej, bromek tiotropiowy stosowany wziewnie odznacza się

*Analiza problemu decyzyjnego dla leku Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

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

### **Wskazania do stosowania**

Produkt leczniczy Spiriva® jest wskazany do stosowania jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

### **Dawkowanie i sposób podania leku**

Produkt leczniczy Spiriva® jest przeznaczony jedynie do stosowania wziewnego.

#### **Dawkowanie**

Zaleca się inhalację zawartości jednej kapsułki (18 mikrogramów) raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia, za pomocą aparatu do inhalacji HandiHaler.

Nie należy stosować dawki większej niż zalecana.

Kapsułki zawierające bromek tiotropiowy mogą być stosowane tylko wziewnie. Nie stosować doustnie. Kapsułek nie należy połykać. Bromek tiotropiowy może być inhalowany wyłącznie za pomocą aparatu do inhalacji HandiHaler.

*Pacjenci w podeszłym wieku, pacjenci z zaburzeniami czynności nerek, pacjenci z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek*

Pacjenci mogą stosować bromek tiotropiowy w zalecanej dawce.

#### **Dzieci i młodzież**

Produktu leczniczego Spiriva® nie należy stosować u osób w wieku poniżej 18 lat. Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tego produktu u dzieci i młodzieży.

#### **Mukuwiscydoza**

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Spiriva® u dzieci i młodzieży. Brak dostępnych danych.

#### **Sposób podania**

W celu zapewnienia właściwego stosowania produktu leczniczego Spiriva® lekarz lub inny wykwalifikowany pracownik służby zdrowia powinien poinstruować pacjenta w zakresie prawidłowego stosowania inhalatora.

### **Przeciwwskazania, przedawkowanie**

#### **Przeciwwskazania**

Do przeciwwskazań należą: nadwrażliwość na bromek tiotropiowy, atropinę lub jej pochodne, takie jak ipratropium czy oksytropium oraz nadwrażliwość na substancję pomocniczą, laktozę jednowodną, która zawiera białka mleka.

#### **Przedawkowanie**

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

Jednakże, po podaniu zdrowym ochotnikom do 340 mikrogramów bromku tiotropiowego w pojedynczej dawce wziewnej nie zaobserwowano niepożądanych działań związanych z ogólnoustrojowym działaniem przeciwocholinergicznym. Poza tym, po zastosowaniu u zdrowych ochotników bromku tiotropiowego w dawce do 170 mikrogramów na dobę przez 7 dni, nie zanotowano żadnych istotnych działań niepożądanych, z wyjątkiem suchości błony śluzowej jamy ustnej. W badaniu z zastosowaniem wielokrotnych dawek u pacjentów

*Analiza problemu decyzyjnego dla leku Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

z POChP, przy maksymalnej dawce dobowej wynoszącej 43 mikrogramy bromku tiotropiowego, stosowanej przez 4 tygodnie, nie zanotowano znaczących działań niepożądanych.

Ostre zatrucia po nieumyślnym spożyciu doustnym bromku tiotropiowego w kapsułkach są mało prawdopodobne ze względu na małą biodostępność po podaniu doustnym.

#### **Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Chociaż nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji leku, podawanie bromku tiotropiowego w postaci proszku do inhalacji równocześnie z innymi lekami często stosowanymi w leczeniu POChP takimi jak: sympatykomimetyki rozszerzające oskrzela, metyloksantyny, steroidy doustne i wziewne, nie powodowało wystąpienia klinicznie istotnych interakcji lekowych.

Jednoczesne podawanie bromku tiotropiowego i innych leków zawierających substancję o działaniu przeciwocholinergicznym nie było badane i w związku z tym nie jest zalecane.

#### **Finansowanie**

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) oraz z odpłatnością 30% dla wskazania: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (tiotropium).

W tabeli załączniku 8.4 przedstawiono refundowane produkty lecznicze, wraz ze szczegółowym określeniem sposobu i poziomu finansowania.

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

**Tabela 24. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Spiriva® [47]**

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Spiriva®
Substancja czynna	Tiotropium
Postać farmaceutyczna	Proszek do inhalacji w kapsułkach twardych; jasnozielone kaspułki twarde; na każdej kapsułce nadrukowany jest kod leku TI 01 i logo firmy.
Postać leku	Proszek do inhalacji w kapsułkach twardych
Zawartość opakowania	Blistry A1/PVC/A1 zawierające po 10 kapsułek umieszczone w tekturowym pudełku lub blistry A1/PVC/A1 zawierające po 10 kapsułek, wraz z aparatem do inhalacji HandiHaler, umieszczone w tekturowym pudełku; HandiHaler jest aparatem do inhalacji pojedynczych dawek produktu, wykonanym z tworzywa sztucznego (ABS) i stali nierdzewnej; wielkość opakowań: tekturowe pudełko zawierające 30 kapsułek (3 blistry); tekturowe pudełko zawierające aparat do inhalacji HandiHaler i 30 kapsułek (3 blistry); tekturowe pudełko zawierające 90 kapsułek (9 blistrów); nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.  Każda kapsułka zawiera 18 mikrogramów tiotropium w postaci bromku tiotropiowego jednowodnego mikronizowanego – 22,5 mikrograma; dawka dostarczona (uwalniania z ustnika do inhalacji HandiHaler) zawiera 10 mikrogramów tiotropium.
Numer dopuszczenia do obrotu	9851
Grupa farmakoterapeutyczna	Inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych podawane drogą wziewną, leki przeciwocholinergiczne.
Kod ATC	R03BB04
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia	30.03.2003/ 19.03.2008/ 27.03.2013

Analiza problemu decyzyjnego dla leku Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Informacje	Dane
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL	17.01.2014

#### 4.16. Formoterol

Na polskim rynku dostępne są aktualnie następujące preparaty zawierające formoterol: Atimos®, Diffumax Easyhaler®, Foradil®, Foramed®, Forastmin®, Formoterol Easyhaler®, Oxis Turbuhaler®, Oxodil®, Oxodil PPH®, Zafiron®, Zomexil®. Charakterystykę tej substancji czynnej przedstawiono na podstawie produktu leczniczego Zafiron® [46]. Podmiotem odpowiedzialnym jest ADAMED Sp. z o.o. Aktualnie (stan na: listopad 2015) jest on finansowany ze środków publicznych w Polsce [43].

##### Mechanizm działania

Formoterol jest silnym lekiem pobudzającym wybiórczo receptory  $\beta_2$ -adrenergiczne. Wywiera działanie rozszerzające oskrzela u pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych. Działanie to występuje szybko (w ciągu 1-3 minut) i utrzymuje się przez 12 godzin po inhalacji. W dawkach leczniczych działanie na układ krążenia jest nieznaczne i występuje jedynie w sporadycznych przypadkach. Formoterol hamuje uwalnianie histaminy i leukotrienów, które powstają w płucach w wyniku reakcji alergicznej.

##### Wskazania do stosowania

Wskazania do stosowania:

- zapobieganie i leczenie zwężenia oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową;
- zapobieganie skurczowi oskrzeli wywołanemu przez alergenzy wziewne, zimne powietrze lub wysiłek fizyczny;
- zapobieganie i leczenie zwężenia oskrzeli u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), w tym z przewlekłym zapaleniem oskrzeli i rozemną płuc. Zafiron® poprawia jakość życia u pacjentów z POChP.

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

Produkt do stosowania wziewnego u dorosłych oraz dzieci w wieku powyżej 5 lat.

*Dorośli*

1 do 2 kapsułek do inhalacji (12 do 24  $\mu\text{g}$ ) dwa razy na dobę.

##### Przeciwwskazania, przedawkowanie

###### Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na którykolwiek ze składników produktu Zafiron®.

###### Przedawkowanie

###### *Objawy przedawkowania*

Przedawkowanie produktu Zafiron może prowadzić do działań charakterystycznych dla leków pobudzających receptory  $\beta_2$ -adrenergiczne: nudności, wymiotów, bólów głowy, drżenia mięśni, senności, kołatania serca, tachykardii, komorowych zaburzeń rytmu, kwasicy metabolicznej, hipokaliemii, hiperglikemii.

###### *Leczenie*

Wskazane jest leczenie objawowe i podtrzymujące. W ciężkich przypadkach konieczna jest hospitalizacja. Można rozważyć zastosowanie kardioselektywnych leków blokujących receptory  $\beta_2$ -adrenergiczne, ale

*Analiza problemu decyzyjnego dla leku Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

wyłącznie pod kontrolą i przy zachowaniu szczególnej ostrożności, ponieważ zastosowanie leku blokującego receptory  $\beta_2$ -adrenergiczne może wywołać skurcz oskrzeli. W przypadku ciężkiego zatrucia należy monitorować stężenie elektrolitów w surowicy krwi oraz równowagę kwasowo-zasadową.

### **Finansowanie**

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 8.4 przedstawiono refundowane produkty lecznicze, wraz ze szczegółowym określeniem sposobu i poziomu finansowania.

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

**Tabela 25. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Zafiron® [46]**

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Zafiron®
Substancja czynna	Formoterol
Postać farmaceutyczna	Proszek do inhalacji w kapsułkach twardej
Zawartość opakowania	60 kapsułek lub 120 kapsułek w blistrach PA-A1-PVC/A1 (6 blistrów lub 12 blistrów po 10 kapsułek) oraz inhalator w tekturowym pudełku. Inhalator składa się z korpusu i wieczka, dwóch przycisków ze stalową sprężyną do uruchamiania.
Numer dopuszczenia do obrotu	Pozwolenie nr 9759
Grupa farmakoterapeutyczna	Selektywni agonści receptora $\beta_2$ -adrenergicznego
Kod ATC	R03AC13
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia	25.02.2003r./03.10.2007 r
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL	-

## **4.17. Salmeterol**

Na polskim rynku dostępne są aktualnie następujące preparaty zawierające salmeterol: Pulmoterol®, Pulveril®, Serevent®, Serevent Dysk®, Solovent®. Charakterystykę tej substancji czynnej przedstawiono na podstawie produktu leczniczego Pulmoterol® [48]. Podmiotem odpowiedzialnym jest *Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.* Aktualnie (stan na: listopad 2015) jest on finansowany ze środków publicznych w Polsce [43].

### **Mechanizm działania**

Salmeterol jest selektywnym, długo działającym agonistą receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego. Wyraźne działanie rozszerzające oskrzela występuje po 10-20 minutach, po podaniu leku. Pełne działanie uzyskuje się w pierwszych kilku dniach leczenia. Działanie rozszerzające oskrzela utrzymuje się przez 12 godzin.

Mechanizm działania salmeterolu polega na pobudzeniu receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych, które następuje za pośrednictwem białka Gs i powoduje aktywację cyklicznej adenylowej. Następuje synteza cyklicznego monofosforanu 3',5'-adenozyny (cAMP). Wewnątrzkomórkowe zwiększenie stężenia cAMP przyczynia się do rozkurczu mięśni gładkich oskrzeli i zahamowania uwalniania z komórek tucznych mediatorów reakcji alergicznych, takich jak: histamina, produkty metabolizmu kwasu arachidonowego (leukotrieny i prostaglandyny), czynnik aktywujący płytki (PAF).

