

*Uzupełnienie analityków Instytutu  
Arcana do raportu HTA dla  
preparatu Spiriva<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup>  
(tiotropium) zgodnie z uwagami  
AOTMiT*

**Instytut Arcana**

Ul. Płk. St. Dąbka 8

30-732 Kraków, Poland

Tel. +48 12 26 36 038



### Uwaga AOTMiT:

1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej (§ 2 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: Zgodnie z informacjami przedstawionymi w Analizie efektywności klinicznej strategia wyszukiwania zastosowana w przebiegu przeglądu systematycznego Wnioskodawcy była zaprojektowana w taki sposób, aby „umożliwić identyfikację (...) badań obserwacyjnych zawierających dodatkowe informacje z zakresu efektywności praktycznej oraz bezpieczeństwa w długim okresie czasu”. Wnioskodawca nie wskazał takich badań, natomiast w trakcie weryfikacji powyższego przeglądu analitycy Agencji zidentyfikowali badanie Abadoglu O, Berk S, „*Tiotropium may improve asthma symptoms and lung function in asthmatic patients with irreversible Airways obstruction: the real-life data*” ClinResp J 2014, opublikowane online 9 listopada 2014 r., czyli przed datą złożenia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu wnioskowanego leku. W związku z powyższym niespełniony jest również §4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia.

### INAR:

Należy podkreślić, iż odnalezione przez analityków AOTMiT badanie: *Abadoglu O, Berk S, Tiotropium may improve asthma symptoms and lung function in asthmatic patients with irreversible Airways obstruction: the real-life data ClinResp J 2014* [1] zostało opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego przez autorów AKL (przedział czasu objęty wyszukiwaniem: 30.09.2014 r. - 02.10.2014 r.).

Jednakże w związku z niespełnieniem minimalnych wymagań w zakresie §2 oraz §4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia autorzy AKL w załączniku I przedstawili dane dotyczące skuteczności praktycznej badania *Abadoglu 2014*. Badanie *Abadoglu 2014* stanowi jedyne badanie odnoszące się do skuteczności praktycznej ocenianej interwencji.

### Uwaga AOTMiT:

2. Analiza podstawowa analizy ekonomicznej nie zawiera wyszczególnienia wszystkich założeń na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§5. Ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: W przedłożonej analizie ekonomicznej wnioskodawcy przyjęto założenie, iż w przypadku terapii ciężkiego zaostrzenia astmy, spowodowanego zakażeniem bakteryjnym, chorym podawane są antybiotyki w postaci amoksycyliny. Powyższy wybór konkretnego antybiotyku nie został

jednakże w żaden sposób uzasadniony przez Wnioskodawcę. Ponadto należy zauważyć, iż żadne z odnalezionych wytycznych nie wskazują konkretnego rodzaju antybiotyku. Również w publikacji dr hab. n med. Doboszyńskiej Anny z 2001 r., na którą powołuje się Wnioskodawca, wymienia się amoksycylinę jako jeden z antybiotyków, którego nie zaleca się stosować w leczeniu zaostrzeń astmy.

### **INAR:**

Wyboru konkretnego antybiotyku dokonano w oparciu o wiarygodną i aktualną analizę ekonomiczną *Willson 2014*. Należy przy tym zaznaczyć, iż uwzględnienie leczenia z udziałem amoksycyliny we wspomnianym opracowaniu (*Willson 2014*) podyktowane było wynikami badania ankietowego przeprowadzonego wśród 15 ekspertów medycznych, a zatem jest zgodne z praktyką kliniczną dotyczącą postępowania u chorych na astmę ciężką.

Z uwagi na relatywnie niewielki koszt antybiotykoterapii w porównaniu z pozostałymi kosztami uwzględnionymi w analizie ekonomicznej, wybór innego antybiotyku nie wpłynąłby na wnioski płynące z analizy.

