



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Obsługi Rady Przejrzystości

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Relvar Ellipta (flutykazon
furoinianu i wilanterol)**
**we wskazaniach: przewlekła obturacyjna choroba
płuc (POChP) oraz astma oskrzelowa**
Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-RK-4350-1/2014

Data ukończenia: grudzień 2014

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Glaxo Group Limited)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Glaxo Group Limited) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Glaxo Group Limited

Wykaz skrótów

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych
aPWV – (ang. *Aortic pulse wave velocity*) Aortalna prędkość fali tętna
AWA – analiza weryfikacyjna Agencji
ACh – Leki antycholinergiczne
ACT – (ang. *Asthma Control Test*) Skala do oceny kontroli objawów astmy
AQLQ - (ang. *Asthma Quality of Life Questionnaire*) Kwestionariusz oceny jakości życia u pacjentów z astmą
bd - Brak danych
BD - Bronchodilatator
BDI - (ang. *Baseline Dyspnea Index*) Skala nasilenia duszności BDI
BDP - (ang. *Beclometasone dipropionate*) Dipropionian beklometazonu
BID - (łac. *Bis in die*) Dwa razy na dobę
Bp - Bezpieczeństwo
BP - (ang. *Blood pressure*) Ciśnienie tętnicze
BSC - (ang. *Best Supportive Care*) Najlepsza terapia podtrzymująca
BUD - (ang. *Budesonide*) Budezonid
CADTH - (ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) Kanadyjska Agencja HTA
CAT - (ang. *COPD Assessment Test*) Test oceny POChP
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI – (ang. *Confidence Interval*) przedział ufności
CRQ-SAS - (ang. *Chronic respiratory Questionnaire – Self-Administered Standardized*) Kwestionariusz oceny jakości życia u pacjentów z POChP
d - dzień
DB - (ang. *Double blind study*) Badanie podwójnie zaślepienie
DPI - (ang. *Dry powder inhaler*) Inhalator proszkowy
EMA - (ang. *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*) Europejska Agencja Leków
FDA - (ang. *Food and Drug Administration*) Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FEV1 - (ang. *Forced expiratory volume in 1 second*) Natężona objętość wydechu pierwszosekundowa
FF - (ang. *Fluticasone furoate*) Furoinian flutykazonu
FORM - Formoterol
FP - (ang. *Fluticasone propionate*) Propionian flutykazonu
FU - (ang. *Follow-up*) Okres follow-up
FVC - (ang. *Forced vital capacity*) Natężona pojemność życiowa
G / GRADE - (ang. *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) Skala do oceny siły dowodów naukowych
GLOW2 - (ang. *The GLycopirronium bromide in COPD airWays clinical Study 2*) Akronim badania klinicznego
GLY - Glikopirronium
GOLD - (ang. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) Światowa Inicjatywa Zwalczania POChP
H2H - (ang. *Head to head*) Porównanie bezpośrednie
HR - (ang. *Hazard Ratio*) Hazard względny
HTA - (ang. *Health Technology Assessment*) Ocena technologii medycznych
IC - (ang. *Inspiratory capacity*) Pojemność wdechowa
ICS - (ang. *Inhaled corticosteroids*) Glikokortykosteroidy wziewne
INDA - Indakaterol
INHANCE - (ang. *Indacaterol vs Tiotropium to Help Achieve New COPD Treatment Excellence*) Akronim badania klinicznego

| |
|--|
| <p>IS - Wynik/różnica istotna statystycznie</p> <p>ITT - (ang. Intention To Treat Analysis) Analiza zgodna z intencją leczenia</p> <p>IVRS - (ang. Interactive voice response systems) Interaktywny system odpowiedzi głosowych</p> <p>Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</p> <p>LABA - (ang. Long-acting β2-agonists) Długo działające β2-agoniści</p> <p>LAMA - (ang. Long-acting muscarinic antagonists) Długo działający antagoniści receptorów muskarynowych</p> <p>Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)</p> <p>LSM - (ang. Least square mean) Średnia najmniejszych kwadratów</p> <p>LTRA - (ang. Leukotriene receptor antagonist) Antagoniści receptora leukotrienowego</p> <p>MD – (ang. – <i>Mean Difference</i>) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)</p> <p>MHRA - (ang. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency) Brytyjska Agencja ds. Leków i Produktów Medycznych</p> <p>MID - (ang. Minimally important difference) Minimalna istotna różnica</p> <p>mITT - (ang. Modified Intention to Treat Analysis) Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia</p> <p>mMRC - (ang. modified Medical Research Council Dyspnea Scale) Skala nasilenia duszności MRC</p> <p>MOM - (ang. Mometasone) Mometazon</p> <p>n - Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy</p> <p>N - Liczebność grupy</p> <p>NC - Wynik nieistotny klinicznie</p> <p>ND - Nie dotyczy</p> <p>NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia</p> <p>NNH - (ang. Number Needed to Harm) Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie.</p> <p>NNT - (ang. Number Needed To Treat) Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich.</p> <p>nRCT - (ang. Non-randomized controlled trial) Badanie nierandomizowane</p> <p>NS - Wynik/różnica nieistotna statystycznie</p> <p>OB - Okres obserwacji</p> <p>OCS - (ang. Oral corticosteroids) Doustne glikokortykosteroidy</p> <p>OI - Okres interwencji</p> <p>OR - (ang. Odds ratio) Iloraz szans</p> <p>p - (ang. Probability) Prawdopodobieństwo popełnienia błędu I rodzaju</p> <p>PEF - (ang. Peak expiratory flow) Szczytowy przepływ wydechowy</p> <p>PICO - (ang. Population, Intervention, Comparator, Outcome) Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe</p> <p>PLC - Placebo</p> <p>pMDI - (ang. Pressurized metered dose inhaler) Inhalator ciśnieniowy z dozownikiem</p> <p>POChP - Przewlekła obturacyjna choroba płuc</p> <p>PP - (ang. Per Protocol) Analiza zgodna z protokołem</p> <p>PRED - Prednizon</p> <p>QD - (łac. quaque die) Raz na dobę</p> <p>QOL - (ang. Quality Of Life) Jakość życia</p> <p>RABA - (ang. Rapid acting β2-agonists) Szybko działające β2-mimetyki</p> <p>RB - (ang. Relative Benefit) Korzyść względna</p> <p>RCT - (ang. Randomized controlled trial) Randomizowane badania kliniczne</p> <p>RD - (ang. Risk difference) Różnica ryzyka</p> |
|--|

RI - (ang. Run-in) Okres wstępny

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – 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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

SABA - (ang. Short-acting β 2-agonists) Krótko działające β 2-mimetyki

SAE - (ang. Serious adverse event) Ciężkie zdarzenie niepożądane

SAL - Salmeterol

SAMA - (ang. Short-acting muscarinic antagonists) Krótko działający antagoniści receptorów muskarynowych

SBU - Szwedzka Agencja HTA

SCS - (ang. Systemic corticosteroids) Systemowe glikokortykosteroidy

SD - (ang. Standard Deviation) Odchylenie standardowe

SE - (ang. Standard error) Błąd standardowy

SF-36 - (ang. MOS – SF-36; Medical Outcome Study Short Form 36) Kwestionariusz oceny ogólnego stanu zdrowia

SGRQ - (ang. St. George's Respiratory Questionnaire) Kwestionariusz oceny jakości życia u pacjentów z obturacją dróg oddechowych

SHINE - (ang. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy) Akronim badania klinicznego

Sk - Skuteczność

TDI - (ang. Transition Dyspnea Index) Skala nasilenia duszności TDI

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TH - Test heterogeniczności

TIO - Tiotropium

UPLIFT - (ang. Understanding Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium) Akronim badania klinicznego

URPL - Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

UC - (ang. Urinary cortisol) Kortyzol w moczu

VAS - (ang. Visual Analogue Scale) Wizualna Skala Analogowa

VI - (ang. Vilanterol) Wilanterol

W - (ang. Wash-out) Okres wymywania

w.n. - Wartość należna

WMD - (ang. Weighted Mean Difference) Średnia ważona różnica

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

| | |
|--|------------|
| 1. Podstawowe informacje o wniosku | 8 |
| 2. Problem decyzyjny | 10 |
| 2.1. Przedmiot i historia wniosku..... | 10 |
| 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ... | 11 |
| 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych | 11 |
| 2.4. Problem zdrowotny..... | 17 |
| 2.4.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) | 17 |
| 2.4.2. Astma | 19 |
| 2.5. Wnioskowana technologia medyczna | 24 |
| 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej | 24 |
| 2.5.2. Status rejestracyjny | 25 |
| 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją | 25 |
| 3. Ocena analizy klinicznej | 26 |
| 3.1. Alternatywne technologie medyczne..... | 26 |
| 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu | 26 |
| 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy | 36 |
| 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne | 37 |
| 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy..... | 40 |
| 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy..... | 40 |
| 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania | 40 |
| 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia | 41 |
| 3.3.2. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy | 42 |
| 3.3.2.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) | 42 |
| 3.3.2.2. Astma oskrzelowa..... | 53 |
| 3.3.2.3. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy..... | 59 |
| 3.3.2.4. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy..... | 62 |
| 3.3.3. Wyniki analizy skuteczności | 63 |
| 3.3.3.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) | 63 |
| 3.3.3.2. Astma oskrzelowa..... | 75 |
| 3.3.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa | 88 |
| 3.3.4.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) | 88 |
| 3.3.4.2. Astma oskrzelowa..... | 111 |
| 3.3.5. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa | 120 |
| 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej | 120 |
| 4. Ocena analizy ekonomicznej (POChP) | 122 |
| 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne | 122 |
| 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy | 125 |
| 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy..... | 132 |
| 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy..... | 132 |

| | |
|---|------------|
| 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej | 133 |
| 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy | 133 |
| 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy..... | 135 |
| 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy | 135 |
| 4.5.4. Obliczenia własne Agencji..... | 139 |
| 5. Ocena analizy ekonomicznej (astma)..... | 140 |
| 5.1. Opublikowane analizy ekonomiczne | 140 |
| 5.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy | 140 |
| 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy..... | 145 |
| 5.4. Ocena modelu wnioskodawcy..... | 146 |
| 5.5. Wyniki analizy ekonomicznej | 146 |
| 5.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy | 146 |
| 5.5.1.1. Porównanie FF/VI (92/22) z FP/SAL (500/100) i BUD/FORM (320/18) oraz FF/VI (184/22) z FP/SAL (1000/100)..... | 146 |
| 5.5.1.2. Porównanie FF/VI (184/22) z BUD/FORM (640/18)..... | 148 |
| 5.5.1.3. Porównanie FF/VI (92/22) vs BUD/FORM (320/18) i FF/VI (184/22) vs FP/SAL (1000/100) | 149 |
| 5.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy..... | 150 |
| 5.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy | 151 |
| 5.5.4. Obliczenia własne Agencji..... | 152 |
| 6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej (POChP i astma) | 152 |
| 7. Ocena analizy wpływu na budżet..... | 156 |
| 7.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 156 |
| 7.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 159 |
| 7.3. Wyniki analizy wpływu na budżet..... | 160 |
| 7.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy | 160 |
| 7.3.2. Obliczenia własne Agencji..... | 165 |
| 7.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet | 165 |
| 8. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka | 166 |
| 9. Uwagi do zapisów programu lekowego | 166 |
| 10. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę | 166 |
| 11. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii..... | 167 |
| 11.1. Rekomendacje kliniczne | 168 |
| 11.2. Rekomendacje refundacyjne | 168 |
| 11.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji..... | 169 |
| 12. Warunki objęcia refundacją w innych krajach | 170 |
| 13. Opinie ekspertów..... | 170 |
| 14. Kluczowe informacje i wnioski | 170 |
| 15. Źródła..... | 179 |
| 16. Załączniki | 184 |

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

03.07.2014
MZ-PLR-460-21149-2/KB/14

Termin ustawowy (DD.MM.RRRR) przekazania AW
i rekomendacji Prezesa Agencji Ministrowi Zdrowia
(data wpływu do Agencji + 60 dni + zawieszenie terminu, jeśli wystąpiło)

01.09.2014

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

Relvar Ellipta (furoinian flutykazonu, wilanterol) 184 µg + 22 µg, 30 dawek, kod EAN: 5909991088033

Relvar Ellipta (furoinian flutykazonu, wilanterol), 92 µg + 22 µg, 30 dawek, kod EAN: 5909991088002

Wnioskowane wskazania:

Relvar Ellipta jest wskazany do systematycznego leczenia astmy u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej, gdy zalecane jest jednoczesne stosowanie długo działającego beta2-mimetyku i wziewnego kortykosteroidu: u pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy mimo stosowania kortykosteroidu wziewnego oraz krótko działającego beta2-mimetyku, stosowanego doraźnie.

Relvar Ellipta jest wskazany w objawowym leczeniu dorosłych z POChP z FEV1 <70% wartości należytnej (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela), z zaostrzeniami w wywiadzie pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach programu lekowego
 lek stosowany w ramach chemioterapii:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

Ryczałt

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

Relvar Ellipta 92 µg + 22 µg – PLN

Relvar Ellipta 184 µg + 22 µg – PLN

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- x analiza kliniczna
- x analiza ekonomiczna
- x analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- x analiza racjonalizacyjna
- x inne: „Compliance w terapii astmy oraz przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)”

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną**Wnioskodawca:**

GSK Services Sp. z o. o.

ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznań

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Glaxo Group Limited

980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Wielka Brytania

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

1. Fluticasoni propionas + Salmeterolum
 - Polfarmex S.A.: Asaris
 - CELON PHARMA Sp. z o.o.: Salmex
 - GlaxoSmithKline Export Ltd: Seretide
2. Fluticasonum
 - Delfarma Sp. z o.o. : Flixotide
 - Adamed Sp. z o.o. : Flutixon

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. Adamed Sp. z o.o.: Zafiron (Formoteroli fumaras); Milukante (Montelukastum)
2. Apotex Europe B.V.: ApoMontessan (Montelukastum)
3. Arrow Poland S.A.: Montelukast Arrow (Montelukastum)
4. AstraZeneca AB: Pulmicort (Budesonidum); Symbicort Turbuhaler (Budesonidum + Formoteroli fumaras dihydricus); Oxis Turbuhaler (Formoteroli fumaras)
5. Biofarm Sp. z o.o.: Theospirex (Theophyllinum)
6. Bluefish Pharmaceuticals AB: Montelukast Bluefish (Montelukastum)
7. Boehringer Ingelheim International GmbH: Berotec N 100 (Fenoteroli hydrobromidum); Berodual (Fenoteroli hydrobromidum + Ipratropii bromidum); Atrovent (Ipratropii bromidum); Atrovent N (Ipratropii bromidum); Spiriva (Tiotropium)
8. CELON PHARMA Sp. z o.o.: Salmex (Fluticasoni propionas + Salmeterolum)
9. Chiesi Pharmaceuticals GmbH: Fostex (Beclometasoni dipropionas + Formoteroli fumaras dihydricus); Budair (Budesonidum); R buspir (Budesonidum); Atimos (Formoteroli fumaras)
10. Delfarma Sp. z o.o.: Flixotide (Fluticasoni propionas)
11. GlaxoSmithKline Export Ltd: Seretide (Fluticasoni propionas + Salmeterolum); Serevent (Salmeterolum)
12. Krka, d.d., Novo mesto: Monkasta (Montelukastum)
13. Meda Pharma GmbH & Co. KG: Budelin Novolizer 200 (Budesonidum)
14. MSD Polska Sp. z o.o.: Asmanex Twisthaler (Mometasoni furoas)
15. Novartis Pharma GmbH: Miflonide (Budesonidum); Foradil (Formoteroli fumaras); Onbrez Breezhaler (Indacaterol)
16. NYCOMED Pharma Sp. z o.o.: Promonta (Montelukastum)
17. Orion Corporation Orion Pharma: Neplit Easyhaler 100, Budesonide Easyhaler (Budesonidum); Formoterol Easyhaler (Formoteroli fumaras)
18. PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o.: Forastmin (Formoteroli fumaras)
19. Polfarmex S.A.: Asaris (Fluticasoni propionas + Salmeterolum); Astmodil (Montelukastum)
20. Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.: Foramed (Formoteroli fumaras); Pulmoterol (Salmeterolum)
21. Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.: Romilast (Montelukastum)
22. Sandoz GmbH: Montelukast Sandoz (Montelukastum); Cromoxal (Natrii cromoglicas); Pulveril (Salmeterolum)
23. SymPhar Sp. z o.o.: Symlukast (Montelukastum)
24. Takeda Pharma Sp. z o.o.: Alvesco (Ciclesonidum); Euphyllin CR retard (Theophyllinum); Euphyllin long (Theophyllinum)
25. Teva Pharmaceuticals Polska: Cortare (Beclometasoni dipropionas); Nebbud (Budesonidum); Steri-Neb Ipratropium (Ipratropii bromidum)
26. Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.: Oxodil PPH (Formoteroli fumaras); Atrodil (Ipratropii bromidum)

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 3 lipca 2014 r. do Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 3 lipca 2014 r., znak: MZ-PLR-460-21149-2/KB/14, dotyczące przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), w związku ze złożonym wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- Relvar Ellipta, 184 µg + 22 µg, 30 dawek, kod EAN: 5909991088033;
- Relvar Ellipta, 92 µg + 22 µg, 30 dawek, kod EAN: 5909991088002

Wnioskowane wskazania:

Produkty Relvar Ellipta, 184 µg + 22 µg oraz Relvar Ellipta, 92 µg + 22 µg wskazane są do systematycznego leczenia astmy u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej, gdy zalecane jest jednoczesne stosowanie długo działającego beta2-mimetyku i wziewnego kortykosteroidu: u pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy mimo stosowania kortykosteroidu wziewnego oraz krótko działającego beta2-mimetyku, stosowanego doraźnie.

Relvar Ellipta, 92 µg + 22 µg jest wskazany w objawowym leczeniu dorosłych z POChP z FEV1 <70% wartości należnej (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela), z zaostrzeniami w wywiadzie pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela.

Do zlecenia dołączono komplet dokumentacji złożony przez Wnioskodawcę.

Wnioskodawca przekazał następujące analizy HTA:

Analiza kliniczna dla Relvar Ellipta w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc oraz astmy oskrzelowej, Kraków 2014.

Aneks dla Relvar Ellipta w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc oraz astmy oskrzelowej, Kraków 2014 (szczegółowe wyniki analizy klinicznej).

Analiza ekonomiczna dla Relvar Ellipta w leczeniu astmy oskrzelowej, Kraków 2014.

Analiza ekonomiczna dla Relvar Ellipta w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, Kraków 2014.

Analiza wpływu na budżet dla Relvar Ellipta w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc oraz astmy oskrzelowej, Kraków 2014.

Analiza racjonalizacyjna dla Relvar Ellipta w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc oraz astmy oskrzelowej, Kraków 2014.

Potwierdzono uiszczenie opłaty za sporządzenie analizy weryfikacyjnej AOTM.

W dniu 8 lipca 2014 r. poinformowano MZ o niezgodnościach przedłożonych analiz dla leku Relvar Ellipta względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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 (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).

Pismem z dnia 17.07.2014 r., znak MZ-PLR-460-21148-2/KB/14 (data wpływu do Agencji 21.07.2014) Minister Zdrowia przekazał informację o zawieszeniu postępowania w sprawie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Relvar Ellipta (postacie: 92 µg + 22 µg, 30 dawek, kod EAN: 5909991088002 oraz 184 µg + 22 µg, 30 dawek, kod EAN: 5909991088033).

Pismem z dnia 16.07.2014 r., znak: MZ-PLR-460-21149-4/14 (data wpływu do Agencji 21.07.2014 r.) Minister Zdrowia przekazał uzupełnienie wniosku dla preparatu Relvar Ellipta, przedłożone przez firmę GSK Services Sp. z o. o. Dokumentacja zawierała wyżej wymienione zaktualizowane analizy HTA.

Produkt leczniczy Relvar Ellipta nie był dotychczas finansowany ze środków publicznych w Polsce.

W trakcie pracy nad zleceniem zwrócono się o opinie do 6 ekspertów klinicznych, z których żaden nie udzielił odpowiedzi.

2.2. Wcześniejsza stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia nie była przedmiotem oceny Agencji.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 1. Wcześniejsza stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych w POChP

| Dokumenty, nr i data wydania | Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP | Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji |
|--|--|--|
| indakaterol + glikopirionium | | |
| <p>Ultibro Breezhaler (indakaterol + glikopirionium) we wskazaniu: w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).</p> <p>Stanowisko RP Nr 190/2014 z dnia 23 czerwca 2014 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 154/2014 z dnia 23 czerwca 2014 r.</p> | <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ultibro Breezhaler (indakaterol + glikopirionium), proszek do inhalacji w kaps. twardej, 85 µg + 43 µg; 30 szt. + inhal.; kod EAN: 5909991080921, we wskazaniu: w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Ultibro Breezhaler (indakaterol + glikopirionium), to połączenie dwóch substancji czynnych z grupy LAMA (gl kopirionium) i LABA (indakaterol) stosowanych w zależności od zaawansowania POChP w monoterapii lub w połączeniu z lekami takim jak SABA, SAMA, wGKS, PDE4-inh. W Polsce obecnie refundowane są następujące długodziałające leki rozszerzające oskrzela: tiotropium i indakaterol oraz salmeterol i formoterol. Glikopirionium otrzymał negatywną rekomendację Prezesa AOTM w tym wskazaniu w dniu 18.11.2013 r.</p> <p>Wg wytycznych międzynarodowych GOLD 2014 i polskich PTCHP 2012 wnioskowana technologia jest opcjonalna w II linii leczenia pacjentów w grupie C i D a także jest możliwa w II linii leczenia u pacjentów w grupie B. Przedstawiono do analizy 3 badania kliniczne [tekst utajniony], które nie wykazały wpływu Ultibro Breezhaler na przeżycie chorych a także nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywalnymi interwencjami w częstości występowania zaostrzeń POChP.</p> <p>Brak jest długofalowych badań jednoznacznie wskazujących na akceptowalne bezpieczeństwo stosowania tego leku. Tym bardziej, iż przeprowadzona analiza bezpieczeństwa dla 24-26 jak i 52-64 tyg. wykazała zbliżony profil bezpieczeństwa Ultibro Breezhaler do aktywnych komparatorów z wyjątkiem wystąpienia istotnie większej częstości nieprawidłowości w zakresie EKG (zwiększenie odstępu QTc) [tekst utajniony].</p> <p>Finansowanie Ultibro Breezhaler wiązałoby się z istotnym wzrostem wydatków płatnika publicznego, co nie znajduje uzasadnienia w efektywności klinicznej i bezpieczeństwie tego leku. Ultibro Breezhaler jest refundowany w 4 krajach z 31 wnioskowanych, w tym rekomendacja refundacyjna HAS z roku 2014 dopuszcza stosowanie tego preparatu przez szpitale jedynie wtedy kiedy objawy POChP u pacjentów poddawaly się kontroli w trakcie osobnego podawania indakaterolu i gl kopirionium.</p> | <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Ultibro Breezhaler, Indakaterol + Glikopirionium, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 85 µg + 43 µg ; 30 szt. + inhal.; we wskazaniu: w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że Ult bro Breezhaler, łączący dwie substancje czynne z grupy LAMA (glikopirionium) i LABA (indakaterol) nie powinien podlegać refundacji wobec dostępności alternatywnych technologii finansowanych ze środków publicznych, takich jak długodziałające leki rozszerzające oskrzela: tiotropium i indakaterol, salmeterol i formoterol, a także braku badań, które oceniałyby wpływ Ultibro Breezhaler na przeżycie czy liczbę zgonów. Dostępne badania nie wykazują istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywalnymi interwencjami w częstości występowania zaostrzeń POChP. Brak jest także długofalowych badań jednoznacznie wskazujących na akceptowalne bezpieczeństwo stosowania tego leku. Natomiast przeprowadzona analiza bezpieczeństwa dla okresu obserwacji 24–26 tygodni, jak i 52–64 tygodni, wykazała zbliżony profil bezpieczeństwa Ultibro Breezhaler do aktywnych komparatorów z wyjątkiem wystąpienia istotnie większej częstości nieprawidłowości w zakresie EKG (zwiększenie odstępu QTc) i podwyższonego stężenia glukozy we krwi.</p> <p>Według wytycznych międzynarodowych GOLD 2014 i polskich PTCHP 2012 wnioskowana technologia jest wymieniona jako opcjonalna w II linii leczenia pacjentów w grupie C i D, a także jest możliwa w II linii leczenia u pacjentów w grupie B chorujących na POChP.</p> <p>Odnaleziono jedynie dwie rekomendacje refundacyjne dla wnioskowanej technologii, przy czym jedna (HAS 2014) zawiera restrykcyjne ograniczenie dla stosowania terapii indakaterol+gl kopirionium w jednym inhalatorze, dopuszczając stosowanie tego preparatu przez szpitale jedynie wtedy, kiedy objawy POChP u pacjentów poddawaly się kontroli w trakcie osobnego podawania indakaterolu i glikopirionium.</p> <p>Dodatkowo, finansowanie Ultibro Breezhaler wiązałoby się z istotnym wzrostem wydatków płatnika publicznego, co nie znajduje uzasadnienia w efektywności klinicznej tego produktu leczniczego.</p> <p>Decyzja ta jest podtrzymaniem negatywnej rekomendacji Prezesa Agencji wydanej dla substancji czynnej glikopirionium w tym wskazaniu w dniu 18.11.2013 r.</p> |
| bromek akliidyny | | |
| <p>Bretaris Genuair 400 µg (bromek akliidyny) we wskazaniu: w podtrzymującym leczeniu</p> | <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Bretaris Genuair, proszek do inhalacji, 1 inhalator z 60 dawkami leczniczymi; kod EAN: 5909991001575, we wskazaniu: [tekst utajniony], z poziomem odpłatności ryczałt.</p> <p>Jednocześnie, Rada Przejrzystości uważa za zasadne</p> | <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Bretaris Genuair, bromek akliidyny, 400 µg, 1 inhalator z 60 dawkami leczniczymi, we wskazaniu: ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1 < 50% oraz ujemną próbą</p> |

| Dokumenty, nr i data wydania | Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP | Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji |
|---|---|---|
| <p>rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)</p> <p>Stanowisko RP Nr 113/2014 z dnia 31 marca 2014 r.</p> <p>Stanowisko RP Nr 114/2014 z dnia 31 marca 2014 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 99/2014 z dnia 31 marca 2014 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 98/2014 z dnia 31 marca 2014 r.</p> | <p>objęcie refundacją leku Bretaris Genuair, proszek do inhalacji, 1 inhalator z 60 dawkami leczniczymi; kod EAN: 5909991001575, we wskazaniu: [tekst utajniony], z poziomem odpłatności 30%. Lek powinien zostać włączony do istniejącej grupy limitowej: „wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe.” Warunkiem finansowania leku jest zapewnienie instrumentu dzielenia ryzyka gwarantującego, że wydatki ponoszone na leczenie, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i chorego będą nie wyższe od obecnie ponoszonych w przypadku innych leków należących do tej samej grupy limitowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wyniki badań klinicznych porównujących bromek akolidyny z placebo potwierdziły istotną klinicznie poprawę jakości życia chorych, nie ustalono jednak wpływu bromku akolidyny na zaostrzenia POChP, częstość hospitalizacji, czy śmiertelność. W badaniach krótkoterminowych z zastępczymi punktami końcowymi bromek akolidyny okazał się nie gorszy od bromku tiotropium. Również porównania pośrednie wskazały na podobną skuteczność obu leków. Brak przewagi bromku akolidyny w odniesieniu do alternatywnych metod leczenia nie została jednak dostatecznie oceniona w bezpośrednich długoterminowych badaniach klinicznych. W szczególności brak jest długoterminowych badań porównujących bezpośrednio bromek akolidyny we wnioskowanym wskazaniu z bromkiem tiotropium. Bromek akolidyny podawany jest 2 razy na dobę a bromek tiotropium raz na dobę, co zwiększa stopień przestrzegania zaleceń. Z kolei dwukrotne podawanie bromku akolidyny może być potencjalnie korzystne u części chorych, u których objawy choroby ulegają nasileniu w godzinach nocnych, choć wymaga to dalszego udokumentowania w badaniach klinicznych. Zdaniem ekspertów klinicznych finansowanie leku ze środków publicznych w wymienionych wskazaniach zwiększy możliwość indywidualizacji leczenia. Bromek akolidyny jest zalecany w rekomendacjach klinicznych towarzystw naukowych jako jeden z możliwych do zastosowania długodziałających leków antycholinergicznych. Rekomendacje dotyczące finansowania bromku akolidyny w poszczególnych krajach nie są jednoznaczne.</p> <p>Dodatkowo, zdaniem Rady poziom odpłatności w obu wnioskowanych wskazaniach [tekst utajniony] powinien być jednakowy, gdyż rozróżnienie kliniczne obu grup chorych może budzić wątpliwości.</p> | <p>rozkurczową, z kategorią dostępności: lek dostępny w aptece na receptę, i poziomem odpłatności: ryczałt. Lek powinien zostać umieszczony w istniejącej grupie limitowej „201.2. Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że przedstawione dowody naukowe potwierdziły istotną klinicznie poprawę jakości życia chorych stosujących bromek akolidyny w porównaniu z placebo, chociaż nie oceniono jego wpływu na zaostrzenia POChP, częstość hospitalizacji, czy śmiertelność. W badaniach krótkoterminowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy bromkiem akolidyny a komparatorem – bromkiem tiotropium. Również porównania pośrednie sugerują na podobną skuteczność obu leków.</p> <p>Zdaniem ekspertów klinicznych finansowanie leku ze środków publicznych w wymienionym wskazaniu zwiększy możliwość indywidualizacji leczenia, co jest związane między innymi z tym, że bromek akolidyny podawany 2 razy na dobę może być potencjalnie bardziej korzystną opcją u części chorych, u których objawy choroby ulegają nasileniu w godzinach nocnych, choć wymaga to dalszego udokumentowania w badaniach klinicznych.</p> <p>Bromek akolidyny jest zalecany w rekomendacjach klinicznych towarzystw naukowych jako jeden z możliwych do zastosowania długodziałających leków antycholinergicznych.</p> <p>Prezes Agencji przychylił się również do sugestii Rady, iż warunkiem finansowania leku jest zapewnienie instrumentu dzielenia ryzyka gwarantującego, że wydatki ponoszone na leczenie, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i chorego będą nie wyższe od obecnie ponoszonych w przypadku innych leków należących do tej samej grupy limitowej.</p> |
| indakaterolu maleinian | | |
| <p>Onbrez Breezhaler (indakaterolu maleinian), 150 µg w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)</p> <p>Stanowisko RP Nr 1/2014 z dnia 7 stycznia 2014 r.</p> <p>Stanowisko RP Nr 2/2014 z dnia 7 stycznia 2014 r.</p> <p>Rekomendacja</p> | <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Onbrez Breezhaler (indakaterolu maleinian), 150 µg, proszek do inhalacji w kapsułkach twardej, 30 kapsulek + 1 inhalator; kod EAN: 5909990738397 w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).</p> <p>Zaproponowany mechanizm instrumentu podziału ryzyka jest akceptowalny. Wnioskowane warunki refundacji produktu leczniczego Onbrez Breezhaler dotyczą refundacji w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę za odpłatnością 30%. Wnioskodawca postuluje we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto, o finansowanie ocenianego produktu leczniczego w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej, z limitem równym cenie (detalicznej) mniejszej dawki Onbrez Breezhaler (150 µg).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Polskie oraz międzynarodowe wytyczne zalecają stosowanie indakaterolu w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc</p> | <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Onbrez Breezhaler, indakaterolu maleinian, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 150µg, 30kaps. + inhalator, Onbrez Breezhaler, indakaterolu maleinian, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 300µg, 30kaps.+ inhalator, w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Onbrez Breezhaler (indakaterolu maleinian), 150 µg, proszek do inhalacji w kapsułkach twardej, 30 kapsulek + 1 inhalator; kod EAN: 5909990738397 w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).</p> <p>Polskie oraz międzynarodowe wytyczne GOLD 2013 zalecają stosowanie indakaterolu w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc</p> |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Dokumenty, nr i data wydania | Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP | Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji |
|---|---|--|
| Prezesa Agencji nr 1/2014 z dnia 7 stycznia 2014 r. | (POChP). Wytyczne wskazują, że indakaterol jest podawanym raz dziennie β_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. | (POChP). Wytyczne wskazują, że indakaterol jest podawanym raz dziennie β_2 -agonistą z czasem działania utrzymującym się powyżej 24 godz. Wytyczne wskazują, 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, jednakże w badaniach klinicznych obserwowano istotnie większą częstość występowania kaszlu po inhalacji indakaterolu względem placebo (odsetek chorych: 24% vs 7%). Opinie klinicystów mówią o dobrej tolerancji leku przez pacjentów. Zaproponowany mechanizm instrumentu podziału ryzyka jest akceptowalny. |
| Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2012 z dnia 12 marca 2012 r. w zakresie niezasadności zakwalifikowania leków Hirobriz Breezhaler, indakaterolu maleinian, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, 150 i 300 μ g, opakowania 30 kapsulek + inhalator, we wskazaniu: „ciężka postać przewlekłej obturacyjnej choroby płuc udokumentowana badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową”, jako świadczenia gwarantowanego | Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne zakwalifikowanie leku Hirobriz Breezhaler, indakaterolu maleinian, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, 150 i 300 μ g, opakowania 30 kapsulek + inhalator, we wskazaniu: „ciężka postać przewlekłej obturacyjnej choroby płuc udokumentowana badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową” jako świadczenia gwarantowanego. Uzasadnienie: Aktualne rekomendacje GOLD 2011 nie preferują żadnego pojedynczego sposobu leczenia u chorych na ciężką postać POChP, bowiem wykazują one podobną skuteczność kliniczną. Brak badań dokumentujących wpływ indakaterolu na zmniejszenie liczby zaostrzeń POChP i śmiertelności w tej grupie pacjentów w porównaniu z obecnymi komparatorami. Nie ma również uzasadnienia do ograniczenia wskazań leczenia indakaterolem do ciężkiej i bardzo ciężkiej postaci POChP, gdyż podobną skuteczność wykazuje w postaci umiarkowanej. Brak również długofalowych badań jednoznacznie wskazujących na akceptowalne bezpieczeństwo przyjmowania indakaterolu łącznie z wziewnymi glikosterydami, zgodnie z rekomendacjami GOLD 2011. Objawy niepożądane po stosowaniu indakaterolu są porównywalne do komparatorów a niektóre, w tym kaszel, statystycznie częstsze. Na odnotowanie zasługuje fakt, iż brak danych dotyczących bezpieczeństwa pochodzących z randomizowanych badań klinicznych stosowania indakaterolu dla okresu obserwacji dłuższego niż 52 tyg. Pomimo wczesnej /po 12 tyg./opisywanej przewagi nad innymi preparatami z grupy LABA w zakresie poprawy wskaźników czynnościowych płuc, po 26 tyg. nie odnotowano różnic znamienych statystycznie przy ocenie jakości życia wg kwestionariusza SGRQ czy do redukcji duszności ocenianej wg skali TDI. | - |
| glycopyrronium bromide | | |
| Seebri Breezhaler (glycopyrronium bromide) we wskazaniu: w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) | Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Seebri Breezhaler (glycopyrronium bromide), kod EAN: 5909991000882 we wskazaniu: w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), z uwagi na brak większych korzyści klinicznych w porównaniu z tiotropium oraz większe koszty dla pacjenta. Uzasadnienie: Wyniki badań dobrze uzasadniają podobną skuteczność gl kopironiowego bromku oraz tiotropium oraz zbliżone ryzyko działań niepożądanych. Jednak decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu do obrotu omawianego produktu leczniczego została podjęta pod warunkiem przeprowadzenia przez podmiot odpowiedzialny badania porejestacyjnego oceniającego wpływ bromku tiotropium na ryzyko | Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją leku Seebri Breezhaler (glycopyrronium bromide), kod EAN: 5909991000882 we wskazaniu: podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Seebri Breezhaler (glycopyrronium bromide), we wnioskowanym wskazaniu. Dostępne dowody naukowe wskazują na brak znamienych korzyści klinicznych w porównaniu ze standardowo stosowanym tiotropium. Koszty stosowania produktu są natomiast dla pacjenta znacznie większe. |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Dokumenty, nr i data wydania | Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP | Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji |
|--|--|---|
| <p>Stanowisko RP Nr 242/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 163/2013 z dnia 18 listopada 2013r.</p> | <p>zdarzeń sercowo-naczyniowych lub mózgowo-naczyniowych, co wskazuje na konieczność potwierdzenia danych dotyczących ryzyka tych działań niepożądanych. Brak ewidentnej przewagi glikopironiowego bromku nad tiotropium powoduje, że jego koszty zarówno dla płatnika jak i pacjenta powinny być takie same lub niższe od dotychczas dostępnego leku – tiotropium.</p> | <p>Wyniki badań dobrze uzasadniają podobną skuteczność glikopironiowego bromku oraz tiotropium oraz zbliżone ryzyko działań niepożądanych. Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu do obrotu omawianego produktu leczniczego została podjęta pod warunkiem przeprowadzenia przez podmiot odpowiedzialny badania porównawczego oceniającego wpływ bromku glikopironium na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych lub mózgowo-naczyniowych, co wskazuje na konieczność potwierdzenia danych dotyczących ryzyka wystąpienia ww. działań niepożądanych.</p> |
| flutykazon | | |
| <p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 83/2011 z dnia 26 września 2011r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Fluticasonum (Flixotide, Flixotide Dysk)” w postaci aerozolu wziewnego, proszku do inhalacji, zawiesiny do inhalacji z nebulizatorem we wskazaniach astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc</p> <p>Rekomendacja nr 68/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 26 września 2011 r.</p> | <p>Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Fluticasonum (Flixotide, Flixotide Dysk)” (w postaci aerozolu wziewnego, proszku do inhalacji, zawiesiny do inhalacji z nebulizatorem) we wskazaniach: astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, z wykazu świadczeń gwarantowanych.</p> <p>Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne utworzenie wspólnych grup limitowych dla wszystkich wziewnych steroidowych leków przeciwastmatycznych, natomiast uważa za zasadne utworzenie oddzielnych podgrup dla poszczególnych leków.</p> <p>Uzasadnienie: Flutykazon w zakresie skuteczności klinicznej jest porównywalny z innymi refundowanymi w Polsce glikokortykosteroidami wziewnymi i pomimo gorszego profilu bezpieczeństwa (szczególnie w porównaniu z cyklozonidem w terapii pacjentów z astmą oskrzelową podczas stosowania w dużych dawkach), zajmuje istotną pozycję w długotrwałej terapii astmy.</p> <p>Chorzy długotrwanie przyjmujący kortykosteroidy wziewne dostosowują się do określonego typu urządzenia dozującego lek. Różne systemy inhalacyjne aplikujące steroidy wziewne charakteryzuje różny potencjał wywołania miejscowych działań niepożądanych, co przekłada się na tolerancję i skuteczność terapii. Technika inhalacji dla każdego inhalatora jest inna, złe stosowanie prowadzi do spadku depozycji płucnej nawet do zera. Stąd ważne jest dostosowanie typu inhalatora do umiejętności i preferencji pacjenta. Usunięcie flutykazonu z wykazu leków refundowanych, wydawanych po wniesieniu opłaty ryczałtowej niesłoby ryzyko związane z koniecznością przestawienia pacjentów na wziewny kortykosteroid podawany w inny sposób, co może prowadzić do utraty kontroli astmy lub POChP w grupie osób leczonych flutykazonem, a w konsekwencji do zaostrzeń i hospitalizacji.</p> | <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia świadczenia gwarantowanego „Fluticasonum (Flixotide, Flixotide Dysk)” w postaci aerozolu wziewnego, proszku do inhalacji, zawiesiny do inhalacji z nebulizatorem we wskazaniach: astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, z wykazu świadczeń gwarantowanych.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Konsultacyjnej¹, iż nie jest zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Fluticasonum (Flixotide, Flixotide Dysk)” w postaci aerozolu wziewnego, proszku do inhalacji, zawiesiny do inhalacji z nebulizatorem we wskazaniach: astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, z wykazu świadczeń gwarantowanych.</p> <p>Glikokortykosteroidy wziewne są obecnie najskuteczniejszymi lekami przeciwzapalnymi stosowanymi w leczeniu przewlekłej astmy. Badania dowodzą, że redukują one objawy choroby, poprawiają jakość życia oraz funkcjonowanie płuc, zmniejszają nadreaktywność dróg oddechowych, kontrolują stan zapalny, redukują częstość i siłę zaostrzeń oraz obniżają śmiertelność.</p> <p>Długotrwałe, regularne stosowanie glikokortykosteroidów wziewnych przynosi korzyści chorym z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) w III i IV stopniu zaawansowania, u których dodatkowo występują częste (tzn. ≥ 3 na rok) zaostrzenia choroby. Takie leczenie zmniejsza ich częstość i poprawia jakość życia w chorobie, ale nie zmniejsza rocznego ubytku FEV1 ani umieralności ogólnej. Na podstawie dostępnych badań można wnioskować, że w grupie leczonej flutykazonem występuje mniejsza częstość zaostrzeń choroby (jako jedynym lekiem w stosunku do placebo).</p> <p>Jednocześnie przychyliam się do stanowiska Rady Konsultacyjnej, iż pomimo stwierdzonych działań niepożądanych (m.in. zwiększone ryzyko wystąpienia chrypy, zapalenia gardła czy kandydozy jamy ustnej) stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku przemawia za jego dalszym finansowaniem ze środków publicznych.</p> <p>Flutykazon jako wziewny kortykosteroid uważany jest za jeden z najskuteczniejszych leków przeciwzapalnych i stanowi podstawę leczenia przewlekłej astmy.</p> <p>Świadczy o tym fakt, że lek ten zajmuje wysoką pozycję wśród produktów leczniczych, na które Narodowy Fundusz Zdrowia przeznaczają największe wydatki na refundację. Refundacja Flixotide Dysk (fluticasonum) stanowiła w 2010 r. 1,30% ogólnej kwoty refundacji (blisko 1,24 mln opakowań).</p> <p>Usunięcie leku z listy świadczeń gwarantowanych wiązałoby się z koniecznością przestawienia pacjentów na inny wziewny kortykosteroid, podawany przez inny typ inhalatora.</p> <p>Jednocześnie, w ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, uważam za niezasadne utworzenie wspólnych grup limitowych dla wszystkich wziewnych steroidowych leków przeciwastmatycznych, natomiast</p> |

| Dokumenty, nr i data wydania | Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP | Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji |
|------------------------------|---------------------------------|--|
| | | uwzględnić za zasadne utworzenie oddzielnych podgrup dla poszczególnych leków. Ponadto właściwym wydaje się wprowadzenie na wykazy leków refundowanych generyków flutikazonu i wyznaczenie limitu refundacyjnego na podstawie najniższej ceny za DDD. |

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych w astmie

| Dokumenty, nr i data wydania | Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP | Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji |
|---|---|--|
| Propionian flutykazonu + salmeterol | | |
| Finansowanie propionianu flutykazonu z salmeterolem (Seretide) w leczeniu astmy oskrzelowej u pacjentów, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających β -mimetyków Uchwała nr 49/12/2008 z dnia 10 września 2008 r. | Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie propionianu flutykazonu z salmeterolem (Seretide) w leczeniu astmy oskrzelowej u pacjentów, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających β -mimetyków poprzez umieszczenie w wykazie leków refundowanych, pod warunkiem uzyskania korzystnej ceny (cena preparatu złożonego powinna być wyraźnie mniejsza niż suma cen obu preparatów oddzielnie). Uzasadnienie: Lek kombinowany Seretide może być stosowany w miejsce terapii wziewnej osobno inhalowanymi preparatami propionian flutykazonu i salmeterol u pacjentów, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających β -mimetyków. Cechuje go skuteczność i profil bezpieczeństwa analogiczne do obu leków stosowanych osobno (w postaci kolejnych inhalacji). Zasadniczą zaletą kombinacji dwóch leków w jednym inhalatorze jest większy komfort pacjenta. | - |
| Budezonid + formoterol | | |
| Finansowanie leku budezonidu z formoterolem (Symbicort Turbuhaler) w leczeniu astmy oskrzelowej Uchwała 6/02/2008 z dnia 19 lutego 2008 r. | Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje Ministrowi Zdrowia finansowanie budezonidu z formoterolem (Symbicort Turbuhaler) w leczeniu astmy u pacjentów, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających β -mimetyków, pod warunkiem uzyskania korzystnej ceny (cena preparatu złożonego powinna być wyraźnie mniejsza niż suma cen obu preparatów oddzielnie). Uzasadnienie: Lek kombinowany Symbicort Turbuhaler może być stosowany w miejsce terapii wziewnej osobno inhalowanymi lekami Symbicort i Turbuhaler u pacjentów, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających β -mimetyków. Cechuje go skuteczność i profil bezpieczeństwa analogiczne do obu leków stosowanych osobno (w postaci kolejnych inhalacji). Zasadniczą zaletą kombinacji dwóch leków w jednym inhalatorze jest zwiększona wygoda pacjenta. | - |
| flutykazon | | |
| Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 83/2011 z dnia 26 września 2011r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Fluticasonum (Flixotide, Flixotide Dysk)” w | Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Fluticasonum (Flixotide, Flixotide Dysk)” (w postaci aerozolu wziewnego, proszku do inhalacji, zawiesiny do inhalacji z nebulizatorem) we wskazaniach: astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, z wykazu świadczeń gwarantowanych. Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne utworzenie wspólnych grup limitowych dla wszystkich wziewnych steroidowych leków przeciwastmatycznych, natomiast uważa za zasadne utworzenie oddzielnych podgrup dla poszczególnych leków. Uzasadnienie: Flutykazon w zakresie skuteczności klinicznej jest porównywalny z innymi refundowanymi w Polsce glikokortykosteroidami wziewnymi i pomimo gorszego profilu bezpieczeństwa (szczególnie w porównaniu z cyklozoniem w terapii pacjentów z astmą oskrzelową podczas stosowania w dużych dawkach), | Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia świadczenia gwarantowanego „Fluticasonum (Flixotide, Flixotide Dysk)” w postaci aerozolu wziewnego, proszku do inhalacji, zawiesiny do inhalacji z nebulizatorem we wskazaniach: astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, z wykazu świadczeń gwarantowanych. Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Konsultacyjnej ¹ , iż nie jest zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Fluticasonum (Flixotide, Flixotide Dysk)” w postaci aerozolu wziewnego, proszku do inhalacji, zawiesiny do inhalacji z nebulizatorem we wskazaniach: astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, z wykazu świadczeń gwarantowanych. Glikokortykosteroidy wziewne są obecnie najskuteczniejszymi lekami przeciwzapalnymi |

| Dokumenty, nr i data wydania | Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP | Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji |
|---|---|--|
| <p>postaci aerozolu wziewnego, proszku do inhalacji, zawiesiny do inhalacji z nebulizatorem we wskazaniach astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc</p> | <p>zajmuje istotną pozycję w długotrwałej terapii astmy. Chorzy długotrwanie przyjmujący kortykosteroidy wziewne dostosowują się do określonego typu urządzenia dozującego lek. Różne systemy inhalacyjne aplikujące steroidy wziewne charakteryzuje różny potencjał wywoływania miejscowych działań niepożądanych, co przekłada się na tolerancję i skuteczność terapii. Technika inhalacji dla każdego inhalatora jest inna, złe stosowanie prowadzi do spadku depozycji płucnej nawet do zera. Stąd ważne jest dostosowanie typu inhalatora do umiejętności i preferencji pacjenta. Usunięcie flutykazonu z wykazu leków refundowanych, wydawanych po wniesieniu opłaty ryczałtowej niesłoby ryzyko związane z koniecznością przedstawienia pacjentów na wziewny kortykosteroid podawany w inny sposób, co może prowadzić do utraty kontroli astmy lub POChP w grupie osób leczonych flutykazonem, a w konsekwencji do zaostrzeń i hospitalizacji.</p> | <p>stosowanymi w leczeniu przewlekłej astmy. Badania dowodzą, że redukują one objawy choroby, poprawiają jakość życia oraz funkcjonowanie płuc, zmniejszają nadreaktywność dróg oddechowych, kontrolują stan zapalny, redukują częstość i siłę zaostrzeń oraz obniżają śmiertelność.</p> <p>Długotrwałe, regularne stosowanie glikokortykosteroidów wziewnych przynosi korzyści chorym z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) w III i IV stopniu zaawansowania, u których dodatkowo występują częste (tzn. ≥ 3 na rok) zaostrzenia choroby. Takie leczenie zmniejsza ich częstość i poprawia jakość życia w chorobie, ale nie zmniejsza rocznego ubytku FEV1 ani umieralności ogólnej. Na podstawie dostępnych badań można wnioskować, że w grupie leczonej Flutikazonem występuje mniejsza częstość zaostrzeń choroby (jako jedynym lekiem w stosunku do placebo).</p> <p>Jednocześnie przychyliam się do stanowiska Rady Konsultacyjnej, iż pomimo stwierdzonych działań niepożądanych (m.in. zwiększone ryzyko wystąpienia chrypy, zapalenia gardła czy kandydozy jamy ustnej) stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku przemawia za jego dalszym finansowaniem ze środków publicznych.</p> <p>Flutykazon jako wziewny kortykosteroid uważany jest za jeden z najskuteczniejszych leków przeciwzapalnych i stanowi podstawę leczenia przewlekłej astmy. Świadczy o tym fakt, że lek ten zajmuje wysoką pozycję wśród produktów leczniczych, na które Narodowy Fundusz Zdrowia przeznaczają największe wydatki na refundację. Refundacja Flixotide Dysk (fluticasonum) stanowiła w 2010 r. 1,30% ogólnej kwoty refundacji (blisko 1,24 mln opakowań).</p> <p>Usunięcie leku z listy świadczeń gwarantowanych wiązałoby się z koniecznością zastawienia pacjentów na inny wziewny kortykosteroid, podawany przez inny typ inhalatora.</p> <p>Jednocześnie, w ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, uważam za niezasadne utworzenie wspólnych grup limitowych dla wszystkich wziewnych steroidowych leków przeciwastmatycznych, natomiast uważam za zasadne utworzenie oddzielnych podgrup dla poszczególnych leków.</p> <p>Ponadto właściwym wydaje się wprowadzenie na wykazy leków refundowanych generyków flutikazonu i wyznaczenie limitu refundacyjnego na podstawie najniższej ceny za DDD.</p> |
| beclometasoni dipropionas anhydricus + formoteroli fumaras dihydricus | | |
| <p>Fostex Naxthaler (beclometasoni dipropionas anhydricus + formoteroli fumaras dihydricus) (EAN: 5909991037031) we wskazaniu: astma Stanowisko Rady Przejrzystości nr 355/2014 z dnia 8 grudnia 2014 r. w sprawie oceny leku Rekomendacja nr 253/2014 z dnia 8 grudnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny</p> | <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Fostex Naxthaler (beclometasoni dipropionas anhydricus + formoteroli fumaras dihydricus), proszek do inhalacji, 100 mg krogramów/dawkę + 6 mikrogramów/dawkę, 120 dawek, EAN 5909991037031, we wskazaniu: astma, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 30%, pod warunkiem ustalenia takiej ceny leku, aby koszt leczenia z perspektywy wspólnej płatnika i pacjenta był nie większy niż koszt leczenia najtańszym z komparatorów.</p> <p>Uzasadnienie: Lek kombinowany Fostex Naxthaler może być stosowany w miejsce tego samego połączenia w formie aerozolu u pacjentów, u których wskazane jest jednocześnie stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i długodziałających β_2-mimetyków. Cechuje go skuteczność i profil bezpieczeństwa analogiczne do leku w formie aerozolu. Zasadniczą zaletą kombinacji dwóch leków w jednym inhalatorze jest zwiększona wygoda pacjent. Ponadto w wypadku astmy oskrzelowej compliance pacjenta jest z</p> | <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Fostex Naxthaler, beclometasoni dipropionas anhydricus + formoteroli fumaras dihydricus, proszek do inhalacji, 100 mikrogramów/dawkę + 6 mikrogramów/dawkę, 120 dawek, we wskazaniu: astma.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Fostex Naxthaler (beclometasoni dipropionas anhydricus + formoteroli fumaras dihydricus), proszek do inhalacji, 100 mikrogramów/dawkę + 6 mg krogramów/dawkę, 120 dawek, EAN 5909991037031, we wskazaniu: astma, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 30%, pod warunkiem ustalenia takiej ceny leku, aby koszt leczenia z perspektywy wspólnej płatnika i pacjenta był nie większy niż koszt leczenia najtańszym z komparatorów.</p> <p>Lek kombinowany Fostex Naxthaler może być stosowany w miejsce tego samego połączenia w formie</p> |

| Dokumenty, nr i data wydania | Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP | Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji |
|------------------------------|--|--|
| Technologii Medycznych | zasady wyższy, niż przy chorobach bezobjawowych. | aerozolu, u pacjentów, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i długodziałających β 2-mimetyków. Zasadniczą zaletą kombinacji dwóch leków w jednym inhalatorze jest zwiększona wygoda pacjenta, choć w wypadku astmy oskrzelowej compliance pacjenta jest z zasady wyższy, niż przy chorobach bezobjawowych. Na podstawie wyników przedstawionych badań można wnioskować o podobnej skuteczności i profilu bezpieczeństwa wnioskowanej postaci leku do jego formy w aerozolu. |

2.4. Problem zdrowotny

2.4.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

Problem zdrowotny opracowano w oparciu o wytyczne Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP 2012), o ile nie wskazano inaczej.

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest powszechnie występującą, przewlekłą chorobą poddającą się profilaktyce i leczeniu. Cechuje się utrwalonym ograniczeniem przepływu powietrza w drogach oddechowych, które zazwyczaj postępuje i jest związane z nadmierną reakcją zapalną w oskrzelach i płucach w odpowiedzi na szkodliwe działanie gazów i pyłów. Zaostrzenia i obecność chorób współistniejących wpływają na przebieg POChP u poszczególnych chorych.

Epidemiologia

Oceny epidemiologiczne częstości występowania POChP różnią się w zależności od użytych metod badania, dolnej granicy wieku badanej populacji i jej reprezentatywności. W ostatnim dziesięcioleciu przeważały badania, w których dla potwierdzenia choroby stosowano spirometrię, a za dolną granicę wieku badanych przyjmowano 40 lat. Częstość występowania POChP u badanych powyżej 40. roku życia, potwierdzona badaniem spirometrycznym, wynosi 8,9%.

Według danych Zakładu Epidemiologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w 2009 roku choroby oznaczone symbolami J40–J44 były przyczyną zgonów u 8024 mieszkańców Polski. Wskaźnik zgonów wynosił 21/100 000 ludności i w ciągu ostatnich 30 lat powoli zwiększał się. W 1980 roku wynosił on 18,8/100 000 ludności.

W badaniach epidemiologicznych nad częstością występowania POChP stwierdzono, że choroba była już wcześniej rozpoznana u mniej niż 20% chorych. Byli to w większości chorzy z ciężką i bardzo ciężką postacią choroby według poprzedniej klasyfikacji GOLD. Szacuje się, że w Polsce około 80% chorych na POChP znajduje się w łagodnym lub umiarkowanym stadium choroby i rzadko jest ona rozpoznana.

Etiologia i patogeneza

Czynnikami ryzyka są m.in. palenie tytoniu (ok. 80% przypadków POChP), zanieczyszczenie powietrza atmosferycznego w miejscu pracy lub zamieszkania, infekcje układu oddechowego we wczesnym dzieciństwie, nawracające infekcje oskrzelowo-płucne, palenie bierne, nadreaktywność oskrzeli/astma, uwarunkowania genetyczne.

Mechanizmy choroby

Wymienione czynniki etiologiczne prowadzą do przewlekłego zapalenia w oskrzelach, w miąższu płuc i w naczyniach płucnych. Przewlekły proces zapalny i wynikająca zeń przewaga proteinaz nad antyproteinazami oraz stres oksydacyjny są przyczyną niszczenia miąższu płuc i nieodwracalnych zmian w obrębie drobnych dróg oddechowych. Zniszczenie miąższu płucnego, które zmniejsza sprężystość płuc oraz zmiany strukturalne w obrębie drobnych dróg oddechowych prowadzące do ich zwężenia są głównymi przyczynami ograniczenia przepływu powietrza przez oskrzela w czasie wydechu. Na trwałe zmiany strukturalne w obrębie obwodowych dróg oddechowych nakładają się elementy odwracalne, jakimi są obrzęk, hipersekrecja śluzu i skurcz mięśni gładkich, które także powodują zwiększenie oporu oskrzelowego i utrudnienie przepływu powietrza.

Zaostrzenia choroby

Zaostrzenie POChP charakteryzuje się nagłym pogorszeniem stanu klinicznego chorego, objawiającym się najczęściej nasileniem duszności i kaszlu oraz zmianą charakteru i objętości odkrztuszonej płwociny, trwającym co najmniej 24-godziny oraz zmuszającym chorego do korzystania z pomocy lekarskiej i/lub zmiany dotychczasowego sposobu leczenia.

Częste zaostrzenia POChP powodują przyspieszenie rocznego spadku wartości FEV1 oraz pogorszenie jakości życia chorych. Zaostrzenia POChP są istotnym powodem zwiększonej umieralności chorych. Częste wizyty ambulatoryjne i hospitalizacje chorych z zaostrzeniami POChP znacznie zwiększają koszty leczenia dla systemu ochrony zdrowia.

Rozpoznanie

Podział choroby na kategorie zaawansowania ma istotny aspekt praktyczny, bowiem według niego podejmowane są odpowiednie decyzje terapeutyczne. Dotychczas stosowano podział choroby na cztery stopnie zaawansowania uwzględniające jedynie wielkość ograniczenia przepływu powietrza przez oskrzela mierzonej wielkością FEV1 wyrażoną w procentach wartości należnej.

- Stopień I (postać łagodna) – $FEV1/FVC < 0,7$, $FEV1 \geq 80\%$ wartości należnej;
- Stopień II (postać umiarkowana) – $FEV1/FVC < 0,7$, $80\% > FEV1 \geq 50\%$ wartości należnej;
- Stopień III (postać ciężka) – $FEV1/FVC < 0,7$, $50\% > FEV1 \geq 30\%$ wartości należnej;
- Stopień IV (postać bardzo ciężka) – $FEV1/FVC < 0,7$, $FEV1 < 30\%$ wartości należnej.

Nowo proponowany podział uwzględnia nie tylko ograniczenie wartości rezerw wentylacyjnych płuc wyrażonych wskaźnikiem FEV1, lecz również nasilenie duszności lub innych objawów POChP oraz ocenę ryzyka przyszłego wystąpienia zaostrzenia choroby. W ten sposób powstają 4 kategorie oceniające POChP:

- Kategoria A – niskie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby — chorzy z niewielką dusznością ($mMRC^1 \leq 1$) lub łagodnymi objawami choroby ($CAT^2 < 10$) oraz z łagodną i umiarkowaną obturacją oskrzeli ($FEV1 \geq 50\%$ w.n.) i/lub z najwyżej 1 zaostrzeniem w ostatnich 12 miesiącach.
- Kategoria B – niskie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby — chorzy z nasiloną dusznością ($mMRC \geq 2$) lub nasilonymi objawami choroby ($CAT \geq 10$) oraz z łagodną i umiarkowaną obturacją oskrzeli ($FEV1 \geq 50\%$ w.n.) i/lub najwyżej 1 zaostrzeniem w ostatnich 12 miesiącach.
- Kategoria C – wysokie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby — chorzy z niewielką dusznością ($mMRC \leq 1$) lub łagodnymi objawami choroby ($CAT < 10$) oraz z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli ($FEV1 < 50\%$ w.n.) i/lub z co najmniej 2 zaostrzeniami w ostatnich 12 miesiącach.
- Kategoria D – wysokie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby — chorzy z nasiloną dusznością ($mMRC \geq 2$) lub nasilonymi objawami choroby ($CAT \geq 10$) oraz z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli ($FEV1 < 50\%$ w.n.) i/lub z 2. lub więcej zaostrzeniami w ostatnich 12 miesiącach.

(W przypadku wystąpienia jednej lub więcej hospitalizacji z powodu zaostrzeń POChP należy pacjenta przypisać do grupy wysokiego ryzyka zaostrzeń.)

Leczenie

¹ Zmodyfikowana skala duszności według British Medical Research Council (mMRC)

Stopień 0 – Odczuwam duszność tylko podczas intensywnego wysiłku; Stopień 1 – Dostaję zadyszki, idąc szybko w terenie płaskim lub podczas wchodzenia na niewielkie wzniesienie; Stopień 2 – 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; Stopień 3 – Zatrzymuję się dla złapania oddechu po przejściu około 100 m lub po kilkuminutowym spacerze w terenie płaskim; Stopień 4 – Odczuwam zbyt dużą duszność, aby opuszczać dom lub jest mi duszno po rozebraniu się

² Test oceny przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (CAT, COPD Assessment Test)

Każdą z kategorii ocenia się w skali 0 – 5. Wynik końcowy stanowi sumę punktów dla wszystkich kategorii. Kategoria (zakres): 1: Nigdy nie kaszlę – Kaszlę cały czas; 2: W ogóle nie mam zalegania płwociny (śluzu) – Moje oskrzela są całkowicie wypełnione w oskrzelach płwociną (śluzem); 3: W ogóle nie odczuwam ucisku w klatce piersiowej – Odczuwam silny ucisk w klatce piersiowej; 4: Nie mam zadyszki, gdy idę pod górę lub wchodzę – Mam silną zadyszkę, gdy idę pod górę po schodach na półpiętro lub wchodzę po schodach na półpiętro; 5: Nie mam żadnych trudności z wykonywaniem – Mam bardzo duże trudności z wykonywaniem jakichkolwiek czynności w domu wszelkich czynności w domu; 6: Pomimo choroby płuc, wychodząc z domu, czuję się pewnie – Z powodu choroby płuc, wychodząc z domu, czuję się bardzo niepewnie; 7: Sypiam dobrze – Z powodu choroby płuc sypiam źle; 8: Mam dużo energii do działania – Nie mam w ogóle energii do działania

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

Zasadniczym elementem postępowania w każdym okresie choroby jest skłonienie chorego do zaprzestania palenia papierosów. U niektórych chorych zahamowanie procesu chorobowego można osiągnąć przez eliminację z ich środowiska szkodliwych pyłów i gazów. Począwszy od kategorii B choroby, u chorych z dusznością należy stosować rehabilitację oddechową. U chorych z utrwaloną, ciężką niewydolnością oddychania należy stosować domowe leczenie tlenem. Wybranym chorym z rozedmą można proponować leczenie chirurgiczne.

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

Lekami, które wpływają na różne aspekty kliniczne POChP — poprawa drożności oskrzeli, zmniejszenie odczuwanej duszności i innych objawów oraz zmniejszenie częstości zaostrzeń są:

- leki rozszerzające oskrzela,
- wziewne glikokortykosteroidy (wGKS),
- inhibitory fosfodiesterazy 4.

Ich działanie mogą wspierać antyoksydanty i mukolityki.

Przebieg choroby

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest chorobą toczącą się kilkadziesiąt lat. Jej progresja jest oceniana szybkością rocznego ubytku FEV1. U zdrowej osoby wynosi on 20–30 ml rocznie i zaczyna się ujawniać między 20. i 30. rokiem życia. U znacznej części chorych na POChP roczny ubytek FEV1 wynosi powyżej 40 ml, a u niektórych może być nawet większy niż 100 ml/rok. Przyspieszenie rocznego tempa spadku FEV1 zależy od takich czynników jak nadprodukcja śluzu oraz częstość i długość trwania zaostrzeń choroby. Zazwyczaj po obniżeniu się FEV1 do około 50–60% wartości należnej zaczyna pojawiać się duszność wysiłkowa. W umiarkowanym okresie choroby duszność podczas wysiłku występuje u około 50% chorych. U części chorych można zaobserwować dwa typy dalszego rozwoju klinicznego choroby.

U chorych z prawidłowym napędem oddechowym gazy krwi tętniczej utrzymują się w granicach normy, przynajmniej w spoczynku. Dzieje się to kosztem dużego wysiłku oddechowego i narastającej z upływem lat duszności oraz znacznego upośledzenia sprawności wysiłkowej. Chorzy ci umierają zwykle w czasie zaostrzenia choroby, przebiegającego z nasileniem niewydolności oddychania.

U chorych z obniżonym napędem oddechowym dość wcześnie pojawia się niewydolność oddychania, początkowo hipoksemia, a później hiperkapnia. Chorzy ci nie odczuwają znacznej duszności i nieźle tolerują wysiłek fizyczny. Po pewnym czasie rozwijają się u nich kliniczne objawy serca płucnego. Chorzy ci umierają wśród cech narastającej prawokomorowej niewydolności serca.

2.4.2. Astma

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Termin „astma” wywodzi się z greckiego „*ásthma*” i oznacza zadyszkę, sapanie, dychawicę. Do dzisiaj nie udało się sformułować precyzyjnej, jednolitej i powszechnie obowiązującej definicji. Wynika to ze złożonego patomechanizmu tej choroby, braku jednego stałego mierzalnego parametru potwierdzającego rozpoznanie i różnorodności fenotypów astmy.

Dziś astmę definiuje się na podstawie objawów klinicznych, parametrów czynnościowych układu oddechowego i zmian morfologicznych.

Definicja WHO

Światowa Organizacja Zdrowia dla celów epidemiologicznych posługuje się uproszczoną definicją astmy opartą ona obrazie klinicznym: „Astma jest chorobą przewlekłą, charakteryzującą się nawracającymi napadami duszności i świsłów o różnym nasileniu i różnej częstości u poszczególnych chorych. Objawy mogą się pojawiać kilka razy dziennie lub kilka razy w tygodniu, a u niektórych chorych nasilają się podczas wysiłku fizycznego lub w nocy”.

Definicja GINA (ang. Global Initiative for Asthma)

Eksperci GINA zdefiniowali astmę, jako „przewlekłą chorobę zapalną dróg oddechowych, w której uczestniczy wiele komórek i substancji przez nie uwalnianych. Przewlekłe zapalenie jest przyczyną nadreaktywności oskrzeli, prowadzącej do napadów świszczącego oddechu, duszności, uczucia ściskania w klatce piersiowej i kaszlu, występujących szczególnie w nocy i nad ranem. Napadom tym zwykle towarzyszy rozlana obturacja oskrzeli o zmiennym nasileniu, często ustępująca samoistnie lub pod wpływem leczenia”.

Definicja NIH (ang. National Institutes of Health)

Wg NIH, „astma jest częstą przewlekłą chorobą dróg oddechowych o złożonym mechanizmie, charakteryzującą się zmiennymi i nawracającymi objawami klinicznymi, zwężeniem dróg oddechowych, nadreaktywnością oskrzeli i zapaleniem leżącym u podłoża tych objawów. Zależności między tymi cechami determinują obraz kliniczny i stopień ciężkości astmy oraz odpowiedź na leczenie”.

Definicja ATS (ang. American Thoracic Society)

W badaniach klinicznych nad lekami przeciwastmatycznymi zwykle rozpoznaje się astmę na podstawie definicji klinicznej ATS: „Astma jest chorobą charakteryzującą się zwiększoną reaktywnością drzewa oskrzelowego na różne bodźce. Głównymi objawami są napadowe duszności, świsty i kaszel. Ich nasilenie może się zmieniać od łagodnych, prawie niezauważalnych, do ciężkich i nieustępujących (stan astmatyczny). Nadreaktywność oskrzeli jest zjawiskiem charakteryzującym się pod względem fizjologicznym zmienną obturacją dróg oddechowych. Może przybierać formę zwężenia dróg oddechowych o spontanicznie zmieniającym się nasileniu, poprawa może następować po zastosowaniu leków rozkurczających oskrzela bądź glikokortykosteroidów, a pogorszenie – po niektórych lekach i czynnikach prowokujących”.

Epidemiologia**Definicja astmy dla celów epidemiologicznych**

Pomimo opublikowania wielu opracowań dotyczących chorobowości i umieralności z powodu astmy w bardzo różniących się populacjach, brak precyzyjnej definicji astmy sprawia, że wiarygodne porównanie współczynników chorobowości w różnych rejonach świata jest trudne. Porównanie tych wskaźników w różnych regionach i krajach stało się jednak łatwiejsze po zastosowaniu w ostatnim czasie standardowych metod oceny częstości występowania astmy i świszczącego oddechu u dzieci i dorosłych. Niektóre dane z II fazy badania International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) umożliwiły porównanie występowania nadreaktywności oskrzeli, czynności płuc, zmienności szczytowego przepływu wydechowego oraz występowania atopii pomiędzy różnymi populacjami dzieci. Badanie European Community Respiratory Health Study (ECRHS) umożliwiło zaś porównanie występowania nadreaktywności oskrzeli, atopii oraz objawów astmy u dorosłych w różnych populacjach, ale jak dotychczas nie wykazano korelacji pomiędzy tymi trzema charakterystycznymi dla astmy cechami. Ponieważ na podstawie dostępnych obecnie danych nie można opracować definicji astmy na potrzeby badań epidemiologicznych, istotnymi elementami takich badań nadal pozostają kwestionariusze, ocena nadreaktywności oskrzeli oraz potwierdzenie występowania prawdopodobnych czynników etiologicznych, w tym atopii (NHLBI/WHO 2002).

Dzieci

Częstość występowania objawów astmy u dzieci w różnych populacjach waha się od 0 do 30%. Pomędzy różnymi populacjami obserwuje się duże różnice w częstości występowania astmy, a największy współczynnik chorobowości stwierdzono w Australii, Nowej Zelandii i Anglii. Nie ma wystarczającej liczby danych, aby określić, czy różnice między populacjami są konsekwencją oddziaływania czynników środowiskowych, wzrastającego uprzemysłowienia lub różnic w ekspozycji na alergen. Mimo istnienia pewnych danych wskazujących na to, że astma występuje rzadziej u dzieci, u których częstsze są zarażenia pasożytnicze, w prawidłowo przeprowadzonych badaniach uwzględniających wpływ innych czynników środowiskowych nie wykazano takiej zależności (NHLBI/WHO 2002).

Dorośli

Dane dotyczące częstości występowania astmy u dorosłych są bardziej kontrowersyjne. Niewiele jest również danych dotyczących osób w podeszłym wieku. Chociaż w niektórych badaniach wykazano, że chorobowość u osób starszych jest taka sama jak w innych grupach wiekowych, bierze się również pod uwagę to, iż u pacjentów w podeszłym wieku astma nie jest dostatecznie często rozpoznawana. Ustalenie tego rozpoznania u osób w podeszłym wieku może być utrudnione przez występowanie podobnych objawów spowodowanych niewydolnością serca, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc oraz fizjologicznymi zmianami w układzie oddechowym związanymi z procesem starzenia (NHLBI/WHO 2002).

Jeszcze na początku XX wieku astma występowała rzadko, nie przekraczając 0,5% badanych. Wraz z dynamicznym wzrostem gospodarczym i ekonomicznym w drugiej połowie ubiegłego stulecia w niektórych krajach zaczęto obserwować stopniowy wzrost występowania choroby. Gwałtowny wzrost zapadalności na astmę nastąpił w ostatnich dziesięcioleciach, osiągając rozmiary epidemii. W latach 90. Zostało przeprowadzone międzynarodowe wielośrodkowe badanie European Community Respiratory Health Survey (ECRHS), dotyczące występowania astmy oskrzelowej u osób dorosłych w wieku 22–44 lata w 48 centrach na świecie. Występowanie astmy różniło się znacząco pomiędzy badanymi krajami. Astmę oskrzelową rozpoznano od 2,0 do 3,3% badanych w Estonii, Niemczech, Hiszpanii, Grecji, Austrii, Algierii i we Włoszech oraz od 8,0 do 11,9% w Wielkiej Brytanii, Nowej Zelandii i Australii.

W Polsce w wielośrodkowym badaniu epidemiologicznym PMSEAD (Polish Multicentre Study of Epidemiology of Allergic Diseases) przeprowadzonym w latach 1998–1999 pod patronatem Polskiego Towarzystwa Alergologicznego stwierdzono występowanie astmy oskrzelowej u 5,4% badanych dorosłych w wieku 17–80i i 8,6% dzieci w wieku 3–16 lat.

W ostatnio przeprowadzonym ogólnopolskim badaniu epidemiologicznym ETAC, do którego włączono pacjentów w wieku 6–7, 13–14 i 22–44 lat, astmę stwierdzono łącznie u 4,6% badanych, co w przeliczeniu na populację polską stanowi 1,7 mln osób chorych. Ponadto z badania wynika również, że ok. 2 mln osób ma nierozpoznaną astmę, pomimo występowania objawów sugerujących jej istnienie. Łącznie stanowi to prawie 4 mln osób chorych (Balińska-Miśkiewicz 2009).

Etiologia i patogeneza

Etiologia astmy jest wieloczynnikowa. Rozwój choroby zależy od czynników osobniczych (płeć, stan odżywienia, czynniki genetyczne), przede wszystkim predyspozycji genetycznych, oraz od czynników środowiskowych (alergeny zewnętrzne i wewnętrzne, czynniki infekcyjne, narażenie zawodowe, dym tytoniowy, zanieczyszczenia środowiska, dieta) – czasu i siły ich oddziaływania.