*Analiza problemu decyzyjnego dla leku Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

### **Wskazania do stosowania**

Pulmoterol® jest wskazany do regularnego, długotrwałego kontrolowania objawów choroby u pacjentów z odwracalną obturacją oskrzeli w przebiegu astmy oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP).

U pacjentów wymagających stosowania więcej niż dwa razy na dobę krótkodziałających leków rozszerzających oskrzela (np. salbutamol) lub doustnego regularnego stosowania teofiliny, można zastąpić wymienione leki salmeterolem. Pulmoterol® jest wskazany szczególnie do stosowania u pacjentów z dusznościami nocnymi i (lub) objawami występującymi w ciągu dnia, związanymi z odwracalną obturacją oskrzeli (np. duszność powysiłkowa, trudny do uniknięcia kontakt z alergenami).

U pacjentów leczonych optymalnymi dawkami steroidów wziewnych, dołączenie salmeterolu może spowodować dodatkowe złagodzenie objawów choroby.

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

Produkt leczniczy Pulmoterol® jest przeznaczony wyłącznie do stosowania wziewnegoza pomocą inhalatora.

Pulmoterol® jest stosowany w postaci inhalacji, dwa razy na dobę, rano i wieczorem, z zachowaniem 12-godzinnego odstępu. W celu uzyskania pełnego działania leczniczego, salmeterol należy stosować regularnie. Ze względu na możliwe działania niepożądane związane z nadużywaniem leku o zwiększeniu dawki leku, bądź częstości jego stosowania może decydować jedynie lekarz.

#### *Dorośli*

Jedna kapsułka do inhalacji (1 x 50 mikrogramów) dwa razy na dobę.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)*

Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania leku w tej grupie pacjentów.

#### *Pacjenci z niewydolnością nerek*

Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania leku w tej grupie pacjentów.

### **Przeciwwskazania, przedawkowanie**

#### **Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

#### **Przedawkowanie**

Przedawkowanie salmeterolu może spowodować wystąpienie drżenia mięśni szkieletowych, bólu głowy, tachykardii. Może wystąpić hipokaliemia. Dlatego wskazane jest kontrolowanie stężenia potasu we krwi. W leczeniu objawów przedawkowania salmeterolu zalecane jest podawanie kardioselektywnych leków blokujących receptory  $\beta_2$ -adrenergiczne. Leki te należy podawać z dużą ostrożnością u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono wystąpienie skurczu oskrzeli.

### **Finansowanie**

Salmeterol - 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 8.4 przedstawiono refundowane produkty lecznicze, wraz ze szczegółowym określeniem sposobu i poziomu finansowania.

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



Analiza problemu decyzyjnego dla leku Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP)

Tabela 26. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Pulmoterol® [48]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Pulmoterol®
Substancja czynna	Salmeterol
Postać farmaceutyczna	Proszek do inhalacji w kapsułkach twardych
Zawartość opakowania	Blistry Aluminium/Aluminium zawierające po 10 kapsułek oraz inhalator w tekturowym pudełku. Wielkość opakowań: 30 kapsułek (3 blistry po 10 kapsułek) + inhalator 60 kapsułek (6 blistrów po 10 kapsułek) + inhalator 90 kapsułek (9 blistrów po 10 kapsułek) + inhalator
Numer dopuszczenia do obrotu	Pozwolenie nr 11094
Grupa farmakoterapeutyczna	Selektywni agoniści receptora β2-adrenergicznego
Kod ATC	R03AC12
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia	30.04.2004 r.
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL	10.12.2008 r.

#### 4.18. Indakaterol

Na polskim rynku dostępne są aktualnie następujące preparaty zawierające indakaterol: Hirobriz® Breezhaler®, Onbrez® Breezhaler®, Oslif® Breezhaler®. Charakterystykę tej substancji czynnej przedstawiono na podstawie produktu leczniczego Onbrez® Breezhaler® [49]. Podmiotem odpowiedzialnym jest *Novartis Europharm Limited*. Aktualnie (stan na: listopad 2015) jest on finansowany ze środków publicznych w Polsce [43].

##### Mechanizm działania

Działania farmakologiczne długo działających agonistów receptora β2 przynajmniej częściowo wynikają z pobudzenia wewnątrzkomórkowej cyklicznej adenylowej, enzymu, który katalizuje przekształcanie adenozyntrifosforanu (ATP) do cyklicznego 3',5'-adenozyntomonofosforanu (cyklicznego monofosforanu). Zwiększone stężenie cyklicznego AMP powoduje zwiotczenie mięśni gładkich w ścianie oskrzeli. Badania *in vitro* wykazały, że indakaterol, długo działający agonista receptora β2-adrenergicznego, wykazuje ponad 24razy większą aktywność w pobudzaniu receptorów β2, w porównaniu do receptorów β1, oraz 20 razy większą aktywność w porównaniu do receptorów β3. Po inhalacji, indakaterol wykazuje lokalne działanie rozszerzające oskrzela w płucach. Indakaterol jest częściowym agonistą ludzkiego receptora β2, o nanomolarnym potencjale. W wyizolowanym ludzkim oskrzeli, indakaterol charakteryzuje się szybkim początkiem działania i długim okresem działania.

##### Wskazania do stosowania

Produkt Onbrez® Breezhaler® jest wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP).

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

Zalecana dawka to inhalacja zawartości jednej kapsułki zawierającej 150 mikrogramów raz na dobę za pomocą inhalatora Onbrez® Breezhaler®. Dawkę można zwiększyć tylko po konsultacji z lekarzem. Wykazano, że inhalacja zawartości jednej kapsułki zawierającej 300 mikrogramów raz na dobę za pomocą inhalatora Onbrez® Breezhaler® zapewnia dodatkowe korzyści kliniczne w kontroli duszności szczególnie u pacjentów z ciężką

*Analiza problemu decyzyjnego dla leku Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

postacią POChP. Maksymalna dawka wynosi 300 mikrogramów raz na dobę. Produkt Onbrez® Breezhaler® należy podawać o tej samej porze każdego dnia. W przypadku pominięcia dawki leku, należy przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze następnego dnia.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Maksymalne stężenie w osoczu i całkowite narażenie układowe zwiększa się wraz z wiekiem jednak dostosowanie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne.

Dane dotyczące stosowania produktu Onbrez® Breezhaler® u pacjentów z ciężkim i zaburzeniami czynności wątroby nie są dostępne.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Wyłącznie do podania wziewnego. Nie wolno połykać kapsułek Onbrez® Breezhaler®. Kapsułki należy wyjmować z blistera tylko bezpośrednio przed zastosowaniem. Kapsułki należy podawać tylko za pomocą inhalatora Onbrez® Breezhaler®.

### **Przeciwwskazania, przedawkowanie**

#### Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

#### Przedawkowanie

U pacjentów z POChP stosowanie pojedynczych dawek wynoszących dziesięciokrotność maksymalnej dawki terapeutycznej związane było z umiarkowanym zwiększeniem częstości pracy serca, skurczowego ciśnienia krwi oraz wydłużeniem odstępu QTc. Przedawkowanie indakaterolu może prowadzić do nasilenia działań typowych dla agonistów receptora  $\beta_2$  tzn. tachykardii, drżenia, kołatania serca, bólu głowy, nudności, wymiotów, senności, arytmii komorowych, kwasicy metabolicznej, hipokaliemii i hiperglikemii. Zaleca się terapię podtrzymującą i objawową. W ciężkich przypadkach pacjenta należy hospitalizować. Można rozważyć stosowanie kardioselektywnych leków blokujących receptory  $\beta$ -adrenergiczne, ale wyłącznie pod nadzorem lekarza i z zachowaniem dużej ostrożności, ponieważ stosowanie leków blokujących receptory  $\beta$ -adrenergiczne może wywołać skurcz oskrzeli.

#### Finansowanie

Indakaterol - 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 30% dla wskazania: Przewlekła obturacyjna choroba płuc – leczenie podtrzymujące u pacjentów powyżej 18 roku życia.

W załączniku 8.4 przedstawiono refundowane produkty lecznicze, wraz ze szczegółowym określeniem sposobu i poziomu finansowania.

### **Informacje dotyczące rejestracji produktu leczniczego Onbrez® Breezhaler®.**

**Tabela 27. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Onbrez® Breezhaler® [49]**

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Onbrez® Breezhaler®

Analiza problemu decyzyjnego dla leku Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Informacje	Dane
Substancja czynna	Indakaterol
Postać farmaceutyczna	Proszek do inhalacji w kapsułkach twardej
Zawartość opakowania	10 kapsułek + 1 inhalator 30 kapsułek + 1 inhalator
Numer dopuszczenia do obrotu	EU/1/09/593/001-005 EU/1/09/593/006-010
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, selektywni agonści receptora $\beta_2$ -adrenergicznego
Kod ATC	R03AC18
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia	30.11.2009 r.
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL	08/2013

#### 4.19. Flutikazon/salmeterol

Na polskim rynku dostępne są aktualnie następujące preparaty zawierające w jednym opakowaniu salmeterol i flutikazon: Asaris®, Salmex®, Seretide® oraz Seretide Dysk®. Poniżej przedstawiono opis leku złożonego salmeterol/flutikazon w oparciu o ChPL Asaris® (podmiot odpowiedzialny POLFARMEX S.A) [50]. Aktualnie (stan na: listopad 2015) jest on finansowany ze środków publicznych w Polsce [43].

##### Mechanizm działania

Produkt leczniczy Asaris® zawiera salmeterol i flutikazon, substancje o różnych mechanizmach działania. Odpowiednie mechanizmy działania obu substancji opisano poniżej.

**Salmeterol:** jest wybiórczym, długodziałającym (12 godzin) agonistą receptorów  $\beta$ -adrenergicznych, o długim łańcuchu bocznym, który wiąże się z mniejszym pozareceptorowym. Salmeterol powoduje rozszerzenie oskrzeli trwające dłużej, przynajmniej 12 godzin, w porównaniu do działania zalecanych dawek zwykle stosowanych krótkodziałających  $\beta_2$ -agonistów.

**Flutikazon:** podawany wziewnie w zalecanych dawkach wywiera działanie przeciwzapalne w obrębie płuc, którego wynikiem jest zmniejszenie nasilenia objawów i częstości zaostrzeń astmy oskrzelowej. Wywołuje mniej działań niepożądanych niż kortykosteroidy podawane ogólnie.