Ponadto w publikacji *Doboszyńska 2001* nie odnaleziono przytoczonego przez analityka AOTMiT zdania świadczącego o tym, że amoksycyliną jest jednym z antybiotyków, którego „nie zaleca się stosować w leczeniu zaostrzeń astmy”. Znalaziono natomiast zdania: „Z powodu wytwarzania b-laktamaz przez większość bakterii (*M. catarrhalis*, *H. influenzae*) i utrzymywania się tendencji do namnażania się szczepów je wytwarzających, znaczenie antybiotyków tradycyjnie stosowanych w zakażeniach dróg oddechowych, znacznie zmalało. Nie należy obecnie stosować w tych przypadkach penicylin, ampicyliny, amoksycyliny, cefalosporyn I generacji.” Zacytowany fragment odwołuje się do konkretnych, wskazanych w tekście bakterii, a nie do wszystkich bakterii wywołujących zakażenia.

### **Uwaga AOTMiT:**

3. W analizie wrażliwości analizy ekonomicznej nie określono zakresu zmienności wszystkich wartości wykorzystanych do oszacowań wyników analizy (§ 5. Ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia), w szczególności nie określono zakresu zmienności dla parametru *compliance*, przyjmując jego wartość na poziomie 100%. Wyjaśnienie: Wydaje się, że w rzeczywistości, niekontrolowanym przez protokół badania, środowisku uzyskanie *compliance* na poziomie 100% jest niemożliwe. W związku z czym zasadne jest sprawdzenie w analizie wrażliwości wpływu zmiany tego parametru na wyniki przedłożonej analizy ekonomicznej. Ponadto należy zauważyć, iż w prognozie wielkości dostaw wnioskowanego produktu leczniczego wnioskodawcy,

wykorzystanej w oszacowaniu wyników Analizy wpływu na budżet (AWB), przyjęto *compliance* na poziomie 35-36% (kalkulator AWB, arkusz „prognozy sprzedaży”).

### **INAR:**

W badaniach klinicznych włączonych do Analizy efektywności klinicznej odsetek pacjentów niestosujących się do dyscypliny terapeutycznej był znikomy. Należy przy tym zauważyć, iż brak jest dostępnych danych dotyczących przestrzegania zaleceń dawkowania tiotropium u pacjentów z astmą. Zastosowanie jednakowej wartości parametru *compliance* dla tiotropium jak i SOC nie powinno wpłynąć na wnioski płynące z analizy.

Ponadto z powodu braku danych na temat wpływu przestrzegania zaleceń na efekty zdrowotne, przyjęcie w analizie współczynnika *compliance* na poziomie 100% stanowi podejście konserwatywne (nie zaniżające kosztów leku), gdyż zmiana powyższego parametru w odniesieniu do produktu leczniczego Spiriva® Respimat® będzie skutkować spadkiem współczynnika ICUR w stosunku do wyników analizy podstawowej.

Wartość [REDACTED] przedstawiona w kalkulatorze Analizy wpływu na budżet (arkusz „prognozy sprzedaży”) została zastosowana jedynie do celów prognozy wielkości dostaw wnioskowanego produktu leczniczego [REDACTED] i nie stanowi ona współczynnika *compliance* w rozumieniu analizy wpływu na budżet. Kalkulacje wykonane w ramach analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet są spójne i wykonane zostały przy założeniu *compliance* na poziomie 100%.

### **Uwaga AOTMiT:**

4. Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: Populacja ta została określona na podstawie prognozy wielkości dostaw Wnioskodawcy, którą przedstawiono jedynie w arkuszu kalkulacyjnym AWB (arkusz „prognozy sprzedaży”) bez podania opisu jej założeń czy źródeł większości z przyjętych odsetków, co uniemożliwia jej weryfikację. W związku z powyższym niespełniony jest również § 6. Ust. 1 pkt 8 Rozporządzenia. Ponadto wątpliwości budzi poziom *compliance*, przyjęty w powyższej prognozie na podstawie badania Breekveldt-Postma NS. *Enhanced persistence with tiotropium compared with other respiratory drugs in COPD*. *Respiratory Medicine* (2007) 101, 1398–

I405, które to zostało przeprowadzone w populacji chorych na POChP, a więc populacji niezgodnej z wnioskowaną. Dodatkowo niezrozumiała jest również rozbieżność w liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku (ok. 74 tys. pacjentów) a populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej (1,5-8,6 tys. pacjentów).