Podstawą zmian patomorfologicznych w astmie oskrzelowej jest przewlekły proces zapalny dróg oddechowych, który powoduje ciągły napływ komórek zapalnych, stymulację komórek mięśni gładkich do proliferacji i przerostu oraz postępujące uszkodzenia nabłonka oddechowego i pogrubienia warstwy podnabłonkowej. Procesy te powodują doraźne odwracalne zaburzenia czynności oraz prowadzą do nieodwracalnej przebudowy dróg oddechowych (remodeling).

Procesy patofizjologiczne w astmie oskrzelowej powodują:

- odwracalny skurcz oskrzeli,
- przewlekłe zapalenie dróg oddechowych,
- nadreaktywność oskrzeli,
- przebudowę ściany oskrzeli (remodeling).

Obraz kliniczny (Krenke 2009)

Najczęstsze dolegliwości zgłaszane przez chorych na astmę to przemijające uczucie duszności, utrudnionego oddychania lub ścisnięcia klatki piersiowej, świsty słyszalne podczas oddychania oraz kaszel. Charakterystyczne są sezonowe nasilenia dolegliwości, związek czasowy objawów z działaniem czynnika wywołującego (np. kontakt z alergenem), znaczna zmienność objawów.

U dużego odsetka chorych (i/lub członków najbliższej rodziny) udaje się wykazać obecność innych schorzeń alergicznych (np. alergiczny nieżyt nosa). Pomocną, ale niekiedy także nieco mylącą wskazówką może stanowić nasilenie dolegliwości w wyniku działania nieswoistych czynników drażniących, takich jak dym, silne zapachy, zimne powietrze. Charakterystyczne dla astmy jest nasilenie dolegliwości w godzinach nocnych lub wczesnych porannych.

Ze względu na znaczną zmienność objawów u wielu chorych na astmę badanie przedmiotowe może być zupełnie prawidłowe. W objawowych okresach choroby można zaobserwować wdechowe ustawienie klatki piersiowej i świsty podczas osłuchiwania płuc. Głośność świstów zależy od stopnia obturacji. Dlatego też u chorych z niewielkiego stopnia ograniczeniem drożności oskrzeli świsty mogą być niesłyszalne podczas spokojnego oddychania, a pojawiać się dopiero podczas hiperwentylacji. Zwykle dominują w fazie wydechowej. U chorych z bardzo znacznym zwężeniem dróg oddechowych utrudnienie dla przepływu powietrza może być na tyle duże, że pomimo ciężkiej obturacji nie dochodzi do powstania świstów. W takiej sytuacji obecne są jednak inne objawy pozwalające podejrzewać ciężką obturację dróg oddechowych (tachykardia, tachypnoe, hiperinflacja płuc, sinica, tętno paradoksalne).

U niektórych chorych jedynym lub dominującym objawem astmy jest kaszel. Taki przebieg choroby jest określany mianem kaszlowego wariantu astmy. Kaszlowy wariant astmy częściej dotyczy dzieci niż dorosłych. Kaszel, podobnie jak obturacja oskrzeli, często pojawia się w nocy lub nad ranem. Rozpoznanie bywa trudne i wymaga różnicowania z innymi przyczynami przewlekłego kaszlu.

Niemal u wszystkich chorych na astmę wysiłek fizyczny wywołuje dolegliwości. U niektórych stanowi jedyny bodziec wywołujący objawy kliniczne. Taka postać astmy nosi nazwę astmy wysiłkowej. Powysiłkowy skurcz oskrzeli zwykle występuje kilka minut po wysiłku i utrzymuje się przez 30-45 minut. W tym czasie chory może odczuwać typowe objawy astmy w postaci duszności, świstów podczas oddychania, kaszlu. Wentylacja suchym i zimnym powietrzem sprzyja wystąpieniu powysiłkowego skurczu oskrzeli. Dlatego też niektóre formy wysiłku mają większy potencjał do wywołania objawów astmy (np. bieg) niż inne.

Diagnostyka (Balińska-Miśkiewicz 2009)

Wywiad

Podstawę rozpoznania astmy stanowi prawidłowo przeprowadzony wywiad lekarski. W wywiadzie powinny zostać uwzględnione pytania dotyczące charakteru i częstości pojawiających się objawów, wpływu czynników zaostrzających, jak: wysiłek fizyczny, alergeny, czynniki drażniące, przyjmowanie niektórych leków. Ważne są również dane dotyczące występowania atopii u pacjenta i u jego rodziny. Należy również ustalić, od kiedy pojawiają się objawy. U osób dorosłych może wystąpić nawrót objawów astmy dziecięcej, która uległa remisji w okresie dojrzewania. Informacja ta ułatwia postawienie rozpoznania.

Istotne znaczenie w rozpoznaniu ma odpowiedź na zastosowanie właściwego leczenia przeciwastmatycznego, które w przypadku astmy przynosi znaczące złagodzenie lub ustąpienie objawów.

Badanie fizykalne

W astmie kontrolowanej, bez zaostrzeń lub pomiędzy nimi, pacjent może nie wykazywać żadnych odchyłeń od stanu prawidłowego. Podczas zaostrzenia astmy osłuchowo nad polami płucnymi można stwierdzić wydłużoną fazę wydechu, świsty i furczenia. W przypadku ciężkiego napadu astmy można nie wysłuchać żadnych fenomenów osłuchowych, co świadczy o głębokim upośledzeniu wentylacji. Można natomiast zaobserwować pracę dodatkowych mięśni oddechowych i tachykardię.

Badania dodatkowe

Badanie czynnościowe dróg oddechowych jest pomocne w rozpoznawaniu astmy oskrzelowej. Najczęściej wykonuje się badanie spirometryczne metodą natężonego wydechu z oceną natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1), natężonej pojemności życiowej (FVC) i szczytowego przepływu wydechowego (PEF). Istotnym parametrem wentylacyjnym służącym do oceny stopnia obturacji oskrzeli jest wskaźnik Tiffenau, czyli iloraz FEV1/FVC%.

Obniżenie tego wskaźnika o 80% świadczy o zaburzeniach wentylacji typu obturacyjnego, charakterystycznych dla astmy oskrzelowej. Uzupełnieniem tego badania jest próba odwracalności obturacji z zastosowaniem leku rozszerzającego oskrzela. Można ją zastosować, jeżeli FEV1 <70% normy. Dla astmy charakterystyczna jest odwracalność obturacji dróg oddechowych, czyli wzrost FEV1, o co najmniej 12% w badaniu spirometrycznym wykonanym przed podaniem leku i 15 min po inhalacji beta2-mimetyku krótkodziałającego (400 µg salbutamolu).

Ocena wskaźnika zmienności szczytowego przepływu wydechowego (PEF) jest wykonywana samodzielnie przez pacjenta za pomocą indywidualnych mierników przepływu wydechowego tzw. pikfłometrów.

Analiza pomiarów rannych i wieczornych odzwierciedla dobową zmienność obturacji oskrzeli a wskaźnik PEF może stanowić kryterium rozpoznania i oceny ciężkości astmy. Dobowe wahania PEF przekraczające 20% są charakterystyczne dla astmy oskrzelowej. Obniżone wartości wskazują na konieczność intensyfikacji leczenia i kontroli lekarskiej.

Testy prowokacji swoistej mogą być wykonane przy zastosowaniu określonych wziewnych alergenów inhalacyjnych, czynników narażenia zawodowego lub kwasu acetylosalicylowego. Częściej stosuje się testy prowokacji nieswoistej z metacholiną lub histaminą oraz testy prowokacji wysiłkiem. Histamina powoduje skurcz mięśni gładkich oskrzeli przez pobudzenie receptorów histaminowych H1, a metacholina przez pobudzenie receptorów muskarynowych M3. Podczas wykonywania testu stosuje się wziewnie wzrastające stężenia histaminy lub metacholiny, a w 30. i 90. sekundzie po każdej inhalacji wykonuje się pomiar FEV1. Następnie oblicza się % spadku FEV1. Test uważa się za dodatni, jeżeli dojdzie do spadku wartości FEV1 o 20% w stosunku do wartości wyjściowej. Zwężenie oskrzeli po wysiłku jest związane z utratą wody z dróg oddechowych i związane z tym zjawiskiem chłodzenie oraz zmiana warunków osmotycznych w drogach oddechowych. Ich następstwem jest uwalnianie mediatorów powodujących skurcz oskrzeli (histamina,

leukotrieny). Test prowokacji wysiłkiem jest wykonywany na bieżni lub ergometrze rowerowym przy jednoczesnym pomiarze tętna i wentylacji. Wysiłek powinien być submaksymalny i trwać 6–8 minut. W celu wykrycia powysiłkowego skurczu oskrzeli wykonuje się badanie spirometryczne w 1, 3, 5, 10 i 15 minucie od zakończenia obciążenia. Test wysiłkowy upoważnia do rozpoznania astmy, jeżeli nastąpi spadek FEV1 o więcej niż 15% lub PEF o więcej niż 20% wartości wyjściowej.

Do innych badań pomocniczych w rozpoznawaniu astmy oskrzelowej należy pomiar tlenu azotu w powietrzu wydychanym.

Do określenia czy astma ma podłoże atopowe należy ocena punktowych testów skórnych, a w wybranych przypadkach również ocena poziomu immunoglobulin E swoistych indukowanych alergenami wziewnymi i pokarmowymi. Rozpoznanie alergii na konkretne alergeny ułatwia leczenie i kontrolę astmy.

Rozpoznanie różnicowe

Astmę oskrzelową należy różnicować z następującymi jednostkami chorobowymi:

- niewydolność lewokomorowa,
- przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), zwłaszcza u osób palących papierosy bądź narażonych na niekorzystne warunki środowiska pracy,
- odma opłucnowa,
- ciało obce w drogach oskrzelowych,
- aspergiloza oskrzelowo-płucna,
- refluks żołądkowo-przełykowy (GERD),
- alergiczne zewnątrzpochodne zapalenie pęcherzyków płucnych,
- zespół Churga-Straussa,
- hiperwentylacyjna duszność pochodzenia psychogennego.

Szczególnie trudne jest rozróżnienie astmy i POChP, wymaga czasem próbnego włączenia leków rozszerzających oskrzela i glikokortykosteroidów. Rozpoznanie i osiągnięcie kontroli astmy jest trudniejsze u osób starszych, ze względu na częstsze współistnienie innych chorób utrudniających rozpoznanie. Ponadto osoby starsze, pomimo występowania objawów umiarkowanej do ciężkiej obturacji z towarzyszącym kaszlem, świszczącym oddechem lub uczuciem ściskania w klatce piersiowej, często nie zgłaszają duszności, ponieważ adaptują się do długo występujących objawów. Również oczekiwania w stosunku do sprawności i mobilności obniżają się wraz z wiekiem.

Leczenie i cele leczenia

Kluczową rolę w patogenezie astmy odgrywa zapalenie. Konsekwencją tego jest możliwość eliminowania objawów klinicznych za pomocą leków przeciwzapalnych. Przewlekły charakter choroby oznacza, że dotychczas nie udało się odkryć leku, za pomocą którego można by tę chorobę wyleczyć. Pozostaje, więc farmakologiczna kontrola objawów ze świadomością, że zaprzestanie przyjmowania leków skutkuje powrotem lub nasileniem dolegliwości.

Terapia astmy powinna być skoncentrowana zarówno na przyczynach astmy oskrzelowej, jak i na łagodzeniu dotkliwych dla pacjenta objawów, tak by osiągnąć pełną kontrolę choroby i zapewnić możliwie najwyższą jakość życia.

Doktryna terapii astmy oskrzelowej wychodzi poza tradycyjnie rozumianą interwencję farmakologiczną. Obejmuje zintegrowane działania diagnostyczno-terapeutyczne z udziałem pacjenta i jego rodziny. Celem jest nie tylko minimalizowanie skutków choroby, ale też przystosowanie chorego do sprawnego funkcjonowania w życiu społecznym.

W leczeniu astmy stosuje się leki działające objawowo oraz leki kontrolujące przebieg choroby.

Leki działające objawowo:

- β_2 -adrenomimetyki o szybkim początku działania (RABA – ang. rapid-acting β_2 agonists):
 - salbutamol i fenoterol – krótko działające β_2 -mimetyki (SABA – ang. short-acting β_2 agonists)
 - formoterol – długo działający β_2 -mimetyk, z szybkim początkiem działania (jak RABA)
- leki cholinolityczne (bromek ipratropium)

- metyloksantyny (teofilina)
- glikokortykosteroidy w leczeniu doraźnym (w tym w skojarzeniu z β_2 -mimetykami).

Leki kontrolujące przebieg choroby:

- glikokortykosteroidy wziewne (dipropionian keblometazonu, budezonid, flutykazon, cyklezonid)
- długo działające β_2 -adrenomimetyki (LABA – ang. long acting β_2 agonists)
 - formoterol
 - salmeterol
- leki antyleukotrienowe
- teofilina
- selektywne inhibitory fosfodiesterazy 4
- leki cholinolityczne
- kromony
- anty-IgE
- glikokortykosteroidy doustne.

Przebieg naturalny i rokowanie

Astma oskrzelowa jest chorobą przewlekłą o złożonym patomechanizmie. Najczęściej rozpoczyna się w dzieciństwie – u 50–80% dorosłych chorujących na astmę pierwsze objawy choroby pojawiały się przed 5 r.ż. Powszechnie uważa się, że jest chorobą nieuleczalną. Ma zmienny przebieg, z okresami remisji i nawrotów.

W badaniach epidemiologicznych wykazano, że upośledzenie wentylacji płuc zwiększa śmiertelność chorych na astmę. U chorych z upośledzoną wentylacją płuc mierzoną wskaźnikiem FEV₁ wyższa jest śmiertelność ogólna, w tym z powodu choroby niedokrwiennej serca. Przyczyny tego zjawiska są nieznanne. Wiadomo, że jest ono niezależne od palenia tytoniu, gdyż występuje również u osób niepalących. Być może nie ma tu związku przyczynowo-skutkowego, a czynność płuc jest wykładnikiem ogólnego stanu zdrowia i kondycji organizmu.

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych

| | |
|---|--|
| Nazwa(y), postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania | Relvar Ellipta, 184 μ g + 22 μ g, 30 dawek, kod EAN: 5909991088033 Relvar Ellipta, 92 μ g + 22 μ g, 30 dawek, kod EAN: 5909991088002 |
| Substancja czynna | flutykazon furoinianu + wilanterol |
| Droga podania | wziewna |
| Mechanizm działania | <p>Flutykazonu furoinianu i wilanterol należą do dwóch grup leków (syntetyczny kortykosteroid i selektywny, długo działający agonista receptora β_2).</p> <p>Flutykazonu furoinianu jest syntetycznym, trójfluorowanym kortykosteroidem o silnym działaniu przeciwzapalnym. Dokładny mechanizm działania flutykazonu furoinianu na objawy astmy i POChP nie jest znany. Wykazano, że kortykosteroidy mają szeroki zakres działań na wiele rodzajów komórek (np. eozynofile, makrofagi, limfocyty) i mediatorów (np. cytokin i chemokin biorących udział w reakcji zapalnej).</p> <p>Wilanterolu trifenylooctan jest selektywnym, długo działającym agonistą receptora β_2 (LABA). Farmakologiczne działania agonistów receptorów β_2-adrenergicznych, w tym trifenylooctanu wilanterolu, przynajmniej w części wynikają z pobudzenia wewnątrzkomórkowej cykazy adenylowej, enzymu, który katalizuje konwersję adenozyno-trójfosforanu (ATP) do cyklicznego adenozyno-3',5'-monofosforanu (cyklicznego AMP). Zwiększone stężenie cyklicznego AMP powoduje rozluźnienie mięśni gładkich oskrzeli i hamowanie uwalniania mediatorów wczesnej fazy reakcji alergicznej z komórek, zwłaszcza z komórek tucznych.</p> |

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 6. Preparaty wchodzące w skład poszczególnych grup leków na podstawie wytycznych praktyki klinicznej – POChP

| Grupa leków | Preparaty |
|-------------------------|--|
| SAMA | bromek ipratropium, bromek oksytropium |
| SABA | fenoterol, lewalbuterol, salbutamol, terbutalina |
| LABA | formoterol, salmeterol, aformoterol, indakaterol, tulobuterol |
| LAMA | bromek acildinium, bromek glikopironium, bromek tiotropium |
| ICS/LABA | budezonid/formoterol, flutykazon/salmeterol, mometazon/formoterol, flutykazon/wilanterol |
| Inhibitory PDE-4 | roflumilast |

Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

| Kraj / region | Organizacja, rok | Rekomendowane interwencje |
|-----------------|---------------------------------------|---|
| Polska | Polskie Towarzystwo Chorób Płuc, 2012 | <p>Kategoria A (pacjenci z łagodnymi objawami choroby i niskim ryzykiem zaostrzeń):</p> <ul style="list-style-type: none"> • preferowane: SABA lub SAMA • alternatywne: LABA lub LAMA lub SABA + SAMA • pozostałe: teofilina <p>Kategoria B (pacjenci o umiarkowanym stopniu zaawansowania POChP):</p> <ul style="list-style-type: none"> • preferowane: LABA lub LAMA • alternatywne: LABA + LAMA • pozostałe: SABA i/lub SAMA lub teofilina <p>Kategoria C (pacjenci z ciężką postacią POChP):</p> <ul style="list-style-type: none"> • preferowane: ICS + LABA lub LAMA • alternatywne: LABA + LAMA lub ICS + LAMA • pozostałe: Inh bitor PDE-4 lub SABA i/lub SAMA lub teofilina <p>Kategoria D (pacjenci z najcięższą postacią choroby):</p> <ul style="list-style-type: none"> • preferowane: ICS + LABA lub LAMA • alternatywne: ICS + LABA lub ICS + LABA + LAMA lub ICS + LABA + inhibitor PDE-4 lub LABA + LAMA lub LAMA + inhibitor PDE-4 • pozostałe: karbocysteina lub SABA i/lub SAMA lub teofilina |
| Międzynarodowe | GOLD 2014 | <p>Kategoria A (pacjenci z łagodnymi objawami choroby i niskim ryzykiem zaostrzeń):</p> <ul style="list-style-type: none"> • preferowane: SABA lub SAMA • alternatywne: LABA lub LAMA lub SABA + SAMA • pozostałe: teofilina <p>Kategoria B (pacjenci o umiarkowanym stopniu zaawansowania POChP):</p> <ul style="list-style-type: none"> • preferowane: LABA lub LAMA • alternatywne: LABA + LAMA • pozostałe: SABA i/lub SAMA lub teofilina <p>Kategoria C (pacjenci z ciężką postacią POChP):</p> <ul style="list-style-type: none"> • preferowane: ICS + LABA lub LAMA • alternatywne: LABA + LAMA lub LAMA + inhibitor PDE-4 lub LABA + inhibitor PDE-4 • pozostałe: SABA i/lub SAMA lub teofilina <p>Kategoria D (pacjenci z najcięższą postacią choroby):</p> <ul style="list-style-type: none"> • preferowane: ICS + LABA i/lub LAMA • alternatywne: ICS + LABA + LAMA lub ICS + LABA + inhibitor PDE-4 lub LABA + LAMA lub LAMA + inhibitor PDE-4 • pozostałe: karbocysteina lub SABA i/lub SAMA lub teofilina |
| Wielka Brytania | NICE 2013 | <p>Kategoria A (pacjenci z łagodnymi objawami choroby i niskim ryzykiem zaostrzeń):</p> <ul style="list-style-type: none"> • preferowane: SABA lub SAMA <p>Kategoria B (pacjenci o umiarkowanym stopniu zaawansowania POChP):</p> <ul style="list-style-type: none"> • preferowane: LABA lub LAMA <p>Kategoria C (pacjenci z ciężką postacią POChP):</p> |

| Kraj / region | Organizacja, rok | Rekomendowane interwencje |
|---------------|------------------|---|
| | | preferowane: ICS + LABA lub LAMA <ul style="list-style-type: none"> alternatywne: LABA + LAMA Kategoria D (pacjenci z najcięższą postacią choroby): <ul style="list-style-type: none"> preferowane: ICS + LABA + LAMA |

Tabela 8. Preparaty wchodzące w skład poszczególnych grup leków na podstawie wytycznych praktyki klinicznej – astma oskrzelowa

| Grupa leków | Preparaty |
|-------------|--|
| RABA | salbutamol, terbutalina, fenoterol, lawabuterol, reproterol, pirbuterol |
| ICS | beklometazon, budesonid, flutykazonu propionian, cyklezonid, mometazon i triamcinolon, |
| LTRA | montelukast, pranlukast, zafirlukast, zileuton |
| ICS/LABA | budesonid/formoterol, flutykazon/salmeterol, mometazon/formoterol, beklometazon/formoterol |
| OCS | prednizon |

Tabela 9. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu astma oskrzelowa przedstawionych przez wnioskodawcę.

| Kraj / region | Organizacja, rok | Rekomendowane interwencje |
|-----------------|--|--|
| Międzynarodowe | GINA 2006/2012 (<i>Global Initiative for Asthma</i>) | Stopień 1: preferowane: Id ICS alternatywne: LM Stopień 2: preferowane: Id ICS + LABA alternatywne: md/hd ICS lub Id ICS + LM lub Id ICS + teofilina Stopień 3: preferowane: md/hd ICS + LABA alternatywne: md ICS + LM lub hd ICS + LM lub md ICS + LABA + teofilina lub hd ICS + LABA + teofilina Stopień 4: preferowane: leczenie kontrolujące + Id OCS alternatywne: leczenie kontrolujące + anty-IgE |
| Wielka Brytania | BTS/SIGN 2012 (<i>British Thoracic Society / Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>) | Stopień 1: preferowane: Id ICS Stopień 2: preferowane: Id ICS + LABA Id ICS + LTRA lub Id ICS + teofilina lub Id ICS + doustny BA Stopień 3: preferowane: md/hd ICS + LABA alternatywne: ICS + LABA + LTRA lub ICS + LABA + teofilina lub ICS + LABA + doustny BA Stopień 4: preferowane: hd ICS + OCS alternatywne: omalizumab |
| Kanada | CTS 2010/2012 (<i>Canadian Thoracic Society</i>) | Stopień 1: preferowane: Id ICS alternatywne: LTRA Stopień 2: preferowane: Id ICS + LABA alternatywne: Id ICS + LTRA lub md ICS Stopień 3: preferowane: md ICS + LABA alternatywne: md ICS + LABA + LTRA lub md ICS + LABA + teofilina Stopień 4: preferowane: hd ICS + LABA ± OCS alternatywne: omalizumab |
| Australia | NAC 2006 (<i>National Asthma Council Australia</i>) | Stopień 1: preferowane: Id ICS alternatywne: LTRA Stopień 2: preferowane: Id ICS + LABA alternatywne: - |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Kraj / region | Organizacja, rok | Rekomendowane interwencje |
|-------------------|--|--|
| | | Stopień 3: preferowane: md ICS + LABA |
| Stany Zjednoczone | NHLBI 2007 (<i>National Heart, Lung, and Blood Institute</i>) | Stopień 1: preferowane: ld ICS alternatywne: LTRA lub kromolin lub nedokromil lub teofilina Stopień 2: preferowane: ld ICS + LABA lub md ICS alternatywne: ld ICS + LTRA lub ld ICS + teofilina lub ld ICS + zileuton Stopień 3: preferowane: md ICS + LABA alternatywne: md ICS + LTRA lub md ICS + teofilina lub md ICS + zileuton Stopień 4: preferowane: hd ICS + LABA ± OCS alternatywne: omalizumab |

ld – niska dawka ICS (*low dose*); md – średnia dawka ICS (*medium dose*); hd – wysoka dawka ICS (*high dose*).

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

Tabela 10. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu (leki dostępne w aptece na receptę)

| Subst. czynna | Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN | Grupa limitowa | Urz. cena zbytu | Cena detaliczna | Limit finansowania | Zakres wskazań objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wys. dopłaty |
|--------------------------------|---|---|-----------------|-----------------|--------------------|--|--------------------|--------------|
| Beclome tasonum | Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 250 µg/dawkę inhalacyjną, 1 op., 5909990061303 | 200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole | 36,18 | 49,64 | 49,64 | Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli | ryczałt | 6,67 |
| | Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę inhalacyjną, 1 op., 5909990061440 | | 29,05 | 37,29 | 31,79 | | ryczałt | 8,70 |
| | Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę inhalacyjną, 1 op., 5909990908615 | | 60,48 | 73,72 | 63,57 | | ryczałt | 15,48 |
| | Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 250 µg/dawkę inhalacyjną, 1 op., 5909990908714 | | 75,06 | 94,46 | 94,46 | | ryczałt | 13,33 |
| Beclome tasonum + Formoterolum | Fostex, aerozol inhalacyjny, roztwór, 0,1+6 mg+µg/dawkę inhalacyjną, 180 daw., 5909990054152 | 199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach | 162,00 | 186,31 | 177,23 | Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli | ryczałt | 13,88 |
| Budesonidum | Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 µg, 1 poj.a 200 daw. (+inhal.Novolizer), 5909991033224 | 200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole 200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w niskich dawkach 200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w średnich dawkach 200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w wysokich dawkach | 62,97 | 76,34 | 63,57 | Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | ryczałt | 18,10 |
| | Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 µg, 1 poj.a 200 daw., 5909991033248 | | 56,70 | 69,76 | 63,57 | | ryczałt | 11,52 |
| | Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj.a 200 daw., 5909990335169 | | 54,00 | 66,92 | 63,57 | | ryczałt | 8,68 |
| | Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj.a 200 daw., 5909990335176 | | 55,08 | 68,05 | 63,57 | | ryczałt | 9,81 |
| | Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 200 µg, 60 kaps., 5909990926213 | | 19,00 | 24,88 | 19,07 | | ryczałt | 9,01 |
| | Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 400 µg, 60 kaps., 5909990926312 | | 32,72 | 42,00 | 38,14 | | ryczałt | 7,06 |
| | Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml, 20 amp. po 2 ml, 5909990826773 | | 46,12 | 57,77 | 57,77 | | ryczałt | 3,20 |
| | Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml, 20 amp. po 2 ml, 5909990826773 | | 46,12 | 57,77 | 57,77 | | ryczałt | 3,20 |
| | Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml, 20 amp. po 2 ml, 5909991005733 | | 70,74 | 86,21 | 86,21 | | 30% | 25,86 |
| | Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml, 20 amp. po 2 ml, 5909991005733 | | 70,74 | 86,21 | 86,21 | | ryczałt | 3,20 |
| | Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/2 ml, 20 amp.a 2 ml, 5909991107925 | | 52,92 | 65,63 | 65,63 | | ryczałt | 3,20 |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Subst. czynna | Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN | Grupa limitowa | Urz. cena zbytu | Cena detaliczna | Limit finansowania | Zakres wskazań objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wys. dopłaty |
|----------------------------|---|--|-----------------|-----------------|--------------------|---|--------------------|--------------|
| | Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/2 ml, 20 amp.a 2 ml, 5909991107925 | | 52,92 | 65,63 | 65,63 | | ryczałt | 3,20 |
| | Neplit Easyhaler 100, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg, 1 poj.a 200 daw., 5909990337354 | | 42,12 | 51,02 | 31,79 | | ryczałt | 22,43 |
| | Neplit Easyhaler 200, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg, 1 poj.a 200 daw., 5909990337323 | | 63,72 | 77,13 | | | ryczałt | 18,89 |
| | Neplit Easyhaler 400, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 µg, 1 poj.a 100 daw., 5909990337286 | | 51,84 | 64,65 | 63,57 | | ryczałt | 6,41 |
| | Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml, 20 poj.a 2 ml, 5909990445615 | | 72,34 | 86,02 | 65,63 | | ryczałt | 23,59 |
| | Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml, 20 poj.a 2 ml, 5909990445615 | | 72,34 | 86,02 | 65,63 | | ryczałt | 23,59 |
| | Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml, 20 poj.a 2 ml, 5909990445714 | | 64,80 | 77,38 | 57,77 | | ryczałt | 22,81 |
| | Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml, 20 poj.a 2 ml, 5909990445714 | | 64,80 | 77,38 | 57,77 | | ryczałt | 22,81 |
| | Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml, 20 poj.a 2 ml, 5909990445813 | | 93,94 | 110,57 | 86,21 | | 30% | 50,22 |
| | Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml, 20 poj.a 2 ml, 5909990445813 | | 93,94 | 110,57 | 86,21 | | ryczałt | 27,56 |
| | Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną, 1 poj.a 200 daw., 5909990677313 | | 35,62 | 44,19 | 31,79 | | ryczałt | 15,60 |
| | Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną, 1 poj.a 100 daw., 5909990677412 | | 31,86 | 40,24 | 31,79 | | ryczałt | 11,65 |
| | Ribupir, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj., 5909990335183 | | 54,00 | 66,92 | 63,57 | | ryczałt | 8,68 |
| | Ribupir, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj., 5909990335190 | | 55,08 | 68,05 | 63,57 | | ryczałt | 9,81 |
| Budesonidum + Formoterolum | Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 80+4,5 µg/dawkę inhalacyjną, 1 poj.a 60 daw., 5909990882014, 5909990872886 | 199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach; 199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach; 199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach | 62,87 | 75,57 | 58,99 | Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli | ryczałt | 19,78 |
| | Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną, 1 poj.a 60 daw., 5909990882113, 5909990873029 | | 72,32 | 85,57 | 59,08 | | ryczałt | 29,69 |
| | Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 320+9 µg/dawkę inhalacyjną, 1 poj.a 60 daw., 5909991079314, 5909990873241 | | 125,45 | 145,95 | 128,82 | | ryczałt | 20,33 |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Subst. czynna | Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN | Grupa limitowa | Urz. cena zbytu | Cena detaliczna | Limit finansowania | Zakres wskazań objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wys. dopłaty |
|--------------------------------------|---|--|-----------------|-----------------|--------------------|---|--------------------|--------------|
| Ciclesonidum | Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg, 1 poj.a 120 daw., 5909990212064 | 200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole | 130,68 | 152,57 | 152,57 | Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli | ryczałt | 12,80 |
| | Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg, 1 poj.a 60 daw., 5909990218530 | | 65,34 | 79,97 | 76,29 | | ryczałt | 10,08 |
| | Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 µg, 1 poj.a 120 daw., 5909990212057 | | 98,28 | 114,55 | 76,29 | | ryczałt | 44,66 |
| | Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 µg, 1 poj.a 60 daw., 5909990218523 | | 49,14 | 59,25 | 38,14 | | ryczałt | 24,31 |
| Fenoterolum | Berotec N 100, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę, 200 daw., 5909990376414 | 197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu | 20,39 | 25,69 | 18,71 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | ryczałt | 10,54 |
| Fenoterolum + Ipratropii bromidum | Berodual, roztwór do nebulizacji, 0,5+0,25 mg/ml, 20 ml (but.), 5909990101917 | 201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu | 18,36 | 22,20 | 10,45 | Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli | ryczałt | 14,95 |
| Fluticasoni propionas + Salmeterolum | Asaris, proszek do inhalacji, 100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną, 1 inhalator (60 dawek), 5909991034870 | 199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach 199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach 199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach | 64,20 | 78,65 | 78,65 | Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli | ryczałt | 3,20 |
| | Asaris, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną, 1 inhalator (60 dawek), 5909991034887 | | 81,60 | 98,46 | 98,46 | | ryczałt | 3,20 |
| | Asaris, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną, 1 inhalator (60 dawek), 5909991034894 | | 109,13 | 128,82 | 128,82 | | ryczałt | 3,20 |
| | Salmex, proszek do inhalacji, 100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną, 1 inhalator (60 dawek), 5909991034900 | | 64,20 | 78,65 | 78,65 | | ryczałt | 3,20 |
| | Salmex, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną, 1 inhalator (60 dawek), 5909991034924 | | 81,60 | 98,46 | 98,46 | | ryczałt | 3,20 |
| | Salmex, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną, 1 inhalator (60 dawek), 5909991034931 | | 109,13 | 128,82 | 128,82 | | ryczałt | 3,20 |
| | Seretide 125, aerozol wziewny, zawiesina, 125+25 µg, 1 szt. (120 daw.), 5909990907014 | | 101,65 | 119,51 | 98,46 | | ryczałt | 24,25 |
| | Seretide 250, aerozol wziewny, zawiesina, 250+25 µg, 1 szt. (120 daw.), 5909990907113 | | 155,15 | 177,14 | 128,82 | | ryczałt | 51,52 |
| | Seretide 50, aerozol wziewny, zawiesina, 50+25 µg, 1 poj.a 120 daw., 5909990906918 | | 78,00 | 93,14 | 78,65 | | ryczałt | 17,69 |
| | Seretide Dysk 100, proszek do inhalacji, 100+50 µg, 1 szt. (60 daw.), 5909990832422 | | 85,60 | 101,12 | 78,65 | | ryczałt | 25,67 |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Subst. czynna | Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN | Grupa limitowa | Urz. cena zbytu | Cena detaliczna | Limit finansowania | Zakres wskazań objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wys. dopłaty |
|--|--|---|-----------------|-----------------|--------------------|---|--------------------|--------------|
| | Seretide Dysk 250, proszek do inhalacji, 250+50 µg, 1 szt. (60 daw.), 5909990832521 | | 108,82 | 127,04 | 98,46 | | ryczałt | 31,78 |
| | Seretide Dysk 500, proszek do inhalacji, 500+50 µg, 1 szt. (60 daw.), 5909990832620 | | 145,52 | 167,03 | 128,82 | | ryczałt | 41,41 |
| Fluticasolum | Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 50 µg, 120 daw., 5909990851317 | 200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole 200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w średnich dawkach 200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w wysokich dawkach | 29,16 | 34,41 | 12,71 | Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli | ryczałt | 24,90 |
| | Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg, 60 daw., 5909990851416 | | 32,40 | 38,38 | 15,89 | | ryczałt | 25,69 |
| | Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg, 120 daw., 5909990851423 | | 64,80 | 74,83 | 31,79 | | ryczałt | 46,24 |
| | Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg, 60 daw., 5909990851515 | | 59,40 | 69,16 | 31,79 | | ryczałt | 40,57 |
| | Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg, 120 daw., 5909990851522 | | 112,78 | 128,64 | 63,57 | | ryczałt | 70,40 |
| | Flixotide, zawiesina do nebulizacji, 500 µg/2 ml, 10 poj.a 2 ml, 5909990956517 | | 30,24 | 37,88 | 28,88 | | ryczałt | 12,20 |
| | Flixotide, zawiesina do inhalacji z nebulizatorem, 2 mg/2 ml, 10 poj.a 2 ml, 5909990956616 | | 73,44 | 89,04 | 86,21 | | ryczałt | 6,03 |
| | Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg, 1 poj.a 60 daw., 5909990484522 | | 19,44 | 22,63 | 6,36 | | ryczałt | 19,47 |
| | Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 100 µg, 1 poj.a 60 daw., 5909990484621 | | 32,40 | 37,81 | 12,71 | | ryczałt | 28,30 |
| | Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 250 µg, 1 poj.a 60 daw., 5909990484720 | | 64,48 | 74,50 | 31,79 | | ryczałt | 45,91 |
| | Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 500 µg, 1 poj.a 60 daw., 5909990484829 | | 108,00 | 123,62 | 63,57 | | ryczałt | 65,38 |
| | Flutixon, proszek do inhalacji w kaps., 125 µg, 60 kaps. (60 daw.), 5909990785858 | | 33,26 | 41,71 | 31,79 | | ryczałt | 13,12 |
| | Flutixon, proszek do inhalacji w kaps., 250 µg, 60 kaps. (60 daw.), 5909990785889 | | 61,41 | 74,70 | 63,57 | | ryczałt | 16,46 |
| | Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 125 µg, 120 kaps., 5909990938001 | | 61,41 | 74,70 | 63,57 | | ryczałt | 16,46 |
| Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 250 µg, 120 kaps., 5909990938025 | 122,82 | 143,18 | 127,14 | ryczałt | 26,71 | | | |
| Formoterolum | Atimos, aerozol wziewny, roztwór, 12 µg, 1 poj.a 120 daw., 5909990620777 | 198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe | 101,52 | 120,15 | 114,48 | Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli | ryczałt | 12,07 |
| | Foradil, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg, 60 kaps., 5909990792924 | | 57,67 | 70,09 | 57,24 | | ryczałt | 16,05 |
| | Foramed, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg, 60 kaps., 5909991109523 | | 47,52 | 59,45 | 57,24 | | ryczałt | 5,41 |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Subst. czynna | Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN | Grupa limitowa | Urz. cena zbytu | Cena detaliczna | Limit finansowania | Zakres wskazań objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wys. dopłaty |
|--|--|--|-----------------|-----------------|--------------------|--|--------------------|--------------|
| | Forastmin, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg, 60 kaps., 5909990614400 | | 48,06 | 60,01 | 57,24 | | ryczałt | 5,97 |
| | Formoterol Easyhaler, proszek do inhalacji, 12 µg, 1 poj. (120 daw.) (+ op. ochr.), 5909990337446 | | 97,09 | 115,49 | 114,48 | | ryczałt | 7,41 |
| | Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 4,5 µg/dawkę, 1 szt. (60 daw.), 5909990445219 | | 32,83 | 40,75 | 28,62 | | ryczałt | 15,33 |
| | Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 9 µg/dawkę, 1 szt. (60 daw.), 5909990445318 | | 41,90 | 53,55 | 53,55 | | ryczałt | 3,20 |
| | Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg, 60 kaps., 5909990849000 | | 48,57 | 60,55 | 57,24 | | ryczałt | 6,51 |
| | Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg, 120 szt., 5909990996681 | | 97,14 | 115,55 | 114,48 | | ryczałt | 7,47 |
| | Zafiron, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg, 120 kaps., 5909990937981 | | 96,12 | 114,48 | 114,48 | | ryczałt | 6,40 |
| | Zafiron, proszek do inhalacji w kaps., 12 µg, 60 kaps., 5909990975914 | | 48,58 | 60,56 | 57,24 | | ryczałt | 6,52 |
| Indacaterol | Onbrez Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 150 µg, 30 kaps. + inhalator, 5909990738397 | 198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe | 97,98 | 112,43 | 57,24 | Przewlekła obturacyjna choroba płuc – leczenie podtrzymujące u pacjentów powyżej 18 roku życia | 30% | 72,36 |
| | Onbrez Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 300 µg, 30 kaps. + inhalator, 5909990738472 | | 97,98 | 116,43 | 114,48 | | 30% | 36,29 |
| Ipratropium bromid | Atrodil, aerozol inhalacyjny, roztwór, 20 µg, 10 ml, 5909991185879 | 201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu | 15,40 | 20,90 | 20,90 | Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli | ryczałt | 3,56 |
| | Atrovent, płyn do inhalacji z nebulizatora, 250 µg/ml, 20 ml, 5909990322114 | | 11,61 | 15,11 | 10,45 | | ryczałt | 7,86 |
| | Atrovent N, aerozol wziewny, roztwór, 20 µg, 10 ml, 5909990999019 | | 20,55 | 26,31 | 20,90 | | ryczałt | 8,97 |
| | Steri-Neb Ipratropium, roztwór do nebulizacji, 250 µg/ml, 20 amp.a 1 ml, 5909990977710 | | 11,34 | 14,83 | 10,45 | | ryczałt | 7,58 |
| Steri-Neb Ipratropium, roztwór do nebulizacji, 250 µg/ml, 20 amp.a 2 ml, 5909990977727 | 22,68 | 28,54 | 20,90 | ryczałt | 11,20 | | | |
| Mometasonum | Asmanex Twisthaler, proszek do inhalacji, 400 µg/dawkę, 1 poj.a 60 daw., 5909991106638 | 200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole | 86,29 | 101,96 | 76,29 | Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli | ryczałt | 32,07 |
| | ApoMontessan, tabl. powł., 10 mg, 28 tabl., 5909990933648 | 204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych | 21,60 | 28,41 | 28,41 | | 30% | 8,52 |
| | Astmodil, tabl. powł., 10 mg, 28 tabl., 5909990881734 | | 20,52 | 27,28 | 27,28 | | 30% | 8,18 |
| | Astmodil, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg, 28 tabl., 5909990881758 | | 11,88 | 15,56 | 11,71 | | 30% | 7,36 |
| | Astmodil, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg, 28 tabl., 5909990881772 | | 14,04 | 18,39 | 14,64 | | 30% | 8,14 |
| | Milukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg, 28 tabl., 5909990668120 | | 15,12 | 19,53 | 14,64 | | 30% | 9,28 |
| Milukante, tabl. powł., 10 mg, 28 tabl., 5909990668137 | 22,68 | 29,54 | 29,28 | 30% | 9,04 | | | |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Subst. czynna | Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN | Grupa limitowa | Urz. cena zbytu | Cena detaliczna | Limit finansowania | Zakres wskazań objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wys. dopłaty |
|--|---|---|-----------------|-----------------|--------------------|---|--------------------|--------------|
| | Milukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg, 28 szt., 5909990668144 | | 13,99 | 17,78 | 11,71 | | 30% | 9,58 |
| | Monkasta, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg, 28 tabl., 5909990662647 | | 14,58 | 18,96 | 14,64 | | 30% | 8,71 |
| | Monkasta, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg, 28 tabl., 5909990662685 | | 13,99 | 17,78 | 11,71 | | 30% | 9,58 |
| | Monkasta, tabl. powł., 10 mg, 28 tabl., 5909990671243 | | 21,60 | 28,41 | 28,41 | | 30% | 8,52 |
| | Montelukast Arrow, tabl. powł., 10 mg, 28 szt., 5909991000745 | | 18,74 | 25,41 | 25,41 | | 30% | 7,62 |
| | Montelukast Bluefish, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg, 28 tabl., 5909990871650 | | 8,21 | 11,71 | 11,71 | | 30% | 3,51 |
| | Montelukast Bluefish, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg, 28 tabl., 5909990871766 | | 10,15 | 14,31 | 14,31 | | 30% | 4,29 |
| | Montelukast Bluefish, tabl. powł., 10 mg, 28 tabl., 5909990871858 | | 18,36 | 25,01 | 25,01 | | 30% | 7,50 |
| | Montelukast Sandoz, tabl. powł., 10 mg, 28 tabl., 5909990780266 | | 25,92 | 32,95 | 29,28 | | 30% | 12,45 |
| | Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg, 28 tabl., 5909990803743 | | 14,47 | 18,27 | 11,71 | | 30% | 10,07 |
| | Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg, 28 tabl., 5909990803767 | | 16,20 | 20,66 | 14,64 | | 30% | 10,41 |
| | Promonta, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg, 28 tabl., 5909990671052 | | 16,20 | 20,10 | 11,71 | | 30% | 11,90 |
| | Promonta, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg, 28 tabl., 5909990671076 | | 16,42 | 20,89 | 14,64 | | 30% | 10,64 |
| | Promonta, tabl. powł., 10 mg, 28 tabl., 5909990671090 | | 21,55 | 28,36 | 28,36 | | 30% | 8,51 |
| | Romilast, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg, 28 tabl., 5909991007263 | | 7,13 | 10,59 | 10,59 | | 30% | 3,18 |
| | Romilast, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg, 28 tabl., 5909991007270 | | 8,91 | 13,01 | 13,01 | | 30% | 3,90 |
| | Romilast, tabl. powł., 10 mg, 28 tabl., 5909991007300 | | 17,82 | 24,44 | 24,44 | | 30% | 7,33 |
| | Symlukast 10, tabl. powł., 10 mg, 28 tabl., 5909990697939 | | 18,36 | 25,01 | 25,01 | | 30% | 7,50 |
| | Symlukast 4, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg, 28 tabl., 5909990697762 | | 8,10 | 11,60 | 11,60 | | 30% | 3,48 |
| Symlukast 5, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg, 28 tabl., 5909990697892 | 10,15 | 14,31 | 14,31 | 30% | 4,29 | | | |
| Natrii cromoglicy | Cromoxal, roztwór do nebulizacji, 0,01 g/ml, 50 amp.a 2 ml, 5909990375318 | 202.0, Wziewne kromony | 32,40 | 41,62 | 41,62 | Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli | ryczałt | 3,20 |
| Salmeterolum | Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps., 0,05 mg, 60 kaps., 5909991109424 | 198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe | 49,03 | 61,03 | 57,24 | Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli | ryczałt | 6,99 |
| | Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps., 0,05 mg, 90 kaps., 5909991109431 | | 73,55 | 89,30 | 85,86 | | ryczałt | 8,24 |
| | Pulveril, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 25 µg/dawkę, 120 dawek, 5909990867653 | | 52,02 | 64,17 | 57,24 | | ryczałt | 10,13 |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Subst. czynna | Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN | Grupa limitowa | Urz. cena zbytu | Cena detaliczna | Limit finansowania | Zakres wskazań objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wys. dopłaty |
|--------------------|---|---|-----------------|-----------------|--------------------|--|--------------------|--------------|
| | Serevent, aerozol wziewny, zawiesina, 25 µg, 1 szt. (120 daw.), 5909990623099 | | 69,36 | 82,39 | 57,24 | | ryczałt | 28,35 |
| | Serevent Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg, 1 szt. (60 daw.), 5909990437825 | | 71,32 | 84,44 | 57,24 | | ryczałt | 30,40 |
| Theophyllinum | Euphyllin CR retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 250 mg, 30 tabl., 5909990665419 | 203.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postaci o przedłużonym uwalnianiu | 5,40 | 7,44 | 6,00 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | ryczałt | 4,64 |
| | Euphyllin Long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 200 mg, 30 kaps., 5909990450114 | | 6,48 | 8,22 | 4,80 | | ryczałt | 6,62 |
| | Euphyllin Long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 300 mg, 30 kaps., 5909990450213 | | 8,64 | 11,16 | 7,20 | | ryczałt | 7,16 |
| | Theospirex retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg, 50 tabl., 5909990261215 | | 8,42 | 12,00 | 12,00 | | ryczałt | 4,00 |
| | Theospirex retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 50 tabl., 5909990803910 | | 6,31 | 8,40 | 6,00 | | ryczałt | 5,60 |
| | Theovent 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg, 50 tabl., 5909990149926 | | 8,51 | 12,09 | 12,00 | | ryczałt | 4,09 |
| Tiotropii bromidum | Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną, 30 kaps., 5909990985111 | 201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe | 119,84 | 140,62 | 140,62 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową | 30% | 42,19 |
| | Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną, 30 kaps., 5909990985111 | | 119,84 | 140,62 | 140,62 | | ryczałt | 3,20 |
| | Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną, 30 kaps. (blist. + Handihaler), 5909990985128 | | 125,19 | 146,24 | 140,62 | | 30% | 47,81 |
| | Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną, 30 kaps. (blist. + Handihaler), 5909990985128 | | 125,19 | 146,24 | 140,62 | | ryczałt | 8,82 |

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

| Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy | Uzasadnienie wnioskodawcy | Komentarz oceniającego |
|---|--|------------------------|
| Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) | | |
| Propionian flutykazonu / Salmeterol (FP/SAL) | Wytyczne praktyki klinicznej wszystkie leki z grupy preparatów złożonych ICS/LABA traktują równorzędnie, ograniczając się jedynie do ich wymienienia. Spośród preparatów złożonych wskazywanych przez wytyczne praktyki klinicznej na rynku polskim obok FF/VI dostępne są preparaty: FP/SAL i BUD/FORM. Spośród nich, finansowaniu ze środków publicznych w ramach listy leków refundowanych w leczeniu POChP podlegają tylko FP/SAL i BUD/FORM. Analiza rozpowszechnienia poszczególnych produktów wykazała, że najczęściej stosowany w leczeniu chorób układu oddechowego, w tym także POChP, jest FP/SAL, który – jako pierwszy spośród preparatów złożonych zawierających ICS/LABA – został zarejestrowany na rynku polskim. Ponadto, wstępna ocena dostępności dowodów naukowych wykazała, że dostępne są badania typu H2H dla porównania preparatu Relvar Ellipta z FP/SAL. | Wybór zasadny. |
| Tiotropium (TIO) | Wytyczne, jako terapię równorzędną dla preparatów ICS/LABA, wskazują leki z grupy LAMA. Wszystkie preparaty należące do grupy leków LAMA wymieniane przez wytyczne praktyki klinicznej (bromek acclidinium, bromek gl kopironium, TIO) są obecnie dostępne w Polsce, jednak tylko jeden z nich, tj. TIO – podawany za pomocą inhalatora HandiHaler – jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w ramach listy leków refundowanych w leczeniu POChP. Uwzględniając status refundacyjny TIO HandiHaler, należy uznać, że z wysokim prawdopodobieństwem będzie to lek najczęściej stosowany (spośród leków z grupy LAMA) w przedmiotowej populacji pacjentów i tym samym reprezentatywny dla całej grupy leków. | Wybór zasadny. |
| Astma oskrzelowa | | |
| Dla FF/VI (92/22): - FP/SAL (500/100) Dla FF/VI (184/22): - FP/SAL (1000/100) | Wytyczne praktyki klinicznej wszystkie leki z grupy preparatów złożonych ICS/LABA traktują równorzędnie, ograniczając się jedynie do ich wymienienia. Spośród preparatów złożonych wskazywanych przez wytyczne praktyki klinicznej na rynku polskim dostępne są: FP/SAL, BUD/FORM, BDP/FORM, wszystkie finansowane w leczeniu astmy oskrzelowej ze środków publicznych w ramach listy leków refundowanych. Analiza rozpowszechnienia poszczególnych produktów wykazała, że najczęściej stosowanym w leczeniu chorób układu oddechowego, w tym także astmy, jest FP/SAL, który jako pierwszy spośród preparatów złożonych zawierających w swoim składzie ICS/LABA, został zarejestrowany na rynku polskim. Ponadto, wstępna ocena dostępności dowodów naukowych wykazała, że dostępne są badania H2H dla porównania preparatu Relvar Ellipta z FP/SAL. | Wybór zasadny. |
| Dla FF/VI (92/22): - BUD/FORM (320/9 lub 320/18) Dla FF/VI (184/22): - BUD/FORM (640/18) | Wytyczne praktyki klinicznej, jak już wspomniano powyżej, traktują równorzędnie wszystkie dostępne preparaty złożone z grupy ICS/LABA. Potwierdzeniem takiego stanowiska mogą być wyniki przeglądu systematycznego opracowanego przez ekspertów działających przy kanadyjskiej agencji HTA (CADTH), które wskazują na brak klinicznie istotnych różnic pomiędzy preparatami z omawianej grupy leków. Niemniej wyniki analizy statystycznej wspomnianego opracowania wskazują na nieco lepszą skuteczność BUD/FORM w porównaniu z innymi preparatami ICS/LABA. Wykazano istotną statystycznie przewagę BUD/FORM nad FP/SAL w zakresie czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia oraz odsetka pacjentów, u których możliwe było obniżenie dawki leku. | Wybór zasadny. |

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Tabela 12. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną FF/VI w POChP i astmie oskrzelowej

| Badanie | Metodyka | Punkty końcowe | Wyniki i wnioski |
|---|---|---|---|
| Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) | | | |
| Bollmeier 2014 <u>Źródła finansowania:</u> Badanie niezależne, finansowane ze środków własnych autorów | Populacja: POChP Metodyka: RCT, opublikowane w języku angielskim Przeszukane bazy / (limit czasowy): MEDLINE, EMBASE, clinicaltrials.gov, referencje odnalezionych przeglądów, referencje monografii leku, kontakt z producentem leku / (do VI 2013). Analiza danych: jakościowa | Czynność płuc Zaostrzenia Bezpieczeństwo | Liczba badań włączonych (Liczba pacjentów): 6 RCT (bd) Wnioski autorów przeglądu: Autorzy opracowania wskazują, że FF/VI może przyczyniać się do redukcji zaostrzeń u pacjentów z ciężką i bardzo ciężką postacią POChP, podobnie jak inne preparaty z tej samej grupy leków. Niemniej autorzy nie odnaleźli żadnych badań H2H dla porównania FF/VI z innymi dostępnymi na rynku preparatami ICS/LABA. Autorzy wskazują, że stosowanie preparatu raz na dobę (FF/VI) może przyczyniać się do poprawy adherence u pacjentów. A z kolei inhalator (Ellipta), w którym podawany jest FF/VI, może stanowić alternatywę dla pacjentów, którzy nie są zdolni do stosowania innych typów inhalatorów. |
| Kew 2014a^{bc} <u>Źródła finansowania:</u> The National Institute for Health Research | Populacja: POChP Metodyka: RCT trwające ≥ 12 tyg. Przeszukane bazy / (limit czasowy): Cochrane Airways Group Specialized Register of Trials, CENTRAL (The Cochrane Library), MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED, PsycINFO, CAGR, przeszukiwanie abstraktów konferencyjnych, rejestry badań klinicznych, (do IX 2013), referencje odnalezionych przeglądów, strony producentów leków. Analiza danych: ilościowa, jakościowa | Ciężkie zapalenie płuc nieprowadzące do zgonu (wymagające leczenia szpitalnego), Zgon, SAE nieprowadzące do zgonu, Zapalenie płuc, Utrata z badania. | Liczba badań włączonych (Liczba pacjentów): bd Wnioski autorów przeglądu: Ze względu na heterogeniczność badań nie przeprowadzono porównania pośredniego FP/LABA vs BUD/LABA. Autorzy opracowania jednak wskazują, że stosowanie FP lub BUD w monoterapii, a także w kombinacji z LABA związane jest ze wzrostem ryzyka ciężkiego zapalenia płuc. Nie stwierdzono, aby wspomniane terapie zwiększały ryzyko zgonu. |
| Kew 2014b <u>Źródła finansowania:</u> The National Institute for Health Research | Populacja: POChP Metodyka: RCT w układzie grup równoległych, trwające ≥24 tyg. Przeszukane bazy / (limit czasowy): Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), CENTRAL (The Cochrane Library), Cochrane Airways Group Specialized Register of Trials, NHS Economic Evaluation Database (EED), Health Economic Evaluations Database (HEED), AMED, CINAHL, referencje odnalezionych przeglądów, strony konferencji naukowych, strony producentów leków (bd) Analiza danych: Jakościowa, ilościowa z metaanalizą sieciową | Jakość życia (SGRQ), Funkcje płuc (t-FEV1). | Liczba badań włączonych (Liczba pacjentów): bd Wnioski autorów przeglądu: Metaanaliza sieciowa wykazała przewagę kombinacji ICS/LABA nad preparatami LAMA zarówno w zakresie poprawy jakości życia, jak i poprawy funkcji płuc po 6 i 12 mies. leczenia u pacjentów z POChP. |
| Welsh 2013 <u>Źródła finansowania:</u> St George's University of London, NIHR Programme Grant | Populacja: POChP Metodyka: RCT trwające ≥12 tyg. Przeszukane bazy / (limit czasowy): Cochrane Airways Group Specialized Register of Trials, CENTRAL (The Cochrane Library 2012), MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED, PsycINFO, przeszukiwanie czasopism tematycznych oraz abstraktów konferencyjnych (do XI 2012). Analiza danych: ilościowa, jakościowa | Zgon, Hospitalizacje, Zaostrzenia choroby, Epizody zapalenia płuc. Jakość życia, Kontrola objawów choroby, Spirometria, Bezpieczeństwo(SAE nieprowadzące do zgonu, AE, utrata z badania) | Liczba badań włączonych (Liczba pacjentów): 3 RCT (1 528) Wnioski autorów przeglądu: Autorzy nie przeprowadzili metaanalizy dostępnych danych ze względu na heterogeniczność włączonych do analizy prac. Za główną przyczynę heterogeniczności uznano wysoką i niebalansowaną utratę pacjentów (FP/SAL: 35% vs TIO: 42%) z największego pod względem liczebności badania INSPIRE. |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Badanie | Metodyka | Punkty końcowe | Wyniki i wnioski |
|--|---|---|---|
| Rodrigo 2012b <u>Źródła</u> <u>finansowania:</u> Badanie niezależne, finansowane ze środków własnych autorów | Populacja: POChP, wiek >40. r.ż. Metodyka: RCT Przeszukane bazy / (limit czasowy): MEDLINE, EMBASE (styczeń 1980–maj 2011), CENTRAL (I kwartał 2011), strony producentów leków. Analiza danych: Ilościowa | Czynność płuc, Objawy POChP, Jakość życia, Zgony, Zaostrzenia, Bezpieczeństwo (AE, SAE, utrata z badania). | Liczba badań włączonych (Liczba pacjentów): 7 RCT (1 825) Wnioski autorów przeglądu: Wykazano istotną statystycznie przewagę FP/SAL nad TIO w zakresie: •FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, •redukcji częstości stosowania terapii ratunkowej, •poprawy jakości życia. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy produktami w zakresie pozostałych parametrów opisujących funkcje płuc, objawów POChP, zaostrzeń choroby oraz utraty z badań. Odsetek SAE i przypadków zapalenia płuc był wyższy wśród pacjentów z grupy FP/SAL niż z grupy TIO. TIO w porównaniu z FP/SAL zwiększało ryzyko zgonu. |
| IQWiG 2012b <u>Źródła</u> <u>finansowania:</u> Institute for Quality and Efficiency in Health Care | Populacja: POChP Metodyka: RCT, przeglądy systematyczne Przeszukane bazy / (limit czasowy): MEDLINE, EMBASE, CENTRAL (The Cochrane Library), Cochrane Reviews, Database Of Abstracts Of Reviews Of Effects (Dare), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Review), The Health Technology Assessment Database (HTA), rejestry badań klinicznych, kontakt z producentem leku, (do XI 2011). Analiza danych: Jakościowa | Objawy POChP, Zaostrzenia, Jakość życia, Wydolność wysiłkowa, Utrata z badania z powodu AE, AE, SAE, Zgony. | Liczba badań włączonych (Liczba pacjentów): 2 RCT (bd) Wnioski autorów przeglądu: Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy FP/SAL a TIO (HandiHaler) w odniesieniu do objawów POChP, zaostrzeń prowadzących do hospitalizacji, jakości życia, wydolności wysiłkowej, AE utraty z powodu AE. Wykazano istotną statystycznie przewagę FP/SAL nad TIO w zakresie zgonów po dwóch latach leczenia. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy FP/SAL a TIO w zakresie zaostrzeń, jednakże analiza w podgrupach wykazała statystycznie istotny wzrost częstości zaostrzeń u kobiet i byłych palaczy stosujących TIO w porównaniu z FP/SAL. Odsetek SAE był wyższy wśród pacjentów z grupy FP/SAL niż z grupy TIO. |
| Halpin 2011 <u>Źródła</u> <u>finansowania:</u> AstraZeneca | Populacja: POChP Metodyka: RCT, opublikowane w języku angielskim Przeszukane bazy / (limit czasowy): CENTRAL, EMBASE, MEDLINE, strony producentów leków, clinicaltrials.gov oraz referencje odnalezionych przeglądów systematycznych (do VIII 2009). Analiza danych: Ilościowa z porównaniem pośrednim | Zapalenie płuc raportowane jako AE i SAE, Zgony spowodowane zapaleniem płuc. | Liczba badań włączonych (Liczba pacjentów): 12 RCT (7 680) Wnioski autorów przeglądu: Wyniki porównania pośredniego wskazują na statystycznie mniejszy odsetek epizodów zapalenia płuc (zakwalifikowanego jako AE i SAE nieprowadzące do zgonu) wśród pacjentów z POChP leczonych BUD/FORM w porównaniu z FP/SAL. Ze względu na zbyt małą liczbę zdarzeń nie wyciągnięto wniosków nt. zgonów spowodowanych zapaleniem płuc. |
| Astma oskrzelowa | | | |
| Cates 2010 (2013) <u>Źródła</u> <u>finansowania:</u> The Cochrane Collaboration | Populacja: Astma \geq 12 lat Metodyka: RCT trwające \geq 12 tyg. Przeszukane bazy / (limit czasowy): CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED, PsycINFO / (do VIII 2011), czasopisma tematyczne, abstrakty konferencyjne, referencje odnalezionych publikacji, rejestry badań klinicznych, raporty złożone do agencji regulatorowych celem uzyskania rejestracji/refundacji. Analiza danych: Ilościowa | Zgony (ogółem, związane z astmą, z CV), SAE nieprowadzące do zgonu (ogółem i związane z astmą). | Liczba badań włączonych (Liczba pacjentów): 10 RCT (6 769) Wnioski autorów przeglądu: Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi produktami złożonymi ICS/LABA w odniesieniu do ryzyka wystąpienia SAE i zgonów. Niemniej raportowane w badaniach SAE należały do zdarzeń rzadkich, co oznacza, że wyniki w tym zakresie mogą cechować się pewną niepewnością. |

| Badanie | Metodyka | Punkty końcowe | Wyniki i wnioski |
|---|--|---|---|
| Lassersson 2010 <u>Źródła finansowania:</u> The Cochrane Collaboration | Populacja: Astma, wiek: ≥ 12 lat ^e Metodyka: RCT Przeszukane bazy / (limit czasowy): CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED, PsycINFO, czasopisma tematyczne, abstrakty konferencyjne, bazy badań klinicznych, strony producentów leków oraz agencji rządowych / (do V 2009) Analiza danych: ilościowa | Zaostrzenia (wymagające OCS, hospitalizacji, pobytu na oddziale ratunkowym) SAE (w tym zgony spowodowane astmą i intubację). Spirometria, Kontrola objawów choroby, Jakość życia, Bezpieczeństwo (AE, utrata z badania). | Liczba badań włączonych (Liczba pacjentów): 5 RCT (5 537) Wnioski autorów przeglądu: Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi produktami ICS/LABA w odniesieniu do zaostrzeń wymagających OCS oraz hospitalizacji, a także w odniesieniu do SAE i AE z podziałem na rodzaj zdarzenia. Ze względu na szerokość przedziałów ufności nie można wykluczyć istotnych klinicznie różnic pomiędzy interwencjami. |
| Bond 2009^b <u>Źródła finansowania:</u> CADTH | Populacja: astma ≥ 12 . r.ż. Metodyka: RCT z wyłączeniem abstraktów Przeszukane bazy / (limit czasowy): PubMed (ostatnie 180 dni), BIOSIS Previews, EMBASE, MEDLINE, Web of Science, Cochrane Database of Systematic Reviews, and the HTA Database / (2006–2008), CENTRAL / bez limitu, Canada's Adverse Drug Reaction Database, EMA, referencje odnalezionych przeglądów systematycznych. Analiza danych: ilościowa | Czynność płuc, Symptomy astmy (w tym zaostrzenia i leczenie ratunkowe), Jakość życia. | Liczba badań włączonych (Liczba pacjentów): 12 RCT (13 266) Wnioski autorów przeglądu: Wykazano istotną statystycznie przewagę: <u>FP/SAL nad BUD/FORM</u> w zakresie: porannego PEF ^d oraz odsetka dni wolnych od objawów choroby. <u>FP/SAL nad BDP/FORM</u> w zakresie porannego PEF ^d . <u>BUD/FORM nad FP/SAL</u> w zakresie: czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia oraz odsetka pacjentów obniżających dawkę przyjmowanego leku. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi preparatami w zakresie pozostałych parametrów oceniających funkcję płuc, symptomy astmy oraz jakość życia. Uzyskane wyniki we wszystkich ocenianych punktach końcowych były nieistotne klinicznie. |

a) Porównanie różnych preparatów z grupy ICS/LABA pomiędzy sobą. b) W przeglądzie uwzględniono również inne porównania, które nie stanowiły przedmiotu niniejszej analizy klinicznej. c) W przeglądzie uwzględniano zarówno badania, w których pacjenci otrzymywali ICS/LABA w postaci produktu złożonego, jak również za pomocą odrębnych inhalatorów. d) Wynik nieistotny klinicznie. e) W przeglądzie uwzględniano badania kliniczne bez względu na wiek pacjentów, niemniej autorzy odnaleźli jedynie prace, w których uczestniczyli pacjenci ≥ 12 . r.ż.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W analizie efektywności klinicznej wnioskodawcy wykonano wyszukiwania informacji naukowych w następujących zasobach:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - EMBASE
 - Cochrane Library;
- serwisy internetowe:
 - Strony internetowe producentów leków:
 - GlaxoSmithKline – Clinical Study Register
 - Novartis – Clinical Trial Results Database
 - AstraZeneca Clinical Trials Website
 - Boehringer Ingelheim – Clinical Study Results
 - Strony internetowe najważniejszych instytucji stowarzyszonych w INAHTA
 - AHRQ (Agency for HealthCare Research and Quality)
 - CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)
 - CRD (Centre for Reviews and Dissemination)
 - Strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się chorobami płuc:
 - AAAAI (American Academy of Allergy Asthma and Immunology)
 - ATS (American Thoracic Society)
 - ERS (European Respiratory Society)
 - PTA (Polskie Towarzystwo Alergologiczne)
 - PTChP (Polskie Towarzystwo Chorób Płuc)
 - GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)
 - EFA (European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations)
 - TSANZ (Thoracic Society of Australia and New Zealand)
 - Inne:
 - FDA (Food and Drug Administration)
 - EMA (European Medicines Agency)
 - URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych)
 - MHRA (Medicines and Healthcare Regulatory Agency)
 - The Cochrane Library – Cochrane Database of Systematic Reviews

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i

streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów. Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym *Boole'a* (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Zastosowano ograniczenia co do rodzaju badań (badania RCT). Nie zastosowano ograniczeń językowych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków, a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej).

Analityk AOTM uznał strategię wyszukiwania autorów AKL wnioskodawcy za wystarczająco czułą, a wyszukiwanie za zgodne z wytycznymi HTA. W ramach weryfikacji Agencja przeprowadziła własne wyszukiwanie do dnia 10 lipca 2014 r. Nie zidentyfikowano innych badań spełniających kryteria włączenia przed ani po dacie złożenia wniosku.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – przewlekła choroba obturacyjna płuc.

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|-----------------------|---|----------------------|--|
| Populacja | Dorośli pacjenci z POChP z FEV1 < 70% w.n. (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela) z zaostrzeniem w wywiadzie, pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela | - | Kryteria włączenia i wykluczenia dotyczące populacji zgodne z wskazaniem rejestracyjnym |
| Interwencja | FF/VI (92/22) | - | Kryteria włączenia i wykluczenia dotyczące interwencji ocenianej zgodne z wnioskiem |
| Komparatory | FP/SAL* lub BUD/FORM* TIO * - preparaty złożone ICD/LABA w dawkach ekwiwalentnych dla preparatu FF/VI | - | Kryteria włączenia i wykluczenia dotyczące komparatora zgodne z aktualną praktyką medyczną, o podobnym mechanizmie działania |
| Punkty końcowe | Parametry opisujące funkcjonowanie płuc, Kontrola objawów choroby, jakość życia, bezpieczeństwo. | - | Brak uwag |
| Typ badań | Opracowania wtórne: wiarygodne przeglądy systematyczne lub metaanalizy badań RCT Badania RCT | - | Brak uwag |

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – astma.

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|-----------------------|--|----------------------|---|
| Populacja | Pacjenci ≥ 12 r.ż., u których zalecane jest jednoczesne stosowanie LABA i ICS, tj. pacjenci z niewystarczającą kontrolą astmy, mimo stosowania ICS oraz SABA w razie potrzeby | - | Kryteria włączenia i wykluczenia dotyczące populacji zgodne z wskazaniem rejestracyjnym |
| Interwencja | FF/VI (92/22) lub FF/VI (184/22) | - | Kryteria włączenia i wykluczenia dotyczące interwencji ocenianej zgodne z wnioskiem |
| Komparatory | FP/SAL* lub BUD/FORM* * - preparaty złożone ICD/LABA w dawkach ekwiwalentnych dla preparatu FF/VI | - | Kryteria włączenia i wykluczenia dotyczące komparatora zgodne z aktualną praktyką medyczną, leki o podobnym mechanizmie działania |
| Punkty końcowe | Parametry opisujące funkcjonowanie płuc; Kontrola objawów choroby; jakość życia; bezpieczeństwo. | - | Brak uwag |
| Typ badań | Opracowania wtórne: wiarygodne przeglądy systematyczne lub metaanalizy badań RCT; badania | - | Brak uwag |

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|----------|--------------------|----------------------|--------------------|
| | RCT | | |

3.3.2. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W celu utrzymania czytelności dokumentu, dysponując wieloma pozycjami piśmiennictwa dla jednego badania, cytowano tylko jedną z nich, uznaną za najbardziej reprezentatywną.

Tabela 15. Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy

| Badanie | Porównanie | [Ref.] |
|---|------------------------------------|---|
| POChP | | |
| Badania uwzględnione w porównaniu bezpośrednim | | |
| Agusti 2013 | FF/VI (92/22) vs FP/SAL (1000/100) | Agusti 2013, NCT01342913, HZC113107 |
| HZC115247 | FF/VI (92/22) vs TIO (10) | HZC115247, NCT01395888 |
| HZC115805 | FF/VI (92/22) vs TIO (10) | HZC115805, NCT01627327 |
| Badania uwzględnione w porównaniu pośrednim | | |
| Kerwin 2013 | FF/VI (92/22) vs PLC | Kerwin 2013, HZC112206, NCT01053988 |
| Martinez 2013 | FF/VI (92/22) vs PLC | Martinez 2013, HZC112207, NCT01054885 |
| Brusasco 2003/ Donohue 2002 (2 RCT) ^a | TIO (10) vs PLC | Brusasco 2003, Hodder 2007, Donohue 2002, Donohue 2003, Witek 2003 |
| Casaburi 2002 (2RCT) ^b | TIO (10) vs PLC | Casaburi 2002, Anzueto 2005, Anzueto 2009, Tashkin 2003, Witek 2003 |
| GLOW2 | TIO (10) vs PLC | NVA237A2303, Kerwin 2012, NCT00929110 |
| INHANCE | TIO (10) vs PLC | NCT00463567, CQAB149B2335S, Donohue 2010 |
| Niewoehner 2005 | TIO (10) vs PLC | Niewoehner 2005, Rice 2008, Raport Boehringer Ingelheim, Kesten 2007 |
| SHINE | TIO (10) vs PLC | Bateman 2013, CQVA149A2303, NCT01202188 |
| Tonnel 2008 | TIO (10) vs PLC | Tonnel 2008, Raport Boehringer Ingelheim2 |
| UPLIFT | TIO (10) vs PLC | Tashkin 2008, Tashkin 2008a, Tashkin 2013, Janssens 2013, Tashkin 2010, Decramer 2009, Decramer 2004, Tashkin 2010a, Celli 2009, Celli 2012, Morice 2010, Hanania 2011, Troosters 2010, Rutten-van 2006, Kesten 2011, Raport Boehringer Ingelheim3, NCT00144339, McGarvey 2012, Tashkin 2010b, Halpin 2011, Decramer 2011, Buhl 2012, Tashkin 2012, Antoniu 2008, Corhay 2009 |
| Vogelmeier 2008 | TIO (10) vs PLC | CFOR258F2402, Vogelmeier 2008 |
| Astma | | |
| Badania uwzględnione w porównaniu bezpośrednim | | |
| Woodcock 2013 | FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100) | Woodcock 2013, HZA113091, NCT01147848 |
| Badania uwzględnione w porównaniu pośrednim | | |
| HZA106827 | FF/VI (92/22) vs PLC | HZA106827, NCT01165138 |
| Berger 2010 | BUD/FORM (320/18) vs PLC | Berger 2010, Raport AstraZeneca |
| Corren 2007 | BUD/FORM (320/18) vs PLC | Kaiser 2008, Corren 2007, Murphy 2012, Murphy 2008, Raport AstraZeneca2 |
| O'Byrne 2013 | FF/VI (184/22) vs FP (1000) | O'Byrne 2013, Raport GlaxoSmithKline |
| Aubier 1999 | FP/SAL (1000/100) vs FP (1000) | Aubier 2013, Raport GlaxoSmithKline2 |

a) Publikacja Brusasco 2003 jest raportem z dwóch identycznych badań RCT, spośród których wyniki jednego zostały opublikowane oddzielnie w pracy Donohue 2002. b) Publikacja Casaburi 2002 jest raportem z dwóch identycznych badań RCT.

3.3.2.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono wyniki 16 pierwotnych badań z randomizacją, w tym 1 badanie bezpośrednio porównujące FF/VI z FP/SAL (Agusti 2013) oraz 2 badania bezpośrednio porównujące FF/VI z TIO (HZC115247 i HZC115805). W celu przeprowadzenia porównania pośredniego, w analizie ujęto 2 badania bezpośrednio porównujące FF/VI z PLC (Kerwin

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

2013, Martinez 2013) oraz 11 badań (10 publikacji) bezpośrednio porównujących TIO z PLC (Brusaco 2003, Donohue 2002 (2RCT); Casaburi 2002 (2RCT); GLOW2; INHANCE; Niewoehner 2005; SHINE; Tonnel 2008; UPLIFT; Vogelmeier 2008).

Dowody naukowe skuteczności klinicznej, przedstawione w analizie wnioskodawcy pochodzą z badań randomizowanych. Nie odnaleziono badań dokumentujących skuteczność praktyczną, jednak w ramach analizy skuteczności praktycznej przedstawiono wyniki z badań oceniających stopień stosowania się przez pacjentów do zaleceń lekarskich oraz badań percepcji inhalatora Ellipta przez pacjentów.

Szczegółową charakterystykę włączonych badań przedstawiają poniższe tabele.

