



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



## **SPIS TREŚCI**

<b>1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY .....</b>	<b>4</b>
<b>2. INDEKS SKRÓTÓW.....</b>	<b>5</b>
<b>3. CEL I METODYKA .....</b>	<b>6</b>
<b>4. POPULACJA .....</b>	<b>7</b>
4.1. Wnioskowane wskazanie .....	7
4.2. Problem zdrowotny .....	7
4.3. Przegląd wskaźników epidemiologicznych .....	11
4.4. Istniejąca praktyka (leczenie) .....	13
4.5. Wytyczne postępowania klinicznego .....	16
<b>5. INTERWENCJA OCENIANA .....</b>	<b>23</b>
5.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji .....	23
5.2. Mechanizm działania .....	24
5.3. Dawkowanie i sposób podania .....	25
5.4. Specjalne ostrzeżenia, środki ostrożności i przeciwwskazania .....	26
5.5. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji .....	27
5.6. Finansowanie ocenianej interwencji w innych krajach.....	27
<b>6. INTERWENCJE OPCJONALNE .....</b>	<b>29</b>
6.1. Wybór i uzasadnienie wyboru komparatorów .....	29
6.2. Tiotropium + formoterol .....	35
6.3. Flutikazon/salmeterol.....	35
6.4. Formoterol .....	40
6.5. Tiotropium .....	42
6.6. Indakaterol .....	44
6.7. Glikopironium .....	46
<b>7. WYNIKI ZDROWOTNE.....</b>	<b>48</b>
<b>8. TYP BADANIA .....</b>	<b>51</b>
<b>9. PODSUMOWANIE: PICO(S).....</b>	<b>52</b>
<b>10. PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>54</b>
<b>11. SPIS TABEL .....</b>	<b>57</b>
<b>12. SPIS WYKRESÓW .....</b>	<b>57</b>
<b>13. ZAŁĄCZNIKI .....</b>	<b>58</b>
13.1. Wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych - przeszukane źródła .....	58

## 1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Imię i nazwisko	Funkcja	Udział
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Data zakończenia analizy: styczeń 2014 r.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 2. INDEKS SKRÓTÓW

<b>6-MWD</b>	Test 6-minutowego chodu (ang. <i>6-Minute Walk Test</i> )
<b>µg</b>	Mikrogram
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>APD</b>	Analiza Problemu Decyzyjnego
<b>BDI</b>	<i>Baseline Dyspnea Index</i>
<b>BMI</b>	Wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i> )
<b>BODE</b>	<i>BMI, Obstruction, Dyspnea, Exercise Capacity</i> (akronim wskaźnika)
<b>BOLD</b>	<i>Burden of Obstructive Lung Disease</i> (akronim badania)
<b>CAT</b>	<i>COPD Assessment Test</i>
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>COPD</b>	<i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>
<b>CR-10</b>	<i>Borg Category-Ratio Perceived Exertion Scale</i>
<b>CRQ</b>	<i>Chronic Respiratory Questionnaire</i>
<b>CSR</b>	<i>Clinical Study Report</i>
<b>DLCO</b>	Zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenku węgla (ang. <i>Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide</i> )
<b>DPI</b>	Inhalator proszkowy
<b>EADL</b>	<i>Extended Activity of Daily Living</i>
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>ERS</b>	<i>European Respiratory Society</i>
<b>FDA</b>	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków ( <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
<b>FEV</b>	Wymuszony przepływ wydechowy (ang. <i>Forced Expiratory Flow</i> )
<b>FEV<sub>1</sub></b>	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. <i>Forced Expiratory Volume in 1 second</i> )
<b>FRC</b>	Czynnościowa pojemność zalegająca (ang. <i>Functional Residual Capacity</i> )
<b>FVC</b>	Natężona pojemność życiowa (ang. <i>Forced Vital Capacity</i> )
<b>GKS</b>	Glikokortykosteroidy
<b>GOLD</b>	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>IC</b>	Pojemność wdechowa (ang. <i>Inspiratory Capacity</i> )
<b>LABA</b>	Długodziałający agonista receptora $\beta_2$ -adrenergicznego (ang. <i>Long-acting <math>\beta_2</math> Agonist</i> )
<b>LAMA</b>	Długodziałający antagonist receptorów muskarynowych (ang. <i>Long-acting Muscarinic Antagonist</i> )
<b>mcg</b>	Mikrogram
<b>MDI</b>	Inhalator ciśnieniowy
<b>mg</b>	Miligram
<b>mMRC</b>	Zmodyfikowana skala duszności wg <i>British Medical Research Council</i>
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
<b>PICO(S)</b>	Populacja, Interwencja, Komparator, Punkty końcowe (Typ badania)
<b>POChP</b>	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
<b>PSUR</b>	Okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> )
<b>PTChP</b>	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
<b>RV</b>	Objętość zalegająca (ang. <i>Residual Volume</i> )
<b>rż.</b>	Rok życia
<b>SABA</b>	Krótkodziałający agonista receptora $\beta_2$ -adrenergicznego (ang. <i>Short-acting <math>\beta_2</math> Agonist</i> )
<b>SAMA</b>	Krótkodziałający antagonist receptorów muskarynowych (ang. <i>Short-acting Muscarinic Antagonist</i> )
<b>SGRQ</b>	<i>The St. George's Respiratory Questionnaire</i>
<b>SF-36</b>	<i>Short Form 36</i>
<b>SVC</b>	Pojemność życiowa określana podczas powolnych manewrów oddechowych (ang. <i>Slow Vital Capacity</i> )
<b>TDI</b>	<i>Transition Dyspnoea Index</i>
<b>TLC</b>	Całkowita pojemność płuc
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>VAS</b>	<i>Visual Analogue Scale</i>
<b>w/w</b>	Wyżej wymienione
<b>wGKS</b>	wziewne glikokortykosteroidy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )

### **3. CEL I METODYKA**

Celem analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analizy klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Ultibro Breezhaler® (indakaterol/glikopironium 110/50 µg – w jednym inhalatorze).

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1], w schemacie PICO(S), tj. określając populację docelową, interwencję, interwencje opcjonalne (komparatory) i wyniki zdrowotne, które będą stanowić kryteria selekcji badań w analizie 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 przegląd najważniejszych 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.

## **4. POPULACJA**

### **4.1. Wnioskowane wskazanie**

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Ultibro Breezhaler®, dla którego zostaną opracowane analizy HTA, lek ten miałby być finansowany we wskazaniu podtrzymującego leczenia rozszerzającego oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Wobec tego populację docelową analizy klinicznej stanowią dorośli pacjenci z POChP.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym przedmiotowego produktu leczniczego [4].

### **4.2. Problem zdrowotny**

#### **Definicja**

Według definicji podanej w Zaleceniach Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc POChP jest przewlekłą chorobą cechującą się niecałkowicie odwracalnym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, które zazwyczaj postępuje i jest związane z nieprawidłową reakcją zapalną płuc. W definicji zaznaczono, że POChP jest chorobą poddającą się profilaktyce i leczeniu [5].

Kod ICD 10: J44.8 Inna określona przewlekła zaporowa choroba płuc [5]

#### **Etiologia i patogeneza**

Do czynników ryzyka wystąpienia POChP należą [6]:

➤ **Palenie tytoniu**

POChP rozwija się w wyniku interakcji czynników środowiskowych i osobniczych. Najważniejszym czynnikiem ryzyka zachorowania na POChP jest palenie tytoniu, odpowiedzialne za ok. 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 ok. 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  $\alpha$ 1-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 [6]:

- Przewlekłego zapalenia dróg oddechowych, miąższu 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 miąższu 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 [6]:

- Przewlekły, występujący codziennie lub okresowo kaszel, często przez cały dzień, rzadko wyłącznie w nocy;
- Przewlekłe odsztuszenie płuc, największe po przebudzeniu;
- Dusznność, z początku ujawniająca się podczas wysiłku i nasilająca się wraz z postępowaniem choroby.

Stopień duszności określić można za pomocą zmodyfikowanej skali duszności wg *Medical Research Council* – mMRC, przedstawionej w tabeli poniżej wg [5].

**Tabela 1.**  
**Zmodyfikowana skala nasilenia duszności mMRC (*British Medical Research Council*) [5]**

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



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

- 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, furczenia) [6].

### **Rozpoznanie**

Rozpoznanie POChP ustala się na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego, spirometrycznego i radiologicznego klatki piersiowej. Badanie gazometryczne krwi, echokardiografia i EKG mogą posłużyć jako badania dodatkowe, pomocne w ocenie ewentualnych powikłań choroby [5].

Podstawowym badaniem czynnościowym układu oddechowego służącym rozpoznaniu POChP, określeniu stopnia zaawansowania obturacji oskrzeli, ocenie ryzyka zaostrzeń choroby i oszacowaniu rokowania jest badanie spirometryczne, umożliwiające również monitorowanie przebiegu choroby i ocenę skuteczności leczenia. Według aktualnych zaleceń PTChP (2012) kryterium diagnostycznym dla obturacji jest obniżenie wskaźnika  $FEV_1/FVC$  poniżej dolnej granicy normy, właściwej dla płci i wieku pacjenta [5], natomiast wg międzynarodowych zaleceń GOLD (2013) potwierdzeniem rozpoznania POChP pozostaje wartość  $FEV_1/FVC < 0,70$  [7].

POChP często mylona jest z astmą, jednakże na astmę wskazuje charakterystyczny wywiad chorobowy oraz odwracalność skurczu oskrzeli wykazana w testach czynnościowych płuc [8].

### **Ocena zaawansowania choroby**

Stopień nasilenia obturacji oskrzeli oceniany jest na podstawie wielkości  $FEV_1$  wyrażonej jako odsetek wartości należnej. Wartość  $FEV_1$  określana jest na podstawie badania spirometrycznego wykonanego po 20–30 minutach od podania wziewnego krótkodziałającego leku rozszerzającego oskrzela (zazwyczaj 400 µg salbutamolu) [5]. W poniższej tabeli przedstawiono klasyfikację stopni zaawansowania POChP ze względu na wartości  $FEV_1$  (zgodnie z zaleceniami GOLD 2013) [7].

**Tabela 2.**  
**Stopnie zaawansowania choroby [7]**

Stopień zaawansowania	Kryteria spirometryczne
<b>GOLD 1 – postać łagodna</b>	$FEV_1/FVC < 0,7$ $FEV_1 \geq 80\%$ wartości należnej
<b>GOLD 2 – postać umiarkowana</b>	$FEV_1/FVC < 0,7$ $80\% > FEV_1 \geq 50\%$ wartości należnej
<b>GOLD 3 – postać ciężka</b>	$FEV_1/FVC < 0,7$ $50\% > FEV_1 \geq 30\%$ wartości należnej
<b>GOLD 4 – postać bardzo ciężka</b>	$FEV_1/FVC < 0,7$ $FEV_1 < 30\%$ wartości należnej

W wytycznych GOLD (2013) zaleca się ponadto ocenę objawów przy pomocy „Testu oceny przewlekłej obturacyjnej choroby płuc” (COPD Assessment Test - CAT), pozwalającego na

pełniejszą ocenę wpływu choroby na aktywność życiową i dobrostan pacjenta [7]. Ocenie podlegają: kaszel, odksztuszanie, ucisk w klatce piersiowej, duszność, aktywność, sen i energia do działania. Wynik w CAT < 10 punktów oznacza łagodne nasilenie objawów POChP, a  $\geq 10$  punktów – istotne pogorszenie ogólnego stanu zdrowia [5].

Zaostrzenie POChP definiowane jest jako nagłe pogorszenie stanu klinicznego chorego, najczęściej objawiające się nasileniem duszności i kaszlu oraz zmianą charakteru i objętości odksztuszanej płwociny [5,7]. Wg definicji przytoczonej w zaleceniach PTChP opisane zmiany powinny trwać co najmniej 24 godziny i prowadzić do skorzystania z pomocy lekarskiej i/lub zmiany dotychczasowego sposobu leczenia. Częste zaostrzenia POChP przyczyniają się do spadku wartości FEV<sub>1</sub>, związane są z pogorszeniem jakości życia chorych i zwiększoną umieralnością oraz – co za tym idzie – zwiększonymi kosztami leczenia [5]. Zaostrzenia mogą być klasyfikowane na podstawie kryteriów klinicznych (Typ 1-3, na podstawie kryteriów Anthonisena) oraz w oparciu o rodzaj zastosowanej interwencji lekarskiej (zaostrzenie łagodne – wymagające głównie zwiększenia dawek krótkodziałających leków rozszerzających oskrzela; umiarkowane – leczone ambulatoryjnie systemowymi glikokortykosteroidami lub antybiotykami; ciężkie – wymagające hospitalizacji) [5].