### **INAR:**

W analizie wpływu na budżet oszacowania dotyczące liczebności, o których mowa w § 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia przedstawiono w rozdziale 4.3.1.

Liczebność populacji docelowej (populacji dorosłych pacjentów z astmą, którzy są obecnie leczeni wziewnymi kortykosteroidami w skojarzeniu z długo działającymi  $\beta_2$ -agonistami i u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń choroby w ostatnim roku), czyli ok. 74 tys. pacjentów oszacowano na podstawie dostępnych danych epidemiologicznych. W związku z niepewnością jaką cechuje się takie oszacowanie, w analizie scenariuszy skrajnych, przyjmując alternatywne założenie odnośnie zastosowanego w kalkulacjach odsetka chorych z ciężką astmą rozważono wartość 28 tys. pacjentów.

Oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją dokonano na podstawie prognozy wielkości dostaw produktu leczniczego Spiriva® Respimat®.

### **Uwaga AOTMiT:**

5. W AWB nie przedstawiono dowodów wystarczających by uznać, że przyjęty w analizie horyzont czasowy spełnia definicję horyzontu czasowego właściwego dla analizy wpływu na budżet zawartą w § 2 ust. 4 Rozporządzenia, tym samym nie spełniony został § 6. ust. 2 Rozporządzenia. Wyjaśnienie: Zgodnie z przyjętą w Rozporządzeniu definicją, horyzont czasowy powinien obejmować przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku. Biorąc pod uwagę oszacowana liczebność prognozowanej populacji pacjentów, którzy zastosują wnioskowaną technologię (1 472, 5 210 i 8 638 pacjentów w kolejnych latach refundacji), liczebność populacji docelowej (74 tys.) oraz brak konkurencji dla wnioskowanego leku, nie ma przesłanek by uznać, że w ciągu podanego okresu czasu nastąpi ustalenie równowagi na rynku.

### **INAR:**

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie muszą spełniać analizy HTA oszacowania powinny być dokonywane „w horyzoncie właściwym dla analizy wpływu na budżet”, czyli w perspektywie



czasowej obejmującej przewidywany przedział czasowy wystarczający do ustalenia równowagi na rynku i nie krótszy niż 2 lata. Wytyczne AOTM wskazują na „kilka lat następujących po wprowadzeniu nowej technologii” („zazwyczaj stosowany jest przedział czasowy wystarczający do ustalenia równowagi na rynku lub obejmujący co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych”).

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono dla trzyletniego horyzontu czasowego. Z uwagi na brak jakichkolwiek danych świadczących o czasie wystarczającym do ustalenia równowagi na rynku oraz możliwości wprowadzenia potencjalnej konkurencji dla wnioskowanego leku modelowanie dla dłuższego horyzontu cechowałoby się dużą niepewnością wyników.

Zatem horyzont czasowy przyjęto zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych oraz Wytycznymi AOTM.

### Uwaga AOTMiT:

6. Analiza racjonalizacyjna nie zawiera przedstawienia rozwiązań, o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. C tiret czwarte ustawy wraz z oszacowaniami dowodzącymi zasadności tych rozwiązań, zestawienia tabelarycznego wartości ani wyszczególnienia wszystkich założeń (§ 7 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). W szczególności rozwiązania przedstawione przez Wnioskodawcę są niezgodne z w/w zapisami ustawy o refundacji, nie dotyczą bowiem rozwiązań odnoszących się do refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z AWB.

### INAR:

Zgodnie z zapisem ustawowym (art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte) analiza racjonalizacyjna „...*powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet.*”.

Przywołany artykuł wyraźnie wskazuje, że w analizie racjonalizacyjnej należy przedstawić rozwiązania [dotyczące refundacji produktów leczniczych], których objęcie refundacją doprowadzi do uwolnienia środków publicznych i nie wynika z niego, że jedynym słusznym rozwiązaniem doprowadzającym do oszczędności jest „*objęcie refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego czy wyrobów medycznych*”. Wynika z tego, że

ustawa odnosi w tym przepisie określenie „obejmowanie refundacją” do rozwiązań przedstawianych w analizie racjonalizacyjnej, a nie do leków, środków [...].