Tabela 16. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| ID badania, metodyka, interwencje | Populacja | Punkty końcowe |
|---|---|--|
| Badania uwzględnione w porównaniu bezpośrednim | | |
| Agusti 2013 Randomizowane, zaślepienie badanie w układzie równoległym Hipoteza badawcza: superiority JADAD: 5/5 FF/VI (92/22) FP/SAL (1000/100) | <u>Kryteria włączenia:</u> Wiek ≥ 40 lat, palacze lub byli palacze ≥ 10 paczkolet, $FEV1/FVC \leq 0,70$ i $FEV1 \leq 70\%$ w.n. po podaniu BD, ≥ 1 umiarkowane zaostrzenie (wymagające podania OCS lub antybiotyków) lub poważne zaostrzenie (prowadzące do hospitalizacji) w przebiegu 3 lat przed badaniem. <u>Kryteria wykluczenia:</u> Astma, inna poważna choroba lub infekcja, hospitalizacja z powodu POChP w przebiegu 12 tyg. przed badaniem, ostre pogorszenie choroby wymagające użycia kortykosteroidów lub antybiotyków w przebiegu 6 tyg. przed badaniem. <u>Liczebność grup:</u> 266 vs. 262 | <u>Pierwszorzędowy:</u> Zmiana średniej ważonej wartości FEV1 mierzonej seryjnie przez okres 24 h <u>Drugorzędowy:</u> jakość życia w skali SGRQ-C <u>Bezpieczeństwo:</u> profil bezpieczeństwa |
| HZC115247 Randomizowane, zaślepienie badanie w układzie równoległym Hipoteza badawcza: superiority JADAD: 4/5 FF/VI (92/22) TIO | <u>Kryteria włączenia:</u> Wiek ≥ 40 lat, udokumentowana POChP, palacze lub byli palacze ≥ 10 paczkolet, $FEV1/FVC \leq 70\%$ i $FEV1$ po podaniu BD $\leq 70\%$ w.n., $aPWV \geq 11,0$ m/s. <u>Kryteria wykluczenia:</u> Inne schorzenie uniemożliwiające udział w badaniu, stosowanie leków niedozwolonych w badaniu. <u>Liczebność grup:</u> 127 vs. 130 | <u>Pierwszorzędowy:</u> Zmiana aortalnej prędkości fali tętna (aPWV) <u>Drugorzędowy:</u> parametry spirometryczne: FEV1 i IC, <u>Bezpieczeństwo:</u> profil bezpieczeństwa |
| HZC115805 Randomizowane, zaślepienie badanie w układzie równoległym Hipoteza badawcza: superiority JADAD: 4/5 FF/VI (92/22) TIO | <u>Kryteria włączenia:</u> Wiek ≥ 40 lat, udokumentowana POChP wg ATS/ERS, palacze lub byli palacze ≥ 10 paczkolet, $FEV1/FVC \leq 70\%$ i $30\% \leq FEV1 \leq 70\%$ w.n. (obliczone wg National Health and Nutrition Examination Survey III) po podaniu BD, zdiagnozowana choroba sercowo-naczyniowa lub wystąpienie incydentu sercowo-naczyniowego (jedno z poniższych): ugruntowana choroba naczyń wieńcowych; ugruntowana choroba naczyń obwodowych; udar niedokrwienny mózgu; potwierdzony przemijający atak niedokrwienny zawał mięśnia sercowego, o ile nie wystąpił w ciągu 6 mies. przed badaniem (tacy pacjenci byli wykluczani) lub obecność jednego z poniższych czynników ryzyka: nadciśnienie tętnicze krwi; hipercholesterolemia; cukrzyca leczona farmakologicznie. <u>Kryteria wykluczenia:</u> Astma, inne schorzenia układu oddechowego (w tym, POChP związane z niedoborem $\alpha 1$ -antytrypsyny, aktywna gruźlica, nowotwór płuc, rozstrzenie oskrzeli, sarkoidoza, zwłóknienie płuc, nadciśnienie płucne), choroba śródmiąższowa płuc lub inna aktywna choroba płuc, operacja zmniejszenia objętości płuc w przebiegu 12 mies. przed badaniem, nieprawidłowości w rentgenie lub CT płuc niezwiązane z POChP, hospitalizacja w odpowiedzi na niedostateczną kontrolę POChP w przebiegu | <u>Pierwszorzędowy:</u> Zmiana średniej ważonej wartości FEV1 mierzonej seryjnie przez okres 24 h <u>Drugorzędowy:</u> - <u>Bezpieczeństwo:</u> profil bezpieczeństwa |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| ID badania, metodyka, interwencje | Populacja | Punkty końcowe |
|---|---|---|
| | <p>12 tyg. przed badaniem, źle kontrolowana POChP w przebiegu 6 tyg. przed badaniem, zdefiniowana jako ostre pogorszenie POChP leczone samodzielnie przez pacjenta za pomocą kortykosteroidów lub antybiotyków lub wymagające zastosowania terapii przepisanej przez lekarza, infekcja dolnych dróg oddechowych wymagająca antybiotyków w przebiegu 6 tyg. przed badaniem, umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie POChP i/lub infekcja dolnych dróg oddechowych (w tym zapalenie płuc) w okresie run-in, nieprawidłowe, istotne klinicznie wyniki badań laboratoryjnych, EKG lub monitorowania metodą Holtera, obecność klinicznie istotnych, niestabilnych zaburzeń kardiologicznych, neurologicznych, psychiatrycznych, hepatologicznych, nefrologicznych, immunologicznych, endokrynologicznych, hematologicznych lub wrzodów żołądka, nowotwór nieznajdujący się w całkowitej remisji w przebiegu 5 lat przed badaniem, alergia lub nadwrażliwość na którykolwiek z badanych leków lub jego komponenty, ciężka alergia na białka mleka, schorzenia stanowiące przeciwwskazanie do terapii lekami antycholinergicznymi (jaskra, przerost prostaty, zwężenie szyi pęcherza moczowego), nadużywanie alkoholu, substancji niedozwolonych w przebiegu 2 lat przed badaniem, ciąża, karmienie piersią, planowanie zajścia w ciążę, brak możliwości odstawienia salbutamolu na 4 h przed przeprowadzeniem testów spirometrycznych, długoterminowa tlenoterapia lub stosowanie tlenu w nocy >12 h/dobę, udział w programie rehabilitacji płuc w przebiegu 4 tyg. przed badaniem, brak compliance w zakresie uzupełniania dzienniczka, brak compliance w zakresie procedur wymaganych protokołem badania (stosowanie terapii niedopuszczonych protokołem badania), choroba psychiatryczna, niedobór intelektualny, niska motywacja lub inne stany ograniczające uczestnictwo w badaniu, powiązanie z miejscem prowadzenia badania. <u>Liczebność grup:</u> 310 vs. 313</p> | |
| Badania uwzględnione w porównaniu pośrednim | | |
| <p>Kerwin 2013 <u>Źródło finansowania:</u> Randomizowane, zaślepienie badanie w układzie równoległym Hipoteza badawcza: superiority JADAD: 4/5 FF/VI (92/22) Placebo</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u> Wiek ≥ 40 lat, POChP, palacze lub byli palacze ≥ 10 paczkolet, $FEV1/FVC \leq 70\%$ i $FEV1 \leq 70\%$ w.n. po podaniu BD (NHANES III), $mMRC \geq 2$. <u>Kryteria wykluczenia:</u> astma, inna niż POChP choroba dróg oddechowych, chirurgiczna redukcja objętości płuc w ciągu 12 mies. przed badaniem, źle kontrolowana POChP, zdefiniowana jako ostre pogorszenie choroby leczone samodzielnie przez pacjenta za pomocą kortykosteroidów lub antybiotyków lub wymagające zastosowania terapii przepisanej przez lekarza w przebiegu 6 tyg. przed badaniem, hospitalizacja z powodu POChP w przebiegu 12 tyg. przed badaniem, infekcja dolnych dróg oddechowych wymagająca użycia antybiotyku w przebiegu 6 tyg. przed rozpoczęciem badania, długoterminowa tlenoterapia lub konieczność podawania tlenu w nocy ≥ 12 h/dobę, nieprawidłowe, istotne klinicznie wyniki badań laboratoryjnych, EKG lub monitorowania metodą Holtera, brak compliance w zakresie uzupełniania dzienniczka. <u>Liczebność grup:</u> 206 vs. 207</p> | <p><u>Pierwszorzędowy:</u> Zmiana średniej ważonej wartości FEV1 w okresie 0–4 h po przyjęciu leku oraz zmiana średniej ważonej wartości FEV1 przed przyjęciem leku (tj. 23 24 h po poprzedniej dawce). <u>Drugorzędowe:</u> Parametry spirometryczne: FEV1, PEF, kontrola POChP, duszność w skali CRQ-SAS, zaostrzenia, jakość życia (skala CRQ-SAS) <u>Bezpieczeństwo:</u> profil bezpieczeństwa</p> |
| <p>Martinez 2013 Randomizowane, wieloośrodkowe,</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u> Wiek ≥ 40 lat,</p> | <p><u>Pierwszorzędowy:</u> Zmiana średniej ważonej wartości</p> |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| ID badania, metodyka, interwencje | Populacja | Punkty końcowe |
|--|--|--|
| <p>podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania złożonego preparatu FF/VI w porównaniu z obiema substancjami podawanymi osobno i z PLC.</p> <p>Hipoteza badawcza: superiority</p> <p>JADAD: 4/5</p> <p>FF/VI (92/22)</p> <p>Placebo</p> | <p>POChP, palacze lub byli palacze ≥ 10 paczkolet, FEV1/FVC $\leq 70\%$ i FEV1 $\leq 70\%$ w.n. po podaniu BD (NHANES III), mMRC ≥ 2.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>Inna niż POChP choroba dróg oddechowych, chirurgiczna redukcja objętości płuc w ciągu 12 mies. przed badaniem, ostre pogorszenie choroby leczone samodzielnie przez pacjenta za pomocą kortykosteroidów lub antybiotyków lub wymagające zastosowania terapii przepisanej przez lekarza w przeciągu 6 tyg. przed badaniem, hospitalizacja z powodu POChP w przeciągu 12 tyg. przed badaniem, infekcja dolnych dróg oddechowych wymagająca użycia antybiotyków w przeciągu 6 tyg. przed badaniem, nieprawidłowe, istotne klinicznie wyniki badań laboratoryjnych, EKG lub monitorowania metodą Holtera, brak compliance w zakresie uzupełniania dzienniczka, długoterminowa tlenoterapia lub konieczność podawania tlenu w nocy ≥ 12 h/dobę.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> 204 vs. 205</p> | <p>FEV1 w okresie 0–4 h po przyjęciu leku oraz zmiana średniej ważonej wartości FEV1 przed przyjęciem leku (tj. 23 24 h po poprzedniej dawce); (współistniejące pierwszorzędowe punkty końcowe)</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> zaostżenia, duszność w skali CRQ-SAS</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> profil bezpieczeństwa</p> |
| <p>Brusaco 2003</p> <p>Raport z dwóch identycznych randomizowanych, wieloośrodkowych, podwójnie zaślepionych, podwójnie maskowanych, równoległych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania TIO względem SAL i PLC.</p> <p>Hipoteza badawcza: Bd</p> <p>JADAD: 3/5</p> <p>TIO</p> <p>Placebo</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>Wiek >40 lat, palacze lub byli palacze >10 paczkolet, FVC $\leq 0,70$ i FEV1 $\leq 65\%$ w.n.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>Astma, alergiczny nieżyt nosa, atopia, podniesiony poziom eozynofili we krwi, tlenoterapia, infekcja górnych dróg oddechowych w przeciągu 6 mies. przed badaniem, inne niż POChP poważne schorzenia (zdefiniowane jako schorzenia, które – w opinii badacza – mogłyby narazić bezpieczeństwo pacjenta w razie jego uczestnictwa w badaniu lub zakłócić wyniki badania).</p> <p><u>Liczebność grup:</u> 402 vs. 400</p> | <p><u>Pierwszorzędowy:</u> Niejasne.</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> Parametry spirometryczne: FEV1, duszność w skalach BDI, TDI, jakość życia w skali SGRQ, zaostżenia, hospitalizacje</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> profil bezpieczeństwa</p> |
| <p>Donohue 2002</p> <p>Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, podwójnie maskowane, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania TIO oraz SAL względem PLC</p> <p>Hipoteza badawcza: Bd</p> <p>JADAD: 3/5</p> <p>TIO</p> <p>Placebo</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>Wiek ≥ 40 lat, palacze lub byli palacze >10 paczkolet, wartość FEV1 $\leq 60\%$ w.n., wartość FEV1/FVC $\leq 70\%$</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>Astma, alergiczny nieżyt nosa, atopia, podwyższona całkowita liczba eozynofiliów, niedawno przebyte zapalenie dróg oddechowych, regularne użycie tlenoterapii >1 h/dobę, inne niż POChP poważne schorzenia (zdefiniowane jako schorzenia, które – w opinii badacza – mogłyby narazić bezpieczeństwo pacjenta w razie jego uczestnictwa w badaniu lub zakłócić wyniki badania)</p> <p><u>Liczebność grup:</u> 209 vs. 201</p> | <p><u>Pierwszorzędowy:</u> Niejasne.</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> Parametry spirometryczne: FEV1, FVC, PEF, kontrola POChP, duszność w skalach BDI, TDI, jakość życia w skali SGRQ</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> profil bezpieczeństwa</p> |
| <p>Casaburi 2002 (2RCT)</p> <p>Raport z dwóch identycznych randomizowanych, wieloośrodkowych, podwójnie zaślepionych, równoległych badań klinicznych oceniających skuteczność i</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>Wiek ≥ 40 lat, POChP wg ATS, palacze lub byli palacze ≥ 10 paczkolet, wartość FEV1 ≤ 65 w.n. wartość FEV1/FVC $\leq 70\%$.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>Astma</p> | <p><u>Pierwszorzędowy:</u> Wartość FEV1 mierzona przed podaniem leku</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> Parametry spirometryczne: FEV1, FVC, PEF, zaostżenia,</p> |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| ID badania, metodyka, interwencje | Populacja | Punkty końcowe |
|--|--|---|
| <p>bezpieczeństwo stosowania TIO względem PLC.</p> <p>Hipoteza badawcza: superiority</p> <p>JADAD: 3/5</p> <p>TIO</p> <p>Placebo</p> | <p>alergiczny nieżyt nosa, atopia,</p> <p>poziom eozynofili ≥ 600 komórek/mm³,</p> <p>regularne użycie tlenoterapii,</p> <p>terapia OCS przekraczająca dawkę 10 mg PRED lub odpowiednią ka w przebiegu 1 mies. przed badaniem,</p> <p>obciążenie kardiologiczne (zawał serca ≤ 1 roku przed badaniem, niewydolność serca ≤ 3 lat przed badaniem, arytmia wymagająca farmakoterapii),</p> <p><u>Liczebność grup:</u> 550 vs. 371</p> | <p>kontrola POChP, duszność w skalach BDI i TDI, jakość życia w skalach SGRQ, SF-36</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> profil bezpieczeństwa</p> |
| <p>GLOW2</p> <p>Randomizowane, wieloośrodkowe, częściowo podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania glikopironium (GLY) względem TIO oraz PLC</p> <p>Hipoteza badawcza: Superiority dla porównania GLY vs PLC; badanie nie miało na celu wykazania superiority względem porównania GLY vs TIO</p> <p>JADAD: 3/5</p> <p>TIO</p> <p>Placebo</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>Wiek ≥ 40 lat,</p> <p>umiarkowana-ciężka POChP w st. II lub III wg GOLD,</p> <p>palacze lub byli palacze ≥ 10 paczkolet,</p> <p>wartość FEV₁ $\geq 30\%$ i $\leq 80\%$ w.n., po podaniu BD,</p> <p>wartość FEV₁/FVC $\leq 70\%$ po podaniu BD.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>Infekcja dolnych dróg oddechowych w przebiegu 6 tyg. przed badaniem,</p> <p>współistniejąca choroba płuc (gruźlica, rozstrzenie oskrzeli),</p> <p>astma,</p> <p>nowotwór,</p> <p>zespół wydłużonego QT lub QTc >450 ms (mężczyźni), >470 ms (kobiety),</p> <p>objawowy przerost prostaty,</p> <p>zwężenie szyi pęcherza moczowego,</p> <p>umiarkowana/ciężka niewydolność nerek,</p> <p>zatrzymanie moczu,</p> <p>jaskra z wąskim kątem przesączania,</p> <p>niedobór $\alpha 1$-antytrypsyny,</p> <p>uczestnictwo w aktywnej fazie nadzorowanego programu rehabilitacji płucnej,</p> <p>przeciwwskazania do stosowania tiotropium lub ipratropium lub wystąpienie reakcji niepożądanych na wziewne leki antycholinergiczne.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> 267 vs. 268</p> | <p><u>Pierwszorzędowy:</u> Średnia wartość FEV₁ mierzona przed podaniem leku</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> Duszność w skali TDI,</p> <p>jakość życia w skali SGRQ,</p> <p>kontrola POChP, zaostżenia,</p> <p>parametry spirometryczne: FEV₁ i FVC</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> profil bezpieczeństwa</p> |
| <p>INHANCE</p> <p>Randomizowane, wieloośrodkowe, częściowo podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne, składające się z dwóch etapów, I etap wyboru dawki indakaterolu (INDA) oraz II oceniający skuteczność i bezpieczeństwo stosowania INDA oraz TIO względem PLC</p> <p>Hipoteza badawcza: Superiority dla porównania INDA vs PLC, non-inferiority dla porównania INDA vs TIO</p> <p>JADAD: 3/5</p> <p>TIO</p> <p>Placebo</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>Wiek ≥ 40 lat,</p> <p>umiarkowana-ciężka postać POChP wg GOLD,</p> <p>palacze lub byli palacze ≥ 20 paczkolet,</p> <p>wartość FEV₁ po podaniu BD $\geq 30\%$ i $<80\%$ w.n.,</p> <p>wartość FEV₁/FVC $<70\%$.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>Astma</p> <p><u>Liczebność grup:</u> 415 vs. 418</p> | <p><u>Pierwszorzędowy:</u> Wartość FEV₁ mierzona przed podaniem leku</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> Parametry spirometryczne: FEV₁, FVC, PEF,</p> <p>kontrola POChP, duszność w skali TDI,</p> <p>jakość życia w skali SGRQ</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> profil bezpieczeństwa</p> |
| <p>Niewoehner 2005</p> <p>Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania TIO względem PLC</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>Wiek ≥ 40 lat,</p> <p>POChP,</p> <p>palacze lub byli palacze ≥ 10 paczkolet,</p> <p>FEV₁/FVC $\leq 70\%$ i FEV₁ $\leq 60\%$ w.n.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>Astma,</p> <p>zawał mięśnia sercowego w przebiegu 6 mies. przed badaniem,</p> | <p><u>Pierwszorzędowy:</u> Odsetek pacjentów z zaostżeniami choroby oraz odsetek pacjentów hospitalizowanych w wyniku zaostżenia</p> |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| ID badania, metodyka, interwencje | Populacja | Punkty końcowe |
|--|---|--|
| <p>Hipoteza badawcza: Superiority JADAD: 5/5 TIO Placebo</p> | <p>poważna arytmia lub hospitalizacja w wyniku niewydolności serca w przebiegu 1 roku przed badaniem, umiarkowana do poważnej niewydolność nerek, umiarkowany do ciężkiego objawowy przerost prostaty, zwężenie szyi pęcherza moczowego, jaskra z wąskim kątem przesączania, aktualna radio- lub chemioterapia z powodu choroby nowotworowej, stosowanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów w niestabilnych dawkach lub PRED w dziennej dawce ≥ 20 mg (lub ekwiwalent), niewyleczone zaostrzenie POChP w przebiegu 30 dni przed badaniem. <u>Liczebność grup:</u> 914 vs. 915</p> | <p>choroby (współistniejące pierwszorzędowe punkty końcowe) <u>Drugorzędowe:</u> zaostrzenia, hospitalizacje <u>Bezpieczeństwo:</u> profil bezpieczeństwa</p> |
| <p>SHINE Randomizowane, wieloośrodkowe, częściowo podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania złożonego preparatu indakaterol/gli kopironium (INDA/GLY) w porównaniu z obiema substancjami podawanymi osobno, a także z TIO i PLC Hipoteza badawcza: Superiority dla porównania INDA/GLY vs INDA oraz vs GLY i non inferiority dla porównania INDA/GLY vs TIO JADAD: 3/5 TIO Placebo</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u> Wiek ≥ 40 lat, umiarkowana-ciężka postać POChP (st. II lub III wg GOLD), palacze lub byli palacze ≥ 10 paczkolet, wartość FEV1 $\geq 30\%$ i $< 80\%$ w.n. po podaniu BD, wartość FEV1/FVC $< 70\%$ po podaniu BD. <u>Kryteria wykluczenia:</u> Kobiety w ciąży lub karmiące, kobiety w wieku rozrodczym, Przeciwwskazania lub reakcje niepożądane/nadwrażliwość na leki antycholinergiczne, LABA, SABA, aminy sympatykomimetyczne, laktozę (lub substancje o podobnym profilu), zespół wydłużonego QT lub QTc > 450 ms (mężczyźni i kobiety), klinicznie istotne nieprawidłowości w EKG, cukrzyca typu I lub źle kontrolowana cukrzyca typu II, jaskra z wąskim kątem przesączania, objawowy przerost prostaty, zwężenie szyi pęcherza moczowego, umiarkowana do ciężkiej niewydolność nerek, zatrzymanie moczu, choroba nowotworowa z wyjątkiem ograniczonego raka podstawnomórkowego skóry, istotnie klinicznie nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych lub inne istotne klinicznie schorzenia (niestabilna choroba niedokrwienna serca, niewydolność lewej komory w st. III i IV w skali NYHA, zawał mięśnia sercowego, arytmia, niekontrolowana nad- lub niedoczynność tarczycy, hypokalcemia, podwyższony poziom katecholamin nadnerczy i inne schorzenia wpływające na bezpieczeństwo pacjenta, compliance i wyniki badania), pacjenci niebędący w stanie używać elektronicznego dzienniczka, pacjenci, którzy w opinii badacza mogą nie stosować się do protokołu badania, konieczność długoterminowej tlenoterapii > 15 h/dobę, zaostrzenie POChP wymagające antybiotykoterapii, systemowych kortykosteroidów lub hospitalizacji w przebiegu 6 tyg. przed badaniem, infekcja dróg oddechowych 4 tyg. przed run-in, współistniejąca choroba płuc (aktywna gruźlica, rozstrzenie oskrzeli, sarkoidoza, choroba śródmiąższowa płuc, nadciśnienie płucne), lobektomia, operacja zmniejszenia objętości płuc, przeszczep płuca, astma lub poziom eozynofili we krwi $> 600/\text{mm}^3$, alergiczny nieżyt nosa wymagający okazjonalnej terapii antagonistami receptora H1 lub donosowymi kortykosteroidami, egzema, wysoki poziom IgE lub pozytywny wynik testu skórnoego, zdiagnozowany niedobór $\alpha 1$-antytrypsyny, uczestnictwo w aktywnej fazie nadzorowanego programu rehabilitacji płucnej. <u>Liczebność grup:</u> 480 vs. 232</p> | <p><u>Pierwszorzędowy:</u> Średnia wartość FEV1 przed podaniem leku <u>Drugorzędowe:</u> Parametry spirometryczne: FEV1, FVC, kontrola POChP, duszność w skali TDI, jakość życia w skali SGRQ <u>Bezpieczeństwo:</u> profil bezpieczeństwa</p> |
| <p>Tonnel 2008 Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania TIO względem PLC Hipoteza badawcza:</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u> Wiek ≥ 40 lat, POChP w stadium łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim wg ATS, palacze lub byli palacze > 10 paczkolet, wartość FEV1 20–70% w.n. przed i po podaniu BD, wartość FEV1/SVC $\leq 70\%$. <u>Kryteria wykluczenia:</u> Astma, alergiczny nieżyt nosa, atopia,</p> | <p><u>Pierwszorzędowy:</u> Odsetek pacjentów osiągających 4-stopniową redukcję w skali SGRQ <u>Drugorzędowe:</u> Parametry spirometryczne: FEV1, FVC, IC,</p> |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| ID badania, metodyka, interwencje | Populacja | Punkty końcowe |
|---|---|---|
| Superiority JADAD: 4/5 TIO Placebo | regularne użycie dziennej tlenoterapii, infekcja dróg oddechowych, 6 tyg. przed badaniem, zawał serca w przebiegu 6 mies. przed badaniem, arytmia wymagająca farmakoterapii w przebiegu 1 roku przed badaniem, hospitalizacje z powodu niewydolności serca lub obrzęku płuc w przebiegu 3 lat przed badaniem. <u>Liczebność grup:</u> 266 vs. 288 | SVC, FIV1, jakość życia w skali SGRQ, zaostżenia <u>Bezpieczeństwo:</u> profil bezpieczeństwa |
| UPLIFT Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania TIO względem PLC Hipoteza badawcza: Superiority JADAD: 5/5 TIO Placebo | <u>Kryteria włączenia:</u> Wiek ≥ 40 lat, POChP, palacze lub byli palacze ≥ 10 paczkolet, wartość FEV1 $\leq 70\%$ w.n. po podaniu BD, wartość FEV1/FVC $\leq 70\%$ po podaniu BD. <u>Kryteria wykluczenia:</u> Astma, zaostżenie POChP lub infekcja dróg oddechowych w przebiegu 4 tyg. przed badaniem, usunięcie płuca, tlenoterapia przez >12 h/dobę, współistniejące schorzenia, uniemożliwiające udział pacjenta w badaniu lub wpływające na jego rezultaty. <u>Liczebność grup:</u> 2986 vs. 3006 | <u>Pierwszorzędowy:</u> Roczne tempo spadku średniej wartości FEV1 przed podaniem badanej interwencji oraz po podaniu badanej interwencji, ipratropium i sa butamolu <u>Drugorzędowe:</u> Parametry spirometryczne: FEV1, FVC, SVC, kontrola POChP, zaostżenia, hospitalizacje, śmiertelność, jakość życia w skali SGRQ <u>Bezpieczeństwo:</u> profil bezpieczeństwa |
| Vogelmeier 2008 Randomizowane, wieloośrodkowe, częściowo podwójnie zaślepione, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania złożonego preparatu FORM/TIO w porównaniu z oboma substancjami podawanymi osobno i z PLC Hipoteza badawcza: Superiority dla porównania FORM vs PLC JADAD: 2/5 TIO Placebo | <u>Kryteria włączenia:</u> Wiek ≥ 40 lat w chwili zdiagnozowania POChP, stabilna postać POChP wg GOLD, palacze lub byli palacze ≥ 10 paczkolet, wartość FEV1 $< 70\%$ w.n., wartość FEV1 $\geq 1,00$ l, wartość FEV1/FVC $\leq 70\%$, obecność objawów w przebiegu ≥ 4 z 7 dni przed randomizacją (współczynnik objawów >0). <u>Kryteria wykluczenia:</u> Infekcja dróg oddechowych w przebiegu 1 mies. przed badaniem, hospitalizacja z powodu ostrego zaostżenia POChP w przebiegu 1 mies. przed badaniem, klinicznie istotne schorzenia (np. choroba niedokrwienna serca), mogące mieć wpływ na bezpieczeństwo pacjenta w razie jego uczestnictwa w badaniu lub compliance. <u>Liczebność grup:</u> 221 vs. 209 | <u>Pierwszorzędowy:</u> Wartość FEV1 mierzona 2 h po podaniu interwencji <u>Drugorzędowe:</u> zaostżenia, kontrola POChP, jakość życia w skali SGRQ, 6MWT <u>Bezpieczeństwo:</u> profil bezpieczeństwa |

Tabela 17. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (porównanie bezpośrednie w populacji z POChP)

| Punkt końcowy | Badanie | Definicja |
|------------------------|-------------|--|
| Czynność płuc | | |
| s-FEV1 (0–24 h) | Agusti 2013 | Do pomiaru czynności płuc wykorzystywano parametr FEV1. Średnia ważona FEV1 została oszacowana na podstawie wartości uzyskanych przed podaniem leku oraz wartości uzyskanych po podaniu leku w czasie 5, 15, 30, 60 min i 2, 4, 6, 8, 12, 13, 14, 16, 20 i 24 h po 12 tygodniach terapii. Wartość początkowa FEV1 to średnia wyznaczona z dwóch pomiarów wykonanych 30 i 5 min przed podaniem leku w dniu 1. Zmiana wartości FEV1 względem wartości początkowych została oszacowana jako różnica średniej po 12 tyg. oraz średniej wartości początkowej. |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Punkt końcowy | Badanie | Definicja |
|---|-------------|--|
| | HZC 115805 | Do pomiaru czynności płuc wykorzystywano parametr FEV1, zdefiniowany jako objętość powietrza wydmuchnięta z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego wydechu. Średnia ważona FEV1 została oszacowana na podstawie wartości uzyskanych przed podaniem leku oraz wartości uzyskanych po podaniu leku w czasie 5, 15, 30, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 13, 14, 16, 20 i 24 h po 12 tygodniach terapii. Wartość początkowa FEV1 to średnia wyznaczona z dwóch pomiarów wykonanych 30 i 5 min przed podaniem leku w dniu 1. Zmiana wartości FEV1 względem wartości początkowych została oszacowana jako różnica średniej po 12 tyg. oraz średniej wartości początkowej. |
| t-FEV1 | Agusti 2013 | Do pomiaru czynności płuc wykorzystywano parametr FEV1. Minimalna wartość FEV1 została zdefiniowana jako pomiar FEV1 w 24h po 12 tyg. terapii. Wartość początkowa zdefiniowano jako dwa pomiary wykonane 30 i 5 min przed podaniem leku. Zmiana wartości FEV1 względem wartości początkowych została oszacowana jako różnica średnich uzyskanych po 12 tygodniach oraz wartości początkowej. |
| | HZC 115805 | Do pomiaru czynności płuc wykorzystywano parametr FEV1. Minimalna wartość FEV1 została zdefiniowana jako pomiar FEV1 w 24h po 12 tyg. terapii. Wartość początkowa zdefiniowano jako dwa pomiary wykonane 30 i 5 min przed podaniem leku. Zmiana wartości FEV1 względem wartości początkowych została oszacowana jako różnica średnich uzyskanych po 12 tygodniach oraz wartości początkowej. |
| Czas do wystąpienia efektu bronchodilatoryjnego | Agusti 2013 | Czas do wystąpienia efektu bronchodilatoryjnego w dniu 1. został zdefiniowany jako czas do wzrostu o ≥ 100 ml od początkowych wartości FEV1. Czas do wystąpienia efektu bronchodilatoryjnego został oszacowany w trakcie 0–4 h (5, 15, 30, 60, 120, 240 min po podaniu leku). |
| | HZC 115805 | Czas do wystąpienia efektu bronchodilatoryjnego w dniu 1. został zdefiniowany jako czas do wzrostu o ≥ 100 ml od początkowych wartości FEV1. Czas do wystąpienia efektu bronchodilatoryjnego został oszacowany w trakcie 0–4 h (5, 15, 30, 60, 120, 240 min po podaniu leku). |
| Bezpieczeństwo | | |
| aPWV | HZC 115247 | PWV zdefiniowano jako prędkość przemieszczania się impulsu ciśnienia wzdłuż segmentu tętnicy, która może być otrzymana dla każdego segmentu tętnicy dostępnej w badaniu palpacyjnym. aPWV mierzono za pomocą tonometrów przezskórnych umieszczonych u podstaw tętnicy wspólnej szyjnej oraz na tętnicy udowej. aPWV wzrasta wraz ze sztywnością naczyń krwionośnych i jest opisana wzorem Moens-Korteweg: $PWV = \sqrt{\frac{Eh}{2\rho R}}$, gdzie E oznacza moduł Younga ściany tętnicy, h jest grubość ścianki, R jest promieniem tętnicy na koniec rozkurczu i ρ oznacza gęstość krwi. Zmiana względem wartości wyjściowej została obliczona jako różnica wartości w 12. tyg. oraz wartości wyjściowej. |

Tabela 18. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (porównanie pośrednie w populacji z POChP)

| Punkt końcowy | Badanie | Definicja |
|-------------------------|---------------|--|
| Czynność płuc | | |
| s-FEV1 (0–4 h) | Kerwin 2013 | Do pomiaru czynności płuc wykorzystywano parametr FEV1, zdefiniowany jako objętość powietrza wydmuchnięta z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego wydechu. Seryjnego pomiaru FEV1 dokonywano za pomocą urządzenia elektronicznego na początku badania oraz w 2., 8., 12. i 24. tyg. Średnia ważona FEV1 została oszacowana na podstawie pomiarów uzyskanych pomiędzy 0 a 4 h po podaniu leku z uwzględnieniem pomiarów przed podaniem leku (dzień 1.: 30 min i 5 min przed podaniem leku; w trakcie kolejnych wizyt: 23 i 24 h po podaniu ostatniej dawki leku) oraz pomiarów po podaniu leku (5, 15, and 30 min and 1, 2, and 4 h). Wartość początkowa FEV1 to wartość uzyskana na podstawie 2 pomiarów wykonanych 30 i 5 min przed podaniem leku w 1. dniu. Zmianę wartości FEV1 względem wartości początkowej oszacowano jako różnicę średniej ważonej FEV1 z danej wizyty oraz wartości wyjściowej. |
| | Martinez 2013 | |
| t-FEV1 (Minimalny FEV1) | Kerwin 2013 | Do pomiaru czynności płuc wykorzystywano parametr FEV1, zdefiniowany jako objętość powietrza wydmuchnięta z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego wydechu. Pomiaru najniższej wartości FEV1 dokonywano za pomocą urządzenia elektronicznego w dniu 2., 7., 14., 28., 56., 84., 112., 140., 168., oraz 169. Wartość początkowa to średnia pomiarów FEV1 dokonana 30 oraz 5 min przed podaniem leku w dniu 1. Minimalna wartość FEV1 to średnia wartości FEV1 uzyskana 23 i 24 h po podaniu wcześniejszej porannej dawki leku. Zmiana względem wartości początkowych została oszacowana jako różnica średnich uzyskanych podczas danej wizyty oraz wartości początkowej. |
| | Martinez 2013 | |
| | Brusco 2003 | Wartość minimalną FEV1 zdefiniowano jako średnią z dwóch pomiarów wykonanych bezpośrednio przed podaniem leku w trakcie kolejnych wizyt, tj. 23–24h po podaniu TIO lub 11–12h po podaniu SAL. |
| | SHINE | Spiometrię przeprowadzono zgodnie z międzynarodowymi standardami. Minimalną wartość FEV1 zdefiniowano jako średnią z wartości uzyskanych 23h 15 min i 23h 45 |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Punkt końcowy | Badanie | Definicja |
|--|-----------------|--|
| | | min po podaniu leku. |
| | GLOW2 | FEV1 mierzono za pomocą spirometrii przeprowadzonej zgodnie z międzynarodowymi standardami. Minimalną wartość FEV1 zdefiniowano jako średnią pomiarów wykonanych 23h 15 min i 23h 45 min po podaniu leku. |
| | Niewoehner 2005 | Pomiaru minimalnej wartości FEV1 dokonywano 24 h po podaniu poprzedniej dawki leku w 90. i 180. dniu. |
| | INHANCE | Pomiaru FEV1 dokonywano zgodnie z międzynarodowymi standardami. Minimalną wartość FEV1 zdefiniowano jako średnią pomiarów wykonanych 23h 10 min i 23h 45 min po podaniu leku. |
| | UPLIFT | FEV1 mierzono przed podaniem leku. |
| p-FEV1 (1d) (Maksymalny FEV1) | Kerwin 2013 | Do pomiaru czynności płuc wykorzystywano parametr FEV1, zdefiniowany jako objętość powietrza wydmuchniętą z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego wydechu. Wartość początkowa FEV1 została zdefiniowana jako średnia pomiarów wykonanych w czasie 30 min oraz bezpośrednio przed podaniem leku w dniu 1. W przypadku braku jednego z wymienionych pomiarów wartość początkową zdefiniowano jako pojedynczy wynik FEV1 przed podaniem leku w dniu 1. Szczytowa wartość FEV1 (0–4 h) to maksymalna wartość FEV1 po podaniu leku odnotowana w trakcie pomiarów dokonywanych w 5, 15, 30 min, 1, 2, 4 h po podaniu leku w dniu 1. Zmiana szczytowego poziomu FEV1 względem wartości początkowych została oszacowana jako różnica wyniku uzyskanego w czasie 0–4 h oraz wyniku początkowego. |
| | Martinez 2013 | |
| | Brusasco 2003 | |
| | Casaburi 2002 | |
| | Vogelmeier 2008 | |
| | | |
| PEF AM/PM | Kerwin 2013 | Wynik oszacowano na podstawie pomiarów odnotowanych w dzienniczku pacjenta. |
| | Martinez 2013 | |
| | Casaburi 2002 | |
| | Donohue 2002 | |
| | INHANCE | |
| Czas do efektu bronchodilacyjnego | Kerwin 2013 | Do pomiaru czynności płuc wykorzystywano parametr FEV1, zdefiniowany jako objętość powietrza wydmuchniętą z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego wydechu. Wartość początkowa FEV1 została zdefiniowana jako średnia pomiarów wykonanych w czasie 30 min oraz bezpośrednio przed podaniem leku w dniu 1. Czas do wystąpienia efektu bronchodilacyjnego w dniu 1. zdefiniowano jako wzrost wartości FEV1 względem wartości początkowych o 100 ml. Czas do uzyskania wzrostu o 100 ml względem wartości początkowych oszacowano z wykorzystaniem następujących punktów czasowych: 5, 15, 30 min oraz 1, 2, 4 h. Dla pacjentów z przynajmniej jednym pomiarem FEV1 po podaniu leku w dniu 1, u których nie wystąpił wzrost wartości FEV1 o ≥ 100 ml względem wartości początkowych w żadnym z zaplanowanych punktów czasowych, uwzględniano wynik po 4 h. |
| | Martinez 2013 | |
| Efekt bronchodilacyjny | Casaburi 2002 | Wzrost wartości FEV1 o ≥ 100 ml / ≥ 200 ml względem wartości początkowych. |
| | SHINE | |
| FEV1 (AUC 0–3 h) | Brusasco 2003 | Testy spirometryczne przeprowadzano przed rozpoczęciem leczenia w czasie wizyty randomizacyjnej 60 i 10 min przed podaniem leku oraz 30, 60, 120 i 180 min po podaniu leku. Testy powtórzono w tych samych przedziałach czasowych po 2, 8, 16 i 24 tygodniach leczenia. |
| FEV1 (AUC 0–4 h) | GLOW2 | 0–4h AUC (pole powierzchni pod krzywą) dla FEV1 mierzono zgodnie z międzynarodowymi standardami. Pomiary wykonywano 5, 15 i 30 min oraz 1, 2, 3 i 4h po aplikacji leku. Wartość standaryzowaną pola pod krzywą (AUC) dla FEV1 została wyznaczona metodą trapezoidalną. |
| | SHINE | FEV1 mierzono zgodnie z międzynarodowymi standardami. Pomiary wykonywano 5, 15 i 30 min oraz 1, 2, i 4h po podaniu leku. Wartość standaryzowaną pola pod krzywą (AUC) dla FEV1 została wyliczona jako suma trapezoidów podzielona przez czas. |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Punkt końcowy | Badanie | Definicja |
|--|-----------------|---|
| FEV1 (AUC 0–12 h) | Donohue 2002 | Pomiary spirometryczne przeprowadzono 60 i 10 min przed podaniem leku w trakcie wizyty randomizacyjnej, a następnie 30, 60 min oraz 2, 3, 4, 6, 8, 10 i 12 h po podaniu leku. Parametr oszacowano, wyznaczając pole powierzchni pod krzywą. |
| | SHINE | FEV1 mierzono zgodnie z międzynarodowymi standardami. Pomiary wykonywano 5, 15 i 30 min oraz 1, 2, 4, 8, 12 h po podaniu leku. Wartość standaryzowana pola pod krzywą (AUC) dla FEV1 została wyliczona jako suma trapezoidów podzielona przez czas. |
| FEV1 (AUC 0–24 h) | SHINE | FEV1 mierzono zgodnie z międzynarodowymi standardami. Pomiary wykonywano 5, 15 i 30 min oraz 1, 2, 4, 8, 12, 23h 15 min i 23h 45 min po podaniu leku. Wartość standaryzowana pola pod krzywą (AUC) dla FEV1 została wyliczona jako suma trapezoidów podzielona przez czas. |
| FEV1 1,5/ 2 h po podaniu leku | Niewoehner 2005 | Parametr FEV1 mierzono 1,5 h po podaniu leku w dniu 0 oraz po 26 tygodniach terapii. |
| | SHINE | Parametr FEV1 mierzono 2 h po podaniu leku po 26 tygodniach terapii. |
| | Vogelmeier 2008 | Parametr FEV1 mierzono 2 h po podaniu leku po 24 tygodniach terapii. |
| FEV1 po podaniu leku | UPLIFT | FEV1 mierzono po podaniu leku. |
| IC (przed / po podaniu leku) | GLOW2 | Pomiaru spirometrycznego dokonywano 45 i 15 min przed podaniem leku oraz 5, 15, 30 min i 1, 2, 3, 4 h po podaniu leku. Pacjenci ćwiczyli wykonywanie pomiaru IC w trakcie skringingu aż do momentu, w którym uzyskiwano powtarzalne wyniki. Przed pomiarem IC pacjent wykonywał normalny, spokojny oddech, a następnie maksymalny wdech (podczas słownej zachęty). Pomiaru IC dokonywano najpierw przed innymi pomiarami spirometrycznymi i po około 3 min, przed przystąpieniem do pomiaru FEV1 i FVC. |
| | UPLIFT | Pomiaru IC dokonywano przed i po podaniu bronchodilatatora w trakcie pomiaru SVC z wykorzystaniem standardowej techniki spirometrycznej |
| Kontrola objawów choroby | | |
| Kaszel, plwocina | Kerwin 2013 | Oceny objawów choroby dokonano za pomocą skali 0–3 pkt, w której 0 oznacza brak objawów. Wynik oszacowano na podstawie pomiarów odnotowanych w dzienniczku pacjenta. |
| | Martinez 2013 | |
| Duszność | Kerwin 2013 | Oceny objawów choroby dokonano za pomocą skali 0–4 pkt, w której 0 oznacza brak objawów. Wynik oszacowano na podstawie pomiarów odnotowanych w dzienniczku pacjenta. |
| | Martinez 2013 | |
| Użycie/zmiana terapii ratunkowej | Donohue 2002 | Wynik oszacowano na podstawie zapisów w dzienniczku pacjenta. |
| | INHANCE | |
| | SHINE | Liczba aplikacji leku ratunkowego rano i wieczorem (w ciągu ostatnich 12 h) rejestrowana była w dzienniczku pacjenta przez 26 tygodni. Dla każdego pacjenta wyliczono średnią dzienną liczbę aplikacji, dzieląc całkowitą liczbę aplikacji przez liczbę dni. Dane dotyczące stosowania terapii ratunkowej zebrane w czasie 14-dniowego okresu <i>run-in</i> posłużyły do wyliczenia wartości początkowej. Ujemna zmiana względem poziomu początkowego oznacza poprawę. |
| Dzienna liczba inhalacji terapii ratunkowej /objawów choroby | Vogelmeier 2008 | Wynik oszacowano na podstawie zapisów w dzienniczku pacjenta. |
| Odsetek dni bez terapii ratunkowej | INHANCE | Wynik oszacowano na podstawie zapisów w dzienniczku pacjenta. |
| | SHINE | Dzień bez terapii ratunkowej oszacowano na podstawie danych z dzienniczka pacjenta jako dzień, w którym pacjent nie odnotował konieczności stosowania leków ratunkowych w ciągu ostatnich 12 h. Odsetek dni wyliczono jako liczbę dni bez stosowania leków ratunkowych/całkowita liczba dni, w których otrzymano wynik możliwy do oceny X 100. |
| Odsetek nocy bez przebudzeń | INHANCE | Wynik oszacowano na podstawie zapisów w dzienniczku pacjenta. |
| | SHINE | Dzień bez przebudzeń w czasie nocy oszacowano na podstawie danych z dzienniczka pacjenta jako dzień, w którym pacjent nie przebudził się z powodu objawów COPD. Odsetek nocy wyliczono jako liczbę dni bez nocnych przebudzeń/całkowita liczba dni, w których zebrano możliwe do oceny dane X 100. |
| Odsetek dni bez objawów choroby | INHANCE | Wynik oszacowano na podstawie zapisów w dzienniczku pacjenta. |
| | SHINE | Dzień bez objawów dziennych oszacowano na podstawie dzienniczka pacjenta jako dzień, w którym pacjent zarejestrował brak kaszlu, brak świszczącego oddechu, brak plwociny i brak duszności w ciągu ostatnich 12 h (w przybliżeniu między 8.00 rano a 8.00 wieczorem). Odsetek dni wyliczono jako liczbę dni bez objawów dziennych/całkowita liczba dni, w których otrzymano wynik możliwy do oceny X 100. |
| | Vogelmeier | Wynik oszacowano na podstawie zapisów w dzienniczku pacjenta. |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Punkt końcowy | Badanie | Definicja |
|--|-----------------|---|
| | 2008 | |
| Odsetek dni bez ograniczenia aktywności | SHINE | Pacjenci odpowiadali na pytanie „Czy w dniu dzisiejszym dolegliwości związane z układem oddechowym powstrzymały cię od wykonywania zwykłych czynności?” – odpowiedź „Nie” w dzienniku. Odsetek dni wyliczono jako liczbę dni, podczas których pacjent był w stanie podejmować codzienną aktywność/całkowita liczba dni, w których otrzymano wynik możliwy do oceny X 100. |
| | INHANCE | Wynik oszacowano na podstawie zapisów w dzienniczku pacjenta. |
| Odsetek dni określanych jako „bad days” związanych z POChP | Vogelmeier 2008 | Określenie „bad days” oznacza dni, kiedy odnotowano przynajmniej dwa objawy ocenione na 2 lub więcej punktów (zadyszka, kaszel, świszczący oddech, ilość płwociny, kolor płwociny) gdzie każdy z parametrów jest oceniany w skali 0–3. |
| Odsetek dni ze słabą kontrolą objawów POChP | INHANCE | W POChP „dzień ze słabą kontrolą” (<i>day of poor control</i>) zdefiniowano jako dzień, w którym w dzienniku pacjenta odnotowano wynik ≥ 2 (umiarkowany lub ciężki) dla co najmniej dwóch z pięciu objawów (kaszel, świszczący oddech, wytwarzanie płwociny, kolor płwociny, zadyszka). Punktacja dla każdego z objawów mieści się w zakresie 0–3; wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawu. |
| Zaostrzenia | Brusasco 2003 | Zaostrzenia zdefiniowano jako złożone objawy oddechowe (pojawienie się lub intensyfikacja przynajmniej jednego z następujących objawów: kaszel, płwociny, duszność, świszczący oddech, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej), trwające przynajmniej 3 dni i zwykle wymagające interwencji terapeutycznej. |
| | INHANCE | Zaostrzenie zdefiniowano jako pogorszenie 1 lub więcej objawów oddechowych (duszność, kaszel, ropienie lub zwiększenie objętości płwociny lub świszczący oddech) przez co najmniej 3 kolejne dni oraz wymagający intensyfikacji leczenia (np. sterydoterapii, antybiotykoterapii lub tlenoterapii) i/lub hospitalizacji bądź wizyty na oddziale ratunkowym). |
| | Niewoehner 2005 | Zaostrzenie zdefiniowano jako zespół zaburzeń oddechowych (nasilenie lub pojawienie się nowych objawów), w którym występuje więcej niż jeden z następujących objawów: kaszel, płwocina, świszczący oddech, duszność, ucisk w klatce piersiowej, trwający przynajmniej 3 dni oraz wymagający leczenia antybiotykami lub steroidami, hospitalizacji lub obydwu metod. |
| Częstość zaostrzeń umiarkowanych do poważnych | SHINE | Częstość umiarkowanych lub poważnych zaostrzeń w ciągu roku = całkowita liczba umiarkowanych lub poważnych zaostrzeń / całkowita liczba lat terapii. |
| Liczba dni z zaostrzeniem | Vogelmeier 2008 | Liczba dni z zaostrzeniem POChP określa dni, kiedy odnotowano nasilenie dwóch lub większej liczby objawów (duszność, kaszel, świszczący oddech, objętość i kolor płwociny; wszystkie oceniane w skali 0–3), których nasilenie zostało odnotowane jako gorsze niż zwykle |
| Zaostrzenie wymagające dodatkowej terapii | Vogelmeier 2008 | Zaostrzenia POChP wymagające dodatkowej terapii opisywano jako AE związane z POChP - wymagające dodatkowej terapii. AE związane z POChP zdefiniowano jako AE opisane za pomocą następujących terminów: POChP, zaostrzone POChP, kaszel, wszystkie określenia zawierające „duszność”, infekcje dolnych dróg oddechowych, przewlekłe zapalenie oskrzeli, skurcz oskrzeli, obturacja oskrzeli i niewydolność oddechowa; z kolei dodatkowa terapia to każda terapia POChP stosowana w leczeniu zaostrzeń, inna niż leki ratunkowe rozkurczające oskrzela. |
| Hospitalizacje z powodu zaostrzenia | Vogelmeier 2008 | Hospitalizacje z powodu POChP. Plan leczenia zaostrzeń COPD obejmował szczegółowe schematy podawania kortykosteroidów i/lub antybiotyków doustnie, jednakże ostateczna decyzja odnośnie leczenia zaostrzeń podlegała decyzji badacza. |

Tabela 19. Opis skali i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (w populacji z POChP) (skrót z badań).

| Nazwa skali/ kwestionariusza | Opis skali/kwestionariusza |
|---|--|
| Jakość życia | |
| SGRQ (St George's Respiratory Questionnaire) | Skala oceny jakości życia dla pacjentów z objawami oddechowymi. Składa się z 50 pytań. Skala 0–100 (0 – wysoka jakość życia; 100 – niska jakość życia). Oceniane domeny: objawy, aktywność, wpływ na życie. Poprawę oznacza wynik malejący. Istotna klinicznie różnica ≥ 4 pkt |
| CRQ-SAS (Chronic Respiratory Disease Questionnaire Self-administrated Standardized) | Kwestionariusz do oceny jakości życia stosowany w przewlekłych chorobach płuc. Skala 1–7 (1 – niska jakość życia; 7 – wysoka jakość życia). Oceniane domeny: duszność, zmęczenie, funkcje emocjonalne, kontrola. Poprawę oznacza wynik rosnący. |

| Nazwa skali/ kwestionariusza | Opis skali/kwestionariusza |
|---------------------------------------|---|
| Ocena nasilenia duszności | |
| TDI (Transition Dyspnea Index) | Przejęciowy indeks duszności do oceny zmian nasilenia duszności w czasie. Składa się z 3 domen ocenianych w zakresie -3 do 3: upośledzenie czynnościowe, trudności przy wykonywaniu zadań życia codziennego, trudności związane z wysiłkiem. Wynik całkowity mieści się w zakresie -9 do 9 (-9 - wysokie nasilenie duszności; 9 – niskie nasilenie duszności). Poprawę oznacza wynik rosnący. Istotna klinicznie różnica ≥ 1 pkt |

3.3.2.2. Astma oskrzelowa

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono wyniki 6 pierwotnych badań z randomizacją, w tym 1 badanie bezpośrednio porównujące FF/VI (92/22) z FP/SAL (500/100) (Woodcock 2013). W celu przeprowadzenia porównania pośredniego, w analizie ujęto 1 badanie bezpośrednio porównujące FF/VI z PLC (HZA106827), 2 badania bezpośrednio porównujące BUD/FORM z PLC (Berger 2010; Corren 2007) oraz po jednym badaniu porównującym FF/VI (184/22) z FP (1000) (O'Byrne 2013) i FP/SAL (1000/100) z FP (1000) (Aubier 1999).

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną leku.

Tabela 20. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| ID badania, Metodyka, Interwencje | Populacja | Punkty końcowe |
|---|---|--|
| Badania uwzględnione w porównaniu bezpośrednim | | |
| Woodcock 2013 Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, podwójnie maskowane, równoległe badanie kliniczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania złożonego preparatu FF/VI względem złożonego preparatu FP/SAL. Hipoteza badawcza: Superiority JADAD: 5/5 <ul style="list-style-type: none"> • FF/VI • FP/SAL | <u>Kryteria włączenia:</u> Astma wg kryteriów NIH (National Institute of Health), wiek ≥ 12 lat, terapia ICS przez ≥ 12 tyg. przed badaniem, przyjmowanie średnich dawek ICS (250 μ g FP BID lub ekwiwalent) przez ≥ 4 tyg. przed badaniem, wieczorny FEV1: 40–85% w.n. (podczas skriningu oraz przed randomizacją), odwracalność obturacji po salbutamolu: FEV1 $\geq 12\%$ i $\geq 0,2$ l. <u>Kryteria wykluczenia:</u> Astma zagrażająca życiu, zdefiniowana jako wystąpienie w historii choroby epizodu wymagającego intubacji i/lub powiązanego z hiperkapnią, zatrzymanie oddechu lub drgawki powiązane z niedotlenieniem w przeciągu 5 lat przed badaniem, zaostrzenia wymagające podania OCS lub skutkujące całonocną hospitalizacją w przeciągu 12 tyg. przed badaniem, infekcja dróg oddechowych, inne choroby dróg oddechowych lub inne współwystępujące schorzenia/nieprawidłowości, kandydoza, alergia na białka mleka lub podawane leki, terapia lekami immunosupresyjnymi, terapia lekami mogącymi wpływać na przebieg choroby lub wchodzić w interakcje z podawaną interwencją, aktualny nikotynizm z historią palenia papierosów w ilości ≥ 10 paczkolet. <u>Liczebność grup:</u> 403 vs. 403 | <u>Pierwszorzędowe:</u> Zmiana średniej ważonej wartości FEV1 mierzonej seryjnie w ciągu 24h <u>Drugorzędowe:</u> Parametry spirometryczne: FEV1, zaostrzenia, jakość życia w skali AQLQ (+12) i EQ-5D, kontrola astmy <u>Bezpieczeństwo:</u> profil bezpieczeństwa |
| Badania uwzględnione w porównaniu pośrednim | | |
| HZA 106827 Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania złożonego preparatu FF/VI względem FF i PLC Hipoteza badawcza: Superiority | <u>Kryteria włączenia:</u> Przed fazą run-in: astma, wiek ≥ 12 lat, terapia ICS lub ICS/LABA przez ≥ 12 tyg. przed badaniem, przyjmowanie niskich lub średnich dawek ICS (100–250 μ g FP BID lub ekwiwalent) lub niskich dawek ICS/LABA (100/50 μ g FP/SAL BID lub ekwiwalent) przez ≥ 4 tyg. przed badaniem, FEV1 40–90% w.n. przed podaniem BD, odwracalność obturacji po podaniu salbutamolu: FEV1 $\geq 12\%$ i $\geq 0,2$ l, kobiety w wieku rozrodczym – stosowanie skutecznych środków | <u>Pierwszorzędowe:</u> Zmiana FEV1 przed podaniem salbutamolu i interwencji oraz zmiana średniej ważonej wartości FEV1 mierzonej seryjnie w ciągu 24 h (współistniejące pierwszorzędowe punkty końcowe) <u>Drugorzędowe:</u> |

| ID badania, Metodyka, Interwencje | Populacja | Punkty końcowe |
|--|---|---|
| <p>JADAD: 3/5</p> <ul style="list-style-type: none"> • FF/VI (92/22) • Placebo | <p>antykonceptyjnych.</p> <p>Po fazie run-in:</p> <p>wieczorny FEV1 40–90% w.n. przed podaniem leku, dzienny lub nocny współczynnik objawów astmy ≥ 1 i/lub stosowanie salbutamolu przez ≥ 4 z 7 kolejnych ostatnich dni okresu run-in, compliance w zakresie wypełniania elektronicznego dzienniczka, zdefiniowane jako udzielenie odpowiedzi na wszystkie pytania przez ≥ 4 z 7 kolejnych ostatnich dni okresu run-in.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>Przed fazą run-in:</p> <p>Inne zdiagnozowane schorzenia układu oddechowego, zaostrzenia wymagające całonocnej hospitalizacji i dodatkowej terapii w przeciągu 6 mies. przed badaniem, zaostrzenia wymagające podania OCS w przeciągu 12 tyg. przed badaniem, inne współwystępujące zaburzenia, których zaostrzenie w trakcie badania mogłoby – w opinii badacza – narazić bezpieczeństwo pacjenta lub zakłócić ocenę skuteczności terapii.</p> <p>Po fazie run-in:</p> <p>istotne klinicznie nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych lub EKG,</p> <p>wystąpienie infekcji bakteryjnej/wirusowej dróg oddechowych, zatok lub ucha środkowego, która spowodowała zmianę w terapii astmy lub – w opinii badacza – mogła wpłynąć na stan pacjenta lub jego zdolność do udziału w badaniu,</p> <p>zaostrzenia wymagające podania ogólnoustrojowych kortykosteroidów, zmiana schematu leczenia astmy, kandydoza jamy ustnej.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> 202 vs. 203</p> | <p>Parametry spirometryczne: PEF, FEV1, kontrola astmy, jakość życia w skali AQLQ (+12), umiejętne stosowanie inhalatora</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> profil bezpieczeństwa</p> |
| <p>O'Byrne 2013</p> <p>Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, podwójnie maskowane, równoległe badanie kliniczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania złożonego preparatu FF/VI względem FF i FP.</p> <p>Hipoteza badawcza: Superiority dla porównania FF/VI vs FF i non-inferiority dla porównania FF vs FP</p> <p>JADAD: 5/5</p> <ul style="list-style-type: none"> • FF/VI (184/22) • FP | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>Przed fazą run-in:</p> <p>astma, wiek ≥ 12 lat, terapia ICS lub ICS/LABA ≥ 12 tyg. przed badaniem, przyjmowanie wysokich stałych dawek ICS w przypadku monoterapii (500 μg FP BID lub ekwiwalent) i średnich w przypadku terapii złożonej (250/50 μg FP/SAL BID lub ekwiwalent) przez ≥ 4 tyg. przed badaniem, wieczorny FEV1 przed podaniem BD: 40–90% w.n., odwracalność obturacji po podaniu salbutamolu: FEV1 $\geq 12\%$ i $\geq 0,2$ l, możliwość zamiany aktualnie stosowanego SABA na salbutamol, możliwość powstrzymania użycia sa butamolu przez ≥ 6 h przed wizytami kontrolnymi w trakcie badania.</p> <p>Po fazie run-in:</p> <p>współczynnik objawów astmy ≥ 3, i/lub stosowanie sa butamolu przez ≥ 4 z 7 ostatnich dni fazy run-in.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>Astma zagrażająca życiu w przeciągu ostatnich 10 lat, zaostrzenia astmy wymagające całonocnej hospitalizacji lub pobytu na ostrym dyżurze w przeciągu 6 mies. przed badaniem, zaostrzenia astmy wymagające podania OCS w przeciągu 12 tyg. przed badaniem.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> 197 vs. 195</p> | <p><u>Pierwszorzędowy:</u> Zmiana FEV1 przed podaniem interwencji oraz zmiana średniej ważonej wartości FEV1 mierzonej seryjnie przez okres 24 h po podaniu interwencji</p> <p><u>Drugorzędowy:</u> Parametry spirometryczne: PEF, FEV1, kontrola astmy, jakość życia w skali AQLQ(+12)</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> profil bezpieczeństwa</p> |
| <p>Berger 2010</p> <p>Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, podwójnie maskowane, równoległe, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo różnych dawek oraz schematów dawkowania złożonego preparatu BUD/FORM (400/12 QD; 200/12 BID; 200/12</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>Przed fazą run-in:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 16 lat, - udokumentowana astma, trwająca przez ≥ 6 miesięcy, zdiagnozowana na podstawie kryteriów ATS, - pacjenci z przewlekłą astmą umiarkowaną do łagodnej (w oparciu o zastosowanie ICS i funkcję płuc), - terapia ICS w niskich lub średnich dawkach ≥ 1 mies. przed badaniem, - FEV1 60–90% w.n. przed podaniem BD (tj. ≥ 24 h od ostatniej dawki LABA oraz ≥ 6 h od ostatniej dawki SABA), - odwracalność obturacji po podaniu salbutamolu: FEV1 $\geq 12\%$ i $\geq 0,2$ l, - w przypadku kobiet w wieku reprodukcyjnym – stosowanie skutecznych | <p><u>Pierwszorzędowy:</u> Zmiana wartości wieczornego PEF</p> <p><u>Drugorzędowy:</u> Parametry spirometryczne: PEF, FEV1, kontrola astmy, jakość życia w skali AQLQ[S]</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> profil</p> |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| ID badania, Metodyka, Interwencje | Populacja | Punkty końcowe |
|--|--|--|
| <p>QD) względem monoterapii BUD, a także w porównaniu z PLC</p> <p>Hipoteza badawcza: Superiority</p> <p>JADAD: 4/5</p> <ul style="list-style-type: none"> • BUD/FORM • Placebo | <p>środków antykoncepcyjnych,</p> <p>Po fazie run-in:</p> <ul style="list-style-type: none"> - stabilna astma w odpowiedzi na terapię BUD/FORM w fazie run-in, oceniana w trakcie 7 kolejnych dni po upływie 3 tyg. fazy run-in i zdefiniowana jako: - dzienny i nocny współczynnik objawów astmy ≤ 1 przez ≥ 5 dni (gdzie 0=brak objawów i 3=poważne objawy), - brak dziennego i nocnego współczynnika objawów astmy wynoszącego 3, - skumulowany współczynnik objawów astmy ≤ 12, - ≤ 2 przebudzenia w nocy z powodu astmy, - FEV1 $>75\%$ w.n. przed podaniem BD. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>Ciężka astma lub astma wymagająca terapii kortykosteroidami ogólnoustrojowymi w ostatnim miesiącu, pacjenci z innymi chorobami lub zaburzeniami wpływającymi na przebieg astmy, nadwrażliwość na leki z grupy agonistów receptora $\beta 2$-adrenergicznego, budesonid, formoterol lub laktozę, obecność infekcji dróg oddechowych, nieprawidłowe, istotne klinicznie wyniki badań laboratoryjnych, EKG oraz monitorowania metodą Holtera.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> 154 vs. 153</p> | <p>bezpieczeństwa</p> |
| <p>Corren 2007</p> <p>Randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, podwójnie maskowane, równoległe badanie kliniczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania złożonego preparatu BUD/FORM względem obu substancji podawanych oddzielnie, a także w porównaniu z PLC</p> <p>Hipoteza badawcza: Superiority</p> <p>JADAD: 5/5</p> <ul style="list-style-type: none"> • BUD/FORM • Placebo | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>Przed fazą run-in:</p> <p>udokumentowana astma, trwająca przez ≥ 6 mies. zdiagnozowana na podstawie kryteriów ATS, wiek ≥ 12 lat, stosowanie niskich lub średnich dawek ICS w monoterapii lub w terapii złożonej z innym leczeniem podtrzymującym przez ≥ 4 tyg. przed badaniem, FEV1 od $\geq 60\%$ do $\leq 90\%$ w.n. przed podaniem BD, odwracalność obturacji po podaniu salbutamolu: FEV1 $\geq 12\%$ i $\geq 0,2$ l, zdolność do wykonywania czynności wymaganych w badaniu (m.in. prowadzenia dzienniczka, przeprowadzania testów spirometrycznych, obsługi inhalatora i pikfometru), kobiety w wieku reprodukcyjnym – stosowanie skutecznych środków antykoncepcyjnych.</p> <p>Po fazie run-in:</p> <p>FEV1 od $\geq 50\%$ do $\leq 85\%$ w.n. przed podaniem BD (po odstawieniu ICS). dzienny lub nocny współczynnik objawów astmy >0 przez ≥ 3 z 7 kolejnych dni (gdzie 0 = brak objawów i 3 = poważne objawy).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>Ciężka postać astmy w ocenie badacza, astma wymagająca ≥ 1 hospitalizacji lub więcej niż jednokrotnego leczenia ratunkowego w przeciągu 6 mies. przed badaniem, astma wymagająca podania kortykosteroidów ogólnoustrojowo w przeciągu 4 tyg. przed badaniem, palenie papierosów w ilości >10 paczkolet, ciąża lub karmienie piersią.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> 123 vs. 122</p> | <p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <p>Zmiana porannej wartości FEV1 przed podaniem interwencji oraz zmiana 12-godzinnej wartości FEV1 po podaniu porannej dawki interwencji (współistniejące pierwszorzędowe punkty końcowe)</p> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <p>Parametry spirometryczne: PEF, FEV1, nasilenie objawów astmy, jakość życia w skali AQLQ[S], jakość snu w skali MOS, satysfakcja z leczenia w skali PSAM</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <p>profil bezpieczeństwa</p> |
| <p>Aubier 1999</p> <p>Randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, podwójnie maskowane, równoległe badanie kliniczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania złożonego preparatu FP/SAL względem obu substancji podawanych oddzielnie, a także monoterapii FP.</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>Przed fazą run-in:</p> <p>wiek ≥ 12 lat, choroba dróg oddechowych z obturacją o charakterze odwracalnym, ciągła terapia ICS ≥ 12 tyg., ciągła terapia BDP lub BUD w dawce 1500–2000 $\mu\text{g}/\text{dobę}$, lub FP 750–1000 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ przez ≥ 4 tyg.,</p> <p>Po fazie run-in:</p> <p>obecność objawów choroby przez co najmniej 4 z 7 końcowych dni fazy run-in (współczynnik objawów ≥ 2), poranna wartość PEF $>50\%$ i $<85\%$ w odniesieniu do wartości max PEF, 15 min po podaniu 400 μg salbutamolu, wartość FEV1 50 100% w.n.</p> | <p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <p>Średnia poranna wartość PEF</p> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <p>Parametry spirometryczne: PEF, FEV1, nasilenie objawów astmy, jakość życia w skali AQLQ[S], jakość snu w skali MOS, satysfakcja z leczenia w skali</p> |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| ID badania, Metodyka, Interwencje | Populacja | Punkty końcowe |
|---|---|--|
| Hipoteza badawcza: Superiority JADAD: 4/5 • FP/SAL (1000/100) • FP (1000) | <u>Kryteria wykluczenia:</u> Brak danych. <u>Liczebność grup:</u> 167 vs. 165 | PSAM, <u>Bezpieczeństwo:</u> profil bezpieczeństwa |

Tabela 21. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (porównanie bezpośrednie w populacji z astmą)

| Punkt końcowy | Badanie | Definicja |
|--|---------------|--|
| Czynność płuc | | |
| s-FEV1 (0–24 h) | Woodcock 2013 | Do pomiaru czynności płuc wykorzystywano parametr FEV1, zdefiniowany jako objętość powietrza wydmuchniętą z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego wydechu. Średnia ważona FEV1 została oszacowana na podstawie wartości uzyskanych przed podaniem leku oraz wartości uzyskanych po podaniu leku w czasie 5, 15, 30 i 1, 2, 4, 11 12, 12,5, 13, 14, 16, 20 i 24 h po 24 tygodniach terapii. Zmiana wartości FEV1 względem wartości początkowych została oszacowana jako różnica średniej ważonej po 24 tyg. oraz średniej wartości początkowej. Wartość początkowa FEV1 to średnia wyznaczona z pomiarów wykonanych przed podaniem leku w dniu 1. |
| s-FEV1 (0–4 h) w czasie randomizacji i na końcu okresu leczenia | Woodcock 2013 | Średnią ważoną kolejnych pomiarów FEV1 (zdefiniowanych jako objętość powietrza wydmuchniętą z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego wydechu) w ciągu 0–4 h po podaniu leku na początku badania wyliczono na podstawie wyników otrzymanych w czasie rzeczywistym oraz wyników uzyskanych przed podaniem leku (0 h). Za wartość początkową przyjęto pomiar wykonany przed podaniem leku w dniu 1. Zmiana względem wartości początkowych w czasie randomizacji została wyliczona jako różnica średniej ważonej kolejnych pomiarów FEV1 wykonywanych w ciągu 0–4 h w 1. dniu oraz wartości początkowej. Z kolei zmiana względem wartości początkowych po zakończeniu leczenia (24 tyg.) została wyliczona jako różnica średniej ważonej kolejnych pomiarów FEV1 wykonywanych w 24 tyg. oraz wartości początkowej. |
| t-FEV1 | Woodcock 2013 | Do pomiaru czynności płuc wykorzystywano parametr FEV1, zdefiniowany jako objętość powietrza wydmuchniętą z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego wydechu. Minimalna wartość FEV1 została zdefiniowana jako wartość pomiaru wykonanego przed podaniem leku w 24 tyg. Brakujące dane po 24 tyg. uzupełniono, stosując zasadę „przeniesienia ostatniej obserwacji” (ang. <i>last observation carried forward</i> , LOCF). Za wartość początkową przyjęto pomiar przed podaniem leku w dniu 1. Zmianę względem wartości początkowej wyliczono jako różnicę wyniku uzyskanego przed podaniem leku po 24 tyg. oraz wartości początkowej. |
| Efekt bronchodilacyjny | Woodcock 2013 | Liczbę uczestników, którzy osiągnęli wzrost wartości FEV1 (objętość powietrza wydmuchniętą z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego wydechu), względem wartości wyjściowej o $\geq 12\%$ i ≥ 200 ml wyliczono po 12 i 24 h po podaniu leku po 24 tyg. |
| Czas do wystąpienia efektu bronchodilacyjnego | Woodcock 2013 | Czas do wystąpienia efektu bronchodilacyjnego w 1. dniu jest definiowany jako czas rzeczywisty podczas seryjnych pomiarów FEV1 w czasie 0–4 h, w trakcie których pacjent osiągnął wzrost o $\geq 12\%$ i ≥ 200 ml względem wartości wyjściowych w 1. dniu. Czas do wystąpienia efektu bronchodilacyjnego mierzony był od 0–4 h po podaniu leku w następujących punktach czasowych: 5, 15, 30 h oraz 1, 2, 3 i 4 h). Uczestnicy, którzy nie przekroczyli progu 12% wzrostu i 200 ml powyżej wartości początkowej, zostali wykluczeni w momencie wykonania ostatniego pomiaru FEV1. |

