

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza problemu decyzyjnego dla leku  
Seebri Breezhaler<sup>®</sup> w podtrzymującym  
leczeniu rozszerzającym oskrzela,  
stosowanym w celu złagodzenia objawów  
choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą  
obturacyjną chorobą płuc (POChP)



Kraków 2013



## **SPIS TREŚCI**

<b>1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO</b> .....	<b>5</b>
<b>2. INDEKS SKRÓTÓW</b> .....	<b>6</b>
<b>3. PROBLEM DECYZYJNY</b> .....	<b>7</b>
<b>3.1. Definiowanie problemu decyzyjnego</b> .....	<b>7</b>
<b>3.1.1. Populacja</b> .....	<b>7</b>
<b>3.1.1.1. Problem zdrowotny</b> .....	<b>7</b>
<b>3.1.1.2. Istniejąca praktyka (leczenie)</b> .....	<b>10</b>
<b>3.1.1.3. Wytyczne postępowania klinicznego</b> .....	<b>13</b>
<b>3.1.2. Interwencja oceniana</b> .....	<b>14</b>
<b>3.1.2.1. Mechanizm działania leku</b> .....	<b>15</b>
<b>3.1.2.2. Skład ilościowy i jakościowy</b> .....	<b>15</b>
<b>3.1.2.3. Dawkowanie i sposób podania leku</b> .....	<b>15</b>
<b>3.1.2.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b> .....	<b>16</b>
<b>3.1.2.5. Przeciwwskazanie do stosowania leku</b> .....	<b>17</b>
<b>3.1.2.6. Informacje dotyczące rejestracji leku Seebri Breezhaler®</b> .....	<b>17</b>
<b>3.1.2.7. Przegląd europejskich i światowych rekomendacji</b> .....	<b>17</b>
<b>3.1.3. Interwencja alternatywna</b> .....	<b>19</b>
<b>3.1.3.1. Tiotropium [16]</b> .....	<b>20</b>
<b>3.1.3.2. Salmeterol [16]</b> .....	<b>21</b>
<b>3.1.3.3. Formoterol [16]</b> .....	<b>22</b>
<b>3.1.3.4. Indakaterol [16]</b> .....	<b>23</b>
<b>3.1.3.5. Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce</b> .....	<b>24</b>
<b>3.1.4. Efekty zdrowotne</b> .....	<b>29</b>
<b>3.1.5. Typ badania</b> .....	<b>30</b>
<b>4. ZAŁĄCZNIKI</b> .....	<b>31</b>
<b>4.1. Podsumowanie</b> .....	<b>31</b>
<b>5. PIŚMIENNICTWO</b> .....	<b>32</b>
<b>6. SPIS TABEL</b> .....	<b>34</b>
<b>7. SPIS WYKRESÓW</b> .....	<b>35</b>

## 1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 2. INDEKS SKRÓTÓW

<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>ChPL</b>	charakterystyka produktu leczniczego
<b>COPD</b>	<i>chronic obstructive pulmonary disease</i>
<b>DLCO</b>	zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla
<b>DPI</b>	inhalator proszkowy
<b>EMA</b>	<i>European Medicines Agency</i>
<b>FEV</b>	wymuszony przepływ wydechowy (ang. <i>forced expiratory flow</i> )
<b>FEV<sub>1</sub></b>	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i> )
<b>FRC</b>	czynnościowa pojemność zalegająca
<b>FVC</b>	natężona pojemność życiowa
<b>GOLD</b>	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
<b>IC</b>	pojemność wydechowa
<b>MDI</b>	inhalator ciśnieniowy
<b>mg</b>	miligram
<b>POChP</b>	przewlekła obturacyjna choroba płuc
<b>RV</b>	objętość zalegająca
<b>TLC</b>	całkowita pojemność płuc
<b>w/w</b>	wyżej wymienione
<b>µg</b>	mikrogram
<b>6-MWD</b>	test 6-minutowego chodu (ang. <i>6-min walk distance</i> )

### **3. PROBLEM DECYZYJNY**

#### **3.1. Definiowanie problemu decyzyjnego**

Celem analizy problemu decyzyjnego (APD) dla preparatu Seebri Breezhaler® (glikopironiowy bromek) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, stosowanym w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) jest wskazanie kierunku i zakresu analizy efektywności klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika przez sprecyzowanie pytania badawczego, wybór komparatorów oraz analizę aktualnego stanu finansowania.

Dodatkowo, przedmiotem niniejszego opracowania jest analiza wytycznych postępowania klinicznego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, a także przegląd krajowych i zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii (produkt leczniczy Seebri Breezhaler®).

Problem decyzyjny sformułowano zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, oceniane wyniki, rodzaj badania).

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Novartis Poland Sp. z o.o.*

##### **3.1.1. Populacja**

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, preparat Seebri Breezhaler® [1] stosowany jest w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

##### **3.1.1.1. Problem zdrowotny**

###### ***Definicja***

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest chorobą, której można zapobiec i którą można leczyć. Cechuje się niecałkowicie odwracalnym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, które zazwyczaj postępuje i jest związane z nieprawidłową reakcją zapalną płuc na szkodliwe gazy i pyły, najczęściej na dym tytoniowy. Chociaż POChP toczy się głównie w płucach, to powoduje również istotne następstwa systemowe [2].

###### ***Epidemiologia***

W Polsce żyje w przybliżeniu 2 miliony osób chorujących na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, co stanowi ok. 10% populacji po 40 roku życia (częściej u mężczyzn niż u kobiet) [3, 6].

W oparciu o informacje zawarte w publikacji *Jahnz-Różyk 2009* zapadalność na POChP w Polsce wynosi 15,9/100 000 osób [27].

W innych krajach chorobowość jest różna i zależy głównie od rozpowszechnienia nałogu palenia tytoniu w przeszłości. Według szacunków WHO POChP zajmuje 5. pozycję wśród najczęstszych przyczyn zgonów na świecie. W Polsce umieralność z powodu POChP szacuje się na ~17 000 zgonów rocznie. W najbliższych latach można się spodziewać zwiększenia chorobowości i umieralności spowodowanej POChP [3].

Jednak nie wszyscy chorzy zdają sobie sprawę z istnienia choroby, gdyż początkowe objawy POChP często są przez nich bagatelizowane i uznawane jako związane z naturalnym procesem starzenia się organizmu [6, 7].

Według szacunków WHO w 2004 roku POChP stwierdzono u 64 milionów ludzi na całym świecie, z czego ponad 3 miliony osób zmarło z powodu niniejszej choroby, co stanowiło ok. 5% ogólnej liczby zgonów. W 2002 roku POChP stanowiło 5 przyczynę zgonów, szacuje się, iż w ciągu kolejnych 10 lat śmiertelność z powodu POChP wzrośnie o 30%. Oszacowania WHO wskazują, iż śmiertelność z powodu POChP w 2030 roku będzie trzecią przyczyną zgonów [8].

### **Patogeneza [3]**

Do czynników ryzyka wystąpienia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc należą:

- Palenie tytoniu

POChP rozwija się w wyniku interakcji czynników środowiskowych i osobniczych. Najważniejszym czynnikiem ryzyka zachorowania na POChP jest palenie tytoniu, odpowiedzialne za ~ 90% przypadków. Zachorowalność i umieralność związana z POChP wśród palaczy fajki i cygar są mniejsze niż u palących papierosy, ale większe niż u osób niepalących. Bierne wdychanie dymu tytoniowego zwiększa ryzyko zachorowania. POChP rozwija się tylko u ~ 15% palaczy tytoniu, co świadczy o udziale czynników genetycznych.

- Zanieczyszczenie powietrza i narażenie zawodowe

Inne środowiskowe czynniki ryzyka, mające mniejsze znaczenie to intensywne narażenie zawodowe na pyły i substancje chemiczne (opary, substancje drażniące) oraz zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego i wewnątrz pomieszczeń.