Od 2011 roku GOLD zaleca stosowanie kompleksowej klasyfikacji zaawansowania POChP, uwzględniającej 4 kategorie pacjentów (oznaczonych literami od A do D) – w tabeli poniżej zilustrowano proponowany podział wg dokumentu z 2013 r. [7].

**Tabela 3.**  
**Klasyfikacja zaawansowania POChP, uwzględniająca związek pomiędzy objawami i oceną spirometryczną a ryzykiem zaostrzeń (wg GOLD 2013) [7]**

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

### Rokowanie

POChP jest chorobą postępującą. W zależności od nasilenia obturacji oskrzeli 5-letnie przeżycie jest podobne jak w populacji ogólnej (FEV<sub>1</sub>  $\geq 50\%$  wartości należnej) lub wynosi od 40%-60% (przy FEV<sub>1</sub> równym 0,75-1,25 l) do 30%-40% (przy FEV<sub>1</sub> < 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<sub>2</sub> 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 [8].

### **4.3. Przegląd wskaźników epidemiologicznych**

#### **Zapadalność**

Nie odnaleziono krajowych oszacowań zapadalności na POChP. 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 [9].

#### **Rozpowszechnienie**

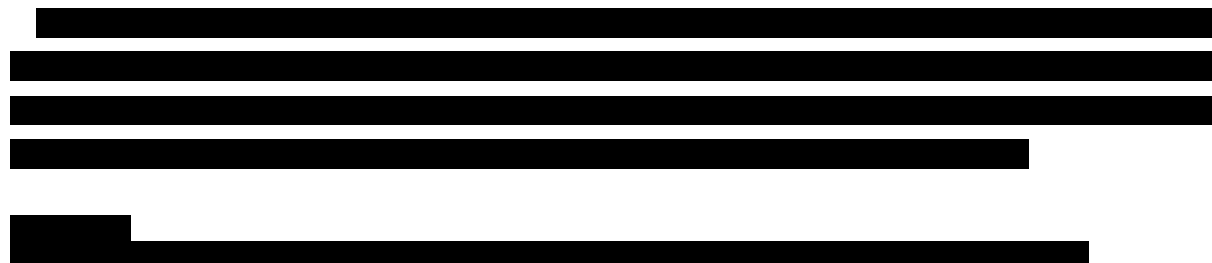
Europejskie wskaźniki chorobowości, podawane przez ERS na podstawie ponad 100 badań epidemiologicznych, kształtują się w zakresie 5-10% populacji. W międzynarodowym badaniu BOLD (*Burden of Obstructive Lung Disease*), rozpowszechnienie POChP spełniającej spirometryczne kryteria rozpoznania (FEV<sub>1</sub>/FVC <0,7 i FEV<sub>1</sub> <80% wartości należnej), wynosi ok. 10% i jest zróżnicowane w poszczególnych krajach europejskich. Według danych podanych dla Polski, na podstawie badania przeprowadzonego w Małopolsce, rozpowszechnienie POChP wśród kobiet wynosi 10,3% (w tym 3% w stadiach zaawansowania GOLD III-IV) a wśród mężczyzn – 7,8% (w tym 0,8% w stadiach GOLD III-IV) [9].

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

Zgodnie z polskim piśmiennictwem, w Polsce żyje w przybliżeniu 2 miliony osób cierpiących na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (kategoria spirometryczna ≥2 wg GOLD), co stanowi ok. 10% populacji po 40 roku życia (POChP potwierdzone spirometrycznie: 8,9%) [6, 11, 5]. Choroba częściej dotyka mężczyzn niż kobiety [6]. Nie wszyscy chorzy zdają sobie sprawę z istnienia choroby, gdyż początkowe objawy POChP często są przez nich bagatelizowane i składane na karb naturalnego procesu starzenia się organizmu [5,11]. Brak jest badań epidemiologicznych, które pozwalają na precyzyjne określenie liczby chorych, pomimo tego, iż prowadzone są programy zdrowotne mające na celu uświadomienie społeczeństwu konieczności kontrolowania stanu zdrowia.

Szacuje się, że w Polsce większość (ok. 80%) chorych na POChP znajduje się w łagodnym lub umiarkowanym stadium choroby, często nierozpoznanej [5].

Badania pokazują wyraźny wzrost chorobowości z wiekiem – u osób w wieku >70 lat rozpowszechnienie POChP w europejskiej populacji szacuje się na ok. 20% wśród mężczyzn i na 15% wśród kobiet [9].



### ***Umieralność***

Umieralność z powodu POChP w populacji europejskiej ogółem szacuje się na 18/100 tys. mieszkańców rocznie (współczynnik standaryzowany wg wieku). Niemniej obserwuje się znaczne wahania wartości tego wskaźnika pomiędzy poszczególnymi krajami, przy skąpych danych pochodzących z państw Europy Wschodniej. Wg danych WHO z 1997 POChP stanowiła przyczynę zgonu ok. 4,1% mężczyzn i 2,4% kobiet w Europie [9].

Rocznie w Polsce z powodu POChP umiera ok. 17 tys. osób, przy czym w znacznej części przypadków jako główna przyczyna zgonu zgłaszane są: choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze lub rak płuca [5]. Prognozuje się wzrost chorobowości i umieralności związanej z tym schorzeniem w kolejnych latach [6].

#### 4.4. Istniejąca praktyka (leczenie)

Leczenie farmakologiczne w stabilnej postaci POChP ma na celu poprawę jakości życia i spowolnienie postępu choroby, poprzez:

- łagodzenie objawów,
- poprawę drożności oskrzeli,
- zmniejszanie liczby i ciężkości zaostrzeń,
- ograniczanie ubytku FEV<sub>1</sub> [5].

Stosowane są następujące grupy leków wpływających na kliniczne aspekty POChP:

- leki rozszerzające oskrzela,
- glikokortykosteroidy wziewne (wGKS),
- inhibitory fosfodiestrazy 4 [5].

Wspierająco mogą być ponadto stosowane antyoksydanty i mukolityki [5].

Oceniana interwencja polega na przewlekłym leczeniu rozszerzającym oskrzela (w stabilnej POChP) poprzez stosowanie inhalacji złożonym produktem leczniczym, zawierającym dwie substancje czynne, należące do grupy leków rozszerzających oskrzela, długodziałających (stosowanych raz na dobę).

##### **Leki rozszerzające oskrzela**

###### Grupy leków rozszerzających oskrzela, stosowanych w POChP:

- Agoniści receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych ( $\beta_2$ -agoniści) – ich mechanizm działania polega na pobudzeniu receptorów adrenergicznych typu  $\beta_2$ . W rezultacie leki te powodują rozkurczanie się mięśni gładkich oskrzeli, zapobiegają także ich skurczowi. Odmienne do cholinolityków działających głównie na toniczne, stałe napięcie mięśni gładkich,  $\beta_2$ -agoniści usuwają doraźny, reaktywny skurcz mięśni gładkich lub mu zapobiegają. Leki te dzielą się na dwie grupy [5]:
  - krótkodziałające (SABA): fenoterol, salbutamol;
  - długodziałające (LABA):
    - długie działanie o szybkim początku: formoterol,
    - długie działanie o opóźnionym początku: salmeterol,
    - ultra długie działanie: indakaterol (wchodzący w skład wnioskowanego leku);
- Leki cholinolityczne – leki antycholinergiczne zmniejszające napięcie mięśni gładkich oskrzeli, inhibitory receptorów muskarynowych ( $M_1$ ,  $M_2$ ,  $M_3$ ). Ze względu na czas działania leki te dzieli się na [5,7]:
  - działające krótko i szybko ( $\geq 6$ -8 godzin) - SAMA: bromek ipratropium;

- długodziałające (>24 godzin) – LAMA: bromek tiotropium, bromek glikopironium (wchodzący w skład wnioskowanego leku).
- Teofilina – lek z grupy metyloksantyn, którego mechanizm działania nie został dobrze poznany [5].

#### Droga podania

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 krótkodziałające 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) [5].

#### Łączenie leków rozszerzających oskrzela

Łączyć można leki o odmiennych mechanizmach działania, co umożliwia uzyskiwanie lepszego efektu klinicznego a także unikanie działań niepożądanych, poprzez stosowanie niższych dawek leków, niż w monoterapii [5].

Szczegółowe wytyczne dotyczące stosowania długodziałających leków rozszerzających oskrzela w leczeniu POChP, w tym produktów złożonych (*fixed dose combinations*), do których należy oceniany produkt leczniczy przedstawiono w kolejnym rozdziale analizy (rozdz. 4.5).

#### **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 [8]. W POChP stosowane są głównie GKS wziewne, natomiast stosowanie doustnych ograniczone jest do okresów zaostrzeń [5].

Wziewne GKS mogą być stosowane w skojarzeniu z długodziałającymi lekami rozszerzającymi oskrzela [5].

#### **Inhibitory fosfodiesterazy 4**

Działanie inhibitorów fosfodiesterazy 4 polega na zmniejszaniu rekrutacji i aktywacji komórek zapalnych: neutrofilów, limfocytów CD8+, makrofagów i eozynofili. W POChP stosowany jest inhibitor II generacji – roflumilast. Lek dodawany jest do LABA i LAMA [5].

#### **Zestawienie leków, dawek, dróg podania**

Leki stosowane w przewlekłym leczeniu POChP przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 4**  
**Leki stosowaniu w przewlekłym leczeniu POChP [5,7,13]**

Sposób działania	Substancja czynna	Postać	Czas działania leku [h]
<b>Leki cholinolityczne</b>			
<b>Krótko działające</b>	Bromek ipratropium	MDI (20µg) Roztwór do nebulizacji (0,25 mg/ml)	6-8
<b>Długo działające</b>	Tiotropium	DPI (18 µg)	24
	Bromek glikopironium	DPI (44 µg)	24
<b>β<sub>2</sub>-mimetyki</b>			
<b>Krótko działające</b>	Fenoterol	MDI (100 µg)	4-6
	Salbutamol	MDI (100 µg) DPI (200 µg) Roztwór do nebulizacji (2 mg/ml)	4-6
<b>Długo działające</b>	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
<b>Pochodne metyloksantyny</b>			
<b>Aminofilina</b>		Tabletki	zmienny, do 24
<b>Teofilina (SR)</b>		Tabletki i kapsułki	zmienny, do 24
<b>Preparaty złożone, zawierające w jednym inhalatorze β<sub>2</sub>-mimetyk krótko działający i lek cholinolityczny</b>			
<b>Fenoterol+ipratropium</b>		MDI (50 µg +20 µg) Roztwór do nebulizacji (0,5 mg/ml+0,25 mg/ml)	6-8
<b>Glikokortykosteroidy wziewne</b>			
<b>Beklometazon</b>		MDI (50, 100, 250 µg) DPI (100 i 200 µg)	-
<b>Budezonid</b>		MDI (50, 200 µg) DPI (100, 200 i 400 µg) Roztwór do nebulizacji (0,125, 0,25, 0,5 mg/ml)	-
<b>Flutikazon</b>		MDI (50, 125 i 250 µg) DPI (50, 100, 250 i 500 µg) Roztwór do nebulizacji (0,25 i 1 mg/ml)	-
<b>Preparaty złożone, zawierające w jednym inhalatorze β<sub>2</sub>-mimetyk długo działający i glikokortykosteroid</b>			
<b>Formeterol/budezonid</b>		DPI (4,5 µg /160 µg)	-
<b>Salmeterol/flutikazon</b>		DPI (50 µg/100 µg, 250 lub 500 µg) MDI (25µg/50 µg, 125 lub 250 µg)	-

## 4.5. Wytyczne postępowania klinicznego

### **Polskie wytyczne**

Najbardziej aktualne polskie zalecenia postępowania w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc pochodzą zostały opublikowane przez Polskie Towarzystwo Chorób Płuc w 2012 roku - „Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)” [5].