Tabela 22. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (porównanie pośrednie w populacji z astmą)

| Punkt końcowy | Badanie | Definicja |
|---|------------|---|
| Czynność płuc | | |
| s-FEV1 (0–24 h) w dniu randomizacji / na końcu okresu leczenia | HZA 106827 | Do pomiaru czynności płuc wykorzystywano parametr FEV1, zdefiniowany jako objętość powietrza wydmuchniętą z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego wydechu. Czynność płuc mierzono za pomocą wskaźnika FEV1, definiowanego jako maksymalna objętość powietrza wydychana z płuc w czasie pierwszej sekundy natężonego wydechu. Seryjne pomiary FEV1 wykonywane były z wykorzystaniem urządzeń elektrycznych na początku badania oraz po 12 tyg. okresu leczenia. Średnia ważona była wyliczona na podstawie seryjnych 24-godzinnych pomiarów FEV1, które obejmowały wartości uzyskane przed podaniem leku (w ciągu 30 min przed podaniem leku i w ciągu 5 min przed podaniem leku po 12 tyg.) oraz pomiary po podaniu leku w następujących punktach czasowych: 5, 15, 30 h i 1, 2, 3, 4, 5, 12, 16, 20, 23 i 24 h. W każdym punkcie czasowym rejestrowano najwyższą wartość z 3 technicznie poprawnie wykonanych pomiarów. Wartością wyjściową był wynik uzyskany w czasie wizyty 3. |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Punkt końcowy | Badanie | Definicja |
|-----------------|--------------|---|
| s-FEV1 (0–4 h) | HZA 106827 | Do pomiaru czynności płuc wykorzystywano parametr FEV1, zdefiniowany jako objętość powietrza wydmuchniętą z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego wydechu. Seryjne pomiary FEV1 wykonywane były z wykorzystaniem urządzeń elektrycznych na początku badania po 12 tyg. podczas wizyt w klinice. Średnią ważoną seryjnych pomiarów FEV1 w przedziale czasowym 0–4 h wyliczono na podstawie seryjnych pomiarów FEV1, które obejmowały wartości uzyskane przed podaniem leku (w ciągu 30 min przed podaniem leku na początku badania i w ciągu 5 min przed podaniem leku w 12 tyg.) oraz pomiary po podaniu leku w następujących punktach czasowych: 5, 15, 30 min i 1, 2, 3 i 4 h. W każdym punkcie czasowym rejestrowano najwyższą wartość z 3 technicznie poprawnie wykonanych pomiarów. Wartością początkową był wynik uzyskany w czasie wizyty 3. |
| | O'Byrne 2013 | Do pomiaru czynności płuc wykorzystywano parametr FEV1, zdefiniowany jako objętość powietrza wydmuchniętą z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego wydechu. Seryjne pomiary FEV1 wykonywane były z wykorzystaniem urządzenia elektronicznego na początku badania (wartość początkowa). Średnią ważoną obliczono na podstawie seryjnych pomiarów FEV1 w ciągu 4 h, które obejmowały wartości uzyskane przed podaniem leku (w ciągu 5 min przed podaniem leku) oraz pomiary po podaniu leku w następujących punktach czasowych: 5, 15, 30 min i 1, 2, 3 i 4 h. W każdym punkcie czasowym rejestrowano najwyższą wartość z 3 technicznie poprawnie wykonanych pomiarów. Wartość początkową uzyskano w czasie 3. wizyty. Zmianę względem wartości początkowej obliczono jako różnicę średniej wartości FEV1 w 24. tygodniu oraz wartości początkowej. |
| s-FEV1 (0–12 h) | Berger 2010 | Wpływ leczenia na średnią wartość FEV1 uzyskiwaną w czasie 12 godzin po aplikacji leku analizowano podczas wizyt w 2. i 12. tyg. jako średnią różnicę względem wartości początkowej (definiowanej jako poranną wartość FEV1 przed podaniem leku w dniu randomizacji) a średnią ważoną uzyskaną w czasie 12 godzin bezpośrednio po podaniu badanego leku, wyliczoną jako pole powierzchni pod krzywą podzielone przez czas obserwacji. |
| | Corren 2007 | Średnia wartość FEV1 w ciągu 12 godzin, oceniana jako średnia zmiana FEV1 względem wyników seryjnej spirometrii przeprowadzanej w ciągu 12 h po podaniu porannej dawki badanego leku w klinice. Seryjne pomiary spirometryczne w ciągu 12 godzin przeprowadzono 3, 9, 15, 60, 120, 180, 240, 360, 480, 600 i 720 min po podaniu badanego leku w dniu randomizacji oraz w 2. i 12. tygodniu. |
| s-FEV1 (0–24 h) | O'Byrne 2013 | Do pomiaru czynności płuc wykorzystywano parametr FEV1, zdefiniowany jako objętość powietrza wydmuchniętą z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego wydechu. Seryjne pomiary FEV1 wykonywane z wykorzystaniem urządzeń elektronicznych na początku badania oraz w 24. tygodniu podczas wizyt w klinice. Średnią ważoną obliczono na podstawie seryjnych pomiarów FEV1 w ciągu 24 h, które obejmowały wartości uzyskane przed podaniem leku (w ciągu 5 min przed aplikacją) oraz pomiary po podaniu leku w następujących punktach czasowych: 5, 15, 30 min i 1, 2, 3, 4, 5, 12, 16, 20, 23 i 24 h. W każdym punkcie czasowym rejestrowano najwyższą wartość z 3 technicznie poprawnie wykonanych pomiarów. Zmianę względem wartości początkowej obliczono jako różnicę średniej wartości FEV1 w 24. tygodniu oraz wartości początkowej. |
| t-FEV1 | HZA106 827 | Do pomiaru czynności płuc wykorzystywano parametr FEV1, zdefiniowany jako objętość powietrza wydmuchniętą z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego wydechu. Najniższa (minimalna) wartość FEV1 jest definiowana jako pomiar FEV1 (przed podaniem leków) wykonany w czasie wizyty klinicznej w trakcie okresu leczenia. Minimalny poziom FEV1 przed aplikacją leku badanego i przed aplikacją leków ratunkowych (salbutamol) mierzony był z wykorzystaniem urządzeń elektronicznych, począwszy od dnia rozpoczynającego badanie (wieczorem) do 12. tygodnia podczas wizyt w klinice. Wartość początkowa FEV1 to wartość uzyskana w trakcie 3. wizyty. Zmiana wartości FEV1 została oszacowana jako różnica wartości uzyskanych po 12 tyg. oraz wartości wyjściowej. |
| | O'Byrne 2013 | Do pomiaru czynności płuc wykorzystywano parametr FEV1, zdefiniowany jako objętość powietrza wydmuchniętą z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego wydechu. Minimalną wartość FEV1 zdefiniowano jako wartość FEV1 (przed podaniem leków) uzyskaną w trakcie pomiaru wykonanego w czasie wizyty klinicznej podczas terapii. Minimalny poziom FEV1 przed podaniem leku badanego i przed podaniem leków ratunkowych (salbutamol) mierzony był z wykorzystaniem urządzeń elektronicznych, począwszy od dnia rozpoczynającego badanie (wieczorem) do 24. tyg. podczas wizyt w klinice. Rejestrowano najwyższą wartość z 3 technicznie poprawnie wykonanych pomiarów. Wartością początkową była wartość uzyskana przed podaniem leku w trakcie wizyty 3. Zmianę względem wartości początkowej wyliczono jako różnicę wartości uzyskanej w 24. tyg. oraz wartości początkowej. |
| FEV1 (po 12 h) | HZA106 827 | Do pomiaru czynności płuc wykorzystywano parametr FEV1, zdefiniowany jako objętość powietrza wydmuchniętą z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego wydechu. Czynność płuc mierzono za pomocą wskaźnika FEV1, definiowanego jako maksymalna objętość powietrza wydychana z płuc w czasie pierwszej sekundy natężonego wydechu. Pomiaru FEV1 12 h po aplikacji leku wykonywane były z wykorzystaniem urządzeń elektronicznych w 12 tyg., podczas wizyt w klinice. Rejestrowano najwyższą wartość z 3 technicznie poprawnie wykonanych pomiarów. |
| | O'Byrne 2013 | Do pomiaru czynności płuc wykorzystywano parametr FEV1, zdefiniowany jako objętość powietrza wydmuchniętą z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego wydechu. Pomiaru |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Punkt końcowy | Badanie | Definicja |
|---|--------------|--|
| | | FEV1 12 h po podaniu leku dokonano za pomocą elektronicznego urządzenia do pomiaru spirometrii w trakcie wizyty w klinice w 24 tygodniu. Rejestrowano najwyższą wartość z 3 technicznie poprawnie wykonanych pomiarów. |
| AM FEV1 | Corren 2007 | Poranna wartość FEV1 przed podaniem leku, mierzona 12 godzin po ostatniej dawce badanego leku aplikowanej w domu i bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki w klinice. |
| PEF AM/PM | Aubier 1999 | Trzykrotny pomiar parametru PEF rano i wieczorem. W analizie uwzględniano najwyższy spośród 3 pomiarów. Wszystkie pomiary wykonywano przed podaniem leku oraz przed użyciem terapii ratunkowej. |
| | HZA106 827 | Szczytowy przepływ wydechu (PEF) jest definiowany jako maksymalny przepływ powietrza podczas natężonego wydechu przy maksymalnie wypełnionych powietrzem płucach. PEF był mierzony przez uczestników za pomocą kieszonkowego elektronicznego pomiaru rano i wieczorem przed podaniem leku oraz przed zastosowaniem leku ratunkowego (salbutamol). Zmianę względem wartości wyjściowej (zdefiniowanej jako wartość uzyskana 7 dni bezpośrednio poprzedzających randomizację) wyliczono jako różnicę średniej dziennej (porannej/wieczornej) wartości PEF uzyskanej w czasie 12-tygodniowego okresu leczenia (w 12. tygodniu) oraz wartości początkowej. |
| | Berger 2010 | Średnie zmiany PEF prezentowane jako zmiany względem wartości początkowej wszystkich wartości uzyskanych w czasie 12-tygodniowego podwójnie zaślepionego czasu leczenia. |
| | Corren 2007 | Wyniki oszacowano na podstawie zapisów w dzienniczku pacjenta. Zmianę względem wartości początkowej oszacowano jako różnicę wartości końcowej i wartości początkowej. Wartość końcową zdefiniowano jako średnią wyników uzyskanych w ciągu ostatnich 7 dni badania. |
| | O'Byrne 2013 | Szczytowy przepływ wydechu (PEF) jest miarą czynności płuc i jest definiowany jako maksymalny przepływ powietrza podczas natężonego wydechu przy maksymalnie wypełnionych powietrzem płucach. PEF był mierzony przez uczestników za pomocą pikfometru przed poranną i wieczorną aplikacją leku oraz przed zastosowaniem leku ratunkowego (salbutamol). Poziom minimalny PEF jest wartością uzyskaną 24 h po ostatniej dawce leku. Zmianę względem wartości uzyskanej na początku badania (początek badania definiowany jako 7 dni bezpośrednio poprzedzających randomizację uczestników) wyliczono jako różnicę średniej dziennej (porannej/wieczornej) wartości PEF w 12. i 24. tyg. 24-tygodniowego okresu leczenia minus wartość początkowa. |
| Kontrola objawów choroby | | |
| Dni wolne od objawów astmy | Berger 2010 | Dni wolne od objawów astmy zostały zdefiniowane jako dni bez dziennych i nocnych objawów astmy i bez przebudzeń z powodu astmy. |
| Dni z kontrolą astmy | Berger 2010 | Kontrola objawów astmy została zdefiniowana jako dni wolne od objawów astmy bez dziennego lub nocnego użycia terapii ratunkowej. |
| Dni bez terapii ratunkowej | Berger 2010 | Dni bez terapii ratunkowej zostały zdefiniowane jako dni kalendarzowe bez dziennego i nocnego użycia terapii ratunkowej. |
| Pogorszenie astmy | Berger 2010 | Predefiniowane kryteria pogorszenia astmy zawierają: 1) spadek porannej wartości FEV1 (przed podaniem leku) do 50% wartości należnej, 2) kliniczne zaostrzenie choroby wymagające natychmiastowego leczenia, hospitalizacji lub zastosowania leków antyastmatycznych niedopuszczonych w protokole badania, 3) wystąpienie dowolnego zdarzenia z wymienionych, w trakcie 7 kolejnych dni po randomizacji (użycie terapii ratunkowej – salbutamolu – 12 inhalacji na dobę w trakcie 3 dni; spadek wartości porannego PEF o 35% w trakcie 3 dni względem wartości wyjściowych, zdefiniowanych jako średnia wartość porannego PEF, uzyskana w trakcie 10 dni bezpośrednio przed randomizacją; przebudzenia związane z astmą wymagające zastosowania terapii ratunkowej w trakcie 5 nocy; łączny wskaźnik objawów astmy ≥ 15 oszacowany jako suma dziennych i nocnych objawów astmy w trakcie 3 kolejnych dni). |
| | Corren 2007 | 1) Spadek porannej wartości FEV1 o $\geq 20\%$ względem wartości oszacowanej w dniu randomizacji lub spadek do wartości $\leq 45\%$ wartości należnej, 2) użycie terapii ratunkowej – salbutamolu >12 inhalacji na dobę przez 3 dni w trakcie 7 kolejnych dni po randomizacji, 3) przebudzenia z powodu astmy wymagające zastosowania terapii ratunkowej w trakcie >2 nocy w czasie 7 kolejnych dni po randomizacji, 4) zaostrzenia kliniczne wymagające natychmiastowego leczenia, hospitalizacji lub zastosowanie leczenia antyastmatycznego zabronionego w protokole badania. |
| Zmiana dziennych / nocnych objawów astmy | Berger 2010 | Objawy astmy oceniano za pomocą 4-punktowej skali (gdzie 0 – brak objawów, a 3 – objawy poważne). |
| | Corren 2007 | Objawy astmy oceniano za pomocą 4-punktowej skali (gdzie 0 – brak objawów, a 3 – objawy poważne). |

| Punkt końcowy | Badanie | Definicja |
|---|-------------|---|
| | | <p><u>Dla pacjentów ≥ 12. roku życia:</u> zmianę względem wartości początkowej oszacowano jako różnicę wartości końcowej i wartości początkowej. Wartość końcową zdefiniowano jako średnią wyników uzyskanych w ciągu ostatnich 7 dni badania.</p> <p><u>Dla pacjentów ≥ 18. r.ż.:</u> zmianę względem wartości początkowej oszacowano jako różnicę średniej oszacowanej na podstawie pomiarów dokonywanych każdego dnia trwania badania oraz wartości początkowej.</p> |
| Użycie terapii ratunkowej liczba przebudzeń | Corren 2007 | <p>Wyniki oszacowano na podstawie zapisów w dzienniczku pacjenta.</p> <p><u>Dla pacjentów ≥ 12. roku życia:</u> zmianę względem wartości początkowej oszacowano jako różnicę wartości końcowej i wartości początkowej. Wartość końcową zdefiniowano jako średnią wyników uzyskanych w ciągu ostatnich 7 dni badania.</p> <p><u>Dla pacjentów ≥ 18. r.ż.:</u> zmianę względem wartości początkowej oszacowano jako różnicę średniej oszacowanej na podstawie pomiarów dokonywanych każdego dnia trwania badania oraz wartości początkowej.</p> |

Tabela 23. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (w populacji z astmą) (skrót z badań).

| Nazwa skali/ kwestionariusza | Opis skali/kwestionariusza |
|--|---|
| Jakość życia | |
| AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire) | Skala oceny jakości życia pacjentów z astmą oskrzelową. Skala składa się z 32 pytań. Wynik całkowity mieści się w zakresie 1–7 (1 – niska jakość życia; 7 – wysoka jakość życia). Oceniane domeny: objawy, ograniczenie aktywności, funkcjonowanie emocjonalne, bodźce środowiskowe. Poprawę oznacza wynik rosnący. Istotna klinicznie różnica $\geq 0,5$ pkt |
| EQ-5D-VAS (EuroQuol-5D-Visual Analog Scale) | Wizualna skala analogowa do oceny stanu zdrowia. Skala 0–100 (0 – zły stan zdrowia; 100 – dobry stan zdrowia). Poprawę oznacza wynik rosnący. |
| EQ-5D (EuroQuol-5D) | Skala oceny jakości życia. Oceniane kategorie: poruszanie, samoobsługa, codzienne czynności, ból/dyskomfort, lęk/przygnębienie. Każda kategoria oceniana jest w skali 1–3 (1 – brak problemu; 2 – umiarkowany problem; 3 – duży problem) Poprawę oznacza wynik malejący. |
| Stopień kontroli objawów astmy | |
| ACT (Asthma Control Test) | Test oceny stopnia kontroli astmy. Skala 5–25 (5 – brak kontroli; 25 – bardzo dobra kontrola objawów). Oceniane domeny: ograniczenia w wykonywaniu codziennych obowiązków, częstość występowania duszności, częstość przebudzeń w nocy z powodu astmy, częstość używania terapii ratunkowych (szybko działającego leku wziewnego), ocena kontroli astmy. Poprawę oznacza wynik rosnący. |
| GA (Global Assessment) | 5-stopniowa skala do ogólnej oceny kontroli astmy przez pacjentów i lekarzy: Możliwe odpowiedzi: Znaczna poprawa, niewielka poprawa, brak zmian, nieznaczne pogorszenie, znaczne pogorszenie. Domeny oceniane przez pacjentów: stan zdrowia w porównaniu z początkiem badania, zdolność kontrolowania objawów astmy w porównaniu z początkiem badania. Domeny oceniane przez lekarzy: objawy astmy występujące u pacjenta w porównaniu z początkiem badania, zdolność kontrolowania przez pacjenta objawów astmy w porównaniu z początkiem badania. |
| Satysfakcja pacjenta z leczenia astmy | |
| PSAM (Patient Satisfaction with Asthma Medication questionnaire) | Test oceny satysfakcji pacjenta z leczenia astmy. Skala 0–100 (0 – najniższy poziom satysfakcji; 100 – wysoki poziom satysfakcji). Oceniane domeny: ogólna percepcja leczenia, ustępowanie objawów, porównanie z innymi lekami, inhalator. Poprawę oznacza wynik rosnący. |

3.3.2.3. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad, według której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 punktów.

POChP

Do analizy klinicznej zakwalifikowano 16 badań RCT, spośród których trzy dotyczyły bezpośredniego porównania analizowanej interwencji z jednym ze wskazanych komparatorów, tj:

- FF/VI (92/22) vs FP/SAL (1000/100) (Agusti 2013) oraz
- FF/VI (92/22) vs TIO (10) (HZC115247 i HZC115805).

Pozostałe prace obejmowały porównania FF/VI (92/22) vs PLC oraz TIO (10) vs PLC i zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim.

FF/VI (92/22) vs FP/SAL (1000/100)

Badanie Agusti 2013 zaprojektowano jako wielośrodkową, randomizowaną próbę kliniczną, w układzie grup równoległych, w której porównywano FF/VI w dawce dostarczanej 92/22 µg/dobę (dawka uwalniana: 100/25 µg) z FP/SAL w dawce 1000/100 µg/dobę u pacjentów z POChP.

Zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na stopień odwracalności obturacji oskrzeli, którą przeprowadzono metodą IVRS zapewniającą prawidłowe ukrycie kodu alokacji. Podwójne zaślepienie przeprowadzono metodą maskowania. W publikacji przedstawiono poprawny opis przyczyn utraty z badania. Wiarygodność badania oceniono jako wysoką (5/5 pkt w skali Jadad).

Pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana średniej ważonej wartości FEV₁, które mierzono seryjnie w ciągu 0–24 h po zakończeniu okresu leczenia (tj. po 12 tyg.) w odniesieniu do wartości wyjściowych. Dodatkowo, w badaniu oceniano inne parametry spirometryczne oraz parametry dotyczące jakości życia, a także dokonano oceny profilu bezpieczeństwa. W badaniu testowano hipotezę superiority, a wyniki analizowano zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT) uwzględniającą pacjentów, którzy otrzymali ≥1 dawkę przepisanej terapii.

FF/VI (92/22) vs TIO (10)

Badania HZC115247 i HZC115805 zaprojektowano jako wielośrodkowe, randomizowane próby kliniczne, w układzie grup równoległych. obu badaniach zastosowano randomizację, nie opisano jednak metody jej przeprowadzenia. Podwójne zaślepienie przeprowadzono metodą maskowania. W publikacji przedstawiono poprawny opis utraty pacjentów z badania. Wiarygodność obu badań oceniono jako wysoką (4/5 pkt w skali Jadad).

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania HZC115247 była zmiana aPWV, natomiast w badaniu HZC115805 zmiana średniej ważonej wartości FEV₁ mierzonej seryjnie w przedziale 24 h po podaniu leku po zakończeniu okresu leczenia (tj. po 12 tyg.) w odniesieniu do wartości wyjściowych. Dodatkowo, w badaniach oceniano inne parametry spirometryczne, a także dokonano oceny profilu bezpieczeństwa. Obydwa badania zaprojektowano celem wykrycia różnicy pomiędzy grupą badaną i kontrolną, a wyniki analizowano zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT) uwzględniającą pacjentów, którzy otrzymali ≥1 dawkę leku.

Porównanie pośrednie: FF/VI (92/22) vs TIO (10)

Wszystkie badania włączone do analizy pośredniej zaprojektowano jako wielośrodkowe, randomizowane próby kliniczne w układzie grup równoległych. W większości zastosowano podwójne zaślepienie podawanych interwencji. Wyjątek stanowiły cztery prace (GLOW2, INHANCE, SHINE, Vogelmeier 2008), w których nie stosowano zaślepienia w ramieniu TIO. Badania te dedykowane były ocenie innych terapii, a TIO uwzględniono wyłącznie jako interwencję dodatkową. Jakość metodologiczna większości prac była średnia (3/5 pkt) lub wysoka (4–5 pkt). Tylko jedno badanie uzyskało 2 pkt w skali Jadad. Przyczyną obniżenia punktacji były najczęściej brak opisu metody randomizacji i/lub zaślepienia.

Sześć badań (Kerwin 2013, Martinez 2013, Casaburi 2002, Niewoehner 2005, Tonnel 2008, UPLIFT) ukierunkowano na detekcję różnic pomiędzy TIO i PLC (superiority). W pozostałych nie podano informacji na ten temat lub testowana hipoteza badawcza dotyczyła innych interwencji niż TIO. W większości prac estymacja wielkości efektu klinicznego odbywała się zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), uwzględniającą wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy:

- otrzymali ≥1 dawkę przepisanej terapii (GLOW2, INHANCE, Kerwin 2013, Martinez 2013, SHINE, Vogelmeier 2008),
- otrzymali ≥1 dawkę przepisanej terapii i dla których dostępne były wyniki z okresu obserwacji (Niewoehner 2005, Tonnel 2008, UPLIFT),
- zostali poddani ocenie wstępnej (baseline) oraz po ≥2 tyg. terapii (Donohue 2002).

W jednej pracy (Casaburi 2002) estymacja wielkości efektu klinicznego odbywała się zgodnie z intencją leczenia (ITT), natomiast w pracy Brusasco 2002 nie opisano sposobu analizy wyników.

Wspólną grupę referencyjną dla FF/VI (92/22) oraz TIO (10) stanowi PLC.

Astma

Do analizy klinicznej zakwalifikowano 6 badań RCT, spośród których jedno (Woodcock 2013) dotyczyło bezpośredniego porównania analizowanej interwencji z jednym ze wskazanych komparatorów (porównanie FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100)). Pozostałe prace, które zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim, obejmowały następujące porównania:

- FF/VI (92/22) vs PLC (HZA106827),
- BUD/FORM (320/18) vs PLC (Berger 2010, Corren 2007),
- FF/VI (184/22) vs FP (1000) (O'Byrne 2013),
- FP/SAL (1000/100) vs FP (1000) (Aubier 1999).

FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100)

Badanie Woodcock 2013 zaprojektowano jako wieloośrodkową, randomizowaną próbę kliniczną, w układzie grup równoległych, ukierunkowaną na porównanie FF/VI w dawce dostarczanej 92/22 µg/dobę (dawka uwalniana: 100/25 µg) z FP/SAL w dawce 500/100 µg/dobę u pacjentów z astmą. Zastosowano centralną metodę randomizacji, zapewniającą ukrycie kodu alokacji. Podwójne zaślepienie przeprowadzono metodą maskowania. W publikacji przedstawiono poprawny opis przyczyn utraty z badania. Wiarygodność metodologiczną badania oceniono jako wysoką (5/5 pkt w skali Jadad).

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była zmiana średniej ważonej wartości FEV1 mierzonych seryjnie w przebiegu 0–24 h po podaniu leku, po zakończeniu okresu leczenia (tj. po 24 tyg.) w odniesieniu do wartości wyjściowych. Dodatkowo, w badaniu oceniano inne parametry spirometryczne opisujące funkcje płuc oraz parametry dotyczące jakości życia, kontroli choroby, a także dokonano oceny profilu bezpieczeństwa. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności analizowano zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), w której uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leczenia. W badaniu testowano hipotezę superiority.

Porównanie pośrednie: FF/VI (92/22) vs BUD/FORM (320/18)

W porównaniu pośrednim FF/VI (92/22) vs BUD/FORM (320/18) uwzględniono ogółem trzy badania, w tym jedno dla FF/VI (92/22) oraz dwa dotyczące BUD/FORM (320/18). We wszystkich przypadkach w grupie kontrolnej stosowano PLC.

Wszystkie badania włączone do analizy zaprojektowano jako wieloośrodkowe, randomizowane próby kliniczne w układzie grup równoległych. We wszystkich pracach zastosowano metodę podwójnego zaślepienia. Jakość metodologiczna badań wahała się w przedziale od średniej do wysokiej; prace oceniono na 3–5 pkt w skali Jadad. Przyczyną obniżenia punktacji były brak opisu metody randomizacji i/lub zaślepienia.

Wszystkie badania ukierunkowano na detekcję różnic pomiędzy porównywanymi grupami (superiority). We wszystkich pracach estymacja wielkości efektu klinicznego odbywała się zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), uwzględniającą wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy:

- otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku (HZA106827),
- otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku oraz dla których dostępny był ≥ 1 wynik dotyczący pierwszorzędowego punktu końcowego (Berger 2010 i Corren 2007).

Porównanie pośrednie: FF/VI (184/22) vs FP/SAL (1000/100)

Do porównania pośredniego FF/VI (184/22) vs FP/SAL (1000/100) włączono dwa badania, w tym jedno dla FF/VI (184/22) oraz jedno dla FP/SAL (1000/100). W obu grupę kontrolną stanowili pacjenci otrzymujący monoterapię FP (1000).

Obydwa badania (O'Byrne 2013 i Aubier 1999) włączone do analizy zaprojektowano jako wieloośrodkowe, randomizowane próby kliniczne w układzie grup równoległych. W pracach zastosowano metodę podwójnego zaślepienia. Jakość metodologiczna badań była wysoka. Jedna z

prac (O'Byrne 2013) została oceniona na 5 pkt, a druga (Aubier 1999) z powodu niejasnego opisu metod randomizacji na 4 pkt w skali Jadad.

Badanie Aubier 1999 ukierunkowano na detekcję różnic pomiędzy porównywanymi grupami (superiority), z kolei w badaniu O'Byrne 2013 brak jest informacji na temat testowanej hipotezy dla porównania FF/VI z FP. W badaniu Aubier 1999 analizę wyników dla skuteczności przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia (ITT), natomiast w pracy O'Byrne 2013 estymacja wielkości efektu klinicznego odbywała się zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), uwzględniającą wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku.

Wnioskodawca zidentyfikował następujące ograniczenia analizy klinicznej:

1. W większości badań główny nacisk kładziono na ocenę wpływu leczenia na zastępczy punkt końcowy (surogat), tj. parametr FEV1, opisujący czynność płuc. Niemniej w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej surogat ten stanowi podstawowy miernik aktywności leczenia oraz jest powszechnie uznanym czynnikiem predykcyjnym dla istotnych klinicznie punktów końcowych.
2. Zakwalifikowane do analizy klinicznej badania dla FF/VI zarówno w populacji z astmą oskrzelową, jak i POChP to próby kliniczne o stosunkowo krótkim horyzoncie czasowym (niewystarczającym do oceny np. zaostrzeń choroby, zapalenia płuc), dlatego też sformułowane na ich podstawie wnioski mogą być mniej wiarygodne niż te uzyskane na podstawie badań długookresowych ukierunkowanych na ocenę tego typu zdarzeń.
3. W zakwalifikowanych do analizy klinicznej badaniach, dla bezpośredniego porównania FF/VI z aktywnymi komparatorami (Woodcock 2013, Agusti 2013), testowano hipotezę superiority, tj. przewagi FF/VI nad alterantyczną terapią, co oznacza, że w przypadku wykazania braku różnic wnioskowanie wskazujące, że interwencja oceniana jest nie mniej skuteczna niż komparator, nie jest uprawnione.
4. Heterogeniczność w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji oraz różnice w sposobie raportowania punktów końcowych wśród pacjentów z astmą oskrzelową były główną przeszkodą w przeprowadzeniu porównania pośredniego z dostosowaniem dla FF/VI (92/22) względem BUD/FORM (320/18) oraz FF/VI (184/22) względem FP/SAL (1000/100). W związku z czym, wnioskowanie o względnej skuteczności leków opiera się wyłącznie na zestawieniach jakościowych.
5. Brak doniesień naukowych umożliwiających porównanie FF/VI w dawce 184/22 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ względem ekwiwalentnej dawki BUD/FORM, tj. 640/18 $\mu\text{g}/\text{dobę}$.
6. Brak badań bezpośrednio porównujących FF/VI z TIO w populacji docelowej pacjentów z POChP i wynikająca z tego konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego. Wnioskowanie w oparciu o wyniki porównania pośredniego może być obciążone niepewnością wynikającą z ograniczeń samej metody.
7. W trakcie ekstrakcji danych z badań zidentyfikowano rozbieżności w zakresie raportowanych danych dla poszczególnych punktów końcowych w zależności od publikacji źródłowej. Każdorazowo w takiej sytuacji jako nadrzędne traktowano dane z publikacji głównej i/lub dane raportowane z największą precyzją.
8. W przypadku niektórych punktów końcowych dane odczytywano z wykresów, co może wiązać się z niepewnością odnośnie do precyzji wyniku.
9. W niektórych przypadkach konieczne było dokonanie przeliczeń wyników uzyskanych przez autorów badań na wartości imputowane do metaanaliz (np. SE na SD). Nie można przy tym wykluczyć, że w trakcie tych obliczeń uzyskano wartości nieznacznie różniące się od wartości rzeczywistych.

3.3.2.4. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca przedstawił jakościową i ilościową syntezę wyników.

Przed dokonaniem kumulacji wyników w postaci metaanalizy wnioskodawca ocenił homogeniczność kliniczną i metodyczną poszczególnych badań spełniających kryteria włączenia do analizy. W

pierwszej kolejności poszczególne prace analizowano pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki.

W dalszej kolejności oceniono homogeniczność statystyczną na podstawie zbieżności wyników pochodzących z poszczególnych badań klinicznych. Przyjęto, że różnorodności pomiędzy badaniami włączonymi do analizy nie można wyjaśnić przyczynami losowymi, jeżeli w teście statystycznym Cochran Q dla heterogeniczności wartość p była mniejsza od 0,1 ($p < 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników ($p < 0,1$) przeprowadzono kumulację metodą efektów losowych (random effect model) oraz poszukiwano przyczyn różnorodności. W innych przypadkach stosowano metodę efektów stałych (fixed effect model).

W trakcie weryfikacji analizy wnioskodawcy identyfikowano następujące błędy w ekstrakcji danych źródłowych:

- Tabela 95 AKL (str. 139) błędna ekstrakcja danych dotyczących efektu bronchodilatoryjnego po 12h i 24h, dane nie korespondują z wynikami badania HZA11091
- Tabela 99 AKL (str. 140) błędna ekstrakcja danych dotyczących ACT: wynik ogólny, dane nie korespondują z wynikami badania HZA11091

3.3.3. Wyniki analizy skuteczności

3.3.3.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

Porównanie bezpośrednie (badanie Agusti 2013)

FF/VI (92/22) z FP/SAL (1000/100)

Czynność płuc

Tabela 24. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (1000/100) w odniesieniu do czynności płuc w populacji z POChP (dane ciągłe)

| Badanie | OI [tyg.] | FF/VI (92/22) | | FP/SAL (1000/100) | | FF/VI vs FP/SAL | p^\dagger |
|---|-----------|---------------|----------------------|-------------------|----------------------|---------------------------|-------------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95% CI] | |
| s-FEV1 (0–24 h) [I] | 12 | 224 | 0,130 (0,22) | 233 | 0,108 (0,22) | 0,02 [-0,02; 0,06] | 0,282 |
| s-FEV1 (0–4 h) [I] (post-hoc) | 12 | 266 | 0,205 (0,226) | 262 | 0,162 (0,227) | 0,04 [0,004; 0,08] | IS |
| s-FEV1 (0–12 h) [I] (post-hoc) | 12 | 266 | 0,175 (0,225) | 262 | 0,128 (0,225) | 0,05 [0,01; 0,09] | IS |
| s-FEV1 (12–24 h) [I] (post-hoc) | 12 | 266 | 0,088 (0,229) | 262 | 0,087 (0,229) | 0,00 [-0,04; 0,04] | NS |
| t-FEV1 [I] | 12 | 242 | 0,111 (0,24) | 245 | 0,088 (0,24) | 0,02 [-0,02; 0,07] | bd |

† wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 25. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (1000/100) w odniesieniu do efektu bronchodilatoryjnego w populacji z POChP

| Badanie | OI [tyg.] | FF/VI (92/22) | | FP/SAL (1000/100) | | FF/VI vs FP/SAL | p^\dagger |
|--|-----------|---------------|------------------|-------------------|-----------------|-----------------|-------------|
| | | N | Mediana (zakres) | N | Mediana (zakr.) | HR [95% CI] | |
| Czas do wystąpienia efektu bronchodilatoryjnego ^a [min] | 1d | 260 | 16 (5–240) | 260 | 28 (5–240) | bd | bd |

† wartość p raportowana przez autorów badania; a) wzrost względem wartości wyjściowych o ≥ 100 ml FEV1 w przeciągu 0–4 h po podaniu leku.

Jakość życia

Tabela 26. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (1000/100) w odniesieniu do jakości życia w populacji z POChP

| Badanie | OI [tyg.] | FF/VI (92/22) | | FP/SAL (1000/100) | | FF/VI vs FP/SAL | p [†] |
|--------------------|-----------|---------------|---------------------------|-------------------|--------------|---------------------|----------------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95% CI] | |
| SGRQ: wynik ogólny | 12 | 266 | -4,3 ^a (11,80) | 262 | -3,0 (11,80) | -1,30 [-3,31; 0,71] | bd |

† wartość p raportowana przez autorów badania. SGRQ – St. George's Respiratory Questionnaire, wynik w zakresie 0 do 100; gdzie 0 oznacza wysoką jakość życia a 100 niską jakość życia. a) zmiana istotna klinicznie.

Kontrola objawów choroby

Tabela 27. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (1000/100) w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z POChP

| Punkt końcowy | OI [tyg.] | FF/VI (92/22) | | FP/SAL (1000/100) | | FF/VI vs FP/SAL | p [†] |
|---|-----------|---------------|--------------|-------------------|--------------|-----------------|----------------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95% CI] | |
| Odsetek 24 h okresów bez terapii ratunkowej [%] | 12 | 266 | 62,5 | 262 | 59,8 | 2,7 | bd |

† wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 28. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (1000/100) w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z POChP

| Badanie | OI [tyg.] | FF/VI (92/22) | FP/SAL (1000/100) | OR [95%CI] | RD [95%CI] | p [†] |
|-----------------------------|-----------|---------------|-------------------|-------------------|---------------------|----------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| Utrata z braku skuteczności | 12 | 3/266 (1) | 2/262 (1) | 1,48 [0,25; 8,95] | 0,004 [-0,01; 0,02] | bd |

† wartość p raportowana przez autorów badania

FF/VI (92/22) z TIO (10) w populacji z obciążeniem kardiologicznym (badania HZC115805, HZC115247)

Czynność płuc

Tabela 29. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs TIO (10) w odniesieniu do czynności płuc w populacji z POChP obciążonej kardiologicznie

| Badanie | OI [tyg.] | FF/VI (92/22) | | TIO (10) | | FF/VI vs TIO | p/TH [†] |
|---------------------|-----------|---------------|---------------|----------|---------------|--------------------|-------------------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95% CI] | |
| s-FEV1 (0–24 h) [l] | | | | | | | |
| HZC115805 | 12 | 254 | 0,117* (0,21) | 236 | 0,095* (0,21) | 0,02 [-0,02; 0,06] | 0,201 |
| t-FEV1 [l] | | | | | | | |
| HZC115805 | 12 | 268 | 0,098* (0,22) | 249 | 0,093* (0,22) | 0,01 [-0,03; 0,04] | NS |
| HZC115247 | 12 | 112 | 0,117* (0,23) | 112 | 0,080* (0,23) | 0,04 [-0,02; 0,10] | bd |
| Metaanaliza | 12 | 395 | x | 378 | x | 0,01 [-0,02; 0,05] | 0,38 |
| t-IC [l] | | | | | | | |
| HZC115247 | 12 | 104 | 0,089* (0,42) | 100 | 0,019* (0,41) | 0,07 [-0,04; 0,18] | bd |

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); * - LSM.

Tabela 30. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs TIO (10) w odniesieniu do efektu bronchodilacyjnego w populacji z POChP obciążonej kardiologicznie

| Badanie | OI [tyg.] | FF/VI (92/22) | | TIO (10) | | FF/VI vs TIO | p [†] |
|--|-----------|---------------|------------------|----------|------------------|--------------|----------------|
| | | N | Mediana (zakres) | N | Mediana (zakres) | HR [95% CI] | |
| Czas do wystąpienia efektu bronchodilacyjnego ^a | | | | | | | |
| HZC115805 | 1d | 304 | 17 (5–240) | 309 | 20,5 (5–240) | bd | NS |

† wartość p raportowana przez autorów badania; * - LSM. a) wzrost FEV1 względem wartości wyjściowych o ≥ 100 ml.

Kontrola choroby

Tabela 31. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs TIO (10) w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z POChP obciążonej kardiologicznie

| Badanie | OI [tyg.] | FF/VI (92/22) | TIO (10) | OR [95%CI] | RD [95% CI] | p/TH† |
|-----------------------------|-----------|---------------|------------|-------------------|----------------------|-------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| Utrata z braku skuteczności | | | | | | |
| HZC115805 | 12 | 4/310 (1) | 11/313 (4) | 0,36 [0,11; 1,14] | -0,02 [-0,05; 0,002] | bd |
| HZC115247 | 12 | 4/127 (3) | 3/130 (2) | 1,38 [0,30; 6,28] | 0,01 [-0,03; 0,05] | bd |
| Metaanaliza | 12 | 8/437 (2) | 14/443 (3) | 0,57 [0,24; 1,38] | -0,01 [-0,03; 0,01] | 0,17 |

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

Porównanie pośrednie

FF/VI (92/22) z TIO(10)

Tabela 32. Wyniki porównania pośredniego FF/VI (92/22) z TIO (10) metodą Buchera w odniesieniu do czynności płuc w populacji z POChP

| Punkt końcowy | OI [tyg.] | MD [95%CI] | | | | |
|----------------|-----------|----------------------------------|----------------------|----------------------------------|----------------------|---------------------------|
| | | N _b vs N _k | FF/VI (92/22) vs PLC | N _b vs N _k | TIO (10) vs PLC | FF/VI (92/22) vs TIO (10) |
| t-FEV1 [l] | 24-26 | 283 vs 278 | 0,13 [0,09; 0,17] | 4738 vs 4367 | 0,12 [0,10; 0,13] | 0,01 [-0,03; 0,05] |
| p-FEV1 [l] | 1d | 409 vs 411 | 0,14 [0,12; 0,17] | 1904 vs 1442 | 0,14 [0,12; 0,15] | 0,00 [-0,03; 0,03] |
| PEF AM [l/min] | 24-26 | 410 vs 412 | 23,64 [19,06; 28,21] | 1100 vs 866 | 18,05 [12,19; 23,91] | 5,59 [-1,84; 13,02] |

Tabela 33. Zestawienie najważniejszych punktów końcowych dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC oraz TIO (10) vs PLC w odniesieniu do jakości życia w populacji z POChP

| OI [tyg.] | Punkt końcowy | FF/VI (92/22) vs PLC | | OI [tyg.] | Punkt końcowy | TIO (10) vs PLC | |
|-----------|---|----------------------------------|-------------------|-----------|---|----------------------------------|----------------------|
| | | N _b vs N _k | MD [95% CI] | | | N _b vs N _k | MD/OR** [95% CI] |
| 24 | CRQ-SAS: wynik ogólny [pkt] | 410 vs 412 | 0,23 [0,11; 0,35] | 24-26 | SGRQ: wynik ogólny [pkt] | 4961 vs 4349 | -2,61 [-3,13; -2,09] |
| 24 | x | x | x | 24-26 | SGRQ: wynik ogólny – klinicznie istotna poprawa (↓ ≥4 pkt.) [%] | 1099 vs 841 | 1,34** [1,11; 1,61] |
| 24 | CRQ-SAS: opanowanie objawów choroby (ang. <i>mastery domain</i>) [pkt] | 410 vs 412 | 0,20 [0,04; 0,35] | 24-26 | SGRQ: objawy [pkt] | 3588 vs 3254 | -3,75 [-4,66; -2,84] |
| 24 | CRQ-SAS: funkcje emocjonalne [pkt] | 410 vs 412 | 0,19 [0,05; 0,32] | 24-26 | SGRQ: wpływ [pkt] | 3726 vs 3364 | -2,39 [-3,46; -1,33] |
| 24 | CRQ-SAS: duszność [pkt] | 293 vs 281 | 0,27 [0,11; 0,43] | 24-26 | SGRQ: aktywność [pkt] | 3540 vs 3205 | -3,13 [-4,37; -1,88] |
| 24 | CRQ-SAS: zmęczenie [pkt] | 410 vs 412 | 0,30 [0,15; 0,44] | 24-26 | x | x | x |

** – OR CRQ-SAS: poprawę rezultatu oznacza wzrost w skali; SGRQ: poprawę rezultatu oznacza spadek w skali.

Kontrola choroby

Tabela 34. Wyniki porównania pośredniego FF/VI (92/22) z TIO (10) metodą Buchera w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z POChP

| Punkt końcowy | OI [tyg.] | MD/OR** [95% CI] | | | | | | |
|--|-----------|----------------------------------|--------------------------------------|----------------------|----------------------------------|--------------------------------------|----------------------|---------------------------|
| | | N _b vs N _k | (%) _b vs (%) _k | FF/VI (92/22) vs PLC | N _b vs N _k | (%) _b vs (%) _k | TIO (10) vs PLC | FF/VI (92/22) vs TIO (10) |
| Użycie terapii ratunkowej ogółem [inh./dobę] | 24-26 | 410 vs 412 | ND | -0,80 [-0,95; -0,66] | 1023 vs 758 | ND | -0,72 [-1,18; -0,26] | -0,08 [-0,56; 0,40] |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Punkt końcowy | OI [tyg] | MD/OR** [95% CI] | | | | | | |
|------------------------------------|----------|----------------------------------|--------------------------------------|----------------------|----------------------------------|--------------------------------------|---------------------|---------------------------|
| | | N _b vs N _k | (%) _b vs (%) _k | FF/VI (92/22) vs PLC | N _b vs N _k | (%) _b vs (%) _k | TIO (10) vs PLC | FF/VI (92/22) vs TIO (10) |
| Utrata z powodu braku skuteczności | 24-26 | 410 vs 412 | 5% vs 8% | 0,61** [0,34; 1,08] | 1124 vs 868 | 1% vs 3% | 0,45** [0,24; 0,85] | 1,35** [0,58; 3,19] |

Tabela 35. Zestawienie najważniejszych punktów końcowych dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC oraz TIO (10) vs PLC w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z POChP

| OI [tyg.] | Punkt końcowy | FF/VI (92/22) vs PLC | | OI [tyg.] | Punkt końcowy | TIO (10) vs PLC | |
|-----------|--|----------------------------------|----------------------|-----------|---|----------------------------------|----------------------|
| | | N _b vs N _k | MD [95% CI] | | | N _b vs N _k | MD/OR** [95% CI] |
| 24 | Duszność [pkt] | 410 vs 412 | -0,31 [-0,39; -0,23] | 24-26 | TDI: wyn k ogólny (<i>ang. focal score</i>) [pkt] | 1535 vs 1044 | 0,80 [0,55; 1,06] |
| 24 | x | x | x | 24-26 | TDI: wyn k ogólny / klinicznie istotna poprawa (↑ ≥1 pkt) | 1937 vs 1444 (50% vs 39%) | 1,55** [1,26; 1,91] |
| 24 | Kaszel [pkt] | 410 vs 412 | -0,17 [-0,23; -0,10] | 24-26 | Odsetek dni wolnych od objawów choroby [%] | 1017 vs 756 | 1,45 [-0,44; 3,34] |
| 24 | Plwocina [pkt] | 410 vs 412 | -0,13 [-0,19; -0,06] | | | | |
| 24 | x | x | x | 24 | Średnia dzienna liczba objawów choroby | 212 vs 206 | <0,01 (TIO > PLC) |
| 24 | x | x | x | 24-26 | Odsetek dni z ograniczoną kontrolą objawów [%] | 600 vs 565 | -4,81 [-8,22; -1,40] |
| 24 | x | x | x | 26 | Odsetek dni bez ograniczonej aktywności [%] | 808 vs 553 | 4,23 [0,68; 7,77] |
| 24 | Liczba 24 h – okresów wolnych od terapii ratunkowej (<i>post-hoc</i>) | 410 vs 412 | 16,27 [12,31; 20,23] | 26 | Odsetek dni bez terapii ratunkowej [%] | 809 vs 554 | 3,11 [-0,91; 7,13] |
| 24 | x | x | x | 26 | Użycie terapii ratunkowej w ciągu dnia [inh./dzień] | 418 vs 195 | -0,25 [-0,46; -0,04] |
| 24 | x | x | x | 24 | Średnia dzienna liczba inhalacji terapii ratunkowej | 212 vs 206 | ≤0,001 (TIO > PLC) |
| 24 | Liczba przebudzeń wymagających terapii ratunkowej | 410 vs 412 | -0,17 [-0,23; -0,11] | 26 | Odsetek nocy bez przebudzeń [%] | 812 vs 556 | 4,50 [1,32; 7,68] |
| | | | | 26 | Użycie terapii ratunkowej w ciągu nocy [inh./noc] | 422 vs 198 | -0,18 [-0,35; -0,01] |
| 24 | Liczba przebudzeń wymagających terapii ratunkowej u pts. z ≥1 przebudzeniem w trakcie okresu wyjściowego | 410 vs 412 | -0,34 [-0,48; -0,20] | x | x | x | x |
| 24 | x | x | x | 24-26 | Zaostrzenia ogółem | 1731 vs 1733 (27% vs 31%) | 0,80** [0,69; 0,92] |
| 24 | x | x | x | 24-26 | Liczba zaostrzeń [pacjent/rok] | 1316 vs 1315 | IS (TIO > PLC) |
| 24 | x | x | x | 26 | Liczba zaostrzeń [zdarzenia/rok] | 895 vs 650 | 0,62 [0,46; 0,78] |
| 24 | x | x | x | 26 | Zaostrzenia umiarkowane–poważne | 480 vs 232 (18% vs 26%) | 0,62** [0,42; 0,90] |
| 24 | x | x | x | 24- | Zaostrzenia wymagające | 701 vs | 0,68** [0,49; 0,93] |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| OI [tyg.] | Punkt końcowy | FF/VI (92/22) vs PLC | | OI [tyg.] | Punkt końcowy | TIO (10) vs PLC | |
|-----------|---------------|----------------------------------|-------------|-----------|---|----------------------------------|---------------------|
| | | N _b vs N _k | MD [95% CI] | | | N _b vs N _k | MD/OR** [95% CI] |
| | | | | 26 | dotychczasowej terapii | 441 (15% vs 19%) | |
| 24 | x | x | x | 24 | Hospitalizacje ogółem | 402 vs 400 (12% vs 23%) | 0,47** [0,32; 0,68] |
| 24 | x | x | x | 24-26 | Hospitalizacje z powodu zaostrzenia | 2017 vs 1756 (4% vs 7%) | 0,69** [0,51; 0,91] |
| 24 | x | x | x | 24-26 | Czas do pierwszego zaostrzenia [mies.] | 1316 vs 1315 | IS (TIO > PLC) |
| 24 | x | x | x | 24-26 | Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu zaostrzenia [mies.] | 1316 vs 1315 | NS |

** – OR Duszność, Kaszel, Plwocina: poprawę rezultatu oznacza spadek w skali. TDI: poprawę oznacza wzrost w skali. Ograniczona kontrola objawów choroby: poprawę rezultatu oznacza spadek w skali.

Tabela 36. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do funkcji płuc w populacji POChP

| Badanie | OI [tyg.] | FF/VI (92/22) | | PLC | | FF/VI vs PLC | p/TH† |
|---------------------------|-----------|---------------|--------------|-----|---------------|-----------------------------------|--------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95%CI] | |
| s-FEV1 (0–4 h) [l] | | | | | | | |
| Kerwin 2013 | 24 | 151 | 0,20* (0,22) | 139 | 0,03* (0,22) | 0,17 [0,12; 0,22] | <0,001 |
| Martinez 2013 | 24 | 146 | 0,20* (0,23) | 147 | -0,01* (0,23) | 0,21 [0,16; 0,27] | <0,001 |
| Metaanaliza | 24 | 297 | x | 286 | x | 0,19 [0,16; 0,23] | 0,28 |
| t-FEV1 [l] | | | | | | | |
| Kerwin 2013 | 24 | 146 | 0,15* (0,23) | 136 | 0,04* (0,23) | 0,11 [0,06; 0,17] | <0,001 |
| Martinez 2013 | 24 | 137 | 0,15* (0,23) | 142 | 0,00* (0,23) | 0,14 [0,09; 0,20] | <0,001 |
| Metaanaliza | 24 | 283 | x | 278 | x | 0,13 [0,09; 0,17] | 0,44 |
| p-FEV1 [l] | | | | | | | |
| Kerwin 2013 | 1d | 206 | 0,25* (0,14) | 207 | 0,11* (0,14) | 0,14 [0,11; 0,17] | <0,001 |
| Martinez 2013 | 1d | 203 | 0,27* (0,16) | 204 | 0,12* (0,15) | 0,15 [0,12; 0,18] | <0,001 |
| Metaanaliza | 1d | 409 | x | 411 | x | 0,14 [0,12; 0,17] | 0,53 |
| PEF AM [l/min] | | | | | | | |
| Kerwin 2013 | 24 | 206 | bd | 207 | bd | 25,20 [19,10; 31,40] ^a | IS |
| Martinez 2013 | 24 | 204 | bd | 205 | bd | 21,70 [14,90; 28,60] ^a | IS |
| Metaanaliza | 24 | 410 | x | 412 | x | 23,64 [19,06; 28,21] | 0,46 |

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); * - LSM. a) wynik raportowany przez autorów.

Tabela 37. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do efektu bronchodilatacyjnego w populacji POChP

| Badanie | OI [tyg.] | FF/VI (92/22) | | PLC | | FF/VI vs PLC | p/TH† |
|---|-----------|---------------|------------------|-----|----------------------|--------------|--------|
| | | N | Mediana (zakres) | N | Mediana (zakres) | HR [95%CI] | |
| Czas do wystąpienia efektu bronchodilatacyjnego (wzrost względem wartości wyjściowych o ≥ 100 ml FEV1 w czasie 0–4 h) w 1 dniu [min] | | | | | | | |
| Kerwin 2013 | 24 | 206 | 17 (5-240) | 207 | (5-240) ^a | bd | <0,001 |
| Martinez 2013 | 24 | 203 | 16 (5-240) | 204 | (5-240) ^a | bd | <0,001 |

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); * - LSM. a) autorzy badania nie oszacowali mediany czasu do wystąpienia efektu bronchodilatacyjnego ze względu na zbyt małą liczbę pacjentów w grupie PLC, która osiągnęła poprawę 100 ml w ciągu 4 h od podania leku w dniu 1.

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

Tabela 38. Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC w odniesieniu do funkcji płuc w populacji POChP (I)

| Badanie | OI [tyg.] | TIO (10) | | PLC | | TIO vs PLC | p/TH† |
|-----------------------------------|-----------|----------|---------------------------|------|---------------------------|---------------------------------|---------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95%CI] | |
| t-FEV1 [l] | | | | | | | |
| Brusasco 2003a | 24 | 259 | bd | 259 | bd | 0,11 [0,07; 0,15] | <0,001 |
| Brusasco 2003b | 24 | 135 | bd | 135 | bd | 0,15 ^c [0,09; 0,21] | <0,05 |
| GLOW2 | 26 | 233 | 1,41 ^{*d} (0,29) | 219 | 1,32 ^{*d} (0,29) | 0,08 [0,03; 0,14] | <0,001 |
| INHANCE | 26 | 321 | 0,13 (0,235) | 285 | -0,03 (0,232) | 0,16 [0,12; 0,20] | <0,001 |
| Niewoehner 2005 | 26 | 914 | bd | 915 | bd | 0,10 [0,07; 0,12] ^c | <0,001 |
| SHINE | 26 | 382 | 1,38 | 191 | 1,25 ^{*d} (0,21) | 0,13 [0,09; 0,16] ^c | <0,001 |
| UPLIFT | 26 | 2494 | 1,23 ^d (0,20) | 2363 | 1,13 ^d (0,19) | 0,10 [0,09; 0,11] | <0,0001 |
| Metaanaliza | 24-26 | 4738 | x | 4367 | x | 0,12 [0,10; 0,13] | 0,03 |
| p-FEV1 [l] | | | | | | | |
| Brusasco 2003 | 1d | 386 | 1,31 | 362 | 1,14 | 0,17 [0,07; 0,27] | <0,001 |
| Casaburi 2002 | 1d | 550 | 1,2 | 371 | 1,03 | 0,17 [0,04; 0,30] | <0,01 |
| GLOW2 | 1d | 267 | bd | 268 | bd | 0,15c [0,12; 0,18] | bd |
| SHINE | 1d | 480 | 1,51 (bd) | 232 | 1,38* (0,14) | 0,13 [0,11; 0,15] ^c | <0,001 |
| Vogelmeier 2008 | 1d | 221 | 1,66 (0,15) | 209 | 1,55 (0,29) | 0,11 [0,07; 0,15] | <0,001 |
| Metaanaliza | 1d | 1904 | x | 1442 | x | 0,14 [0,12; 0,15] | 0,47 |
| IC przed podaniem leku [l] | | | | | | | |
| GLOW2 | 26 | 267 | bd | 268 | bd | 0,07 ^e [-0,01; 0,14] | bd |
| UPLIFT | 26 | 2910 | 2,20 | 2864 | 2,08 | 0,12 (TIO > PLC) | <0,001g |
| IC po podaniu leku [l] | | | | | | | |
| GLOW2 ^e | 26 | 267 | bd | 268 | bd | 0,14 ^c [0,06; 0,22] | <0,001 |
| GLOW2 ^f | 26 | 267 | bd | 268 | bd | 0,08 ^c [0,02; 0,15] | <0,05 |
| UPLIFT | 26 | 2905 | 2,44 | 2853 | 2,41 | 0,03 (TIO > PLC) | IS |
| PEF AM [l/min] | | | | | | | |
| Casaburi 2002 | 24 | 507 | 223,00 ^d | 332 | 207,00 ^d | 16,00 [0,00; 32,00] | <0,05 |
| Donohue 2002 | 24 | 203 | 27,30 | 176 | 0,30 | 27,00 [10,92; 43,08] | <0,001 |
| INHANCE | 26 | 390 | 19,80* (48,38) | 358 | 3,00* (47,11) | 16,80 [9,95; 23,65] | <0,001 |
| Metaanaliza | 24-26 | 1100 | x | 866 | x | 18,05 [12,19; 23,91] | 0,50 |
| PEF PM [l/min] | | | | | | | |
| Casaburi 2002 | 24 | 507 | 237,00 ^d | 332 | 214,00 ^d | 23,00 [0,00; 46,00] | <0,05 |
| Donohue 2002 | 24 | 203 | 32,50 | 176 | -5,70 | 38,20 [15,45; 60,95] | <0,001 |
| INHANCE | 26 | 390 | 25,50* (47,79) | 358 | 3,20* (46,55) | 22,30 [15,54; 29,06] | <0,001 |
| Metaanaliza | 24-26 | 1100 | x | 866 | x | 23,55 [17,31; 29,79] | 0,42 |

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); * - LSM. a) podgrupa pacjentów z badania Brusasco 2003 stosująca wcześniej preparaty ICS. b) podgrupa pacjentów z badania Brusasco 2003 nie stosująca wcześniej preparatów ICS. c) wynik raportowany przez autorów badania. d) wartość końcowa. e) IC mierzona po 3 h i 55 min po podaniu leku. f) IC mierzona po 23 h i 40 min po podaniu leku. g) p oszacowane dla testu ANOVA z powtórzonymi pomiarami dla okresu do 48 mies. leczenia.

Tabela 39. Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC w odniesieniu do funkcji płuc w populacji POChP (II)

| Badanie | OI [tyg.] | TIO (10) | | PLC | | TIO vs PLC | p/TH† |
|-----------------------------|-----------|----------|--------------|-----|--------------|--------------------------------|--------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95%CI] | |
| FEV1 (AUC 0–3 h) [l] | | | | | | | |
| Brusasco 2003 ^a | 24 | 259 | bd | 259 | bd | 0,19 ^c [0,15; 0,23] | <0,001 |
| Brusasco 2003 ^b | 24 | 135 | bd | 135 | bd | 0,22 ^c [0,16; 0,28] | <0,05 |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Badanie | OI [tyg.] | TIO (10) | | PLC | | TIO vs PLC | p/TH [†] |
|---------------------------------|-----------|----------|--------------------------|------|--------------|--------------------------------|---------------------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95%CI] | |
| FEV1 (AUC 0–4 h) [l] | | | | | | | |
| GLOW2 | 26 | 216 | 1,50* (0,29) | 206 | 1,37* (0,29) | 0,13 [0,07; 0,19] | <0,001 |
| SHINE | 26 | 435 | 1,44* (0,21) | 186 | 1,23* (0,27) | 0,21 [0,17; 0,25] | <0,001 |
| Metaanaliza | 26 | 651 | x | 392 | x | 0,17 [0,09; 0,25] | 0,03 |
| FEV1 (AUC 0–12 h) [l] | | | | | | | |
| Donohue 2002 | 24 | 209 | bd | 201 | bd | 0,22 ^c [0,21; 0,22] | 0,0001 |
| SHINE | 26 | 67 | 1,39* (0,25) | 27 | 1,18* (0,21) | 0,21 [0,12; 0,30] | <0,001 |
| Metaanaliza | 24-26 | 276 | x | 228 | x | 0,21 [0,21; 0,22] | 0,92 |
| FEV1 (AUC 0–24 h) [l] | | | | | | | |
| SHINE | 26 | 67 | 1,36 ^d (0,10) | 27 | 1,15* (0,19) | 0,21 [0,13; 0,29] ^c | <0,001 |
| FEV1 (po 1,5/2 h) [l] | | | | | | | |
| Niewoehner 2005 | 26 | 914 | bd | 915 | bd | 0,17 [0,15; 0,19] ^c | <0,001 |
| SHINE | 26 | 480 | 1,43 ^d (0,44) | 232 | 1,19* (0,72) | 0,24 [0,15; 0,33] ^c | <0,001 |
| Vogelmeier 2008 | 24 | 193 | 1,73* (0,42) | 190 | 1,56* (0,41) | 0,17 [0,09; 0,25] | <0,001 ^e |
| Metaanaliza | 24-26 | 1587 | x | 1428 | x | 0,17 [0,15; 0,19] | 0,33 |
| FEV1 po podaniu leku [l] | | | | | | | |
| UPLIFT | 26 | 2516 | 1,42 (0,20) | 2374 | 1,37 (0,19) | 0,06 [0,05; 0,07] | <0,0001 |

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); * - LSM. a) podgrupa pacjentów z badania Brusasco 2003 stosująca wcześniej preparaty ICS. b) podgrupa pacjentów z badania Brusasco 2003 nie stosująca wcześniej preparatów ICS. c) wynik raportowany przez autorów publikacji. d) obliczenia własne. e) wynik istotny klinicznie.

Tabela 40. Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC w odniesieniu do efektu bronchodilacyjnego w populacji POChP

| Badanie | OI [tyg.] | TIO (10) | PLC | OR [95%CI] | RD / NNT [95%CI] | p/TH [†] |
|---|-----------|--------------|-------------|-------------------|------------------|-------------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| Efekt bronchodilacyjny zdefiniowany jako wzrost ≥ 100 ml t-FEV1 (post-hoc) | | | | | | |
| SHINE | 26 | 178/382 (47) | 36/191 (19) | 3,76 [2,48; 5,69] | NNT = 4 [3; 5] | bd |
| Efekt bronchodilacyjny zdefiniowany jako wzrost ≥ 200 ml t-FEV1 (post-hoc) | | | | | | |
| SHINE | 26 | 96/382 (25) | 16/191 (8) | 3,67 [2,09; 6,44] | NNT = 6 [5; 10] | bd |
| Efekt bronchodilacyjny zdefiniowany jako wzrost $\geq 12\%$ lub ≥ 200 ml FEV1 po podaniu leku | | | | | | |
| Casaburi 2002 | 26 | 135/518 (26) | 29/328 (9) | 3,63 [2,37; 5,58] | NNT = 6 [5; 9] | bd |

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

Jakość życia

Tabela 41. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do jakości życia w populacji POChP

| Badanie | OI [tyg.] | FF/VI (92/22) | | PLC | | FF/VI vs PLC | p/TH [†] |
|------------------------------------|-----------|---------------|--------------|-----|--------------|--------------------------------|--------------------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95%CI] | |
| CRQ-SAS: wynik ogólny [pkt] | | | | | | | |
| Kerwin 2013 | 24 | 206 | bd | 207 | bd | 0,25 [0,07; 0,42] ^b | IS |
| Martinez 2013 | 24 | 204 | bd | 205 | bd | 0,21 [0,04; 0,38] ^b | IS |
| Metaanaliza | 24 | 410 | x | 412 | x | 0,23 [0,11; 0,35] | 0,75 |
| CRQ-SAS: duszność [pkt] | | | | | | | |
| Kerwin 2013 | 24 | 147 | 0,53* (1,03) | 135 | 0,23* (1,02) | 0,30 [0,06; 0,54] | 0,014 ^a |
| Martinez 2013 | 24 | 146 | 0,45* (0,94) | 146 | 0,21* (0,93) | 0,24 [0,03; 0,45] | 0,029 |
| Metaanaliza | 24 | 293 | x | 281 | x | 0,27 [0,11; 0,43] | 0,71 |
| CRQ-SAS: zmęczenie [pkt] | | | | | | | |
| Kerwin 2013 | 24 | 206 | bd | 207 | bd | 0,37 [0,16; 0,58] ^b | IS |
| Martinez 2013 | 24 | 204 | bd | 205 | bd | 0,23 [0,03; 0,43] ^b | IS |

| Badanie | OI [tyg.] | FF/VI (92/22) | | PLC | | FF/VI vs PLC | p/TH [†] |
|--|-----------|---------------|--------------|-----|--------------|---------------------------------|-------------------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95%CI] | |
| Metaanaliza | 24 | 410 | x | 412 | x | 0,30 [0,15; 0,44] | 0,34 |
| CRQ-SAS: funkcje emocjonalne [pkt] | | | | | | | |
| Kerwin 2013 | 24 | 206 | bd | 207 | bd | 0,17 [-0,02; 0,36] ^b | NS |
| Martinez 2013 | 24 | 204 | bd | 205 | bd | 0,20 [0,01; 0,39] ^b | IS |
| Metaanaliza | 24 | 410 | x | 412 | x | 0,19 [0,05; 0,32] | 0,83 |
| CRQ-SAS: opanowanie objawów choroby (ang. mastery domain) [pkt] | | | | | | | |
| Kerwin 2013 | 24 | 206 | bd | 207 | bd | 0,19 [-0,04; 0,39] ^b | NS |
| Martinez 2013 | 24 | 204 | bd | 205 | bd | 0,21 [-0,01; 0,44] ^b | NS |
| Metaanaliza | 24 | 410 | x | 412 | x | 0,20 [0,04; 0,35] | 0,90 |

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); * - LSM. a) wynik nieistotny klinicznie (istotność kliniczna zdefiniowana jako $\geq 0,5$ pkt.). b) wynik raportowany przez autorów publikacji.

Tabela 42. Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC w odniesieniu do jakości życia w populacji POChP

| Badanie | OI [tyg.] | TIO (10) | | PLC | | TIO vs PLC | p/TH [†] |
|---------------------------------|-----------|----------|------------------------------|------|-----------------------------|-----------------------------------|-------------------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95%CI] | |
| SGRQ: wynik ogólny [pkt] | | | | | | | |
| Brusasco 2003 | 24 | 402 | -4,20 ^a (14,03) | 400 | -1,50 (14,00) | -2,70 [-4,64; -0,76] | <0,01 |
| Casaburi 2002 ^g | 24 | 550 | -3,47 | 371 | -0,53 | -2,94 [-5,88; 0,00] | <0,05 |
| GLOW2 | 26 | 267 | bd | 268 | bd | -2,52 ^f [-4,70; -0,34] | <0,05 |
| INHANCE | 26 | 357 | 39,40 ^{**b} (8,88) | 319 | 40,40 ^{ab} (14,11) | -1,00 [-2,80; 0,80] | NS |
| SHINE | 26 | 480 | -7,69 [*] (15,56) | 232 | -6,39 [*] (14,17) | -1,30 [-3,59; 0,99] | NS |
| Tonnel 2008 | 26 | 247 | -7,89 (12,26) | 245 | -4,32 (14,24) | -3,57 [-5,92; -1,22] | 0,007 |
| UPLIFT | 26 | 2478 | 39,41 ^b (11,60) | 2337 | 42,29 ^b (11,60) | -2,88 [-3,54; -2,22] | p<0,0001 |
| Vogelmeier 2008 | 24 | 180 | 39,20 ^{b*} (13,42) | 177 | 41,10 ^{b*} (13,30) | -1,90 [-4,67; 0,87] | 0,143 |
| Metaanaliza | 24-26 | 4961 | x | 4349 | x | -2,61 [-3,13; -2,09] | 0,55 |
| SGRQ: aktywność [pkt.] | | | | | | | |
| Casaburi 2002 | 24 | 550 | -3,77 | 371 | 0,62 | -4,39 [-8,78; 0,00] | <0,05 |
| INHANCE | 26 | 357 | 54,50 ^{**b} (11,34) | 346 | 56,70 ^{ab} (18,79) | -2,20 [-4,50; 0,10] | NS |
| UPLIFT ^c | 26 | 308 | bd | 297 | bd | -6,17 [-8,31; -4,03] ^f | <0,0001 |
| UPLIFT ^d | 26 | 717 | bd | 639 | bd | -2,24 [-3,69; -0,80] ^f | 0,0024 |
| UPLIFT ^e | 26 | 1428 | bd | 1375 | bd | -2,71 [-3,80; -1,63] ^f | <0,0001 |
| Vogelmeier 2008 | 24 | 180 | bd | 177 | bd | -1,86 [-4,85; 1,54] ^f | NS |
| Metaanaliza | 24-26 | 3540 | x | 3205 | x | -3,13 [-4,37; -1,88] | 0,05 |
| SGRQ: objawy [pkt.] | | | | | | | |
| Casaburi 2002 | 24 | 550 | -5,12 ^a | 371 | -1,51 | -3,61 [-7,22; 0,00] | <0,05 |
| INHANCE | 26 | 357 | 47,70 ^{**b} (14,36) | 346 | 49,00 ^{ab} (21,95) | -1,30 [-4,05; 1,45] | NS |
| UPLIFT ^c | 26 | 313 | bd | 301 | bd | -6,02 [-8,66; -3,38] ^f | <0,0001 |
| UPLIFT ^d | 26 | 739 | bd | 654 | bd | -2,72 [-4,68; -0,77] ^f | 0,0064 |
| UPLIFT ^e | 26 | 1449 | bd | 1405 | bd | -4,09 [-5,46; -2,72] ^f | 0,0001 |
| Vogelmeier 2008 | 24 | 180 | bd ^a | 177 | bd | -5,38 [-9,27; -1,18] ^f | <0,05 |
| Metaanaliza | 24-26 | 3588 | x | 3254 | x | -3,75 [-4,66; -2,84] | 0,17 |
| SGRQ: wpływ [pkt.] | | | | | | | |
| Casaburi 2002 | 24 | 550 | -3,10 | 371 | 0,05 | -3,15 [-6,30; 0,00] | <0,05 |
| Donohue 2002 | 24 | 186 | -5,24 ^a | 159 | -2,33 | -2,91 [-5,82; 0,00] | <0,05 |
| INHANCE | 26 | 357 | 27,60 ^{**b} (11,34) | 346 | 27,80 ^{ab} (15,81) | -0,20 [-2,24; 1,84] | NS |
| UPLIFT ^c | 26 | 308 | bd | 297 | bd | -5,09 [-7,00; -3,19] ^f | <0,001 |
| UPLIFT ^d | 26 | 717 | bd | 639 | bd | -1,95 [-3,33; -0,58] | <0,0054 |
| UPLIFT ^e | 26 | 1428 | bd | 1375 | bd | -2,17 [-3,15; -1,19] | <0,0001 |
| Vogelmeier 2008 | 24 | 180 | bd | 177 | bd | -1,78 [-4,00; 1,00] ^f | NS |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Badanie | OI [tyg.] | TIO (10) | | PLC | | TIO vs PLC | p/TH [†] |
|-------------|-----------|----------|--------------|------|--------------|----------------------|-------------------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95%CI] | |
| Metaanaliza | 24-26 | 3726 | x | 3364 | x | -2,39 [-3,46; -1,33] | 0,04 |

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); * - LSM; ** - obliczenia własne. a) wynik istotny klinicznie. b) wartość końcowa. c) podgrupa pacjentów z badania UPLIFT kontynuująca palenie tytoniu. d) podgrupa pacjentów z badania UPLIFT z ograniczonym paleniem tytoniu. e) podgrupa pacjentów z badania UPLIFT, która zaprzestała palenia tytoniu. f) Wynik raportowany przez autorów publikacji. g) Wykazano także istotną statystycznie przewagę TIO nad PLC (p < 0,05) w zakresie jakości życia mierzonej kwestionariuszem SF-36 w odniesieniu do wyniku ogólnego oraz komponent takich jak: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, ogólne poczucie zdrowia.

Tabela 43. Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC w odniesieniu do jakości życia (dane dichotomiczne) w populacji POChP

| Badanie | OI [tyg.] | TIO (10) | PLC | OR [95%CI] | RD / NNT [95%CI] | p/TH [†] |
|---|-----------|---------------|--------------|--------------------------------|---------------------|-------------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| SGRQ: wynik ogólny / klinicznie istotna poprawa zdef. jako ≥ 4 pkt | | | | | | |
| Brusasco 2003 | 24 | 197/402 (49) | 157/400 (39) | 1,49 [1,12; 1,97] | NNT = 11 [7; 35] | <0,05 |
| INHANCE | 26 | bd/357 | bd/319 | 1,15 [0,84; 1,58] ^a | ND | NS |
| SHINE | 26 | 254/450 (56) | 111/196 (57) | 0,99 [0,71; 1,39] | -0,00 [-0,09; 0,08] | 0,89 |
| Tonnel 2008 | 26 | 142/247 (57) | 113/245 (46) | 1,58 [1,11; 2,26] | NNT = 9 [5; 39] | 0,025 |
| Metaanaliza | 24-26 | 593/1099 (54) | 381/841 (46) | 1,34 [1,11; 1,61] | NNT = 14 [9; 37] | 0,11 |

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH). a) Wynik raportowany przez autorów publikacji.

Kontrola choroby

Tabela 44. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji POChP

| Badanie | OI [tyg.] | FF/VI (92/22) | | PLC | | FF/VI vs PLC | p/TH [†] |
|--|-----------|---------------|--------------|-----|--------------|-----------------------------------|-------------------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95%CI] | |
| Kaszel [pkt] | | | | | | | |
| Kerwin 2013 | 24 | 206 | bd | 207 | bd | -0,20 [-0,29; -0,10] ^a | IS |
| Martinez 2013 | 24 | 204 | bd | 205 | bd | -0,13 [-0,22; -0,03] ^a | IS |
| Metaanaliza | 24 | 410 | x | 412 | x | -0,17 [-0,23; -0,10] | 0,31 |
| Plwocina [pkt] | | | | | | | |
| Kerwin 2013 | 24 | 206 | bd | 207 | bd | -0,11 [-0,20; -0,02] ^a | IS |
| Martinez 2013 | 24 | 204 | bd | 205 | bd | -0,14 [-0,23; -0,05] ^a | IS |
| Metaanaliza | 24 | 410 | x | 412 | x | -0,13 [-0,19; -0,06] | 0,64 |
| Duszność [pkt] | | | | | | | |
| Kerwin 2013 | 24 | 206 | bd | 207 | bd | -0,31 [-0,43; -0,19] ^a | IS |
| Martinez 2013 | 24 | 204 | bd | 205 | bd | -0,31 [-0,42; -0,20] ^a | IS |
| Metaanaliza | 24 | 410 | x | 412 | x | -0,31 [-0,39; -0,23] | 1,00 |
| Użycie terapii ratunkowej ogółem [inhalacje/dobę] | | | | | | | |
| Kerwin 2013 | 24 | 206 | bd | 207 | bd | -0,89 [-1,09; -0,68] ^a | IS |
| Martinez 2013 | 24 | 204 | bd | 205 | bd | -0,71 [-0,92; -0,49] ^a | NS |
| Metaanaliza | 24 | 410 | x | 412 | x | -0,80 [-0,95; -0,66] | 0,24 |
| Liczba 24-godzinnych okresów wolnych od terapii ratunkowej (post-hoc) | | | | | | | |
| Kerwin 2013 | 24 | 206 | bd | 207 | bd | 18,95 [13,37; 24,53] ^a | IS |
| Martinez 2013 | 24 | 204 | bd | 205 | bd | 13,54 [7,91; 19,17] ^a | IS |
| Metaanaliza | 24 | 410 | x | 412 | x | 16,27 [12,31; 20,23] | 0,18 |
| Liczba przebudzeń wymagających terapii ratunkowej | | | | | | | |
| Kerwin 2013 | 24 | 206 | bd | 207 | bd | -0,14 [-0,22; -0,06] ^a | IS |
| Martinez 2013 | 24 | 204 | bd | 205 | bd | -0,20 [-0,29; -0,11] ^a | IS |
| Metaanaliza | 24 | 410 | x | 412 | x | -0,17 [-0,23; -0,11] | 0,33 |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Badanie | OI [tyg.] | FF/VI (92/22) | | PLC | | FF/VI vs PLC | p/TH† |
|--|-----------|---------------|--------------|-----|--------------|-----------------------------------|-------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95%CI] | |
| Liczba przebudzeń wymagających terapii ratunkowej u pacjentów z ≥1 przebudzeniem w trakcie okresu wyjściowego | | | | | | | |
| Kerwin 2013 | 24 | 206 | bd | 207 | bd | -0,32 [-0,51; -0,14] ^a | IS |
| Martinez 2013 | 24 | 204 | bd | 205 | bd | -0,36 [-0,57; -0,16] ^a | IS |
| Metaanaliza | 24 | 410 | x | 412 | x | -0,34 [-0,48; -0,20] | 0,78 |

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); * - LSM. a) Wynik raportowany przez autorów publikacji.

Tabela 45. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji POChP

| Badanie | OI [tyg.] | FF/VI (92/22) | PLC | OR [95%CI] | RD / NNT [95%CI] | p/TH† |
|------------------------------------|-----------|---------------|-------------|-------------------|----------------------|-------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| Utrata z braku skuteczności | | | | | | |
| Kerwin 2013 | 24 | 12/206 (6) | 20/207 (10) | 0,58 [0,28; 1,22] | 0,04 [-0,09; 0,01] | bd |
| Martinez 2013 | 24 | 8/204 (4) | 12/205 (6) | 0,66 [0,26; 1,64] | -0,02 [-0,06; 0,02] | bd |
| Metaanaliza | 24 | 20/410 (5) | 32/412 (8) | 0,61 [0,34; 1,08] | -0,03 [-0,06; 0,004] | 0,83 |

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH). a) wszystkie wyleczone.