- Czynniki genetyczne

Rzadkim czynnikiem ryzyka (<1% przypadków POChP) jest genetycznie uwarunkowany niedobór *a1*-antytrypsyny, naturalnego inhibitora enzymów proteolitycznych.

- Inne osobnicze czynniki

Do innych osobniczych czynników ryzyka rozwoju POChP należy nieswoista nadreaktywność oskrzeli, mała masa urodzeniowa oraz nawracające zakażenia układu oddechowego w dzieciństwie.

W POChP uszkodzenie płuc jest wynikiem:



- 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 zachowania równowagi między aktywnością proteinaz i antyproteinaz w mięszu płucnym (zwłaszcza w przypadku niedoboru  $\alpha$ 1-antytrypsyny, gdy przeważa rozkład przez elastazy włókien elastyny i innych składników macierzy międzykomórkowej);
- Stresu oksydacyjnego.

### **Objawy podmiotowe i przedmiotowe**

Wśród objawów charakterystycznych dla POChP można wymienić:

- Przewlekły, występujący codziennie lub okresowo kaszel, często przez cały dzień, rzadko wyłącznie w nocy;
- Przewlekłe odkrztuszanie plwociny, największe po przebudzeniu;
- Dusznosc, zwykle codzienna, z początku ujawniająca się podczas wysiłku i nasilająca się wraz z postępem choroby, wreszcie spoczynkowa [3].

Metodą oceny stopnia nasilenia duszności jest zmodyfikowana skala *Medical Research Council (MRC)*.

**Tabela 1**  
**Zmodyfikowana skala nasilenia duszności MRC (*Medical Research Council*) [2]**

Nasilenie duszności	Okoliczności występowania duszności
0	Duszność występuje jedynie podczas dużego wysiłku fizycznego
1	Duszność występująca podczas szybkiego marszu po terenie płaskim lub podczas marszu pod górę albo wchodzeniu na pierwsze piętro normalnym krokiem
2	Duszność przy dotrzymywaniu kroku w marszu po terenie płaskim osobie zdrowej w tym samym wieku
3	Duszność podczas marszu po terenie płaskim we własnym tempie
4	Duszność podczas niewielkich wysiłków, jak jedzenie, mycie i ubieranie się

Objawy przedmiotowe można zazwyczaj stwierdzić w bardziej zaawansowanych stadiach choroby i obejmują one:

- Rozedma – klatka piersiowa beczkowata, zmniejszona ruchomość oddechowa przepony, wypuk nadmiernie jawny, ściszony szmer pęcherzykowy, wydłużony czas wydechu (zwłaszcza nasilonego);
- Zmiany w oskrzelach – świsty i furczenia, zwykle w okresie, kiedy już występuje duszność;
- Inne, takie jak: używanie dodatkowych mięśni oddechowych, zaciąganie międzyżebry podczas wydechu, wydech przez „zasnurowane usta” oraz, w przypadku rozwiniętego serca płucnego, objawy przewlekłej niewydolności prawokomorowej [3].

## Rozpoznanie

Oprócz danych z wywiadu podstawowym badaniem w rozpoznawaniu i monitorowaniu POChP jest spirometria. Istotnym parametrem spirometrycznym jest  $FEV_1/FVC$  (stosunek natężonej objętości wydechowej pierwszo sekundowej przed i po podaniu leku rozszerzającego oskrzela), jego wartość  $< 0,7$  stanowi kryterium rozpoznania POChP [2, 4]. W poniższej tabeli przedstawiono klasyfikację stopnia zaawansowania POChP ze względu na wartości  $FEV_1$  (zgodnie z GOLD 2011) [4].

**Tabela 2**  
**Stopnie zaawansowania choroby [4]**

Stopień zaawansowania	Kryteria spirometryczne	Cechy kliniczne
<b>Stopień I – postać łagodna</b>	$FEV_1/FVC < 0,7$ $FEV_1 \geq 80\%$ wartości należnej	Obecne kaszel i odksztuśnianie płwociny lecz nie zawsze. W tym stopniu pacjent może nie zdawać sobie sprawy z choroby.
<b>Stopień II – postać umiarkowana</b>	$FEV_1/FVC < 0,7$ $80\% > FEV_1 \geq 50\%$ wartości należnej	Duszność wysiłkowa, kaszel i odksztuśnianie płwociny. Zwykle w tym stadium pacjent zaczyna poszukiwać pomocy lekarskiej
<b>Stopień III – postać ciężka</b>	$FEV_1/FVC < 0,7$ $50\% > FEV_1 \geq 30\%$ wartości należnej	Kaszel, odksztuśnianie płwociny, pogarszająca się duszność oraz częste zaostrzenia mające wpływ na jakość życia pacjenta
<b>Stopień IV – postać bardzo ciężka</b>	$FEV_1/FVC < 0,7$ $FEV_1 < 30\%$ wartości należnej	Duszność spoczynkowa, stany zaostrzenia zagrażające życiu

Często POChP mylone jest z astmą, jednakże na astmę wskazuje charakterystyczny wywiad chorobowy oraz odwracalność skurczu oskrzeli wykazana w testach czynnościowych płuc [5].

## Rokowanie

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  $Pa_{CO_2}$  oraz konieczność przyjmowania doustnych kortykosteroidów [5]. Zaostrzenia POChP zwiększają ryzyko zgonu. U chorych hospitalizowanych z powodu zaostrzenia POChP z hiperkapnią ryzyko zgonu w ciągu 2 lat wynosi  $\sim 50\%$  [3].

Ryzyko zgonu w POChP maleje u pacjentów, którzy rzucili palenie tytoniu. W schorzeniu tym zgony zazwyczaj spowodowane są przez ostrą niewydolność oddechową, zapalenie płuc, raka płuca lub zatorowość płucną [5].

### 3.1.1.2. Istniejąca praktyka (leczenie)

Leczenie POChP zależy przede wszystkim od ciężkości choroby i obejmuje:

1. Całkowite zaprzestanie palenia tytoniu;

2. Leczenie przewlekłe:
  - Leczenie farmakologiczne
  - Leczenie tlenem
3. Leczenie zaostrzeń;
4. Leczenie operacyjne;
5. Rehabilitację [3].

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 spowalnia się postęp choroby [13].

Nie ma leku, który hamowałby postępujące upośledzenie czynności płuc w POChP. Farmakoterapię stosuje się w celu zapobiegania objawom choroby i ich złagodzenia, zmniejszenia częstości i ciężkości zaostrzeń, zwiększenia tolerancji wysiłku oraz poprawy ogólnego stanu zdrowia [3]. Główną rolę w leczeniu objawowym POChP odgrywają leki rozszerzające oskrzela:

- leki przeciwcholinergiczne;
- β<sub>2</sub>-mimetyki;
- metyloksantyny.

Stosuje się je doraźnie lub regularnie. Na wybór leku ma wpływ m. in. indywidualna reakcja chorego, jak również bezpieczeństwo leczenia w przypadku współistnienia innych chorób, szczególnie układu krążenia. Terapia skojarzona lekami o różnych mechanizmach działania może spowodować większy efekt bronchodylatoryjny niż inne stosowane w monoterapii. Preferuje się leki wziewne. Przewlekłe stosowanie glikokortykosteroidów (GSK) wziewnych jest wskazane w celu zapobiegania zaostrzeniom POChP u chorych z objawami podmiotowymi, u których FEV<sub>1</sub> wynosi <50% wn. i w ciągu ostatniego roku wystąpiło ≥ 1 zaostrzenie wymagające zastosowania GSK doustnego lub antybiotyku. Leczenie skojarzone GSK wziewnym i B<sub>2</sub>-mimetykiem długo działającym jest pod tym względem skuteczniejsze niż stosowanie tylko jednego z tych leków. Nie powinno się stosować przewlekłej kortykoterapii ogólnoustrojowej, ponieważ korzyści z takiego leczenia nie są udowodnione a ponadto wiąże się ono z poważnymi powikłaniami. U chorych w bardzo zaawansowanym stadium POChP pomocne w opanowaniu duszności są opioidy (morfina), podawane doustnie lub pozajelitowo. Nie zaleca się stosowania leków mukolitycznych, antyoksydantów i leków pobudzających ośrodek oddechowy. Leki przeciwkaszlowe są przeciwwskazane [3].