W dokumencie tym 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 wydłużająca 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* [5].

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 stopniem choroby wg czterech opisanych uprzednio kategorii GOLD (A-D) [5].

Zalecenia PTChP odnośnie farmakoterapii w stabilnej POChP są następujące:

- ze względu na przewlekły i postępujący charakter choroby zaleca się długotrwałe stosowanie leczenia podtrzymującego;
- nie zaleca się przerywania ani zmniejszania intensywności leczenia po uzyskaniu poprawy stanu chorego;
- ewentualna zmiana leczenia w tym okresie choroby może wynikać z nasilenia objawów choroby i/lub zwiększenia ryzyka wystąpienia zaostrzenia;
- lekami, które wpływają na różne aspekty kliniczne POChP — poprawę drożności oskrzeli, zmniejszenie odczuwanej duszności i innych objawów oraz zmniejszenie częstości zaostrzeń są: leki rozszerzające oskrzela, wziewne GKS, inhibitory fosfodiesterazy 4; ich działanie mogą wspierać antyoksydanty i mukolityki;
- wziewnymi lekami rozszerzającymi oskrzela zalecanymi do leczenia chorych na POChP są: cholinolityki i  $\beta_2$ -agoniści;
- w doborze leków zaleca się uwzględnianie aktualnego stopnia odczuwanej duszności lub innych objawów POChP oraz ryzyko wystąpienia zaostrzenia choroby, tj. podział na 4 kategorie chorych proponowany przez GOLD [5].



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).

**Tabela 5.**  
**Leki stosowane w początkowej terapii stabilnej POChP wg zaleceń PTChP (2012) [5]**

Kat. POChP		Pierwszy wybór terapii (opcje)	Drugi wybór terapii (opcje)	Leczenie alternatywne (opcje)
<b>A</b>	Farmakoterapia antynikotynowa i/lub szczepienia przeciw grypie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SABA doraźnie</li> <li>• SAMA doraźnie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LABA</li> <li>• LAMA</li> <li>• SABA + SAMA</li> </ul>	teofilina
<b>B</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• LABA</li> <li>• LAMA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LABA + LAMA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SABA</li> <li>• SAMA</li> <li>• SABA + SAMA</li> <li>• teofilina</li> </ul>
<b>C</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• LABA + wziewny GKS</li> <li>• LAMA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LABA + LAMA</li> <li>• LAMA + wziewny GKS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitor fosfodiesterazy 4</li> <li>• SABA</li> <li>• SAMA</li> <li>• SABA + SAMA</li> <li>• teofilina</li> </ul>
<b>D</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• LABA + wziewny GKS</li> <li>• LAMA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LAMA + wziewny GKS</li> <li>• LABA + wziewny GKS + LAMA</li> <li>• LABA + wziewny GKS + inhibitor fosfodiesterazy 4</li> <li>• LABA + LAMA</li> <li>• LAMA + inhibitor fosfodiesterazy 4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• karbocysteina</li> <li>• SABA</li> <li>• SAMA</li> <li>• SABA + SAMA</li> <li>• teofilina</li> </ul>

Szczegółowe zalecenia PTChP (2012) dotyczące farmakoterapii w poszczególnych kategoriach diagnostycznych [5] zestawiono poniżej.

**Tabela 6.**  
**Szczegółowe zalecenia PTChP (2012) dotyczące farmakoterapii w POChP, w zależności od zaawansowania choroby [5]**

Kat. POChP	Zalecane postępowanie
<b>A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U chorych z dusznością wysiłkową zaleca się doraźne stosowanie 1–2 wdechów krótkodziałającego leku rozszerzającego oskrzela.</li> <li>• Można stosować kombinację leków krótkodziałających lub jeden z leków długodziałających.</li> <li>• Alternatywnie można stosować teofilinę doustnie.</li> </ul>
<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Począwszy od kategorii B leczenie lekami rozszerzającymi oskrzela powinno być regularne.</li> <li>• Uważa się, że długodziałające leki rozszerzające oskrzela są skuteczniejsze i zapewniają lepsze stosowanie się chorego do zaleceń lekarskich niż leki krótkodziałające. Chory może stosować cholinolityk długodziałający jeden wdech raz na dobę lub <math>\beta_2</math>-agonistę długodziałającego 2 razy na dobę po 1. wdechu lub ultra długodziałającego <math>\beta_2</math>-agonistę jeden wdech raz na dobę.</li> <li>• Wybór leku zależy od decyzji lekarza i preferencji chorego.</li> <li>• <u>Można zastosować jednocześnie cholinolityk i <math>\beta_2</math>-agonistę długodziałającego.</u></li> <li>• W razie braku dostępności leków długodziałających można stosować wziewne leki krótkodziałające z każdej grupy lub ich kombinacje lub teofilinę.</li> </ul>

Kat. POChP	Zalecane postępowanie
C	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca się stosowanie leków rozszerzających oskrzela w dawkach maksymalnych.</li> <li>• Stosuje się wszystkie grupy leków rozszerzających oskrzela.</li> <li>• Preferowane są leki rozszerzające oskrzela o przedłużonym czasie działania.</li> <li>• Z powodu wysokiego ryzyka zaostrzenia choroby zaleca się długotrwałe stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów w dużych dawkach.</li> <li>• Z powodu większej skuteczności preparatów łączonych zawierających <math>\beta_2</math>-agonistę długodziałającego i wziewny glikokortykosteroid niż tych leków stosowanych w monoterapii zalecane jest stosowanie terapii skojarzonej. Leczeniem o równoważnej skuteczności jest zastosowanie długodziałającego cholinolityku.</li> <li>• <u>Jako drugorzędnej terapii w tej kategorii należy uznać zastosowanie długodziałających cholinolityku i <math>\beta_2</math>-agonisty</u> lub długodziałającego cholinolityku z wziewnym glikokortykosteroidem.</li> <li>• Jeśli chory ma objawy przewlekłego zapalenia oskrzeli (przewlekły kaszel z wykrztuszaniem) alternatywnie do stosowanego leczenia można dodać inhibitor fosfodiesterazy 4 lub leki mukolityczne.</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>• <u>Jako leczenie drugorzędne dopuszczalna jest praktycznie każda kombinacja długodziałających leków rozszerzających oskrzela</u>, wziewnych glikokortykosteroidów oraz inhibitora fosfodiesterazy 4.</li> <li>• Leczeniem alternatywnym (uzupełniającym) może być stosowanie krótkodziałających leków rozszerzających oskrzela i mukolityków.</li> </ul>

Zgodnie z powyższymi wytycznymi leczenie skojarzone długodziałającym cholinolitykiem (LAMA) i długodziałającym  $\beta_2$ -agonistą (LABA) stanowi opcję leczniczą u pacjentów z POChP w kategoriach od B do D, czyli u pacjentów: z łagodną i umiarkowaną obturacją oskrzeli, z nasiloną dusznością i niskim ryzykiem zaostrzenia (B); z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli z niewielką dusznością i wysokim ryzykiem zaostrzenia (C) oraz z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli z nasiloną dusznością i wysokim ryzykiem zaostrzenia (D).

Cytowane wytyczne oparto na przeglądzie dowodów naukowych<sup>1</sup> najwyższej jakości (RCT kategorii A lub B), przeglądach *Cochrane Collaboration* i metaanalizach badań wysokiej jakości [5].

### Zagraniczne wytyczne

#### Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2013 [7]

Wytyczne GOLD są najważniejszymi i najczęściej cytowanymi światowymi wytycznymi postępowania w POChP.

Kluczowe uwagi GOLD w zakresie wyboru terapii są następujące:

- W przypadku pacjentów palących bardzo ważne jest zaprzestanie palenia. Długoterminowe wskaźniki abstynencji poprawia stosowanie farmakoterapii i substytucji nikotyny.
- Właściwe leczenie farmakologiczne może ograniczyć objawy POChP, częstość i ciężkość zaostrzeń oraz poprawić ogólny stan zdrowia i tolerancję wysiłku.

<sup>1</sup> Wyszukiwanie aktualne na 01.03.2012

- W przypadku żadnego z obecnie dostępnych leków stosowanych w POChP nie wykazano w sposób rozstrzygający skuteczności w modyfikacji długofalowego pogorszenia funkcji płuc.
- Leczenie farmakologiczne w każdym przypadku powinno być dostosowane indywidualnie, w zależności ciężkości objawów, ryzyka zaostrzeń, dostępności leków i odpowiedzi pacjenta.
- Każdemu pacjentowi należy zaoferować szczepienia przeciwko grypie i zakażeniom pneumokokowym; szczepienia wydają się bardziej efektywne u chorych w podeszłym wieku, cięższą POChP lub ze współistniejącymi schorzeniami kardiologicznymi.
- Każdemu pacjentowi dostającemu zadyszki idąc we własnym tempie, w płaskim terenie należy zaoferować rehabilitację oddechową – co może zmniejszyć objawy, poprawić jakość życia oraz stopień fizycznego i emocjonalnego udziału w codziennej aktywności życiowej [7].

Cele terapii w stabilnej postaci choroby POChP sformułowano jako [7]:

- Ograniczenie objawów: złagodzenie nasilenia objawów, poprawa tolerancji wysiłku, poprawa ogólnego stanu zdrowia.
- Redukcja ryzyka: prewencja progresji POChP, prewencja i leczenie zaostrzeń, zmniejszenie śmiertelności.

Do klas leków powszechnie stosowanych w leczeniu POChP zaliczono:  $\beta_2$ -agonistów (krótko- i długodziałających), cholinolityki (krótko- i długodziałające), połączenia SABA z cholinolitykiem w jednym inhalatorze, metyloksantyny, wziewne GKS, połączenia LABA z GKS w jednym inhalatorze, doustne GKS oraz inhibitory fosfodiestrazy 4 [7].

Zalecenia GOLD 2013 dla początkowej farmakoterapii POChP, w zależności od kategorii zaawansowania choroby zestawiono w tabeli poniżej. Kolejność przedstawienia terapii opcjonalnych nie ma związku z preferowanym wyborem.

**Tabela 7.**  
**Leki stosowane w początkowej terapii stabilnej POChP wg zaleceń GOLD (2013) [7]**

Kat. POChP	Rekomendowany pierwszy wybór (opcje)	Leczenie alternatywne	Inne możliwe terapie*
<b>A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SABA doraźnie</li> <li>• SAMA doraźnie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LABA</li> <li>• LAMA</li> <li>• SABA + SAMA</li> </ul>	teofilina
<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LABA</li> <li>• LAMA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LABA + LAMA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SABA</li> <li>• SAMA</li> <li>• SABA + SAMA</li> <li>• teofilina</li> </ul>

Kat. POChP	Rekomendowany pierwszy wybór (opcje)	Leczenie alternatywne	Inne możliwe terapie*
<b>C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LABA + wziewny GKS</li> <li>• LAMA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LABA + LAMA</li> <li>• LAMA + inhibitor fosfodiestrazy 4</li> <li>• LABA + inhibitor fosfodiestrazy 4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SABA</li> <li>• SAMA</li> <li>• SABA+SAMA</li> <li>• teofilina</li> </ul>
<b>D</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LABA + wziewny GKS</li> <li>• LAMA</li> <li>• LABA + wziewny GKS + LAMA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LABA + wziewny GKS + LAMA</li> <li>• LABA + wziewny GKS + inhibitor fosfodiestrazy 4</li> <li>• LABA + LAMA</li> <li>• LAMA + inhibitor fosfodiestrazy 4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• karbocysteina</li> <li>• SABA</li> <li>• SAMA</li> <li>• SABA + SAMA</li> <li>• teofilina</li> </ul>

\* - Leki wymienione w tej kolumnie mogą być stosowane samodzielnie lub w połączeniu z opcjami wymienionymi jako „pierwszy wybór” lub „leczenie alternatywne”

Podobnie jak w zaleceniach polskich (PTChP 2012), wytyczne GOLD uwzględniają skojarzone leczenie lekami z grupy LABA i LAMA jako opcję drugiego wyboru w leczeniu pacjentów z POChP kat. B (w przypadku pacjentów z nasiloną dusznością), C i D [7].