Tabela 46. Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji POChP (dane ciągłe)

| Badanie | OI [tyg.] | TIO (10) | | PLC | | TIO vs PLC | p/TH† |
|--|-----------|----------|----------------|-----|----------------|-----------------------------------|---------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95%CI] | |
| Użycie terapii ratunkowej ogółem [inhalacje/dobę] | | | | | | | |
| Donohue 2002 | 24 | 209 | bd | 201 | bd | -1,45 [-2,18; -0,72] ^a | <0,0001 |
| INHANCE | 26 | 390 | -1,00* (2,57) | 358 | -0,40* (2,65) | -0,60 [-0,97; -0,23] | <0,001 |
| SHINE | 26 | 424 | -1,34* (2,16) | 199 | -0,92* (2,07) | -0,42 [-0,77; -0,07] | 0,015 |
| Metaanaliza | 24-26 | 1023 | x | 758 | x | -0,72 [-1,18; -0,26] | 0,05 |
| Użycie terapii ratunkowej w ciągu dnia [inhalacje/dzień] | | | | | | | |
| SHINE | 26 | 418 | -0,83* (1,23) | 195 | -0,58* (1,26) | -0,25 [-0,46; -0,04] | 0,015 |
| Użycie terapii ratunkowej w ciągu nocy [inhalacje/noc] | | | | | | | |
| SHINE | 26 | 422 | -0,52 (1,01) | 198 | -0,34 (0,96) | -0,18 [-0,35; -0,01] | 0,031 |
| Odsetek dni bez terapii ratunkowej [%] | | | | | | | |
| INHANCE | 26 | 390 | 46,10* (38,71) | 358 | 41,80* (38,03) | 4,30 [-1,20; 9,80] | NS |
| SHINE | 26 | 419 | 36,51* (35,86) | 196 | 34,76* (34,12) | 1,75 [-4,13; 7,63] | 0,532 |
| Metaanaliza | 26 | 809 | x | 554 | x | 3,11 [-0,91; 7,13] | 0,53 |
| Dni z ograniczoną aktywnością [liczba zdarzeń/24 pacjento-tygodnie] | | | | | | | |
| Brusasco 2003 | 24 | 402 | 8,30 (16,04) | 400 | 10,90 (16,00) | -2,60 [-4,82; -0,38] | <0,05 |
| Odsetek dni z ograniczoną kontrolą objawów choroby [%] | | | | | | | |
| INHANCE | 26 | 391 | 31,00* (29,66) | 362 | 34,00* (29,11) | -3,00 [-7,20; 1,20] | 0,101 |
| Vogelmeier 2008 | 24 | 209 | 25,60 (30,17) | 203 | 33,90 (30,09) | -8,30 [-14,13; -2,47] | 0,001 |
| Metaanaliza | 24-26 | 600 | x | 565 | x | -4,81 [-8,22; -1,40] | 0,12 |
| Odsetek dni bez ograniczonej aktywności [%] | | | | | | | |
| INHANCE | 26 | 390 | 46,80* (33,77) | 358 | 41,60* (32,92) | 5,20 [0,42; 9,98] | <0,05 |
| SHINE | 26 | 418 | 37,52* (32,14) | 195 | 34,49* (30,68) | 3,03 [-2,26; 8,32] | 0,230 |
| Metaanaliza | 26 | 808 | x | 553 | x | 4,23 [0,68; 7,77] | 0,55 |
| TDI: wynik ogólny (ang. focal score) [pkt] | | | | | | | |
| Brusasco 2003 | 24 | 402 | 1,10 (0,30) | 400 | bd | (TIO > PLC) | <0,001 |
| Casaburi 2002 | 25 | 507 | 0,95 (2,70) | 325 | 0,11 (2,70) | 0,85 [0,47; 1,22] | <0,001 |
| GLOW2 | 26 | 238 | 2,26* (4,34) | 217 | 1,32* (4,26) | 0,94 [0,15; 1,73] | 0,002 |
| INHANCE | 26 | 349 | 2,25* (2,19) | 309 | 1,40* (4,11) | 0,85 [0,34; 1,36] | <0,001 |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Badanie | OI [tyg.] | TIO (10) | | PLC | | TIO vs PLC | p/TH [†] |
|--|-----------|----------|--------------------------------|------|--------------------------------|--------------------|-------------------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95%CI] | |
| SHINE | 26 | 441 | 2,21* (3,59) | 193 | 1,63* (3,20) | 0,58 [0,02; 1,14] | 0,017 |
| Metaanaliza | 24-26 | 1535 | x | 1044 | x | 0,80 [0,55; 1,06] | 0,85 |
| Odsetek dni wolnych od objawów choroby [%] | | | | | | | |
| INHANCE | 26 | 390 | 10,60* (22,32) | 358 | 8,60* (21,76) | 2,00 [-1,16; 5,16] | NS |
| SHINE | 26 | 418 | 5,54* (18,97) | 195 | 4,44* (18,07) | 1,10 [-2,02; 4,22] | 0,459 |
| Vogelmeier 2008 | 24 | 209 | 7,80* (18,79) | 203 | 6,60* (18,52) | 1,20 [-2,40; 4,80] | 0,438 |
| Metaanaliza | 24-26 | 1017 | x | 756 | x | 1,45 [-0,44; 3,34] | 0,91 |
| Odsetek nocy bez przebudzeń [%] | | | | | | | |
| INHANCE | 26 | 390 | 70,70* (29,23) | 358 | 67,50* (28,76) | 3,20 [-0,96; 7,36] | NS |
| SHINE | 26 | 422 | 60,00* (30,18) | 198 | 53,67* (28,80) | 6,33 [1,39; 11,27] | 0,007 |
| Metaanaliza | 26 | 812 | x | 556 | x | 4,50 [1,32; 7,68] | 0,34 |
| Średnia dzienna liczba objawów choroby | | | | | | | |
| Vogelmeier 2008 | 24 | 212 | 4,50 (0,04-13,72) ^b | 206 | 5,20 (0,00-11,61) ^b | bd | <0,01 |
| Średnia dzienna liczba inhalacji terapii ratunkowej | | | | | | | |
| Vogelmeier 2008 | 24 | 212 | 0,67 (0,00-10,57) ^b | 206 | 1,77 (0,00-10,71) ^b | bd | ≤0,001 |

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); * - LSM. a) Wynik raportowany przez autorów publikacji. b) Mediana (zakres).

Tabela 47. Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji POChP (dane dychotomiczne)

| Badanie | OI [tyg.] | TIO (10) | PLC | OR [95%CI] | RD / NNT [95%CI] | p/TH [†] |
|---|-----------|---------------|---------------|---|------------------------|-------------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| TDI: wynik ogólny / klinicznie istotna poprawa zdef. jako ≥1 pkt | | | | | | |
| Brusasco 2003 | 24 | 173/402 (43) | 119/400 (30) | 1,78 [1,33; 2,39] | NNT = 8 [6; 15] | <0,01 |
| Casaburi 2002 | 26 | 213/507 (42) | 86/325 (26) | 2,01 [1,49; 2,73] | NNT = 7 [5; 11] | <0,01 |
| GLOW2 | 26 | 127/238 (53) | 96/217 (44) | 1,44 [0,996; 2,09] 1,54 [1,038; 2,295] | 0,09 [-0,0003; 0,18] | 0,032 |
| INHANCE | 26 | 202/349 (58) | 146/309 (47) | 1,53 [1,13; 2,09] | NNT = 10 [6; 34] | <0,01 |
| SHINE | 26 | 261/441 (59) | 111/193 (58) | 1,07 [0,76; 1,51] | 0,02 [-0,07; 0,10] | 0,318 |
| Metaanaliza | 24-26 | 976/1937 (50) | 558/1444 (39) | 1,55 [1,26; 1,91] | NNT = 10 [7; 17] | 0,08 |
| Utrata z powodu braku skuteczności | | | | | | |
| INHANCE | 26 | 9/420 (2) | 17/425 (4) | 0,53 [0,23; 1,19] | -0,02 [-0,04; 0,00] | bd |
| SHINE | 26 | 5/483 (1) | 8/234 (3) | 0,30 [0,10; 0,91] | -0,024 [-0,049; 0,001] | bd |
| Vogelmeier 2008 | 24 | 2/221 (1) | 3/209 (1) | 0,63 [0,10; 3,79] | -0,01 [-0,03; 0,02] | bd |
| Metaanaliza | 24-26 | 16/1124 (1) | 28/868 (3) | 0,45 [0,24; 0,85] | NNT = 58 [32; 300] | 0,67 |

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

Tabela 48. Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC w odniesieniu do zaostżeń w populacji POChP (dane ciągłe)

| Badanie | OI [tyg.] | TIO (10) | | PLC | | TIO vs PLC | p/TH [†] |
|---|-----------|----------|--------------|-----|--------------|--------------------|-------------------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95%CI] | |
| Liczba zaostżeń [pacjent/rok] | | | | | | | |
| Brusasco 2003 | 24 | 402 | 1,07 | 400 | 1,49 | -0,42 (TIO > PLC) | 0,025 |
| Niewoehner 2005 | 26 | 914 | 0,85 | 915 | 1,05 | -0,20 (TIO > PLC) | 0,031 |
| Liczba zaostżeń [zaostżenia/rok] | | | | | | | |
| INHANCE | 26 | 415 | 0,53 | 418 | 0,72 | 0,70 [0,48; 1,03]a | 0,070 |
| SHINE | 26 | 480 | 0,45 | 232 | 0,75 | 0,58 [0,42; 0,82]a | 0,031 |
| Metaanaliza | 26 | 895 | x | 650 | x | 0,62 [0,46; 0,78] | 0,49 |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Badanie | OI [tyg.] | TIO (10) | | PLC | | TIO vs PLC | p/TH† |
|--|-----------|----------|--------------|-----|--------------|--|-------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95%CI] | |
| Liczba dni z zaostrzeniem [pacjent/rok] | | | | | | | |
| Brusasco 2003 | 24 | 402 | 17,20 | 400 | 25,00 | -7,80 (TIO > PLC) | 0,025 |
| Niewoehner 2005 | 26 | 914 | 12,60 | 915 | 16,00 | -3,35 (TIO > PLC) | 0,019 |
| Odsetek dni z zaostrzeniem [%] | | | | | | | |
| Vogelmeier 2008 | 24 | 209 | 3,30 (10,30) | 203 | 4,70 (9,79) | -1,40 [-3,33; 0,53] -1,4 [-3,1; -0,2] | 0,093 |
| Liczba hospitalizacji ogółem [pacjent/rok] | | | | | | | |
| Brusasco 2003 | 24 | 402 | 0,43 (4,41) | 400 | 0,86 (4,40) | -0,43 [-1,04; 0,18] | <0,05 |
| Niewoehner 2005 | 26 | 914 | 0,45 | 915 | 0,51 | -0,05 (TIO = PLC) | 0,68 |
| Liczba dni hospitalizacji ogółem [pacjent/rok] | | | | | | | |
| Brusasco 2003 | 24 | 402 | 2,38 (13,03) | 400 | 4,97 (13,00) | -2,59 [-4,39; -0,79] | <0,05 |
| Niewoehner 2005 | 26 | 914 | 3,70 | 915 | 3,50 | 0,14 ^b (TIO = PLC) | 0,770 |
| Liczba hospitalizacji z powodu zaostrzenia [pacjent/rok] | | | | | | | |
| Brusasco 2003 | 24 | 402 | 0,10 | 400 | 0,15 | -0,05 (TIO = PLC) | NS |
| Niewoehner 2005 | 26 | 914 | 0,18 | 915 | 0,25 | -0,08 ^b (TIO > PLC) | 0,047 |
| Liczba dni hospitalizacji z powodu zaostrzenia [pacjent/rok] | | | | | | | |
| Brusasco 2003 | 24 | 402 | 0,98 | 400 | 1,88 | -0,90 (TIO = PLC) | NS |
| Niewoehner 2005 | 26 | 914 | 1,40 | 915 | 1,70 | -0,27 ^b (TIO = PLC) | 0,054 |
| Liczba dni antybiotykoterapii z powodu zaostrzenia [pacjent/rok] | | | | | | | |
| Niewoehner 2005 | 26 | 914 | 8,10 | 915 | 9,80 | -1,71 (TIO > PLC) | 0,015 |
| Liczba dni sterydoterapii z powodu zaostrzenia [pacjent/rok] | | | | | | | |
| Niewoehner 2005 | 26 | 914 | 6,30 | 915 | 7,40 | -1,15 (TIO = PLC) | 0,25 |
| Liczba niezaplanowanych wizyt lekarskich ogółem [pacjent/rok] | | | | | | | |
| Brusasco 2003 | 24 | 402 | 2,16 (4,41) | 400 | 2,59 (4,40) | -0,43 [-1,04; 0,18] | NS |
| Liczba niezaplanowanych wizyt lekarskich z powodu zaostrzenia [pacjent/rok] | | | | | | | |
| Brusasco 2003 | 24 | 402 | 1,51 (4,41) | 400 | 1,51 (4,40) | 0,00 [-0,61; 0,61] | <0,05 |
| Niewoehner 2005 | 26 | 914 | 0,39 | 915 | 0,49 | -0,11 (TIO > PLC) | 0,019 |

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); * - LSM. a) Wskaźnik stosunku (ang. rate of ratio). b) Wynik raportowany przez autorów publikacji.

Tabela 49. Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC w odniesieniu do zaostrzeń w populacji POChP (I)

| Badanie | OI [tyg.] | TIO (10) | PLC | OR [95%CI] | RD / NNT [95%CI] | p/TH† |
|--|-----------|---------------|---------------|---|---------------------|------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| Zaostrzenia ogółem | | | | | | |
| Brusasco 2003 | 24 | 129/402 (32) | 156/400 (39) | 0,74 [0,55; 0,99] | NNT = 15 [8; 332] | NS |
| INHANCE | 26 | 79/415 (19) | 91/418 (22) | 0,84 [0,60; 1,18] | -0,03 [-0,08; 0,03] | 0,037 |
| Niewoehner 2005 | 26 | 255/914 (28) | 296/915 (32) | 0,81 [0,66; 0,99] | NNT = 23 [12; 400] | 0,037 |
| Metaanaliza | 24-26 | 463/1731 (27) | 543/1733 (31) | 0,80 [0,69; 0,92] | NNT = 22 [14; 62] | 0,82 |
| Zaostrzenia umiarkowane-poważne | | | | | | |
| SHINE | 26 | 85/480 (18) | 60/232 (26) | 0,62 [0,42; 0,90] HR = 0,56 [0,40; 0,78] | NNT = 13 [7; 64] | <0,00 1 |
| Zaostrzenia wymagające dodatkowej terapii | | | | | | |
| SHINE | 24 | 81/480 (17) | 54/232 (23) | 0,67 [0,45; 0,99] | NNT = 16 [8; 7297] | bd |
| Vogelmeier 2008 | 24 | 23/221 (10) | 30/209 (14) | 0,69 [0,39; 1,24] | -0,04 [-0,10; 0,02] | 0,041 |
| Metaanaliza | 24-26 | 104/701 (15) | 84/441 (19) | 0,68 [0,49; 0,93] | NNT = 19 [11; 119] | 0,92 |
| Hospitalizacje ogółem | | | | | | |
| Brusasco 2003 | 24 | 48/402 (12) | 90/400 (23) | 0,47 [0,32; 0,68] | NNT = 10 [7; 19] | IS |
| Hospitalizacje z powodu zaostrzenia | | | | | | |
| Brusasco 2003 | 24 | 12/402 (3) | 20/400 (5) | 0,58 [0,28; 1,21] | -0,02 [-0,05; 0,01] | NS |

| Badanie | OI [tyg.] | TIO (10) | PLC | OR [95%CI] | RD / NNT [95%CI] | p/TH† |
|------------------------|-----------|-------------|--------------|-------------------|-----------------------|-------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| Niewoehner 2005 | 26 | 64/914 (7) | 87/915 (10) | 0,72 [0,51; 1,00] | -0,03 [-0,05; 0,0001] | 0,056 |
| SHINE | 26 | 5/480 (1) | 7/232 (3) | 0,34 [0,11; 1,08] | -0,02 [-0,04; 0,004] | bd |
| Vogelmeier 2008 | 24 | 5/221 (2) | 3/209 (1) | 1,59 [0,38; 6,74] | 0,01 [-0,02; 0,03] | NS |
| Metaanaliza | 24-26 | 86/2017 (4) | 117/1756 (7) | 0,69 [0,51; 0,91] | NNT = 53 [30; 222] | 0,39 |

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

Tabela 50. Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC w odniesieniu do zaostrzeń w populacji POChP (II)

| Badanie | OI [tyg.] | TIO (10) | | PLC | | TIO vs PLC | p/TH† |
|--|-----------|----------|-----------------------------------|-----|-----------------------------------|--------------------------------|-------|
| | | N | Mediana (zakres) | N | Mediana (zakres) | HR [95%CI] | |
| Odsetek pacjentów z zaostrzeniem | | | | | | | |
| INHANCE | 26 | 415 | 79,20 [75,10; 83,30] ^a | 418 | 74,50 [69,90; 79,10] ^a | bd | bd |
| Czas do pierwszego zaostrzenia [mies.] | | | | | | | |
| Brusasco 2003 | 24 | 402 | bd | 400 | bd | TIO > PLC | 0,005 |
| INHANCE | 26 | 415 | bd | 418 | bd | 0,76 [0,56; 1,03] ^b | 0,080 |
| Niewoehner 2005 | 26 | 914 | bd | 915 | bd | 0,83 [0,70; 0,98] ^b | 0,028 |
| Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu zaostrzenia [mies.] | | | | | | | |
| Brusasco 2003 | 24 | 402 | bd | 400 | bd | bd | NS |
| Niewoehner 2005 | 26 | 914 | bd | 915 | bd | 0,73 [0,53; 1,01] ^b | 0,055 |

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); * - LSM. a) współczynnik [95%CI] oszacowany na podstawie metody Kaplana-Meiera. b) Wynik raportowany przez autorów publikacji.

Tabela 51. Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC w odniesieniu do zaostrzeń ciężkich i prowadzących do zgonu w populacji POChP

| Badanie | OI [tyg.] | TIO (10) | PLC | RR [95%CI] | p/TH† |
|--|-----------|----------------------------|-----------------------------|-----------------|-------|
| | | n/E (IR) | n/E (IR) | | |
| Zaostrzenia ciężkie | | | | | |
| Niewoehner 2005 | 26 | 45/508 (8,9 ^a) | 72/489 (14,7 ^a) | 0,6 [0,41; 0,9] | bd |
| Zaostrzenia prowadzące do zgonu | | | | | |
| Niewoehner 2005 | 26 | 0/523 (0 ^a) | 5/510 (1,0 ^a) | bd | bd |

E – ekspozycja na interwencję; IR – liczba pacjentów ze zdarzeniem podzielona przez liczbę pacjento-lat eksponowanych na interwencję. RR – risk ratio – IR w grupie TIO (10) podzielone przez IR w grupie PLC. a) na 100 pacjento-lat.

3.3.3.2. Astma oskrzelowa

Porównanie bezpośrednie (Woodcock 2013)

Porównanie FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100)

Czynność płuc

Tabela 52. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100) w odniesieniu do czynności płuc w populacji z astmą

| Punkt końcowy | OI [tyg.] | FF/VI (92/22) | | FP/SAL (500/100) | | FF/VI vs FP/SAL | p† |
|---------------------|-----------|---------------|----------------|------------------|----------------|---------------------|-------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95% CI] | |
| s-FEV1 (0-24 h) [] | 24 | 352 | 0,341* (0,345) | 347 | 0,377* (0,345) | -0,04 [-0,09; 0,02] | 0,162 |
| s-FEV1 (0-4 h) [I] | 1d | 398 | 0,316* (0,297) | 398 | 0,346* (0,297) | -0,03 [-0,07; 0,01] | NS |
| | 24 | 356 | 0,360* (0,347) | 347 | 0,394* (0,346) | -0,03 [-0,09; 0,02] | NS |
| t-FEV1 [] | 24 | 397 | 0,281* (0,381) | 389 | 0,300* (0,381) | -0,02 [-0,07; 0,03] | NS |

† wartość p raportowana przez autorów badania; * - LSM.

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

Tabela 53. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100) w odniesieniu do efektu bronchodilacyjnego w populacji z astmą

| Punkt końcowy | OI [tyg.] | FF/VI (92/22) | FP/SAL (500/100) | OR [95%CI] | RD [95% CI] | p [†] |
|---|-----------|---------------|------------------|-------------------|--------------------|----------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| Efekt bronchodilacyjny ^a (po 12 h) | 24 | 199/356 (56) | 178/354 (50) | 1,31 [0,96; 1,78] | 0,06 [-0,02; 0,13] | NS |
| Efekt bronchodilacyjny ^a (po 24 h) | 24 | 181/354 (51) | 176/354 (50) | 1,09 [0,80; 1,48] | 0,01 [-0,06; 0,09] | NS |

† wartość p raportowana przez autorów badania a) Wzrost o $\geq 12\%$ i ≥ 200 ml FEV1 względem wartości początkowych.**Tabela 54. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100) w odniesieniu do czasu wystąpienia efektu bronchodilacyjnego w populacji z astmą**

| Punkt końcowy | OI [tyg.] | FF/VI (92/22) | | FP/SAL (500/100) | | FF/VI vs FP/SAL | p [†] |
|--|-----------|---------------|---------|------------------|---------|-----------------------------------|----------------|
| | | N | Mediana | N | Mediana | HR [95% CI] | |
| Czas do wystąpienia efektu bronchodilacyjnego ^a [min] | 24 | 400 | 61 | 401 | 59 | 0,948 [0,797; 1,128] ^b | 0,264 |

† wartość p raportowana przez autorów badania. a) Czas do $\geq 12\%$ i ≥ 200 ml wzrostu FEV1 względem wartości początkowych. b) Wartość parametru raportowana przez autorów badania.

Jakość życia

Tabela 55. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100) w odniesieniu do jakości życia w populacji z astmą (dane ciągłe)

| Badanie | OI [tyg.] | FF/VI (92/22) | | FP/SAL (500/100) | | FF/VI vs FP/SAL | p [†] |
|------------------------------------|-----------|---------------|--------------|------------------|--------------|--------------------|----------------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95% CI] | |
| AQLQ+12: wynik ogólny ^a | 24 | 342 | 0,46* (0,80) | 335 | 0,37* (0,79) | 0,09 [-0,03; 0,21] | NS |
| EQ-5D VAS: wynik ogólny | 24 | 343 | 5,5* (11,11) | 349 | 4,1* (11,21) | 1,40 [-0,26; 3,06] | NS |

AQLQ+12 oraz EQ-5D VAS: poprawę rezultatu oznacza wzrost w skali. † wartość p raportowana przez autorów badania; * - LSM. a) Analiza *post-hoc* wskazała na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy FF/VI a FP/SAL w odniesieniu do poszczególnych domen kwestionariusza AQLQ+12.**Tabela 56. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100) w odniesieniu do jakości życia w populacji z astmą (dane dychotomiczne)**

| Punkt końcowy | OI [tyg.] | FF/VI (92/22) | FP/SAL (500/100) | OR [95%CI] | RD / NNT [95% CI] | p [†] |
|---|-----------|---------------|------------------|-------------------|---------------------|----------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| Poprawa o $\geq 0,5$ pkt (MID) ^a | 24 | 157/342 (46) | 127/335 (38) | 1,39 [1,02; 1,89] | NNT = 13 [7; 171] | IS |
| Poruszanie | 24 | 343/403 (85) | 339/403 (84) | 1,08 [0,74; 1,58] | 0,01 [-0,04; 0,06] | NS |
| Samobsługa | 24 | 395/403 (98) | 395/403 (98) | 1,00 [0,37; 2,69] | 0,00 [-0,02; 0,02] | NS |
| Codzienne czynności | 24 | 339/403 (84) | 330/403 (82) | 1,17 [0,81; 1,69] | 0,02 [-0,03; 0,07] | NS |
| Ból / Dyskomfort | 24 | 278/403 (69) | 266/403 (66) | 1,15 [0,85; 1,54] | 0,03 [-0,03; 0,09] | NS |
| Lęk / Przygnębienie | 24 | 310/403 (77) | 326/403 (81) | 0,79 [0,56; 1,11] | -0,04 [-0,10; 0,02] | NS |

† wartość p raportowana przez autorów badania a) Analiza *post-hoc*. b) Odsetek pacjentów raportujących brak problemów w danej domenie.

Kontrola objawów choroby

Tabela 57. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100) w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z astmą (dane ciągłe)

| Punkt końcowy | OI [tyg.] | FF/VI (92/22) | | FP/SAL (500/100) | | FF/VI vs FP/SAL | p [†] |
|-------------------|-----------|---------------|--------------|------------------|--------------|------------------|----------------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95% CI] | |
| ACT: wynik ogólny | 24 | 354 | 2,3* (3,01) | 348 | 2,0* (2,98) | 0,20 [-0,2; 0,7] | NS |

ACT: poprawę rezultatu oznacza wzrost w skali. † wartość p raportowana przez autorów badania; * - LSM.

Tabela 58. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100) w odniesieniu do utraty z badania z powodu braku skuteczności w populacji z astmą

| Badanie | OI [tyg.] | FF/VI (92/22) | FP/SAL (500/100) | OR [95%CI] | RD [95%CI] | p [†] |
|-----------------------------|-----------|---------------|------------------|-------------------|---------------------|----------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| Utrata z braku skuteczności | 24 | 20/403 (5) | 11/403 (3) | 1,86 [0,88; 3,94] | 0,02 [-0,004; 0,05] | bd |

† wartość p raportowana przez autorów badania.

Porównanie pośrednie

FF/VI (92/22) vs BUD/FORM (320/18)

Tabela 59. Zestawienie najważniejszych punktów końcowych dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC oraz BUD/FORM (320/18) vs PLC w odniesieniu do czynności płuc i jakości życia w populacji z astmą

| OI [tyg.] | Punkt końcowy | FF/VI (92/22) vs PLC | | Punkt końcowy | BUD/FORM (320/18) vs PLC | | | |
|-----------|---|----------------------------------|----------------------|--|----------------------------------|---------------------------|----------------------------------|------------------------|
| | | HZA106827 | | | Berger 2010 | | Corren 2007 | |
| | | N _b vs N _k | MD/OR** [95% CI] | | N _b vs N _k | MD/OR** [95% CI] | N _b vs N _k | MD/OR** [95% CI] |
| 12 | s-FEV1 (0-24 h) [l] | 108 vs 95 | 0,30 [0,18; 0,42] | s-FEV1 (0-12 h) [l] | 41 vs 33 | 0,33 [0,13; 0,53] | 123 vs 122 | 0,38 [0,29; 0,47] |
| 12 | s-FEV1 (0-4 h) [l] | 109 vs 96 | 0,26 [0,03; 0,49] | x | x | x | x | x |
| 12 | t-FEV1 [l] | 200 vs 193 | 0,17 [0,09; 0,26] | t-FEV1 AM [l] | 143 vs 131 | 0,27 [0,00; 0,54] | 122 vs 111 | 0,34 [0,24; 0,44] |
| | | | | t-FEV1 PM [l] | 138 vs 116 | 0,28 [0,00; 0,56] | x | x |
| 12 | FEV1 (po 12 h) [l] | 108 vs 93 | 0,37 [0,23; 0,50] | x | x | x | x | x |
| 12 | PEF AM [l/min] | 201 vs 103 | 33,30 [26,59; 40,01] | PEF AM [l/min] | 152 vs 150 | 44,00 [0,00; 88,00] | 123 vs 117 | 58,00 [45,97; 70,03] |
| 12 | PEF PM [l/min] | 201 vs 202 | 28,20 [21,67; 34,73] | PEF PM [l/min] | 152 vs 150 | 43,04 [34,72; 51,36] | 123 vs 116 | 40,00 [28,97; 51,03] |
| 12 | Efekt bronchodilacyjny ^a (po 24 h) | 120 vs 120 (81% vs 61%) | 2,72** [1,51; 4,87] | wg OEQ | x | x | bd | BUD/FORM > PLC; IS |
| | | | | ≥15% poprawa FEV1 | x | x | 123 vs 122 (7% vs 1%) | 9,55** [1,19; 76,60] |
| | | | | ≥12% poprawa FEV1 | x | x | 123 vs 122 (12% vs 1%) | 16,81** [2,18; 129,35] |
| 12 | AQLQ+12: wynik ogólny [pkt] | 180 vs 149 | 0,30 [0,14; 0,46] | AQLQ[S]: wynik ogólny [pkt] ^{bc} | bd | 0,9; p ≤ 0,01 | 102 vs 100 | 0,85 [0,57; 1,13] |
| 12 | x | x | x | AQLQ: poprawa o ≥0,5 pkt (MID) ^p | x | x | 102 vs 100 (63% vs 35%) | 3,13** [1,76; 5,56] |
| 12 | x | x | x | AQLQ pogorszenie o ≥0,5 pkt (MID) ^p | bd | BUD/FORM > PLC; p < 0,001 | 102 vs 100 (6% vs 26%) | 0,25** [0,10; 0,65] |

GRADE: niski. AQLQ+12 oraz AQLQ[S]: poprawę rezultatu oznacza wzrost w skali. ** – OR a) Wzrost o ≥12% i ≥200 ml FEV1 względem wartości początkowych. b) W podgrupie pacjentów ≥18. r.z. c) W obydwu badaniach BUD/FORM (320/18) w porównaniu z PLC powodował istotną statystycznie poprawę jakości życia w poszczególnych domenach skali AQLQ[S] (tj. objawy, ograniczenie aktywności, funkcje emocjonalne, ekspozycja środowiskowa).

Kontrola objawów choroby

Tabela 60. Zestawienie najważniejszych punktów końcowych dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC oraz BUD/FORM (320/18) vs PLC w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z astmą

| OI [tyg.] | Punkt końcowy | FF/VI (92/22) vs PLC | | Punkt końcowy | BUD/FORM (320/18) vs PLC | | | |
|-----------|---|----------------------------------|----------------------|---|----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|
| | | HZA106827 | | | Berger 2010 | | Corren 2007 | |
| | | N _b vs N _k | MD/OR* * [95% CI] | | N _b vs N _k | MD/OR* * [95% CI] | N _b vs N _k | MD/OR** [95% CI] |
| 12 | ACT [pkt] (wynik ogólny) | 185 vs 154 | 1,90 [1,22; 2,58] | Odsetek dni z prawidłową kontrolą objawów astmy [%] | 152 vs 150 | 33,16 [7,93; 58,39] | 105 vs 102 ^b | 18,45 [7,46; 29,44] |
| 12 | Odsetek 24 h okresów bez terapii ratunkowej [%] | 201 vs 202 | 19,30 [13,04; 25,56] | Odsetek dni bez terapii ratunkowej [%] | 152 vs 150 | 31,68 [7,57; 55,79] | 105 vs 101 ^b | 34,11 [13,79; 54,43] |
| 12 | Redukcja zastosowania leczenia ratunkowego ^c | 182 vs 150 (84% vs 65%) | 2,80** [1,66; 4,71] | Użycie terapii ratunkowej ogółem [inh./dobę] | 152 vs 150 | -1,61 [-2,57; -0,65] ^e | 123 vs 117 | -2,16 [-2,81; -1,51] |
| 12 | Wzrost zastosowania leczenia ratunkowego ^d | 182 vs 150 (3% vs 12%) | 0,25** [0,10; 0,65] | | | | | |
| 12 | Odsetek 24 h okresów bez objawów astmy [%] | 201 vs 202 | 17,90 [11,95; 23,85] | Odsetek dni bez objawów astmy [%] | 152 vs 150 | 31,57 [7,55; 55,59] | 123 vs 116 | 18,95 [10,02; 27,88] |
| 12 | x | x | x | Dzienne nasilenie objawów astmy [pkt] ^a | 152 vs 150 | -0,41 [-0,65; -0,17] | 123 vs 116 | -0,30 [-0,44; -0,16] |
| 12 | x | x | x | Nocne nasilenie objawów astmy [pkt] ^a | 152 vs 150 | -0,42 [-0,67; -0,17] | 123 vs 117 | -0,40 [-0,54; -0,26] |
| 12 | x | x | x | Noce wolne od przebudzeń [%] | 152 vs 150 | 8,42 [2,01; 14,83] | 123 vs 117 | 8,86 [2,16; 15,56] |
| 12 | Poprawa objawów astmy ^c | 182 vs 152 (83% vs 68%) | 2,25** [1,34; 3,77] | x | x | x | x | x |
| 12 | Pogorszenie objawów astmy ^d | 182 vs 152 (4% vs 13%) | 0,32** [0,14; 0,76] | x | x | x | x | x |
| 12 | x | x | x | GA: poprawa stanu zdrowia (w opinii pacjenta) | x | x | 105 vs 107 ^b (61% vs 20%) | 6,39** [3,45; 11,85] |
| 12 | x | x | x | GA: poprawa zdolności kontrolowania objawów astmy (w opinii pacjenta) | x | x | 105 vs 107 ^b (62% vs 21%) | 6,28** [3,40; 11,58] |
| 12 | x | x | x | GA: poprawa objawów astmy (w opinii lekarza) | x | x | 105 vs 107 ^b (69% vs 18%) | 10,11** [5,30; 19,25] |
| 12 | x | x | x | GA: poprawa zdolności kontrolowania objawów astmy (w | x | x | 105 vs 107 ^b (63% vs 15%) | 9,63** [4,96; 18,67] |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| OI [tyg.] | Punkt końcowy | FF/VI (92/22) vs PLC | | Punkt końcowy | BUD/FORM (320/18) vs PLC | | | |
|-----------|-----------------------------|----------------------------------|---------------------|--|----------------------------------|---------------------|----------------------------------|---------------------|
| | | HZA106827 | | | Berger 2010 | | Corren 2007 | |
| | | N _b vs N _k | MD/OR* [95% CI] | | N _b vs N _k | MD/OR* [95% CI] | N _b vs N _k | MD/OR** [95% CI] |
| | | | | opinii lekarza) | | | | |
| 12 | x | x | x | ≥1 zdarzenie zdefiniowane jako pogorszenie astmy | 152 vs 150 (3% vs 37%) | 0,06** [0,02; 0,15] | 123 vs 122 (19% vs 57%) | 0,18** [0,10; 0,31] |
| 12 | x | x | x | Zaostrzenie astmy | 152 vs 150 (1% vs 8%) | 0,08** [0,01; 0,59] | 123 vs 122 (1% vs 16%) | 0,04** [0,01; 0,32] |
| 12 | Utrata z braku skuteczności | 201 vs 203 (3% vs 16%) | 0,19** [0,08; 0,45] | Utrata z powodu pogorszenia astmy | 152 vs 150 (3% vs 36%) | 0,05** [0,02; 0,14] | 123 vs 122 (7% vs 33%) | 0,16** [0,07; 0,35] |

GRADE: niski. ACT: poprawę rezultatu oznacza wzrost w skali. GA: 5-stopniowa skala do ogólnej oceny kontroli astmy; możliwe odpowiedzi: znaczna poprawa, niewielka poprawa, brak zmian, nieznaczne pogorszenie, znaczne pogorszenie. a) W skali od 0 do 3 pkt, gdzie 0 oznacza brak, a 3 obecność poważnych objawów astmy. b) W podgrupie pacjentów ≥18. r.ż. c) Znaczenie, nieco lub trochę lepiej/rzadziej (nie uwzględnia pacjentów bez zmian). d) Znaczenie, nieco lub trochę gorzej/częściej (nie uwzględnia pacjentów bez zmian). e) W badaniu Berger 2010 raportowano także zmianę użycia terapii ratunkowej w ciągu dnia i w ciągu nocy; w obydwu przypadkach obserwowano istotną statystycznie przewagę BUD/FORM (320/18) nad PLC

Tabela 61. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do czynności płuc w populacji z astmą

| Punkt końcowy | OI [tyg.] | FF/VI (92/22) | | PLC | | FF/VI vs PLC | p [†] |
|---------------------|-----------|---------------|----------------|-----|----------------|----------------------|----------------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95%CI] | |
| s-FEV1 (0–24 h) [l] | 1d | 119 | 2,709 (0,8153) | 119 | 2,543 (0,8494) | 0,17 [-0,05; 0,38] | bd |
| | 12 | 108 | 0,513* (0,447) | 95 | 0,212* (0,444) | 0,30 [0,18; 0,42] | <0,001 |
| s-FEV1 (0–4 h) [l] | 1d | 119 | 2,693 (0,7626) | 120 | 2,563 (0,8194) | 0,13 [-0,07; 0,33] | bd |
| | 12 | 109 | 2,894 (0,8383) | 96 | 2,636 (0,8519) | 0,26 [0,03; 0,49] | bd |
| t-FEV1 [l] | 12 | 200 | 0,368* (0,430) | 193 | 0,196* (0,431) | 0,17 [0,09; 0,26] | <0,001 |
| FEV1 (po 12 h) [l] | 12 | 108 | 2,830* (0,486) | 93 | 2,462* (0,484) | 0,37 [0,23; 0,50] | bd |
| PEF AM [l/min] | 12 | 201 | 32,9* (34,31) | 103 | -0,4* 24,56 | 33,30 [26,59; 40,01] | bd |
| PEF PM [l/min] | 12 | 201 | 26,4* (33,32) | 202 | -1,8* (33,54) | 28,20 [21,67; 34,73] | bd |

† wartość p raportowana przez autorów badania; * - LSM a) Różnica median [95% CI].

Tabela 62. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100) w odniesieniu do efektu bronchodilatoryjnego w populacji z astmą

| Punkt końcowy | OI [tyg.] | FF/VI (92/22) | PLC | OR [95%CI] | NNT [95%CI] | p [†] |
|---|-----------|---------------|-------------|-------------------|-------------|----------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| Efekt bronchodilatoryjny ^a (po 24 h) | 12 | 97/120 (81) | 73/120 (61) | 2,72 [1,51; 4,87] | 6 [4; 12] | bd |

† wartość p raportowana przez autorów badania a) Wzrost o ≥12% i ≥200 ml FEV1 względem wartości początkowych.

Tabela 63. Wyniki analizy klinicznej dla porównania BUD/FORM (320/18) vs PLC w odniesieniu do czynności płuc w populacji z astmą

| Badanie | OI [tyg.] | BUD/FORM (320/18) | | PLC | | BUD/FORM vs PLC | p [†] |
|----------------------------|-----------|-------------------|--------------|-----|--------------|-------------------|----------------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95%CI] | |
| s-FEV1 (0–12 h) [l] | | | | | | | |
| Berger 2010 | 2 | 56 | 0,07 | 48 | -0,20 | 0,27 [0,11; 0,43] | <0,001 |
| | 12 | 41 | 0,08 | 33 | -0,25 | 0,33 [0,13; 0,53] | <0,001 |
| Corren 2007 | 1d | 123 | 0,41 (0,27) | 122 | 0,15 (0,27) | 0,26 [0,19; 0,33] | <0,001 |
| | 2 | 123 | 0,47 (0,37) | 122 | 0,12 (0,33) | 0,35 [0,26; 0,44] | ≤0,001 |
| | 12 | 123 | 0,50 (0,37) | 122 | 0,12 (0,35) | 0,38 [0,29; 0,47] | ≤0,001 |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Badanie | OI [tyg.] | BUD/FORM (320/18) | | PLC | | BUD/FORM vs PLC | p [†] |
|-----------------------|-----------|-------------------|---------------|-----|-----------------|----------------------|----------------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95%CI] | |
| t-FEV1 AM [l] | | | | | | | |
| Berger 2010 | 12 | 143 | -0,04 | 131 | -0,31 | 0,27 [0,00; 0,54] | <0,05 |
| Corren 2007 | 12 | 122 | 0,37 (0,37) | 111 | 0,03 (0,44) | 0,34 [0,24; 0,44] | ≤0,001 |
| t-FEV1 PM [l] | | | | | | | |
| Berger 2010 | 12 | 138 | 0 | 116 | -0,28 | 0,28 [0,00; 0,56] | <0,05 |
| PEF AM [l/min] | | | | | | | |
| Berger 2010 | 12 | 152 | 1 | 150 | -43 | 44,00 [0,00; 88,00] | <0,05 |
| Corren 2007 | 12 | 123 | 54 (51) | 117 | -4 (44) | 58,00 [45,97; 70,03] | ≤0,001 |
| PEF PM [l/min] | | | | | | | |
| Berger 2010 | 12 | 152 | 1,58* (37,05) | 150 | -41,46* (36,68) | 43,04 [34,72; 51,36] | <0,001 |
| Corren 2007 | 12 | 123 | 40 (46) | 116 | 0 (41) | 40,00 [28,97; 51,03] | ≤0,001 |

† wartość p raportowana przez autorów badania; * - LSM

Tabela 64. Wyniki analizy klinicznej dla porównania BUD/FORM (320/18) vs PLC w odniesieniu do efektu bronchodilatacyjnego w populacji z astmą na podstawie badania Corren 2007

| Punkt końcowy | OI [tyg.] | BUD/FORM (320/18) | PLC | OR [95%CI] | NNT [95%CI] | p [†] |
|-------------------|-----------|-------------------|------------|----------------------|-------------|----------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| wg OEQ | 12 | bd | bd | BUD/FORM > PLC | ND | IS |
| ≥15% poprawa FEV1 | 1d | 60/123 (49) | 10/122 (8) | 10,67 [5,10; 22,29] | 3 [2; 4] | <0,05 |
| | 12 | 9/123 (7) | 1/122 (1) | 9,55 [1,19; 76,60] | 16 [9; 62] | <0,05 |
| ≥12% poprawa FEV1 | 1d | 82/123 (67) | 11/122 (9) | 20,18 [9,78; 41,63] | 2 [2; 3] | <0,05 |
| | 12 | 15/123 (12) | 1/122 (1) | 16,81 [2,18; 129,35] | 9 [6; 19] | <0,05 |

† wartość p raportowana przez autorów badania

Jakość życia

Tabela 65. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do jakości życia w populacji z astmą

| Badanie | OI [tyg.] | FF/VI (92/22) | | PLC | | FF/VI vs PLC | p [†] |
|-------------------------------------|-----------|---------------|--------------|-----|--------------|-------------------|----------------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95%CI] | |
| AQLQ+12 [pkt] (wynik ogólny) | 12 | 180 | 0,91* (0,74) | 149 | 0,61* (0,74) | 0,30 [0,14; 0,46] | bd |

† wartość p raportowana przez autorów badania; * - LSM

Tabela 66. Wyniki analizy klinicznej dla porównania BUD/FORM (320/18) vs PLC w odniesieniu do jakości życia w populacji z astmą (dane ciągłe)

| Badanie | OI [tyg.] | BUD/FORM (320/18) | | PLC | | BUD/FORM vs PLC | p [†] |
|--|-----------|-------------------|---------------------------|------------------|---------------------------|-------------------|----------------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95%CI] | |
| AQLQ[S]: wynik ogólny [pkt] | | | | | | | |
| Berger 2010 | 12 | bd ^a | 0,1* | bd ^a | -0,8* | 0,9 | ≤0,01 |
| Corren 2007 ^b | 12 | 102 | 0,79 (0,95) ^{cd} | 100 ^c | -0,06 (1,04) ^c | 0,85 [0,57; 1,13] | <0,001 |
| AQLQ[S] – Objawy [pkt] | | | | | | | |
| Berger 2010 | 12 | bd ^a | 0,0* | bd ^a | -1,0* | 1,0 | ≤0,01 |
| Corren 2007 | 12 | 102 | 1,01 (1,18) ^{cd} | 100 | -0,09 (1,19) ^c | 1,10 [0,77; 1,43] | <0,001 |
| AQLQ[S] – Ograniczenie aktywności [pkt] | | | | | | | |
| Berger 2010 | 12 | bd ^a | 0,1* | bd ^a | -0,7* | 0,8 | ≤0,01 |
| Corren 2007 ^a | 12 | 103 | 0,52 (0,98) ^{cd} | 100 | -0,08 (1,02) ^c | 0,60 [0,32; 0,88] | <0,001 |
| AQLQ[S] – Funkcje emocjonalne [pkt] | | | | | | | |
| Berger 2010 | 12 | bd ^a | -0,1* | bd ^a | -1,1* | 1,0 | ≤0,01 |
| Corren 2007 | 12 | 102 | 1,01 (1,28) ^{cd} | 100 | -0,07 (1,32) ^c | 1,08 [0,72; 1,44] | <0,001 |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Badanie | OI [tyg.] | BUD/FORM (320/18) | | PLC | | BUD/FORM vs PLC | p [†] |
|--|-----------|-------------------|--------------------------|-----------------|--------------------------|-------------------|----------------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95%CI] | |
| AQLQ[S] – Ekspozycja środowiskowa [pkt] | | | | | | | |
| Berger 2010 | 12 | bd ^a | 0,3* | bd ^a | -0,3* | 0,6 | ≤0,01 |
| Corren 2007 | 12 | 102 | 0,46 (1,13) ^c | 100 | 0,07 (1,04) ^c | 0,39 [0,09; 0,69] | <0,05 |

† wartość p raportowana przez autorów badania; * - LSM a) Ocenę jakości życia AQLQ[S] przeprowadzono u pacjentów ≥18 r.ż. jednakże nie podano liczebności wspomnianej grupy, z tego względu oszacowanie parametrów było niemożliwe. b) Ocena AQLQ[S] uwzględniająca wszystkich pacjentów z badania wykazała również istotną statystycznie przewagę BUD/FORM (320/18) nad PLC, autorzy nie przedstawili jednak stosownych danych liczbowych. c) Wynik dla podgrupy pacjentów ≥18 r.ż. d) Wynik istotny klinicznie.

Tabela 67. Wyniki analizy klinicznej dla porównania BUD/FORM (320/18) vs PLC w odniesieniu do jakości życia w populacji z astmą (dane dychotomiczne)

| Badanie | OI [tyg.] | BUD/FORM (320/18) | PLC | OR [95%CI] | RD / NNT(H) [95%CI] | p [†] |
|--|-----------|--------------------------|--------------------------|-------------------|---------------------|----------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| Klinicznie istotna poprawa wyniku AQLQ[S]^a (wzrost wartości o ≥0,5 pkt. względem wartości wyjściowych) | | | | | | |
| Corren 2007 | 12 | 64/102 ^b (63) | 35/100 ^b (35) | 3,13 [1,76; 5,56] | NNT = 4 [3; 7] | <0,006 |
| Klinicznie istotne pogorszenie wyniku AQLQ[S] (spadek wartości o ≥0,5 pkt. względem wartości wyjściowych) | | | | | | |
| Berger 2010 | 12 | bd | bd | nd | BUD/FORM > PLC | <0,001 |
| Corren 2007 | 12 | 6/102 ^b (6) | 26/100 ^b (26) | 0,25 [0,10; 0,65] | NNT = 8 [5; 20] | bd |
| Brak klinicznie istotnych zmian wyniku AQLQ[S] względem wartości wyjściowych | | | | | | |
| Corren 2007 | 12 | 32/102 ^b (31) | 39/100 ^b (39) | 0,72 [0,40; 1,28] | -0,08 [-0,21; 0,06] | bd |

† wartość p raportowana przez autorów badania. a) Klinicznie istotną poprawę wyniku AQLQ[S] obserwowano w zakresie wszystkich komponent z wyjątkiem ekspozycji środowiskowej. b) Wynik dla podgrupy pacjentów ≥18 r.ż.

Kontrola objawów choroby

Tabela 68. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z astmą (dane ciągłe)

| Punkt końcowy | OI [tyg.] | FF/VI (92/22) | | PLC | | FF/VI vs PLC | p [†] |
|---|-----------|---------------|---------------|-----|---------------|----------------------|----------------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95%CI] | |
| ACT [pkt] (wynik ogólny) | 12 | 185 | 4,4 (3,13) | 154 | 2,5 (3,23) | 1,90 [1,22; 2,58] | bd |
| Zmiana odsetka 24-h okresów bez terapii ratunkowej [%] | 12 | 201 | 37,1* (32,04) | 202 | 17,8* (32,12) | 19,30 [13,04; 25,56] | bd |
| Zmiana odsetka 24-h okresów bez objawów astmy [%] | 12 | 201 | 32,5* (30,34) | 202 | 14,6* (30,56) | 17,90 [11,95; 23,85] | bd |

† wartość p raportowana przez autorów badania; * - LSM

Tabela 69. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z astmą (dane dychotomiczne)

| Punkt końcowy | OI [tyg.] | FF/VI (92/22) | PLC | OR [95%CI] | NNT [95%CI] | p [†] |
|------------------------------------|-----------|---------------|-------------|-------------------|-------------|----------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| Utrata z braku skuteczności | 12 | 7/201 (3) | 32/203 (16) | 0,19 [0,08; 0,45] | 9 [6; 16] | bd |

† wartość p raportowana przez autorów badania

Tabela 70. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC na podstawie badania HZA106827 w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z astmą (dane ciągłe)

| Punkt końcowy | OI [tyg.] | FF/VI (92/22) | | PLC | | FF/VI vs PLC | p [†] |
|--|-----------|---------------|--------------|-----|--------------|-----------------|----------------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95%CI] | |
| Liczba niezaplanowanych porad lekarskich związanych z astmą | | | | | | | |
| Liczba wizyt domowych (dzień) | 12 | 201 | 0,0 (0,00) | 203 | 0,0 (0,00) | bd ^a | bd |
| Liczba wizyt domowych (noc) | 12 | 201 | 0,0 (0,00) | 203 | 0,0 (0,00) | bd ^a | bd |
| Liczba wizyt w gabinecie lekarskim | 12 | 201 | 0,0 (0,10) | 203 | 0,0 (0,24) | bd ^a | bd |
| Liczba porad ambulatoryjnych | 12 | 201 | 0,0 (0,00) | 203 | 0,0 (0,07) | bd ^a | bd |
| Liczba wizyt na oddziale ratunkowym | 12 | 201 | 0,0 (0,00) | 203 | 0,0 (0,00) | bd ^a | bd |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Punkt końcowy | OI [tyg.] | FF/VI (92/22) | | PLC | | FF/VI vs PLC | p [†] |
|---------------------------------------|-----------|---------------|--------------|-----|--------------|-----------------|----------------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95%CI] | |
| Liczba dni hospitalizacji (OIT, OIOM) | 12 | 201 | 0,0 (0,00) | 203 | 0,0 (0,00) | bd ^a | bd |
| Liczba dni hospitalizacji | 12 | 201 | 0,0 (0,00) | 203 | 0,0 (0,00) | bd ^a | bd |

† wartość p raportowana przez autorów badania OIT – Oddział Intensywnej Terapii; OIOM - Oddział Intensywnej Opieki Medycznej (ang. Intensive Care Unit). a) brak możliwości oszacowania parametrów.

Tabela 71. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC na podstawie badania HZA106827 w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z astmą (dane dychotomiczne)

| Komponenta | OI [tyg.] | FF/VI (92/22) | PLC | OR [95%CI] | RD / NNT [95%CI] | p [†] |
|--|-----------|---------------|-------------|-------------------|---------------------|----------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| Objawy astmy | | | | | | |
| Znacznie lepiej | 12 | 86/182 (47) | 38/152 (25) | 2,25 [1,34; 3,77] | NNT = 7 [5; 19] | bd |
| Nieco lepiej | 12 | 52/182 (29) | 37/152 (24) | | | bd |
| Trochę lepiej | 12 | 13/182 (7) | 29/152 (19) | | | bd |
| Bez zmian | 12 | 23/182 (13) | 29/152 (19) | 0,61 [0,34; 1,11] | -0,06 [-0,14; 0,01] | bd |
| Trochę gorzej | 12 | 7/182 (4) | 9/152 (6) | 0,32 [0,14; 0,76] | NNT = 13 [8; 49] | bd |
| Nieco gorzej | 12 | 1/182 (1) | 6/152 (4) | | | bd |
| Znacznie gorzej | 12 | 0/182 (0) | 4/152 (3) | | | bd |
| Zastosowanie leczenia ratunkowego | | | | | | |
| Znacznie rzadziej | 12 | 89/182 (49) | 42/150 (28) | 2,80 [1,66; 4,71] | NNT = 6 [4; 11] | bd |
| Nieco rzadziej | 12 | 43/182 (24) | 32/150 (21) | | | bd |
| Trochę rzadziej | 12 | 21/182 (12) | 24/150 (16) | | | bd |
| Bez zmian | 12 | 23/182 (13) | 34/150 (23) | 0,49 [0,28; 0,88] | NNT = 10 [6; 57] | bd |
| Trochę częściej | 12 | 5/182 (3) | 12/150 (8) | 0,25 [0,10; 0,65] | NNT = 12 [7; 35] | bd |
| Nieco częściej | 12 | 1/182 (1) | 3/150 (2) | | | bd |
| Znacznie częściej | 12 | 0/182 (0) | 3/150 (2) | | | bd |

† wartość p raportowana przez autorów badania

Tabela 72. Wyniki analizy klinicznej dla porównania BUD/FORM (320/18) vs PLC w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z astmą (dane ciągłe)

| Badanie | OI [tyg.] | BUD/FORM (320/18) | | PLC | | BUD/FORM vs PLC | p [†] |
|---|-----------|-------------------|--------------------|-----|-------------------|----------------------|----------------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95%CI] | |
| Zmiana odsetka dni bez objawów astmy [%] | | | | | | | |
| Berger 2010 | 12 | 152 | 4,08 | 150 | -27,49 | 31,57 [7,55; 55,59] | ≤0,01 |
| Corren 2007 | 12 | 123 | 26,47 (39,46) | 116 | 7,52 (30,64) | 18,95 [10,02; 27,88] | ≤0,001 |
| Zmiana odsetka dni z prawidłową kontrolą objawów astmy [%] | | | | | | | |
| Berger 2010 | 12 | 152 | 3,79 | 150 | -29,37 | 33,16 [7,93; 58,39] | ≤0,01 |
| Corren 2007 | 12 | 105 | 23,84 ^b | 102 | 5,39 ^b | 18,45 [7,46; 29,44] | <0,001 |
| Zmiana odsetka nocy wolnych od przebudzeń [%] | | | | | | | |
| Berger 2010 | 12 | 152 | -2,26 | 150 | -10,68 | 8,42 [2,01; 14,83] | ≤0,01 |
| Corren 2007 | 12 | 123 | 21,63 (24,08) | 117 | 12,77 (28,56) | 8,86 [2,16; 15,56] | ≤0,001 |
| Zmiana dziennego nasilenia objawów astmy [pkt]^a | | | | | | | |
| Berger 2010 | 12 | 152 | -0,02 | 150 | 0,39 | -0,41 [-0,65; -0,17] | <0,001 |
| Corren 2007 | 12 | 123 | -0,41 (0,52) | 116 | -0,11 (0,60) | -0,30 [-0,44; -0,16] | ≤0,01 |
| Zmiana nocnego nasilenia objawów astmy [pkt]^a | | | | | | | |
| Berger 2010 | 12 | 152 | -0,02 | 150 | 0,40 | -0,42 [-0,67; -0,17] | <0,001 |
| Corren 2007 | 12 | 123 | -0,48 (0,49) | 117 | -0,08 (0,60) | -0,40 [-0,54; -0,26] | ≤0,01 |
| Zmiana odsetka dni bez terapii ratunkowej [%] | | | | | | | |
| Berger 2010 | 12 | 152 | 1,42 | 150 | -30,26 | 31,68 [7,57; 55,79] | ≤0,01 |
| Corren 2007 | 12 | 105 | 40,86 ^b | 101 | 6,75 ^b | 34,11 [13,79; 54,43] | <0,001 |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Badanie | OI [tyg.] | BUD/FORM (320/18) | | PLC | | BUD/FORM vs PLC | p [†] |
|---|-----------|-------------------|--------------|-----|--------------|----------------------|----------------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95%CI] | |
| Użycie terapii ratunkowej w ciągu dnia [inhalacje/dzień] | | | | | | | |
| Berger 2010 | 12 | 152 | -0,04 | 150 | 0,88 | -0,92 [-1,62; -0,22] | ≤0,01 |
| Użycie terapii ratunkowej w ciągu nocy [inhalacje/noc] | | | | | | | |
| Berger 2010 | 12 | 152 | -0,02 | 150 | 0,70 | -0,72 [-1,27; -0,17] | ≤0,01 |
| Użycie terapii ratunkowej ogółem [inhalacje/dobę] | | | | | | | |
| Berger 2010 | 12 | 152 | -0,08 | 150 | 1,53 | -1,61 [-2,57; -0,65] | <0,001 |
| Corren 2007 | 12 | 123 | -2,01 (2,36) | 117 | 0,15 (2,72) | -2,16 [-2,81; -1,51] | <0,001 |

† wartość p raportowana przez autorów badania; * - LSM a) W skali od 0 do 3 pkt, gdzie 0 oznacza brak, a 3 obecność poważnych objawów astmy b) Wynik dla podgrupy pacjentów ≥18 r.ż.

Tabela 73. Wyniki analizy klinicznej dla porównania BUD/FORM (320/18) vs PLC w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z astmą (dane dychotomiczne)

| Badanie | OI [tyg.] | BUD/FORM (320/18) | PLC | OR [95%CI] | NNT [95%CI] | p [†] |
|--|-----------|--------------------------|--------------------------|---------------------|-------------|----------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| Ocena stanu zdrowia w opinii pacjenta wg GA – poprawa stanu zdrowia | | | | | | |
| Corren 2007 | 12 | 64/105 ^a (61) | 21/107 ^a (20) | 6,39 [3,45; 11,85] | 3 [2; 4] | <0,0001 |
| Ocena stanu zdrowia w opinii pacjenta wg GA – poprawa zdolności kontrolowania objawów astmy | | | | | | |
| Corren 2007 | 12 | 65/105 ^a (62) | 22/107 ^a (21) | 6,28 [3,40; 11,58] | 3 [2; 4] | <0,001 |
| Ocena stanu zdrowia w opinii lekarza wg GA – redukcja objawów astmy | | | | | | |
| Corren 2007 | 12 | 72/105 ^a (69) | 19/107 ^a (18) | 10,11 [5,30; 19,25] | 2 [2; 3] | <0,001 |
| Ocena stanu zdrowia w opinii lekarza wg GA – poprawa zdolności kontrolowania objawów astmy | | | | | | |
| Corren 2007 | 12 | 66/105 ^a (63) | 16/107 ^a (15) | 9,63 [4,96; 18,67] | 3 [2; 3] | <0,001 |
| ≥1 zdarzenie zdefiniowane jako pogorszenie astmy | | | | | | |
| Berger 2010 | 12 | 5/152 (3) | 55/150 (37) | 0,06 [0,02; 0,15] | 4 [3; 4] | <0,001 |
| Corren 2007 | 12 | 23/123 (19) | 69/122 (57) | 0,18 [0,10; 0,31] | 3 [3; 4] | ≤0,001 |
| Zaostrzenie astmy | | | | | | |
| Berger 2010 | 12 | 1/152 (1) | 12/150 (8) | 0,08 [0,01; 0,59] | 14 [9; 36] | <0,01 |
| Corren 2007 | 12 | 1/123 (1) | 20/122 (16) | 0,04 [0,01; 0,32] | 6 [5; 12] | ≤0,001 |
| Utrata z powodu pogorszenia astmy | | | | | | |
| Berger 2010 | 12 | 4/152 (3) | 54/150 (36) | 0,05 [0,02; 0,14] | 4 [3; 4] | <0,001 |
| Corren 2007 | 12 | 9/123 (7) | 40/122 (33) | 0,16 [0,07; 0,35] | 4 [3; 7] | ≤0,001 |

† wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Wynik dla podgrupy pacjentów ≥18 r.ż.

FF/VI (184/22) vs FP/SAL (1000/100)

Tabela 74. Zestawienie najważniejszych punktów końcowych dla porównania FF/VI (184/22) vs FP (1000) oraz FP/SAL (1000/100) vs FP (1000) w odniesieniu do czynności płuc, jakości życia oraz kontroli objawów choroby w populacji z astmą

| OI [tyg.] | Punkt końcowy | FF/VI (184/22) vs FP (1000) | | OI [tyg.] | Punkt końcowy | FP/SAL (1000/100) vs FP (1000) | |
|-----------|---------------------|----------------------------------|----------------------|-----------|---------------|----------------------------------|--------------------|
| | | O'Byrne 2013 | | | | Aubier 1999 | |
| | | N _b vs N _k | MD/OR** [95% CI] | | | N _b vs N _k | MD/OR** [95% CI] |
| 24 | s-FEV1 (0-24 h) [I] | 89 vs 86 | 0,21 [0,07; 0,34] | 28 | FEV1 [I] | 167 vs 163 | 0,07 [-0,02; 0,16] |
| 24 | s-FEV1 (0-4 h) [I] | 197 vs 194 | 0,20 [0,07; 0,33] | | | | |
| 24 | t-FEV1 [I] | 187 vs 190 | 0,21 [0,13; 0,29] | | | | |
| 24 | FEV1 (po 12 h) [I] | 197 vs 194 | 0,25 [0,12; 0,39] | | | | |
| 24 | PEF AM [l/min] | 197 vs 195 | 33,00 [24,84; 41,16] | x | x | x | x |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| OI [tyg.] | Punkt końcowy | FF/VI (184/22) vs FP (1000) | | OI [tyg.] | Punkt końcowy | FP/SAL (1000/100) vs FP (1000) | |
|-----------|---|----------------------------------|--------------------------------|-----------|------------------------------------|----------------------------------|---------------------|
| | | O'Byrne 2013 | | | | Aubier 1999 | |
| | | N _b vs N _k | MD/OR** [95% CI] | | | N _b vs N _k | MD/OR** [95% CI] |
| 24 | PEF PM [l/min] | 197 vs 194 | 26,20 [18,04; 34,36] | x | x | x | x |
| 24 | AQLQ+12: wynik ogólny [pkt] | 167 vs 156 | 0,03 [-0,15; 0,21] | x | x | x | x |
| 24 | ACT: wynik ogólny [pkt] | 170 vs 162 | 0,80 [0,01; 1,59] ^a | x | x | x | x |
| 24 | Kontrola choroby (ACT ≥20 pkt) | 170 vs 162 (50% vs 48%) | 1,10** [0,72; 1,70] | x | x | x | x |
| 24 | Odsetek 24 h okresów bez terapii ratunkowej [%] | 197 vs 194 | 6,30 [-0,45; 13,05] | x | x | x | x |
| 24 | Odsetek 24 h okresów bez objawów astmy [%] | 197 vs 194 | 4,80 [-1,58; 11,18] | x | x | x | x |
| 24 | Poprawa objawów astmy ^b | 168 vs 162 (89% vs 81%) | 1,86** [1,001; 3,44] | x | x | x | x |
| 24 | Pogorszenie objawów astmy ^c | 168 vs 162 (3% vs 5%) | 0,59** [0,19; 1,84] | x | x | x | x |
| 24 | Redukcja zastosowania leczenia ratunkowego ^b | 168 vs 162 (88% vs 81%) | 1,59** [0,87; 2,91] | x | x | x | x |
| 24 | Wzrost zastosowania leczenia ratunkowego ^c | 168 vs 162 (3% vs 7%) | 0,42** [0,14; 1,24] | x | x | x | x |
| 24 | Utrata z braku skuteczności | 197 vs 195 (3% vs 9%) | 0,31** [0,12; 0,80] | 28 | Utrata z powodu braku skuteczności | 167 vs 165 (2% vs 2%) | 0,74** [0,16; 3,34] |

AQLQ+12 oraz ACT: poprawę rezultatu oznacza wzrost w skali; ** – OR a) Wynik raportowany przez autorów badania nie był statystycznie istotny (0,7 [-0,1; 1,5]). b) Znacznie, nieco lub trochę lepiej/rzadziej (nie uwzględnia pacjentów bez zmian). c) Znacznie, nieco lub trochę gorzej/częściej (nie uwzględnia pacjentów bez zmian).

Czynność płuc

Tabela 75. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (184/22) vs FP (1000) w odniesieniu do czynności płuc w populacji z astmą

| Punkt końcowy | OI [tyg] | FF/VI (184/22) | | FP (1000) | | FF/VI vs FP | p [†] |
|---------------------|----------|----------------|----------------|-----------|----------------|----------------------|----------------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95%CI] | |
| s-FEV1 (0–24 h) [l] | 24 | 89 | 0,464* (0,443) | 86 | 0,258* (0,448) | 0,21 [0,07; 0,34] | 0,003 |
| s-FEV1 (0–4 h) [l] | 24 | 197 | 0,484* (0,658) | 194 | 0,285* (0,673) | 0,20 [0,07; 0,33] | bd |
| t-FEV1 [l] | 24 | 187 | 0,394* (0,413) | 190 | 0,183* (0,414) | 0,21 [0,13; 0,29] | <0,001 |
| FEV1 (po 12 h) [l] | 24 | 197 | 2,645* (0,686) | 194 | 2,390* (0,694) | 0,25 [0,12; 0,39] | bd |
| PEF AM [l/min] | 24 | 197 | 51,8* (41,26) | 195 | 18,8* (41,19) | 33,00 [24,84; 41,16] | bd |
| PEF PM [l/min] | 24 | 197 | 39,8* (41,12) | 194 | 13,6* (41,23) | 26,20 [18,04; 34,36] | bd |

† wartość p raportowana przez autorów badania; * - LSM

Tabela 76. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FP/SAL (1000/100) vs FP (1000) w odniesieniu do czynności płuc w populacji z astmą

| Punkt końcowy | OI [tyg] | FP/SAL (1000/100) | | FP (1000) | | FP/SAL vs FP | p [†] |
|---------------|----------|-------------------|---------------|-----------|---------------|--------------------|----------------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95%CI] | |
| FEV1 [l] | 28 | 167 | 0,261 (0,517) | 163 | 0,189 (0,255) | 0,07 [-0,02; 0,16] | 0,454 |

† wartość p raportowana przez autorów badania; * - LSM

Jakość życia

Tabela 77. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (184/22) vs FP (1000) w odniesieniu do jakości życia w populacji z astmą

| Punkt końcowy | OI [tyg.] | FF/VI (184/22) | | FP (1000) | | FF/VI vs FP | p [†] |
|-------------------------------------|-----------|----------------|--------------|-----------|--------------|--------------------|----------------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95%CI] | |
| AQLQ+12 [pkt] (wynik ogólny) | 24 | 167 | 0,93* (0,84) | 156 | 0,90* (0,85) | 0,03 [-0,15; 0,21] | 0,786 |

† wartość p raportowana przez autorów badania; * - LSM

Kontrola choroby

Tabela 78. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (184/22) vs FP (1000) w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z astmą (dane ciągłe)

| Punkt końcowy | OI [tyg.] | FF/VI (184/22) | | FP (1000) | | FF/VI vs FP | p [†] |
|--|-----------|----------------|--------------|-----------|--------------|---------------------|----------------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95%CI] | |
| ACT [pkt] (wynik ogólny) | 24 | 170 | 5,5* (3,65) | 162 | 4,7* (3,69) | 0,80 [0,01; 1,59] | bd |
| Zmiana odsetka 24-h okresów bez terapii ratunkowej [%] | 24 | 197 | 38,2 (33,97) | 194 | 31,9 (34,12) | 6,30 [-0,45; 13,05] | 0,067 |
| Zmiana odsetka 24-h okresów bez objawów astmy [%] | 24 | 197 | 29,3 (32,14) | 194 | 24,5 (32,17) | 4,80 [-1,58; 11,18] | 0,137 |

† wartość p raportowana przez autorów badania; * - LSM

Tabela 79. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (184/22) vs FP (1000) w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z astmą (dane dychotomiczne)

| Punkt końcowy | OI [tyg.] | FF/VI (184/22) | FP (1000) | OR [95%CI] | RD / NNT [95%CI] | p [†] |
|---------------------------------------|-----------|----------------|-------------|-------------------|--------------------|----------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| Kontrola choroby (ACT ≥20 pkt) | 24 | 85/170 (50) | 77/162 (48) | 1,10 [0,72; 1,70] | 0,02 [-0,08; 0,13] | bd |
| Utrata z braku skuteczności | 24 | 6/197 (3) | 18/195 (9) | 0,31 [0,12; 0,80] | NNT = 17 [10; 69] | bd |

† wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 80. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (184/22) vs FP (1000) w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z astmą (dane ciągłe)

| Punkt końcowy | OI [tyg.] | FF/VI (184/22) | | FP (1000) | | FF/VI vs FP | p [†] |
|--|-----------|----------------|--------------|-----------|--------------|-----------------|----------------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95%CI] | |
| Liczba niezaplanowanych porad lekarskich związanych z astmą | | | | | | | |
| Liczba wizyt domowych (dzień) | 24 | 197 | 0,0 (0,00) | 195 | 0,0 (0,00) | bd ^a | bd |
| Liczba wizyt domowych (noc) | 24 | 197 | 0,0 (0,00) | 195 | 0,0 (0,00) | bd ^a | bd |
| Liczba wizyt w gabinecie lekarskim | 24 | 197 | 0,0 (0,00) | 195 | 0,1 (0,45) | bd ^a | bd |
| Liczba porad ambulatoryjnych | 24 | 197 | 0,0 (0,00) | 195 | 0,0 (0,00) | bd ^a | bd |
| Liczba wizyt na oddziale ratunkowym | 24 | 197 | 0,0 (0,00) | 195 | 0,0 (0,00) | bd ^a | bd |
| Liczba dni hospitalizacji (OIT, OIOM) | 24 | 197 | 0,0 (0,00) | 195 | 0,0 (0,00) | bd ^a | bd |
| Liczba dni hospitalizacji | 24 | 197 | 0,0 (0,00) | 195 | 0,0 (0,00) | bd ^a | bd |

† wartość p raportowana przez autorów badania. OIT – Oddział Intensywnej Terapii; OIOM - Oddział Intensywnej Opieki Medycznej (ang. *Intensive Care Unit*).a) Brak możliwości oszacowania parametrów.

Tabela 81. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (184/22) vs FP (1000) w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z astmą (dane dychotomiczne) 24 tyg.

| Komponenta | OI [tyg.] | FF/VI (184/22) | FP (1000) | OR [95%CI] | RD / NNT [95%CI] | p [†] |
|------------------------|-----------|----------------|-------------|--------------------|-------------------|----------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| Objawy astmy | | | | | | |
| Znacznie lepiej | 24 | 89/168 (53) | 62/162 (38) | 1,86 [1,001; 3,44] | NNT = 13 [7; 959] | bd |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Komponenta | OI [tyg.] | FF/VI (184/22) | FP (1000) | OR [95%CI] | RD / NNT [95%CI] | p [†] |
|--|-----------|----------------|-------------|-------------------|---------------------|----------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| Nieco lepiej | 24 | 37/168 (22) | 52/162 (32) | | | bd |
| Trochę lepiej | 24 | 23/168 (14) | 17/162 (10) | | | bd |
| Bez zmian | 24 | 14/168 (8) | 23/162 (14) | 0,55 [0,27; 1,11] | -0,06 [-0,13; 0,01] | bd |
| Trochę gorzej | 24 | 4/168 (2) | 4/162 (2) | | | bd |
| Nieco gorzej | 24 | 1/168 (1) | 2/162 (1) | 0,59 [0,19; 1,84] | -0,02 [-0,06; 0,02] | bd |
| Znacznie gorzej | 24 | 0/168 (0) | 2/162 (1) | | | bd |
| Zastosowanie leczenia ratunkowego | | | | | | |
| Znacznie rzadziej | 24 | 87/168 (52) | 69/162 (43) | | | bd |
| Nieco rzadziej | 24 | 38/168 (23) | 37/162 (23) | 1,59 [0,87; 2,91] | 0,06 [-0,02; 0,14] | bd |
| Trochę rzadziej | 24 | 22/168 (13) | 26/162 (16) | | | bd |
| Bez zmian | 24 | 16/168 (10) | 19/162 (12) | 0,79 [0,39; 1,60] | -0,02 [-0,09; 0,04] | bd |
| Trochę częściej | 24 | 3/168 (2) | 8/162 (5) | | | bd |
| Nieco częściej | 24 | 1/168 (1) | 1/162 (1) | 0,42 [0,14; 1,24] | -0,04 [-0,08; 0,01] | bd |
| Znacznie częściej | 24 | 1/168 (1) | 2/162 (1) | | | bd |

† wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 82. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FP/SAL (1000/100) vs FP (1000) w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z astmą (dane dychotomiczne)

| Punkt końcowy | OI [tyg.] | FP/SAL (1000/100) | FP (1000) | OR [95%CI] | RD / NNT [95%CI] | p [†] |
|-----------------------------|-----------|-------------------|-----------|-------------------|---------------------|----------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| Utrata z braku skuteczności | 28 | 3/167 (2) | 4/165 (2) | 0,74 [0,16; 3,34] | -0,01 [-0,04; 0,02] | bd |

† wartość p raportowana przez autorów badania.

Analiza dodatkowa po 12 tyg. terapii

Tabela 83. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (184/22) vs FP (1000) w odniesieniu do czynności płuc w populacji z astmą

| Punkt końcowy | OI [tyg.] | FF/VI (184/22) | | FP (1000) | | FF/VI vs FP | p [†] |
|----------------|-----------|----------------|---------------|-----------|---------------|----------------------|----------------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95% CI] | |
| PEF AM [l/min] | 12 | 197 | 48,1* (39,02) | 195 | 17,1* (39,10) | 31,00 [23,27; 38,73] | bd |
| PEF PM [l/min] | 12 | 197 | 36,6* (38,60) | 194 | 12,6* (38,82) | 24,00 [16,34; 31,66] | bd |

† wartość p raportowana przez autorów badania; * - LSM.