### **Przewlekłe leczenie farmakologiczne**

Leki powszechnie stosowane w przewlekłym leczeniu POChP przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 3**  
**Leki powszechnie stosowaniu w przewlekłym leczeniu POChP [3, 13]**

Leki przeciwcholinergiczne			
Sposób działania	Substancja czynna	Postać	Czas działania leku (h)

Leki przeciwcholinergiczne			
Sposób działania	Substancja czynna	Postać	Czas działania leku (h)
Krótko działające	Bromek ipratropium	MDI (20µg) Roztwór do nebulizacji (0,25 mg/ml)	6-8
Długo działające	Tiotropium	DPI (18 µg)	24
β <sub>2</sub> -mimetyki			
Krótko działające	Fenoterol	MDI (100 µg)	4-6
	Salbutamol	MDI (100 µg) DPI (200 µg) Roztwór do nebulizacji (2 mg/ml)	4-6
Długo działające	Formoterol	MDI (12 µg) DPI (4,5; 9 i 12 µg)	>12
	Salmeterol	MDI (25 µg) DPI (50 µg)	>12
	Inadakaterol	MDI (0,15mg/dawkę) PDI (0,3 mg/dawkę)	24
Pochodne metyloksantyny			
Aminofilina		tabl.	zmienny, do 24
Teofilina (SR)		tabl. i kaps.	zmienny, do 24
Preparaty złożone, zawierające w jednym inhalatorze β <sub>2</sub> -mimetyk krótko działający i lek przeciwcholinergiczny			
Fenoterol+ipratropium		MDI (50 µg +20 µg) Roztwór do nebulizacji (0,5 mg/ml+0,25 mg/ml)	6-8
Glikokortykosteroidy wziewne			
Beklometazon		MDI (50, 100, 250 µg) DPI (100 i 200 µg)	-
Budezonid		MDI (50, 200 µg) DPI (100, 200 i 400 µg) Roztwór do nebulizacji (0,125, 0,25, 0,5 mg/ml)	-
Flutikazon		MDI (50, 125 i 250 µg) DPI (50, 100, 250 i 500 µg) Roztwór do nebulizacji (0,25 i 1 mg/ml)	-
Preparaty złożone, zawierające w jednym inhalatorze β <sub>2</sub> -mimetyk długo działający i glikokortykosteroid			
Formeterol+budezonid		DPI (4,5 µg /160 µg)	-
Salmeterol +flutikazon		DPI (50 µg/100 µg, 250 lub 500 µg) MDI (25µg/50 µg, 125 lub 250 µg)	-

### Leczenie zaostrzeń

U każdego chorego z zaostrzeniem POChP należy zastosować:

- Krótko działający β<sub>2</sub>-mimetyk lub lek przeciwcholinergiczny (wskazane stosowanie obu leków);
- Prednizon.

W razie podejrzenia zakażenia bakteryjnego, jako przyczyny zaostrzenia należy rozważyć zastosowanie antybiotyków. Chorzy leczeni w szpitalu powinni otrzymać tlen [3].

### **3.1.1.3. Wytyczne postępowania klinicznego**

#### **Wytyczne GOLD**

Rozpoczynając leczenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, należy kierować się stopniem zaawansowania choroby opisanym przez cztery kategorie zaproponowane w wytycznych GOLD 2011 [12].

Ze względu na przewlekły i postępujący charakter choroby zaleca się długotrwałe stosowanie leczenia podtrzymującego. Nie zaleca się przerywania ani zmniejszania intensywności leczenia po uzyskaniu poprawy stanu chorego. Ewentualna zmiana leczenia w stabilnym okresie choroby może wynikać z nasilenia objawów choroby i/lub zwiększenia ryzyka wystąpienia zaostrzenia.

Ze względu na przewlekły i postępujący charakter choroby zaleca się długotrwałe stosowanie leczenia podtrzymującego. Nie zaleca się przerywania ani zmniejszania intensywności leczenia po uzyskaniu poprawy stanu chorego. Ewentualna zmiana leczenia w stabilnym okresie choroby może wynikać z nasilenia objawów choroby i/lub zwiększenia ryzyka wystąpienia zaostrzenia [13].

Zgodnie z zaleceniami GOLD rodzaj zastosowanego leczenia jest uzależniony od nasilenia objawów oraz ryzyka wystąpienia zaostrzeń choroby.

Szczegółowe informacje dotyczące rodzaju zastosowanego leczenia w poszczególnych grupach pacjentów zgodnie z wytycznymi GOLD przedstawiono poniżej.

**Grupa A (małe nasilenie objawów i małe ryzyko zaostrzeń).** Chorzy z tej grupy najczęściej nie wymagają regularnego stosowania leków. W razie objawów (np. duszności i kaszlu) chory może przyjmować doraźnie krótko działający lek rozkurczający oskrzela. Może to być  $\beta_2$ -mimetyk albo lek przeciwcholinergiczny. Leczeniem drugiego wyboru jest stosowanie preparatu zawierającego leki z obydwu wyżej wymienionych grup albo regularne stosowanie długo działającego leku rozkurczającego oskrzela ( $\beta_2$ -mimetyku lub leku przeciwcholinergicznego).

**Grupa B (objawy obecne; małe ryzyko zaostrzeń).** Leczeniem pierwszego rzutu u chorych z wyraźnymi objawami POChP jest regularne stosowanie leku rozkurczającego oskrzela. Wybór leku pierwszego rzutu zależy od preferencji chorego i decyzji lekarza. Do dyspozycji są obecnie: długo działający lek przeciwcholinergiczny albo długo działające  $\beta_2$ -mimetyki. U chorych, u których mimo stosowania 1 leku utrzymują się objawy lekarz może zdecydować o zastosowaniu leków z obydwu wyżej wymienionych grup.

**Grupa C (małe nasilenie objawów, ale duże ryzyko zaostrzeń).** Pierwszy wybór stanowi zastosowanie długo działającego leku przeciwcholinergicznego albo preparatu skojarzonego zawierającego w jednym inhalatorze długo działający  $\beta_2$ -mimetyk oraz glikokortykosteroid wziewny. Inną możliwością jest zastosowanie długo działającego leku przeciwcholinergicznego oraz długo działającego  $\beta_2$ -mimetyku.

**Grupa D (objawy nasilone; duże ryzyko zaostrzeń).** Leczenie pierwszego wyboru jest takie samo jak w grupie C. Możliwości leczenia drugiego wyboru jest bardzo wiele:

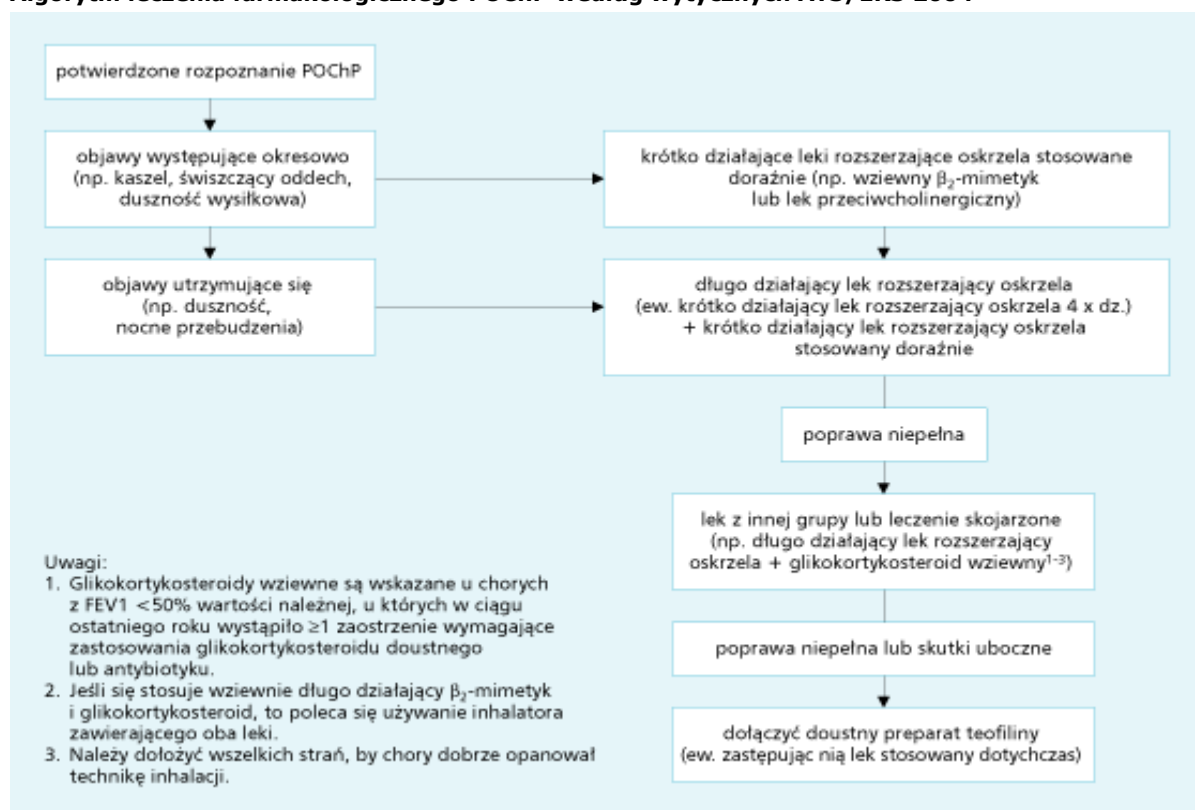
- długo działający lek przeciwcholinergiczny + długo działający  $\beta_2$ -mimetyk
- długo działający lek przeciwcholinergiczny + inhibitor fosfodiesterazy 4
- glikokortykosteroid wziewny + długo działający lek przeciwcholinergiczny
- glikokortykosteroid wziewny + długo działający  $\beta_2$ -mimetyk + długo działający lek przeciwcholinergiczny
- glikokortykosteroid wziewny + długo działający  $\beta_2$ -mimetyk + inhibitor fosfodiesterazy 4 [14].

### Wytyczne ATS/ERS 2004 [15]

Algorytm przewlekłego leczenia farmakologicznego POChP w oparciu o wytyczne ATS/ERS 2004 przedstawiono na poniższym wykresie. Należy zwrócić uwagę na fakt, że w odróżnieniu od wytycznych GOLD decyzje o intensywności leczenia opiera się głównie na objawach klinicznych, a nie na wynikach badania spirometrycznego.

#### Wykres 1

#### Algorytm leczenia farmakologicznego POChP według wytycznych ATS/ERS 2004



### 3.1.2. Interwencja oceniana

Ocenianą interwencją jest glikopironiowy bromek (Seebri Breezhaler®) 44 mikrogramy proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, stosowany w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

### **3.1.2.1. Mechanizm działania leku**

Produkt leczniczy Seebri Breezhaler® 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 jedynym odwracalnym elementem obturacji dróg oddechowych w POChP. Glikopironium działa poprzez blokowanie zwężającego oskrzela działania acetylocholino na mięśnie gładkie dróg oddechowych, powodując w ten sposób ich rozszerzenie.

Glikopironiowy bromek jest antagonistą receptorów muskarynowych wykazującym do nich duże powinowactwo. W badaniach wiązania radioligandów wykazano ponad 4-krotną selektywność dla ludzkich receptorów M3 względem ludzkich receptorów M2. Lek charakteryzuje się szybkim początkiem działania, o czym świadczą kinetyczne parametry asocjacji/dysocjacji w obrębie receptora oraz początek działania po inhalacji leku obserwowany w badaniach klinicznych.

Długi czas działania leku można częściowo przypisać utrzymywaniu się stężenia substancji czynnej w płucach, co znajduje odzwierciedlenie w przedłużonym okresie półtrwania glikopironium w fazie końcowej po wziewnym podaniu przez inhalator Seebri Breezhaler® w odróżnieniu od okresu półtrwania po podaniu dożylnym.

### **3.1.2.2. Skład ilościowy i jakościowy**

Każda kapsułka zawiera 63 mikrogramy glikopironiowego bromku, co odpowiada 50 mikrogramom glikopironium.

Każda dostarczona dawka (dawka emitowana przez ustnik inhalatora) zawiera 55 mikrogramów glikopironiowego bromku, co odpowiada 44 mikrogramom glikopironium.

*Substancja(e) pomocnicza(e) o znanym działaniu:*

Każda kapsułka zawiera 23,6 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

### **3.1.2.3. Dawkowanie i sposób podania leku**

Zalecaną dawką jest inhalacja zawartości jednej kapsułki preparatu raz na dobę za pomocą inhalatora Seebri Breezhaler®.

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

Kapsułki z zawartością ocenianego produktu leczniczego należy podawać wyłącznie wziewnie za pomocą inhalatora Seebri Breezhaler®. Nie wolno połykać kapsułek. Należy poinstruować pacjentów jak prawidłowo przyjmować ten produkt.

#### **3.1.2.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Produkt nie jest przeznaczony do stosowania w stanach ostrych. Produkt Seebri Breezhaler® jest lekiem do codziennego, długotrwałego stosowania w leczeniu podtrzymującym i nie jest przeznaczony do podawania w leczeniu ostrych incydentów skurczu oskrzeli, tj. nie jest lekiem do stosowania doraźnego.

##### *Paradoksalny skurcz oskrzeli*

W badaniach klinicznych z produktem Seebri Breezhaler® nie obserwowano paradoksalnego skurczu oskrzeli. Jednak paradoksalny skurcz oskrzeli występował po zastosowaniu innych leków wziewnych i może stanowić zagrożenie życia. Jeśli do niego dojdzie, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Seebri Breezhaler® i zastosować leczenie alternatywne.

##### *Działanie przeciwcholinergiczne*

Produkt Seebri Breezhaler® należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania lub u pacjentów z zatrzymaniem moczu.

Należy poinformować pacjentów o przedmiotowych i podmiotowych objawach ostrej jaskry z wąskim kątem przesączania oraz o konieczności przerywania leczenia produktem leczniczym Seebri Breezhaler® i natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem w razie wystąpienia któregokolwiek z tych objawów przedmiotowych i podmiotowych.

##### *Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stopniu łagodnym do umiarkowanego obserwowano umiarkowane zwiększenie średniej powierzchni pola pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC<sub>last</sub>) stanowiące 1,4-krotność wartości u osób bez choroby nerek, a u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i schyłkową niewydolnością nerek wielkość ta wzrosła maksymalnie 2,2-krotnie. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (wyliczony wskaźnik przesączania kłębuszkowego poniżej 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pc.), w tym u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wymagających dializoterapii. Produkt leczniczy Seebri Breezhaler® należy stosować tylko w sytuacji, gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. Pacjentów tych należy ściśle monitorować, czy nie występują u nich działania niepożądane.

##### *Pacjenci z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie*

Z udziału w badaniach klinicznych wyłączono pacjentów z niestabilną chorobą niedokrwienną serca, niewydolnością lewej komory, zawałem serca w wywiadzie, arytmia (inną niż przewlekłe, stabilne migotanie przedsionków), zespołem wydłużonego odstępu QT w wywiadzie lub pacjentów, u których QTc (oznaczane metodą Fridericia) był wydłużony (wynosił >450 ms dla mężczyzn lub >470 ms dla kobiet) i dlatego doświadczenie dotyczące stosowania leku w tej grupie pacjentów jest ograniczone. Produkt leczniczy Seebri Breezhaler® należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów.