Szczegółowe uwagi dotyczące stosowania leków z tej grupy są następujące:

- Leki rozszerzające oskrzela odgrywają centralną rolę w kontrolowaniu objawów POChP.
- Preferowane jest leczenie wziewne.
- Wybór pomiędzy  $\beta_2$ -agonistą, lekiem antycholinergicznym, teofiliną lub terapią złożoną zależy od dostępności leków oraz indywidualnej odpowiedzi pacjenta, w rozumieniu zmniejszenia nasilenia objawów i wystąpienia działań niepożądanych.
- Leki rozszerzające oskrzela stosowane są doraźnie („na żądanie”) lub regularnie, w celu prewencji lub ograniczenia objawów.
- Wziewne, długodziałające leki rozszerzające oskrzela są wygodne w stosowaniu i skuteczniejsze w kontroli objawów od leków krótkodziałających.
- Łączenie leków rozszerzających oskrzela o różnych mechanizmach działania może poprawiać skuteczność i zmniejszać ryzyko działań niepożądanych w porównaniu do strategii zwiększania dawki pojedynczego leku [7].

Sformułowano następujące rekomendacje dotyczące stosowania leków rozszerzających oskrzela w stabilnej postaci POChP, oparte na dowodach naukowych:

- Stosowanie  $\beta_2$ -agonistów i leków antycholinergicznym długodziałających jest preferowane względem krótkodziałających preparatów z tej grupy, ponadto wziewne leki rozszerzające oskrzela są preferowane względem doustnych [Kategoria dowodów naukowych: A]
- Łączenie krótko- i długodziałających  $\beta_2$ -agonistów i leków antycholinergicznym można rozważyć, jeżeli poprawa w zakresie objawów nie wystąpi przy zastosowaniu pojedynczych leków [Kategoria dowodów naukowych: B]

- Ze względu na skuteczność i bezpieczeństwo wziewne leki rozszerzające oskrzela są preferowane względem doustnych [Kategoria dowodów naukowych: A]
- Ze względu na dane wskazujące na względnie niską skuteczność i zwiększenie częstości działań niepożądanych leczenie teofiliną nie jest zalecane, o ile inne długodziałające leki rozszerzające oskrzela nie są niedostępne lub zbyt drogie [Kategoria dowodów naukowych: B]

Cytowane wytyczne sformułowano na podstawie przeglądu najlepszych dostępnych dowodów naukowych.

Wspólne wytyczne American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society i European Respiratory Society (2011) [14]

Sformułowano następujące zalecenia dotyczące farmakologicznego leczenia POChP:

- U pacjentów ze stabilną POChP, z objawami oddechowymi i  $FEV_1$  od 60% do 80% wartości należnej można stosować wziewne leki rozszerzające oskrzela [Siła rekomendacji wg GRADE: słaba, dowody naukowe niskiej jakości].
- U pacjentów ze stabilną POChP, z objawami oddechowymi i  $FEV_1 < 60%$  wartości należnej zalecane jest leczenie wziewnymi lekami rozszerzającymi oskrzela [Siła rekomendacji wg GRADE: silna, dowody naukowe umiarkowanej jakości].
- Pacjentom ze stabilną, objawową POChP i  $FEV_1 < 60%$  wartości należnej zaleca się przepisywanie wziewnych LAMA albo LABA w monoterapii [Siła rekomendacji wg GRADE: silna, dowody naukowe umiarkowanej jakości]. Wybór leku powinien opierać się na preferencjach pacjenta, koszcie oraz profilu działań niepożądanych.
- U pacjentów ze stabilną, objawową POChP i  $FEV_1 < 60%$  wartości należnej można łączyć leki stosowane wziewnie (LAMA, LABA i wziewne GKS) [Siła rekomendacji wg GRADE: słaba, dowody naukowe umiarkowanej jakości] [14].

Cytowane wytyczne sformułowano na podstawie przeglądu dowodów naukowych.

National Institute for Health and Clinical Excellence i Royal College of Physicians - National Clinical Guideline Centre (2010) [15,16]

W wytycznych NICE rekomenduje się następujące opcje terapeutyczne i wspomagające w leczeniu stabilnej POChP [15,16]:

- Zaprzestanie palenia tytoniu;
- Wziewne leki rozszerzające oskrzela:  $\beta$ -agoniści krótkodziałający (np. salbutamol), cholinolityki krótkodziałające (np. ipratropium),  $\beta$ -agoniści długodziałający (np. salmeterol), cholinolityki długodziałające (np. tiotropium);
- Teofilina – formacja o przedłużonym czasie uwalniania substancji czynnej;
- Glikokortykosteroidy – inhalowane (np. beklometazon), doustne (np. prednizon, niepolecane);
- Terapie skojarzone z wykorzystaniem wyżej wymienionych.

Zgodnie z zalecanym algorytmem stosowania leków wziewnych:

- U pacjentów doświadczających duszności i ograniczenia tolerancji wysiłku należy stosować doraźnie SABA lub SAMA;
- W przypadku występowania zaostrzeń lub długotrwałej duszności oraz
  - FEV1  $\geq 50\%$  wartości należnej należy zastosować: LABA albo LAMA (po zaprzestaniu stosowania SAMA),
  - FEV1  $< 50\%$  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);
- W przypadku utrzymujących się zaostrzeń lub duszności można rozważyć stosowanie:
  - 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);
  - po wcześniejszym stosowaniu LAMA albo LABA + wziewne GKS: połączenie LAMA + LABA + wziewne GKS (LABA + wziewne GKS – w jednym inhalatorze) [15,16].

Cytowane wytyczne sformułowano na podstawie przeglądu dowodów naukowych.

## 5. INTERWENCJA OCENIANA

### 5.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji

Ocenianą interwencją stanowi przewlekłe leczenie rozszerzające oskrzela przy użyciu produktu leczniczego Ultibro Breezhaler® 85 mikrogramów/43 mikrogramy, proszek do inhalacji w kapsułkach twardej (dalej określanego skróconą nazwą: Ultibro Breezhaler®) [4].

Ultibro Breezhaler® jest produktem złożonym, zawierającym maleinian indakaterolu i bromek glikopironiowy - każda kapsułka zawiera 143 mikrogramy indakaterolu maleinianu, co odpowiada 110 mikrogramom indakaterolu oraz 63 mikrogramy glikopironiowego bromku, co odpowiada 50 mikrogramom glikopironium. Każda dostarczona dawka (dawka, która wydostaje się z ustnika inhalatora) zawiera 110 mikrogramów indakaterolu maleinianu, co odpowiada 85 mikrogramom indakaterolu oraz 54 mikrogramy glikopironiowego bromku, co odpowiada 43 mikrogramom glikopironium [4].

W analizie klinicznej, dla uproszczenia, interwencja będzie określana w skrócie jako indakaterol/glikopironium (IND/GLY).

Szczegółowe dane dotyczące warunków dopuszczenia do obrotu na terytorium Unii Europejskiej przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8.**  
**Podstawowe informacje rejestracyjne – produkt leczniczy Ultibro Breezhaler® [4]**

Informacje	Dane
<b>Nazwa handlowa</b>	Ultibro Breezhaler® 85 mikrogramów/43 mikrogramy, proszek do inhalacji w kapsułkach twardej
<b>Postać farmaceutyczna</b>	Proszek do inhalacji w kapsułce twardej
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	Każda kapsułka zawiera 143 mikrogramy indakaterolu maleinianu, co odpowiada 110 mikrogramom indakaterolu oraz 63 mikrogramy glikopironiowego bromku, co odpowiada 50 mikrogramom glikopironium. Każda dostarczona dawka (dawka, która wydostaje się z ustnika inhalatora) zawiera 110 mikrogramów indakaterolu maleinianu, co odpowiada 85 mikrogramom indakaterolu oraz 54 mikrogramy glikopironiowego bromku, co odpowiada 43 mikrogramom glikopironium. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda kapsułka zawiera 23,5 mg laktozy (w postaci jednowodnej).
<b>Wskazania do stosowania</b>	Produkt wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).
<b>Rodzaj i zawartość opakowania*</b>	Ultibro Breezhaler® jest inhalatorem do podawania jednej dawki leku. Opakowania: <ul style="list-style-type: none"><li>• Opakowanie jednostkowe zawierające 6x1, 12x1 lub 30x1 kapsułek twardej oraz jeden inhalator.</li><li>• Opakowania zbiorcze zawierające 90 (3 opakowania po 30x1) kapsułek twardej oraz 3 inhalatory.</li><li>• Opakowania zbiorcze zawierające 96 (4 opakowania po 24x1) kapsułek twardej oraz 4 inhalatory.</li><li>• Opakowania zbiorcze zawierające 150 (25 opakowań po 6x1) kapsułek twardej oraz 25 inhalatorów.</li></ul>
<b>Numer pozwolenia</b>	EU/1/13/862/001-006

Informacje	Dane
na dopuszczenie do obrotu	
Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	19 września 2013 r.
Wznowienie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Nie dotyczy

\*Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie

Produkt leczniczy Ultibro Breezhaler® zatwierdzono do stosowania w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów, ponieważ uznano, że korzyści płynące z jego stosowania przewyższają ryzyko, a działanie leku stosowanego w celu złagodzenia objawów POChP było istotne klinicznie [17].

## 5.2. Mechanizm działania

Produkt leczniczy Ultibro Breezhaler® należy do grupy farmakoterapeutycznej *Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, leki adrenergiczne w skojarzeniu z lekami przeciwcholinergicznymi*, kod ATC: R03AL04. Lek zawiera dwie substancje czynne: indakaterol i glikopironium [4].

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 cyklazy adenylowej, enzymu, który katalizuje przekształcanie adenozyntrifosforanu (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 [4].

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 acetylocholino na komórki mięśni gładkich dróg oddechowych, powodując rozszerzenie dróg oddechowych [4].

Działanie indakaterolu i glikopironium podawanych jednocześnie: Gdy indakaterol i glikopironium 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 przeciwcholinergicznym może skuteczniej oddziaływać na centralne drogi oddechowe [4].

**Farmakodynamika:** Skojarzenie indakaterolu i glikopironium w produkcie Ultibro Breezhaler® wykazywało szybki początek działania w ciągu 5 minut po podaniu dawki. Działanie to utrzymuje się na stałym poziomie przez cały 24-godzinny okres dawkowania. Średnie działanie rozszerzające oskrzela oceniane na podstawie pomiarów FEV<sub>1</sub> wykonywanych seryjnie w ciągu 24 godzin było znamienne większe po zastosowaniu produktu leczniczego Ultibro Breezhaler® w porównaniu z indakaterolem, glikopironium lub tiotropium podawanych w monoterapii. Nie stwierdzono dowodów na utratę wrażliwości na produkt leczniczy Ultibro Breezhaler® w miarę upływu czasu, w porównaniu z placebo i monoterapią poszczególnymi składnikami leku [4].

### **5.3. Dawkowanie i sposób podania**

#### **Dawkowanie**

Zalecana dawka to inhalacja zawartości jednej kapsułki raz na dobę za pomocą inhalatora Ultibro Breezhaler® [4].

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 [4].

Szczególne grupy pacjentów [4]:

- 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.

## **5.4. Specjalne ostrzeżenia, środki ostrożności i przeciwwskazania**

W ChPL wymieniono następujące ostrzeżenia specjalne i środki ostrożności (poniżej opis skrócony) [4]:

- Nie należy podawać jednocześnie z produktami leczniczymi zawierającymi inne leki z grupy długo działających agonistów receptorów beta-adrenergicznych lub długo działających antagonistów receptorów muskarynowych, leków z grup farmakoterapeutycznych, do których należą składniki produktu;
- Nie należy stosować w leczeniu astmy;
- Produkt nie jest przeznaczony do stosowania w stanach ostrych - nie jest wskazany w leczeniu ostrych epizodów skurczu oskrzeli;
- Zgłaszano występowanie natychmiastowych reakcji nadwrażliwości po podaniu indakaterolu (jednego ze składników wchodzących w skład produktu leczniczego Ultibro Breezhaler®);
- W badaniach klinicznych z produktem Ultibro Breezhaler® nie obserwowano paradoksalnego skurczu oskrzeli, jednak paradoksalny skurcz oskrzeli występował po zastosowaniu innych leków wziewnych i może stanowić zagrożenie życia;
- Należy zachować ostrożność stosując produkt u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania;
- Należy zachować ostrożność stosując produkt u pacjentów z zatrzymaniem moczu;
- 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 dializ, produkt należy stosować tylko w sytuacji, gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko;
- Należy zachować ostrożność stosując produkt u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego (choroba wieńcowa, ostry zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca, nadciśnienie tętnicze);
- U niektórych pacjentów agoniści receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych mogą powodować istotną klinicznie hipokaliemię;
- Inhalacja dużych dawek agonistów receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych może powodować zwiększenie stężenia glukozy w osoczu;
- Należy zachować ostrożność stosując produkt u pacjentów z drgawkami lub tyreotoksykozą, oraz u pacjentów, którzy są bardzo wrażliwi na działanie agonistów receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych;
- Nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Ultibro Breezhaler® jest nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [4].