##### Wskazania do stosowania

- Objawowe leczenie POChP z  $FEV_1 < 60\%$  wartości należytnej (przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela), z powtarzającymi się zaostrzeniami w wywiadzie, u których utrzymują się istotne objawy choroby pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela;
- Systematyczne leczenie astmy oskrzelowej, gdy zalecane jest jednoczesne stosowanie długo działającego  $\beta_2$ -mimetyku i wziewnego kortykosteroidu u pacjentów, u których objawów astmy nie można opanować mimo stosowania kortykosteroidu wziewnego oraz krótko działającego  $\beta_2$ -mimetyku, stosowanego doraźnie oraz u pacjentów, u których objawy astmy można opanować kortykosteroidem wziewnym i długo działającym  $\beta_2$ -mimetykiem.

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

Produkt leczniczy Asaris® przeznaczony jest wyłącznie do stosowania wziewnego. Pacjenta należy poinformować, że w celu zyskania pożądanego skutecznego należy stosować codziennie, nawet gdy objawy nie występują.

*Analiza problemu decyzyjnego dla leku Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

Należy ustalić najmniejszą dawkę zapewniającą skuteczną kontrolę objawów. Po uzyskaniu poprawy stanu pacjenta, u którego stosowano najmniejszą dawkę produktu leczniczego, złożonego z dwóch substancji, podawanego dwa razy na dobę, należy podjąć próbę dalszego leczenia produktem leczniczym zawierającym tylko kortykosteroid wziewny.

#### *Dawkowanie*

Produkt leczniczy Asaris® dostępny jest w następujących mocach (salmeterol/flutikazon/dawkę inhalacyjną): 50/100 µg, 50/250 µg, 50/500 µg (proszek do inhalacji). W celu uzyskania pożądanej skuteczności lek należy stosować codziennie.

Należy podkreślić, że w przypadku POChP wskazany do stosowania jest produkt leczniczy zawierający salmeterol/flutikazon w dawce 50/500 µg. Dawkowanie zalecane w POChP: jedna inhalacja 2 razy na dobę. Jednakże analiza wykazu leków refundowanych wykazała, iż preparaty zawierające w jednym opakowaniu salmeterol i flutikazon refundowane są we wskazaniach: Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli, niezależnie od wysokości dawki. [44].

Szczególne grupy pacjentów: nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Asaris® u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

#### Przeciwwskazania, przedawkowanie

##### Przeciwwskazania

U pacjentów z nadwrażliwością (alergią) na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą.

##### Przedawkowanie

Brak danych z badań klinicznych dotyczących przedawkowania produktu leczniczego Asaris®, jednak dane dotyczące przedawkowania obu substancji czynnych zawartych w preparacie opisano poniżej. Objawy przedawkowania salmeterolu to: drżenia, ból głowy i tachykardia. Jako odtrutkę zaleca się kardioselektywne β-adrenolityki, które należy stosować ostrożnie u pacjentów ze skurczem oskrzeli w wywiadzie. Jeśli leczenie produktem leczniczym Asaris® musi być przerwane z powodu objawów przedawkowania β<sub>2</sub>-agonisty zawartego w produkcie, należy kontynuować leczenie odpowiednią dawką steroidu. Ponadto, może wystąpić hipokaliemia. W takim przypadku należy rozważyć podanie potasu.

Objawy ostrego przedawkowania flutikazonu: zastosowanie wziewne większych niż zalecane dawek flutikazonu może powodować przemijające zahamowanie czynności kory nadnerczy. Sytuacja ta nie wymaga intensywnego leczenia, ponieważ czynność kory nadnerczy powraca do normy w ciągu kilku dni. Może to być zweryfikowane przez oznaczenie stężenia kortyzolu w osoczu.

Długotrwałe stosowanie wziewne większych niż zalecane dawek flutikazonu: ryzyko niewydolności kory nadnerczy. Może być konieczne monitorowanie rezerwy nadnerczowej. W przypadku przedawkowania flutikazonu, może być nadal kontynuowane leczenie produktem leczniczym Asaris® w dawce zapewniającej kontrolę objawów.

##### Finansowanie

Obecnie w wykazie leków refundowanych znajduje się 12 produktów leczniczych zawierających w jednym opakowaniu salmeterol i flutikazon 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.*

Salmeterol/flutikazon - lek należący do grupy LABA/wGKS refundowany jest w ramach następujących grup limitowych: 199.1, *Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z*

Analiza problemu decyzyjnego dla leku Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

kortykosteroidami w niskich dawkach, 199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach, 199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach: z odpłatnością ryczałtową dla wskazania: Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli.

W załączniku 8.4 przedstawiono refundowane produkty lecznicze, wraz ze szczegółowym określeniem sposobu i poziomu finansowania.

Informacje dotyczące rejestracji produktu leczniczego Asaris®.

**Tabela 28. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Asaris® [50]**

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Asaris®
Substancja czynna	Salmeterol/flutikazon propionianu
Postać farmaceutyczna	Proszek do inhalacji
Zawartość opakowania	Blister OPA/Aluminium/PCV/Aluminium/PET/papier umieszczony w inhalatorze zaopatrzonym w ustnik i licznik dawek. Inhalator w tekturowym pudełku. 1 inhalator zawiera 60 dawek.
Numer dopuszczenia do obrotu	20803, 20804, 20805
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki działające na receptory adrenergiczne i inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych
Kod ATC	R03AK06
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia	20.12.2012
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL	20.12.2012

#### 4.20. Indakaterol/glikopironium

Na polskim rynku dostępne są aktualnie następujące preparaty zawierające w jednym opakowaniu indakaterol i glikopironium: Ultibro® Breezhaler®, Xoterna® Breezhaler® oraz Ulunar® Breezhaler®. Poniżej przedstawiono opis leku złożonego indakaterol/glikopironium w oparciu o ChPL Ultibro® Breezhaler® (podmiot odpowiedzialny *Novartis Europharm Limited*) [51].

##### Mechanizm działania

Działanie indakaterolu: Indakaterol jest długo działającym agonistą receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych przeznaczonym do podawania raz na dobę. Farmakologiczne działanie długo działających agonistów receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych, w tym indakaterolu, przynajmniej częściowo wynikają z pobudzenia wewnątrzkomórkowej cyklicznej adenylowej, enzymu, który katalizuje przekształcanie adenylozotrifosforanu (ATP) do cyklicznego 3',5'-adenozynomonofosforanu (cyklicznego AMP). Zwiększone stężenie cyklicznego AMP powoduje zwiotczenie mięśni gładkich w ścianie oskrzeli. Badania *in vitro* wykazały, że indakaterol wykazuje wielokrotnie większą aktywność w pobudzaniu receptorów beta<sub>2</sub>, w porównaniu do receptorów beta<sub>1</sub> oraz beta<sub>3</sub>. Po inhalacji, indakaterol wykazuje miejscowe działanie rozszerzające oskrzela w płucach.

Działanie glikopironium: Glikopironium jest długo działającym, wziewnym antagonistą receptorów muskarynowych (lekiem przeciwcholinergicznym), przeznaczonym do stosowania raz na dobę w leczeniu podtrzymującym polegającym na rozszerzeniu oskrzeli u pacjentów z POChP. Głównym szlakiem przewodzenia bodźców wywołujących zwężenie oskrzeli są nerwy przywspółczulne, a nadmierne napięcie mięśni oskrzeli wywołane działaniem układu cholinergicznego jest głównym odwracalnym elementem obturacji dróg oddechowych w POChP. Glikopironium działa poprzez blokowanie zwężającego oskrzela działania acetylocholin na komórki mięśni gładkich dróg oddechowych, powodując rozszerzenie dróg oddechowych.

*Analiza problemu decyzyjnego dla leku Spiolto® RespiMat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

Działanie indakaterolu i glikopirionium podawanych jednocześnie: gdy indakaterol i glikopirionium są podawane jednocześnie jako składniki produktu leczniczego Ultibro® Breezhaler®, skuteczność obu związków sumuje się ze względu na różne sposoby ich działania ukierunkowanego na różne receptory i mechanizmy prowadzące do relaksacji mięśni gładkich. Ze względu na różną gęstość rozmieszczenia receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych i receptorów M3 w centralnych i obwodowych drogach oddechowych, agoniści receptorów beta<sub>2</sub> powinni być bardziej skuteczni w relaksacji obwodowych dróg oddechowych, natomiast związek o działaniu przeciwocholinergicznym może skutecznie oddziaływać na centralne drogi oddechowe

#### Wskazania do stosowania

Produkt wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

#### Dawkowanie i sposób podania w przedmiotowym wskazaniu

Ultibro® Breezhaler® jest produktem złożonym, zawierającym maleinian indakaterolu i bromek glikopirionowy - każda kapsułka zawiera 143 mikrogramy indakaterolu maleinianu, co odpowiada 110 mikrogramom indakaterolu oraz 63 mikrogramy glikopirionowego bromku, co odpowiada 50 mikrogramom glikopirionium. Każda dostarczona dawka (dawka, która wydostaje się z ustnika inhalatora) zawiera 110 mikrogramów indakaterolu maleinianu, co odpowiada 85 mikrogramom indakaterolu oraz 54 mikrogramy glikopirionowego bromku, co odpowiada 43 mikrogramom glikopirionium.

Zalecana dawka to inhalacja zawartości jednej kapsułki raz na dobę za pomocą inhalatora Ultibro Breezhaler®.

Zaleca się, by produkt leczniczy Ultibro® Breezhaler® podawać o tej samej porze każdego dnia. W razie pominięcia dawki leku, należy ją przyjąć tak szybko, jak to możliwe tego samego dnia. Należy pouczyć pacjentów, by nie przyjmowali więcej niż jednej dawki na dobę.

Szczególne grupy pacjentów:

- Produkt można stosować w zalecanej dawce u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku 75 lat i starszych);
- Produkt można stosować w zalecanych dawkach u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek; u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek wymagających dializ należy go stosować wyłącznie w sytuacji, gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko;
- Produkt można stosować w zalecanych dawkach u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby; nie ma danych dotyczących stosowania produktu Ultibro Breezhaler® u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego u tych pacjentów należy zachować ostrożność;
- Stosowanie u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) we wskazaniu POChP nie jest właściwe; nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u dzieci; nie ma dostępnych danych.

#### Przeciwwskazania, przedawkowanie

##### Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Ultibro® Breezhaler® jest nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

##### Przedawkowanie

Nie ma informacji dotyczących klinicznie istotnego przedawkowania produktu Ultibro® Breezhaler®. Przedawkowanie może prowadzić do nasilenia działań typowych dla agonistów receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych, tzn. tachykardii, drżenia, kołatania serca, bólu głowy, nudności, wymiotów, senności, arytmii

*Analiza problemu decyzyjnego dla leku Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

komorowych, kwasicy metabolicznej, hipokaliemii i hiperglikemii lub może powodować wystąpienie działań przeciwocholinergicznych, takich jak zwiększone ciśnienie śródgałkowe (powodujące ból, zaburzenia widzenia lub zaczerwienienie oczu), zaparcie lub trudności w oddawaniu moczu. Zaleca się leczenie podtrzymujące i objawowe. W ciężkich przypadkach pacjenta należy hospitalizować. W celu leczenia działań beta2-adrenergicznych można rozważyć stosowanie kardioselektywnych leków blokujących receptory beta-adrenergiczne, ale wyłącznie pod nadzorem lekarza i z zachowaniem dużej ostrożności, ponieważ stosowanie leków blokujących receptory beta-adrenergiczne może wywołać skurcz oskrzeli.