##### *Substancje pomocnicze*



Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### **3.1.2.5. Przeciwwskazanie do stosowania leku**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [1].

### **3.1.2.6. Informacje dotyczące rejestracji leku Seebri Breezhaler®**

W dniu 28 września 2012 roku Europejska Agencja Leków (EMA) wydała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie całej Unii Europejskiej produktu *Seebri Breezhaler®* 44 mikrogramy proszek do inhalacji w kapsułkach twardych.

Preparat *Seebri Breezhaler®* otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym przez producenta wskazaniu tj. w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, stosowanym w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

W dniu 21 czerwca 2012 roku Komitet ds. Produktów Stosowanych u Ludzi (CHMP) Europejskiej Agencji Leków w oparciu o analizę otrzymanych danych dotyczących jakości, bezpieczeństwa oraz skuteczności dla *Seebri Breezhaler®* uznał, iż stosunek korzyści do ryzyka dla ocenianego preparatu jest korzystny. W związku z powyższym rekomendował dopuszczenie do obrotu leku *Seebri Breezhaler®* [11].

Celem refundacyjnym dla *Seebri Breezhaler®* w Polsce jest zarejestrowane wskazanie z 30% odpłatnością oraz włączenie do grupy limitowej produktów LAMA (tiotropium).

### **3.1.2.7. Przegląd europejskich i światowych rekomendacji**

Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla rozważanej technologii medycznej – glikopironiowy bromek, biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej, jak i nazwę handlową preparatu (*Seebri Breezhaler®*). Wyszukiwanie ograniczono do ocenianej jednostki chorobowej (przewlekła obturacyjna choroba płuc).

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [20], *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [21], *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* (PTAC) [22], *The Scottish Medicines Consortium* (SMC) [23], *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) [24], *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) [25], *Haute Autorité de Santé* (HAS) [26], *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG) [29].

W poniższej tabeli zamieszczono uzyskane wyniki.

**Tabela 4**  
**Wyniki wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących preparatu Seebri Breezhaler® w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc**

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Wskazanie	Rekomendacja	Uzasadnienie rekomendacji
<b>Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [20]</b>	Polska/bd	POChP	brak	-
<b>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [21]</b>	Anglia/bd	POChP	brak	-
<b>Haute Autorité de Santé (HAS) [26]</b>	Francja/bd	POChP	brak	-
<b>SMC (Scottish Medicines Consortium) [23]</b>	Szkocja/ grudzień 2012	POChP	pozytywna	SMC pozytywnie zarekomendował, do stosowania w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc Seebri Breezhaler®. W dwóch badaniach III fazy, glikopironiowy bromek był istotnie skuteczniejszy od placebo w zakresie poprawy funkcji płuc (FEV <sub>1</sub> ) po 12-tygodniach.
<b>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) [22]</b>	Nowa Zelandia/bd	POChP	brak	-
<b>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) [24]</b>	Australia/bd	POChP	brak	-
<b>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) [25, 28]</b>	Kanada/maj 2013	POChP	pozytywna	Na podstawie 2 badań RCT (GLOW-1, GLOW-2) agencja CADTH wydała pozytywną rekomendację dla preparatu Seebri Breezhaler®. Po zastosowaniu glikopironiowego bromku wykazano istotną statystycznie poprawę w zakresie funkcji płuc (FEV <sub>1</sub> ) w porównaniu z placebo. Ponadto, wykazano porównywalną skuteczność glikopironiowego bromku i tiotropium dla poprawy funkcji płuc u pacjentów z POChP.
<b>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) [29, 30]</b>	Walia/marzec 2013	POChP	pozytywna	Glikopironiowy bromek (Seebri Breezhaler®) jest zalecany jako opcja terapeutyczna wykorzystywana w ramach NHS Walia w leczeniu pacjentów z POChP

bd – brak danych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono trzy pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania analizowanej opcji terapeutycznej (Seebri Breezhaler®), które zostały wydana przez Szkocję (SMC), Kanadę (CADTH) oraz Walię (AWMSG). Brak rekomendacji dla ocenianej interwencji w pozostałych krajach może wynikać z daty rejestracji leku. Preparat został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w dniu 28 września 2012 roku [1].

Mając na uwadze wytyczne postępowania klinicznego należy podkreślić, iż leki z tej grupy (LAMA) są rekomendowane do stosowania w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

### **3.1.3. Interwencja alternatywna**

Zgodnie z wytycznymi AOTM 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 [9].

#### ***Długo działające wziewne cholinergetyki***

Oceniana interwencja, glikopironiowy bromek (Seebri Breezhaler®) 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. Preparat Seebri Breezhaler® nie jest przeznaczony do stosowania w leczeniu ostrych incydentów skurczu oskrzeli, tj. nie jest lekiem do stosowania doraźnego [1].

Producent preparatu Seebri Breezhaler® wnioskuje o włączenie niniejszego produktu do grupy limitowej 201.2 (Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe).

Innym wziewnym, długo działającym lekiem przeciwcholinergicznym z tej samej grupy limitowej, w której docelowo znajdować się będzie oceniana interwencja jest tiotropium (LAMA). Niniejszy lek jest refundowany ze środków publicznych w Polsce.

Tiotropium jest stosowane jedynie w leczeniu przewlekłym POChP, u chorych na umiarkowaną lub cięższe postaci POChP [16].

Mając na uwadze mechanizm działania leku, dawkowanie, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, jak również standardy i wytyczne postępowania klinicznego w leczeniu POChP adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji jest tiotropium.

#### ***Długo działające wziewne $\beta_2$ -mimetyki***

$\beta_2$ -mimetyki wziewne długo działające są drugą grupą leków rozszerzających oskrzela, stosowanych w leczeniu umiarkowanej, ciężkiej i bardzo ciężkiej postaci POChP. Na rynku dostępne są obecnie trzy długo działające  $\beta_2$ -mimetyki – indakaterol salmeterol i formoterol [16].

Indakaterol jest długo działającym wziewnym  $\beta_2$ -mimetykiem stosowanym podobnie jak w przypadku długo działających cholinergetyków raz na dobę. Lek nie jest refundowany ze środków publicznych w Polsce.

Salmeterol oraz formoterol są długo działającymi wziewnym  $\beta_2$ -mimetykami stosowanymi 2 razy na dobę. Niniejsze leki są refundowane ze środków publicznych w Polsce.

W oparciu o analizowane dane dotyczące standardów i wytycznych postępowania klinicznego w leczeniu POChP, postaci oraz dawkowania leków z grupy LABA, w szczególności indakaterolu, należy wnioskować, iż niniejsze leki stanowią adekwatny komparator dla ocenianej interwencji.

Szczegółowe informacje dotyczące danych sprzedażowych dla poszczególnych grup leków stosowanych w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela przedstawiono w poniższej tabeli.

[REDACTED]	[REDACTED]					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 3.1.3.1. Tiotropium [16]

Czwartorzędowy związek amoniowy, wybiórczy, kompetycyjny, odwracalny długo działający antagonistą receptorów muskarynowych (podtypy  $M_1$ - $M_5$ ). Podany wziewnie powoduje rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli związany z miejscowym działaniem leku. Poprawa FEV<sub>1</sub> następuje 0,5 h po inhalacji.

#### **Wskazanie**

Lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym POChP.

#### **Dawkowanie**

Inhalacje zawartością 1 kaps. 1 ×/d o tej samej porze, za pomocą aparatu *HandiHaler*.