Działania niepożądane uwzględnione w ChPL Ultibro Breezhaler® przedstawiono w Analizie Klinicznej (Poszerzona analiza bezpieczeństwa).

## 5.5. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

Przeprowadzono przegląd rekomendacji, dotyczących finansowania produktów złożonych, zawierających indakaterol z glikopironium w jednym inhalatorze, w leczeniu POChP. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21.11.2013, 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 (13.1).

Na stronach NICE opublikowano informację o planowanej ocenie, z przewidywaną datą publikacji: luty 2014 [18]. O trwającej ocenie leku informuje również walijska *All Wales Medicines Strategy Group* [19].

## 5.6. Finansowanie ocenianej interwencji w innych krajach

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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]	[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]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

*Analiza problemu decyzyjnego dla leku Ultibro Breezhaler® stosowanego  
w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów  
choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc*

---

█	████████████████	████████	████████
████████	████████████████	████████	████████
█	████████████████	████████	████████
█	████████████████	████████	████████
████████	█	████████	████████████
████████	█	████████	████████████
████████	████████████████	████████	████████
████████	████████████████	████████	████████
████████	████████████████	████████	████████
████████	████████████████	████████	████████
████████	████████████████	████████	████████
████████	████████████████	████████	████████
█	████████████████	████████	████████
████████████	████████████████	████████	████████
████████	████████████████	████████	████████

## 6. INTERWENCJE OPCJONALNE

### 6.1. Wybór i uzasadnienie wyboru komparatorów

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

Zgodnie z wytycznymi AOTM [1] rozważono jako potencjalne komparatory leki stosowane w aktualnej praktyce klinicznej w analizowanym wskazaniu, wśród których – zgodnie z wymogami ustawowymi [2] i minimalnymi wymaganiami, jakie muszą spełniać analizy HTA zgodnie z właściwym rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3] – w pierwszym rzędzie poszukiwano leków stosowanych i finansowanych w Polsce ze środków publicznych, spośród których wskazano również leki najczęściej stosowane.

#### **Terapie zgodne z wytycznymi klinicznymi**

Zgodnie z polskimi wytycznymi postępowania w POChP (PTChP 2012 – patrz rozdz. 4.5) leczenie skojarzone długodziałającym cholinolitykiem (LAMA) i długodziałającym  $\beta_2$ -agonistą (LABA) stanowi opcję leczniczą u pacjentów z POChP w kategoriach B, C i D, przy czym połączenie LAMA + LABA rozpatrywane jest wśród farmakoterapii drugiego wyboru [5]. Międzynarodowe wytyczne GOLD również uwzględniają skojarzone leczenie lekami z grupy LABA i LAMA jako opcję drugiego wyboru w leczeniu pacjentów z POChP kat. B (w przypadku pacjentów z nasiloną dusznością), C i D, a łączenie leków rozszerzających oskrzela o różnych mechanizmach działania można rozważyć, jeżeli poprawa w zakresie objawów nie wystąpi przy zastosowaniu pojedynczych leków [7].

Wobec powyższego, w wyborze komparatorów w pierwszym rzędzie brano pod uwagę inne terapie rekomendowane przez PTChP [5] lub GOLD [7] jako drugi wybór w w/w subpopulacjach pacjentów. Ponadto 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), wobec czego wyboru komparatorów dokonano biorąc pod uwagę następujące opcje terapii:

- Leczenie skojarzone lekami z grupy LABA i LAMA (w jednym inhalatorze lub w odrębnych inhalatorach), inne niż połączenie indakaterolu i glikopironium w jednym inhalatorze (tj. inne niż leczenie produktem Ultibro Breezhaler®) – drugi wybór dla pacjentów z POChP w kategoriach B, C i D wg PTChP i GOLD;
- Leczenie skojarzone lekiem z grupy LAMA z wGKS (w jednym inhalatorze lub w odrębnych inhalatorach) - drugi wybór dla pacjentów z POChP w kategoriach C i D wg PTChP;
- Inne terapie skojarzone lekami z dwóch grup: LAMA + inhibitor fosfodiesterazy 4 (drugi wybór dla pacjentów z POChP w kategorii D wg PTChP i w kategoriach C i D wg GOLD), LABA + inhibitor fosfodiesterazy 4 (drugi wybór dla pacjentów z POChP w kategorii C według GOLD);

Ponadto, aby uwzględnić porównania z opcjami uważanymi za najskuteczniejsze i zgodne ze standardami (w poszczególnych grupach pacjentów, w zależności od kategorii POChP), uznano również za zasadne przeprowadzenie porównania z opcjami terapeutycznymi stanowiącymi pierwszy wybór w leczeniu pacjentów z POChP w kategorii B, C i D, tj. z:

- LABA w monoterapii – pierwszy wybór dla pacjentów z POChP w kategorii B wg PTChP i GOLD;
- LAMA w monoterapii - pierwszy wybór dla pacjentów z POChP w kategoriach B, C i D wg PTChP i GOLD;
- LABA + wGKS - pierwszy wybór dla pacjentów z POChP w kategoriach C i D wg PTChP i GOLD.

W dalszej kolejności rozważono, które z w/w terapii mogą być w Polsce prowadzone przy użyciu produktów leczniczych refundowanych ze środków publicznych w leczeniu POChP.

### **Leki zarejestrowane i refundowane w Polsce w leczeniu POChP**

Z grup leków składających się na terapię rekomendowane w wytycznych wybrano leki zarejestrowane i jednocześnie refundowane w Polsce ze środków publicznych w leczeniu POChP. Zestawienie informacji o dopuszczeniu do obrotu i refundacji wspomnianych leków zestawiono w tabeli poniżej. Tłustym drukiem wyróżniono leki spełniające oba przyjęte kryteria.

**Tabela 10.**  
**Potencjalne komparatory - zestawienie informacji o rejestracji i refundacji w Polsce**

Grupa	Lek	Rejestracja [20]	Refundacja [21]
<b>Leki jednoskładnikowe</b>			
<b>Długodziałające leki cholinolityczne (LAMA)</b>	<b>tiotropium</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
	glikopironium*	X	
	aklidyinium*	X	
<b>Długodziałający <math>\beta_2</math>-agoniści (LABA)</b>	<b>formoterol</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
	arformoterol		
	<b>salmeterol</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
	indakaterol	X	
	tulobuterol**		
<b>Wziewne glikokortykosteroidy (wGKS)</b>	<b>beklometazon</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
	<b>budezonid</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
	<b>flutikazon</b>	<b>X</b>	<b>X</b>

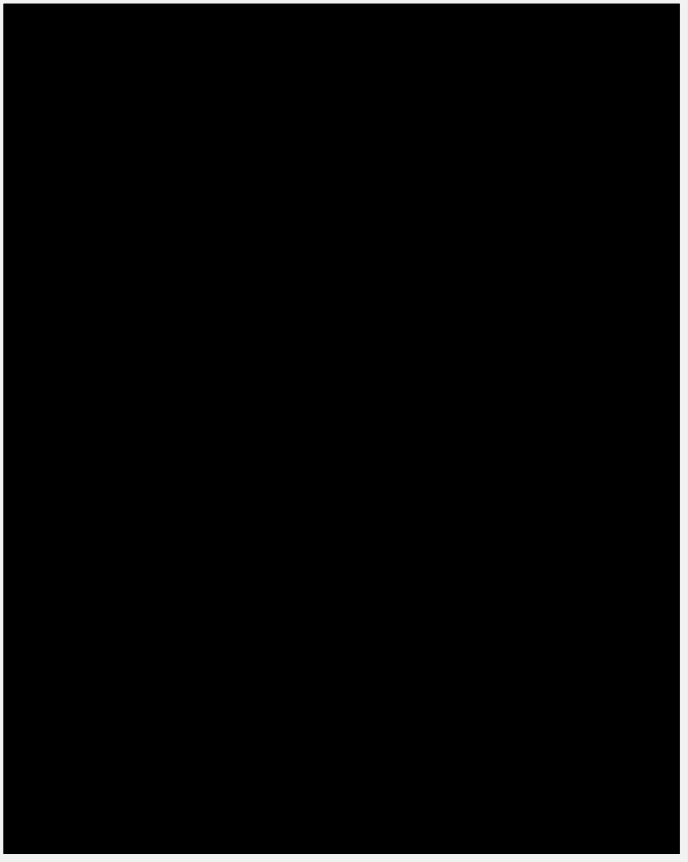
Grupa	Lek	Rejestracja [20]	Refundacja [21]
<b>Preparaty złożone (w 1 inhalatorze)</b>			
<b>LABA + wGKS</b>	<b>formoterol/budezonid</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
	formoterol/mometazon		
	<b>salmeterol/flutikazon</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
	<b>formoterol/beklometazon</b>	<b>X</b>	<b>X</b>

\* - w postaci bromku; \*\* - system transdermalny

Na podstawie powyższego zestawienia można zauważyć, że spośród terapii wymienianych w wytycznych praktyki klinicznej, w Polsce szerzej dostępne dla pacjentów (z uwagi na finansowanie ze środków publicznych), w przewlekłym leczeniu rozszerzającym oskrzela w populacji docelowej, są:

- **LABA + LAMA** (inne niż Ultibro Breezhaler®): leczenie skojarzone formoterolem lub salmeterolem z tiotropium (brak refundowanych produktów złożonych);
- **LAMA + wGKS**: leczenie skojarzone tiotropium z beklometazonem, budezonidem lub flutykazonem (brak refundowanych produktów złożonych);
- **LABA w monoterapii**: formoterol lub salmeterol;
- **LAMA w monoterapii**: tiotropium;
- **LABA + wGKS**: leczenie skojarzone formoterolem lub salmeterolem z beklometazonem, budezonidem lub flutykazonem (w tym refundowane 3 produkty złożone: formoterol/budezonid, salmeterol/flutikazon, formoterol/beklometazon).

#### Leki najczęściej stosowane w Polsce w leczeniu POChP

[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]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]


[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



[redacted]
------------



### **Substancje czynne stanowiące komponenty złożonego produktu leczniczego**

Z uwagi na brak refundacji i związany z tym praktyczny brak udziału indakaterolu i glikopironium w polskiej praktyce klinicznej, produkt złożony Ultibro Breezhaler® w polskich warunkach nie będzie zastępował leczenia odrębnymi produktami leczniczymi, zawierającymi wymienione substancje czynne w osobnych inhalatorach. Niemniej uznano, że dla pełnej oceny efektywności klinicznej leku istotne będzie pokazanie bilansu korzyści i ryzyka wynikającego z jednoczesnego stosowania wymienionych substancji czynnych, na co wskazują również wymogi Europejskiej Agencji Leków [28].

### **Wybrane komparatory**

Biorąc pod uwagę aktualne, polskie i międzynarodowe wytyczne kliniczne, refundację leków w POChP w Polsce, częstość stosowania poszczególnych leków w polskiej praktyce klinicznej oraz specyfikę ocenianego produktu leczniczego (preparat złożony), jako komparatory do analiz HTA dla ocenianej interwencji wybrano:

- Komparator główny:
  - leczenie skojarzone tiotropium + formoterol (LAMA + LABA);
- Komparatory dodatkowe:
  - salmeterol + flutikazon w jednym inhalatorze lub produkty jednoskładnikowe w leczeniu skojarzonym (LABA + wGKS);
  - tiotropium (LAMA);
  - formoterol (LABA);
  - monokomponenty:
    - indakaterol w monoterapii,
    - glikopironium w monoterapii.