Tabela 84. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FP/SAL (1000/100) vs FP (1000) w odniesieniu do czynności płuc w populacji z astmą

| Punkt końcowy | OI [tyg.] | FP/SAL (1000/100) | | FP (1000) | | FP/SAL vs FP | p [†] |
|----------------------------|-----------|-------------------|--------------|-----------|--------------|--------------------------|----------------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95%CI] | |
| PEF AM [l/min] | 12 | 167 | 35 (40,06) | 163 | 15 (39,58) | 20,00 [11,41; 28,59] | <0,001 |
| PEF AM [%] | 12 | 167 | 8 | 163 | 3 | 5 [3; 6] ^a | bd |
| PEF PM [l/min] | 12 | 167 | 29 (40,06) | 163 | 9 (39,58) | 20,00 [11,41; 28,59] | <0,001 |
| PEF PM [%] | 12 | 167 | 7 | 163 | 2 | 5 [3; 6] ^a | bd |
| Różnica AM i PM PEF[l/min] | 12 | 167 | -6 | 163 | -7 | -1 [-4; -2] ^a | bd |

† wartość p raportowana przez autorów badania; * - LSM. a) wynik raportowany przez autorów publikacji.

Tabela 85. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (184/22) vs FP (1000) w odniesieniu do jakości życia w populacji z astmą

| Punkt końcowy | OI [tyg.] | FF/VI (184/22) | | FP (1000) | | FF/VI vs FP | p [†] |
|------------------------------|-----------|----------------|--------------|-----------|--------------|--------------------|----------------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95%CI] | |
| AQLQ+12 [pkt] (wynik ogólny) | 12 | 180 | 0,74 (0,75) | 163 | 0,74 (0,75) | 0,00 [-0,16; 0,16] | bd |

† wartość p raportowana przez autorów badania.

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

Tabela 86. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (184/22) vs FP (1000) w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z astmą (dane ciągle)

| Punkt końcowy | OI [tyg.] | FF/VI (184/22) | | FP (1000) | | FF/VI vs FP | p [†] |
|----------------------------------|-----------|----------------|--------------|-----------|--------------|-------------------|----------------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95%CI] | |
| ACT [pkt.] (wynik ogólny) | 12 | 183 | 4,8 (3,65) | 169 | 3,9 (3,64) | 0,90 [0,14; 1,66] | bd |

† wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 87. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (184/22) vs FP (1000) w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z astmą (dane dychotomiczne)

| Komponenta | OI [tyg.] | FF/VI (184/22) | FP (1000) | OR [95%CI] | RD [95%CI] | p [†] |
|--|-----------|----------------|-------------|-------------------|----------------------|----------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| Objawy astmy | | | | | | |
| Znacznie lepiej | 12 | 78/183 (43) | 54/165 (33) | 1,38 [0,74; 2,57] | 0,04 [-0,03; 0,11] | bd |
| Nieco lepiej | 12 | 51/183 (28) | 52/165 (32) | | | bd |
| Trochę lepiej | 12 | 33/183 (18) | 34/165 (21) | | | bd |
| Bez zmian | 12 | 15/183 (8) | 16/165 (10) | 0,83 [0,40; 1,74] | -0,02 [-0,08; 0,05] | bd |
| Trochę gorzej | 12 | 5/183 (3) | 6/165 (4) | 0,59 [0,20; 1,69] | -0,02 [-0,06; 0,02] | bd |
| Nieco gorzej | 12 | 1/183 (1) | 3/165 (2) | | | bd |
| Znacznie gorzej | 12 | 0/183 (0) | 0/165 (0) | | | bd |
| Zastosowanie leczenia ratunkowego | | | | | | |
| Znacznie rzadziej | 12 | 90/183 (49) | 59/164 (36) | 0,94 [0,54; 1,63] | -0,01 [-0,09; 0,07] | bd |
| Nieco rzadziej | 12 | 36/183 (20) | 37/164 (5) | | | bd |
| Trochę rzadziej | 12 | 24/183 (13) | 40/164 (24) | | | bd |
| Bez zmian | 12 | 24/183 (13) | 20/164 (12) | 1,09 [0,58; 2,05] | 0,01 [-0,06; 0,08] | bd |
| Trochę częściej | 12 | 8/183 (4) | 6/164 (4) | 1,01 [0,38; 2,68] | 0,0004 [-0,05; 0,05] | bd |
| Nieco częściej | 12 | 0/183 (0) | 1/164 (1) | | | bd |
| Znacznie częściej | 12 | 1/183 (1) | 1/164 (1) | | | bd |

† wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 88. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FP/SAL (1000/100) vs FP (1000) w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z astmą

| Punkt końcowy | OI [tyg.] | FP/SAL (1000/100) | | FP (1000) | | FF/VI vs FP | p [†] |
|---|-----------|-------------------|----------------|-----------|----------------|-----------------------|----------------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95%CI] | |
| Dni wolne od objawów astmy [%] | 12 | 167 | 39 | 163 | 29 | 10 | bd |
| Zmiana dziennego nasilenia objawów astmy [pkt] | 12 | 167 | 1 ^a | 163 | 1 ^a | 0 [0; 0] ^b | bd |
| Noce wolne od objawów astmy [%] | 12 | 167 | 59 | 163 | 52 | 7 | bd |
| Zmiana nocnego nasilenia objawów astmy [pkt] | 12 | 167 | 0 ^a | 163 | 0 ^a | 0 [0; 0] ^b | bd |
| Dni bez terapii ratunkowej [%] | 12 | 167 | 46 | 163 | 34 | 12 | bd |
| Noce bez terapii ratunkowej [%] | 12 | 167 | 71 | 163 | 60 | 11 | bd |

† wartość p raportowana przez autorów badania. a) Mediana. b) Różnica median [95% CI].

3.3.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

3.3.4.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

Porównanie bezpośrednie

FF/VI (92/22) vs FP/SAL (1000/100)

Tabela 89. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (1000/100) w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem w populacji z POChP

| Badanie | OI [tyg.] | FF/VI (92/22) | FP/SAL (1000/100) | OR [95%CI] | RD [95%CI] | p [†] |
|-----------------------------------|-----------|---------------|-------------------|-------------------|---------------------|----------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| AE ogółem | 12 | 73/266 (27) | 68/262 (26) | 1,08 [0,73, 1,59] | 0,01 [-0,06, 0,09] | bd |
| AE prowadzące do utraty z badania | 12 | 6/266 (2) | 3/262 (1) | 1,99 [0,49; 8,05] | 0,01 [-0,01; 0,03] | bd |
| AE związane z leczeniem | 12 | 4/266 (2) | 9/262 (3) | 0,43 [0,13; 1,41] | -0,02 [-0,05; 0,01] | bd |
| SAE ogółem | 12 | 7/266 (3) | 3/262 (1) | 2,33 [0,60; 9,12] | 0,01 [-0,01; 0,04] | bd |
| SAE związane z leczeniem | 12 | 0/266 (0) | 0/262 (0) | 0% vs 0% | 0% vs 0% | bd |

† wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 90. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (1000/100) w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AE w populacji z POChP

| Zdarzenie niepożądane | OI [tyg.] | FF/VI (92/22) | FP/SAL (1000/100) | OR [95% CI] | RD / NNT(H) [95% CI] | p [†] |
|--|-----------|---------------------------|---------------------------|---------------------|-----------------------|----------------|
| | | n/N (%) [n _z] | n/N (%) [n _z] | | | |
| AE kardiowaskularne | 12 | 9/266 (3) [0] | 1/262 (<1) [0] | 9,14 [1,15; 72,66] | NNH = 33 [18; 141] | bd |
| AE wpływające na poziom glukozy | 12 | 0/266 (0) [0] | 2/262 (1) [1] | 0,20 [0,01; 4,09] | -0,01 [-0,02; 0,01] | bd |
| AE związane z miejscowym działaniem sterydów | 12 | 3/266 (1) [3] | 10/262 (4) [7] | 0,29 [0,08; 1,06] | NNT = 38 [19; 2245] | bd |
| Bezsenność | 12 | 3/266 (1) | 0/262 (0) | 6,97 [0,36; 135,67] | 0,01 [-0,003; 0,03] | bd |
| Biegunka | 12 | 3/266 (1) | 2/262 (1) | 1,48 [0,25; 8,95] | 0,004 [-0,01; 0,02] | bd |
| Ból brzucha | 12 | 2/266 (<1) | 0/262 (0) | 4,96 [0,24; 103,86] | 0,01 [-0,01; 0,02] | bd |
| Ból gardła | 12 | 0/266 (0) [0] | 3/262 (1) [0] | 0,14 [0,01; 2,71] | -0,01 [-0,03; 0,003] | bd |
| Ból głowy | 12 | 20/266 (8) | 18/262 (7) | 1,10 [0,57; 2,13] | 0,01 [-0,04; 0,05] | bd |
| Ból górnej części brzucha | 12 | 3/266 (1) | 1/262 (<1) | 2,98 [0,31; 28,81] | 0,01 [-0,01; 0,02] | bd |
| Ból kończyn | 12 | 2/266 (<1) | 2/262 (1) | 0,98 [0,14; 7,04] | -0,0001 [-0,01; 0,01] | bd |
| Ból mięśni | 12 | 0/266 (0) | 3/262 (1) | 0,14 [0,01; 2,71] | -0,01 [-0,03; 0,003] | bd |
| Ból pleców | 12 | 10/266 (4) | 3/262 (1) | 3,37 [0,92; 12,40] | 0,03 [-0,0001; 0,05] | bd |
| Ból stawów | 12 | 2/266 (<1) | 1/262 (<1) | 1,98 [0,18; 21,94] | 0,004 [-0,01; 0,02] | bd |
| Ból ucha | 12 | 2/266 (<1) | 0/262 (0) | 4,96 [0,24; 103,86] | 0,01 [-0,01; 0,02] | bd |
| Ból zęba | 12 | 3/266 (1) | 3/262 (1) | 0,98 [0,20; 4,92] | -0,0002 [-0,02; 0,02] | bd |
| Bradykardia | 12 | 1/266 (<1) [0] | 0/262 (0) [0] | 2,97 [0,12; 73,14] | 0,004 [-0,01; 0,01] | bd |
| Choroba niedokrwienna serca | 12 | 1/266 (<1) [0] | 0/262 (0) [0] | 2,97 [0,12; 73,14] | 0,004 [-0,01; 0,01] | bd |
| Chrypka | 12 | 1/266 (<1) [1] | 1/262 (<1) [1] | 0,98 [0,06; 15,83] | -0,0001 [-0,01; 0,01] | bd |
| Dławica piersiowa | 12 | 1/266 (<1) [0] | 0/262 (0) [0] | 2,97 [0,12; 73,14] | 0,004 [-0,01; 0,01] | bd |
| Drżenie | 12 | 1/266 (<1) [1] | 0/262 (0) [0] | 2,97 [0,12; 73,14] | 0,004 [-0,01; 0,01] | bd |
| Działanie na wzrok | 12 | 1/266 (<1) [0] | 1/262 (<1) [0] | 0,98 [0,06; 15,83] | -0,0001 [-0,01; 0,01] | bd |
| Gorączka | 12 | 2/266 (<1) | 3/262 (1) | 0,65 [0,11; 3,95] | -0,004 [-0,02; 0,01] | bd |
| Infekcja dolnych dróg oddechowych (bez zapalenia płuc) | 12 | 2/266 (1) [0] | 0/262 (0) [0] | 4,96 [0,24; 103,86] | 0,01 [-0,01; 0,02] | bd |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Zdarzenie niepożądane | OI [tyg.] | FF/VI (92/22) | FP/SAL (1000/100) | OR [95% CI] | RD / NNT(H) [95% CI] | p† |
|--------------------------------|-----------|---------------------------|---------------------------|---------------------|-----------------------|----|
| | | n/N (%) [n _z] | n/N (%) [n _z] | | | |
| Kandydoza jamy ustnej | 12 | 2/266 (1) [2] | 4/262 (2) [3] | 0,49 [0,09; 2,69] | -0,01 [-0,03; 0,01] | bd |
| Kandydoza jamy ustnej i gardła | 12 | 0/266 (0) [0] | 3/262 (1) [3] | 0,14 [0,01; 2,71] | -0,01 [-0,03; 0,003] | bd |
| Kaszel | 12 | 3/266 (1) | 7/262 (3) | 0,42 [0,12; 1,62] | -0,02 [-0,04; 0,01] | bd |
| Mdłości | 12 | 3/266 (1) | 1/262 (<1) | 2,98 [0,31; 28,81] | 0,01 [-0,01; 0,02] | bd |
| Migotanie przedsionków | 12 | 2/266 (1) [0] | 0/262 (0) [0] | 4,96 [0,24; 103,86] | 0,01 [-0,01; 0,02] | bd |
| Nadciśnienie tętnicze | 12 | 2/266 (1) [0] | 1/262 (<1) [0] | 1,98 [0,18; 21,94] | 0,00 [-0,01; 0,02] | bd |
| Nadwrażliwość | 12 | 2/266 (1) [0] | 2/262 (1) [0] | 0,98 [0,14; 7,04] | -0,0001 [-0,01; 0,01] | bd |
| Obrzęk obwodowy | 12 | 1/266 (<1) [0] | 0/262 (0) [0] | 2,97 [0,12; 73,14] | 0,004 [-0,01; 0,01] | bd |
| Rwa kulszowa | 12 | 2/266 (<1) | 0/262 (0) | 4,96 [0,24; 103,86] | 0,01 [-0,01; 0,02] | bd |
| Schorzenia kości | 12 | 0/266 (0) [0] | 1/262 (<1) [0] | 0,33 [0,01; 8,07] | -0,004 [-0,01; 0,01] | bd |
| Skręcenie więzadła | 12 | 2/266 (<1) | 0/262 (0) | 4,96 [0,24; 103,86] | 0,01 [-0,01; 0,02] | bd |
| Stłuczenie | 12 | 2/266 (<1) | 0/262 (0) | 4,96 [0,24; 103,86] | 0,01 [-0,01; 0,02] | bd |
| Świąd | 12 | 2/266 (<1) | 0/262 (0) | 4,96 [0,24; 103,86] | 0,01 [-0,01; 0,02] | bd |
| Tachykardia | 12 | 2/266 (1) [0] | 0/262 (0) [0] | 4,96 [0,24; 103,86] | 0,01 [-0,01; 0,02] | bd |
| Zaostrzenia | 12 | 6/266 (2) ^a | 7/262 (3) ^a | 0,84 [0,28; 2,54] | -0,00 [-0,03; 0,02] | bd |
| Zapalenie gardła | 12 | 2/266 (<1) | 0/262 (0) | 4,96 [0,24; 103,86] | 0,01 [-0,01; 0,02] | bd |
| Zapalenie nosogardzieli | 12 | 8/266 (3) | 12/262 (5) | 0,65 [0,26; 1,61] | -0,02 [-0,05; 0,02] | bd |
| Zapalenie płuc | 12 | 1/266 (<1) [0] | 2/262 (1) [0] | 0,49 [0,04; 5,44] | -0,004 [-0,02; 0,01] | bd |
| Zgony | 12 | 1/266 (<1) | 0/262 (0) | 2,97 [0,12; 73,14] | 0,004 [-0,01; 0,01] | bd |

† wartość p raportowana przez autorów badania; [n_z] – liczba przypadków związanych z terapią. a) wszystkie wyleczone

Tabela 91. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (1000/100) w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj SAE w populacji z POChP

| Punkt końcowy | OI [tyg.] | n/N | |
|--|-----------|---------------|-------------------|
| | | FF/VI (92/22) | FP/SAL (1000/100) |
| Choroba niedokrwienna serca | 12 | 1/266 | 0/262 |
| Dławica piersiowa | 12 | 1/266 | 0/262 |
| Migotanie przedsionków | 12 | 2/266 | 0/262 |
| POChP | 12 | 1/266 | 0/262 |
| POChP – zaostrzenie infekcyjne | 12 | 1/266 | 0/262 |
| Rak jelita grubego | 12 | 1/266 | 0/262 |
| SAE prowadzące do zgonu | 12 | 1/266 | 0/262 |
| Zapalenie płuc | 12 | 1/266 | 2/262 |
| Zapalenie ślinianek | 12 | 0/266 | 1/262 |
| Zastoinowa niewydolność serca ^a | 12 | 1/266 | 0/262 |
| Zatrucie pokarmowe | 12 | 1/266 | 0/262 |

a) prowadząca do zgonu.

FF/VI (92/22) z TIO (10) w populacji z obciążeniem kardiologicznym

AE ogółem

Tabela 92. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs TIO (10) w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem w populacji z POChP obciążonej kardiologicznie

| Badanie | OI [tyg.] | FF/VI (92/22) | TIO (10) | OR [95%CI] | RD [95% CI] | p/TH† |
|-----------|-----------|---------------|-------------|--------------------|---------------------|-------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| AE ogółem | | | | | | |
| HZC115247 | 12 | 31/127 (24) | 34/130 (26) | 0,91 [0,519; 1,60] | -0,02 [-0,12; 0,09] | bd |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Badanie | OI [tyg.] | FFVI (92/22) | TIO (10) | OR [95%CI] | RD [95% CI] | p/TH† |
|-----------------------------------|-----------|--------------|--------------|---------------------|----------------------|-------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| HZC115805 | 12 | 113/310 (36) | 99/313 (32) | 1,24 [0,89; 1,73] | 0,05 [-0,03; 0,12] | bd |
| Metaanaliza | 12 | 144/437 (33) | 133/443 (30) | 1,15 [0,86; 1,52] | 0,03 [-0,03; 0,09] | 0,36 |
| AE prowadzące do utraty z badania | | | | | | |
| HZC115247 | 12 | 7/127 (6) | 6/130 (5) | 1,21 [0,39; 3,69] | 0,01 [-0,04; 0,06] | bd |
| HZC115805 | 12 | 6/310 (2) | 12/313 (4) | 0,50 [0,18; 1,34] | -0,02 [-0,05; 0,01] | bd |
| Metaanaliza | 12 | 13/437 (3) | 18/443 (4) | 0,72 [0,35; 1,50] | -0,01 [-0,04; 0,01] | 0,24 |
| SAE ogółem | | | | | | |
| HZC115247 | 12 | 7/127 (6) | 9/130 (7) | 0,78 [0,28; 2,17] | -0,01 [-0,07; 0,04] | bd |
| HZC115805 | 12 | 10/310 (3) | 10/313 (3) | 1,01 [0,41; 2,46] | 0,0003 [-0,03; 0,03] | bd |
| Metaanaliza | 12 | 17/437 (4) | 19/443 (4) | 0,90 [0,46; 1,77] | -0,004 [-0,03; 0,02] | 0,71 |
| SAE związane z leczeniem | | | | | | |
| HZC115247 | 12 | 0/127 (0) | 1/130 (1) | 0,34 [0,01; 8,39] | -0,01 [-0,03; 0,01] | bd |
| HZC115805 | 12 | 2/310 (1) | 0/313 (0) | 5,08 [0,24; 106,27] | 0,01 [-0,004; 0,02] | bd |
| Metaanaliza | 12 | 2/437 (<1) | 1/443 (<1) | 1,53 [0,25; 9,19] | 0,002 [-0,01; 0,01] | 0,23 |

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

AE szczegółowe

Tabela 93. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FFVI (92/22) vs TIO (10) w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem w populacji z POChP obciążonej kardiologicznie

| Badanie | OI [tyg.] | FFVI (92/22) | | TIO (10) | | FFVI vs TIO | p† |
|-------------------|-----------|--------------|----------------|----------|----------------|--------------------|-------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95% CI] | |
| Zmiana aPWV [m/s] | | | | | | | |
| HZC115247 | 12 | 106 | -0,859* (2,67) | 102 | -1,118* (2,65) | 0,26 [-0,46; 0,98] | 0,484 |

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski. † wartość p raportowana przez autorów badania; * - LSM.

Tabela 94. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FFVI (92/22) vs TIO (10) w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AE w populacji z POChP obciążonej kardiologicznie

| Zdarzenie niepożądane | Badanie | OI [tyg.] | FFVI (92/22) | TIO (10) | OR [95% CI] | RD [95% CI] | p/TH† |
|---------------------------|-------------|-----------|--------------|------------|---------------------|----------------------|-------|
| | | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| Astenia | HZC115247 | 12 | 0/127 (0) | 2/130 (2) | 0,20 [0,01; 4,24] | -0,02 [-0,04; 0,01] | bd |
| Ból głowy | HZC115247 | 12 | 3/127 (2) | 5/130 (4) | 0,60 [0,14; 2,59] | -0,01 [-0,06; 0,03] | bd |
| | HZC115805 | 12 | 18/310 (6) | 23/313 (7) | 0,78 [0,41; 1,47] | -0,02 [-0,05; 0,02] | bd |
| | Metaanaliza | 12 | 21/437 (5) | 28/443 (6) | 0,75 [0,42; 1,34] | -0,02 [-0,05; 0,01] | 0,76 |
| Ból kończyn | HZC115247 | 12 | 2/127 (2) | 0/130 (0) | 5,20 [0,25; 109,37] | 0,02 [-0,01; 0,04] | bd |
| Ból pleców | HZC115247 | 12 | 1/127 (1) | 2/130 (2) | 0,51 [0,05; 5,67] | -0,01 [-0,03; 0,02] | bd |
| | HZC115805 | 12 | 9/310 (3) | 9/313 (3) | 1,01 [0,40; 2,58] | 0,0003 [-0,03; 0,03] | bd |
| | Metaanaliza | 12 | 10/437 (2) | 11/443 (2) | 0,92 [0,39; 2,19] | -0,002 [-0,02; 0,02] | 0,6 |
| Ból stawów | HZC115247 | 12 | 3/127 (2) | 2/130 (2) | 1,55 [0,25; 9,43] | 0,01 [-0,03; 0,04] | bd |
| Ból szyi | HZC115247 | 12 | 0/127 (0) | 2/130 (2) | 0,20 [0,01; 4,24] | -0,02 [-0,04; 0,01] | bd |
| Duszności | HZC115247 | 12 | 3/127 (2) | 1/130 (1) | 3,12 [0,32; 30,41] | 0,02 [-0,01; 0,05] | bd |
| Ekstrasystole nadkomorowe | HZC115247 | 12 | 1/127 (1) | 3/130 (2) | 0,34 [0,03; 3,27] | -0,02 [-0,05; 0,01] | bd |
| Gorączka | HZC115247 | 12 | 2/127 (2) | 0/130 (0) | 5,20 [0,25; 109,37] | 0,02 [-0,01; 0,04] | bd |
| Kandydoza jamy ustnej | HZC115805 | 12 | 9/310 (3) | 5/313 (2) | 1,84 [0,61; 5,60] | 0,01 [-0,01; 0,04] | bd |
| Kandydoza jamy ustnej i | HZC115805 | 12 | 2/310 (1) | 0/313 (0) | 5,08 [0,24; 106,27] | 0,01 [-0,004; 0,02] | bd |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Zdarzenie niepożądane | Badanie | OI [tyg.] | FF/VI (92/22) | TIO (10) | OR [95% CI] | RD [95% CI] | p/TH† |
|-------------------------|-------------|-----------|---------------|------------|---------------------|----------------------|-------|
| | | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| gardła | | | | | | | |
| Kandydoza przełyku | HZC115805 | 12 | 0/310 (0) | 1/313 (<1) | 0,34 [0,01; 8,27] | -0,003 [-0,01; 0,01] | bd |
| Kandydoza ogółem | HZC115805 | 12 | 11/310 (4) | 6/313 (2) | 1,88 [0,69; 5,15] | 0,02 [-0,01; 0,04] | bd |
| Stłuczenie | HZC115247 | 12 | 2/127 (2) | 0/130 (0) | 5,20 [0,25; 109,37] | 0,02 [-0,01; 0,04] | bd |
| Zaostrzenie POChP | HZC115247 | 12 | 5/127 (4) | 7/130 (5) | 0,72 [0,22; 2,33] | -0,01 [-0,07; 0,04] | bd |
| Zapalenie nosogardzieli | HZC115247 | 12 | 5/127 (4) | 4/130 (3) | 1,29 [0,34; 4,92] | 0,01 [-0,04; 0,05] | bd |
| | HZC115805 | 12 | 16/310 (5) | 13/313 (4) | 1,26 [0,59; 2,66] | 0,01 [-0,02; 0,04] | bd |
| | Metaanaliza | 12 | 21/437 (5) | 17/443 (4) | 1,26 [0,66; 2,43] | 0,01 [-0,02; 0,04] | 0,8 |
| Zapalenie płuc | HZC115247 | 12 | 2/127 (2) | 0/130 (0) | 5,20 [0,25; 109,37] | 0,02 [-0,01; 0,04] | bd |

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

Tabela 95. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs TIO (10) w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj SAE w populacji z POChP obciążonej kardiologicznie

| Punkt końcowy | Badanie | OI [tyg.] | n/N [n _z] | |
|--|-----------|-----------|-----------------------|-----------|
| | | | FF/VI (92/22) | TIO (10) |
| Anemia pooperacyjna | HZC115805 | 12 | 1/310 | 0/3013 |
| Depresja | HZC115805 | 12 | 0/310 | 1/313 |
| Epilepsja | HZC115805 | 12 | 0/310 | 1/313 |
| Fluktuacje ciśnienia tętniczego | HZC115805 | 12 | 1/310 | 0/313 |
| Gorączka | HZC115247 | 12 | 1/127 | 0/130 |
| Hipercholesterolemia | HZC115805 | 12 | 0/310 | 1/313 |
| Infekcja dróg moczowych | HZC115805 | 12 | 2/310 | 0/313 |
| Infekcja po przeszczepie | HZC115805 | 12 | 0/310 | 1/313 |
| Infekcja po zabiegu | HZC115805 | 12 | 1/310 | 0/313 |
| Kamica trzustkowa | HZC115247 | 12 | 1/127 | 0/130 |
| Niedrożność dróg żółciowych | HZC115247 | 12 | 1/127 | 0/130 |
| Nadużywanie alkoholu | HZC115805 | 12 | 0/310 | 1/313 |
| Nagłe zatrzymanie krążenia | HZC115805 | 12 | 0/310 | 2/313 |
| Niewydolność serca ^a | HZC115805 | 12 | 0/310 | 1/313 |
| Odwodnienie | HZC115805 | 12 | 0/310 | 1/313 |
| Ostry brzuch | HZC115247 | 12 | 1/127 | 0/130 |
| Ostry zawał serca | HZC115805 | 12 | 0/310 | 1/313 |
| Owrzodzenie skóry | HZC115247 | 12 | 0/127 | 1/130 |
| POChP | HZC115805 | 12 | 2/310 | 1/313 |
| Powikłania po zabiegu kardiologicznym | HZC115805 | 12 | 0/310 | 1/313 |
| Rak oskrzela | HZC115247 | 12 | 1/127 | 0/130 |
| Rak trzustki | HZC115805 | 12 | 1/310 | 0/313 |
| Ropień okołomigdałkowy | HZC115247 | 12 | 0/127 | 1/130 |
| Wielokrotne urazy ^a (wypadek samochodowy) | HZC115247 | 12 | 0/127 | 1/130 |
| Zakrzepica | HZC115805 | 12 | 1/310 | 0/313 |
| Zaostrzenie POChP | HZC115247 | 12 | 2/127 | 5/130 [1] |
| Zapalenie płuc | HZC115247 | 12 | 2/127 | 0/130 |
| | HZC115805 | 12 | 3/310 [2] | 0/313 |
| Zespół Leriche'a | HZC115805 | 12 | 0/310 | 1/313 |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Punkt końcowy | Badanie | OI [tyg.] | n/N [n _z] | |
|---|-----------|-----------|-----------------------|----------|
| | | | FF/VI (92/22) | TIO (10) |
| Zastoinowa niewydolność serca | HZC115805 | 12 | 0/310 | 1/313 |
| Zatorowość płucna ^a | HZC115247 | 12 | 0/127 | 1/130 |
| Zatrucie alkoholowe | HZC115805 | 12 | 0/310 | 1/313 |
| Zatrzymanie krążenia i oddechu ^a | HZC115805 | 12 | 0/310 | 2/313 |
| Zmieniony stan świadomości | HZC115247 | 12 | 1/127 | 0/130 |
| Złamanie rzepki | HZC115805 | 12 | 1/310 | 0/313 |
| SAE prowadzące do zgonu | HZC115247 | 12 | 0/127 | 2/130 |
| | HZC115805 | 12 | 0/310 | 2/313 |

[n_z] – liczba przypadków związanych z terapią. a) prowadzące do zgonu.

Porównanie pośrednie

FF/VI (92/22) z TIO(10)

Tabela 96. Wyniki porównania pośredniego FF/VI (92/22) z TIO (10) metodą Buchera w odniesieniu do czynności płuc w populacji z POChP

| Punkt końcowy | OI [tyg.] | OR [95% CI] | | | | | | |
|-----------------------------------|-----------|----------------------------------|--------------------------------------|----------------------|----------------------------------|--------------------------------------|--------------------|---------------------------|
| | | N _b vs N _k | (%) _b vs (%) _k | FF/VI (92/22) vs PLC | N _b vs N _k | (%) _b vs (%) _k | TIO (10) vs PLC | FF/VI (92/22) vs TIO (10) |
| AE ogółem | 24–26 | 410 vs 412 | 50% vs 48% | 1,08 [0,82; 1,42] | 1116 vs 859 | 57% vs 56% | 1,03 [0,85; 1,24] | 1,05 [0,75; 1,46] |
| AE prowadzące do utraty z badania | 24–26 | 410 vs 412 | 9% vs 10% | 0,90 [0,57; 1,43] | 1518 vs 1259 | 4% vs 10% | 0,45 [0,33; 0,62] | 2,00 [1,15; 3,49] |
| SAE ogółem | 24–26 | 410 vs 412 | 6% vs 5% | 1,11 [0,60; 2,03] | 2030 vs 1774 | 11% vs 12% | 0,99 [0,81; 1,21] | 1,12 [0,59; 2,13] |
| Ból gardła | 24–26 | 206 vs 207 | 1% vs 1% | 0,67 [0,11; 4,03] | 480 vs 232 | 2% vs 3% | 0,68 [0,26; 1,82] | 0,99 [0,13; 7,63] |
| Ból głowy | 24–26 | 410 vs 412 | 7% vs 5% | 1,62 [0,31; 8,46] | 895 vs 650 | 3% vs 3% | 1,48 [0,80; 2,73] | 1,09 [0,19; 6,38] |
| Ból pleców | 24–26 | 410 vs 412 | 2% vs 2% | 1,00 [0,41; 2,44] | 701 vs 441 | 1% vs 2% | 0,62 [0,23; 1,67] | 1,61 [0,43; 6,12] |
| Ból stawów | 24–26 | 206 vs 207 | 1% vs 1% | 1,00 [0,14; 7,20] | 480 vs 232 | 1% vs 1% | 0,80 [0,19; 3,39] | 1,25 [0,11; 14,35] |
| Drżenie | 24–26 | 204 vs 205 | <1% vs <1% | 1,00 [0,06; 16,18] | 221 vs 209 | 1% vs 0% | 4,77 [0,23; 99,99] | 0,21 [0,00; 13,04] |
| Infekcja dolnych dróg oddechowych | 24–26 | 206 vs 207 | <1% vs 3% | 0,14 [0,02; 1,14] | 480 vs 232 | 3% vs 2% | 1,16 [0,41; 3,34] | 0,12 [0,01; 1,18] |
| Infekcja gór. dróg oddechowych | 24–26 | 410 vs 412 | 7% vs 3% | 2,35 [1,20; 4,59] | 895 vs 650 | 6% vs 7% | 0,96 [0,64; 1,46] | 2,45 [1,11; 5,38] |
| Kaszel | 24–26 | 206 vs 207 | 3% vs 3% | 1,00 [0,32; 3,17] | 1116 vs 859 | 5% vs 5% | 1,05 [0,68; 1,61] | 0,95 [0,28; 3,24] |
| Nadciśnienie tętnicze | 24–26 | 204 vs 205 | 1% vs 1% | 1,00 [0,20; 5,04] | 701 vs 441 | 2% vs 2% | 1,38 [0,54; 3,53] | 0,72 [0,11; 4,69] |
| Zaostrzenia POChP | 24–26 | 410 vs 412 | 8% vs 10% | 0,72 [0,44; 1,17] | 1325 vs 1060 | 24% vs 29% | 0,73 [0,60; 0,88] | 0,99 [0,58; 1,67] |
| Zapalenie nosogardzieli | 24–26 | 410 vs 412 | 9% vs 8% | 1,15 [0,69; 1,90] | 1116 vs 859 | 8% vs 8% | 0,93 [0,66; 1,29] | 1,24 [0,67; 2,27] |
| Zapalenie płuc | 24–26 | 410 vs 412 | 1% vs 1% | 1,89 [0,51; 6,99] | 480 vs 232 | 1% vs 1% | 0,97 [0,24; 3,90] | 1,95 [0,29; 13,19] |
| Zapalenie zatok | 24–26 | 206 vs 207 | 2% vs 1% | 2,03 [0,37; 11,20] | 480 vs 232 | 1% vs <1% | 2,92 [0,35; 24,43] | 0,70 [0,05; 10,58] |

GRADE: niski.

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

Tabela 97. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych w populacji z POChP

| Badanie | OI [tyg.] | FF/VI (92/22) | PLC | OR [95%CI] | RD [95%CI] | p/TH† |
|--|-----------|---------------|--------------|-------------------|----------------------|-------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| AE ogółem | | | | | | |
| Kerwin 2013 | 24 | 111/206 (54) | 100/207 (48) | 1,25 [0,85; 1,84] | 0,06 [-0,04; 0,15] | bd |
| Martinez 2013 | 24 | 92/204 (45) | 96/205 (47) | 0,93 [0,63; 1,38] | -0,02 [-0,11; 0,08] | bd |
| Metaanaliza | 24 | 203/410 (50) | 196/412 (48) | 1,08 [0,82; 1,42] | 0,02 [-0,05; 0,09] | 0,29 |
| AE prowadzące do utraty z badania | | | | | | |
| Kerwin 2013 | 24 | 18/206 (9) | 19/207 (9) | 0,95 [0,48; 1,86] | -0,004 [-0,06; 0,05] | bd |
| Martinez 2013 | 24 | 20/204 (10) | 23/205 (11) | 0,86 [0,46; 1,62] | -0,01 [-0,07; 0,05] | bd |
| Metaanaliza | 24 | 38/410 (9) | 42/412 (10) | 0,90 [0,57; 1,43] | -0,01 [-0,05; 0,03] | 0,84 |
| AE związane z leczeniem | | | | | | |
| Kerwin 2013 | 24 | 19/206 (9) | 13/207 (6) | 1,52 [0,73; 3,16] | 0,03 [-0,02; 0,08] | bd |
| Martinez 2013 | 24 | 21/204 (10) | 20/205 (10) | 1,06 [0,56; 2,02] | 0,01 [-0,05; 0,06] | bd |
| Metaanaliza | 24 | 40/410 (10) | 33/412 (8) | 1,24 [0,77; 2,01] | 0,02 [-0,02; 0,06] | 0,67 |
| SAE ogółem | | | | | | |
| Kerwin 2013 | 24 | 11/206 (5) | 11/207 (5) | 1,01 [0,43; 2,37] | 0,0003 [-0,04; 0,04] | bd |
| Martinez 2013 | 24 | 12/204 (6) | 10/205 (5) | 1,22 [0,51; 2,89] | 0,01 [-0,03; 0,05] | bd |
| Metaanaliza | 24 | 23/410 (6) | 21/412 (5) | 1,11 [0,60; 2,03] | 0,01 [-0,03; 0,04] | 0,76 |
| SAE związane z leczeniem | | | | | | |
| Kerwin 2013 / Martinez 2013 | 24 | bd | bd | bd | bd | bd |

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

Tabela 98. Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych w populacji z POChP

| Badanie | OI [tyg.] | TIO (10) | PLC | OR [95%CI] | RD / NNT [95%CI] | p/TH† |
|--|-----------|---------------|---------------|--------------------|----------------------|-------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| AE ogółem | | | | | | |
| SHINE | 26 | 275/480 (57) | 134/232 (58) | 0,98 [0,71; 1,35] | -0,00 [-0,08; 0,07] | bd |
| INHANCE | 26 | 279/415 (67) | 266/418 (64) | 1,17 [0,88; 1,56] | 0,04 [-0,03; 0,10] | bd |
| Vogelmeier 2008 | 24 | 79/221 (36) | 82/209 (39) | 0,86 [0,58; 1,27] | -0,03 [-0,13; 0,06] | bd |
| Metaanaliza | 24–26 | 633/1116 (57) | 482/859 (56) | 1,03 [0,85; 1,24] | 0,01 [-0,04; 0,05] | 0,43 |
| AE prowadzące do utraty z badania | | | | | | |
| Brusasco 2003 | 24 | 29/402 (7) | 64/400 (16) | 0,41 [0,26; 0,65] | NNT = 12 [8; 23] | <0,01 |
| SHINE | 26 | 10/480 (2) | 10/232 (4) | 0,47 [0,19; 1,15] | -0,02 [-0,05; 0,01] | bd |
| INHANCE | 26 | 17/415 (4) | 45/418 (11) | 0,35 [0,20; 0,63] | NNT = 15 [10; 32] | bd |
| Vogelmeier 2008 | 24 | 11/221 (5) | 8/209 (4) | 1,32 [0,52; 3,34] | 0,01 [-0,03; 0,05] | bd |
| Metaanaliza | 24–26 | 67/1518 (4) | 127/1259 (10) | 0,45 [0,33; 0,62] | NNT = 20 [15; 33] | 0,11 |
| SAE ogółem | | | | | | |
| SHINE | 26 | 19/480 (4) | 13/232 (6) | 0,69 [0,34; 1,43] | -0,02 [-0,05; 0,02] | bd |
| INHANCE | 26 | 34/415 (8) | 35/418 (8) | 0,98 [0,60; 1,60] | -0,002 [-0,04; 0,04] | bd |
| Niewoehner 2005 | 24 | 162/914 (18) | 156/915 (17) | 1,05 [0,82; 1,33] | 0,01 [-0,03; 0,04] | bd |
| Vogelmeier 2008 | 24 | 10/221 (5) | 12/209 (6) | 0,78 [0,33; 1,84] | -0,01 [-0,05; 0,03] | bd |
| Metaanaliza | 24–26 | 225/2030 (11) | 216/1774 (12) | 0,99 [0,81; 1,21] | -0,001 [-0,02; 0,02] | 0,70 |
| SAE związane z leczeniem | | | | | | |
| Vogelmeier 2008 | 24 | 1/221 (<1) | 0/209 (0) | 2,85 [0,12; 70,36] | 0,005 [-0,01; 0,02] | bd |

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

Tabela 99. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do oznak czynności życiowych w populacji z POChP

| Badanie | OI [tyg.] | FF/VI (92/22) | | PLC | | FF/VI vs PLC | p/TH† |
|---|-----------|---------------|---|-----|---|----------------------|-------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95%CI] | |
| Średnia zmiana w QTcF^a względem wartości początkowych | | | | | | | |
| Kerwin 2013 | 24 | 206 | 0,00 ^{ab} (8,99) ^c | 207 | 4,20 ^{ab} (9,08) ^c | -4,20 [-5,95; -2,45] | bd |
| Martinez 2013 | 24 | 204 | 0,11 ^{ab} (8,14) ^c | 205 | -0,90 ^{ab} (11,51) ^c | 1,01 [-0,57; 2,59] | bd |
| Metaanaliza | 24 | 410 | x | 412 | x | -1,58 [-6,69; 3,52] | <0,1 |
| Średnia zmiana w EKG względem wartości początkowych | | | | | | | |
| Kerwin 2013 | 24 | 206 | -1,20 ^{ab} (5,26) ^c | 207 | -2,10 ^{ab} (5,42) ^c | 0,90 [-0,13; 1,93] | bd |
| Martinez 2013 | 24 | 204 | -2,41 ^{ab} (5,42) ^c | 205 | 0,40 ^{ab} (-0,34; 1,14) ^c | -2,81 [-3,86; -1,76] | bd |
| Metaanaliza | 24 | 410 | x | 412 | x | -0,95 [-4,59; 2,68] | <0,1 |

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); * LSM. a) odstęp QT korygowany względem rytmu prowadzącego za pomocą formuły Fridericia. b) dane odczytane z wykresu. c) SD obliczone na podstawie 95%CI odczytanego z wykresu.

Tabela 100. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do poziomu kortyzolu w populacji z POChP

| Badanie | OI [tyg.] | N FF/VI (92/22) vs PLC | Stosunek poziomu 24-h stężenia UC w porównaniu z wart. baseline | | p† |
|---------------|-----------|---------------------------|---|-------------------|----|
| | | | FF/VI (92/22) | PLC | |
| Kerwin 2013 | 24 | bd vs bd ^a | 1,86 ^c | 0,97 ^c | bd |
| Martinez 2013 | 24 | bd vs bd ^b | 1,00 ^c | 0,98 ^c | NC |

† wartość p raportowana przez autorów badania. a) populacja UC w badaniu Kerwin 2013 wynosiła 294 pacjentów (bd nt. liczby pacjentów w poszczególnych ramionach). b) populacja UC w badaniu Martinez 2013 wynosiła 407 pacjentów (bd nt. liczby pacjentów w poszczególnych ramionach). c) dane odczytane z wykresu.

Tabela 101. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do oznak czynności życiowych w populacji z POChP

| Badanie | OI [tyg.] | FF/VI (92/22) | | PLC | | FF/VI vs PLC | p/TH† |
|---|-----------|---------------|--------------|-----|--------------|--------------|-------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95%CI] | |
| Średnia zmiana w stężeniu glukozy w surowicy | | | | | | | |
| Martinez 2013 | 24 | 204 | bd | 205 | bd | bd | NC |
| Średnia zmiana w stężeniu potasu w surowicy | | | | | | | |
| Martinez 2013 | 24 | 204 | bd | 205 | bd | bd | NC |
| Średnia zmiana w wartościach hematologicznych i biochemicznych | | | | | | | |
| Martinez 2013 | 24 | 204 | bd | 205 | bd | bd | NC |

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

Tabela 102. Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC w odniesieniu do SAE i zgonów w populacji z POChP

| Punkt końcowy | Badanie | OI [tyg.] | TIO (10) | PLC | RR [95%CI] | p/TH† |
|--|-----------------|-----------|----------------|----------------|-------------------|-------|
| | | | e/E (IR) | e/E (IR) | | |
| SAE ogółem | Niewoehner 2005 | 26 | 174/464 (37,5) | 170/456 (37,3) | 1,01 [0,82; 1,24] | bd |
| SAE kardiologiczne | Niewoehner 2005 | 26 | 38/512 (7,4) | 54/495 (10,9) | 0,68 [0,45; 1,03] | bd |
| SAE związane z dolnymi drogami oddechowymi | Niewoehner 2005 | 26 | 80/496 (16,1) | 103/480 (21,4) | 0,75 [0,56; 1,01] | bd |
| Zgony ogółem | Niewoehner 2005 | 26 | 31/516 (6,0) | 31/506 (6,1) | 0,98 [0,60; 1,61] | bd |
| Zgony kardiologiczne | Niewoehner 2005 | 26 | 6/523 (1,2) | 10/509 (2,0) | 0,58 [0,21; 1,61] | bd |
| Zgony związane z dolnymi drogami oddechowymi | Niewoehner 2005 | 26 | 6/522 (1,2) | 10/509 (2,0) | 0,59 [0,21; 1,61] | bd |

e – liczba zdarzeń; E – ekspozycja na interwencję [pacjentolata]; IR – liczba pacjentów ze zdarzeniem podzielona przez liczbę pacjento-lat eksponowanych na interwencję; RR – risk ratio – IR w grupie TIO (10) podzielone przez IR w grupie PLC.

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

Tabela 103. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AE w populacji z POChP

| Zdarzenie niepożądane | Badanie | OI [tyg.] | FF/VI (92/22) | PLC | OR [95%CI] | RD/NNT(H) [95%CI] | p/TH† |
|--|---------------|-----------|---------------|-------------|--------------------|-----------------------|-------|
| | | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| AE kardiowaskularne | Kerwin 2013 | 24 | 11/206 (5) | 16/207 (8) | 0,67 [0,30; 1,49] | -0,02 [-0,07; 0,02] | NS |
| | Martinez 2013 | 24 | 20/204 (10) | 30/205 (15) | 0,63 [0,35; 1,16] | -0,05 [-0,11; 0,01] | NS |
| | Metaanaliza | 24 | 31/410 (8) | 46/412 (11) | 0,65 [0,40; 1,05] | -0,04 [-0,08; 0,004] | 0,91 |
| AE wpływające na glukozę | Kerwin 2013 | 24 | 5/206 (2) | 1/207 (<1) | 5,12 [0,59; 44,25] | 0,02 [-0,004; 0,04] | bd |
| | Martinez 2013 | 24 | 2/204 (1) | 2/205 (1) | 1,00 [0,14; 7,20] | 0,00005 [-0,02; 0,02] | bd |
| | Metaanaliza | 24 | 7/410 (2) | 3/412 (1) | 2,36 [0,61; 9,19] | 0,01 [-0,01; 0,02] | 0,27 |
| AE wpływające na potas | Kerwin 2013 | 24 | 0/206 (0) | 1/207 (<1) | 0,33 [0,01; 8,23] | -0,005 [-0,2; 0,01] | bd |
| | Martinez 2013 | 24 | 0/204 (0) | 0/205 (0) | 0% vs 0% | 0% vs 0% | bd |
| AE związane z miejscowym działaniem sterydów | Kerwin 2013 | 24 | 16/206 (8) | 7/207 (3) | 2,41 [0,97; 5,98] | 0,04 [-0,0002; 0,09] | bd |
| | Martinez 2013 | 24 | 11/204 (5) | 8/205 (4) | 1,40 [0,55; 3,56] | 0,01 [-0,03; 0,06] | bd |
| | Metaanaliza | 24 | 27/410 (7) | 15/412 (4) | 1,87 [0,98; 3,56] | 0,03 [-0,001; 0,06] | 0,42 |
| Ból gardła | Kerwin 2013 | 24 | 2/206 (1) | 3/207 (1) | 0,67 [0,11; 4,03] | -0,005 [-0,03; 0,02] | bd |
| Ból głowy | Kerwin 2013 | 24 | 18/206 (9) | 5/207 (2) | 3,87 [1,41; 10,63] | NNH = 15 [9; 51] | bd |
| | Martinez 2013 | 24 | 11/204 (5) | 15/205 (7) | 0,72 [0,32; 1,61] | -0,02 [-0,07; 0,03] | bd |
| | Metaanaliza | 24 | 29/410 (7) | 20/412 (5) | 1,62 [0,31; 8,46] | 0,02 [-0,06; 0,10] | 0,01 |
| Ból pleców | Kerwin 2013 | 24 | 6/206 (3) | 4/207 (2) | 1,52 [0,42; 5,48] | 0,01 [-0,02; 0,04] | bd |
| | Martinez 2013 | 24 | 4/204 (2) | 6/205 (3) | 0,66 [0,18; 2,39] | -0,01 [-0,04; 0,02] | bd |
| | Metaanaliza | 24 | 10/410 (2) | 10/412 (2) | 1,00 [0,41; 2,44] | 0,0001 [-0,02; 0,02] | 0,37 |
| Ból stawów | Kerwin 2013 | 24 | 2/206 (1) | 2/207 (1) | 1,00 [0,14; 7,20] | 0,00005 [-0,02; 0,02] | bd |
| Drżenie | Kerwin 2013 | 24 | 0/206 (0) | 0/207 (0) | 0% vs 0% | 0% vs 0% | bd |
| | Martinez 2013 | 24 | 1/204 (<1) | 1/205 (<1) | 1,00 [0,06; 16,18] | 0,00002 [-0,01; 0,01] | bd |
| Działanie na wzrok | Kerwin 2013 | 24 | 1/206 (<1) | 1/207 (<1) | 1,00 [0,06; 16,18] | 0,00002 [-0,01; 0,01] | bd |
| | Martinez 2013 | 24 | 0/204 (0) | 0/205 (0) | 0% vs 0% | 0% vs 0% | bd |
| Infekcja dolnych dróg oddechowych | Kerwin 2013 | 24 | 1/206 (<1) | 7/207 (3) | 0,14 [0,02; 1,14] | NNT = 35 [19; 389] | bd |
| Infekcja dolnych dróg oddechowych z wyłączeniem zapalenia płuc | Kerwin 2013 | 24 | 5/206 (2) | 8/207 (4) | 0,62 [0,20; 1,92] | -0,014 [-0,05; 0,02] | bd |
| | Martinez 2013 | 24 | 5/204 (2) | 8/205 (4) | 0,62 [0,20; 1,92] | -0,01 [-0,05; 0,02] | bd |
| | Metaanaliza | 24 | 10/410 (2) | 16/412 (4) | 0,62 [0,28; 1,38] | -0,01 [-0,04; 0,01] | 1,00 |
| Infekcja górnych dróg oddechowych | Kerwin 2013 | 24 | 21/206 (10) | 8/207 (4) | 2,82 [1,22; 6,53] | NNH = 15 [8; 69] | bd |
| | Martinez 2013 | 24 | 8/204 (4) | 5/205 (2) | 1,63 [0,52; 5,08] | 0,01 [-0,02; 0,05] | bd |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POCHP) oraz w astma oskrzelowa

| Zdarzenie niepożądane | Badanie | OI [tyg.] | FF/VI (92/22) | PLC | OR [95%CI] | RD/NNT(H) [95%CI] | p/TH† |
|------------------------------------|---------------|-----------|---------------|-------------|---------------------|-----------------------|-------|
| | | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| | Metaanaliza | 24 | 29/410 (7) | 13/412 (3) | 2,35 [1,20; 4,59] | NNH = 25 [14; 107] | 0,45 |
| Kandydoza jamy ustnej | Kerwin 2013 | 24 | 4/206 (2) | 1/207 (<1) | 4,08 [0,45; 36,81] | 0,01 [-0,01; 0,04] | bd |
| | Martinez 2013 | 24 | 8/204 (4) | 2/205 (1) | 4,14 [0,87; 19,75] | 0,03 [-0,0004; 0,06] | bd |
| | Metaanaliza | 24 | 12/410 (3) | 3/412 (1) | 4,12 [1,15; 14,73] | NNH = 45 [24; 266] | 0,99 |
| Kandydoza jamy ustnej i gardła | Kerwin 2013 | 24 | 6/206 (3) | 2/207 (1) | 3,08 [0,61; 15,42] | 0,02 [-0,01; 0,05] | bd |
| | Martinez 2013 | 24 | 3/204 (1) | 3/205 (1) | 1,00 [0,20; 5,04] | 0,0001 [-0,02; 0,02] | bd |
| | Metaanaliza | 24 | 9/410 (2) | 5/412 (1) | 1,83 [0,61; 5,49] | 0,01 [-0,01; 0,03] | 0,34 |
| Kaszel | Kerwin 2013 | 24 | 6/206 (3) | 6/207 (3) | 1,00 [0,32; 3,17] | 0,0001 [-0,03; 0,03] | bd |
| Nadciśnienie tętnicze | Martinez 2013 | 24 | 3/204 (1) | 3/205 (1) | 1,00 [0,20; 5,04] | 0,0001 [-0,02; 0,02] | bd |
| Nadwrażliwość | Kerwin 2013 | 24 | 6/206 (3) | 2/207 (1) | 3,08 [0,61; 15,42] | 0,02 [-0,01; 0,05] | bd |
| | Martinez 2013 | 24 | 2/204 (1) | 2/205 (1) | 1,00 [0,14; 7,20] | 0,00005 [-0,02; 0,02] | bd |
| | Metaanaliza | 24 | 8/410 (2) | 4/412 (1) | 2,03 [0,61; 6,79] | 0,01 [-0,01; 0,03] | 0,39 |
| Ogólnoustrojowe działanie sterydów | Kerwin 2013 | 24 | 1/206 (<1) | 2/207 (1) | 0,50 [0,04; 5,56] | -0,005 [-0,02; 0,01] | bd |
| | Martinez 2013 | 24 | 0/204 (0) | 0/205 (0) | 0% vs 0% | 0% vs 0% | bd |
| POCHP | Kerwin 2013 | 24 | 4/206 (2) | 3/207 (1) | 1,35 [0,30; 6,09] | 0,005 [-0,02; 0,03] | bd |
| Schorzenia kości | Kerwin 2013 | 24 | 1/206 (<1) | 4/207 (2) | 0,25 [0,03; 2,23] | -0,01 [-0,04; 0,01] | bd |
| | Martinez 2013 | 24 | 4/204 (2) | 0/205 (0) | 9,22 [0,49; 172,44] | 0,02 [-0,002; 0,04] | bd |
| | Metaanaliza | 24 | 5/410 (1) | 4/412 (1) | 1,33 [0,04; 47,95] | 0,003 [-0,03; 0,04] | 0,05 |
| Zaostrzenia POChP | Kerwin 2013 | 24 | 18/206 (9) | 21/207 (10) | 0,85 [0,44; 1,64] | -0,01 [-0,07; 0,04] | bd |
| | Martinez 2013 | 24 | 13/204 (6) | 21/205 (10) | 0,60 [0,29; 1,23] | -0,04 [-0,09; 0,01] | bd |
| | Metaanaliza | 24 | 31/410 (8) | 42/412 (10) | 0,72 [0,44; 1,17] | -0,03 [-0,07; 0,01] | 0,48 |
| Zapalenie nosogardzieli | Kerwin 2013 | 24 | 22/206 (11) | 14/207 (7) | 1,65 [0,82; 3,32] | 0,04 [-0,02; 0,09] | bd |
| | Martinez 2013 | 24 | 13/204 (6) | 17/205 (8) | 0,75 [0,34; 1,59] | -0,02 [-0,07; 0,03] | bd |
| | Metaanaliza | 24 | 35/410 (9) | 31/412 (8) | 1,15 [0,69; 1,90] | 0,01 [-0,03; 0,05] | 0,13 |
| Zapalenie płuc | Kerwin 2013 | 24 | 5/206 (2) | 3/207 (1) | 1,69 [0,40; 7,17] | 0,01 [-0,02; 0,04] | bd |
| | Martinez 2013 | 24 | 1/204 (<1) | 0/205 (0) | 3,03 [0,12; 74,80] | 0,005 [-0,01; 0,02] | bd |
| | Metaanaliza | 24 | 6/410 (1) | 3/412 (1) | 1,89 [0,51; 6,99] | 0,01 [-0,01; 0,02] | 0,75 |
| Zapalenie zatok | Kerwin 2013 | 24 | 4/206 (2) | 2/207 (1) | 2,03 [0,37; 11,20] | 0,01 [-0,01; 0,03] | bd |
| Zgony (on treatment) | Kerwin 2013 | 24 | 0/206 (0) | 0/207 (0) | 0% vs 0% | 0% vs 0% | bd |
| | Martinez 2013 | 24 | 1/204 (<1) | 1/205 (<1) | 1,00 [0,06; 16,18] | 0,00 [-0,01; 0,01] | bd |

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

Tabela 104. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych związanych z otrzymywaną interwencją w populacji z POChP

| Zdarzenie niepożądane | Badanie | OI [tyg.] | FF/VI (92/22) | PLC | OR [95%CI] | RD/NNT(H) [95%CI] | p/TH† |
|--|---------------|-----------|---------------|------------|---------------------|---------------------|-------|
| | | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| AE kardiologiczne | Kerwin 2013 | 24 | 4/206 (2) | 4/207 (2) | 1,00 [0,25; 4,07] | 0,00 [-0,03; 0,03] | bd |
| | Martinez 2013 | 24 | 3/204 (1) | 3/205 (1) | 1,00 [0,20; 5,04] | 0,00 [-0,02; 0,02] | bd |
| | Metaanaliza | 24 | 4/410 (2) | 7/412 (2) | 1,00 [0,35; 2,89] | 0,00 [-0,02; 0,02] | 1,00 |
| AE naczyniowe | Kerwin 2013 | 24 | 0/206 (0) | 0/207 (0) | 0% vs 0% | 0% vs 0% | bd |
| | Martinez 2013 | 24 | 0/204 (0) | 0/205 (0) | 0% vs 0% | 0% vs 0% | bd |
| AE oddechowe, w obrębie klatki piersiowej i śródpiersia | Kerwin 2013 | 24 | 2/206 (1) | 2/207 (1) | 1,00 [0,14; 7,20] | 0,00 [-0,02; 0,02] | bd |
| | Martinez 2013 | 24 | 3/204 (1) | 2/205 (1) | 1,51 [0,25; 9,16] | 0,00 [-0,02; 0,03] | bd |
| | Metaanaliza | 24 | 5/410 (1) | 4/412 (1) | 1,26 [0,34; 4,72] | 0,00 [-0,01; 0,02] | 0,76 |
| AE związane z krwią i układem limfatycznym | Martinez 2013 | 24 | 0/204 (0) | 1/205 (<1) | 0,33 [0,01; 8,23] | -0,00 [-0,02; 0,01] | bd |
| AE związane z metabolizmem i odżywianiem | Kerwin 2013 | 24 | 2/206 (1) | 1/207 (<1) | 2,02 [0,18; 22,45] | 0,00 [-0,01; 0,02] | bd |
| | Martinez 2013 | 24 | 0/204 (0) | 1/205 (<1) | 0,33 [0,01; 8,23] | -0,00 [-0,02; 0,01] | bd |
| | Metaanaliza | 24 | 2/410 (<1) | 2/412 (<1) | 1,00 [0,17; 5,83] | 0,00 [-0,01; 0,01] | 0,38 |
| AE związane z układem mięśniowo-szkieletowym i tkanką łączną | Kerwin 2013 | 24 | 0/206 (0) | 0/207 (0) | 0% vs 0% | 0% vs 0% | bd |
| | Martinez 2013 | 24 | 1/204 (<1) | 0/205 (0) | 3,03 [0,12; 74,80] | 0,00 [-0,01; 0,02] | bd |
| | Metaanaliza | 24 | 1/410 (<1) | 0/412 (0) | 2,01 [0,18; 22,30] | 0,00 [-0,01; 0,01] | bd |
| AE związane z układem nerwowym | Kerwin 2013 | 24 | 0/206 (0) | 0/207 (0) | 0% vs 0% | 0% vs 0% | bd |
| | Martinez 2013 | 24 | 1/204 (<1) | 2/205 (1) | 0,50 [0,04; 5,56] | -0,00 [-0,02; 0,01] | bd |
| | Metaanaliza | 24 | 1/410 (<1) | 2/412 (<1) | 0,60 [0,08; 4,58] | -0,00 [-0,01; 0,01] | bd |
| AE związane z układem pokarmowym | Kerwin 2013 | 24 | 2/206 (1) | 0/207 (0) | 5,07 [0,24; 106,32] | 0,01 [-0,01; 0,03] | bd |
| | Martinez 2013 | 24 | 1/204 (<1) | 3/205 (1) | 0,33 [0,03; 3,22] | -0,01 [-0,03; 0,01] | bd |
| | Metaanaliza | 24 | 3/410 (1) | 3/412 (1) | 1,00 [0,23; 4,44] | 0,00 [-0,01; 0,01] | 0,16 |
| AE związane ze skórą i tkanką podskórną | Kerwin 2013 | 24 | 1/206 (<1) | 1/207 (<1) | 1,00 [0,06; 16,17] | 0,00 [-0,01; 0,01] | bd |
| | Martinez 2013 | 24 | 1/204 (<1) | 1/205 (<1) | 1,00 [0,06; 16,18] | 0,00 [-0,01; 0,01] | bd |
| | Metaanaliza | 24 | 2/410 (<1) | 2/412 (<1) | 1,00 [0,14; 7,17] | 0,00 [-0,01; 0,01] | 1,00 |
| Infekcje i zakażenia | Kerwin 2013 | 24 | 10/206 (5) | 1/207 (<1) | 10,51 [1,33; 82,87] | NNH = 22 [13; 77] | bd |
| | Martinez 2013 | 24 | 13/204 (6) | 6/205 (3) | 2,26 [0,84; 6,06] | 0,03 [-0,01; 0,08] | bd |
| | Metaanaliza | 24 | 23/410 (6) | 7/412 (2) | 3,45 [1,46; 8,16] | NNH = 25 [15; 73] | 0,18 |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Zdarzenie niepożądane | Badanie | OI [tyg.] | FF/VI (92/22) | PLC | OR [95%CI] | RD/NNT(H) [95%CI] | p/TH† |
|--|---------------|-----------|---------------|------------|--------------------|---------------------|-------|
| | | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| Nieprawidłowe wyniki badań diagnostycznych | Kerwin 2013 | 24 | 1/206 (<1) | 3/207 (1) | 0,33 [0,03; 3,22] | -0,01 [-0,03; 0,01] | bd |
| | Martinez 2013 | 24 | 1/204 (<1) | 2/205 (1) | 0,50 [0,04; 5,56] | -0,00 [-0,02; 0,01] | bd |
| | Metaanaliza | 24 | 2/410 (<1) | 5/412 (1) | 0,40 [0,08; 2,07] | -0,01 [-0,02; 0,01] | 0,81 |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | Martinez 2013 | 24 | 1/204 (<1) | 0/205 (0) | 3,03 [0,12; 74,80] | 0,00 [-0,01; 0,02] | bd |
| Zaburzenia ogólne i w miejscu podania | Kerwin 2013 | 24 | 1/206 (<1) | 0/207 (0) | 3,03 [0,12; 74,79] | 0,00 [-0,01; 0,02] | bd |
| | Martinez 2013 | 24 | 0/204 (0) | 2/205 (1) | 0,20 [0,01; 4,17] | -0,01 [-0,03; 0,01] | bd |
| | Metaanaliza | 24 | 1/410 (<1) | 2/412 (<1) | 0,67 [0,11; 4,02] | -0,00 [-0,01; 0,01] | 0,23 |
| Zaburzenia psychiatryczne | Martinez 2013 | 24 | 1/204 (<1) | 1/205 (<1) | 1,00 [0,06; 16,18] | 0,00 [-0,01; 0,01] | bd |

Tabela 105. Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AE w populacji z POChP

| Zdarzenie niepożądane | Badanie | OI [tyg.] | TIO (10) | PLC | OR [95%CI] | RD/NNT(H) [95%CI] | p/TH† |
|--|-----------------|-----------|------------|------------|--------------------|-----------------------|-------|
| | | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| Bakteryjna infekcja górnych dróg oddechowych | SHINE | 26 | 22/480 (5) | 13/232 (6) | 0,81 [0,40; 1,64] | -0,01 [-0,05; 0,02] | bd |
| Biegunka | SHINE | 26 | 2/480 (<1) | 7/232 (3) | 0,13 [0,03; 0,65] | NNT = 39 [21; 308] | bd |
| Ból brzucha | SHINE | 26 | 2/480 (<1) | 1/232 (<1) | 0,97 [0,09; 10,71] | -0,0001 [-0,01; 0,01] | bd |
| Ból gardła | SHINE | 26 | 10/480 (2) | 7/232 (3) | 0,68 [0,26; 1,82] | -0,01 [-0,03; 0,02] | bd |
| Ból głowy | INHANCE | 26 | 19/415 (5) | 14/418 (3) | 1,38 [0,68; 2,80] | 0,01 [-0,01; 0,04] | bd |
| | SHINE | 26 | 11/480 (2) | 3/232 (1) | 1,79 [0,49; 6,48] | 0,01 [-0,01; 0,03] | bd |
| | Metaanaliza | 26 | 30/895 (3) | 17/650 (3) | 1,48 [0,80; 2,73] | 0,01 [-0,01; 0,03] | 0,73 |
| Ból kończyn | SHINE | 26 | 4/480 (1) | 1/232 (<1) | 1,94 [0,22; 17,47] | 0,004 [-0,01; 0,02] | bd |
| Ból mięśniowo-szkieletowy | SHINE | 26 | 2/480 (<1) | 1/232 (<1) | 0,97 [0,09; 10,71] | -0,0001 [-0,01; 0,01] | bd |
| Ból pleców | SHINE | 26 | 8/480 (2) | 5/232 (2) | 0,77 [0,25; 2,38] | -0,005 [-0,03; 0,02] | bd |
| | Vogelmeier 2008 | 24 | 1/221 (<1) | 3/209 (1) | 0,31 [0,03; 3,02] | -0,01 [-0,03; 0,01] | bd |
| | Metaanaliza | 24–26 | 9/701 (1) | 8/441 (2) | 0,62 [0,23; 1,67] | -0,01 [-0,02; 0,01] | 0,48 |
| Ból stawów | SHINE | 26 | 5/480 (1) | 3/232 (1) | 0,80 [0,19; 3,39] | 0,003 [-0,02; 0,01] | bd |
| Choroba refluksowa przełyku | SHINE | 26 | 4/480 (1) | 1/232 (<1) | 1,94 [0,22; 17,47] | 0,004 [-0,01; 0,02] | bd |
| Drżenie | Vogelmeier 2008 | 24 | 2/221 (1) | 0/209 (0) | 4,77 [0,23; 99,99] | 0,01 [-0,01; 0,02] | bd |
| Duszności | SHINE | 26 | 10/480 (2) | 1/232 (<1) | 4,91 [0,63; 38,63] | NNH = 60 [31; 822] | bd |
| Gorączka | SHINE | 26 | 3/480 (1) | 4/232 (2) | 0,36 [0,08; 1,62] | -0,01 [-0,03; 0,01] | bd |
| Grypa | SHINE | 26 | 8/480 (2) | 2/232 (1) | 1,95 [0,41; 9,25] | 0,01 [-0,01; 0,02] | bd |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Zdarzenie niepożądane | Badanie | OI [tyg.] | TIO (10) | PLC | OR [95%CI] | RD/NNT(H) [95%CI] | p/TH† |
|--|-----------------|-----------|-------------|------------|--------------------|-----------------------|-------|
| | | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| | Vogelmeier 2008 | 24 | 1/221 (<1) | 5/209 (2) | 0,19 [0,02; 1,60] | -0,02 [-0,04; 0,003] | bd |
| | Metaanaliza | 24–26 | 9/701 (1) | 7/441 (2) | 0,68 [0,07; 6,79] | -0,003 [-0,02; 0,01] | 0,08 |
| Hipercholesterolemia | Vogelmeier 2008 | 24 | 1/221 (<1) | 1/209 (<1) | 0,95 [0,06; 15,21] | -0,0003 [-0,01; 0,01] | bd |
| Infekcja dolnych dróg oddechowych | SHINE | 26 | 12/480 (3) | 5/232 (2) | 1,16 [0,41; 3,34] | 0,003 [-0,02; 0,03] | bd |
| Infekcja dróg moczowych | SHINE | 26 | 3/480 (1) | 1/232 (<1) | 1,45 [0,15; 14,04] | 0,002 [-0,01; 0,01] | bd |
| Infekcja dróg oddechowych | Vogelmeier 2008 | 24 | 4/221 (2) | 3/209 (1) | 1,27 [0,28; 5,72] | 0,004 [-0,02; 0,03] | bd |
| Infekcja górnych dróg oddechowych | INHANCE | 26 | 31/415 (7) | 31/418 (7) | 1,01 [0,60; 1,70] | 0,001 [-0,04; 0,04] | bd |
| | SHINE | 26 | 24/480 (5) | 13/232 (6) | 0,89 [0,44; 1,77] | -0,01 [-0,04; 0,03] | bd |
| | Metaanaliza | 26 | 55/895 (6) | 44/650 (7) | 0,96 [0,64; 1,46] | -0,002 [-0,03; 0,02] | 0,77 |
| Infekcja przewodu pokarmowego | SHINE | 26 | 3/480 (1) | 2/232 (1) | 0,72 [0,12; 4,36] | -0,002 [-0,02; 0,01] | bd |
| Kaszel | INHANCE | 26 | 26/415 (6) | 28/418 (7) | 0,93 [0,54; 1,62] | -0,004 [-0,04; 0,03] | bd |
| | SHINE | 26 | 21/480 (4) | 8/232 (3) | 1,28 [0,56; 2,94] | 0,01 [-0,02; 0,04] | bd |
| | Vogelmeier 2008 | 24 | 5/221 (2) | 4/209 (2) | 1,19 [0,31; 4,48] | 0,003 [-0,02; 0,03] | bd |
| | Metaanaliza | 24–26 | 52/1116 (5) | 40/859 (5) | 1,05 [0,68; 1,61] | 0,002 [-0,02; 0,02] | 0,81 |
| Kaszel mokry | SHINE | 26 | 5/480 (1) | 2/232 (1) | 1,21 [0,23; 6,29] | 0,002 [-0,01; 0,02] | bd |
| Katarakta | SHINE | 26 | 5/480 (1) | 0/232 (0) | 5,38 [0,30; 97,68] | 0,01 [-0,001; 0,02] | bd |
| Kurcze mięśni | SHINE | 26 | 3/480 (1) | 0/232 (0) | 3,41 [0,18; 66,26] | 0,01 [-0,003; 0,02] | bd |
| Mdłości | SHINE | 26 | 5/480 (1) | 1/232 (<1) | 2,43 [0,28; 20,93] | 0,01 [-0,01; 0,02] | bd |
| Migotanie / trzepotanie przedsionków | SHINE | 26 | 1/480 (<1) | 0/232 (0) | 1,45 [0,06; 35,84] | 0,00 [-0,01; 0,01] | bd |
| Nadciśnienie tętnicze | SHINE | 26 | 9/480 (2) | 2/232 (1) | 2,20 [0,47; 10,25] | 0,01 [-0,01; 0,03] | bd |
| | Vogelmeier 2008 | 24 | 5/221 (2) | 5/209 (2) | 0,94 [0,27; 3,31] | -0,001 [-0,03; 0,03] | bd |
| | Metaanaliza | 24–26 | 14/701 (2) | 7/441 (2) | 1,38 [0,54; 3,53] | 0,01 [-0,01; 0,02] | 0,40 |
| Niekardiologiczny ból klatki piersiowej | SHINE | 26 | 2/480 (<1) | 1/232 (<1) | 0,97 [0,09; 10,71] | -0,0001 [-0,01; 0,01] | bd |
| Nieżyt nosa | SHINE | 26 | 3/480 (1) | 1/232 (<1) | 1,45 [0,15; 14,04] | 0,002 [-0,01; 0,01] | bd |
| Palpitacje | SHINE | 26 | 2/480 (<1) | 3/232 (1) | 0,32 [0,05; 1,92] | -0,01 [-0,02; 0,01] | bd |
| Suchość w ustach | Brusasco 2003 | 24 | 33/402 (8) | 9/400 (2) | 3,89 [1,83; 8,23] | NNH = 16 [11; 34] | IS |
| | SHINE | 26 | 5/480 (1) | 1/232 (<1) | 2,43 [0,28; 20,93] | 0,01 [-0,01; 0,02] | bd |
| | Metaanaliza | 24–26 | 38/882 (4) | 10/632 (2) | 3,68 [1,81; 7,49] | NNH = 27 [18; 55] | 0,69 |
| Świszczący oddech | SHINE | 26 | 5/480 (1) | 1/232 (<1) | 2,43 [0,28; 20,93] | 0,01 [-0,01; 0,02] | bd |
| Wirusowa infekcja dróg oddechowych | SHINE | 26 | 1/480 (<1) | 1/232 (<1) | 0,48 [0,03; 7,74] | -0,002 [-0,01; 0,01] | bd |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Zdarzenie niepożądane | Badanie | OI [tyg.] | TIO (10) | PLC | OR [95%CI] | RD/NNT(H) [95%CI] | p/TH† |
|---|-----------------|-----------|---------------|---------------|--------------------|-----------------------|-------|
| | | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| Wirusowa infekcja górnych dróg oddechowych | SHINE | 26 | 12/480 (3) | 7/232 (3) | 0,82 [0,32; 2,12] | -0,005 [-0,03; 0,02] | bd |
| Wymioty | SHINE | 26 | 5/480 (1) | 3/232 (1) | 0,80 [0,19; 3,39] | -0,003 [-0,02; 0,01] | bd |
| Zaostrzenia POChP | Donohue 2002 | 24 | 77/209 (37) | 92/201 (46) | 0,69 [0,47; 1,03] | -0,09 [-0,18; 0,01] | NS |
| | INHANCE | 26 | 81/415 (20) | 91/418 (21) | 0,87 [0,62; 1,22] | -0,02 [-0,08; 0,03] | bd |
| | SHINE | 26 | 138/480 (29) | 91/232 (39) | 0,63 [0,45; 0,87] | NNT = 10 [6; 34] | bd |
| | Vogelmeier 2008 | 24 | 28/221 (13) | 34/209 (16) | 0,75 [0,43; 1,28] | -0,04 [-0,10; 0,03] | bd |
| | Metaanaliza | 24–26 | 324/1325 (24) | 308/1060 (29) | 0,73 [0,60; 0,88] | NNT = 17 [11; 42] | 0,57 |
| Zapalenie gardła | SHINE | 26 | 6/480 (1) | 1/232 (<1) | 2,92 [0,35; 24,43] | 0,01 [-0,005; 0,02] | bd |
| Zapalenie nosogardzieli | INHANCE | 26 | 36/415 (9) | 36/418 (9) | 1,01 [0,62; 1,63] | 0,001 [-0,04; 0,04] | bd |
| | SHINE | 26 | 40/480 (8) | 23/232 (10) | 0,83 [0,48; 1,42] | -0,02 [-0,06; 0,03] | bd |
| | Vogelmeier 2008 | 24 | 11/221 (5) | 11/209 (5) | 0,94 [0,40; 2,22] | -0,003 [-0,04; 0,04] | bd |
| | Metaanaliza | 24–26 | 87/1116 (8) | 70/859 (8) | 0,93 [0,66; 1,29] | -0,01 [-0,03; 0,02] | 0,86 |
| | SHINE | 26 | 8/480 (2) | 7/232 (3) | 0,54 [0,20; 1,52] | -0,01 [-0,04; 0,01] | bd |
| Zapalenie oskrzeli | Vogelmeier 2008 | 24 | 4/221 (2) | 1/209 (<1) | 3,83 [0,43; 34,59] | 0,01 [-0,01; 0,03] | bd |
| | Metaanaliza | 24–26 | 12/701 (2) | 8/441 (2) | 0,87 [0,36; 2,11] | -0,003 [-0,02; 0,01] | 0,11 |
| | SHINE | 26 | 6/480 (1) | 3/232 (1) | 0,97 [0,24; 3,90] | -0,0004 [-0,02; 0,02] | bd |
| Zapalenie płuc | SHINE | 26 | 6/480 (1) | 3/232 (1) | 0,97 [0,24; 3,90] | -0,0004 [-0,02; 0,02] | bd |
| Zapalenie zatok | SHINE | 26 | 6/480 (1) | 1/232 (<1) | 2,92 [0,35; 24,43] | 0,01 [-0,005; 0,02] | bd |
| Zaparcie | SHINE | 26 | 4/480 (1) | 1/232 (<1) | 1,94 [0,22; 17,47] | 0,004 [-0,01; 0,02] | bd |
| Zmęczenie | SHINE | 26 | 4/480 (1) | 0/232 (0) | 4,39 [0,24; 81,91] | 0,01 [-0,002; 0,02] | bd |
| Zgony | Brusasco 2003 | 24 | 1/402 (<1) | 5/400 (1) | 0,20 [0,02; 1,69] | -0,01 [-0,02; 0,002] | bd |
| | INHANCE | 26 | 2/415 (<1) | 1/418 (<1) | 2,02 [0,18; 22,36] | 0,002 [-0,01; 0,01] | bd |
| | Niewoehner 2005 | 24 | 22/914 (2) | 19/915 (2) | 1,16 [0,63; 2,16] | 0,003 [-0,01; 0,02] | bd |
| | SHINE | 26 | 3/480 (1) | 0/232 (0) | 3,41 [0,18; 66,26] | 0,01 [-0,003; 0,02] | bd |
| | Vogelmeier 2008 | 24 | 0/221 (0) | 1/209 (<1) | 0,31 [0,01; 7,75] | -0,005 [-0,02; 0,01] | bd |
| | Metaanaliza | 24–26 | 28/2432 (1) | 26/2174 (1) | 1,02 [0,60; 1,74] | 0,0004 [-0,01; 0,01] | 0,42 |
| Zgony (związane z leczeniem) | SHINE | 26 | 0/480 (0) | 0/232 (0) | 0% vs 0% | 0% vs 0% | bd |
| Zwiększone wydzielanie plwociny | SHINE | 26 | 1/480 (<1) | 1/232 (<1) | 0,48 [0,03; 7,74] | -0,002 [-0,01; 0,01] | bd |

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

Tabela 106. Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC w odniesieniu do oznak czynności życiowych w populacji z POChP

| Badanie | OI [tyg.] | TIO (10) | | PLC | | TIO vs PLC | p/TH [†] |
|---|-----------|----------|--------------|-----|--------------|------------|-------------------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | | |
| Średnia zmiana w QTcF^a względem wartości początkowych | | | | | | | |
| SHINE | 24 | 458 | bd | 207 | bd | NC | bd |

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH). a) odstęp QT korygowany względem rytmu prowadzącego za pomocą formuły Fridericia.