#### **Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, atropinę lub jej pochodne (m.in. oksytropium lub ipratropium);
- Leku nie należy stosować do przerywania ostrych napadów skurczu oskrzeli;

- Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku u chorych z jaskrą z zamykającym się kątem przesączenia (należy uważać, aby lek nie dostał się do oczu), rozrostem gruczołu krokowego, zwężeniem szyi pęcherza moczowego;
- Należy zachować ostrożność u osób z umiarkowaną niewydolnością nerek, nie ma danych dotyczących stosowania u osób z ciężką niewydolnością nerek;
- Ze względu na brak odpowiednich badań leku nie należy stosować u osób do 18. r. ż.

### **3.1.3.2. Salmeterol [16]**

Salmeterol jest aminą syntetyczną pobudzającą wybiórczo i długotrwałe receptory adrenergiczne  $\beta_2$  (także na powierzchni mastocytów dróg oddechowych) oraz wykazująca małe powinowactwo do receptorów  $\beta_1$ . Pobudzając receptory  $\beta_2$ , aktywuje cyklazę adenylową, enzym katalizujący syntezę cAMP. W efekcie następuje rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli, hamowanie degranulacji mastocytów i bazofilów oraz zapobieganie miejscowemu działaniu substancji biologicznie czynnych zawartych w ziarnistościach mastocytów, takich jak histamina, leukotrieny i prostaglandyna  $D_2$ . Oprócz tego lek zwiększa oczyszczanie śluzowo-rzęskowe, zmniejsza przepuszczalność ścian naczyń krwionośnych. W inhalacji działa miejscowo w płucach. Po podaniu zalecanej dawki ( $2 \times 50 \mu\text{g}$ ) stężenie leku w osoczu jest małe lub nieoznaczalne. Aktywność broncholityczna leku osiąga szczyt po 3 h i utrzymuje się przynajmniej 12 h.

#### **Wskazanie**

Regularne leczenie objawowe w skojarzeniu z kortykosteroidami wziewnymi odwracalnej obturacji dróg oddechowych u pacjentów z astmą oskrzelową, w tym z dusznościami nocnymi, u których objawy nie są odpowiednio kontrolowane wziewnymi kortykosteroidami. Leczenie POChP. Zapobieganie astmie indukowanej przez wysiłek fizyczny.

#### **Dawkowanie**

- Aerosol. 1 dawka =  $25 \mu\text{g}$ . U osób z ciężką obturacją dróg oddechowych do 4 inhalacji po  $25 \mu\text{g}$  2  $\times$ /d ( $200 \mu\text{g}/\text{d}$ ). Nie przekraczać dawki dobowej 2  $\times$ /d po 4 inhalacji ( $200 \mu\text{g}/\text{d}$ ). U chorych leczonych salmeterolem, u których pojawia się duszność pomiędzy dawkami leku, należy dodatkowo podać krótko działający  $\beta$ -sympatykomimetyk wziewny.
- Proszek do inhalacji. 1 dawka =  $50 \mu\text{g}$ . Dorośli: 2  $\times$ /d po 1 inhalacji ( $100 \mu\text{g}/\text{d}$ ). U osób z nasiloną obturacją oskrzeli, u których utrzymują się objawy, można zwiększyć dawkę do 2 inhalacji 2  $\times$ /d ( $200 \mu\text{g}/\text{d}$ ). Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u osób z niewydolnością nerek lub w podeszłym wieku.

#### **Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu;
- Ze względu na brak odpowiednich badań nie stosować u dzieci do 4. r. ż;
- Nie stosować w celu przerwania napadu duszności;

- Lek nie jest przeznaczony do rozpoczynania leczenia astmy;
- Nie należy rozpoczynać leczenia w okresie nasilania się dolegliwości;
- Zalecana ostrożność w przypadku chorób układu krążenia, nadczynności tarczycy, niewyrównanej cukrzycy;
- U osób leczonych z powodu ostrej, ciężkiej astmy otrzymujących salmeterol i inne leki (pochodne metyloksantyny, steroidy, leki moczopędne) należy monitorować stężenie potasu we krwi;
- Nie stosować w zastępstwie glikokortykosteroidów wziewnych.

### **3.1.3.3. Formoterol [16]**

Stosowany wziewnie b<sub>2</sub>-mimetyk o działaniu rozkurczającym oskrzela ujawniającym się po 1-3 min po podaniu leku i utrzymującym się do 12 h. Działa rozkurczająco na mięśnie gładkie oskrzeli, hamuje degranulację mastocytów i bazofilów i przez to zapobiega miejscowemu działaniu substancji biologicznie czynnych zawartych w ziarnistościach mastocytów, takich jak histamina, leukotrieny i prostaglandyna D<sub>2</sub>. Zwiększa oczyszczanie śluzowo-rzęskowe, zmniejsza przepuszczalność ścian naczyń krwionośnych.

#### **Wskazanie**

U chorych na astmę w skojarzeniu z glikokortykosteroidami w leczeniu podtrzymującym objawów obturacji dróg oddechowych oraz zapobieganiu skurczowi oskrzeli wywołanemu przez wysiłek fizyczny, zimne powietrze bądź alergen wziewny, jeżeli leczenie glikokortykosteroidami jest niewystarczające. Przewlekła obturacyjna choroba płuc.

#### **Dawkowanie**

Formoterol stosowany jest 2 razy dziennie oraz formoterol w postaci kapsułek do inhalacji zwykle 12-24 µg (1-2 kaps. do inhalacji) 2 ×/d; w postaci inhalatora proszkowego zwykle 9 µg 1-2 ×/d, maks. dawka jednorazowa wynosi 18 µg, maks. dawka dobową - 36 µg.

#### **Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu,
- Należy zachować ostrożność w przypadkach choroby niedokrwiennej serca, zaburzeń rytmu serca, zwłaszcza bloku przedsionkowo-komorowego III stopnia, niewydolności serca, idiopatycznego podzastawkowego zwężenia aorty, kardiomiopatii przerostowej, wydłużenia odstępu QT, tętniaka m. sercowego, ciężkiego nadciśnienia tętniczego, tyreotoksykozy, cukrzycy, guza chromochłonnego nadnercza.

#### **3.1.3.4. Indakaterol [16]**

Indakaterol należy do grupy długo działających agonistów receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego do stosowania wziewnego. Mechanizm działania polega na pobudzeniu wewnątrzkomórkowej cyklicznej adenylowej, enzymu katalizującego przekształcanie ATP do cyklicznego 3',5'-adenozynomonofosforanu, co powoduje rozkurcz mięśni gładkich w ścianie oskrzeli. Zgodnie z wynikami badań *in vitro* indakaterol wykazuje także niewielką (w porównaniu z aktywnością w stosunku do receptorów  $\beta_2$ ) aktywność w pobudzaniu receptorów  $\beta_1$  oraz  $\beta_3$ . W wyizolowanym ludzkim oskrzeli jego działanie charakteryzuje się szybkim początkiem i długim okresem trwania

#### **Wskazania**

Podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela u dorosłych pacjentów z POChP.

#### **Dawkowanie**

Zalecana dawka to 150 mikrogramów raz na dobę, wziewnie za pomocą inhalatora Onbrez Breezhaler®. Po konsultacji z lekarzem, szczególnie u pacjentów z ciężką postacią POChP dawkę można zwiększyć. Maksymalna dawka leku wynosi 300 mikrogramów w jednej inhalacji raz na dobę.

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów w podeszłym wieku, z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby oraz z zaburzeniami czynności nerek. Brak jest natomiast danych na temat stosowania produktu Onbrez Breezhaler® u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby oraz u dzieci i młodzieży.