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

I	[REDACTED] 57
I	[REDACTED] 57
I	[REDACTED] 57
I	[REDACTED] 57
[REDACTED]	[REDACTED]

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane procedury, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [2,3], jak i zalecenia wytycznych AOTM (aktualna praktyka

kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi – w tym Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, leki najczęściej stosowane w Polsce) [1].

Charakterystykę poszczególnych leków, stanowiących technologie opcjonalne wobec ocenianej, w tym sposób i poziom finansowania produktów leczniczych zawierających poszczególne substancje czynne, przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

## **6.2. 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 6.4 oraz 6.5).

## **6.3. Flutikazon/salmeterol**

### ***Mechanizm działania***

Salmeterol jest aminą syntetyczną pobudzającą wybiórczo i długotrwanie 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. Efekt biologiczny cAMP w komórkach docelowych obejmuje działanie rozkurczające mięśnie gładkie oskrzeli, hamowanie degranulacji mastocytów i bazofilów oraz zapobieganie miejscowemu działaniu substancji biologicznie czynnych zawartych w ziarnistościach mastocytów, takich jak histamina, leukotrieny i prostaglandyna  $D_2$ . Lek zwiększa oczyszczanie śluzowo-rzęskowe, zmniejsza przepuszczalność ścian naczyń krwionośnych [22].

Flutikazon (propionian flutikazonu) jest syntetycznie otrzymywanym fluorowanym kortykosteroidem, o sile działania przeciwzapalnego porównywalnej z działaniem triamcynolonu i fluocynolonu. Stosowany jest głównie dzięki swemu działaniu przeciwzapalnemu, przeciwświądowemu, zwężającemu naczynia i immunosupresyjnemu. Ustępowanie objawów u niektórych pacjentów obserwowano ok. 12 h po podaniu, a pełne działanie kliniczne występuje po 4-7 dniach. Wykazuje najmniejszą dostępność biologiczną ze wszystkich steroidów stosowanych miejscowo (po podaniu wziewnym 12-28%, w nebulizacji 8%, donosowym 0,06%, doustnym <1%), dzięki czemu słabo wpływa na działanie osi podwzgórze-przysadka mózgowo-nadnercza [23].

### ***Wskazania***

- 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 [24,25].

- Objawowe leczenie POChP z  $FEV_1 < 60\%$  wartości należnej (przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela), z powtarzającymi się zaostrzeniami w wywiadzie, u których utrzymują się istotne objawy choroby pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela [24,25].

### **Dawkowanie**

Produkty lecznicze zarejestrowane do stosowania w POChP dostępne są w następujących mocach (flutikazon + salmeterol/dawkę inhalacyjną): 100  $\mu$ g + 50  $\mu$ g, 250  $\mu$ g + 50  $\mu$ g, 500  $\mu$ g + 50  $\mu$ g (proszek do inhalacji). W celu uzyskania pożądanej skuteczności lek należy stosować codziennie. Należy ustalić najmniejszą dawkę zapewniającą skuteczną kontrolę objawów [24,25].

Dawkowanie zalecane w POChP: jedna inhalacja 2 razy na dobę [24,25].

### **Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość (alergia) na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą [24,25].

### **Finansowanie**

Obecnie w wykazie leków refundowanych [21] znajduje się 12 produktów leczniczych zawierających salmeterol z flutikazonem w jednym inhalatorze oraz 16 produktów jednoskładnikowych, zawierających flutikazon i 5 – zawierających salmeterol - refundowanych w POChP. Wszystkie wymienione produkty są dostępne w kategorii dostępności refundacyjnej: *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.*

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

Analiza problemu decyzyjnego dla leku Ultibro Breezhaler® stosownego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

**Tabela 13.**  
**Produkty lecznicze zawierające salmeterol i/lub flutikazon, refundowane w POChP [21]**

Kod EAN	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniu biorcy [zł]
<b>Substancja czynna: Fluticasoni propionas + Salmeterolum</b>									
5909991 034870	Asaris, proszek do inhalacji, 100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	64,2	67,41	78,65	78,65	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,2
5909991 034900	Salmex, proszek do inhalacji, 100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	64,2	67,41	78,65	78,65	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,2
59099909 06918	Seretide 50, aeroszol wziewny, zawiesina, 50+25 µg	199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	78	81,9	93,14	78,65	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	17,69
5909990 832422	Seretide Dysk 100, proszek do inhalacji, 100+50 µg	199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	85,6	89,88	101,12	78,65	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	25,67
5909991 034887	Asaris, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	81,6	85,68	98,46	98,46	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,2
5909991 034924	Salmex, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	81,6	85,68	98,46	98,46	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,2
5909990 907014	Seretide 125, aeroszol wziewny, zawiesina, 125+25 µg	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	101,65	106,73	119,51	98,46	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	24,25
5909990 832521	Seretide Dysk 250, proszek do inhalacji, 250+50 µg	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	108,82	114,26	127,04	98,46	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	31,78
5909991 034894	Asaris, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	109,13	114,59	128,82	128,82	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,2
5909991 034931	Salmex, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	109,13	114,59	128,82	128,82	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,2
5909990 907113	Seretide 250, aeroszol wziewny, zawiesina, 250+25 µg	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	155,15	162,91	177,14	128,82	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	51,52
5909990	Seretide Dysk 500,	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne	145,52	152,8	167,03	128,82	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba	ryczałt	41,41

Analiza problemu decyzyjnego dla leku Ultibro Breezhaler® stosownego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

Kod EAN	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniu biorcy [zł]
832620	proszek do inhalacji, 500+50 µg	o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach					płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		
<b>Substancja czynna: Fluticasonum</b>									
5909990 851317	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 50 µg	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	29,16	30,62	34,41	12,71	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	24,9
5909990 851416	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	32,4	34,02	38,38	15,89	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	25,69
5909990 851423	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	64,8	68,04	74,83	31,79	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	46,24
5909990 851515	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	59,4	62,37	69,16	31,79	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	40,57
5909990 851522	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	112,78	118,42	128,64	63,57	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	70,4
5909990 484522	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	19,44	20,41	22,63	6,36	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	19,47
5909990 484621	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 100 µg	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	32,4	34,02	37,81	12,71	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	28,3
5909990 484720	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 250 µg	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	64,48	67,7	74,5	31,79	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	45,91
5909990 484829	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 500 µg	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	108	113,4	123,62	63,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	65,38
5909990 785858	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps., 125 µg	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	33,26	34,92	41,71	31,79	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	13,12
5909990 785889	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps., 250 µg	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	61,41	64,48	74,7	63,57	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	16,46
5909990 938001	Flutixon, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 125 µg	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	61,41	64,48	74,7	63,57	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	16,46
5909990 938025	Flutixon, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 250 µg	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	122,82	128,96	143,18	127,14	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	26,71
5909990	Flixotide, zawiesina do	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty	30,24	31,75	37,89	28,94	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba	ryczałt	12,15

Analiza problemu decyzyjnego dla leku Ultibro Breezhaler® stosownego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

Kod EAN	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności [zł]	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy [zł]
956517	nebulizacji, 500 µg/2ml	jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w średnich dawkach					płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		
5909997 012186	Flixotide, zawiesina do nebulizacji, 500 µg/2ml	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w średnich dawkach	30,23	31,74	37,88	28,94	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	12,14
5909990 956616	Flixotide, zawiesina do inhalacji z nebulizatorem, 2 mg/2ml	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	73,44	77,11	89,04	86,21	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,03
<b>Substancja czynna: Salmeterolum</b>									
5909991 109424	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps., 0,05 mg	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	49,03	51,48	61,08	57,81	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,47
5909991 109431	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps., 0,05 mg	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	73,55	77,23	89,38	86,71	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	7,47
5909990 867653	Pulveril, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 25 µg/dawkę	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	52,02	54,62	64,22	57,81	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	9,61
5909990 623099	Serevent, aerozol wziewny, zawiesina, 25 µg	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	69,36	72,83	82,44	57,81	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	27,83
5909990 437825	Serevent Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	71,32	74,89	84,49	57,81	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	29,88

## **6.4. Formoterol**

### **Mechanizm działania**

Formoterol jest  $\beta_2$ -mimetykiem przeznaczonym do stosowania wziewnego w celu zapobiegania skurczowi oskrzeli. Lek wykazuje działanie rozkurczające mięśnie gładkie oskrzeli i hamuje degranulację mastocytów i bazofilów, przez co zapobiega miejscowemu działaniu substancji biologicznie czynnych zawartych w ziarnistościach mastocytów, takich jak histamina, leukotrieny i prostaglandyna D2. Działanie rozkurczające oskrzela ujawnia się po 1-3 min po podaniu leku i utrzymuje do 12 godzin. Lek zwiększa oczyszczanie śluzowo-rzęskowe i zmniejsza przepuszczalność ścian naczyń krwionośnych [27].

### **Wskazania**

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. Leczenie POChP [27].

### **Dawkowanie**

W postaci kapsułek do inhalacji zwykle 12-24  $\mu\text{g}$  (1-2 kaps. do inhalacji) 2  $\times$ /d; w postaci inhalatora proszkowego zwykle 9  $\mu\text{g}$  1-2  $\times$ /d, maks. dawka jednorazowa wynosi 18  $\mu\text{g}$ , maks. dawka dobową - 36  $\mu\text{g}$  [27].

### **Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu [27].
- Stosować ostrożnie 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 mięśnia sercowego, ciężkiego nadciśnienia tętniczego, tyreotoksykozy, cukrzycy, guza chromochłonnego nadnercza [27].
- Proszku do inhalacji nie stosować u dzieci do 6. rż., kapsułek do inhalacji - do 5. rż. [27].
- Nie należy rozpoczynać stosowania formoterolu w celu leczenia ciężkiego zaostrzenia astmy [27].

### **Finansowanie**

Obecnie w wykazie leków refundowanych [21] znajduje się 11 produktów leczniczych zawierających wziewny formoterol, refundowanych w POChP; kategoria dostępności refundacyjnej: *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.*

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



**Tabela 14.**  
**Produkty lecznicze zawierające formoterol (jednoskładnikowe), refundowane w POChP [21]**

Kod EAN	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności [zł]	Wysokość dopłaty świadczenia biocy [zł]
<b>Substancja czynna: Formoterolum</b>									
5909990 620777	Atimos, aerozol wziewny, roztwór, 12 mcg	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	101,52	106,6	120,2	115,61	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	10,99
5909990 792924	Foradil, proszek do inhalacji w kaps., 12 mcg	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	57,67	60,55	70,14	57,81	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	15,53
5909991 109523	Foramed, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 mcg	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	48,6	51,03	60,63	57,81	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,02
5909990 614400	Forastmin, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 mcg	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	48,06	50,46	60,06	57,81	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	5,45
5909990 337446	Formoterol Easyhaler, proszek do inhalacji, 12 mcg	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	97,09	101,94	115,54	115,54	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,4
5909990 445219	Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 4,5 mcg/dawkę	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	32,83	34,47	40,79	28,9	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	15,09
5909990 445318	Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 9 mcg/dawkę	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	41,9	44	53,6	53,6	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,2
5909990 849000	Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 mcg	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	48,59	51,02	60,62	57,81	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,01
5909990 937981	Zafiron, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 mcg	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	97,15	102,01	115,61	115,61	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,4
5909990 975914	Zafiron, proszek w kaps., 12 mcg	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	48,58	51,01	60,61	57,81	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6

## 6.5. Tiotropium

### **Mechanizm działania**

Tiotropium jest czwartorzędowym związkami amoniowym, wybiórczym, kompetycyjnym, odwracalnym długodziałającym antagonistą receptorów muskarynowych (podtypy M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>). Podany wziewnie powoduje rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli związany z miejscowym działaniem leku. Poprawa FEV<sub>1</sub> następuje 0,5 godz. po inhalacji. Działanie rozszerzające oskrzela zależne jest od dawki i utrzymuje się ponad 24 godziny [26].

### **Wskazania**

Lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym POChP [26].

### **Dawkowanie**

Inhalacje zawartością 1 kaps. 1 x/d o tej samej porze, za pomocą aparatu *HandiHaler* [26].