Całkowicie nieuzasadnione z jakichkolwiek względów celowościowych bądź innych wydaje się interpretowanie zawężająco wyrażenie „objęcie refundacją rozwiązań” jako wyłącznie dotyczącego formalnego procesu objęcia refundacją produktów leczniczych na podstawie art. 24 ust. 1 pkt 1 ustawy refundacyjnej. W sensie pozytywnym wynika z tego, że zakres znaczeniowy tego wyrażenia obejmuje również rozwiązania prowadzące do zwiększenia ilościowo refundacji produktów o określonych cechach (w tym przypadku tańszych od limitu).

Proponowane rozwiązanie w pełni odpowiada na potrzebę, dla której koncepcja analizy racjonalizacyjnej została wprowadzona do legislacji, czyli wykazanie, w jaki sposób uwolnić środki w refundacji w wysokości co najmniej równej konsekwencjom finansowym refundacji wnioskowanego produktu.

W analizie racjonalizacyjnej dla leku Spiriva Respimat® przedstawiono rozwiązanie polegające na upowszechnieniu wśród pacjentów informacji o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu oraz korzyściach wynikających ze stosowania produktów tańszych niż limit. Efekty jego wdrożenia przedstawione zostały na przykładzie grupy limitowej (nr 77.0) uzyskując oszczędności kilkukrotnie wyższe niż szacowany wzrost kosztów refundacji przedstawiony w analizie wpływu na budżet dla przedmiotowego produktu. Przedłożona analiza racjonalizacyjna przedstawia zatem rozwiązania dotyczące refundacji leków, których objęcie refundacją [tych rozwiązań, a nie nowych leków] spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet produktu Spiriva Respimat® i w związku z czym jest zatem w pełni zgodna z przywołanymi zapisami ustawy o refundacji.

#### **Uwaga AOTMiT:**

7. Analiza wpływu na budżet zawiera prognozę wielkości dostaw produktu leczniczego Wnioskodawcy, dla której nie wskazano źródeł informacji w niej zawartych, w związku z czym niespełniony jest również 8. pkt 2 Rozporządzenia. Ponadto w wersji papierowej AWB podano, iż szczegóły powyższej prognozy omówiono w *rozdziale 0*, którego nie zamieszczono w w/w analizie. Przedstawienie w analizach danych niepublikowanych w sytuacji nieprzekazania wykorzystanych źródeł do Agencji skutkować będzie brakiem możliwości sprawdzenia wiarygodności w/w danych.

**INAR:**

Wykorzystana prognoza [REDACTED]

[REDACTED] Informację o źródle danych przedstawiono w analizie wpływu na budżet w rozdziale 4.4.2. W wersji papierowej najprawdopodobniej pojawił się błąd odwołania do rozdziału 4.4.2 w postaci odsyłacza do rozdziału 0. W załączniku do niniejszego pisma (*BIA\_Spiriva\_Respimat\_Astma.pdf*) zamieszczono dokument z prawidłowym odwołaniem.

**Uwaga AOTMiT:**

Ponadto zidentyfikowano rozbieżność pomiędzy danymi przedstawionymi w tabeli 21 AWB (str. 33) a analogicznymi danymi znajdującymi się w dokumencie elektronicznym, wykonanym w programie MS Excel (arkusz „sc. nowy”). Dodatkowo w Analizie efektywności klinicznej stwierdzono również nieprawidłowo obliczone wartości OR, przedstawione w tabeli 32 (str. 80), dla m.in. spadku PEF, zapalenia nosogardła, alergicznego nieżytu nosa, czy bezsenności.

**INAR:**

Zidentyfikowane rozbieżności pomiędzy danymi przedstawionymi w tabeli 21 AWB a analogicznymi danymi znajdującymi się w dokumencie elektronicznym wynikają z nieprawidłowego skopiowania wartości pomiędzy tabelami (przesunięcie o jeden wiersz w dokumencie tekstowym). Stanowi to wyłącznie błąd edytorski i nie wpływa na wyniki analizy. W załączniku do niniejszego pisma (*BIA\_Spiriva\_Respimat\_Astma.pdf*) zamieszczono dokument z prawidłowo przeniesionymi wartościami z arkusza kalkulacyjnego.