#### Finansowanie

Obecnie żaden z preparatów zawierających w jednym opakowaniu indakaterol i glikopironium: Ultibro® Breezhaler®, Xoterna® Breezhaler® oraz Ulunar® Breezhaler® nie jest finansowany w Polsce ze środków publicznych.

Informacje dotyczące rejestracji produktu leczniczego Ultibro® Breezhaler®.

**Tabela 29. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Ultibro® Breezhaler® [51]**

Informacje	Dane
<b>Nazwa handlowa</b>	Ultibro® Breezhaler®
<b>Substancja czynna</b>	Maleinian indakaterolu/bromek glikopironiowy
<b>Postać farmaceutyczna</b>	Proszek do inhalacji w kapsułce twardej
<b>Zawartość opakowania</b>	<p>Ultibro Breezhaler® jest inhalatorem do podawania jednej dawki leku.</p> <p>Opakowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opakowanie jednostkowe zawierające 6x1, 12x1 lub 30x1 kapsułek twardych oraz jeden inhalator.</li> <li>• Opakowania zbiorcze zawierające 90 (3 opakowania po 30x1) kapsułek twardych oraz 3 inhalatory.</li> <li>• Opakowania zbiorcze zawierające 96 (4 opakowania po 24x1) kapsułek twardych oraz 4 inhalatory.</li> <li>• Opakowania zbiorcze zawierające 150 (25 opakowań po 6x1) kapsułek twardych oraz 25 inhalatorów.</li> </ul>
<b>Numer dopuszczenia do obrotu</b>	EU/1/13/862/001-006
<b>Grupa farmakoterapeutyczna</b>	Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, leki adrenergiczne w skojarzeniu z lekami przeciwocholinergicznymi
<b>Kod ATC</b>	R03AL04
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia</b>	19.09.2013 r.
<b>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL</b>	-

## 4.21. Umeklidynium/wilanterol

Na polskim rynku dostępne są aktualnie następujące preparaty zawierające w jednym opakowaniu umeklidynium i wilanterol: Anoro® oraz Levantair®. Poniżej przedstawiono opis leku złożonego indakaterol/glikopironium w oparciu o ChPL Anoro® (podmiot odpowiedzialny *Glaxo Group Limited*) [52].

#### Mechanizm działania

Umeklidynium z wilanterolem to skojarzenie wziewnego długo działającego antagonisty receptora muskarynowego z wziewnym długo działającym agonistą receptora beta2-adrenergicznego. Po inhalacji przez usta obie substancje, działając miejscowo w drogach oddechowych, w odrębnych mechanizmach, powodują rozszerzenie oskrzeli.

Umeklidynium jest długo działającym antagonistą receptora muskarynowego (określanym również jako lek przeciwocholinergiczny). Jest pochodną chinuklidyny, z aktywnością wobec różnych podtypów receptora

*Analiza problemu decyzyjnego dla leku Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

muskarynowego. Mechanizm działania rozszerzającego oskrzela umeklidynium polega na kompetycyjnym hamowaniu wiązania acetylocholiny z receptorami muskarynowymi w mięśniach gładkich dróg oddechowych. Umeklidynium wykazuje *in vitro* powolną odwracalność wobec podtypu M3 ludzkiego receptora muskarynowego i długi okres działania w warunkach *in vivo*, gdy podawany był bezpośrednio do płuc w modelach przedklinicznych.

Wilanterol jest wybiórczym, długo działającym agonistą receptora beta2-adrenergicznego. Farmakologiczne działania agonistów receptora beta2-adrenergicznego, w tym wilanterolu, przynajmniej w części polegają na stymulacji wewnątrzkomórkowej cykazy adenylowej, enzymu, który katalizuje konwersję adenozyno-trójfosforanu (ATP) do cyklicznego adenozyno-3',5'-monofosforanu (cyklicznego AMP). Zwiększone stężenie cyklicznego AMP powoduje rozluźnienie mięśni gładkich oskrzeli i hamowanie uwalniania mediatorów wczesnej fazy reakcji alergicznej z komórek, zwłaszcza z komórek tucznych.

#### Wskazania do stosowania

Produkt jest wskazany do podtrzymującego leczenia rozszerzającego oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

#### Dawkowanie i sposób podania w przedmiotowym wskazaniu

Produkt przeznaczony jest wyłącznie do stosowania wziewnego.

Zalecaną dawką jest jedna inhalacja produktu leczniczego Anoro® 55 mikrogramów/22 mikrogramy raz na dobę.

Anoro® należy stosować raz na dobę każdego dnia o tej samej porze, aby utrzymać rozszerzenie oskrzeli. Maksymalna dawka to jedna inhalacja Anoro® mikrogramów/22 mikrogramy raz na dobę.

#### Szczególne grupy pacjentów

- Pacjenci w podeszłym wieku: nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat;
- Zaburzenia czynności nerek: nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek;
- Zaburzenia czynności wątroby: nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie prowadzono badań dotyczących stosowania produktu Anoro® u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i należy zachować ostrożność stosując go u pacjentów z tej grupy.

#### Przeciwwskazania, przedawkowanie

##### Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

##### Przedawkowanie

Przedawkowanie umeklidynium z wilanterolem może wywoływać objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z działaniem poszczególnych składników, zgodne ze znanymi działaniami niepożądanymi wziewnych antagonistów receptora muskarynowego (np. suchość w jamie ustnej, zaburzenia akomodacji i tachykardia) lub obserwowanych po przedawkowaniu innych agonistów receptora beta2-adrenergicznego (np. zaburzenia rytmu serca, drżenie, ból głowy, kołatanie serca, nudności, hiperglikemia i hipokaliemia).

W razie przedawkowania, należy zastosować leczenie podtrzymujące z odpowiednią kontrolą stanu pacjenta, jeśli to konieczne.

##### Finansowanie



Analiza problemu decyzyjnego dla leku Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Obecnie żaden z preparatów zawierających w jednym opakowaniu umeklidynium i wilanterol: Anoro® oraz Levantair® nie jest finansowany w Polsce ze środków publicznych.

Informacje dotyczące rejestracji produktu leczniczego Anoro®.

**Tabela 30. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Anoro® [52]**

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Anoro®
Substancja czynna	Bromek umeklidyniowy/wilanterol (w postaci trifenylooctanu)
Postać farmaceutyczna	Proszek do inhalacji, podzielony
Zawartość opakowania	<p>Inhalator Ellipta składa się z jasnoszarego korpusu, czerwonej pokrywy ustnika oraz licznika dawek, dostarczany jest w zasobniku z laminowanej folii zawierającym saszetkę ze środkiem pochłaniającym wilgoć. Opakowanie jest zamknięte zdzieralną pokrywą foliową.</p> <p>Inhalator zawiera dwa paski laminowanej folii aluminiowej z 7 lub 30 dawkami.</p> <p>Inhalator ma wiele elementów, które wykonane są z: polipropylenu, polietylenu o wysokiej gęstości, polioksymetylenu, polibutyleny tetraftalowego, styrenu akrylonitrylo-butadienowego, poliwęglanu i stali nierdzewnej.</p> <p>Opakowanie zawiera inhalator z 7 lub 30 dawkami.</p> <p>Opakowanie zbiorcze zawiera 3 inhalatory po 30 dawek.</p> <p>Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.</p>
Numer dopuszczenia do obrotu	EU/1/14/898/001 EU/1/14/898/002 EU/1/14/898/003
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych. Leki adrenergiczne w skojarzeniu z lekami przeciwcholinergicznymi.
Kod ATC	R03AL03
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia	08.05.2014 r.
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL	-

## 5. 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 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 umożliwić 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 [53] 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; najszerzej stosowanym wskaźnikiem, wykazującym również dużą powtarzalność wyników, jest natężona objętość wydechu 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, *słow 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;

*Analiza problemu decyzyjnego dla leku Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

- 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 dzienników 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 [53].
- 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 [53].
- 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 [53].

**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);

Analiza problemu decyzyjnego dla leku Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

- 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 niepożądane (ogółem, ciężkie, poważne);
- zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ang. *drug-related*) lub zaistniałe w okresie leczenia (ang. *treatment-emergent*);
- specyficzne zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (zdarzenia 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 oceniano w okresie obserwacji co najmniej  $\geq 12$  tygodni.

W poszerzonej ocenie bezpieczeństwa uwzględniano wyniki dodatkowych badań (niespełniających wszystkich kryteriów włączenia analizy głównej – przeglądu systematycznego), obejmujących ocenę bezpieczeństwa w obserwacji  $\geq 52$ -tygodniowej.

## 6. TYP BADANIA

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [1] zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*). W przypadku braku badań typu RCT planowano włączyć badania o niższym poziomie wiarygodności tj. badania z grupą kontrolną bez randomizacji, badania obserwacyjne. Warto również zaznaczyć, że włączeniu do przeglądu systematycznego (analizy efektywności klinicznej) podlegać będą zarówno badania opublikowane, jak i nieopublikowane – te ostatnie pod warunkiem dostępności dokładnych danych z innych źródeł i możliwości oceny ich wiarygodności (nieopublikowany raport z badania klinicznego, dla którego dostępne są wyniki w bazie *ClinicalTrials.gov* lub w innych bazach, dane zawarte w analizach urzędów oceny leków itp.), natomiast za wystarczające źródła nie uznawano abstraktów ani plakatów konferencyjnych.

Przewidziano ponadto możliwość włączenia do analizy obserwacyjnych badań IV fazy oceniających skuteczność 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 poszerzonej oceny bezpieczeństwa będą podlegały również badania (o ile będą dostępne):

- RCT niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej – porównania z placebo w 52 tyg. obserwacji, porównania ocenianej interwencji z TIO/OLO w dawce innej niż dawka rejestracyjna w 52 tyg. obserwacji;
- badania wtórne, ukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa;
- pierwotne badania obserwacyjne (jakkolwiek odnalezienie tych ostatnich uznano za mało prawdopodobne, z uwagi na datę dopuszczenia leku do obrotu).

W poszerzonej analizie bezpieczeństwa poza badaniami uwzględnione zostaną dane z następujących źródeł: ChPL oraz informacje/ostrzeżenia dotyczące stosowania ocenianej interwencji, skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez URPL, EMA i FDA. Uwzględnienie danych z raportu PSUR nie jest możliwe, ponieważ, z uwagi na niedawną datę dopuszczenia leku do obrotu, pierwszy PSUR nie był jeszcze dostępny w czasie opracowywania analiz.