Tabela 107. Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC oznak czynności życiowych w populacji z POChP

| Punkt końcowy | Badanie | OI [tyg.] | TIO (10) | PLC | OR [95%CI] | RD/NNT(H) [95%CI] | p/TH [†] |
|--|-------------|-----------|------------|-------------|--------------------|---------------------|-------------------|
| | | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| Zmiana QTcF^a | | | | | | | |
| >450 ms | SHINE | 26 | 18/458 (4) | 12/207 (6) | 0,66 [0,31; 1,41] | -0,02 [-0,06; 0,02] | bd |
| >480 ms | SHINE | 26 | 2/458 (<1) | 0/207 (0) | 2,27 [0,11; 47,55] | 0,00 [-0,01; 0,01] | bd |
| >500 ms | SHINE | 26 | 0/458 (0) | 0/207 (0) | 0% vs 0% | 0% vs 0% | bd |
| Maksymalna zmiana QTcF^a względem wartości początkowych | | | | | | | |
| 30–60 ms | SHINE | 26 | 26/458 (6) | 20/207 (10) | 0,56 [0,31; 1,03] | -0,04 [-0,09; 0,01] | bd |
| >60 ms | SHINE | 26 | 2/458 (<1) | 0/207 (0) | 2,27 [0,11; 47,55] | 0,00 [-0,01; 0,01] | bd |
| | INHANCE | 26 | 2/415 (<1) | 3/418 (1) | 0,67 [0,11; 4,03] | -0,00 [-0,01; 0,01] | bd |
| | Metaanaliza | 26 | 4/873 (<1) | 3/625 (<1) | 0,97 [0,23; 4,17] | 0,00 [-0,01; 0,01] | 0,50 |
| Poziom glukozy we krwi | | | | | | | |
| >9,99 mmol/l | INHANCE | 26 | 31/415 (7) | 25/418 (6) | 1,27 [0,74; 2,19] | 0,01 [-0,02; 0,05] | bd |
| Poziom potasu w surowicy | | | | | | | |
| <3,0 mmol/l | INHANCE | 26 | 1/415 (<1) | 2/418 (<1) | 0,50 [0,05; 5,56] | -0,00 [-0,01; 0,01] | bd |

a) odstęp QT korygowany względem rytmu prowadzącego za pomocą formuły Fridericia.

Tabela 108. Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem wg klasyfikacji układów narządowych w populacji z POChP

| Punkt końcowy | Badanie | OI [tyg.] | TIO (10) | PLC | OR [95%CI] | RD/NNT(H) [95%CI] | p/TH [†] |
|-------------------|-----------------|-----------|-------------|------------|-------------------|---------------------|-------------------|
| | | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| AE kardiologiczne | INHANCE | 26 | 23/415 (6) | 16/418 (4) | 1,47 [0,77; 2,83] | 0,02 [-0,01; 0,05] | bd |
| | SHINE | 26 | 10/480 (2) | 10/232 (4) | 0,47 [0,19; 1,15] | -0,02 [-0,05; 0,01] | bd |
| | Vogelmeier 2008 | 24 | 9/221 (4) | 7/209 (3) | 1,23 [0,45; 3,35] | 0,01 [-0,03; 0,04] | bd |
| | Metaanaliza | 24–26 | 42/1116 (4) | 33/859 (4) | 1,05 [0,66; 1,67] | 0,00 [-0,02; 0,02] | 0,12 |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Punkt końcowy | Badanie | OI [tyg.] | TIO (10) | PLC | OR [95%CI] | RD/NNT(H) [95%CI] | p/TH† |
|--|-----------------|-----------|---------------|--------------|--------------------|----------------------|-------|
| | | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| AE naczyniowe | INHANCE | 26 | 19/415 (5) | 17/418 (4) | 1,13 [0,58; 2,21] | 0,01 [-0,02; 0,03] | bd |
| | SHINE | 26 | 10/480 (2) | 5/232 (2) | 0,97 [0,33; 2,86] | -0,00 [-0,02; 0,02] | bd |
| | Vogelmeier 2008 | 24 | 5/221 (2) | 6/209 (3) | 0,78 [0,24; 2,61] | -0,01 [-0,04; 0,02] | bd |
| | Metaanaliza | 24-26 | 34/1116 (3) | 28/859 (3) | 1,02 [0,61; 1,71] | 0,00 [-0,02; 0,02] | 0,87 |
| AE oddechowe, w obrębie klatki piersiowej i śródpiersia | INHANCE | 26 | 136/415 (33) | 144/418 (34) | 0,93 [0,70; 1,24] | -0,02 [-0,08; 0,05] | bd |
| | SHINE | 26 | 166/480 (35) | 99/232 (43) | 0,71 [0,52; 0,98] | NNT = 13 [7; 231] | bd |
| | Vogelmeier 2008 | 24 | 38/221 (17) | 40/209 (19) | 0,88 [0,54; 1,43] | -0,02 [-0,09; 0,05] | bd |
| | Metaanaliza | 24-26 | 340/1116 (30) | 283/859 (33) | 0,83 [0,68; 1,01] | -0,04 [-0,08; 0,00]3 | 0,47 |
| AE związane z krwią i układem limfatycznym | INHANCE | 26 | 4/415 (1) | 3/418 (1) | 1,35 [0,30; 6,05] | 0,00 [-0,01; 0,01] | bd |
| | SHINE | 26 | 4/480 (1) | 1/232 (<1) | 1,94 [0,22; 17,47] | 0,00 [-0,01; 0,02] | bd |
| | Vogelmeier 2008 | 24 | 0/221 (0) | 0/209 (0) | 0% vs 0% | 0% vs 0% | bd |
| | Metaanaliza | 24-26 | 8/1116 (1) | 4/859 (<1) | 1,47 [0,46; 4,74] | 0,00 [-0,00; 0,01] | 0,94 |
| AE związane z metabolizmem i odżywianiem | INHANCE | 26 | 9/415 (2) | 12/418 (3) | 0,75 [0,31; 1,80] | -0,01 [-0,03; 0,01] | bd |
| | SHINE | 26 | 10/480 (2) | 6/232 (3) | 0,80 [0,29; 2,23] | -0,01 [-0,03; 0,02] | bd |
| | Vogelmeier 2008 | 24 | 3/221 (1) | 1/209 (<1) | 2,86 [0,30; 27,74] | 0,01 [-0,01; 0,03] | bd |
| | Metaanaliza | 24-26 | 22/1116 (2) | 19/859 (2) | 0,87 [0,47; 1,64] | -0,00 [-0,02; 0,01] | 0,55 |
| AE związane z układem mięśniowo-szkieletowym i tkanką łączną | INHANCE | 26 | 53/415 (13) | 40/418 (10) | 1,38 [0,90; 2,14] | 0,03 [-0,01; 0,07] | bd |
| | SHINE | 26 | 35/480 (7) | 18/232 (8) | 0,94 [0,52; 1,69] | -0,00 [-0,05; 0,04] | bd |
| | Vogelmeier 2008 | 24 | 3/221 (1) | 9/209 (4) | 0,31 [0,08; 1,15] | -0,03 [-0,06; 0,00] | bd |
| | Metaanaliza | 24-26 | 91/1116 (8) | 67/859 (8) | 0,93 [0,50; 1,74] | -0,00 [-0,04; 0,04] | 0,08 |
| AE związane z układem nerwowym | INHANCE | 26 | 37/415 (9) | 42/418 (10) | 0,88 [0,55; 1,39] | -0,01 [-0,05; 0,03] | bd |
| | SHINE | 26 | 24/480 (5) | 10/232 (4) | 1,17 [0,55; 2,49] | 0,01 [-0,03; 0,04] | bd |
| | Vogelmeier 2008 | 24 | 4/221 (2) | 4/209 (2) | 0,94 [0,23; 3,83] | -0,00 [-0,03; 0,02] | bd |
| | Metaanaliza | 24-26 | 65/1116 (6) | 56/859 (7) | 0,95 [0,65; 1,39] | -0,00 [-0,02; 0,02] | 0,82 |
| AE związane z układem pokarmowym | INHANCE | 26 | 62/415 (15) | 46/418 (11) | 1,42 [0,94; 2,14] | 0,04 [-0,01; 0,08] | bd |
| | SHINE | 26 | 45/480 (9) | 25/232 (11) | 0,86 [0,51; 1,44] | -0,01 [-0,06; 0,03] | bd |
| | Vogelmeier 2008 | 24 | 10/221 (5) | 8/209 (4) | 1,19 [0,46; 3,08] | 0,01 [-0,03; 0,04] | bd |
| | Metaanaliza | 24-26 | 117/1116 (10) | 79/859 (9) | 1,17 [0,87; 1,59] | 0,01 [-0,01; 0,04] | 0,32 |
| AE związane ze skórą i tkanką podskórną | INHANCE | 26 | 15/415 (4) | 21/418 (5) | 0,71 [0,36; 1,40] | -0,01 [-0,04; 0,01] | bd |
| | SHINE | 26 | 10/480 (2) | 4/232 (2) | 1,21 [0,38; 3,91] | 0,00 [-0,02; 0,02] | bd |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POCHP) oraz w astma oskrzelowa

| Punkt końcowy | Badanie | OI [tyg.] | TIO (10) | PLC | OR [95%CI] | RD/NNT(H) [95%CI] | p/TH† |
|--|-----------------|-----------|---------------|--------------|---------------------|-----------------------|-------|
| | | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| | Vogelmeier 2008 | 24 | 7/221 (3) | 3/209 (1) | 2,25 [0,57; 8,80] | 0,02 [-0,01; 0,05] | bd |
| | Metaanaliza | 24–26 | 32/1116 (3) | 28/859 (3) | 0,96 [0,57; 1,63] | -0,00 [-0,02; 0,01] | 0,30 |
| Infekcje i zakażenia | INHANCE | 26 | 158/415 (38) | 150/418 (36) | 1,10 [0,83; 1,46] | 0,02 [-0,04; 0,09] | bd |
| | SHINE | 26 | 157/480 (33) | 83/232 (36) | 0,87 [0,63; 1,21] | -0,03 [-0,11; 0,04] | bd |
| | Vogelmeier 2008 | 24 | 31/221 (14) | 30/209 (14) | 0,97 [0,57; 1,67] | -0,00 [-0,07; 0,06] | bd |
| | Metaanaliza | 24–26 | 346/1116 (31) | 263/859 (31) | 0,99 [0,81; 1,21] | -0,00 [-0,04; 0,04] | 0,58 |
| | | | | | | | |
| Nieprawidłowe wyniki badań diagnostycznych | INHANCE | 26 | 24/415 (6) | 27/418 (6) | 0,89 [0,50; 1,57] | -0,01 [-0,04; 0,03] | bd |
| | SHINE | 26 | 4/480 (1) | 7/232 (3) | 0,27 [0,08; 0,93] | -0,02 [-0,05; 0,002] | bd |
| | Vogelmeier 2008 | 24 | 1/221 (<1) | 2/209 (1) | 0,47 [0,04; 5,23] | -0,01 [-0,02; 0,01] | bd |
| | Metaanaliza | 24–26 | 29/1116 (3) | 36/859 (4) | 0,71 [0,43; 1,17] | -0,01 [-0,03; 0,01] | 0,22 |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | INHANCE | 26 | 7/415 (2) | 5/418 (<1) | 1,42 [0,45; 4,50] | 0,00 [-0,01; 0,02] | bd |
| | SHINE | 26 | 1/480 (<1) | 5/232 (2) | 0,09 [0,01; 0,82] | NNT = 52 [26; 2921] | bd |
| | Vogelmeier 2008 | 24 | 0/221 (0) | 3/209 (1) | 0,13 [0,01; 2,59] | -0,01 [-0,03; 0,00] | bd |
| | Metaanaliza | 24–26 | 8/1116 (1) | 10/859 (1) | 0,33 [0,04; 2,53] | -0,01 [-0,02; 0,01] | 0,05 |
| Operacje i zabiegi medyczne | INHANCE | 26 | 6/415 (1) | 2/418 (<1) | 3,05 [0,61; 15,21] | 0,01 [-0,004; 0,02] | bd |
| | SHINE | 26 | 0/480 (0) | 0/232 (0) | 0% vs 0% | 0% vs 0% | bd |
| | Vogelmeier 2008 | 24 | 0/221 (0) | 0/209 (0) | 0% vs 0% | 0% vs 0% | bd |
| | Metaanaliza | 24–26 | 6/1116 (1) | 2/859 (<1) | 2,16 [0,56; 8,29] | 0,00 [-0,002; 0,01] | 0,64 |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | INHANCE | 26 | 28/415 (7) | 24/418 (6) | 1,19 [0,68; 2,09] | 0,01 [-0,02; 0,04] | bd |
| | SHINE | 26 | 14/480 (3) | 5/232 (2) | 1,36 [0,49; 3,83] | 0,01 [-0,02; 0,03] | bd |
| | Vogelmeier 2008 | 24 | 1/221 (<1) | 6/209 (3) | 0,15 [0,02; 1,29] | -0,02 [-0,05; 0,0001] | bd |
| | Metaanaliza | 24–26 | 43/1116 (4) | 35/859 (4) | 1,04 [0,65; 1,65] | -0,00 [-0,03; 0,02] | 0,17 |
| Zaburzenia endokrynologiczne | INHANCE | 26 | 0/415 (0) | 0/418 (0) | 0% vs 0% | 0% vs 0% | bd |
| | SHINE | 26 | 1/480 (<1) | 0/232 (0) | 1,45 [0,06; 35,84] | 0,00 [-0,01; 0,01] | bd |
| | Metaanaliza | 26 | 1/895 (<1) | 0/650 (0) | 1,26 [0,11; 14,73] | 0,00 [-0,003; 0,01] | 0,89 |
| Zaburzenia nerkowo-moczowe | INHANCE | 26 | 14/415 (3) | 9/418 (2) | 1,59 [0,68; 3,71] | 0,01 [-0,01; 0,03] | bd |
| | SHINE | 26 | 5/480 (1) | 1/232 (<1) | 2,43 [0,28; 20,93] | 0,01 [-0,01; 0,02] | bd |
| | Vogelmeier 2008 | 24 | 4/221 (2) | 0/209 (0) | 8,67 [0,46; 162,01] | 0,02 [-0,002; 0,04] | bd |
| | Metaanaliza | 24–26 | 23/1116 (2) | 10/859 (1) | 2,03 [0,97; 4,28] | 0,01 [-0,00; 0,02] | 0,52 |
| Zaburzenia / choroby narządu wzroku | INHANCE | 26 | 13/415 (3) | 13/418 (3) | 1,01 [0,46; 2,20] | 0,00 [-0,02; 0,02] | bd |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Punkt końcowy | Badanie | OI [tyg.] | TIO (10) | PLC | OR [95%CI] | RD/NNT(H) [95%CI] | p/TH† |
|--|-----------------|-----------|-------------|------------|--------------------|-----------------------|-------|
| | | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| | SHINE | 26 | 12/480 (3) | 1/232 (<1) | 5,92 [0,77; 45,83] | NNH = 48 [27; 228] | bd |
| | Vogelmeier 2008 | 24 | 2/221 (1) | 0/209 (0) | 4,77 [0,23; 99,99] | 0,01 [-0,01; 0,02] | bd |
| | Metaanaliza | 24–26 | 27/1116 (2) | 14/859 (2) | 1,59 [0,82; 3,08] | 0,01 [-0,003; 0,02] | 0,19 |
| Zaburzenia ogólne i w miejscu podania | INHANCE | 26 | 33/415 (8) | 23/418 (6) | 1,48 [0,86; 2,57] | 0,02 [-0,01; 0,06] | bd |
| | SHINE | 26 | 21/480 (4) | 9/232 (4) | 1,13 [0,51; 2,52] | 0,00 [-0,03; 0,04] | bd |
| | Vogelmeier 2008 | 24 | 6/221 (3) | 5/209 (2) | 1,14 [0,34; 3,79] | 0,00 [-0,03; 0,03] | bd |
| | Metaanaliza | 24–26 | 60/1116 (5) | 37/859 (4) | 1,33 [0,87; 2,03] | 0,01 [-0,01; 0,03] | 0,83 |
| Zaburzenia psychiatryczne | INHANCE | 26 | 12/415 (3) | 20/418 (5) | 0,59 [0,29; 1,23] | -0,02 [-0,04; 0,01] | bd |
| | SHINE | 26 | 3/480 (<1) | 4/232 (2) | 0,36 [0,08; 1,62] | -0,01 [-0,03; 0,01] | bd |
| | Vogelmeier 2008 | 24 | 0/221 (0) | 2/209 (1) | 0,19 [0,01; 3,93] | -0,01 [-0,03; 0,01] | bd |
| | Metaanaliza | 24–26 | 15/1116 (1) | 26/859 (3) | 0,51 [0,27; 0,96] | -0,01 [-0,03; -0,001] | 0,67 |
| Zaburzenia ucha i błędnika | INHANCE | 26 | 6/415 (1) | 9/418 (2) | 0,67 [0,24; 1,89] | -0,01 [-0,03; 0,01] | bd |
| | SHINE | 26 | 4/480 (1) | 1/232 (<1) | 1,94 [0,22; 17,47] | 0,00 [-0,01; 0,02] | bd |
| | Vogelmeier 2008 | 24 | 2/221 (1) | 0/209 (0) | 4,77 [0,23; 99,99] | 0,01 [-0,01; 0,02] | bd |
| | Metaanaliza | 24–26 | 12/1116 (1) | 10/859 (1) | 1,02 [0,44; 2,38] | 0,00 [-0,01; 0,01] | 0,38 |
| Zaburzenia układu immunologicznego | INHANCE | 26 | 0/415 (0) | 1/418 (<1) | 0,33 [0,01; 8,25] | -0,00 [-0,01; 0,004] | bd |
| | SHINE | 26 | 0/480 (0) | 2/232 (1) | 0,10 [0,00; 2,01] | -0,01 [-0,02; 0,005] | bd |
| | Vogelmeier 2008 | 24 | 1/221 (<1) | 0/209 (0) | 2,85 [0,12; 70,36] | 0,00 [-0,01; 0,02] | bd |
| | Metaanaliza | 24–26 | 1/1116 (<1) | 3/859 (<1) | 0,42 [0,09; 1,91] | -0,00 [-0,01; 0,003] | 0,32 |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | INHANCE | 26 | 8/415 (2) | 5/418 (1) | 1,62 [0,53; 5,00] | 0,01 [-0,01; 0,02] | bd |
| | SHINE | 26 | 1/480 (<1) | 2/232 (1) | 0,24 [0,02; 2,66] | -0,01 [-0,02; 0,01] | bd |
| | Vogelmeier 2008 | 24 | 0/221 (0) | 0/209 (0) | 0% vs 0% | 0% vs 0% | bd |
| | Metaanaliza | 24–26 | 9/1116 (1) | 7/859 (1) | 1,12 [0,43; 2,90] | 0,00 [-0,01; 0,01] | 0,37 |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | INHANCE | 26 | 2/415 (<1) | 2/418 (<1) | 1,01 [0,14; 7,18] | 0,00 [-0,01; 0,01] | bd |
| | SHINE | 26 | 4/480 (1) | 1/232 (<1) | 1,94 [0,22; 17,47] | 0,00 [-0,01; 0,02] | bd |
| | Vogelmeier 2008 | 24 | 0/221 (0) | 2/209 (1) | 0,19 [0,01; 3,93] | -0,01 [-0,03; 0,01] | bd |
| | Metaanaliza | 24–26 | 6/1116 (1) | 5/859 (1) | 0,86 [0,26; 2,81] | -0,00 [-0,01; 0,01] | 0,47 |
| Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne | INHANCE | 26 | 0/415 (0) | 1/418 (<1) | 0,33 [0,01; 8,25] | -0,00 [-0,01; 0,004] | bd |
| | SHINE | 26 | 0/480 (0) | 0/232 (0) | 0% vs 0% | 0% vs 0% | bd |
| | Metaanaliza | 26 | 0/895 (0) | 1/650 (>1) | 0,38 [0,03; 4,64] | -0,00 [-0,01; 0,003] | bd |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

Tabela 109.SAE z podziałem na zdarzenia w populacji z POChP

| Punkt końcowy | Badanie | OI [tyg.] | n/N [n _z] | |
|---|---------------|-----------|---------------------------|-------|
| | | | FFVI (92/22) lub TIO (10) | PLC |
| FFVI (92/22) vs PLC | | | | |
| Choroba zwyrodnieniowa stawów kręgosłupa | Martinez 2013 | 24 | 1/204 | 0/205 |
| Dyskomfort w klatce piersiowej | Martinez 2013 | 24 | 0/204 | 1/205 |
| Ekstrasystole nadkomorowe | Martinez 2013 | 24 | 1/204 | 0/205 |
| Infekcja przewodu pokarmowego | Kerwin 2012 | 24 | 1/206 | 0/207 |
| Infekcyjne zaostrzenie POChP | Martinez 2013 | 24 | 0/204 | 1/205 |
| Krwiak podtwardówkowy | Kerwin 2012 | 24 | 1/206 | 0/207 |
| | Martinez 2013 | 24 | 1/204 | 0/205 |
| Krwotok z odbytnicy | Martinez 2013 | 24 | 0/204 | 1/205 |
| Niedokrwienny udar mózgu | Kerwin 2012 | 24 | 2/206 | 0/207 |
| Odwodnienie | Kerwin 2012 | 24 | 0/206 | 1/207 |
| Osteoporoza | Martinez 2013 | 24 | 1/204 | 0/205 |
| Ostra niewydolność nerek | Kerwin 2012 | 24 | 0/206 | 1/207 |
| POChP | Kerwin 2012 | 24 | 4/206 | 3/207 |
| | Martinez 2013 | 24 | 5/204 | 5/205 |
| Przepuklina w bliźnie pooperacyjnej | Martinez 2013 | 24 | 1/204 | 0/205 |
| Rak jamy nosowo-gardłowej, stadium IV | Kerwin 2012 | 24 | 0/206 | 1/207 |
| Rak prostaty | Kerwin 2012 | 24 | 1/206 | 1/207 |
| Udar mózgu | Martinez 2013 | 24 | 1/204 | 0/205 |
| Wielokrotne urazy | Kerwin 2012 | 24 | 0/206 | 1/207 |
| Zakrzepowy udar mózgu | Martinez 2013 | 24 | 1/204 | 0/205 |
| Zapalenie dróg żółciowych | Kerwin 2012 | 24 | 1/206 | 0/207 |
| Zapalenie jelit | Martinez 2013 | 24 | 1/204 | 0/205 |
| Zapalenie okrężnicy | Kerwin 2012 | 24 | 0/206 | 1/207 |
| Zapalenie płuc | Kerwin 2012 | 24 | 1/206 | 1/207 |
| Zapalenie wyrostka robaczkowego | Martinez 2013 | 24 | 1/204 | 0/205 |
| Zawał serca | Kerwin 2012 | 24 | 1/206 | 1/207 |
| | Martinez 2013 | 24 | 0/204 | 1/205 |
| Złamanie kości guzicznej | Kerwin 2012 | 24 | 0/206 | 1/207 |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Punkt końcowy | Badanie | OI [tyg.] | n/N [n _z] | |
|---|-----------------|-----------|---------------------------|-------|
| | | | FFVI (92/22) lub TIO (10) | PLC |
| Złamanie kości promieniowej | Kerwin 2012 | 24 | 0/206 | 1/207 |
| TIO (10) vs PLC | | | | |
| Arytmia nadkomorowa serca | INHANCE | 26 | 1/415 | 0/418 |
| Astenia | Vogelmeier 2008 | 24 | 1/221 | 0/209 |
| Bakteryjne zapalenie górnych dróg oddechowych | INHANCE | 26 | 0/415 | 2/418 |
| Bakteryjne zapalenie płuc | INHANCE | 26 | 1/415 | 0/418 |
| Biegunka | INHANCE | 26 | 1/415 | 0/418 |
| Ból | INHANCE | 26 | 1/415 | 0/418 |
| Ból kończyn | INHANCE | 26 | 0/415 | 1/418 |
| Ból pleców | SHINE | 26 | 0/480 | 1/232 |
| Chłoniak niezłośliwy | Vogelmeier 2008 | 24 | 0/221 | 1/209 |
| Choroba niedokrwienności serca | INHANCE | 26 | 0/415 | 1/418 |
| | SHINE | 26 | 1/480 | 0/232 |
| | Vogelmeier 2008 | 24 | 1/221 | 0/209 |
| Choroba tętnic obwodowych | INHANCE | 26 | 1/415 | 0/418 |
| Choroba zwyrodnieniowa stawów | INHANCE | 26 | 1/415 | 0/418 |
| Częstoskurcz komorowy | INHANCE | 26 | 0/415 | 1/418 |
| Denga | SHINE | 26 | 1/480 | 0/232 |
| Dławica piersiowa | INHANCE | 26 | 0/415 | 1/418 |
| | SHINE | 26 | 1/480 | 0/232 |
| | Vogelmeier 2008 | 24 | 2/221 | 0/209 |
| Dreszcze | INHANCE | 26 | 0/415 | 1/418 |
| | Vogelmeier 2008 | 24 | 0/221 | 1/209 |
| Duszności | INHANCE | 26 | 0/415 | 3/418 |
| | Vogelmeier 2008 | 24 | 1/221 | 2/209 |
| Dysfagia | INHANCE | 26 | 1/415 | 0/418 |
| Dyskomfort w klatce piersiowej | INHANCE | 26 | 0/415 | 1/418 |
| Epizod mózgowo-naczyniowy (ang. <i>cerebrovascular accident</i>) | SHINE | 26 | 1/480 | 0/232 |
| Fibroelastoza wsierdza | INHANCE | 26 | 0/415 | 1/418 |
| Głuchota neurosensoryczna | INHANCE | 26 | 1/415 | 0/418 |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Punkt końcowy | Badanie | OI [tyg.] | n/N [n _z] | |
|-----------------------------------|-----------------|-----------|---------------------------|-------|
| | | | FFVI (92/22) lub TIO (10) | PLC |
| Gorączka | Vogelmeier 2008 | 24 | 0/221 | 1/209 |
| Gruźlica płuc | INHANCE | 26 | 1/415 | 2/418 |
| Grypa | Vogelmeier 2008 | 24 | 0/221 | 2/209 |
| Guz piersi | SHINE | 26 | 0/480 | 1/232 |
| Infekcja dolnych dróg oddechowych | INHANCE | 26 | 0/415 | 1/418 |
| | SHINE | 26 | 0/480 | 1/232 |
| Infekcja dróg oddechowych | Vogelmeier 2008 | 24 | 1/221 | 0/209 |
| Infekcja <i>Mycobacterium</i> | INHANCE | 26 | 0/415 | 1/418 |
| Infekcja przewodu pokarmowego | Vogelmeier 2008 | 24 | 0/221 | 1/209 |
| Infekcja <i>Staphylococcus</i> | INHANCE | 26 | 1/415 | 0/418 |
| Kamica pęcherzyka żółciowego | SHINE | 26 | 2/480 | 0/232 |
| Kamienie dróg żółciowych | INHANCE | 26 | 0/415 | 1/418 |
| Kardiomiopatia niedokrwienna | INHANCE | 26 | 1/415 | 0/418 |
| Kardiowersja | INHANCE | 26 | 1/415 | 0/418 |
| Kaszel | INHANCE | 26 | 0/415 | 1/418 |
| | Vogelmeier 2008 | 24 | 1/221 | 0/209 |
| Krwawienie z przewodu pokarmowego | SHINE | 26 | 1/480 | 0/232 |
| Krwiak | INHANCE | 26 | 1/415 | 0/418 |
| Krwiak mózgu | INHANCE | 26 | 1/415 | 0/418 |
| Krwiomocz | INHANCE | 26 | 1/415 | 1/418 |
| Krwotok śródmózgowy | Vogelmeier 2008 | 24 | 0/221 | 1/209 |
| Krwotok z przewodu pokarmowego | Vogelmeier 2008 | 24 | 0/221 | 1/209 |
| Kurcze mięśni | INHANCE | 26 | 1/415 | 0/418 |
| Lewokomorowa niewydolność serca | SHINE | 26 | 0/480 | 1/232 |
| Lęk | Vogelmeier 2008 | 24 | 0/221 | 1/209 |
| Limfadenopatia | SHINE | 26 | 1/480 | 0/232 |
| Łagodny nowotwór płuc | INHANCE | 26 | 1/415 | 0/418 |
| Mdłości | INHANCE | 26 | 0/415 | 1/418 |
| Migotanie przedsionków | INHANCE | 26 | 3/415 | 2/418 |
| | Niewoehner 2005 | 24 | 2/914 | 9/915 |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Punkt końcowy | Badanie | OI [tyg.] | n/N [n _z] | |
|---|-----------------|-----------|----------------------------|-------|
| | | | FF/VI (92/22) lub TIO (10) | PLC |
| Nadmierna potliwość | INHANCE | 26 | 0/415 | 1/418 |
| Niedrożność porażenna jelit | INHANCE | 26 | 0/415 | 1/418 |
| Niedrożność tętnicy siatkówki | INHANCE | 26 | 1/415 | 0/418 |
| Niedrożność tętnicy wieńcowej | INHANCE | 26 | 2/415 | 0/418 |
| Niekardiologiczny ból klatki piersiowej | INHANCE | 26 | 0/415 | 1/418 |
| | SHINE | 26 | 1/480 | 0/232 |
| Nieprawidłowy wynik skali Glasgow | INHANCE | 26 | 1/415 | 0/418 |
| Nietolerancja temperatury | SHINE | 26 | 0/480 | 1/232 |
| Niewydolność oddechowa | INHANCE | 26 | 1/415 | 0/418 |
| | SHINE | 26 | 1/480 | 0/232 |
| Niewydolność wieńcowa | SHINE | 26 | 1/480 | 0/232 |
| Nowotwór nerki | INHANCE | 26 | 1/415 | 0/418 |
| Nowotwór piersi | INHANCE | 26 | 0/415 | 1/418 |
| Nowotwór przełyku | INHANCE | 26 | 0/415 | 1/418 |
| | Vogelmeier 2008 | 24 | 0/221 | 1/209 |
| Obrzęk opłucnej | SHINE | 26 | 1/480 | 0/232 |
| Obrzęk stawów | INHANCE | 26 | 1/415 | 0/418 |
| Odma opłucnowa | INHANCE | 26 | 1/415 | 0/418 |
| Odoskrzelowe zapalenie płuc | INHANCE | 26 | 1/415 | 0/418 |
| Odwodnienie | INHANCE | 26 | 0/415 | 1/418 |
| Omdlenie | INHANCE | 26 | 1/415 | 0/418 |
| Omdlenie wazowagalne | INHANCE | 26 | 1/415 | 0/418 |
| Ostra białaczka | INHANCE | 26 | 0/415 | 1/418 |
| Ostre zapalenie trzustki | INHANCE | 26 | 1/415 | 0/418 |
| Ostry zespół wieńcowy | INHANCE | 26 | 2/415 | 0/418 |
| | Vogelmeier 2008 | 24 | 0/221 | 1/209 |
| Pęknięcie naskórka | INHANCE | 26 | 1/415 | 0/418 |
| Płatowe zapalenie płuc | INHANCE | 26 | 0/415 | 1/418 |
| Płyn w jamie opłucnej | INHANCE | 26 | 0/415 | 1/418 |
| | Vogelmeier 2008 | 24 | 1/221 | 0/209 |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Punkt końcowy | Badanie | OI [tyg.] | n/N [n _z] | |
|--|-----------------|-----------|---------------------------|--------|
| | | | FFVI (92/22) lub TIO (10) | PLC |
| POChP | INHANCE | 26 | 7/415 | 10/418 |
| | Niewoehner 2005 | 24 | 38/914 | 61/915 |
| | SHINE | 26 | 7/480 | 7/232 |
| | Vogelmeier 2008 | 24 | 6/221 | 3/209 |
| Próba samobójcza | INHANCE | 26 | 0/415 | 1/418 |
| Przepuklina brzuszna | SHINE | 26 | 1/480 | 0/232 |
| Przepuklina pachwinowa | INHANCE | 26 | 0/415 | 1/418 |
| | SHINE | 26 | 2/480 | 0/232 |
| Przerzuty do kości | Vogelmeier 2008 | 24 | 0/221 | 1/209 |
| Rak pęcherza | SHINE | 26 | 0/480 | 1/232 |
| Rewaskularyzacja wieńcowa | SHINE | 26 | 2/480 | 0/232 |
| Ropień w miejscu iniekcji | SHINE | 26 | 0/480 | 1/232 |
| SAE dotyczące dolnych dróg oddechowych | Niewoehner 2005 | 24 | 71/914 | 91/915 |
| SAE kardiologiczne | Niewoehner 2005 | 24 | 10/914 | 10/915 |
| SAE kardiologiczne (MACE) | SHINE | 26 | 3/480 | 0/232 |
| Stłuczenie | INHANCE | 26 | 1/415 | 0/418 |
| | SHINE | 26 | 0/480 | 1/232 |
| Stwardnienie tętnic | INHANCE | 26 | 1/415 | 0/418 |
| Świszczący oddech | INHANCE | 26 | 0/415 | 1/418 |
| Tachykardia | Vogelmeier 2008 | 24 | 0/221 | 1/209 |
| Tętniak aorty | INHANCE | 26 | 1/415 | 0/418 |
| Trzepotanie przedsionków | INHANCE | 26 | 1/415 | 0/418 |
| Udar mózgu (ang. <i>stroke</i>) | SHINE | 26 | 2/480 | 0/232 |
| Udar mózdzku | INHANCE | 26 | 0/415 | 1/418 |
| Upadek | INHANCE | 26 | 0/415 | 1/418 |
| | Vogelmeier 2008 | 24 | 0/221 | 1/209 |
| Uraz ucha | INHANCE | 26 | 1/415 | 0/418 |
| Utrata przytomności | INHANCE | 26 | 1/415 | 1/418 |
| Zespół przesunięcia linii środkowej (ang. <i>visual midline shift syndrome</i>) | INHANCE | 26 | 1/415 | 0/418 |
| Wirusowa infekcja przewodu pokarmowego | SHINE | 26 | 1/480 | 0/232 |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Punkt końcowy | Badanie | OI [tyg.] | n/N [n _z] | |
|--|-----------------|-----------|----------------------------|-------|
| | | | FF/VI (92/22) lub TIO (10) | PLC |
| Wymioty | INHANCE | 26 | 1/415 | 1/418 |
| Wypadek drogowy | INHANCE | 26 | 2/415 | 0/418 |
| Zakrzepica żył głębokich | INHANCE | 26 | 1/415 | 0/418 |
| Zaleganie kału | INHANCE | 26 | 0/415 | 1/418 |
| Zapalenie kości i szpiku | INHANCE | 26 | 1/415 | 0/418 |
| Zapalenie okrężnicy wywołane <i>C. Difficile</i> | INHANCE | 26 | 0/415 | 1/418 |
| Zapalenie oskrzeli | SHINE | 26 | 1/480 | 0/232 |
| | INHANCE | 26 | 1/415 | 3/418 |
| Zapalenie pęcherzyka żółciowego | SHINE | 26 | 1/480 | 0/232 |
| Zapalenie płuc | INHANCE | 26 | 4/415 | 4/418 |
| | SHINE | 26 | 3/480 | 3/232 |
| Zapalenie tkanki łącznej | INHANCE | 26 | 0/415 | 1/418 |
| Zapalenie uchyłków | INHANCE | 26 | 0/415 | 1/418 |
| Zastoinowa niewydolność serca | SHINE | 26 | 1/480 | 0/232 |
| Zawał serca | INHANCE | 26 | 0/415 | 1/418 |
| Zawroty głowy | INHANCE | 26 | 0/415 | 1/418 |
| | SHINE | 26 | 1/480 | 0/232 |
| Zgony kardiologiczne | Niewoehner 2005 | 24 | 7/914 | 7/915 |
| Złamanie biodra | INHANCE | 26 | 0/415 | 1/418 |
| | SHINE | 26 | 0/480 | 1/232 |
| Złamanie kości ramiennej | Vogelmeier 2008 | 24 | 0/221 | 1/209 |
| Złamanie kręgosłupa | INHANCE | 26 | 1/415 | 0/418 |
| Złamanie podstawy czaszki | INHANCE | 26 | 1/415 | 0/418 |
| Złamanie ręki | INHANCE | 26 | 0/415 | 1/418 |
| Złamanie żebra | INHANCE | 26 | 1/415 | 0/418 |
| Złośliwy nowotwór wątroby | SHINE | 26 | 0/480 | 1/232 |
| Zmęczenie | INHANCE | 26 | 1/415 | 0/418 |
| Zwężenie aorty | SHINE | 26 | 0/480 | 1/232 |

3.3.4.2. Astma oskrzelowa

Porównanie bezpośrednie

FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100)

AE ogółem

Tabela 110. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100) w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych w populacji z astmą

| Punkt końcowy | OI [tyg.] | FF/VI (92/22) | FP/SAL (500/100) | OR [95%CI] | RD [95%CI] | p [†] |
|-----------------------------------|-----------|---------------|------------------|-------------------|---------------------|----------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| AE ogółem | 24 | 213/403 (53) | 198/403 (49) | 1,16 [0,88; 1,53] | 0,04 [-0,03; 0,11] | bd |
| AE prowadzące do utraty z badania | 24 | 6/403 (1) | 8/403 (2) | 0,75 [0,26; 2,17] | -0,00 [-0,02; 0,01] | bd |
| AE związane z leczeniem | 24 | 19/403 (5) | 15/403 (4) | 1,28 [0,64; 2,56] | 0,01 [-0,02; 0,04] | bd |
| SAE ogółem | 24 | 4/403 (1) | 5/403 (1) | 0,80 [0,21; 2,99] | -0,00 [-0,02; 0,01] | bd |
| SAE związane z leczeniem | 24 | 0/403 (0) | 0/403 (0) | 0% vs 0% | 0% vs 0% | bd |

† wartość p raportowana przez autorów badania.

AE dane szczegółowe

Tabela 111. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100) w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AE w populacji z astmą

| Zdarzenie niepożądane | OI [tyg.] | FF/VI (92/22) | FP/SAL (500/100) | OR [95% CI] | RD/NNT(H) [95% CI] | p [†] |
|-----------------------------------|-----------|---------------------------|---------------------------|---------------------|-----------------------|----------------|
| | | n/N (%) [n _z] | n/N (%) [n _z] | | | |
| Ból gardła | 24 | 11/403 (3) | 9/403 (2) | 1,23 [0,50; 3,00] | 0,00 [-0,02; 0,03] | bd |
| Ból głowy | 24 | 34/403 (8) | 41/403 (10) | 0,81 [0,50; 1,31] | -0,02 [-0,06; 0,02] | bd |
| Ból pleców | 24 | 11/403 (3) | 11/403 (3) | 1,00 [0,43; 2,33] | 0,00 [-0,02; 0,02] | bd |
| Ból zęba | 24 | 6/403 (1) | 8/403 (2) | 0,75 [0,26; 2,17] | -0,00 [-0,02; 0,01] | bd |
| Gorączka | 24 | 13/403 (3) | 5/403 (1) | 2,65 [0,94; 7,51] | 0,02 [-0,001; 0,04] | bd |
| Infekcja dróg moczowych | 24 | 0/403 (0) | 8/403 (2) | 0,06 [0,003; 1,002] | NNT = 51 [30; 184] | bd |
| Infekcja górnych dróg oddechowych | 24 | 26/403 (6) | 16/403 (4) | 1,67 [0,88; 3,16] | 0,02 [-0,01; 0,06] | bd |
| Kaszel | 24 | 15/403 (4) | 13/403 (3) | 1,16 [0,54; 2,47] | 0,00 [-0,02; 0,03] | bd |
| Kaszel mokry | 24 | 11/403 (3) | 5/403 (1) | 2,23 [0,77; 6,49] | 0,01 [-0,004; 0,03] | bd |
| Nieżyt nosa | 24 | 6/403 (1) | 7/403 (2) | 0,85 [0,25; 2,57] | -0,00 [-0,02; 0,01] | bd |
| Przekrwienie błony śluzowej nosa | 24 | 6/403 (1) | 7/403 (2) | 0,85 [0,28; 2,57] | -0,00 [-0,02; 0,01] | bd |
| Wzrost poziomu ALT ponad normę | 24 | 0/403 (0) | 1/403 (<1) | 0,33 [0,01; 8,19] | -0,002 [-0,01; 0,004] | bd |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Zdarzenie niepożądane | OI [tyg.] | FF/VI (92/22) | FP/SAL (500/100) | OR [95% CI] | RD/NNT(H) [95% CI] | p [†] |
|--|-----------|---------------------------|---------------------------|-------------------|---------------------|----------------|
| | | n/N (%) [n _z] | n/N (%) [n _z] | | | |
| Zaostrzenia | 24 | 10/403 (2) [0] | 12/403 (3) [0] | 0,83 [0,35; 1,94] | -0,00 [-0,03; 0,02] | bd |
| Zaostrzenia prowadzące do hospitalizacji | 24 | 1/403 (<1) [0] | 2/403 (<1) [0] | 0,50 [0,05; 5,52] | -0,00 [-0,01; 0,01] | bd |
| Zapalenie gardła | 24 | 10/403 (2) | 7/403 (2) | 1,44 [0,54; 3,82] | 0,01 [-0,01; 0,03] | bd |
| Zapalenie nosogardzieli | 24 | 46/403 (11) | 46/403 (11) | 1,00 [0,65; 1,54] | 0,00 [-0,04; 0,04] | bd |
| Zapalenie oskrzeli | 24 | 9/403 (2) | 9/403 (2) | 1,00 [0,39; 2,55] | 0,00 [-0,02; 0,02] | bd |
| Zapalenie zatok | 24 | 12/403 (3) | 7/403 (2) | 1,74 [0,68; 4,46] | 0,01 [-0,01; 0,03] | bd |
| Zgony | 24 | 0/403 (0) | 0/403 (0) | 0% vs 0% | 0% vs 0% | bd |

† wartość p raportowana przez autorów badania; [n_z] – liczba przypadków związanych z terapią.

Tabela 112. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100) w odniesieniu do oznak czynności życiowych w populacji z astmą

| Punkt końcowy | OI [tyg.] | FF/VI (92/22) | | FP/SAL (500/100) | | FF/VI vs FP/SAL | p [†] |
|-----------------------------------|-----------|---------------|---------|------------------|---------|-----------------|----------------|
| | | N | Średnia | N | Średnia | MD [95%CI] | |
| Zmiana SBP [mm Hg] | 24 | 403 | 7,20 | 403 | 7,00 | 0,20 | 0,787 |
| Zmiana DBP [mm Hg] | 24 | 403 | -6,20 | 403 | -6,30 | 0,30 | 0,618 |
| Zmiana częstotliwości tętna [bpm] | 24 | 403 | 6,80 | 403 | 7,30 | -0,80 | 0,222 |

† wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 113. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100) w odniesieniu do zmiany poziomu kortyzolu w moczu w populacji z astmą

| Punkt końcowy | OI [tyg.] | FF/VI (92/22) | | FP/SAL (500/100) | | FF/VI vs FP/SAL | p [†] |
|-------------------------------------|-----------|---------------|----------------------|------------------|----------------------|-------------------------|----------------|
| | | N | Średnia ^a | N | Średnia ^a | TR ^a [95%CI] | |
| Stężenie kortyzolu w moczu (0-24 h) | 24 | bd | 1,11 | bd | 1,21 | 0,85 [0,72; 1,02] | 0,075 |

† wartość p raportowana przez autorów badania. a) *Treatment ratio*, wynik raportowany przez autorów badania.

Tabela 114. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100) w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj SAE w populacji z astmą

| Punkt końcowy | OI [tyg.] | n/N | |
|-------------------------|-----------|---------------|------------------|
| | | FF/VI (92/22) | FP/SAL (500/100) |
| Astma | 24 | 1/403 | 2/403 |
| Dezorientacja | 24 | 0/403 | 1/403 |
| Infekcja dróg moczowych | 24 | 0/403 | 1/403 |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Punkt końcowy | OI [tyg.] | n/N | |
|-----------------------------------|-----------|---------------|------------------|
| | | FF/VI (92/22) | FP/SAL (500/100) |
| Infekcja górnych dróg oddechowych | 24 | 1/403 | 0/403 |
| Kamica żółciowa | 24 | 1/403 | 0/403 |
| Zapalenie płuc | 24 | 0/403 | 1/403 |
| Zatrucie CO | 24 | 0/403 | 1/403 |
| Zawał serca | 24 | 1/403 | 0/403 |

Porównanie pośrednie

FF/VI (92/22) vs BUD/FORM (320/18)

Tabela 115. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych w populacji z astmą

| Punkt końcowy | OI [tyg.] | FF/VI (92/22) | PLC | OR [95%CI] | RD [95%CI] | p [†] |
|--|-----------|---------------|-------------|--------------------|---------------------|----------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| AE ogółem | 12 | 59/201 (29) | 43/203 (21) | 1,55 [0,98; 2,43] | 0,08 [-0,003; 0,17] | bd |
| AE prowadzące do utraty z badania | 12 | 2/201 (1) | 1/203 (<1) | 2,03 [0,18; 22,57] | 0,01 [-0,01; 0,02] | bd |
| AE związane z leczeniem | 12 | bd | bd | bd | bd | bd |
| SAE ogółem | 12 | 0/201 (0) | 0/203 (0) | 0% vs 0% | 0% vs 0% | bd |
| SAE związane z leczeniem | 12 | 0/201 (0) | 0/203 (0) | 0% vs 0% | 0% vs 0% | bd |

† wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 116. Wyniki analizy klinicznej dla porównania BUD/FORM (320/18) vs PLC w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych w populacji z astmą

| Badanie | OI [tyg.] | BUD/FORM (320/18) | PLC | OR [95%CI] | RD [95%CI] | p [†] |
|--|-----------|--------------------------|--------------------------|-------------------|----------------------|----------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| AE ogółem | | | | | | |
| Berger 2010 | 12 | 90/154 (58) | 75/153 (49) | 1,46 [0,93; 2,30] | 0,09 [-0,02; 0,21] | bd |
| Corren 2007 | 12 | 84/130 ^a (65) | 77/131 ^a (59) | 1,28 [0,78; 2,11] | 0,06 [-0,06; 0,18] | bd |
| AE prowadzące do utraty z badania | | | | | | |
| Berger 2010 | 12 | 6/154 (4) | 3/153 (2) | 2,03 [0,50; 8,26] | 0,02 [-0,02; 0,06] | bd |
| Corren 2007 | 12 | 4/123 (3) | 12/122 (10) | 0,34 [0,10; 1,10] | -0,06 [-0,12; 0,002] | bd |
| AE związane z leczeniem | | | | | | |
| Berger 2010 | 12 | 12/154 (8) | 13/153 (8) | 0,91 [0,40; 2,06] | -0,01 [-0,07; 0,05] | bd |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Badanie | OI [tyg.] | BUD/Form (320/18) | PLC | OR [95%CI] | RD [95%CI] | p [†] |
|---------------------------------|-----------|-------------------|-----------|---------------------|--------------------|----------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| SAE ogółem | | | | | | |
| Berger 2010 | 12 | 3/154 (2) | 0/153 (0) | 7,09 [0,36; 138,48] | 0,02 [-0,01; 0,04] | bd |
| Corren 2007 | 12 | 2/123 (2) | 1/122 (2) | 2,00 [0,18; 22,35] | 0,01 [-0,02; 0,04] | bd |
| SAE związane z leczeniem | | | | | | |
| Berger 2010 | 12 | 0/154 (0) | 0/153 (0) | 0% vs 0% | 0% vs 0% | bd |

† wartość p raportowana przez autorów badania. a) W tym pacjenci <12 r.ż. Tabela 117. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AE w populacji z astmą

| Zdarzenie niepożądane | OI [tyg.] | FF/VI (92/22) | PLC | OR [95%CI] | RD/NNT(H) [95%CI] | p [†] |
|--|-----------|---------------|------------|----------------------|----------------------|----------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| Ból gardła | 12 | 4/201 (2) | 3/203 (1) | 1,35 [0,30; 6,13] | 0,01 [-0,02; 0,03] | bd |
| Ból głowy | 12 | 10/201 (5) | 8/203 (4) | 1,28 [0,49; 3,30] | 0,01 [-0,03; 0,05] | bd |
| Ból pleców | 12 | 1/201 (<1) | 0/203 (0) | 3,04 [0,12; 75,19] | 0,00 [-0,01; 0,02] | bd |
| Ból zęba | 12 | 1/201 (<1) | 0/203 (0) | 3,04 [0,12; 75,19] | 0,00 [-0,01; 0,02] | bd |
| Chrypka | 12 | 5/201 (2) | 0/203 (0) | 11,39 [0,63; 207,39] | NNH = 40 [20; 699] | bd |
| Duszności | 12 | 0/201 (0) | 4/203 (2) | 0,11 [0,01; 2,06] | -0,02 [-0,04; 0,002] | bd |
| Infekcja górnych dróg oddechowych | 12 | 3/201 (1) | 0/203 (0) | 7,18 [0,37; 139,83] | 0,01 [-0,004; 0,03] | bd |
| Kandydoza jamy ustnej | 12 | 4/201 (2) | 0/203 (0) | 9,27 [0,50; 173,37] | 0,02 [-0,002; 0,04] | bd |
| Krwawienie z nosa | 12 | 3/201 (1) | 0/203 (0) | 7,18 [0,37; 139,83] | 0,01 [-0,004; 0,03] | bd |
| Niestrawność | 12 | 0/201 (0) | 2/203 (1) | 0,20 [0,01; 4,19] | -0,01 [-0,03; 0,01] | bd |
| Zapalenie nosogardzieli | 12 | 20/201 (10) | 15/203 (7) | 1,38 [0,69; 2,79] | 0,03 [-0,03; 0,08] | bd |
| Zapalenie oskrzeli | 12 | 1/201 (<1) | 3/203 (1) | 0,33 [0,03; 3,23] | -0,01 [-0,03; 0,01] | bd |
| Zgony | 12 | 0/201 (0) | 0/203 (0) | 0% vs 0% | 0% vs 0% | bd |

† wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 118. Wyniki analizy klinicznej dla porównania BUD/Form (320/18) vs PLC w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AE w populacji z astmą

| Zdarzenie niepożądane | Badanie | OI [tyg.] | BUD/Form (320/18) | PLC | OR [95%CI] | RD/NNT(H) [95%CI] | p [†] |
|--------------------------|-------------|-----------|---------------------------|---------------------------|--------------------|--------------------|----------------|
| | | | n/N (%) [n _z] | n/N (%) [n _z] | | | |
| AE kardiologiczne | Berger 2010 | 12 | 5/154 (4) | 2/153 (1) | 2,53 [0,48; 13,26] | 0,02 [-0,01; 0,05] | bd |
| Astma | Corren 2007 | 12 | 0/130 ^a (0) | 7/131 ^a (5) | 0,06 [0,004; 1,13] | NNT = 19 [11; 80] | bd |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POCHP) oraz w astma oskrzelowa

| Zdarzenie niepożądane | Badanie | OI [tyg.] | BUD/FORM (320/18) | PLC | OR [95%CI] | RD/NNT(H) [95%CI] | p [†] |
|--|-------------|-----------|---|---|--------------------|---------------------|----------------|
| | | | n/N (%) [n _z] | n/N (%) [n _z] | | | |
| Biegunka | Corren 2007 | 12 | 1/123 (1) | 4/122 (3) | 0,25 [0,03; 2,23] | -0,02 [-0,06; 0,01] | bd |
| Ból gardła i krtani | Berger 2010 | 12 | 6/154 (4) [1] ^b | 8/153 (5) [1] ^b | 0,73 [0,25; 2,17] | -0,01 [-0,06; 0,03] | bd |
| Ból głowy | Berger 2010 | 12 | 8/154 (5) | 4/153 (3) | 2,04 [0,60; 6,93] | 0,03 [-0,02; 0,07] | bd |
| | Corren 2007 | 12 | 12/130 ^a (10) [1] ^b | 13/131 ^a (11) [2] ^b | 0,92 [0,40; 2,11] | -0,01 [-0,08; 0,06] | bd |
| Ból głowy związany z leczeniem | Berger 2010 | 12 | 1/154 (1) | 0/153 (0) | 3,00 [0,12; 74,22] | 0,01 [-0,01; 0,02] | bd |
| Ból mięśni | Corren 2007 | 12 | 5/130 ^a (4) | 3/131 ^a (2) | 1,71 [0,40; 7,29] | 0,02 [-0,03; 0,06] | bd |
| Ból pleców | Berger 2010 | 12 | 5/154 (5) | 2/153 (2) | 2,53 [0,48; 13,26] | 0,02 [-0,01; 0,05] | bd |
| | Corren 2007 | 12 | 4/130 ^a (3) | 1/131 ^a (1) | 4,13 [0,46; 37,43] | 0,02 [-0,01; 0,06] | bd |
| Ból stawów | Corren 2007 | 12 | 4/130 ^a (3) | 2/131 ^a (2) | 2,05 [0,37; 11,38] | 0,02 [-0,02; 0,05] | bd |
| Chrypka | Berger 2010 | 12 | 1/154 (1) | 0/153 (0) | 3,00 [0,12; 74,22] | 0,01 [-0,01; 0,02] | bd |
| Drgawki | Corren 2007 | 12 | 1/123 (1) [1] ^b | 0/122 (0) | 3,00 [0,12; 74,37] | 0,01 [-0,01; 0,03] | bd |
| Drżenie | Corren 2007 | 12 | 1/123 (1) | 0/122 (0) | 3,00 [0,12; 74,37] | 0,01 [-0,01; 0,03] | bd |
| Grypa | Berger 2010 | 12 | 4/154 (3) | 3/153 (2) | 1,33 [0,29; 6,06] | 0,01 [-0,03; 0,04] | bd |
| | Corren 2007 | 12 | 5/130 ^a (4) | 2/131 ^a (2) | 2,58 [0,49; 13,54] | 0,02 [-0,02; 0,06] | bd |
| Infekcja górnych dróg oddechowych | Berger 2010 | 12 | 14/154 (9) | 14/153 (9) | 0,99 [0,46; 2,16] | -0,00 [-0,07; 0,06] | bd |
| | Corren 2007 | 12 | 7/130 ^a (5) | 3/131 ^a (2) | 2,43 [0,61; 9,60] | 0,03 [-0,02; 0,08] | bd |
| Kandydoza jamy ustnej | Berger 2010 | 12 | 4/154 (3) [3] | 3/153 (2) [3] | 1,33 [0,29; 6,06] | 0,01 [-0,03; 0,04] | bd |
| Kaszel | Corren 2007 | 12 | 2/123 (2) [2] ^b | 1/122 (1) [1] ^b | 2,00 [0,18; 22,35] | 0,01 [-0,02; 0,04] | bd |
| Niestrawność | Corren 2007 | 12 | 5/130 ^a (4) | 3/131 ^a (2) | 1,71 [0,40; 7,29] | 0,02 [-0,03; 0,06] | bd |
| Nudności | Corren 2007 | 12 | 1/123 (1) | 2/122 (2) | 0,49 [0,04; 5,50] | -0,01 [-0,04; 0,02] | bd |
| Przekrwienie błony śluzowej nosa | Berger 2010 | 12 | 5/154 (3) | 3/153 (2) | 1,68 [0,394; 7,15] | 0,01 [-0,02; 0,05] | bd |
| | Corren 2007 | 12 | 2/130 ^a (2) | 1/131 ^a (1) | 2,03 [0,18; 22,68] | 0,01 [-0,02; 0,03] | bd |
| Wirusowa infekcja górnych dróg oddechowych | Berger 2010 | 12 | 2/154 (1) | 5/153 (3) | 0,39 [0,07; 2,04] | -0,02 [-0,05; 0,01] | bd |
| | Corren 2007 | 12 | 4/130 ^a (3) | 2/131 ^a (2) | 2,05 [0,37; 11,38] | 0,02 [-0,02; 0,05] | bd |
| Wirusowa infekcja przewodu pokarmowego | Corren 2007 | 12 | 4/130 ^a (3) | 2/131 ^a (2) | 2,05 [0,37; 11,38] | 0,02 [-0,02; 0,05] | bd |
| Zapalenie nosogardzieli | Berger 2010 | 12 | 11/154 (7) | 14/153 (9) | 0,76 [0,34; 1,74] | -0,02 [-0,08; 0,04] | bd |
| | Corren 2007 | 12 | 20/130 ^a (15) | 14/131 ^a (11) | 1,52 [0,73; 3,16] | 0,05 [-0,03; 0,13] | bd |
| Zapalenie zatok | Berger 2010 | 12 | 8/154 (5) | 7/153 (5) | 1,14 [0,40; 3,23] | 0,01 [-0,04; 0,05] | bd |
| | Corren 2007 | 12 | 9/130 ^a (7) | 7/131 ^a (5) | 1,32 [0,48; 3,65] | 0,02 [-0,04; 0,07] | bd |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Zdarzenie niepożądane | Badanie | OI [tyg.] | BUD/FORM (320/18) | PLC | OR [95%CI] | RD/NNT(H) [95%CI] | p [†] |
|-----------------------|-------------|--------------|---------------------------|---------------------------|------------|-------------------|----------------|
| | | | n/N (%) [n _z] | n/N (%) [n _z] | | | |
| Zgony | Berger 2010 | 12 | 0/154 (0) | 0/153 (0) | 0% vs 0% | 0% vs 0% | bd |
| | Corren 2007 | 12 | 0/123 (0) | 0/122 (0) | 0% vs 0% | 0% vs 0% | bd |

† wartość p raportowana przez autorów badania; [n_z] – liczba przypadków związanych z terapią. a) W tym pacjenci <12 r.ż. b) Przypadki prawdopodobnie związane z terapią.

Tabela 119. Wyniki analizy klinicznej dla porównania BUD/FORM (320/18) vs PLC w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj SAE w populacji z astmą

| Punkt końcowy | Badanie | OI [tyg.] | n/N | |
|---|-------------|-----------|-------------------|-------|
| | | | BUD/FORM (320/18) | PLC |
| Mięśniowo-szkieletowy ból klatki piersiowej | Berger 2010 | 12 | 1/154 | 0/153 |
| Niedrożność jelit | Corren 2007 | 12 | 0/123 | 1/122 |
| Nowotwór piersi | Berger 2010 | 12 | 1/154 | 0/153 |
| Płatowe zapalenie płuc | Corren 2007 | 12 | 1/123 | 0/122 |
| Wypadek drogowy | Berger 2010 | 12 | 1/154 | 0/153 |
| Złamanie kości twarzy | Corren 2007 | 12 | 1/123 | 0/122 |

FF/VI (184/22) vs FP/SAL (1000/100)

Tabela 120. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (184/22) vs FP (1000) w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych w populacji z astmą

| Punkt końcowy | OI [tyg.] | FF/VI (184/22) | FP (1000) | OR [95%CI] | RD [95%CI] | p [†] |
|-----------------------------------|-----------|----------------|-------------|--------------------|---------------------|----------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| AE ogółem | 24 | 92/197 (47) | 97/195 (50) | 0,89 [0,60; 1,32] | -0,03 [-0,12; 0,07] | bd |
| AE prowadzące do utraty z badania | 24 | 7/197 (4) | 2/195 (1) | 3,56 [0,73; 17,33] | 0,03 [-0,004; 0,05] | bd |
| AE związane z leczeniem | 24 | 17/197 (9) | 16/195 (8) | 1,06 [0,52; 2,16] | 0,00 [-0,05; 0,06] | bd |
| SAE ogółem | 24 | 6/197 (3) | 2/195 (1) | 3,03 [0,60; 15,21] | 0,02 [-0,01; 0,05] | bd |
| SAE związane z leczeniem | 24 | 1/197 (1) | 1/195 (1) | 0,99 [0,06; 15,94] | -0,00 [-0,01; 0,01] | bd |

† wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 121. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FP/SAL (1000/100) vs FP (1000) w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych w populacji z astmą

| Punkt końcowy | OI [tyg.] | FP/SAL (1000/100) | FP (1000) | OR [95%CI] | RD [95%CI] | p [†] |
|-----------------------------------|-----------|-------------------|--------------|-------------------|---------------------|----------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| AE ogółem | 28 | 119/167 (71) | 116/165 (70) | 1,05 [0,65; 1,68] | 0,01 [-0,09; 0,11] | bd |
| AE prowadzące do utraty z badania | 28 | 16/167 (10) | 22/165 (13) | 0,69 [0,35; 1,36] | -0,04 [-0,11; 0,03] | bd |
| AE związane z leczeniem | 28 | 28/167 (17) | 32/165 (19) | 0,84 [0,48; 1,47] | -0,03 [-0,11; 0,06] | bd |
| SAE ogółem | 28 | 3/167 (2) | 5/165 (3) | 0,59 [0,14; 2,49] | -0,01 [-0,05; 0,02] | bd |
| SAE związane z leczeniem | 28 | 0/167 (0) | 0/165 (0) | 0% vs 0% | 0% vs 0% | bd |

† wartość p raportowana przez autorów badania.

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

Tabela 122. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (184/22) vs FP (1000) w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AE w populacji z astmą

| Zdarzenie niepożądane | OI [tyg.] | FF/VI (184/22) | FP (1000) | OR [95%CI] | RD/NNT(H) [95%CI] | p [†] |
|--|-----------|----------------|-------------|--------------------|---------------------|----------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| Ból gardła | 24 | 4/197 (2) | 7/195 (4) | 0,56 [0,16; 1,93] | -0,02 [-0,05; 0,02] | bd |
| Ból głowy | 24 | 11/197 (6) | 15/195 (8) | 0,71 [0,32; 1,59] | -0,02 [-0,07; 0,03] | bd |
| Ból mięśni | 24 | 1/197 (1) | 4/195 (2) | 0,24 [0,03; 2,20] | -0,02 [-0,04; 0,01] | bd |
| Ból pleców | 24 | 2/197 (1) | 4/195 (2) | 0,49 [0,09; 2,71] | -0,01 [-0,03; 0,01] | bd |
| Ból zęba | 24 | 1/197 (1) | 3/195 (2) | 0,33 [0,03; 3,17] | -0,01 [-0,03; 0,01] | bd |
| Chrypka | 24 | 6/197 (3) | 4/195 (2) | 1,50 [0,42; 5,40] | 0,01 [-0,02; 0,04] | bd |
| Grypa | 24 | 5/197 (3) | 7/195 (4) | 0,70 [0,22; 2,24] | -0,01 [-0,04; 0,02] | bd |
| Infekcja górnych dróg oddechowych | 24 | 2/197 (1) | 4/195 (2) | 0,49 [0,09; 2,71] | -0,01 [-0,03; 0,01] | bd |
| Kandydoza jamy ustnej | 24 | 4/197 (2) | 4/195 (2) | 0,99 [0,24; 4,01] | -0,00 [-0,03; 0,03] | bd |
| Kandydoza jamy ustnej i gardła | 24 | 5/197 (3) | 2/195 (1) | 2,51 [0,48; 13,11] | 0,02 [-0,01; 0,04] | bd |
| Kaszel | 24 | 3/197 (2) | 13/195 (7) | 0,22 [0,06; 0,77] | NNT = 20 [12; 81] | bd |
| Nadciśnienie tętnicze | 24 | 1/197 (1) | 4/195 (2) | 0,24 [0,03; 2,20] | -0,02 [-0,04; 0,01] | bd |
| Nieżyt nosa | 24 | 1/197 (1) | 7/195 (4) | 0,14 [0,02; 1,12] | NNT = 33 [18; 347] | bd |
| Wirusowa infekcja górnych dróg oddechowych | 24 | 7/197 (4) | 7/195 (4) | 0,99 [0,34; 2,88] | -0,00 [-0,04; 0,04] | bd |
| Zaburzenia oddychania | 24 | 3/197 (2) | 2/195 (1) | 1,49 [0,25; 9,03] | 0,00 [-0,02; 0,03] | bd |
| Zaostrzenia: poważne ^a | 24 | 0/197 (0) | 2/195 (1) | 0,20 [0,01; 4,11] | -0,01 [-0,03; 0,01] | bd |
| Zapalenie gardła | 24 | 4/197 (2) | 6/195 (3) | 0,65 [0,18; 2,35] | -0,01 [-0,04; 0,02] | bd |
| Zapalenie nosogardzieli | 24 | 25/197 (13) | 39/195 (20) | 0,58 [0,34; 1,005] | NNT = 14 [7; 4776] | bd |
| Zapalenie oskrzeli | 24 | 7/197 (4) | 6/195 (3) | 1,16 [0,38; 3,52] | 0,00 [-0,03; 0,04] | bd |
| Zapalenie zatok | 24 | 3/197 (2) | 4/195 (2) | 0,74 [0,16; 3,34] | -0,01 [-0,03; 0,02] | bd |
| Zgony | 24 | 0/197 (0) | 0/195 (0) | 0% vs 0% | 0% vs 0% | bd |

† wartość p raportowana przez autorów badania. a) Niewłączane do AE ogółem.

Tabela 123. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FP/SAL (1000/500) vs FP (1000) w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AE w populacji z astmą

| Zdarzenie niepożądane | OI [tyg.] | FP/SAL (1000/500) | FP (1000) | OR [95%CI] | RD [95%CI] | p [†] |
|---------------------------|-----------|---------------------------|---------------------------|-------------------|---------------------|----------------|
| | | n/N (%) [n _z] | n/N (%) [n _z] | | | |
| Astma | 28 | 14/167 (8) [4] | 19/165 (12) [3] | 0,70 [0,34; 1,45] | -0,03 [-0,10; 0,03] | bd |
| Ból głowy | 28 | 11/167 (7) [3] | 16/165 (10) [2] | 0,66 [0,30; 1,46] | -0,03 [-0,09; 0,03] | bd |
| Ból mięśniowo-szkieletowy | 28 | 8/167 (5) | 7/165 (4) | 1,14 [0,40; 3,21] | 0,01 [-0,04; 0,05] | bd |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Zdarzenie niepożądane | OI [tyg.] | FP/SAL (1000/500) | FP (1000) | OR [95%CI] | RD [95%CI] | p [†] |
|---|-----------|---------------------------|---------------------------|--------------------|----------------------|----------------|
| | | n/N (%) [n _z] | n/N (%) [n _z] | | | |
| Chrypka | 28 | 4/167 (2) [4] | 6/165 (4) [6] | 0,65 [0,18; 2,35] | -0,01 [-0,05; 0,02] | bd |
| Infekcja dolnych dróg oddechowych | 28 | 6/167 (4) | 2/165 (1) | 3,04 [0,60; 15,27] | 0,02 [-0,01; 0,06] | bd |
| Infekcja górnych dróg oddechowych | 28 | 30/167 (18) | 28/165 (17) | 1,07 [0,61; 1,89] | 0,01 [-0,07; 0,09] | bd |
| Kaszel | 28 | 17/167 (10) [2] | 13/165 (8) [5] | 1,33 [0,62; 2,82] | 0,02 [-0,04; 0,08] | bd |
| Nieżyt nosa | 28 | 7/167 (4) | 10/165 (6) | 0,68 [0,25; 1,83] | -0,02 [-0,07; 0,03] | bd |
| Podrażnienie gardła | 28 | 4/167 (2) [2] | 11/165 (7) [5] | 0,34 [0,11; 1,10] | -0,04 [-0,09; 0,002] | bd |
| Wirusowa infekcja górnych dróg oddechowych | 28 | 26/167 (16) | 20/165 (12) | 1,34 [0,71; 2,50] | 0,03 [-0,04; 0,11] | bd |
| Zaburzenia oddychania | 28 | 12/167 (7) [5] | 10/165 (6) [4] | 1,20 [0,50; 2,86] | 0,01 [-0,04; 0,06] | bd |
| Zapalenie oskrzeli | 28 | 15/167 (9) | 13/165 (8) | 1,15 [0,53; 2,51] | 0,01 [-0,05; 0,07] | bd |
| Zgony | 28 | 0/167 (0) | 0/165 (0) | 0% vs 0% | 0% vs 0% | bd |

† wartość p raportowana przez autorów badania; [n_z] – liczba przypadków związanych z terapią.

Tabela 124. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP (1000) oraz FP/SAL (1000/100) vs FP (1000) w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj SAE w populacji z astmą

| Punkt końcowy | Badanie | OI [tyg.] | n/N [n _z] | |
|---|--------------|-----------|--------------------------------------|-----------|
| | | | FF/VI (184/22) lub FP/SAL (1000/100) | FP (1000) |
| FF/VI (184/22) vs FP (1000) | | | | |
| Amputacja kciuka | O'Byrne 2013 | 24 | 1/197 | 0/195 |
| Hematuria | O'Byrne 2013 | 24 | 1/197 | 0/195 |
| Migotanie przedsionków | O'Byrne 2013 | 24 | 1/197 [1] | 0/195 |
| Nowotwór tarczycy | O'Byrne 2013 | 24 | 1/197 | 0/195 |
| Płucie krwią | O'Byrne 2013 | 24 | 0/197 | 1/195 [1] |
| Przepuklina pachwinowa | O'Byrne 2013 | 24 | 1/197 | 0/195 |
| SAE zakończone zgonem | O'Byrne 2013 | 24 | 0/197 | 0/195 |
| Zapalenie płuc | O'Byrne 2013 | 24 | 1/197 | 0/195 |
| Złamanie nogi | O'Byrne 2013 | 24 | 0/197 | 1/195 |
| FP/SAL (1000/100) vs FP (1000) | | | | |
| Choroba zwyrodnieniowa stawu kolanowego | Aubier 1999 | 28 | 0/167 | 1/165 |
| Gorączka | Aubier 1999 | 28 | 1/167 | 0/165 |
| Kamica pęcherzyka żółciowego | Aubier 1999 | 28 | 0/167 | 1/165 |
| Nowotwór piersi | Aubier 1999 | 28 | 1/167 | 0/165 |
| Przepuklina | Aubier 1999 | 28 | 0/167 | 1/165 |
| SAE zakończone zgonem | Aubier 1999 | 28 | 0/167 | 0/165 |
| Udar mózgu | Aubier 1999 | 28 | 1/167 | 0/165 |
| Utrata przytomności | Aubier 1999 | 28 | 0/167 | 1/165 |
| Zapalenie tętnicy i naczyńówki oka | Aubier 1999 | 28 | 0/167 | 1/165 |
| Zawał serca | Aubier 1999 | 28 | 0/167 | 1/165 |

[n_z] – liczba przypadków związanych z terapią.

3.3.5. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Poza analizą działań niepożądanych, opartą na wynikach badań włączonych do analizy klinicznej, wnioskodawca dokonał również poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa preparatów z grupy ICS/LABA (FF/VI, FP/SAL, BUD/FORM) oraz TIO. W tym celu przeszukano strony internetowe urzędów i agencji ds. leków:

- Polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Wyrobów Medycznych (MHRA).