Ze względu na komentarz analityków AOTMiT dotyczący nieprawidłowości w obliczeniach wartości parametru OR dla następujących punktów oceny bezpieczeństwa: spadek PEF, zapalenia nosogardła, alergiczny nieżyt nosa oraz bezsenność, autorzy AKL dla ww. punktów przeprowadzili ponowne obliczenia statystyczne. Szczegółowe wyniki zawarto w poniższej tabeli.



Tabela 1.

Obliczone parametry OR i NNT w ciągu 48 tyg. leczenia dla następujących punktów: spadek PEF, zapalenie nosogardzieli, alergiczny nieżyt nosa, bezsenność (PrimoTina1, PrimoTina 2)

Zdarzenia niepożądane	PrimoTina 1 (IIA)		PrimoTina 2 (IIA)		OR (95% CI), p	Wyniki testów heterogeniczność	NNT (95% CI)
	TIO 5µg + SOC* [N=237]	PL + SOC* [N=222]	TIO 5µg + SOC* [N=219]	PL + SOC* [N=234]			
<b>Spadek PEF, n (%)</b>	49 (20,7)	58 (26,1)	44 (20,1)	64 (27,4)	0,70 (0,52; 0,96) P = 0,0295	Cochran Q = 0,1 (df = 1) P = 0,7543	16 (9; 112)
<b>Zapalenie nosogardzieli, n (%)</b>	19 (8,0)	20 (9,0)	32 (14,6)	36 (15,4)	0,92 (0,61; 1,38) P = 0,7547	Cochran Q = 0,02 (df = 1) P = 0,8753	-
<b>Alergiczny nieżyt nosa, n (%)</b>	3 (1,3)	2 (0,9)	10 (4,6)	1 (0,4)	4,44 (1,27; 15,51) P = 0,0202	Cochran Q = 2,33 (df = 1) P = 0,1271	48 (17; 53)
<b>Bezsenność, n (%)</b>	0 (0)	1 (0,5)	2 (0,9)	9 (3,8)	0,24 (0,06; 0,97) P = 0,0605	Cochran Q = 0,03 (df = 1) P = 0,8688	67 (21; 59)

## Załącznik I.

**Tabela 2.**  
**Badanie Abadoglu 2014**

Metodyka badania	Interwencja	Okres obserwacji	Populacja
<b>Abadoglu 2014</b>			
<p>Badanie retrospektywne prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>real-life</i>). Retrospektywna analiza rekordów medycznych pochodzących od 633 pacjentów z astmą (podtyp IV A), którzy w latach 2003-2011 zostali przyjęci do Kliniki Chorób Immunologicznych oraz Alergicznych w Turcji. W badaniu uwzględniono dane pochodzące od 64 pacjentów z ciężką astmą.</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> w publikacji podano informację o braku finansowania badania przez firmy farmaceutyczne w Turcji.</p>	Tiotropium <sup>^</sup>	<p><u>Średni czas trwania leczenia przy zastosowaniu TIO jako terapii dodanej (add-on) wynosił 8,3 miesiące (0,5 zakres: 3,0-12,0 msc.).</u></p>	<p>Populację włączoną do badania stanowili pacjenci w wieku <math>\geq 18</math> r.ż., z ciężką astmą, niewłaściwie kontrolowaną przy stosowaniu dotychczasowego leczenia (<i>standard combination therapy</i>).</p> <p>N=64 pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>kobiety, n (%): 52 (81,3%);</li> <li>wiek [lata], średnia (SE): 47,0 (1,2);</li> <li>czas trwania astmy [lata], średnia (SE): 13,1 (1,4);</li> <li>czas od zdiagnozowania [lata], średnia (SE): 7,2 (1,0);</li> <li>wiek, w którym wystąpiły pierwsze objawy astmy [lata], średnia (SD): 33,9 (1,6);</li> <li>pacjenci z atopią*, n (%): 24 (37,5);</li> <li>Historia palenia [paczko-lata], średnia (SE): 15,5 (3,6);</li> <li>BMI (kg/m<sup>2</sup>), średnia (SE): 31,9 (0,8);</li> <li>Choroby współistniejące: zgłaszane przez pacjentów zapalenie zatok (54,7%), zgłaszane przez pacjentów polipy nosa (17,2%), refluks żołądkowo-przetykowy (50,0%), inne choroby współistniejące: m.in. nadciśnienie, depresja/lęk, wole, choroba wieńcowa, cukrzyca (89,1%).</li> </ul>