Poza przeglądem systematycznym badań pierwotnych przeprowadzony zostanie również przegląd opublikowanych badań wtórnych najwyższej jakości, tj. innych przeglądów systematycznych.

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

Kryteria selekcji badań, zdefiniowane według schematu PICO(S) na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, dla analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny) załączonej do wniosku o refundację produktu leczniczego Spiolto® Respimat® przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)

Kryteria włączenia	
<b>Populacja (wskazanie)</b>	Dorośli pacjenci z POChP, u których wskazane jest stosowanie podtrzymującego leczenia rozszerzającego oskrzela.
<b>Interwencja</b>	Lek złożony zawierający tiotropium i olodaterol w postaci roztworu do inhalacji, w jednym inhalatorze Respimat*, w zarejestrowanych dawkach (wg ChPL)
<b>Komparatory</b>	<p><b>Komparator główny:</b> tiotropium w dawce 5 µg /dobę podawany za pomocą inhalatora Respimat</p> <p><b>Komparatory dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tiotropium + formoterol (produkty jednoskładnikowe stosowane w leczeniu skojarzonym: TIO raz dziennie w dawce 18 µg/dobę podawany za pomocą inhalatora Handihaler lub w dawce 5 µg/dobę podawany za pomocą inhalatora Respimat oraz FOR dwa razy dziennie w dawce 12 lub w dawce 10 µg);</li> <li>▪ Tiotropium + indakaterol (produkty jednoskładnikowe stosowane w leczeniu skojarzonym: TIO raz dziennie w dawce 18 µg/dobę podawany za pomocą inhalatora Handihaler lub w dawce 5 µg/dobę podawany za pomocą inhalatora Respimat oraz IND raz raz dziennie w dawce 150 µg);</li> <li>▪ Tiotropium + salmeterol (produkty jednoskładnikowe stosowane w leczeniu skojarzonym: TIO raz dziennie w dawce 18 µg/dobę podawany za pomocą inhalatora Handihaler lub w dawce 5 µg/dobę podawany za pomocą inhalatora Respimat oraz SAL w dawce 25 µg podawany 2 razy dziennie w postaci 2 inhalacji, dawka dobową: 100 µg);</li> <li>▪ Produkt złożony, zawierający flutikazon i salmeterol stosowanym w dawce 500/50 µg dwa razy dziennie; dawka dobową: 1000/100 µg oraz w dawce 250/50 µg dwa razy dziennie, dawka dobową: 500/100 µg;</li> <li>▪ Produkt złożony zawierający umeklidynium i wilanterol w dawce 62,5/25 µg podawany raz dziennie;</li> <li>▪ Produkt złożony zawierający indakaterol/glikopironium w dawce 110/50 µg podawany raz dziennie.</li> </ul>

<b>Wyniki</b>	<p><b>Skuteczność:</b> ocena funkcji płuc (parametry spirometryczne): natężona objętość wydechuowa 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), cena tolerancji wysiłku (np. 6-minutowy test marszu: 6-MWD), ocena zaostrzeń POChP (np. częstość występowania, ciężkość), jakość życia pacjentów, jakość życia związana z objawami POChP (skale swoiste, np. SGRQ), stopień dyscypliny terapeutycznej (ang. <i>compliance</i>).</p> <p><b>Bezpieczeństwo:</b> zgony (śmiertelność); zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, poważne); zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ang. <i>drug-related</i>) lub zaistniałe w okresie leczenia (ang. <i>treatment-emergent</i>); specyficzne zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (zdarzenia niepożądane ze strony układu krążenia); Parametry laboratoryjne, związane z czynnością układu krążenia (w tym wydłużenie odstępu QT, nieprawidłowości w EKG).</p>
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pierwotne badania z randomizacją (RCT)</li> <li>• Okres obserwacji: ≥12 tygodni</li> </ul>
<b>Status publikacji</b>	<p>Badania opublikowane, jak i niepublikowane – te ostatnie pod warunkiem dostępności dokładnych danych z innych źródeł i możliwości oceny ich wiarygodności (niepublikowany raport z badania klinicznego, dla którego dostępne są wyniki w bazie <i>ClinicalTrials.gov</i> lub w innych bazach, dane zawarte w analizach urzędów oceny leków itp.), natomiast za wystarczające źródła nie uznawano abstraktów ani plakatów konferencyjnych, w języku: polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim.</p>

#### Kryteria wykluczenia

- Badania bez grupy kontrolnej lub z nieadekwatną grupą kontrolną (np. badania z grupą kontrolną placebo);
- Badania, w których oceniano punkty końcowe z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, biodostępności lub biochemii leku;
- Populacja inna niż dorośli pacjenci z POChP, czyli np. pacjenci z astmą, populacja pediatryczna;
- Badania bez randomizacji, badanie wtórne, badania przedkliniczne
- Dostępne wyłącznie doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty itp.), publikacje typu list, komentarz

Z uwagi na zróżnicowaną istotność poszczególnych komparatorów dla oceny wnioskowanego leku przyjęto, że w przypadku braku poszukiwanych badań *head to head* dla komparatorów na dalszym etapie zostanie przeprowadzone wyszukiwanie badań z randomizacją umożliwiającą przeprowadzenie porównania pośredniego (analiza sieciowa) przez wspólny komparator.

Powyższe kryteria włączenia w zakresie populacji i ocenianej interwencji zostały sformułowane w sposób ściśle odpowiadający wskazaniu określone w wniosku o refundację oraz charakterystyce wnioskowanego produktu leczniczego.

Ponadto do analiz dodatkowych zostaną włączone dodatkowe badania/dane, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej (o ile będą dostępne):

- Poszerzona analiza bezpieczeństwa:
  - pierwotne badania obserwacyjne (IV fazy);
  - inne badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, np. porównujące ocenianą interwencję z placebo w 52 tyg. okresie obserwacji, porównujące ocenianą interwencję z TIO/OLO w dawce innej niż dawka rejestracyjna w 52 tyg. okresie obserwacji;
  - badania wtórne ukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa;
  - profil bezpieczeństwa wg ChPL;
  - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA i FDA.
- Analiza skuteczności praktycznej:

*Analiza problemu decyzyjnego dla leku Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

- pierwotne badania obserwacyjne (IV fazy);



## 8. ZAŁĄCZNIKI

### 8.1. Wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej – przeszukane źródła

Szczegółowe omówienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia POChP znajduje się w rozdziale 2.2.8. Poszukiwano możliwie najnowszych wytycznych praktyki klinicznej wydanych w latach 2010-2015.

Tabela 32. Lista organizacji, których strony internetowe przeszukiwano w celu identyfikacji wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu POChP (stan wyszukiwania do dn. 16.11.2015 r.)

Organizacja	Kraj	Strona www	Komentarz
<i>Polskie Towarzystwo Chorób Płuc (PTChP)</i>	Polska	<a href="http://www.ptchp.org/">http://www.ptchp.org/</a>	Zidentyfikowano (2014 rok) [7].
<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)</i>		<a href="http://www.goldcopd.com/">http://www.goldcopd.com/</a>	Zidentyfikowano (2016 rok) [9].
<i>National Guideline Clearinghouse (NGC)</i>	Międzynarodowe (świat)	<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) [25].
<i>European Respiratory Society (ERS)</i>	Europa	<a href="http://ersnet.org/">http://ersnet.org/</a>	Zidentyfikowano [23]
<i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>		<a href="http://www.nice.org.uk/">http://www.nice.org.uk/</a>	
<i>British Thoracic Society (BTS)</i>	Wielka Brytania	<a href="https://www.brit-thoracic.org.uk/guidelines-and-quality-standards/">https://www.brit-thoracic.org.uk/guidelines-and-quality-standards/</a>	Zidentyfikowano (2010 rok) [24].
<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 (2013 rok) [22].
<i>American College of Physicians (ACP)</i>		<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 GOLD (2016 rok) [9]
<i>American Thoracic Society (ATS)</i>	Stany Zjednoczone	<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 (2016 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) [25].
<i>British Columbia Guidelines (BCG)</i>		<a href="http://www.bcguidelines.ca/">http://www.bcguidelines.ca/</a>	Zidentyfikowano (2011 rok) [26].

Wyszukiwanie uzupełniające: *google.com*

Analiza problemu decyzyjnego dla leku Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

## 8.2. Wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych – przeszukiwane źródła

Szczegółowe omówienie rekomendacji refundacyjnych dotyczących zastosowania tiotropium/olodaterol w jednym inhalatorze jako produkt leczniczy Spiolto® Respimat® w analizowanym wskazaniu klinicznym znajduje się w rozdziale 3.7. Słowa kluczowe użyte podczas wyszukiwania: (tiotropium AND olodaterol) OR Spiolto® Respimat®.

Tabela 33. Lista organizacji, których strony internetowe przeszukiwano w celu identyfikacji rekomendacji refundacyjnych (stan wyszukiwania do dn. 15.02.2016 r.)

Organizacja	Kraj	Strona www	Komentarz
<i>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)</i>	Polska	<a href="http://www.aotm.gov.pl/">http://www.aotm.gov.pl/</a>	Nie zidentyfikowano.
<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	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 [34].
<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) i Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC)</i>	Kanada	<a href="http://www.cadth.ca/">http://www.cadth.ca/</a>	Zidentyfikowano. [38].
<i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	Wielka Brytania	<a href="http://www.nice.org.uk/">http://www.nice.org.uk/</a>	Nie zidentyfikowano.
<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	Szkocja	<a href="http://www.scottishmedicines.org.uk/Home">http://www.scottishmedicines.org.uk/Home</a>	Zidentyfikowano [37].
<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>	Walia	<a href="http://www.awmsg.org/">http://www.awmsg.org/</a>	Nie zidentyfikowano.
<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>	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>	Nie zidentyfikowano.
<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	Niemcy	<a href="https://www.iqwig.de/">https://www.iqwig.de/</a>	Zidentyfikowano. [39].
<i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)</i>	Szwecja	<a href="http://www.sbu.se/en/">http://www.sbu.se/en/</a>	Nie zidentyfikowano.

## 8.3. Wyszukiwanie decyzji refundacyjnych – przeszukiwane źródła

Szczegółowe omówienie decyzji refundacyjnych dotyczących zastosowania tiotropium/olodaterol w jednym inhalatorze jako produkt leczniczy Spiolto® Respimat® znajduje się w rozdziale 3.8. Słowa kluczowe użyte podczas wyszukiwania: (tiotropium AND olodaterol) OR Spiolto® Respimat®.

Analiza problemu decyzyjnego dla leku Spiolto® RespiMAT® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Tabela 34. Lista organizacji, których strony internetowe przeszukiwano w celu identyfikacji decyzji refundacyjnych (stan wyszukiwania do dn. 15.02.2016 r.)