#### **Przeciwwskazania i środki ostrożności dotyczące stosowania**

- Indakaterolu nie należy stosować w astmie oskrzelowej ze względu na brak danych dotyczących jego działania w tym schorzeniu;
- Leku nie należy stosować w stanach nagłych (ostre epizody skurczu oskrzeli);
- Wystąpienie paradoksalnego skurczu oskrzeli podczas leczenia – w takim przypadku należy przerwać stosowanie indakaterolu i zastosować inne dostępne metody terapii;
- Podobnie jak w przypadku innych agonistów receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego, należy zachować ostrożność, stosując indakaterol u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego (choroba wieńcowa, świeży zawał serca, zaburzenia rytmu serca, nadciśnienie tętnicze), u pacjentów z drgawkami w wywiadzie, tyreotoksykozą oraz u pacjentów, którzy z reguły nie odpowiadają na leczenie agonistami receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych;
- Agoniści receptora  $\beta_2$  w tym indakaterol mogą wpływać u niektórych pacjentów na układ sercowo-naczyniowy (zwiększenie częstości pracy serca, ciśnienia krwi lub innymi objawami). W takich przypadkach konieczne może być przerwanie leczenia z zastosowaniem indakaterolu. Oprócz tego agoniści receptora  $\beta_2$  mogą powodować zmiany

w zapisie EKG (spłaszczenie załamka T, obniżenie odcinka ST), lecz nie poznano znaczenia klinicznego tej obserwacji;

- Agoniści receptora  $\beta_2$  mogą wywoływać istotną klinicznie hipokaliemię, która może mieć niekorzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy. Jednakże hipokaliemia ma zazwyczaj charakter przejściowy i nie wymaga stosowania suplementacji. U pacjentów z ciężką postacią POChP hipokaliemia może ulec nasileniu (z powodu stosowania innych leków oraz niedotlenienia) i zwiększać podatność na wystąpienie arytmii;
- U pacjentów z cukrzycą należy monitorować stężenie glukozy we krwi przy rozpoczynaniu leczenia indakaterolem. Stosowanie dużych dawek agonistów receptora  $\beta_2$  może skutkować podwyższonym poziomem glukozy we krwi.

### **3.1.3.5. Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce**

Zgodnie z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [18] poniżej przedstawiono aktualny stan finansowania rozpatrywanych interwencji alternatywnych ze środków publicznych w Polsce.

Informacje dotyczące stopnia i poziomu finansowania refundowanych technologii opcjonalnych stosowanych w podtrzymującym leczeniu rozszerzających oskrzela w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z POChP (Informacje dotyczące stopnia i poziomu finansowania refundowanych technologii opcjonalnych stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r. [19]) oraz nierefundowanych opcji terapeutycznych stosowanych w w/w wskazaniu (Indeks Leków Medycyny Praktycznej [16]) przedstawiono poniżej.



**Tabela 6**  
**Podstawowe informacje dotyczące stopnia i poziomu finansowania refundowanych i nierefundowanych technologii opcjonalnych (LAMA, LABA)**

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>Refundowane leki przeciwcholinergiczne (LAMA) [19]</b>									
<b>Tiotropii bromidum</b>	<b>Spiriva®</b> , proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną, 30 kaps. (blist.)	201.2 Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	119,84	127,03	141,88	141,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	42,56
<b>Tiotropii bromidum</b>	<b>Spiriva®</b> , proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną, 30 kaps. (blist.)	201.2 Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	119,84	127,03	141,88	141,88	Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV <sub>1</sub> <50% oraz ujemną próbą rozkurczową	ryczałt	3,2
<b>Tiotropii bromidum</b>	<b>Spiriva®</b> , proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną, 30 kaps. (blist. + Handihaler)	201.2 Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	125,19	132,7	147,55	141,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	48,23
<b>Tiotropii bromidum</b>	<b>Spiriva®</b> , proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną, 30 kaps. (blist. + Handihaler)	201.2 Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	125,19	132,7	147,55	141,88	Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV <sub>1</sub> <50% oraz ujemną próbą rozkurczową	ryczałt	8,87
<b>Refundowane B<sub>2</sub>-mimetyki (LABA) [19]</b>									

Analiza problemu decyzyjnego dla leku (Seebri Breezhaler®) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, stosowanym w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>Salmeterolum</b>	<b>Pulmoterol®</b> , proszek do inhalacji w kaps., 0,05 mg, 60 kaps. (+ inh.)	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	49,14	52,09	61,74	61,17	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,77
<b>Salmeterolum</b>	<b>Pulmoterol®</b> , proszek do inhalacji w kaps., 0,05 mg, 90 kaps. (+ inh.)	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	75,60	80,14	92,36	91,76	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	5,40
<b>Salmeterolum</b>	<b>Pulveril®</b> , aerozol inhalacyjny, zawiesina, 25 µg/dawkę, 120 dawek	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	52,02	55,14	64,80	61,17	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,83
<b>Salmeterolum</b>	<b>Serevent®</b> , aerozol wziewny, zawiesina, 25 µg, 120 daw. (1 poj.)	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	69,36	73,52	83,17	61,17	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	25,20
<b>Salmeterolum</b>	<b>Serevent Dysk®</b> , proszek do inhalacji, 50 µg, 1 szt. (60 daw.)	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	71,32	75,60	85,25	61,17	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	27,28
<b>Formoterolum</b>	<b>Atimos®</b> , aerozol wziewny, roztwór, 12 mcg, 1 poj.a 120 daw.	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	101,65	107,75	121,40	121,4	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,40

Analiza problemu decyzyjnego dla leku (Seebri Breezhaler®) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, stosowanym w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>Formoterolum</b>	<b>Diffumax Easyhaler®</b> , proszek do inhalacji, 12 mcg, 1 poj. (120 daw.) (+ op.ochr.)	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	102,60	108,76	122,41	122,32	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,49
<b>Formoterolum</b>	<b>Foradil®</b> , proszek do inhalacji w kaps., 12 mcg, 60 kaps.	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	58,21	61,70	71,35	61,16	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	13,39
<b>Formoterolum</b>	<b>Foramed®</b> , proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 mcg, 60 kaps. (+ inh.)	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	48,60	51,52	61,17	61,16	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,21
<b>Formoterolum</b>	<b>Forastmin®</b> , proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 mcg, 60 kaps. (+ inh.)	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	48,60	51,52	61,17	61,16	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,21
<b>Formoterolum</b>	<b>Oxis Turbuhaler®</b> , proszek do inhalacji, 4,5 mcg/dawkę, 1 szt. (60 daw.)	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	32,83	34,8	41,16	30,58	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	13,78
<b>Formoterolum</b>	<b>Oxis Turbuhaler®</b> , proszek do inhalacji, 9 mcg/dawkę, 1 szt. (60 daw.)	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	41,9	44,41	54,06	54,06	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20

Analiza problemu decyzyjnego dla leku (Seebri Breezhaler®) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, stosowanym w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>Formoterolum</b>	<b>Oxodil®</b> , proszek do inhalacji w kaps., 12 mcg, 60 kaps. (6 blist.po 10 szt.)	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	48,60	51,52	61,17	61,16	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,21
<b>Formoterolum</b>	<b>Oxodil PPH®</b> , proszek do inhalacji w kaps. twardech, 12 mcg, 60 kaps. (+ inh.)	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	48,59	51,51	61,16	61,16	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
<b>Formoterolum</b>	<b>Zafiron®</b> , proszek do inhalacji w kaps. twardech, 12 mcg, 120 kaps.	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	97,15	102,98	116,63	116,63	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,40
<b>Formoterolum</b>	<b>Zafiron®</b> , proszek w kaps., 12 mcg, 60 kaps.	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	50,49	53,52	63,18	61,16	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	5,22
<b>Nier refundowane B<sub>2</sub>-mimetyki (LABA) [16]</b>									
<b>Indakaterolum</b>	<b>Onbrez Breezhaler</b> , proszek do inhalacji w kaps. twardech 150 µg	-	-	-	-	-	-	-	152,72
<b>Indakaterolum</b>	<b>Onbrez Breezhaler</b> , proszek do inhalacji w kaps. twardech 300 µg	-	-	-	-	-	-	-	152,72