\*Uczulenie na co najmniej jeden alergen wziewny przy wykonywaniu testów skórnych, <sup>^</sup>Autorzy badania Abadoglu 2014 nie przedstawili dokładnych informacji dotyczących ocenianej interwencji

Celem próby klinicznej *Abadoglu 2014* była ocena skuteczności tiotropium przez okres 12 miesięcy jako terapii dodanej (*add-on*) do dotychczas stosowanego leczenia (wysokie dawki GKS, LABA oraz leki antyleukotrienowe) w populacji pacjentów z ciężką astmą, niewłaściwie kontrolowaną. Wyniki uzyskane przez okres leczenia TIO zestawiano z 12 miesięcznym okresem przed rozpoczęciem terapii z zastosowaniem TIO.

Szczegółowe zestawienie danych dotyczących skuteczności praktycznej leczenia tiotropium zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 3**  
**Wyniki oceny skuteczności leczenia tiotropium (Abadoglu 2014)**

Badanie	Wyniki (skuteczność oraz bezpieczeństwo)	
Abadoglu 2014 [1]	<b>Skuteczność:</b>	
	Punkt końcowy: Średnia liczba wizyt na oddziale ratunkowym (/lata $\pm$ SE)	Wartość p

Badanie	Wyniki (skuteczność oraz bezpieczeństwo)		
	12 miesięcy przed rozpoczęciem terapii dodanej (add-on) z TIO	3,8 (0,8)	0,002
	Podczas 12 miesięcy stosowania terapii dodanej (add-on) z TIO	1,3 (0,3)	
	<b>Punkt końcowy: Średnia liczba hospitalizacji (/lata±SE)</b>		<b>Wartość p</b>
	12 miesięcy przed rozpoczęciem terapii dodanej (add-on) z TIO	1,5 (0,3)	0,002
	Podczas 12 miesięcy stosowania terapii dodanej (add-on) z TIO	0,4 (0,1)	
	<b>Punkt końcowy: Średnia liczba ostrych ataków astmy (/lata±SE)</b>		<b>Wartość p</b>
	12 miesięcy przed rozpoczęciem terapii dodanej (add-on) z TIO	3,1 (0,5)	0,000
	Podczas 12 miesięcy stosowania terapii dodanej (add-on) z TIO	1,2 (0,2)	
	<b>Punkt końcowy: FEV<sub>1</sub> (%)</b>		<b>Wartość p</b>
	12 miesięcy przed rozpoczęciem terapii dodanej (add-on) z TIO	57,5 (1,9)	0,000
	Podczas 12 miesięcy stosowania terapii dodanej (add-on) z TIO	65,5 (1,9)	
	<b>Punkt końcowy: FVC (%)</b>		<b>Wartość p</b>
	12 miesięcy przed rozpoczęciem terapii dodanej (add-on) z TIO	74,3 (15,6)	0,001
	Podczas 12 miesięcy stosowania terapii dodanej (add-on) z TIO	82,5 (15,1)	
	<b>Punkt końcowy: Pacjenci z astmą dobrze kontrolowaną (%)</b>		<b>Wartość p</b>
	12 miesięcy przed rozpoczęciem terapii dodanej (add-on) z TIO	3,1	0,003
	Podczas 12 miesięcy stosowania terapii dodanej (add-on) z TIO	10,9	
	<b>Punkt końcowy: Pacjenci z astmą częściowo kontrolowaną (%)</b>		<b>Wartość p</b>
	12 miesięcy przed rozpoczęciem terapii dodanej (add-on) z TIO	35,9	0,003
	Podczas 12 miesięcy stosowania terapii dodanej (add-on) z TIO	51,6	
	<b>Punkt końcowy: Pacjenci z astmą niekontrolowaną (%)</b>		<b>Wartość p</b>
	12 miesięcy przed rozpoczęciem terapii dodanej (add-on) z TIO	60,9	0,003
	Podczas 12 miesięcy stosowania terapii dodanej (add-on) z TIO	37,5	
	<b>Punkt końcowy: Pacjenci stosujący ≥ 1 kurs doustnych glikokortykosteroidów, n (%)</b>		<b>Wartość p</b>
	12 miesięcy przed rozpoczęciem terapii dodanej (add-on) z TIO	49 (76,6)	0,00
	Podczas 12 miesięcy stosowania terapii dodanej (add-on) z TIO	27 (42,2)	
	<b>Punkt końcowy: Pacjenci stosujący ≥ antybiotyk do leczenia infekcji górnych dróg oddechowych</b>		<b>Wartość p</b>
	12 miesięcy przed rozpoczęciem terapii dodanej (add-on) z TIO	48 (75,0)	0,00
	Podczas 12 miesięcy stosowania terapii dodanej (add-on) z TIO	24 (37,5)	
	<b>Punkt końcowy: Pacjenci, u których nastąpiło zmniejszenie dawki GKS</b>		<b>Wartość p</b>
12 miesięcy przed rozpoczęciem terapii dodanej (add-on) z TIO	14 (21,9)	0,001	
Podczas 12 miesięcy stosowania terapii dodanej (add-on) z TIO	30 (46,9)		
<b>Punkt końcowy: Pacjenci stosujący dodatkowo leki antyleukotrienowe</b>		<b>Wartość p</b>	
12 miesięcy przed rozpoczęciem terapii dodanej (add-on) z TIO	39 (60,9)	0,683	
Podczas 12 miesięcy stosowania	37 (57,8)		