### **Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, atropinę lub jej pochodne (m.in. oksytropium lub ipratropium) [26].
- Leku nie należy stosować do przerywania ostrych napadów skurczu oskrzeli [26].
- Zachować ostrożność podczas stosowania leku u chorych z jaskrą z zamykającym się kątem przesączania, rozrostem gruczołu krokowego, zwężeniem szyi pęcherza moczowego [26].
- Ostrożnie u osób z umiarkowaną niewydolnością nerek, nie ma danych dotyczących stosowania u osób z ciężką niewydolnością nerek [26].
- Suchość w jamie ustnej związana z leczeniem przeciwcholinergicznym może po dłuższym czasie powodować próchnicę zębów [26].
- Ze względu na brak odpowiednich badań leku nie należy stosować u osób do 18. rż. [26].

### **Finansowanie**

Obecnie w wykazie leków refundowanych [21] znajdują się 2 produkty lecznicze zawierające tiotropium do inhalacji, 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.*

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

Analiza problemu decyzyjnego dla leku Ultibro Breezhaler® stosowanego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

**Tabela 15.**  
**Produkty lecznicze zawierające tiotropium (jednoskładnikowe), refundowane w POChP [21]**

Kod EAN	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności [zł]	Wysokość dopłaty świadczenia biocy [zł]
<b>Substancja czynna: Tiotropii bromidum</b>									
5909990 985111	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	119,84	125,83	140,62	140,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	42,19
							Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1 < 50% oraz ujemną próbą rozkurczową	ryczałt	3,2
5909990 985128	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	125,19	131,45	146,24	140,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	47,81
							Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1 < 50% oraz ujemną próbą rozkurczową	ryczałt	8,82

## 6.6. Indakaterol

### **Mechanizm działania**

Indakaterol należy do grupy długo działających agonistów receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego (ATC: R03AC18) do stosowania wziewnego. Mechanizm działania przynajmniej częściowo polega na pobudzeniu wewnątrzkomórkowej cykazy 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  $b_1$  oraz  $b_3$ . W wyizolowanym ludzkim oskrzeli jego działanie charakteryzuje się szybkim początkiem i długim okresem trwania [29].

### **Wskazania**

Podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela u dorosłych pacjentów z POChP [29].

### **Dawkowanie**

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 [29].

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 postacią POChP. Maksymalna dawka wynosi 300 mikrogramów raz na dobę [29].

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. Stosowanie u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) nie jest właściwe [29].

Kapsułki Onbrez Breezhaler® należy podawać tylko za pomocą inhalatora Breezhaler® [29].

### **Przeciwwskazania**

- Indakaterolu nie należy stosować w astmie oskrzelowej ze względu na brak danych dotyczących jego działania w tym schorzeniu [29];
- Zgłaszano występowanie natychmiastowych reakcji nadwrażliwości [29];
- Leku nie należy stosować w stanach nagłych (ostre epizody skurczu oskrzeli) [29];
- Wystąpienie paradoksalnego skurczu oskrzeli podczas leczenia – w takim przypadku należy przerwać stosowanie indakaterolu i zastosować inne dostępne metody terapii [29];

- Produkt nie jest wskazany do stosowania w stanach nagłych (leczenie ostrych epizodów skurczu oskrzeli) [29];
- 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 [29];
- Należy zachować ostrożność stosując długo działających agonistów receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych, takich jak produkt Onbrez Breezhaler® u pacjentów, u których stwierdzono lub podejrzewa się wydłużenie odstępu QT oraz u pacjentów, u których stosowane są produkty lecznicze wpływające na długość odstępu QT [29];
- 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 [29];
- Inhalacja dużych dawek agonistów receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego może powodować zwiększenie stężenia glukozy w surowicy. W przypadku rozpoczynania leczenia produktem Onbrez Breezhaler® u pacjentów z cukrzycą, należy jeszcze uważniej kontrolować stężenie glukozy w surowicy [29].

### **Finansowanie**

Obecnie produkt Onbrez Breezhaler® nie jest refundowany w Polsce. Należy jednak podkreślić, że z dniem 7 stycznia 2014 r. Prezes Agencji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości [31, 32] i uznał za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Onbrez Breezhaler (indakaterolu maleinian) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) [30]. Decyzję swoją uzasadnił następująco:

*„Polskie oraz międzynarodowe wytyczne zalecają stosowanie indakaterolu w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Wytyczne wskazują, że indakaterol jest podawanym raz dziennie  $\beta_2$ -agonistą z czasem działania utrzymującym się powyżej 24 godz. Ponadto zawierają one stwierdzenie, że efekt rozszerzenia oskrzeli utrzymuje się znacząco dłużej u chorych przyjmujących indakaterol w porównaniu do formoterolu, czy salmeterolu oraz jest podobny do tego uzyskiwanego przy podaniu tiotropium. Wykazano istotny wpływ indakaterolu na nasilenie duszności, status zdrowotny oraz wskaźnik zaostrzeń choroby. Profil bezpieczeństwa indakaterolu jest podobny do placebo. Opinie klinicystów mówią o dobrej tolerancji leku przez pacjentów” [30].*

## **6.7. Glikopironium**

### **Mechanizm działania**

Glikopironium (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 acetylocholiny na mięśnie gładkie dróg oddechowych, powodując w ten sposób ich rozszerzenie [33].

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 [33].

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 [33].

### **Wskazania**

Stosowany w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc [33].

### **Dawkowanie**

Zalecaną dawką jest inhalacja zawartości jednej kapsułki preparatu raz na dobę za pomocą inhalatora Seebri Breezhaler®. 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 [33].

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 [33].

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 [33].

### **Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [33].

- Produkt nie jest przeznaczony do stosowania w stanach ostrych. Nie jest przeznaczony do podawania w leczeniu ostrych incydentów skurczu oskrzeli, tj. nie jest lekiem do stosowania doraźnego [33];
- Wystąpienie paradoksalnego skurczu oskrzeli podczas leczenia – w takim należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Seebri Breezhaler® i zastosować leczenie alternatywne [33];
- Produkt należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania lub u pacjentów z zatrzymaniem moczu [33];
- U osób z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek produkt należy stosować tylko w sytuacji, gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. Pacjentów tych należy ściśle monitorować, czy nie występują u nich działania niepożądane [33];
- U 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) produkt leczniczy Seebri Breezhaler® należy stosować ostrożnie [33];
- Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy [33].

### **Finansowanie**

Obecnie produkt Seebri Breezhaler® nie jest refundowany w Polsce.

## 7. WYNIKI ZDROWOTNE

### **Cele leczenia i metody oceny wg wytycznych**

W wyborze wyników zdrowotnych do analizy klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] wg których ocenie powinny podlegać 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 końcowe, mające szczególne znaczenie dla pacjenta (ang. *clinically important endpoints, clinically relevant endpoints, patient-important outcomes, patient-oriented endpoints*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia powoduje, 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. Ponadto 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).

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

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi PTChP (2012), leczenie chorych na POChP powinno łagodzić objawy choroby, poprawiać wentylację płuc, zmniejszać liczbę i ciężkość zaostrzeń oraz ograniczać roczny ubytek FEV<sub>1</sub> [5]. Z kolei w wytycznych GOLD (2013) cele leczenia stabilnej POChP sformułowano jako (1) ograniczenie objawów (złagodzenie nasilenia objawów, poprawa tolerancji wysiłku, poprawa ogólnego stanu zdrowia) oraz (2) redukcję ryzyka (prewencja progresji POChP, prewencja i leczenie zaostrzeń, zmniejszenie śmiertelności) [7].

Aktualne wytyczne EMA zawierają następujące zalecenia odnośnie oceny skuteczności nowych leków w podtrzymującym leczeniu POChP [28]:

- Ocena funkcji płuc – oceny należy dokonywać poprzez ocenę zmian w zakresie parametrów spirometrycznych; najszerszym stosowanym wskaźnikiem, wykazującym również dużą powtarzalność wyników, jest natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV<sub>1</sub>); wpływ leczenia w zakresie poprawy funkcji płuc może być również scharakteryzowany poprzez pomiar pojemności wydechowej (IC), czynnościowej pojemności zalegającej (FRC), objętości zalegającej/ całkowitej pojemności płuc (RV/TLC), natężonej pojemności życiowej (FVC), pojemności życiowej określanej podczas powolnych manewrów oddechowych (SVC, *slow 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 są uważane za wyniki właściwe dla scharakteryzowania odpowiedzi na leczenie; w tej kategorii rozważono:
  - stan zdrowia i jakość życia – ocenie w regularnych odstępach czasu powinien podlegać wpływ choroby na życie codzienne pacjenta, aktywność i dobrostan; można stosować zarówno kwestionariusze swoiste dla POChP (np. CRQ, SGRQ, CAT), jak i nieswoiste (np. SF-36, Nottingham EADL, London EADL) oraz kwestionariusze sprawności;
  - duszność – do skal często stosowanych w RCT należą BDI, TDI i komponent duszności CRQ; opcjonalnie można stosować inne metody, np. skale VAS lub CR10 (*Borg Category Rating Dyspnea Score*);
  - ocena objawów POChP – 3 objawy kardynalne POChP, tj. duszność, odkrztuszanie płwociny i kaszel, mogą być oceniane za pomocą dzienniczków pacjenta; zaleca się uwzględnianie m.in. objawów nocnych, przebudzeń w ciągu nocy, objawów dziennych, kaszlu, świszczącego oddechu, duszności, wytwarzania płwociny.
- 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 punkty końcowe – np. wskaźnik BODE, stanowiący złożony miernik oparty się 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 potencjalnie punkty końcowe – jako drugorzędowy punkt końcowy można rozważyć ocenę aktywności fizycznej.

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 odniesieniu do oceny terapii łączących leki z grup LABA z lekami cholinolitycznymi 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.). Ponadto w ocenie bezpieczeństwa leków stosowanych w POChP EMA rekomenduje ocenę całkowitej śmiertelności i zaleca ocenę zmian masy ciała. W cytowanych wytycznych zwrócono również uwagę na konieczność dostarczenia danych dotyczących bezpieczeństwa, uzyskanych w minimum rocznym okresie obserwacji [28].

Wymagany czas trwania badania uzależniony jest, wg 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 [28].

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

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

- I. Ocena funkcji płuc:
  - Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (wartość FEV<sub>1</sub>);
  - Natężona pojemność życiowa (FVC);
- II. Kontrola objawów choroby:
  - Duszność (w tym ocena stopnia duszności, np. w skali TDI);
  - Zużycie leków ratunkowych.
- III. Jakość życia pacjentów:
  - Jakość życia związana z objawami POChP (skale swoiste, np. SGRQ);
- IV. Redukcja ryzyka, ocena złożona:
  - Zaostrzenia POChP (częstość, ciężkość);
- V. Stopień dyscypliny terapeutycznej (*compliance*)
- VI. Bezpieczeństwo:
  - Zgony (śmiertelność);
  - Zdarzenia niepożądane ze strony układu krążenia;
  - Inne zdarzenia niepożądane (wszystkie raportowane w badaniach);
  - Parametry laboratoryjne, związane z czynnością układu krążenia (w tym wydłużenie odstępu QT);
  - Przerwanie udziału w badaniu;
  - Przerwanie leczenia.

Efektywność kliniczną oceniano w okresie obserwacji  $\geq 12$  tygodni. W poszerzonej ocenie bezpieczeństwa uwzględniano wyniki dodatkowych badań (niespełniających wszystkich kryteriów włączenia analizy głównej – przeglądu systematycznego), obejmujących ocenę bezpieczeństwa w obserwacji  $\geq 26$ -tygodniowej.

## **8. TYP BADANIA**

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego badań pierwotnych) włączono, zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [1], badania pierwotne o najwyższej wiarygodności, zgodne z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grup (RCT).

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa podlegały również badania:

- RCT niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej – porównania z placebo ( $\geq 26$  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).

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

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

W poszerzonej analizie bezpieczeństwa poza badaniami uwzględniano 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.

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.