### 3.1.4. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [9] w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej, tj.: zgony, zapobieganie objawom choroby, brak progresji choroby, jakość życia pacjentów, działania niepożądane. Istotne klinicznie punkty końcowy 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. Oceniane punkty końcowe mają odzwierciedlać wpływ leczenia: przedłużając życie, poprawiając samopoczucie chorego bądź pozwalając żyć np. bez powikłań choroby. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

W oparciu o zalecenia dotyczące oceny efektywności klinicznej produktów leczniczych stosowanych w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc zamieszczone na stronach agencji EMA z 21 czerwca 2012 roku [10], istotnymi klinicznie punktami końcowymi w ocenianej jednostce są m.in.:

- Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (wartość FEV<sub>1</sub>);
- Pojemność wydechowa (IC);
- Czynnościowa pojemność zalegająca (FRC);
- Objętość zalegająca (RV)/całkowita pojemność płuc (TLC);
- Natężona pojemność życiowa (FVC);
- Zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenku węgla (DLCO);
- Ocena stopnia duszności wg TDI/BDI/CR10/VAS;
- Stan zdrowia oraz jakość życia pacjentów (HRQoL);
- Ocena objawów choroby (duszność, kaszel oraz plwocina);
- Ocena tolerancji wysiłku (np. 6-minutowy test marszu:6-MWD);
- BODE-Index;
- Zgony;
- Rezygnacje z badania;
- Działania niepożądane;
- Nieprawidłowości w EKG

Ponadto, skuteczność porównywanych opcji interwencyjnych przeprowadzono z uwzględnieniem zaostżeń POChP, konieczności zastosowania leczenia doraźnego, jak również stopnia dyscypliny terapeutycznej (*compliance*).

### **3.1.5. Typ badania**

Do analizy zostaną włączone randomizowane badania kliniczne oceniające efektywność kliniczną Seebri Breezhaler® w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, stosowanym w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

## 4. ZAŁĄCZNIKI

### 4.1. Podsumowanie

**Tabela 7.**  
**Podsumowanie - schemat PICOS**

<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)
<b>Interwencje</b>	glikopironiowy bromek (Seebri Breezhaler®) stosowany w dawce 50 µg
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tiotropium</li> <li>▪ Salmeterol</li> <li>▪ Formoterol</li> <li>▪ Indakaterol</li> </ul>
<b>Efekty zdrowotne</b>	<b>Skuteczność</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (wartość FEV<sub>1</sub>)</li> <li>▪ Pojemność wydechowa (IC)</li> <li>▪ Czynnościowa pojemność zalegająca (FRC)</li> <li>▪ Objętość zalegająca (RV)/całkowita pojemność płuc (TLC)</li> <li>▪ Natężona pojemność życiowa (FVC)</li> <li>▪ Zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenku węgla (DLCO)</li> <li>▪ Ocena stopnia duszności wg TDI/BDI/CR10/VAS</li> <li>▪ Stan zdrowia oraz jakość życia pacjentów (HRQoL)</li> <li>▪ Ocena objawów choroby (duszność, kaszel oraz plwocina)</li> <li>▪ Ocena tolerancji wysiłku (np. 6-minutowy test marszu: 6-MWD)</li> <li>▪ BODE-Index</li> <li>▪ Zaostrzenia POChP</li> <li>▪ Zastosowanie leczenia doraźnego</li> <li>▪ Stopień dyscypliny terapeutycznej (<i>compliance</i>)</li> </ul>
	<b>Bezpieczeństwo</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zgony</li> <li>▪ Rezygnacje z badania</li> <li>▪ Poważne działania niepożądane</li> <li>▪ Działania niepożądane</li> <li>▪ Nieprawidłowości w EKG</li> </ul>
<b>Typ badania</b>	Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną

## 5. PIŚMIENNICTWO

1. Projekt charakterystyki produktu leczniczego – preparat Seebri Breezhaler® (materiały otrzymane od firmy Zlecającej).
2. Pierzchała W., Barczyk A., Górecka D., Śliwiński P., Zieliński J. *Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)*. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2010; 78, 5: 318-347.
3. Świerczyńska-Krępa M., Świerczyński Z., Szenborn L., i inni. *Choroby dróg oddechowych*. W: *Choroby wewnętrzne*. Stan wiedzy na rok 2011. Szczeklik A (red.) Medycyna Praktyczna, Kraków 2011; 593-634.
4. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2011 ([http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2011\\_Feb21.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf))
5. 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.
6. Zieliński J. *POChP – choroba zbyt rzadko rozpoznawana nie tylko we wczesnym okresie*. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2007; 75: 2-4.
7. Lubiński W. *Przewlekła obturacyjna choroba płuc u osób starszych*. *Geriatrics* 2008; 2: 151-156.
8. <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/index.html>
9. Agencja Oceny Technologii Medycznych. *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*. Kraków-Warszawa: kwiecień 2009.
10. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 21 June 2012 (EMA/CHMP/483572/2012 Respiratory Drafting Group).
11. <http://www.ema.europa.eu/>
12. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. Available from: <http://www.goldcopd.org/>.
13. Górecka D., Jassem E., Pierzchała W., Śliwiński P. *Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)*. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2012; 80, 3: 220-254.
14. Zasady leczenia POChP dostępne na stronie <http://pochp.mp.pl/lekiileczenie/show.html?id=54233>.
15. Niżankowska-Mogilnicka E., Mejza F. *Aktualizacja (2004) wytycznych GOLD oraz pierwsze wspólne wytyczne ATS i ERS dotyczące postępowania w POChP - nowości i różnice*. *Medycyna Praktyczna* 2004/10.
16. Internetowa strona Medycyny Praktycznej – Indeks leków (informacje z dnia 23.01.2013 r.)
17. Dane sprzedażowe IMS otrzymane od firmy Zlecającej.
18. 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.
19. OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 24 kwietnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r.



20. <http://www.aotm.gov.pl>
21. <http://www.nice.org.uk>
22. <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC>
23. <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home>
24. <http://www.health.gov.au/>
25. <http://www.cadth.ca>
26. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/i\\_5/accueil](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/i_5/accueil)
27. Jahnz-Różyk K., Targowski T., From S. *Koszty leczenia zaostrzeń przewlekłej obturacyjnej choroby płuc w warunkach ambulatoryjnych i szpitalnych w 2007 roku – wyniki wieloośrodkowego badania polskiego.* Pol. Merk. Lek., 2009, XXVI, 153, 208.
28. Rekomendacja CADTH: [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Seebri-May-17-13.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Seebri-May-17-13.pdf).
29. <http://www.wales.nhs.uk/>
30. Rekomendacja AWMSG:  
<http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/glycopyrronium%20bromide%20%28Seebri%20Breezhaler%29%201455%20FAR.pdf>

## 6. SPIS TABEL

<b>Tabela 1</b> Zmodyfikowana skala nasilenia duszności MRC ( <i>Medical Research Council</i> ) [2] .....	9
<b>Tabela 2</b> Stopnie zaawansowania choroby [4].....	10
<b>Tabela 3</b> Leki powszechnie stosowaniu w przewlekłym leczeniu POChP [3, 13].....	11
<b>Tabela 4</b> Wyniki wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących preparatu Seebri Breezhaler® w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc .....	18
<b>Tabela 5</b> Dane sprzedażowe dla poszczególnych grup leków stosowanych w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela na podstawie danych IMS za okres od 2010 r. do lipca 2012 roku [17] .....	20
<b>Tabela 6</b> Podstawowe informacje dotyczące stopnia i poziomu finansowania refundowanych i nier refundowanych technologii opcjonalnych (LAMA, LABA) .....	25
<b>Tabela 7.</b> Podsumowanie - schemat PICOS.....	31

## **7. SPIS WYKRESÓW**

<b>Wykres 1 Algorytm leczenia farmakologicznego POChP według wytycznych ATS/ERS 2004 .....</b>	<b>14</b>
--	-----------