Badanie	Wyniki (skuteczność oraz bezpieczeństwo)		
	terapii dodanej ( <i>add-on</i> ) z TIO		

**Wnioski:** Uzyskane w badaniu *Abadoglu 2014* wyniki wskazują na skuteczność stosowania tiotropium jako terapii dodanej (*add-on*) do dotychczasowego leczenia (*standard combination therapy*: wGKS, LABA, leki antyleukotrienowe) u pacjentów z ciężką astmą, niewłaściwie kontrolowaną.

W populacji pacjentów z ciężką astmą niewłaściwie kontrolowaną, stosowanie TIO jako terapii dodanej (*add-on*) do dotychczasowego leczenia (*standard combination therapy*) przyczyniło się do istotnego zmniejszenia liczby wizyt na oddziale ratunkowym ( $p=0,002$ ), zmniejszenia liczby hospitalizacji ( $p=0,002$ ) oraz zmniejszenia liczby ostrych ataków astmy ( $p=0,000$ ). Ponadto terapia dodana (*add-on*) z zastosowaniem TIO prowadzi do znaczącej poprawy wartości parametrów FEV<sub>1</sub> oraz FEV. Znamienne statystycznie wyniki zarejestrowano również dla obniżenia dawki glikokortykosteroidów, liczby stosowanych kursów doustnych glikokortykosteroidów oraz antybiotyków przyjmowanych z powodu infekcji górnych dróg oddechowych.

Autorzy badania *Abadoglu 2014* podkreślają, iż u pacjentów z niewłaściwie kontrolowaną astmą pomimo przyjmowania wysokich dawek GKS oraz LABA, dodanie tiotropium do dotychczasowego leczenia może przynosić korzyści.

## Referencje wykorzystane w niniejszym opracowaniu

1. Abadoglu O, Berk S, *Tiotropium may improve asthma symptoms and lung function in asthmatic patients with irreversible airway obstruction: the real-life data*, Clin Respir J. 2014 Oct 22. doi: 10.1111/crj.12230. [Epub ahead of print].
2. Willson J, Bateman ED, Pavord I, Lloyd A, Krivasi T, Esser D. Cost effectiveness of tiotropium in patients with asthma poorly controlled on inhaled glucocorticosteroids and long-acting  $\beta$ -agonists. Appl Health Econ Health Policy. 2014 Aug;12(4):447-59.