Organizacja	Kraj	Strona www	Komentarz
<i>Biuletynu Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (BIL) i/lub aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia</i>	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 wydano decyzji.
<i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	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.
<i>Dental and Pharmaceutical Benefits Board (TLV)</i>	Szwecja	<a href="http://www.tlv.se/in-english-old/in-english/">http://www.tlv.se/in-english-old/in-english/</a>	Zidentyfikowano [40].
<i>Danish Medicines Agency (DMA)</i>	Dania	<a href="http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?lng=2">http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?lng=2</a>	Zidentyfikowano [35].
<i>College voor zorgverzekeringen (CVZ)</i>	Holandia	<a href="http://www.medicijnkosten.nl/">http://www.medicijnkosten.nl/</a>	Zidentyfikowano [36].
<i>Medical Product Database (MPD)</i>	Finlandia	<a href="https://easiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=en">https://easiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=en</a>	Nie wydano decyzji.
<i>Open Drug Database (ODD)</i>	Niemiecka część Szwajcarii	<a href="http://ch.oddb.org/">http://ch.oddb.org/</a>	Nie wydano decyzji.
<i>Centre Belge d'Information Pharmaco-thérapeutique (CBIP)</i>	Belgia	<a href="http://www.cbip.be/">http://www.cbip.be/</a>	Nie wydano decyzji.
<i>Agenzia Italiana del Farmac (AIF)</i>	Włochy	<a href="http://www.agenziafarmaco.gov.it/">http://www.agenziafarmaco.gov.it/</a>	Nie wydano decyzji.
<i>Ministerio de Sanidad y Política Social (MSPS)</i>	Hiszpania	<a href="http://www.msssi.gob.es/">http://www.msssi.gob.es/</a>	Nie wydano decyzji.
<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>	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>	Nie wydano decyzji.
<i>Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)</i>	Nowa Zelandia	<a href="http://www.pharmac.health.nz/">http://www.pharmac.health.nz/</a>	Zidentyfikowano [41].
<i>Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)</i>	Australia	<a href="http://www.pbs.gov.au/pbs/home">http://www.pbs.gov.au/pbs/home</a>	Zidentyfikowano [42].

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

Informacje przedstawione poniżej opracowano na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. [43].

## Analiza problemu decyzyjnego dla leku Spiolto® Resimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Tabela 35. Aktualny stan finansowania produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce w leczeniu POChP [43]

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku i opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena realiczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom dopłatności	Wysokość dopłaty wliczenie biorcy [zł]
<b>Beclometasonum</b>	Cortate, aerozol inhalacyjny, roztwór, 250 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. (200 daw.)		36,18	49,34	49,34		ryczałt	6,67
	Cortate, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. (200 daw.)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	29,05	37,11	30,55		ryczałt	9,76
	Cortate, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. (2 poj.po 200 daw.)		60,48	73,48	61,09		ryczałt	17,72
	Cortate, aerozol inhalacyjny, roztwór, 250 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. (2 poj.po 200 daw.)		75,06	94,16	94,16		ryczałt	13,33
<b>Beclometasonum + Formoterolum</b>	Fostex, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100+6 µg/dawkę	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, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną µg	1 poj. (200 daw.) +inhal. Novolizer		62,35	75,45	61,09		ryczałt	19,69
	Budelin Novolizer 200, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj. (200 daw)		56,14	68,93	61,09		ryczałt	13,17
<b>Budesonidum</b>	Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 µg/dawkę	1 inh.po 100 daw. + opak. ochr. (zestaw startowy)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	51,84	64,41	61,09		ryczałt	8,65
	Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę	1 inh.po 200 daw. + opak. ochr. (zestaw startowy)		63,72	76,89	61,09		ryczałt	21,13

**Analiza problemu decyzyjnego dla leku Spiolto® Respiimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)**

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku i opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena realiczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty wliczenia biocy [zł]
	Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę	1 inh. po 200 daw. + opak. ochr. (zestaw startowy)		42,12	50,84	30,55		ryczałt	23,49
	Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 400 µg/dawkę inhalacyjną	60 kaps.		31,10	40,09	36,66		ryczałt	6,63
	Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 200 µg/dawkę inhalacyjną	60 kaps.		15,55	21,12	18,33		ryczałt	5,99
	Bucair, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj. (200 daw. odmierzonych) + inh.		52,92	65,55	61,09		ryczałt	9,79
	Bucair, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj. (200 daw. odmierzonych) + inh. z komorą inhalacyjną Jet		52,92	65,55	61,09		ryczałt	9,79
	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 200 µg	60 kaps. (6 blist po 10 szt.)		18,90	24,64	18,33		ryczałt	9,51
	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 400 µg	60 kaps. (6 blist po 10 szt.)		32,40	41,45	36,66		ryczałt	7,99
	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 amp. po 2 ml	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaciach płynne do nebulizacji w średnich dawkach	46,12	57,75	57,52		ryczałt	3,43
	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 amp. po 2 ml		45,90	57,52	57,52		ryczałt	3,20

## Analiza problemu decyzyjnego dla leku Spiolto® RespiMAT® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku i opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena realiczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty wliczenie biocy [zł]
	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		ryczałt	3,20
	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/2 ml	20 amp. po 2 ml	200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w niskich dawkach	52,92	65,63	65,63		ryczałt	3,20
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml	20 poj. po 2 ml	200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w niskich dawkach	64,13	77,40	65,63		ryczałt	14,97
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 poj. po 2 ml	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w średnich dawkach	57,34	69,53	57,52		ryczałt	15,21
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 poj. po 2 ml	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	81,42	97,36	85,58		ryczałt	14,98
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 poj. po 2 ml	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	66,42	81,61	81,61		ryczałt	3,20
	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj. po 200 daw.		35,62	44,01	30,55		ryczałt	16,66
	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj. po 100 daw.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	31,86	40,06	30,55		ryczałt	12,71
	Ribupir, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną inh.)	1 poj. (200 daw. odmierzonych + inh.)		52,92	65,55	61,09		ryczałt	9,79

## Analiza problemu decyzyjnego dla leku Spiolto® Resimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku i opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena realiczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty wliczenie biocy [zł]
	Ribupir, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg	1 poj. (200 daw. odmierzonych) + inh. z komorą inhalacyjną Jet		52,92	65,55	61,09		ryczałt	9,79
	Bufomix Easyhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh.po 120 daw. z opakowaniem ochronnym	199.2, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	108,48	127,50	117,36		ryczałt	13,34
	Bufomix Easyhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh.po 60 daw. z opakowaniem ochronnym		54,24	66,55	58,68		ryczałt	11,07
	Bufomix Easyhaler, proszek do inhalacji, 320+9 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh.po 60 daw. z opakowaniem ochronnym	199.3, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	94,09	112,23	112,23		ryczałt	3,20
<b>Budesonidum + Formoterolum</b>	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 80+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 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		ryczałt	20,15
	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 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		ryczałt	30,05
	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 320+9 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 60 daw.	199.3, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	125,45	145,16	112,23		ryczałt	36,13
<b>Ciclesonidum</b>	Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg	1 poj.po 120 daw.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	125,28	146,62	146,62		ryczałt	12,80
	Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg	1 poj.po 60 daw.		62,64	76,85	73,31		ryczałt	9,94

## Analiza problemu decyzyjnego dla leku Spiolto® Respiimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku i opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena rynkowa [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty wliczenie biory [zł]
	Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 µg	1 poj.po 120 daw.		88,45	103,95	73,31		ryczałt	37,04
	Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 µg	1 poj.po 60 daw.		44,23	53,87	36,66		ryczałt	20,41
<b>Fenoterolum</b>	Berotec N 100, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę	200 daw. (po 10 ml)	197.1, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o krótkim działaniu	20,30	25,60	18,71	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	10,45
	Berodual, roztwór do nebulizacji, 0,5+0,25 mg/ml	20 ml (but.)		18,36	22,20	10,45		ryczałt	14,95
<b>Fenoterolum + Ipratropii bromidum</b>	Berodual N, aerozol inhalacyjny, roztwór, 50+21 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 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		30%	16,18
	Berodual N, aerozol inhalacyjny, 50+21 µg/dawkę inhalacyjną	200 dawek		16,62	22,18	20,90		30%	7,55
	Asaris, 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		ryczałt	3,20
<b>Fluticasoni propionas + Salmeterolum</b>	Asaris, 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		ryczałt	3,20
	Asaris, 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	126,84	112,23		ryczałt	17,81



## Analiza problemu decyzyjnego dla leku Spiolto® Respiimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku i opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena realiczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty wliczenie biocy [zł]
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		ryczałt	3,20
				81,00	97,80	97,80		ryczałt	3,20
				108,00	126,84	112,23		ryczałt	17,81
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		101,65	119,48	97,80		ryczałt	24,88
				155,15	176,35	112,23		ryczałt	67,32
				78,00	93,09	78,10		ryczałt	18,19
Seretide 125, aerozol wziewny, zawiesina, 125+25 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj. (120 daw.)	199.3, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach		83,58	98,95	78,10		ryczałt	24,05
				107,84	125,98	97,80		ryczałt	31,38
				142,89	163,47	112,23		ryczałt	54,44
Seretide 250, aerozol wziewny, zawiesina, 250+25 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj. (120 daw.)	199.3, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach		78,00	93,09	78,10		ryczałt	18,19
				107,84	125,98	97,80		ryczałt	31,38
				142,89	163,47	112,23		ryczałt	54,44
Seretide Dysk 100, proszek do inhalacji, 100+50 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj. (60 daw.)	199.1, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach		83,58	98,95	78,10		ryczałt	24,05
				107,84	125,98	97,80		ryczałt	31,38
				142,89	163,47	112,23		ryczałt	54,44
Seretide Dysk 250, proszek do inhalacji, 250+50 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj. (60 daw.)	199.2, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach		101,65	119,48	97,80		ryczałt	24,88
				155,15	176,35	112,23		ryczałt	67,32
				78,00	93,09	78,10		ryczałt	18,19
Seretide Dysk 500, proszek do inhalacji, 500+50 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj. (60 daw.)	199.3, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach		83,58	98,95	78,10		ryczałt	24,05
				107,84	125,98	97,80		ryczałt	31,38
				142,89	163,47	112,23		ryczałt	54,44