## 9. PODSUMOWANIE: PICO(S)

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

**Tabela 16.**  
**Definicja pytania badawczego do analizy klinicznej - schemat PICOS**

Kryteria włączenia	
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z POChP
<b>Interwencja</b>	Lek złożony zawierający indakaterol/glikopironium 110/50 µg* w jednym inhalatorze, stosowany w leczeniu rozszerzającym oskrzela (z możliwością stosowania wziewnych glikokortykosteroidów)
<b>Komparatory</b>	<p><u>Komparator główny:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tiotropium + formoterol (produkty jednoskładnikowe w leczeniu skojarzonym)</li> </ul> <p><u>Komparatory dodatkowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Salmeterol + flutikazon (w jednym inhalatorze lub produkty jednoskładnikowe w leczeniu skojarzonym)</li> <li>▪ Tiotropium</li> <li>▪ Formoterol</li> <li>▪ Monokomponenty:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Indakaterol w monoterapii</li> <li>- Glikopironium w monoterapii</li> </ul> </li> </ul>
<b>Wyniki zdrowotne</b>	<p><b>Skuteczność</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Ocena funkcji płuc:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (wartość FEV<sub>1</sub>)</li> <li>- Natężona pojemność życiowa (FVC)</li> </ul> </li> <li>▪ <u>Kontrola objawów choroby:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Duszność (w tym ocena stopnia duszności)</li> <li>- Zużycie leków ratunkowych</li> </ul> </li> <li>▪ <u>Jakość życia pacjentów:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jakość życia związana z objawami POChP (skale swoiste)</li> </ul> </li> <li>▪ <u>Redukcja ryzyka, ocena złożona:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zaostrzenia POChP (częstość, ciężkość)</li> </ul> </li> <li>▪ <u>Stopień dyscypliny terapeutycznej (compliance)</u></li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zgony (śmiertelność)</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane ze strony układu krążenia</li> <li>▪ Inne zdarzenia niepożądane (wszystkie raportowane w badaniach)</li> <li>▪ Parametry laboratoryjne, związane z czynnością układu krążenia (w tym wydłużenie odstępu QT)</li> <li>▪ Przerwanie udziału w badaniu</li> <li>▪ Przerwanie leczenia</li> </ul>
<b>Typ badania</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>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Badania opublikowane</li> <li>▪ Badania niepublikowane, dla których sponsor udostępnił pełny raport (CSR)</li> <li>▪ Publikacja w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim</li> </ul>

#### Kryteria wykluczenia

- Populacja inna niż POChP, czyli np. pacjenci z zaostrzeniem POChP, astmą, populacja pediatryczna;
- Inna dawka lub droga podania indakaterolu stosowanego w jednym inhalatorze z glikopironium niż w kryteriach włączenia; lek stosowany w leczeniu zaostrzeń;
- 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;
- Badania bez randomizacji, badanie wtórne, badania przedkliniczne
- Dostępne wyłącznie doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty itp.), publikacje typu list, komentarz

\* - w postaci maleinianu indakaterolu i bromku glikopironiowego w odpowiednich ilościach – zgodnie z ChPL (patrz rozdz. 5.1)

Z uwagi na zróżnicowaną istotność poszczególnych komparatorów dla oceny wnioskowanego leku przyjęto, że w przypadku braku poszukiwanych badań *head to head* dla komparatora głównego (leczenie skojarzone tiotropium i formoterolem) na dalszym etapie zostanie przeprowadzone wyszukiwanie badań z randomizacją umożliwiającą przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator. Porównania pośrednie nie będą natomiast przeprowadzane względem komparatorów dodatkowych.

Ponadto do analiz dodatkowych zostaną włączone dodatkowe badania/dane, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej:

- Poszerzona analiza bezpieczeństwa:
  - RCT - porównania ocenianej interwencji z placebo,  $\geq 26$  tyg. obserwacji;
  - pierwotne badania obserwacyjne (badania IV fazy);
  - 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: pierwotne badania obserwacyjne (IV fazy);
- Przegląd badań wtórnych: opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICO(S) dla populacji i porównywanych interwencji.

## 10. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
  2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.)
  3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
  4. Charakterystyka produktu leczniczego Ultibro Breezhaler 85 mikrogramów/43 mikrogramy, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych [aktualna ChPL dostarczona przez zleceniodawcę, data zatwierdzenia lub częściowej zmiany: 09/2013]  
Pełne sprawozdanie EPAR dostępne na stronie EMA:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002679/human\\_med\\_001691.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002679/human_med_001691.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) [Dostęp w dniu 21.11.2013]
  5. 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
  6. Interna Szczeklika 2013. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013. s. 636-649
  7. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2013). Dostępne online pod adresem: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html> [Data ostatniego dostępu: 19.11.2013]
  8. 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
  9. The European White Lung Book 2013. *European Respiratory Society*.  
<http://www.erswhitebook.org/chapters/> [Data ostatniego dostępu: 19.11.2013]
  10. Nizankowska-Mogilnicka, E., Mejza, F., Buist, A. S., Vollmer, W. M., Skucha, W., Harat, R., Pajżk, A., Gąsowski, J., Frey, J., Nastalek, P., Twardowska, M., Janicka, J. & Szczeklik, A. (2007) Prevalence of COPD and tobacco smoking in Malopolska region - results from the BOLD study in Poland. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 117 (9), 402-410
  11. Zieliński J. POChP – choroba zbyt rzadko rozpoznawana nie tylko we wczesnym okresie, *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2007; 75: 2-4
- 
13. 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.
  14. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, Hanania NA, Criner G, van der Molen T, Marciniuk DD, Denberg T, Schünemann 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
15. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (partial update). Issued: June 2010. NICE clinical guideline 101. [guidance.nice.org.uk/cg101](http://guidance.nice.org.uk/cg101)
  16. National Clinical Guideline Centre. (2010) Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. London: National Clinical Guideline Centre. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG101/Guidance/pdf/English>
  17. European Medicines Agency. Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa. EMA/472738/2013, EMEA/H/C/002679. Ultibro Breezhaler indakaterol / glikopironium  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=pages/medicines/human/medicines/002679/human\\_med\\_001691.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=pages/medicines/human/medicines/002679/human_med_001691.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) [Dostęp w dniu 21.11.2013]
  18. National Institute for Health and Clinical Excellence. Evidence summaries: new medicines. Evidence summaries new medicines: coming soon.  
<http://www.nice.org.uk/mpc/evidencesummariesnewmedicines/home.jsp> [Dostęp w dniu 21.11.2013]
  19. All Wales Medicines Strategy Group. Indacaterol/glycopyrronium bromide (Ultibro Breezhaler®). Reference No. 1535. Appraisal information <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1535> [Dostęp w dniu 21.11.2013]
  20. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 12 kwietnia 2013 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia, Warszawa, dnia 12 kwietnia 2013 r. Poz. 15
  21. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.
  22. Medycyna Praktyczna. Indeks leków. Salmeterol – opis substancji.  
<http://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=703> [Data ostatniego dostępu: 22.11.2013]
  23. Medycyna Praktyczna. Indeks leków. Flutykazon – opis substancji.  
<http://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=321> [Data ostatniego dostępu: 22.11.2013]
  24. Charakterystyka produktu leczniczego Seretide Dysk 250, (250 µg + 50 µg)/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji
  25. Charakterystyka produktu leczniczego Salmex, 100 µg + 50 µg, 250 µg + 50 µg, 500 µg + 50 µg na dawkę inhalacyjną
  26. Medycyna Praktyczna. Indeks leków. Tiotropium – opis substancji.  
<http://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=1715> [Data ostatniego dostępu: 22.11.2013]
  27. Medycyna Praktyczna. Indeks leków. Formoterol – opis substancji.  
<http://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=326> [Data ostatniego dostępu: 22.11.2013]
  28. 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?url=pages/includes/document/document\\_detail.jsp?webContentId=WC500130880&mid=WC0b01ac058009a3dc](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500130880&mid=WC0b01ac058009a3dc) [Dostęp w dniu 25.11.2013]
  29. Charakterystyka produktu leczniczego Onbrez Breezhaler® (indakaterol).

30. Rekomendacja nr 1/2014 z dnia 7 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Onbrez Breezhaler, indakaterolu maleinian, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 150mcg, 30kaps.+ inhalator, Onbrez Breezhaler, indakaterolu maleinian, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 300mcg, 30kaps.+ inhalator, w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)
31. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2014 z dnia 7 stycznia 2014 r. w sprawie oceny leku Onbrez Breezhaler (indakaterolu maleinian), 150 mcg, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, 30 kapsułek + 1 inhalator; kod EAN: 5909990738397 w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).
32. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2014 z dnia 7 stycznia 2014 r. w sprawie oceny leku Onbrez Breezhaler (indakaterolu maleinian), 300 mcg, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, 30 kapsułek + 1 inhalator; kod EAN: 5909990738472 w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).
33. Charakterystyka produktu leczniczego Seebri Breezhaler® (glikopironium), 44 mikrogramy proszek do inhalacji w kapsułkach twardych.



## 11. SPIS TABEL

Tabela 1. Zmodyfikowana skala nasilenia duszności mMRC ( <i>British Medical Research Council</i> ) [5] ...	8
Tabela 2. Stopnie zaawansowania choroby [7].....	9
Tabela 3. Klasyfikacja zaawansowania POChP, uwzględniająca związek pomiędzy objawami i oceną spirometryczną a ryzykiem zaostrzeń (wg GOLD 2013) [7].....	10
Tabela 4. Leki stosowane w przewlekłym leczeniu POChP [5,7,13].....	15
Tabela 5. Leki stosowane w początkowej terapii stabilnej POChP wg zaleceń PTChP (2012) [5] .....	17
Tabela 6. Szczegółowe zalecenia PTChP (2012) dotyczące farmakoterapii w POChP, w zależności od zaawansowania choroby [5] .....	17
Tabela 7. Leki stosowane w początkowej terapii stabilnej POChP wg zaleceń GOLD (2013) [7] .....	19
Tabela 8. Podstawowe informacje rejestracyjne – produkt leczniczy Ultibro Breezhaler® [4] .....	23
Tabela 9. Decyzje refundacyjne dla produktu leczniczego Ultibro Breezhaler® we wnioskowanych wskazaniu na podstawie danych dostarczonych przez zleceniodawcę.....	27
Tabela 10. Potencjalne komparatory - zestawienie informacji o rejestracji i refundacji w Polsce ...	30
Tabela 11. Częstość leczenia poszczególnymi lekami z wybranych grup – próba pacjentów leczonych z powodu POChP w Polsce [12].....	32
Tabela 12. Wybrane komparatory z uzasadnieniem.....	34
Tabela 13. Produkty lecznicze zawierające salmeterol i/lub flutikazon, refundowane w POChP [21] .....	37
Tabela 14. Produkty lecznicze zawierające formoterol (jednoskładnikowe), refundowane w POChP [21] .....	41
Tabela 15. Produkty lecznicze zawierające tiotropium (jednoskładnikowe), refundowane w POChP [21] .....	43
Tabela 16. Definicja pytania badawczego do analizy klinicznej - schemat PICOS .....	52

## 12. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Rozkład ciężkości POChP w próbie polskich chorych, leczonych z powodu tej choroby [12] .....	12
Wykres 2. Częstość stosowania mono- i politerapii – próba pacjentów leczonych z powodu POChP w Polsce [12] .....	32

## 13. ZAŁĄCZNIKI

### 13.1. Wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych - przeszukane źródła

<b>Wyszukiwarki indeksujące strony agencji HTA</b>
<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) – inahta.org</i>
<b>Agencje HTA/inne instytucje wydające rekomendacje dotyczące finansowania leków</b>
<i>Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM)</i>
<i>Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA)</i>
<i>Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)</i>
<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>
<i>Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (AVALIA-T)</i>
<i>Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE)</i>
<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>
<i>Canadian Drug Expert Committee (CDEC)</i>
<i>Catalan Agency for Health Information, Assessment and Quality (CAHIAQ)</i>
<i>Danish Centre for Health Technology Assessment (DACEHTA)</i>
<i>Dansk Sundhedsinstitut</i>
<i>Deutsche Agentur für Health Technology Assessment/ Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DAHTA/DIMDI)</i>
<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>
<i>Instituto de Salud Carlos III</i>
<i>Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI)</i>
<i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>
<i>National Institute for Health and Research (NIHR)</i>
<i>Ontario - Ministry of Health and Long-Term Care</i>
<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>
<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</i>
<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>
<i>Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (OSTEBA)</i>
<i>Statens Beredning för Medicinsk Utvärdering (SBU)</i>

Wyszukiwanie uzupełniające: *google.com*