*Analiza problemu decyzyjnego dla leku Spiolto® Respiimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku i opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena rynkowa [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty wliczenie biocy [zł]
	Flixotide, aerosol inhalacyjny, zawiesina, 50 µg	120 daw. (1 poj.)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	27,00	32,04	12,22	ryczałt	ryczałt	23,02
	Flixotide, aerosol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg	60 daw. (1 poj.)		29,16	34,86	15,27			
	Flixotide, aerosol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg	120 daw. (1 poj.)		28,32	67,85	30,55			
	Flixotide, aerosol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg	60 daw. (1 poj.)		56,64	66,07	30,55			
	Flixotide, aerosol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg	120 daw. (1 poj.)		112,78	128,40	61,09			
	Flixotide, zawiesina do nebulizacji, 500 µg/2 ml	10 poj. (2 sasz.po 5 poj.)		29,94	37,55	28,76			
<b>Fluticasonum</b>	Flixotide, zawiesina do inhalacji z nebulizatorem, 2 mg/2 ml	10 poj. (2 sasz.po 5 poj.)	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w średnich dawkach	72,71	88,22	85,58	ryczałt	ryczałt	5,84
	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg	1 poj.po 60 daw.	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	18,90	21,99	6,11	ryczałt	ryczałt	19,08
	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 100 µg	1 poj.po 60 daw.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	29,70	34,88	12,22	ryczałt	ryczałt	25,86
	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 250 µg	1 poj.po 60 daw.		59,40	68,98	30,55	ryczałt	ryczałt	41,63

**Analiza problemu decyzyjnego dla leku Spiolto® Respiimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)**

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku i opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena realiczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty wliczenia biorycy [zł]
	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 500 µg	1 poj.po 60 daw.		102,60	117,71	61,09		ryczałt	61,95
	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 125 µg/dawkę inhalacyjną	60 kaps.		33,26	41,53	30,55		ryczałt	14,18
	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 250 µg/dawkę inhalacyjną	60 kaps.		61,41	74,46	61,09		ryczałt	18,70
	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 125 µg	120 kaps.		61,13	74,18	61,09		ryczałt	18,42
	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 250 µg	120 kaps.		122,26	142,35	122,18		ryczałt	30,84
	Atimos, aerozol inhalacyjny, roztwór, 12 µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 120 daw.		101,52	120,15	114,47		ryczałt	12,08
	Foradil, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 kaps.		57,24	69,65	57,24		ryczałt	15,61
	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		ryczałt	5,41
<b>Formoterolum</b>	Forastmin, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 kaps.		47,74	59,68	57,24		ryczałt	5,64
	Formoterol Easyhaler, proszek do inhalacji, 12 mcg	1 poj. (120 daw.) (+ op.ochr.)		97,09	115,49	114,47		ryczałt	7,42
	Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 4,5 µg/dawkę	1 inh. (60 daw.)		32,83	40,75	28,62		ryczałt	15,33

## Analiza problemu decyzyjnego dla leku Spiolto® Respiimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku i opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu szpitalicznego [zł]	Cena szpitaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty wliczenia biorycy [zł]
	Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 9 µg/dawkę	1 inh. (60 daw.)		41,90	53,55	53,55		ryczałt	3,20
	Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	60 kaps. (+ inh.)		48,57	60,55	57,24		ryczałt	6,51
	Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	120 szt.		96,11	114,47	114,47		ryczałt	6,40
	Zafiron, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	120 kaps.		96,12	114,48	114,47		ryczałt	6,41
	Zafiron, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	60 kaps. (6 blist. Po 10 kaps.)		48,55	60,53	57,24		ryczałt	6,49
	<b>Glycopyrronii bromidum</b>	Seebri Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 44 µg	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	115,83	136,41	136,41		30%	40,92
	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
	Onbrez Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 300 µg	30 kaps. + inhalator		97,98	116,43	114,47		30%	36,30
<b>Ipratropii bromidum</b>	Atrodil, 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, eozynoflowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,56
	Atrovent, plyn do inhalacji z nebulizatora, 250 µg/ml	20 ml		11,61	15,11	10,45		ryczałt	7,86

## Analiza problemu decyzyjnego dla leku Spiolto® Respiimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku i opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu szpitalicznego [zł]	Cena szpitaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty wliczenie biocy [zł]
<b>Mometasonum</b>	Atrovent N, aerozol wziewny, roztwór, 20 µg/dawkę inhalacyjną	10 ml (200 daw.)		19,44	25,14	20,90		ryczałt	7,80
	Asmanex Twisthaler, proszek do inhalacji, 400 µg/dawkę	1 poj.po 60 daw.		81,00	96,13	73,31		ryczałt	29,22
	Astmodil, tabl. powl., 10 mg	28 tabl.		20,52	27,28	27,28		30%	8,18
<b>Montelukastum</b>	Astmodil, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.		11,88	15,56	10,91		30%	7,92
	Astmodil, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.		14,04	18,39	13,64		30%	8,84
	Milukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)		15,12	19,53	13,64		30%	9,98
<b>Montelukastum</b>	Milukante, tabl. powl., 10 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	22,57	29,43	27,28		30%	10,33
	Milukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)		12,10	15,80	10,91		30%	8,16
	Monkasta, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 szt.		14,04	18,39	13,64		30%	8,84
	Monkasta, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt.		11,23	14,88	10,91		30%	7,24
	Monkasta, tabl. powl., 10 mg	28 szt.		20,52	27,28	27,28		30%	8,18

**Analiza problemu decyzyjnego dla leku Spiolto® Respiimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)**

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku i opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu szpitalicznego [zł]	Cena szpitaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty wliczenia biocy [zł]
	Montelukast Aurobindo, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.		17,60	24,21	24,21		30%	7,26
	Montelukast Bluefish, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.		8,21	11,71	10,91		30%	4,07
	Montelukast Bluefish, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.		10,15	14,31	13,64		30%	4,76
	Montelukast Bluefish, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.		17,28	23,87	23,87		30%	7,16
	Montelukast Sandoz, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.		25,92	32,95	27,28		30%	13,85
	Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.		14,47	18,27	10,91		30%	10,63
	Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.		16,20	20,66	13,64		30%	11,11
	Promonta, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (blist.)		16,20	20,10	10,91		30%	12,46
	Promonta, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (blist.)		16,42	20,89	13,64		30%	11,34
	Promonta, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (blist.)		21,55	28,36	27,28		30%	9,26
	Romilast, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.		7,13	10,59	10,59		30%	3,18

## Analiza problemu decyzyjnego dla leku Spiolto® Respiimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku i opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu szpitalicznego [zł]	Cena szpitaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty wliczenia biocy [zł]
	Romilast, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.		8,91	13,01	13,01		30%	3,90
	Romilast, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.		17,82	24,44	24,44		30%	7,33
	Symlukast 10, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)		17,28	23,87	23,87		30%	7,16
	Symlukast 4, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)		7,56	11,03	10,91		30%	3,39
	Symlukast 5, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)		9,72	13,86	13,64		30%	4,31
<b>Natrii cromoglicas</b>	Cromoxal, roztwór do nebulizacji, 0,01 g/ml	50 amp.a 2 ml	202.0, Wziewne kromony	31,32	40,32	40,32		ryczałt	3,20
	Buventol Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg	200 daw. (inh. proszkowy + poj. ochronny)		22,24	26,94	14,03		ryczałt	16,11
<b>Salbutamololum</b>	Buventol Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg	200 daw. (inh. proszkowy + poj. ochronny)	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
	Sabumalin, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 100 µg	1 poj. (200 dawek)		8,82	12,85	12,85		ryczałt	3,20
<b>Salmeterolum</b>	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 50 µg/dawkę inhalacyjną	60 szt. (6 blist.po 10 szt.) + inh.	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	49,03	61,03	57,24	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynoflowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,99
	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 50 µg/dawkę inhalacyjną	90 szt. (9 blist.po 10 szt.) + inhalator		73,55	89,30	85,85		ryczałt	8,25

## Analiza problemu decyzyjnego dla leku Spiolto® Respiamat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku i opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu szpitalicznego [zł]	Cena szpitaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom dopłatności	Wysokość dopłaty wliczenie biocy [zł]
	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kapsułkach twardej, 50 µg	120 szt. (12 blist.po 10 szt. + inhalator)		97,20	115,61	114,47		ryczałt	7,54
	Pulveril, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 25 µg/dawkę	120 dawek		52,02	64,17	57,24		ryczałt	10,13
	Serevent, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 25 µg/dawkę inhalacyjną	1 szt. (120 daw.)		62,42	75,10	57,24		ryczałt	21,06
	Serevent Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj. (60 daw.)		64,15	76,91	57,24		ryczałt	22,87
	Euphyllin CR retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 250 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)		5,18	7,21	6,00		ryczałt	4,41
	Euphyllin Long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 200 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)		6,22	7,95	4,80		ryczałt	6,35
	Euphyllin Long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 300 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)		8,10	10,60	7,20	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,60
<b>Theophyllinum</b>	Theospirex retard, tabl. powl. 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	8,42	12,00	12,00		ryczałt	4,00
	Theospirex retard, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)		6,29	8,37	6,00		ryczałt	5,57
	Theovent 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)		8,51	12,09	12,00		ryczałt	4,09



Analiza problemu decyzyjnego dla leku Spiolto® Respiamat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku i opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena realiczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty wliczenia biory [zł]
<b>Tiotropii bromidum</b>	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (3 blist. po 10 szt.)		119,84	140,62	140,62		30%	42,19
	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (3 blist. po 10 szt.)		119,84	140,62	140,62	Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową	ryczałt	3,20
	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (3 blist. po 10 szt.) + 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
	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (3 blist. po 10 szt.) + Handihaler		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
	Spiriva Respiamat, roztwór do inhalacji, 2,5 µg/dawkę odmierzoną	1 wki.po 30 dawek leczniczych (60 dawek odmierzonych) + 1 inh. Respiamat		124,11	145,11	140,62	Przewlekła obturacyjna choroba płuc – leczenie podtrzymujące	30%	46,68

## 9. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji 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 Spiolto® Respimat®(22.01.2016).
5. Gajewski P, Szczeklik A (red.). Interna Szczeklika 2013 – Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna 2013; rozdz. Choroby dróg oddechowych, s. 628-817 [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: luty 2016).
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 2016). Dostępne online pod adresem: [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/WatermarkedGlobal%20Strategy%202016\(1\).pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/WatermarkedGlobal%20Strategy%202016(1).pdf) (stan na: luty 2016).
10. Beers M H, Porter R S, Jones T V, Kplan J L, Berkwits M. The Merck manual – podręcznik diagnostyki i terapii. Elsevier Urban & Partner Wrocław. Wydanie trzecie polskie 2008: s. 1501-1539.
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: luty 2016).
12. The European White Lung Book 2013. Chapter13 Chronic obstructive pulmonary disease. European Respiratory Society. <http://www.erswhitebook.org/chapters/chronic-obstructive-pulmonary-disease/> (stan na: luty 2016).
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: luty 2016).
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: luty 2016).
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.

*Analiza problemu decyzyjnego dla leku Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

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: listopad 2015).
21. Anderson B, Brown H, Bruhl E, Bryant K, Burres H, Conner K, Kaderabek D, Kerestes G, Kuehn M, Lim K, Mrosak K, Raikar S, Rickbeil T, Westman K. Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). January 2016. [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: luty 2016).
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 Phthisiological 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. 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. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg101/resources/chronic-obstructive-pulmonary-disease-in-over-16s-diagnosis-and-management-35109323931589> (stan na: luty 2016 r.).
25. 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: luty 2016).
26. Guidelines and protocols advisory committee. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) 2011, <http://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/practitioner-pro/bc-guidelines/copd.pdf> (stan na: luty 2016).
27. Śliwiński P. Przewlekła Obturacyjna Choroba Płuc w świadomości społeczeństwa polskiego. Raport z badań opinii publicznej Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc i TNS Polska. [http://www.zdrowestaznienie.org/Upload/file/RAPORT\\_POChP.pdf](http://www.zdrowestaznienie.org/Upload/file/RAPORT_POChP.pdf) (stan na: luty 2016).
28. Maciejewski J. Częstość POChP w praktyce lekarza rodzinnego. *Prob. Med. Rodz.* 2008; 10: 7–14. (abstrakt).
29. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, Menezes AM, Sullivan SD, Lee TA, Weiss KB, Jensen RL, Marks GB, Gulsvik A, Nizankowska-Mogilnicka E; BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet.* 2007 Sep 1;370(9589):741-50.
30. Zieliński J. Wczesne rozpoznawanie POChP — uzasadnienie, metody i wyniki. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2009; 77: 77–81.
31. Kupryś-Lipińska. Impact of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on patient's life and his family. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2014; 82: 82–95.
32. Grzelewska-Rzymowska. Stratification of patients with COPD according to the 2011 GOLD report. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2014; 82: 415–421.
33. Wesołowski. Chronic obstructive pulmonary disease in Poland: distribution of patients according to the new GOLD 2011 classification. Cross-sectional survey. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2014; 82: 511–517.
34. PBAC, (<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2015-07/web-outcomes-july-2015-positive-recommendations.pdf>) (stan na: luty 2016).
35. DMA, <http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?id=15&vnr=075140> (stan na: luty 2016).
36. CVZ, <http://www.medicijnkosten.nl/stap5.asp?art=3447975&art2=3447975&niveau=FG&eenheid=stuks&aantal=0&soort=G&zoek=tiotropium> (stan na: luty 2016).
37. SMC, [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/tiotropium\\_Spiolto\\_Respimat\\_Abb\\_FINAL\\_Oct\\_2015\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/tiotropium_Spiolto_Respimat_Abb_FINAL_Oct_2015_for_website.pdf) (stan na: luty 2016).

*Analiza problemu decyzyjnego dla leku Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

38. CADTH, [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0436\\_complete\\_Inspiolto-Respimat-Dec\\_21-15-e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0436_complete_Inspiolto-Respimat-Dec_21-15-e.pdf) (stan na: luty 2016).
39. IQWiG, <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a15-57-tiotropium/olodaterol-addendum-zum-auftrag-a15-31.7164.html> (stan na: luty 2016).
40. TLV, [http://www.tlv.se/Upload/Beslut\\_2015/Bes151022\\_spiolto\\_respimat.pdf](http://www.tlv.se/Upload/Beslut_2015/Bes151022_spiolto_respimat.pdf) (stan na: luty 2016).
41. PHARMAC, <https://www.pharmac.govt.nz/news/notification-2016-02-03-respiratory-products/> (stan na: luty 2016)
42. PBS, <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/10557P> (stan na : luty 2016)
43. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.86)
44. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 13 marca 2015 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia, Warszawa, dnia 16 marca 2015 r. Poz. 15.
45. Charakterystyka produktu leczniczego Spiriva® Respimat® (tiotropium).
46. Charakterystyka produktu leczniczego Zafiron® (formoterol).
47. Charakterystyka produktu leczniczego Spiriva® (tiotropium).
48. Charakterystyka produktu leczniczego Pulmoterol® (salmeterol).
49. Charakterystyka produktu leczniczego Onbrez® Breezhaler® (indakaterol).
50. Charakterystyka produktu leczniczego Asaris® (salmeterol/flutikazon).
51. Charakterystyka produktu leczniczego Ultibro® Breezhaler® (indakaterol/glikopironium).
52. Charakterystyka produktu leczniczego Anoro® (umeklidynium/wilenterol).
53. 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: luty 2016 r.).
54. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/080/AWA/080\\_AWA\\_OT\\_4350\\_15\\_UltibroBreezhaler\\_pochp\\_2014.06.13.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/080/AWA/080_AWA_OT_4350_15_UltibroBreezhaler_pochp_2014.06.13.pdf) (stan na: luty 2016 r.).
55. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/251/AWA/251\\_AWA\\_OT\\_4350\\_18\\_SeebriBreezhaler\\_POChP\\_2013.11.08.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/251/AWA/251_AWA_OT_4350_18_SeebriBreezhaler_POChP_2013.11.08.pdf) (stan na: luty 2016 r.).
56. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/331/AWA/331\\_AWA\\_OT\\_4350\\_28\\_Onbrez\\_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_Onbrez_Breezhaler_150mcg_300mcg_2013.12.27.pdf) (stan na: luty 2016 r.).
57. [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: luty 2016 r.).
58. [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: luty 2016).
59. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/001/AWA/001\\_AWA\\_OT\\_4350\\_1\\_Anoro\\_pochp\\_2015.03.12.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/001/AWA/001_AWA_OT_4350_1_Anoro_pochp_2015.03.12.pdf) (stan na: luty 2016).
60. Charakterystyka produktu leczniczego Seebri Breezhaler® (glikopironium).
61. Charakterystyka produktu leczniczego Atimos® (formoterol).
62. Charakterystyka produktu leczniczego Foradil® (formoterol).
63. Charakterystyka produktu leczniczego Forastmin® (formoterol).
64. Charakterystyka produktu leczniczego Formoterol Easyhaler® (formoterol).
65. Charakterystyka produktu leczniczego Oxis Turbuhaler® (formoterol).
66. Charakterystyka produktu leczniczego Oxodil PPH® (formoterol).
67. Charakterystyka produktu leczniczego Pulveril® (salmeterol).

*Analiza problemu decyzyjnego dla leku Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

68. Charakterystyka produktu leczniczego Serevent® (salmeterol).
69. Charakterystyka produktu leczniczego Serevent Dysk® (salmeterol).
70. Charakterystyka produktu leczniczego Onbrez Breezhaler® (indakaterol).
71. Charakterystyka produktu leczniczego Symbicort Turbuhaler® (formoterol/budezonid).
72. Charakterystyka produktu leczniczego Salmex® (salmeterol/flutikazon).
73. Charakterystyka produktu leczniczego Seretide® (salmeterol/flutikazon).
74. Charakterystyka produktu leczniczego Seretide Dysk® (salmeterol/flutikazon).
75. Charakterystyka produktu leczniczego Fostex® (formoterol/beklometazon).
76. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do października 2015 r. <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6810.html> (stan na: luty 2016 r.).

## 10. SPIS TABEL

Tabela 1. Czynniki ryzyka wystąpienia POChP [5], [7] .....	8
Tabela 2. Zmodyfikowana skala nasilenia duszności mMRC (ang. <i>British Medical Research Council</i> ) [5], [7], [8].....	10
Tabela 3. Test oceny POChP CAT [7] .....	11
Tabela 4. Podział zaostrzeń POChP [7] .....	12
Tabela 5. Ocena ryzyka zaostrzeń [8] .....	12
Tabela 6. Stopnie obturacji [7] .....	13
Tabela 7. Klasyfikacja zaawansowania POChP, uwzględniająca związek pomiędzy objawami i oceną spirometryczną a ryzykiem zaostrzeń (według GOLD 2015) .....	13
Tabela 8. Przegląd wskaźników rozpowszechnienia POChP w polskiej populacji .....	15
Tabela 9. Przegląd wskaźników rozpowszechnienia poszczególnych kategorii zaawansowania POChP .....	16
Tabela 10. Leki stosowane w początkowej terapii stabilnej POChP według zaleceń PTChP z 2014 roku* [7] .....	20
Tabela 11. Szczegółowe zalecenia PTChP z 2014 roku dotyczące farmakoterapii w POChP, w zależności od zaawansowania choroby [7] .....	20
Tabela 12. Przegląd interwencji zalecanych do stosowania w leczeniu POChP na podstawie zidentyfikowanych wytycznych zagranicznych praktyki klinicznej – leczenie farmakologiczne .....	21
Tabela 13. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® [4] .....	26
Tabela 14. Omówienie zidentyfikowanej rekomendacji finansowej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® stosowanego w POChP (zakres czasowy wyszukiwania: do dn. 15.02.2016 r.) .....	31
Tabela 15. Zestawienie zidentyfikowanych decyzji refundacyjnych dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (zakres czasowy wyszukiwania: do dnia 15.02.2016 r.) .....	32
Tabela 16. Zestawienie rekomendowanych metod terapii stosowanych POChP .....	35
Tabela 17. Zestawienie informacji o lekach zarejestrowanych i refundowanych w Polsce .....	39
Tabela 18. Zestawienie informacji w zakresie technologii stosowanych w polskiej praktyce klinicznej w leczeniu POChP (na podstawie opinii ekspertów klinicznych [54], [55], [56], [57], [58]).....	40
Tabela 19. Zestawienie informacji w zakresie najtańszych substancji stosowanych w polskiej praktyce klinicznej w leczeniu POChP (na podstawie opinii ekspertów klinicznych [54], [55], [56], [57], [58]) .....	41
Tabela 20. Zestawienie informacji w zakresie najskuteczniejszych metod stosowanych w leczeniu POChP (na podstawie opinii ekspertów klinicznych [54], [55], [56], [57], [58]).....	42
Tabela 21. Zestawienie danych w zakresie wyboru komparatora dla tiotropium/olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji .....	45
Tabela 22. Wybrane komparatory z uzasadnieniem .....	47
Tabela 23. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Spiriva® Respimat® [45].....	50
Tabela 24. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Spiriva® [47] .....	53
Tabela 25. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Zafiron® [46].....	55
Tabela 26. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Pulmoterol® [48] .....	57
Tabela 27. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Onbrez® Breezhaler® [49].....	58
Tabela 28. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Asaris® [50] .....	61
Tabela 29. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Ultibro® Breezhaler® [51] .....	63
Tabela 30. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Anoro® [52] .....	65
Tabela 31. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S) .....	70

*Analiza problemu decyzyjnego dla leku Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*

<b>Tabela 32. Lista organizacji, których strony internetowe przeszukiwano w celu identyfikacji wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu POChP (stan wyszukiwania do dn. 16.11.2015 r.).....</b>	<b>73</b>
<b>Tabela 33. Lista organizacji, których strony internetowe przeszukiwano w celu identyfikacji rekomendacji refundacyjnych (stan wyszukiwania do dn. 15.02.2016 r.) .....</b>	<b>74</b>
<b>Tabela 34. Lista organizacji, których strony internetowe przeszukiwano w celu identyfikacji decyzji refundacyjnych (stan wyszukiwania do dn. 15.02.2016 r.) .....</b>	<b>75</b>
<b>Tabela 35. Aktualny stan finansowania produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce w leczeniu POChP [43]</b>	<b>76</b>