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa dokonano także analizy zdarzeń niepożądanych raportowanych w trakcie terapii FF/VI w dłuższym horyzoncie czasowym oraz oceny wpływu terapii FF/VI na funkcję osi przysadka-podwzgórze-nadnercza (HPA).

Wnioskodawca nie odnalazł żadnych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących ocenianego produktu leczniczego. Agencja wykonała przeszukiwanie kontrolne, w wyniku którego nie zidentyfikowano żadnych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących wnioskowanego produktu leczniczego.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Relvar Ellipta, tj. preparatu złożonego, zawierającego furoinian flutykazonu oraz wilanterol (FF/VI), przeznaczonego do stosowania w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP) oraz w astmie oskrzelowej.

POChP

Do analizy włączono 16 badań randomizowanych, z których jedno zawierało porównanie bezpośrednie FF/VI (92/22) z FP/SAL (1000/100) w populacji docelowej, a dwa inne zawierały bezpośredniego porównania FF/VI

(92/22) względem TIO (10) w populacji z POChP dodatkowo obciążonej kardiologicznie. Pozostałe badania włączono do porównania pośredniego. Badania zostały przeprowadzone w schemacie grup równoległych, w większości przypadków z zachowaniem podwójnego zaślepienia. Wiarygodność metodologiczna prac w skali Jadad została oceniona w przedziale od niskiej do bardzo dobrej (2–5 pkt). Główną przyczyną obniżenia punktacji były brak opisu metody randomizacji i/lub zaślepienia.

Wyniki porównania bezpośredniego (FF/VI (92/22 vs FP/SAL (1000/100))

W porównaniu bezpośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy FF/VI (92/22) a FP/SAL (1000/100) w odniesieniu do większości analizowanych punktów końcowych, w tym czynności płuc i kontroli objawów choroby. Wyjątek stanowiły następujące parametry czynności płuc, w których wykazano znamienne statystycznie przewagę preparatu FF/VI (92/22) nad FP/SAL (1000/100):

- s-FEV1 (0–4 h) [I] post-hoc (MD = 0,04 [0,004; 0,08]),
- s-FEV1 (0–12 h) [I] post-hoc (MD = 0,05 [0,01; 0,09]).

Jak stwierdza wnioskodawca (a Agencja podtrzymuje to stwierdzenie), w zakwalifikowanych do analizy klinicznej badaniach, dla bezpośredniego porównania FF/VI z aktywnymi komparatorami (Woodcock 2013, Agusti 2013), testowano hipotezę superiority, tj. przewagi FF/VI nad alterantyną terapią, co oznacza, że w przypadku wykazania braku różnic wnioskowanie, że interwencja oceniana jest nie mniej skuteczna niż komparator, nie jest uprawnione (patrz też inne ograniczenia: rozdz. 3.3.2.3).

Wyniki analizy bezpieczeństwa wykazały, że częstość raportowanych zdarzeń niepożądanych nie różniła się istotnie statystycznie w porównaniu bezpośrednim FF/VI (92/22) względem FP/SAL (1000/100). Wyjątek stanowiły działania niepożądane związane z miejscowym działaniem sterydu, które istotnie statystycznie rzadziej raportowano w grupie FF/VI (92/22) (NNT12 tyg. = 38 [19; 2245]) oraz działania niepożądane kardiowaskularne, których zwiększone ryzyko obserwowano w grupie FF/VI (92/22) (NNH12 tyg. = 33 [18; 141]).

Wyniki porównania pośredniego (FF/VI (92/22) vs TIO (10) w populacji z POChP z obciążeniem kardiologicznym

Wyniki analizy klinicznej oraz analizy bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego FF/VI (92/22) względem TIO (10), w populacji z POChP oraz chorobami układu sercowo naczyniowego i/lub podwyższonym ryzykiem tych chorób, wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w odniesieniu do wszystkich analizowanych punktów końcowych, w tym czynności płuc i kontroli objawów choroby.

Wyniki porównania pośredniego (FF/VI (92/22) vs TIO (10))

Wyniki analizy klinicznej dla porównania pośredniego FF/VI (92/22) względem TIO (10) w populacji docelowej z POChP wykazały brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w odniesieniu do wszystkich ocenianych punktów końcowych, w tym czynności płuc i kontroli objawów choroby. W analizie bezpieczeństwa również nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między interwencjami, z wyjątkiem działań niepożądanych prowadzących do utraty z badania (OR = 2,00 [1,15; 3,49]) oraz infekcji górnych dróg oddechowych (OR = 2,45 [1,11; 5,38]), których zwiększone ryzyko obserwowano wśród pacjentów stosujących FF/VI (92/22).

Astma oskrzelowa

Do analizy włączono 6 badań randomizowanych, z których jedno zawierało porównanie bezpośrednie FF/VI (92/22) z FP/SAL (500/100), pozostałe badania włączono do porównania pośredniego. Nie zidentyfikowano badań umożliwiających przeprowadzenie porównania FF/VI (184/22) vs BUD/FORM (640/18). Odnalezione badania zostały przeprowadzone w schemacie grup równoległych z zachowaniem podwójnego zaślepienia. Wiarygodność metodologiczna prac, w skali Jadad oceniona została od średniej do bardzo dobrej (3–5 pkt). Najczęstszą przyczyną obniżenia punktacji były brak opisu metody randomizacji i/lub zaślepienia. Okres interwencji wynosił 12–28 tygodni.

Wyniki porównania bezpośredniego (FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100))

W porównaniu bezpośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy FF/VI (92/22) a FP/SAL (500/100) w odniesieniu do większości ocenianych punktów końcowych, w tym czynności płuc i kontroli objawów choroby. Wyjątek stanowiła analiza (post-hoc) odsetka pacjentów uzyskujących istotną klinicznie poprawę jakości życia mierzoną w skali AQLQ+12 (wzrost wyniku $\geq 0,5$ pkt), która wykazała statystycznie istotną przewagę FF/VI nad FP/SAL (OR = 1,39 [1,02; 1,89]). Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego FF/VI (92/22) z FP/SAL (500/100) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami.

Do tych wyników odnosi się również uwaga o braku możliwości wnioskowania, że interwencja oceniana jest nie mniej skuteczna niż komparator (patrz też inne ograniczenia: rozdz. 3.3.2.3).

Wyniki porównania pośredniego (FF/VI (92/22) vs BUD/FORM (320/18))

Aktualnie dostępne doniesienia naukowe nie pozwoliły na przeprowadzenie analizy ilościowej dla porównania FF/VI (92/22) względem BUD/FORM (320/18). Przeprowadzono analizę jakościową w oparciu o rezultaty poszczególnych prac. Zarówno FF/VI, jak i terapie alternatywne, przynoszą korzyści pacjentom z astmą oskrzelową. Istotną statystycznie przewagę FF/VI (92/22) nad PLC obserwowano w zakresie poprawy czynności płuc (s-FEV1 (0-24 h): MD = 0,30 [0,18; 0,42]), poprawy jakości życia (AQLQ: MD = 0,30 [0,14; 0,46]) oraz kontroli objawów choroby (ACT: MD = 1,90 [1,22; 2,58]). Podobnie wykazano istotną statystycznie przewagę BUD/FORM nad PLC w zakresie poprawy czynności płuc (s-FEV1 (0-12 h): MD = 0,33 [0,13; 0,53] Berger 2010; MD = 0,38 [0,29; 0,47] Corren 2007), a także jakości życia (AQLQ: MD = 0,85 [0,57; 1,13]) oraz kontroli objawów choroby (MD = 33,16 [7,93; 58,39] Berger 2010; MD = 18,45 [7,46; 29,44] Corren 2007). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy FF/VI (92/22) i BUD/FORM (320/18) a PLC.

Wyniki porównania pośredniego (FF/VI (184/22) vs FP/SAL (1000/100))

Dostępne doniesienia naukowe nie pozwoliły na przeprowadzenie analizy ilościowej dla porównania FF/VI (184/22) względem FP/SAL (1000/100). Przeprowadzono analizę jakościową na podstawie rezultatów poszczególnych badań. Obie terapie przynoszą korzyści pacjentom z astmą oskrzelową. Wykazano, że FF/VI (184/22) w porównaniu z FP (1000) przyczynia się do poprawy czynności płuc (s-FEV1 (0-24 h): MD = 0,21 [0,07; 0,34]) oraz zapewnia lepszą kontrolę objawów astmy (ACT: MD = 0,80 [0,01; 1,59]). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy FF/VI (184/22) i FP/SAL (1000/100) a FP (1000).

Podczas przeszukania stron internetowych wybranych agencji zajmujących się monitorowaniem bezpieczeństwa leków nie odnaleziono alertów bezpieczeństwa dotyczących preparatu FF/VI. Wyniki analizy badań długoterminowych wykazały, że ciężkie zdarzenia niepożądane występowały sporadycznie i tylko w pojedynczych przypadkach uznawane były za związane z terapią FF/VI.

4. Ocena analizy ekonomicznej (POChP)

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W wyniku przeprowadzonego przeszukania wnioskodawca wyodrębnił 1 przegląd analiz ekonomicznych opublikowany w 2012 roku (Rutten-van Molken 2012).

Przegląd Rutten-van Molken 2012 oparł się na publikacjach dotyczących efektywności kosztowej leczenia farmakologicznego w POChP. Opracowanie objęło przeszukania w bazach: MEDLINE, EMBASE, NHS_EED, EURONHEED. Przeszukaniem objęto publikacje wydane do 1 listopada 2011 roku. Autorzy przeglądu wyodrębnili łącznie 40 publikacji, z czego 16 badań klinicznych, 14 modeli Markowa, 8 badań obserwacyjnych, oraz 2 inne badania, które spełniały założone kryteria. Głównymi kryteriami włączenia publikacji do przeglądu Rutten-van Molken 2012 były:

- populacja pacjentów z POChP,
- badany lek stosowany jest do leczenia podtrzymującego (nie dla zaostrzeń),
- nie stosowano terapii zastępczej (Alfa1-antychymotrypsyny),
- populacja nie była szczepiona na grypę i pneumokoki,
- przeprowadzono pełną ocenę ekonomiczną – porównanie kosztów i efektów zdrowotnych dla dwóch lub więcej interwencji,
- nie założono żadnych kryteriów dodatkowych na badanie: dopuszczalne oceny ekonomiczne na podstawie: badań empirycznych, badań klinicznych, decyzji analitycznych, modeli i badań obserwacyjnych,
- oryginalna praca naukowa.

Z powyższego przeglądu na potrzeby analizy wyodrębniono te, w których uwzględniono ocenę leczenia substancją fluticasone furoate w terapii skojarzonej z vilanterolem lub ocenę następujących terapii (określone w schemacie PICO analizy - APD):

- fluticasone propionate,

– tiotropium.

Dodatkowo, ze względu na opracowane kryteria włączenia wnioskodawca wybrał jedynie publikacje analiz opierających się na modelowaniu, nie uwzględniano badań obserwacyjnych oraz klinicznych.

Następnie wnioskodawca przeprowadził przeszukanie systematyczne analiz ekonomicznych opublikowanych po 01.11.2011. W wyniku powyższego przeszukania odnaleziono dodatkowo 4 publikacje (Geitona 2011, Hertel 2012, Hogan 2003, Price 2013), które spełniały założone kryteria włączenia.

Poniżej w tabeli przedstawiono podstawowe dane oraz wybrane wyniki analiz z przeglądu Rutten-van Molken 2012 oraz dodatkowo odnalezionych późniejszych publikacji.

Tabela 125. Opublikowane analizy ekonomiczne

| Badanie | Kraj | Porównania | Metodyka | Wyniki/Wnioski |
|---|--|---|---|--|
| A UK-Based Cost-Utility Analysis of Indacaterol, A Once-Daily Maintenance Bronchodilator for Patients with COPD, Using Real World Evidence on Resource Use (Price 2013) | Wielka Brytania | LAMA) tiotropium(LABA) salmeterol | Analiza kosztów użyteczności (Model Markowa 4 stany) | Indakaterol dominuje w porównaniu z salmeterolem: zysk 0,008 QALY i oszczędności kosztów £ 110 na pacjenta w 3-letnim horyzoncie czasowym. W porównaniu z tiotropium indakaterol pozostał dominującą strategią: zysk QALY z 0,008 i koszt oszczędność £ 248 na pacjenta. |
| Cost-effectiveness of available treatment options for patients suffering from severe COPD in the UK: a fully incremental analysis (Hertel 2012) | Wielka Brytania | LAMA, LABA, ICSroflumilast | Analiza kosztów użyteczności (kohortowy model Markowa – treeAge) | Przyrostowe współczynnik efektywności kosztów [ICER] versus LAMA + LABA / ICS £ 16,566 za uzyskane [QALY]. ICER ICS-u pacjentów z nietolerancją, Porównując LAMA + LABA + roflumilast + LABA w porównaniu LAMA uzyskane £ 13,764 / QALY |
| Economic Evaluation of Indacaterol vs. Tiotropium or Formoterol for Patients with Moderate to Severe COPD in Grece (Geitona 2011) | Grecja | indacaterol (Onbrez Breezhaler)tiotropium (Spiriva, 18µg), formoterol (Foradil, 12µg twice daily) | Analiza kosztów użyteczności (model Markowa) | indacaterol QALY INVOLVE: 2,149 Koszty całkowite: 10193,30 EUR; INHACE:2,152 Koszty całkowite: 9716,87 EUR; tiotropium INHACE: QALY= 2,144, koszty całkowite: 9852,85 EUR, formoterol INVOLVE: QALY= 2,132, koszty całkowite: 10241,53 EUR |
| Cost-utility analysis of indacaterol in Germany: A once-daily maintenance bronchodilator for patients with COPD (Price 2011) | Niemcy | (LAMA) tiotropium(LABA) salmeterol | Analiza kosztów użyteczności (Model Markowa: 5 stanów (mild, moderate, severe, v.severe, death)) | Wyniki analizy kosztów i użyteczności: ICER €28 301. |
| Economic analyses comparing tiotropium with ipratropium or salmeterol in UK patients with COPD (Gani 2010) | Anglia; Szkocja / Walia / Irlandia Północna (S / W / NI) | SAAC ipratropium; LABA salmeterol; LAAC tiotropium. | Analiza kosztów użyteczności (Trzystanowy model Markowa, w których poszczególne stany reprezentują pacjentów z chorobą łagodną, umiarkowaną lub ciężką) | Szacowany roczny koszt na pacjenta na tiotropium wyniósł £ 1350, na salmeterol wyniósł £ 1404, a na ipratropium £ 1427. Pacjenci stosujący tiotropium uzyskali wyższe QALY dla wszystkich porównań. Prawdopodobieństwo, że tiotropium jest dominujący w zakresie od 72% do 87%, przy progu opłacalności wynoszącym: £ 20.000 za QALY, tiotropium jest w 97% opłacalny. Szacowane roczne oszczędności na opiekę podstawową (PCT) z włączeniem pacjentów do salmeterolu i ipratropium do tiotropium w Anglii = £ 230,000 i S / W / Ni = £ 160.000. |
| Evaluating the cost-effectiveness of tiotropium versus salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (Naik 2010) | USA | Brak leczenia, salmeterol i tiotropium | Analiza kosztów użyteczności (model Markowa-TreeAge) | Średnie roczne koszty braku leczenia, salmeterolu i tiotropium wyniosły odpowiednio: 392 USD, 1 269 USD i 1 409 USD. ICER dla tiotropium w porównaniu z brakiem leczenia wyniósł 1 817 USD za un knięcie zaostżenia, ICER dla salmeterolu w porównaniu z leczeniem wyniósł 2 454 USD za un knięcie zaostżenia. |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Badanie | Kraj | Porównania | Metodyka | Wyniki/Wnioski |
|--|-----------|--|---|---|
| Cost-effectiveness of fluticasone propionate/salmeterol (500/50 mg) in the treatment of COPD (Earnshaw 2009) | USA | fluticasone propionate/salmeterol 500/50 mg treatment, salmeterol 50 mg, and fluticasone propionate 500 mg brak leczenia | Analiza kosztów użyteczności (Model decyzyjny Markova, 4 stany (moderate, severe, very severe, death) - definicje stanów oparte na Badaniu TORCH) | W porównaniu do leczenia zachowawczego, terapia z zastosowaniem propionianu flutikazonu / salmeterol 500/50 mg. (ICER) = 33.865 dolarów / QALY; salmeterol 50 mg ICER = 20,797 dolarów / QALY; propionian flutikazonu 500 mg dominuje w porównaniu do braku leczenia. Wnioski: Leczenie POChP z propionian flutikazonu / salmeterolu mg 500/50 wydaje się być opłacalne w porównaniu z brakiem leczenia podtrzymującego. Podobnie, salmeterol 50 mg może być opłacalny w porównaniu z brakiem leczenia podtrzymującego. Leczenie propionianem flutikazonu 500 mg było skuteczne w zmniejszaniu liczby zaostrzeń. |
| Cost-effectiveness analysis of tiotropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients in Spain (Brosa 2009) | Hiszpania | Tiotropium vs. ipratropium Tiotropium plus standard therapy (ST) vs. ST | Analiza kosztów użyteczności (drzewo decyzyjne) | Leczenia pacjenta POChP tiotropium zamiast ST miał ICER 2873 € za LYG, podczas gdy ICER dla tiotropium w porównaniu z ipratropium wyniosło 4208 € za LYG. |
| Cost-Effectiveness of Salmeterol, Fluticasone and Combination Therapy for COPD (Oba 2009) | USA | salmeterol, fluticasone, SFC, placebo | Analiza kosztów użyteczności (model Markova – 4stany) | Najbardziej opłacalną strategią jest placebo (doraźnie krótko działające leki rozszerzające oskrzela bez leczenia podtrzymującego), gdy WTP jest mniejsze niż 52,800 dolarów / QALY i SFC podczas WTP przekracza ten próg. Kiedy leczenie podtrzymujące nie jest dopuszczalne, najbardziej opłacalną strategią jest leczenie salmeterolem przy progu niższym niż 49,500 dolarów / QALY i leczenie SFC gdy WTP przekracza ten próg. |
| Cost-effectiveness of combination therapy for chronic obstructive pulmonary disease (Chuck 2008) | Kanada | GS+LABA, LABA alone | Analiza kosztów użyteczności (model Markova) | Terapia GS+LABA to koszt 39.000 dolarów za QALY u pacjentów z chorobą w stadium 3; 47,500 dolarów za QALY u pacjentów z etapów 2 i 3 choroby i 450 333 dolarów za QALY dla wszystkich chorych na POChP. |
| Modelling the 5-year cost effectiveness of tiotropium, salmeterol and ipratropium for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in Spain (Rutten-van Molken 2007) | Hiszpania | tiotropium, salmeterol or ipratropium | Analiza kosztów użyteczności (model Markova) | Średnia (SE) 5 letnia liczba zaostrzeń wyniosła: 3,50 (0,14) dla tiotropium, 4,16 (0,40) dla salmeterolu i 4,71 (0,54) dla ipratropium. Średnia (SE) wartość QALY to odpowiednio: 3,15 (0,08) 3,02 (0,15) i 3,00 (0,20). Średnia (SE) 5-letnie koszty to 6, 424 (305) EUR dla tiotropium, 5, 869 (505) EUR dla salmeterolu i 5, 181 (682) EUR dla ipratropium. |
| Cost-effectiveness and healthcare budget impact in Italy of inhaled corticosteroids and bronchodilators for severe and very severe COPD patients (Dal 2007) | Włochy | salmeterol/fluticasone; formoterol/budesonid; Fluticasone alone; Salmeterol alone standard therapy | Analiza kosztów użyteczności (kohortowy Model Markova: 5 stanów (mild, moderate, severe, very severe, death)) | Roczne całkowite bezpośrednie koszty leczenia chorych na POChP we Włoszech oszacowano na około €7 000 000 000, przy średnim koszcie na pacjenta rocznie około €2450. |
| Economic Evaluation of Tiotropium and salmeterol in the treatment of COPD in Greece (Maniadakis 2006) | Grecja | Tiotropium and salmeterol | Analiza kosztów użyteczności (model Markova) | QALY = 0.70 (95% CI: 0.63-0.77) w ramieniu tiotropium i 0.68 (95% CI: 0.60-0.75) w ramieniu salmeterolu; różnicy wyniosła 0.02 (95% CI: -0.08-0.13). Szacowany roczny koszt/pacjenta wyniósł 2504 EUR (2122-2965) w ramieniu tiotropium i 2655 EUR (2111-3324) w ramieniu salmeterolu, różnica wyniosła -151 EUR (-926-580). |
| Cost-effectiveness analysis of Tiotropium for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients in Japan (Nishimura 2005) | Japonia | Tiotropium Ipratropium, Salmeterol, standardowa opieka | Analiza kosztów użyteczności (model Markova) | Tiotropium wykazało najwyższą skuteczność spośród czterech terapii. Roczny koszt tiotropium jest 27,5%, 8,7% i 10,0% mniejszy niż leczenie przez ipratropium, salmeterol oraz opieka standardowa odpowiednio. |
| Probabilistic Markov Model to Assess the Cost-Effectiveness of Bronchodilator Therapy in COPD Patients in Different Countries (Oostenbrink 2005) | Kanada | salmeterol, tiotropium, ipratropium | Analiza kosztów użyteczności (Model Markova (treeAge), brak stanu : "zgon") | QALY 8,42 (SE 0,41) dla tiotropium do 8,17 (0,46) dla salmeterolu i 8,11 (0,50) dla ipratropium. Koszt tiotropium 42 € (-484-353) niższy niż dla salmeterolu, natomiast koszty w grupie salmeterolu to 128€ (-795-457) niższe niż w ipratropium. |

| Badanie | Kraj | Porównania | Metodyka | Wyniki/Wnioski |
|--|----------|--|--|--|
| Cost effectiveness of inhaled steroid withdrawal in outpatients with chronic obstructive pulmonary disease (Palen 2005) | Holandia | fluticasone propionate (FP)placebo | model decyzyjny | Przeciętny pacjent z POChP w grupie FP generował 511EUR w tym 238 EUR bezpośrednich kosztów leczenia, w tym koszt placebo 456 EUR. Wyższe koszty bezpośrednie lek 212 EUR na pacjenta dla strategii FP ciągu 6 miesięcy okresu obserwacji w porównaniu z grupą otrzymującą placebo był częściowo skompensowany niższą liczbą zaostrzeń i kosztów hospitalizacji. Skuteczność strategii FP w porównaniu z placebo: 110 EUR na zapobiegnięcie zaostrzeniu i 1286 EUR za uniknięcie przyjęcia do szpitala. |
| Development of an Economic Model to Assess the Cost Effectiveness of Treatment Interventions for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Spencer 2005) | Kanada | salmeterol/fluticasone propionateopieka standardowa | Analiza kosztów użyteczności (Model Markowa 4 stany) | Opieka standardowa, przeżycie - 8,95 lat, 4,08 QALY; |
| Inhaled corticosteroids and bronchodilators for severe and very severe COPD patients: cost-effectiveness and health care budget impact in Italy (Eandi 2005) | Włochy | salmeterol/fluticasone (F/S); formoterol/budesonid (F/B); Fluticasone alone (F); Salmeterol (S) alone, kortykosteroidy (C) | Analiza kosztów użyteczności (Model Markowa: 5 stanów (mild, moderate, severe, v.severe, death)) | Zaostrzenia/ pacjenta - C-12,04; S - 10,07; F - 10,14; S/F - 9,09; F/B - 9,66. Dni wolne od zaostrzeń/pacjenta: C - 0, S - 55, F - 37, S/F - 257, F/B - 220. Koszty pośrednie na pacjenta: C - 34,632.09 euro, S - 33,369.28 euro, F - 34,754.38 euro, F/B - 33,944.51 euro |
| An Economic Assessment of Inhaled Formoterol Dry Powder Versus Ipratropium Bromide Pressurized Metered Dose Inhaler in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Hogan 2003) | USA | inhaled formoterol dry powder 12 and 24 lag BID with ipratropium bromide 40 lag QID | DATA (software) | ICER ipratropium - 273,03 dolarów; formoterol - 1611,32 dolarów |

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności produktu leczniczego Relvar Ellipta (preparatu złożonego z flutykazonu furoinianu oraz wilanterolu), stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z POChP, z FEV1 < 70% wartości należnej (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela) oraz zaostrzeniami w wywiadzie pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela.

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności.

Porównywane interwencje

Za komparatory dla ocenianej interwencji w leczeniu dorosłych pacjentów z POChP uznano: propionian flutykazonu/salmeterol (FP/SAL) w dawce 1000/100 µg/dobę, oraz tiotropium (TIO) w dawce 10 µg/dobę.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z poszerzonej perspektywy płatnika (płatnik publiczny (NFZ) + pacjent, w przypadku współpłacenia za leki).

Horyzont czasowy

Analizę opracowano przy założeniu dożywotniego horyzontu czasowego.

Dyskontowanie

W modelu uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% i wyników zdrowotnych na poziomie 3,5% rocznie.

Koszty

W analizie wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- leki,

- leczenie zaostrzeń POChP,
- leczenie zapalenia płuc (jako najbardziej kosztowne i poważne powikłanie leczenia wziewnymi kortykosteroidami).

Model

W celu przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności porównywanych schematów leczenia wnioskodawca opracował kohortowy model Markowa. Model wnioskodawca dostarczył w postaci arkusza kalkulacyjnego MS Excel. Model oparto na następujących założeniach:

- długość cyklu w modelu wynosi jeden rok,
- uwzględniono dożywotni horyzont czasowy,
- koszty obliczono z perspektywy płatnika publicznego oraz z poszerzonej perspektywy płatnika (płatnik + pacjent, w przypadku współpłacenia za leki), w wariancie analizy wrażliwości uwzględniono dodatkowo koszty pośrednie zaostrzeń (perspektywa społeczna),
- prawdopodobieństwa przejść do kolejnych stanów zaawansowania choroby wyznaczono w oparciu o roczny spadek wartości FEV1 u chorych na POChP,
- roczny spadek wartości FEV1 określono w oparciu o wyniki badania TORCH,
- bazowe prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia wyznaczono w oparciu o regresję z wykorzystaniem wyników badania TORCH,
- model przewiduje możliwość uwzględnienia różnic w efektach działania leków, poprzez zwiększenie początkowej wartości FEV1 oraz wykorzystanie OR dla zaostrzeń,
- ryzyko zgonu określono na podstawie tablic trwania życia (wg GUS) skompilowanych z odpowiednimi współczynnikami modyfikującymi (zwiększającymi) ryzyko zgonu, związanymi ze stanem chorobowym pacjenta,
- częstotliwość podawania leków ustalono w oparciu o odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych (ChPL).

Rysunek 1. Schemat modelu wnioskodawcy



W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń wnioskodawca przeprowadził systematyczne testowanie modelu. Analizowano wyniki symulacji w przypadku użycia zerowych i skrajnych wartości parametrów wejściowych. Przeprowadzono analizę kodu zastosowanego w modelu pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

Na potrzeby oceny konwergencji niniejszego modelu z innymi opublikowanymi modelami wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego. Do przeprowadzenia walidacji konwergencji wybrano modele, charakteryzujące się zgodnością populacji oraz co najmniej jednej interwencji z analizowanymi w niniejszym opracowaniu. Jednym z raportowanych punktów końcowych w modelu musiało być QALY w celu porównania z wynikami niniejszego modelu. Zestawiono również wyniki związane z występowaniem zaostrzeń. Nie porównywano kosztów z uwagi na różnice w systemie opieki zdrowotnej i wycenie świadczeń.

Prawdopodobieństwa przejść do kolejnych stanów ciężkości choroby

Pacjenci rozpoczynający symulację w danym stanie.

W celu wyznaczenia rocznego prawdopodobieństwa przejść w modelu wnioskodawca wykorzystał dane dotyczące rocznego spadku wartości FEV₁ wyznaczonego na podstawie regresji opartej na wynikach badania TORCH, wynoszącego 40,9 ml/rok dla stanu bez zaostrzeń w ostatnim roku oraz 71,5 ml/rok w przypadku zaostrzenia w okresie jednego roku oraz rocznego spadku wartości należnej o około 28 ml.

Założono, że wszyscy pacjenci rozpoczynający w danym stanie modelu charakteryzują się wartością FEV₁ równą środkowi wielkości określonej przez założenia danego stanu. Zakładając więc wartość należną wyznaczoną dla danej kohorty pacjentów równą 2,99 l oszacowano wartość początkową FEV₁ charakteryzującą kohortę rozpoczynającą w stanie umiarkowanego POChP bez zaostrzeń w ostatnim roku (0,6*2,99=1,79). Następnie zakładając spadek wartości FEV₁ spowodowany postępującą chorobą, jak również uwzględniając obniżanie się wartości należnej obliczono czas do osiągnięcia granicznej wartości 50% wartości należnej, świadczącej o przejściu do stanu z ciężkim POChP.

Przy obliczeniach wykorzystano poniższą zależność, na podstawie której wyznaczono czas potrzebny do przejścia do następnego stanu związanego z postępowaniem choroby:

$$FEV_1^0 - \Delta FEV_1 * t = p(FEV_{nai}^0 - \Delta FEV_{nai} * t)$$

$$t = \frac{FEV_1^0 - p * FEV_{nai}^0}{\Delta FEV_1 - p * \Delta FEV_{nai}^0}$$

gdzie:

t – czas potrzebny do opuszczenia danego stanu wyrażony w latach,

p – dolna wartość procentowa należnej wartości FEV₁ dla danego stanu,

FEV_1^0 – początkowa wartość FEV₁ dla kohorty (założono, że jest to środkowa wartość odpowiadająca danemu stanowi),

ΔFEV_1 – roczna zmiana FEV₁,

FEV_{nai}^0 – początkowa wartość należna FEV₁,

ΔFEV_{nai} – roczna zmiana wartości należnej FEV₁.

Założono następnie, że wyznaczony czas (w przypadku stanu o 50%<FEV₁<70% bez historii zaostrzeń, dla grupy leczonej FP/SAL wynoszący 11,1 roku) reprezentuje medianę czasu do przejścia. Następnie przyjmując założenie rozkładu wykładniczego wyznaczono prawdopodobieństwo roczne przejścia ze stanu o umiarkowanej chorobie do stanu ciężkiego równe 0,061.

Analogicznie, wyznaczono prawdopodobieństwa przejść dla pozostałych stanów, w których mogą znajdować się pacjenci w początkowym rozkładzie kohorty (50%<FEV₁<70% z zaostrzeniami w poprzedzającym roku oraz 30%<FEV₁<50% z oraz bez zaostrzeń w poprzedzającym roku).

Pacjenci przechodzący ze stanów poprzednich.

W przypadku pacjentów trafiających do stanu 30%<FEV₁<50% ze stanów poprzednich zastosowano analogiczną metodykę jak opisana powyżej, z tą różnicą, że do obliczenia mediany czasu trwania w stanie, a co za tym idzie odpowiedniego prawdopodobieństwa założono, że w chwili początkowej pacjentów charakteryzuje wartość FEV₁ odpowiadająca górnej granicy danego stanu (medianę czasu przejścia obliczono od momentu osiągnięcia przez chorych granicy 50% wartości należnej FEV₁, do osiągnięcia 30% wartości należnej). Założono przy tym identyczną szybkość spadku wartości FEV₁ jak opisano powyżej (40,9 ml/rok dla stanu bez zaostrzeń w ostatnim roku oraz 71,5 ml/rok w przypadku zaostrzenia w okresie jednego roku oraz rocznego spadku wartości należnej o około 28 ml).

Wyznaczenie początkowej wartości należnej u pacjentów w danym stanie wiązało się z ustaleniem średniego wieku wejścia do danego stanu (w każdym cyklu od momentu rozpoczęcia symulacji

modyfikowane są charakterystyki pacjentów, w tym wiek). Do kolejnego stanu (ciężkie POChP) przechodzą pacjenci zarówno ze stanu $50% < FEV_1 < 70%$ bez zaostrzeń w ostatnim roku, jak również ze stanu z zaostrzeniami. Mediana czasu przejścia jest jednak różna w obu przypadkach, co spowodowało konieczność ustalenia średniego wieku uwzględniającego – z odpowiednią wagą – oba z powyższych stanów. Wadze tej przypisano odsetek pacjentów pozostających w stanie z/bez zaostrzeń w ostatnim roku, przy założeniu ustalenia się stanu równowagi.

$$w_z = \frac{p_1}{1 + p_1 - p_2},$$

$$w_{bz} = 1 - w_z$$

gdzie:

w_z – waga z jaką uwzględniono czas pozostawania w stanie $50% < FEV_1 < 70%$ z zaostrzeniem w ostatnim roku,

w_{bz} – waga z jaką uwzględniono czas pozostawania w stanie $50% < FEV_1 < 70%$ bez zaostrzenia w ostatnim roku,

p_1 – prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia w stanie $50% < FEV_1 < 70%$ bez zaostrzenia w ostatnim roku,

p_2 – prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia w stanie $50% < FEV_1 < 70%$ z zaostrzeniem w ostatnim roku.

Zaostrzenia

Roczny współczynnik zaostrzeń wyznaczono przyjmując rozkład Poissona. Wyznaczono wartość oczekiwaną liczby zaostrzeń w czasie trwania cyklu (1 rok). Dane niezbędne do oszacowania pożądanego wielkości zaczerpnięto z dokumentu otrzymanego od Podmiotu Odpowiedzialnego, opisującego m.in. wyniki badania TORCH. Do wyznaczenia oczekiwanej liczby zdarzeń (λ) wykorzystano współczynniki regresji wyznaczone na podstawie wyników badania TORCH. Dodatkowo rozważono uwzględnienie rasy oraz BMI pacjenta. Kryteria włączenia/wykluczenia zmiennych w regresji obejmowały: istotność statystyczną, wielkość estymowanego współczynnika oraz wpływ wykluczenia poszczególnych zmiennych na współczynniki regresji związane z historią zaostrzeń oraz efektami poszczególnych terapii.

Na podstawie oczekiwanej liczby zaostrzeń wyznaczono prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia w okresie 1 roku (cykl modelu). Przy obliczeniach wykorzystano zależność, że jeżeli λ jest oczekiwaną liczbą zdarzeń w danym przedziale czasu, to prawdopodobieństwo wystąpienia dokładnie k zdarzeń ($k = 0, 1, 2, \dots$) jest równe:

$$p(k, \lambda) = \frac{\lambda^k e^{-\lambda}}{k!}.$$

Wobec powyższego:

$$p(k \geq 1, \lambda) = 1 - p(0, \lambda) = 1 - e^{-\lambda}.$$

Wpływ leczenia na prawdopodobieństwa przejść

W celu zróżnicowania efektów leczenia przyjęto możliwość zwiększenia początkowej wartości FEV_1 o wartość uzyskaną z badań włączonych do analizy klinicznej (zależną od otrzymywanej terapii). Potencjalny wzrost początkowej wartości FEV_1 występował wyłącznie w przypadku obliczeń dla pacjentów rozpoczynających symulację w danym stanie.

Do zróżnicowania prawdopodobieństwa zaostrzeń w zależności od zastosowanego leczenia wykorzystano wartości OR uzyskane z badań włączonych do analizy klinicznej. Uzyskane różnice nie były statystycznie istotne.

Zapalenie płuc

Stosowanie wziewnych kortykosteroidów może być związane ze zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia zapalenia płuc. Jest to również jedno z poważniejszych powikłań, którego leczenie, szczególnie w poważniejszych przypadkach, może generować wysokie koszty.

Prawdopodobieństwo bazowe zapalenia płuc przyjęto dla grupy leczonej FP/SAL w celu zachowania spójności z pozostałymi bazowymi wartościami w analizie. Dla pozostałych terapii obliczono prawdopodobieństwo wystąpienia zapalenia płuc wykorzystując współczynniki OR. W obliczeniach uwzględniono wyniki badań włączonych do analizy klinicznej.

Prawdopodobieństwo zgonu

Założono, że z każdego stanu i w każdym cyklu pacjenci mogą przejść do stanu pochłaniającego jakim jest Zgon. Śmiertelność w badanej populacji oszacowano przez nałożenie współczynników HR modyfikujących prawdopodobieństwo zgonu na prawdopodobieństwa zgonu uzyskane z tablic trwania życia dla populacji Polski.

Tabela 126. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy w populacji pacjentów z POChP

| Parametr | Wartość | Źródło |
|---|---|---------------|
| Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy kolejnymi stanami związanymi z ciężkością POChP | | |
| Bazowa zmiana FEV1 dla grupy FF/VI | 0,130 | Agusti 2013 |
| Różnica FF/VI vs FP/SAL | 0,022 | Agusti 2013 |
| Różnica FF/VI vs TIO | 0,022 | HZC115805 |
| Prawdopodobieństwa wystąpienia zaostrzenia/ wartość (SE) | | |
| Wyraz wolny | -0,96 (0,11) | TORCH |
| Terapia FP/SAL | Grupa referencyjna | TORCH |
| Terapia PLC | 0,03 (0,07) | TORCH |
| Terapia FP | -0,12 (0,07) | TORCH |
| Terapia SAL | 0,05 (0,07) | TORCH |
| Historia zaostrzeń w ostatnim roku | 0,9 (0,06) | TORCH |
| FEV1 % wartości należnej <30% | -0,14 (0,06) | TORCH |
| FEV1 % wartości należnej 30<50% | -0,49 (0,08) | TORCH |
| FEV1 % wartości należnej 50<70% | -0,98 (0,22) | TORCH |
| Płeć: Mężczyzna | 0,76 (0,06) | TORCH |
| Płeć: Kobieta | Grupa referencyjna | TORCH |
| Bazowa historia zaostrzeń: 0 | Grupa referencyjna | TORCH |
| Bazowa historia zaostrzeń: 1 | 0,26 (0,07) | TORCH |
| Bazowa historia zaostrzeń: ≥2 | 0,43 (0,06) | TORCH |
| Bazowe SGRQ: <38 | Grupa referencyjna | TORCH |
| Bazowe SGRQ: 38<50 | 0,20 (0,07) | TORCH |
| Bazowe SGRQ: 50<62 | 0,22 (0,07) | TORCH |
| Bazowe SGRQ: ≥62 | 0,26 (0,07) | TORCH |
| OR: FF/VI 92/22 vs FP/SAL | 0,84 CI _{95%} [0,28; 2,54] | TORCH |
| OR: FF/VI 92/22 vs TIO | 0,72 CI _{95%} [0,22; 2,33] | TORCH |
| Oczekiwana liczba zaostrzeń / cykl | | |
| Umiarkowane POChP brak zaostrzeń w ostatnim roku | 0,603 | TORCH |
| Umiarkowane POChP wystąpiło zaostrzenie w ostatnim roku | 0,856 | TORCH |
| Ciężkie POChP brak zaostrzeń w ostatnim roku | 0,985 | TORCH |
| Ciężkie POChP wystąpiło zaostrzenie w ostatnim roku | 1,484 | TORCH |
| Bardzo ciężkie POChP brak zaostrzeń w ostatnim roku | 2,106 | TORCH |
| Bardzo ciężkie POChP wystąpiło zaostrzenie w ostatnim roku | 2,423 | TORCH |
| Prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia | | |
| Umiarkowane POChP brak zaostrzeń w ostatnim roku | 0,453 | TORCH |
| Umiarkowane POChP wystąpiło zaostrzenie w ostatnim roku | 0,575 | TORCH |
| Ciężkie POChP brak zaostrzeń w ostatnim roku | 0,627 | TORCH |
| Ciężkie POChP wystąpiło zaostrzenie w ostatnim roku | 0,773 | TORCH |
| Bardzo ciężkie POChP brak zaostrzeń w ostatnim roku | 0,878 | TORCH |
| Bardzo ciężkie POChP wystąpiło zaostrzenie w ostatnim roku | 0,911 | TORCH |
| Współczynniki ryzyka zgonu | | |
| Ocena śmiertelności pacjentów z POChP przeprowadzona w oparciu o statystyki 279 osób z astmą i 869 pacjentów z POChP (wyniki oddzielnie dla obu chorób), którzy zgłosili się w celu oceny niepełnosprawności w latach 1977–1997 do specjalistów pulmonologów (Dania). Średni czas obserwacji w badaniu 13,1 | SMR: Kobiety: 4,8 CI _{95%} [4,2; 5,4] Mężczyźni: 2,7 CI _{95%} [2,5; 3,0] Łącznie: 3,3 CI _{95%} [3,1; 3,6] | Ringbaek 2005 |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Parametr | Wartość | Źródło |
|---|--|------------------------------|
| lat. | | |
| Ocena śmiertelności pacjentów z POChP, którzy zgłosili się do izb przyjęć w 4 szpitalach w Barcelonie w latach 1985–89 w porównaniu do śmiertelności populacji ogólnej. W opracowaniu uwzględniono wyniki 15 517 pacjentów | SMR: Kobiety: 2,85 CI _{95%} [2,69;3,09] Mężczyźni: 2,55 CI _{95%} [2,47;2,62] | Sunyer 1998 |
| Ocena śmiertelności pacjentów z POChP w oparciu o statystyki prowadzone w ramach próby NHANES III – reprezentatywnej grupy amerykańskich włączonych do badania na przestrzeni lat 1988 – 1994 (kontrola śmiertelności w grudniu 2000 roku). W opracowaniu uwzględniono 831 osób z POChP, w tym w stadium POChP (wg GOLD): I – 443, II – 314, III–IV – 74. | SMR: stopień I POChP: 1,04 CI _{95%} [0,85–1,27] stopień II POChP: 1,31 CI _{95%} [1,08–1,59] stopień III-IV POChP: 2,24 CI _{95%} [1,65–3,03] | Vaz Fragoso 2010 |
| Badanie przeprowadzone w celu wykrycia osób z czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w Malmö (Szwecja) w latach 1974–1992. Objęło 22 444 mężczyzn i 10902 kobiety (w tym odpowiednio 1212 i 376 chorych na POChP) | HR po przeliczeniach: stopień II POChP: 1,46 CI _{95%} [1,31–1,62] stopień III POChP: 3,16 CI _{95%} [2,24–4,47] stopień IV POChP: 4,58 CI _{95%} [2,19–9,56] | Ekberg-Aronson 2005 |
| Użyteczności stanów zdrowia | | |
| 50%<FEV1<70% wartości należnej | 0,6256 (SD=0,16447) | Boros 2012 |
| 30%<FEV1<50% wartości należnej | 0,4456 (SD=0,16072) | Boros 2012 |
| FEV1<30% wartości należnej | 0,3205 (SD=0,17062) | Boros 2012 |
| Zaostrzenie | 0,076 | Boros 2012 |
| Zapalenie płuc | 0,076 | Boros 2012 |
| Koszty bezpośrednie i pośrednie związane z leczeniem zaostrzeń POChP wykorzystane w analizie (przeskalowane wskaźnikiem CPI za lata 2008-2013) - Szpital | | |
| Bezpośredni koszt całkowity | 6 699,68 zł | Jahnz-Różyk 2009 |
| Antybiotykoterapia | 281,24 zł | Jahnz-Różyk 2009 |
| Steroidoterapia ogólnoustrojowa | 83,20 zł | Jahnz-Różyk 2009 |
| Mukolityki ogólnoustrojowe | 16,66 zł | Jahnz-Różyk 2009 |
| Ksantyny | 25,48 zł | Jahnz-Różyk 2009 |
| Leki podawane w nebulizacji | 71,61 zł | Jahnz-Różyk 2009 |
| Leki podawane w inhalatorach MDI i DPI | 66,42 zł | Jahnz-Różyk 2009 |
| Tlenoterapia | 566,35 zł | Jahnz-Różyk 2009 |
| Leki zleczone z powodu schorzeń współistniejących | 17,87 zł | Jahnz-Różyk 2009 |
| Inne koszty | 5 570,85 zł* | Jahnz-Różyk 2009 |
| Pośredni koszt całkowity | 154,30 zł | Jahnz-Różyk 2009 |
| Koszty bezpośrednie i pośrednie związane z leczeniem zaostrzeń POChP wykorzystane w analizie (przeskalowane wskaźnikiem CPI za lata 2008-2013) - Ambulatorium | | |
| Bezpośredni koszt całkowity | 632,88 zł | Jahnz-Różyk 2009 |
| Antybiotykoterapia | 45,53 zł | Jahnz-Różyk 2009 |
| Steroidoterapia ogólnoustrojowa | 2,54 zł | Jahnz-Różyk 2009 |
| Mukolityki ogólnoustrojowe | 14,61 zł | Jahnz-Różyk 2009 |
| Ksantyny | 8,82 zł | Jahnz-Różyk 2009 |
| Leki podawane w nebulizacji | 44,44 zł | Jahnz-Różyk 2009 |
| Leki podawane w inhalatorach MDI i DPI | 141,89 zł | Jahnz-Różyk 2009 |
| Tlenoterapia | nie podawano | Jahnz-Różyk 2009 |
| Leki zleczone z powodu schorzeń współistniejących | 25,96 zł | Jahnz-Różyk 2009 |
| Inne koszty | 349,09 zł** | Jahnz-Różyk 2009 |
| Pośredni koszt całkowity | 121,43 zł | Jahnz-Różyk 2009 |
| Koszty leczenia powikłań POChP | | |
| Średnia ważona stawka kapitałowa | 135,72 zł | Zarządzenie Prezesa NFZ |
| Średni koszt wizyty u lekarza POZ | 35,38 zł | Dane NFZ |
| Koszt wizyty u lekarza POZ pacjenta ze zdiagnozowanym umiarkowanym zapaleniem płuc (NFZ) | 70,76 zł | Dane NFZ |
| Koszt terapii ciężkiego zapalenia płuc | 1 924 zł | JGP: D47, 5.51.01.0004047 |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

* Obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji (koszt zawiera m.in. koszty hotelowe hospitalizacji – w publikacji nie zawarto szczegółowych informacji)** Obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji (koszt zawiera m.in. koszt dwóch wizyt ambulatoryjnych, koszt badań wspó istniejących – w publikacji nie zawarto szczegółowych informacji)

Tabela 127. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy w populacji pacjentów z POChP – koszty leku Relvar Ellipta

| Wariant | LDD* w opakowaniu | Grupa limitowa | Cena hurtowa za LDD | Cena detaliczna | Limit finansowania | Odpłatność NFZ | Odpłatność pacjenta |
|--|-------------------|----------------|---------------------|-----------------|--------------------|----------------|---------------------|
| Analiza podstawowa (bez RSS) | 30 | 199.2** | | | | | |
| Analiza wrażliwości (bez RSS, scenariusz 10) | 30 | 000.1*** | | | | | |
| Analiza podstawowa (z RSS) | 30 | 199.2** | | | | | |
| Analiza wrażliwości (z RSS, scenariusz 10) | 30 | 000.1*** | | | | | |

* Limitowa Dawka Dobowa – dawka na podstawie której wyliczane są udziały w grupie, ceny detaliczne i limity finansowania leków. ** preparat włączony do grupy limitowej 199.2 (LDD wynosi 30) – analiza podstawowa (LDD – Limitowa Dawka Dobowa). *** preparat tworzący nową grupę limitową – analiza wrażliwości

Tabela 128. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy w populacji pacjentów z POChP – koszty pozostałych leków

| Preparat | Dawka | EAN | Cena detaliczna | Limit | Poziom odpłatności | Koszt NFZ | Koszt pacjenta |
|----------------------------------|-----------|---------------|-----------------|-----------|--------------------|-----------|----------------|
| Fluticasoni propionas+Salmeterol | | | | | | | |
| Asaris | 500+50 µg | 5909991034894 | 128,82 zł | 128,82 zł | ryczałt | 125,62 zł | 3,20 zł |
| Salmex | 500+50 µg | 5909991034931 | 128,82 zł | 128,82 zł | ryczałt | 125,62 zł | 3,20 zł |
| Seretide | 250+25 µg | 5909990907113 | 177,14 zł | 128,82 zł | ryczałt | 125,62 zł | 51,52 zł |
| Seretide Dysk | 500+50 µg | 5909990832620 | 167,03 zł | 128,82 zł | ryczałt | 125,62 zł | 41,41 zł |
| Tiotropii bromidum | | | | | | | |
| Spiriva | 18 µg | 5909990985111 | 140,62 zł | 140,62 zł | 30% | 98,43 zł | 42,19 zł |
| Spiriva | 18 µg | 5909990985128 | 146,24 zł | 140,62 zł | 30% | 98,43 zł | 47,81 zł |
| Spiriva | 18 µg | 5909990985111 | 140,62 zł | 140,62 zł | ryczałt | 137,42 zł | 3,20 zł |
| Spiriva | 18 µg | 5909990985128 | 146,24 zł | 140,62 zł | ryczałt | 137,42 zł | 8,82 zł |

Tabela 129. Koszt dziennej dawki amoksycyliny

| Substancja czynna | DDD | Koszt dawki dziennej NFZ | Koszt dawki dziennej pacjent | Czas terapii | Koszt terapii NFZ | Koszt terapii pacjent | Koszt łączny NFZ+pacjent |
|-------------------|------|--------------------------|------------------------------|--------------|-------------------|-----------------------|--------------------------|
| amoksycylina | 1,5g | 1,19 zł | 0,36 zł | 8 | 9,54 zł | 2,91 zł | 12,45 zł |

Ograniczenia według wnioskodawcy

- Prawdopodobieństwa przejść do kolejnych stanów związanych z zaawansowaniem choroby wyznaczono w oparciu o oszacowaną medianę czasu przebywania w danym stanie, która z kolei uzależniona była od parametrów takich jak wartość początkowa FEV1, średni roczny spadek wartości FEV1 u chorych w danym stanie oraz średni roczny spadek wartości należnej. Kompilacja wielu wartości powoduje, że parametr ten obarczony jest niepewnością.
- Koszty bezpośrednie i pośrednie leczenia zaostrzeń ustalono (po przeskalowaniu o współczynniki CPI w kolejnych latach) na poziomie kosztów oszacowanych w badaniu Jahnz-Różyk 2009 przeprowadzonym w roku 2007, które dotyczyło kosztów z perspektywy świadczeniodawcy i pacjenta. Koszty leczenia zaostrzeń POChP w obecnym systemie rozliczania (grupy JGP), mogą różnić się od kosztów ponoszonych przez świadczeniodawcę w roku 2007. Jednak, w założeniu, wycena grup w katalogu JGP jest przybliżeniem rzeczywistych kosztów ponoszonych przez świadczeniodawcę. Wobec powyższego przyjęto, że oszacowanie kosztów leków i procedur w danej jednostce chorobowej w przybliżeniu będzie odpowiadać wycenie odpowiednich grup.
- Koszty leczenia zapalenia płuc przyjęto jako koszty związane z hospitalizacją (ciężkie zapalenia płuc). W badaniach klinicznych włączonych do analizy wszystkie przypadki zapalenia płuc kwalifikowane były jako ciężkie.

- W analizie nie uwzględniono kosztów monitorowania leczenia POChP. Ze względu na fakt, że nie są to koszty różniące dla żadnego z porównań, założenie to nie wpływa w żaden sposób na wyniki analizy.
- Nie odnaleziono polskich badań epidemiologicznych przeprowadzonych w populacji ocenianej w analizie. Odpowiednie wartości cech charakterystyki wejściowej populacji zostały ustalone więc za polskim badaniem epidemiologicznym oceniającym jakość życia pacjentów z POChP (Boros 2012), jednakże populacja tego badania obejmuje również chorych w łagodnym stadium (15,7%), więc nie odpowiada w pełni populacji analizy. Alternatywnie, w jednym z wariantów analizy wrażliwości przyjęto charakterystyki wejściowe na podstawie charakterystyk pacjentów włączanych do badań RCT uwzględnianych w przeglądzie systematycznym Analizy klinicznej.
- Wartości standaryzowanych współczynników śmiertelności związanej z POChP oraz uzyskano z badań zagranicznych, gdyż nie odnaleziono badań prowadzonych na populacji polskiej w tym zakresie. Ze względu na różnorodność systemów zdrowotnych wpływającą na metody diagnostyczne oraz dostęp do świadczeń zdrowotnych, istnieje możliwość, że szacowane na podstawie danych zagranicznych prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń mogą odbiegać od rzeczywistej wartości dla populacji polskiej.
- Nie odnaleziono badań świadczących o spadku jakości życia związanym z zapaleniem płuc. Na potrzeby analizy przyjęto, że spadek ten jest porównywalny ze spadkiem jakości życia w przypadku wystąpienia zaostrzenia choroby podstawowej.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 130. Ocena metodyki analizy ekonomicznej, POChP, analiza kosztów-użyteczności

| Parametr* | Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy) | Komentarz oceniającego |
|--|--------------------------------------|------------------------|
| Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)? | TAK | Brak |
| Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji? | TAK | Brak |
| Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów? | TAK | Brak |
| Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | Brak |
| Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | Brak |
| Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem? | TAK | Brak |
| Czy przyjęto właściwą technikę analityczną? | TAK | Brak |
| Czy określono perspektywę analizy? | TAK | Brak |
| Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego? | TAK | Brak |
| Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej? | TAK | Brak |
| Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)? | TAK | Horyzont dożywny |
| Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy? | TAK | Brak |
| Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów? | TAK | Brak |
| Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony? | TAK | Brak |
| Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia? | TAK | Brak |
| Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?* | NIE | Patrz uwagi poniżej |

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji).** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Przeprowadzono walidację wewnętrzną otrzymanego skoroszytu kalkulacyjnego, polegającą na:

- sprawdzeniu zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,

- sprawdzeniu zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzeniu, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- sprawdzeniu, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

W trakcie przeprowadzonej walidacji zidentyfikowano następujące błędy w skoroszycie kalkulacyjnym:

- wnioskodawca przyjął dwie różne strategie dotyczące sumowania kosztów leczenia w wariancie podstawowym analizy ekonomicznej. Koszty całkowite przedstawione w głównym rozdziale analizy są odmienne od kosztów całkowitych przedstawionych w rozdziale dotyczącym analizy wrażliwości. Wskazane nieścisłości nie mają wpływu na wnioskowanie końcowe dotyczące ocenianej technologii. Na drodze weryfikacji założeń i poprawności obliczeń modelu za bardziej wiarygodny uznano wariant przedstawiony w analizie wrażliwości, który związany jest z generowaniem wyższego współczynnika kosztów-efektywności dla ocenianej technologii lekowej.

Założenia przyjęte w analizie ekonomicznej zostały opisane w stopniu wystarczająco dokładnym, aby zweryfikować ich wiarygodność.

Parametrom modelu, których oszacowane wartości obarczone są pewną dozą niepewności, przypisano zakresy zmienności lub rozkłady prawdopodobieństwa. W analizie wrażliwości (deterministycznej jednokierunkowej oraz probabilistycznej) przeprowadzono obliczenia, przyjmując zakresy wartości parametrów niepewnych. Wyniki analizy wrażliwości w wariancie podstawowym analizy ekonomicznej wskazują stabilność wyników. Największą wrażliwość model wykazał w przypadku braku uwzględnienia różnic w skuteczności pomiędzy analizowanymi interwencjami.

Wnioskodawca w ograniczeniach analizy ekonomicznej wskazał, iż w analizie nie uwzględniono kosztów monitorowania POChP ze względu na fakt, że nie są to koszty różniące. Założenie takie znajduje uzasadnienie w przypadku analizy minimalizacji kosztów, jednak jest błędne w przypadku analizy kosztów efektywności. W analizie kosztów efektywności koszty korygowane są efektywnością danej interwencji (QALY), co sprawia, iż nie można wskazać w takiej analizie kosztów nieróżniących.

Zastrzeżenie budzi również uznanie wyższości ocenianej interwencji nad komparatorami wyłącznie na podstawie wyników analiz post-hoc dotyczących poprawy czynności płuc w ciągu pierwszych czterech oraz pierwszych dwunastu godzin od podania leku (zmiana średniej ważonej FEV1 mierzonej seryjnie w przebiegu 0-4 h (s-FEV1 (0-4 h)) oraz 0-12 h (s FEV1 (0-12 h))). Tym bardziej, że, jak zauważa sam wnioskodawca, dane przedstawione w analizie klinicznej nie pozwalają wnioskować nawet o tym, że interwencja oceniana jest nie mniej skuteczna niż komparator.

Mimo iż wykonanie analizy kosztów-użyteczności jest dopuszczalne w takim przypadku, wątpliwości budzi duża rozbieżność między wynikami analizy kosztów-efektywności a wynikami analizy minimalizacji kosztów (Scenariusz 19. Analizy wrażliwości) dla analogicznych porównań, które zmieniają wnioskowanie na temat ocenianej substancji (patrz zestawienia w tabelach 129-136).

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Poniżej zestawiono konsekwencje zdrowotne, koszty cząstkowe i wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Tabela 131. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych w dożywotnim horyzoncie czasowym

| Efekty zdrowotne | FF/VI (92/22) Średnia [CI95%] | FF/SAL (1000/100) Średnia [CI95%] | TIO (10) Średnia [CI95%] |
|--|----------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|
| Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY) | 4,3175 [2,9732; 5,8596] | 4,2282 [2,8817; 5,6651] | 4,1937 [2,7898; 5,7868] |

Tabela 132. Zestawienie kosztów dla w dożywotnim horyzoncie czasowym bez RSS

| Kategoria kosztów | FF/VI (92/22) Średnia [CI95%] | FF/SAL (1000/100) Średnia [CI95%] | TIO (10) Średnia [CI95%] |
|--|----------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych | | | |
| Koszty leków (zł) | | 12 884,98 [12 168,98; 13 668,25] | 12 284,98 [11 515,07; 13 103,96] |

| Kategoria kosztów | FF/VI (92/22) Średnia [CI95%] | FF/SAL (1000/100) Średnia [CI95%] | TIO (10) Średnia [CI95%] |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Koszty leczenia zaostrzeń (zł) | 39 260,80 [12 509,40; 68 743,35] | 44 672,95 [38 740,40; 51 348,03] | 49 295,53 [12 566,09; 104 623,62] |
| Koszty leczenia zapalenia płuc (zł) | 61,02 [2,72; 250,86] | 123,82 [110,45; 138,04] | 11,71 [0,43; 527,11] |
| Koszty łączne | | 57 681,75 [51 476,66; 64 866,66] | 61 592,22 [25 166,50; 117 300,51] |
| Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy | | | |
| Koszty leków (zł) | | 15 382,19 [14 527,43; 16 317,27] | 14 482,87 [13 648,87; 15 392,26] |
| Koszty leczenia zaostrzeń (zł) | 39 260,80 [12 509,40; 68 743,35] | 44 672,95 [38 740,40; 51 348,03] | 49 295,53 [12 566,09; 104 623,62] |
| Koszty leczenia zapalenia płuc (zł) | 61,02 [2,72; 250,86] | 123,82 [110,45; 138,04] | 11,71 [0,43; 527,11] |
| Koszty łączne | | 60 178,96 [53 945,62; 67 420,33] | 63 790,11 [27 558,39; 119 370,00] |

Tabela 133. Zestawienie kosztów w dożywotnym horyzoncie czasowym z RSS

| Kategoria kosztów | FF/VI (92/22) Średnia [CI95%] | FF/SAL (1000/100) Średnia [CI95%] | TIO (10) Średnia [CI95%] |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych | | | |
| Koszty leków (zł) | | 12 884,98 [12 168,98; 13 668,25] | 12 284,98 [11 515,07; 13 103,96] |
| Koszty leczenia zaostrzeń (zł) | 39 260,80 [12 509,40; 68 743,35] | 44 672,95 [38 740,40; 51 348,03] | 49 295,53 [12 566,09; 104 623,62] |
| Koszty leczenia zapalenia płuc (zł) | 61,02 [2,72; 250,86] | 123,82 [110,45; 138,04] | 11,71 [0,43; 527,11] |
| Koszty łączne | | 57 681,75 [51 476,66; 64 866,66] | 61 592,22 [25 166,50; 117 300,51] |
| Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy | | | |
| Koszty leków (zł) | | 15 382,19 [14 527,43; 16 317,27] | 14 482,87 [13 648,87; 15 392,26] |
| Koszty leczenia zaostrzeń (zł) | 39 260,80 [12 509,40; 68 743,35] | 44 672,95 [38 740,40; 51 348,03] | 49 295,53 [12 566,09; 104 623,62] |
| Koszty leczenia zapalenia płuc (zł) | 61,02 [2,72; 250,86] | 123,82 [110,45; 138,04] | 11,71 [0,43; 527,11] |
| Koszty łączne | | 60 178,96 [53 945,62; 67 420,33] | 63 790,11 [27 558,39; 119 370,00] |

Tabela 134. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy bez RSS

| Parametr | vs FF/SAL (1000/100) | vs TIO (10) |
|---|-----------------------------|-----------------------------|
| Różnica wyników zdrowotnych | 0,0893 [-0,3333; 0,9293] | 0,1237 [-0,3580; 0,7918] |
| Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych | | |
| Różnica kosztów [zł] | | |
| ICUR [zł/QALYG] | dominuje | dominuje |
| Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy | | |
| Różnica kosztów [zł] | | |
| ICUR [zł/QALYG] | dominuje | dominuje |

Tabela 135. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy z RSS

| Parametr | vs FF/SAL (1000/100) | vs TIO (10) |
|--|-----------------------------|-----------------------------|
| Różnica wyników zdrowotnych | 0,0893 [-0,3333; 0,9293] | 0,1237 [-0,3580; 0,7918] |
| Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych | | |
| Różnica kosztów [zł] | | |

| Parametr | vs FF/SAL (1000/100) | vs TIO (10) |
|---|----------------------|-------------|
| ICUR [zł/QALYG] | dominuje | dominuje |
| Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy | | |
| Różnica kosztów [zł] | | |
| ICUR [zł/QALYG] | dominuje | dominuje |

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progę opłacalności wynoszącym 119 577 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Relvar Ellipta nie jest możliwa do wyznaczenia, tzn. jest wyższa od ceny zbytu netto leku zaproponowanej przez wnioskodawcę.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. Z uwagi na duży zakres analizy zdecydowano o przedstawieniu wyłącznie wyników wpływających na zmianę wnioskowania.

Tabela 136. Zakres zmienności parametrów przyjęty w analizie wrażliwości

| Scenariusz | Parametr – wartość domyślna | Opis parametru w analizie wrażliwości | |
|------------|--|---|--|
| | | Źródło | Wartości |
| 1 | Wiek: 64,41 Odsetek mężczyzn: 64% | Charakterystyki początkowe pacjentów w oparciu o średnią z badań RCT włączonych do analizy klinicznej | Wiek: 63,57 Odsetek mężczyzn: 74,9% |
| 2 | Stan umiarkowany: 67% Stan ciężki: 33% | Wszyscy pacjenci rozpoczynają symulację w stanie z umiarkowanym POChP | Stan umiarkowany: 100% Stan ciężki: 0% |
| 3 | | Wszyscy pacjenci rozpoczynają symulację w stanie z ciężkim POChP | Stan umiarkowany: 0% Stan ciężki: 100% |
| 4 | Stan bez zaostrzeń: 52,4% Stan z zaostrzeniami: 47,6% | Wszyscy pacjenci rozpoczynają symulację w stanach bez historii zaostrzeń | Stan bez zaostrzeń: 100% Stan z zaostrzeniami: 0% |
| 5 | | Wszyscy pacjenci rozpoczynają symulację w stanach z historią zaostrzeń | Stan bez zaostrzeń: 0% Stan z zaostrzeniami: 100% |
| 6 | Początkowa zmiana FEV ₁ : 130 ml | HZC 115805 | Początkowa zmiana FEV ₁ : 117 ml |
| 7 | SMR stadium umiarkowane: 1,31 CI _{95%} [1,08 - 1,59] stadium ciężkie/b. ciężkie: 2,24 CI _{95%} [1,65 - 3,03] | Ekberg 2005 | HR po przeliczeniach: stadium umiarkowane: 1,46 CI _{95%} [1,31 - 1,62] stadium ciężkie 3,16 CI _{95%} [2,24 - 4,47] stadium b. ciężkie: 4,58 CI _{95%} [2,19 - 9,56] |
| 8 | | Sunyer 1998 | SMR: Kobiety: 2,85 CI _{95%} [2,69; 3,09] Mężczyźni: 2,55 CI _{95%} [2,47; 2,62] |
| 9 | Koszt leczenia zapalenia płuc: 1 924,00 zł (z obu perspektyw) Spadek użyteczności w przypadku zapalenia płuc: 0,076 | Uwzględnienie kosztów leczenia umiarkowanego zapalenia płuc oraz założenia o braku spadku użyteczności w przypadku wystąpienia zapalenia płuc | Koszt leczenia zapalenia płuc: 83,21 zł (p. wspólna) lub 80,30 zł (p. płatka publicznego) Spadek użyteczności w przypadku zapalenia płuc: brak |
| 10 | Grupa limitowa: 199.2 – Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach | Utworzenie odrębnej grupy limitowej dla preparatu Relvar Ellipta | Odrębna grupa limitowa dla preparatu Relvar Ellipta |
| 11 | Poziom odpłatności preparatu Spiriva: Stadium umiarkowane: 30% Stadium ciężkie: ryczałt | Poziom odpł. preparatu Spiriva na poziomie ryczałtu niezależnie od stadium choroby | Poziom odpłatności preparatu Spiriva: Stadium umiarkowane: ryczałt Stadium ciężkie: ryczałt Stadium b. ciężkie: ryczałt |
| 12 | Stadium b. ciężkie: ryczałt | Przyjęcie poziomu odpłatności preparatu Spiriva na poziomie 30% | Poziom odpłatności preparatu Spiriva: Stadium umiarkowane: 30% Stadium ciężkie: 30% |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Scenariusz | Parametr – wartość domyślna | Opis parametru w analizie wrażliwości | |
|------------|---|---|---|
| | | Źródło | Wartości |
| | | | Stadium b. ciężkie: 30% |
| 13 | Koszt leczenia zaostrzenia: Stadium umiarkowane: 2732,93 zł Stadium ciężkie: 3458,51 zł Stadium b. ciężkie: 5228,94 zł | Jahnz-Różyk 2009 | Koszt leczenia zaostrzenia: Stadium umiarkowane: 2865,74 zł Stadium ciężkie: 3595,26 zł Stadium b. ciężkie: 5375,27 zł |
| 14 | | Jahnz-Różyk 2009 | Koszt leczenia zaostrzenia: Stadium umiarkowane: 3356,75 zł Stadium ciężkie: 3356,75 zł Stadium b. ciężkie: 3356,75 zł |
| 15 | | Jahnz-Różyk 2011 (dane o obniżonej wiarygodności) | Koszt leczenia zaostrzenia: Stadium umiarkowane: 2808,91 zł Stadium ciężkie: 2808,91 zł Stadium b. ciężkie: 2808,91 zł |
| 16 | Dyskontowanie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych | Wytyczne AOTM | 0% koszty i 0% efekty zdrowotne |
| 17 | | | 5% koszty i 0% efekty zdrowotne |
| 18 | | | 5% koszty i 5% efekty zdrowotne |
| 19 | Średnia różnica w poprawie poziomu FEV1 po 12 tygodniach: FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/50): MD = 22 ml [-18;63 m]; FF/VI (92/22) vs TIO (18): MD = 22 ml [-12;55 ml] Różnica w częstości zapalenia płuc: FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/50): OR = 0,84 [0,28;2,54]; FF/VI (92/22) vs TIO (18): OR = 0,72 [0,22;2,33] Różnica w częstości zaostrzeń: FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/50): OR = 0,49 [0,04;5,44]; FF/VI (92/22) vs TIO (18): OR = 5,20 [0,25;109,37] | Analiza minimalizacji kosztów | Brak uwzględnienia różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami |

Tabela 137. Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania FF/VI (92/22) vs FF/SAL (1000/100) – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów (NFZ+pacjent w przypadku współpłacenia za leki) – z uwzględnieniem RSS

| Scenariusz | FF/VI (92/22) | | FF/SAL (1000/100) | | Inkrementalne | | | | Wniosek |
|-----------------------|---------------|--------------|-------------------|--------------|---------------|--------------|-------------|--------------------------|---------|
| | QALY | Koszty [PLN] | QALY | Koszty [PLN] | QALY | Koszty [PLN] | ICUR (QALY) | Cena progowa ICUR (QALY) | |
| Scenariusz podstawowy | 4,3175 | | 4,2282 | 60 178,96 | 0,0893 | | dominuje | Nie istnieje* | – |
| Scenariusz 19 | 4,0169 | | 4,0169 | 62 446,09 | 0,0000 | | – | 125,28 | Zmiana |

* - interwencja dominuje nad komparatorem, nie ma możliwości wyznaczenia ceny progowej, gdyż byłaby ona wyższa od ceny zaproponowanej przez wnioskodawcę.

Tabela 138. Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania FF/VI (92/22) vs TIO (10) – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów (NFZ+pacjent w przypadku współpłacenia za leki) – z uwzględnieniem RSS.

| Scenariusz | FF/VI (92/22) | | TIO (10) | | Inkrementalne | | | | Wniosek |
|-----------------------|---------------|--------------|----------|--------------|---------------|--------------|-------------|--------------------------|---------|
| | QALY | Koszty [PLN] | QALY | Koszty [PLN] | QALY | Koszty [PLN] | ICUR (QALY) | Cena progowa ICUR (QALY) | |
| Scenariusz podstawowy | 4,3175 | | 4,1937 | 63 790,11 | 0,1237 | | dominuje | Nie istnieje* | – |
| Scenariusz 19 | 4,0169 | | 4,0169 | 61 569,96 | 0,0000 | | – | 117,66 | Zmiana |

* - interwencja dominuje nad komparatorem, nie ma możliwości wyznaczenia ceny progowej, gdyż byłaby ona wyższa od ceny zaproponowanej przez wnioskodawcę.

Tabela 139. Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania FF/VI (92/22) vs FF/SAL (1000/100) – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów (NFZ+pacjent w przypadku współpłacenia za leki) – bez uwzględnienia RSS

| Scenariusz | FF/VI (92/22) | | FF/SAL (1000/100) | | Inkrementalne | | | | Wniosek |
|------------|---------------|--------------|-------------------|--------------|---------------|--------------|-------------|--------------------------|---------|
| | QALY | Koszty [PLN] | QALY | Koszty [PLN] | QALY | Koszty [PLN] | ICUR (QALY) | Cena progowa ICUR (QALY) | |
| Scenariusz | 4,3175 | | 4,2282 | 60 178,96 | 0,0893 | | dominuje | Nie istnieje* | – |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Scenariusz | FF/VI (92/22) | | FF/SAL (1000/100) | | Inkrementalne | | | | Wniosek owanie |
|---------------|---------------|-----------------|-------------------|-----------------|---------------|-----------------|----------------|-----------------------------|-------------------|
| | QALY | Koszty [PLN] | QALY | Koszty [PLN] | QALY | Koszty [PLN] | ICUR (QALY) | Cena progowa ICUR (QALY) | |
| podstawowy | | | | | | | | | |
| Scenariusz 19 | 4,0169 | | 4,0169 | 62 446,09 | 0,0000 | | – | | Zmiana |

* - interwencja dominuje nad komparatorem, nie ma możliwości wyznaczenia ceny progowej, gdyż byłaby ona wyższa od ceny zaproponowanej przez wnioskodawcę.

Tabela 140. Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania FF/VI (92/22) vs TIO (10) – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów (NFZ+pacjent w przypadku współpłacenia za leki) – bez uwzględnienia RSS

| Scenariusz | FF/VI (92/22) | | TIO (10) | | Inkrementalne | | | | Wniosek owanie |
|-----------------------|---------------|-----------------|----------|-----------------|---------------|-----------------|----------------|-----------------------------|-------------------|
| | QALY | Koszty [PLN] | QALY | Koszty [PLN] | QALY | Koszty [PLN] | ICUR (QALY) | Cena progowa ICUR (QALY) | |
| Scenariusz podstawowy | 4,3175 | | 4,1937 | 63 790,11 | 0,1237 | | dominuje | Nie istnieje* | – |
| Scenariusz 19 | 4,0169 | | 4,0169 | 61 569,96 | 0,0000 | | – | | Zmiana |

* - interwencja dominuje nad komparatorem, nie ma możliwości wyznaczenia ceny progowej, gdyż byłaby ona wyższa od ceny zaproponowanej przez wnioskodawcę.

Wnioskodawca przeprowadził również probabilistyczną analizę wrażliwości. Poniżej przedstawiono wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 141. Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania FF/VI (92/22) vs FF/SAL (1000/100) – perspektywa płatnika publicznego (NFZ) – z uwzględnieniem RSS

| Scenariusz | FF/VI (92/22) | | FF/SAL (1000/100) | | Inkrementalne | | | | Wnioskowa nie |
|-----------------------|---------------|-----------------|-------------------|-----------------|---------------|-----------------|----------------|-----------------------------|------------------|
| | QALY | Koszty [PLN] | QALY | Koszty [PLN] | QALY | Koszty [PLN] | ICUR (QALY) | Cena progowa ICUR (QALY) | |
| Scenariusz podstawowy | 4,3175 | | 4,2282 | 57 681,75 | 0,0893 | | dominuje | Nie istnieje* | – |
| Scenariusz 19 | 4,0169 | | 4,0169 | 59 977,46 | 0,0000 | | – | Nie istnieje* | Brak zmian |

* - interwencja dominuje nad komparatorem, nie ma możliwości wyznaczenia ceny progowej, gdyż byłaby ona wyższa od ceny zaproponowanej przez wnioskodawcę.

Tabela 142. Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania FF/VI (92/22) vs TIO (10) – perspektywa płatnika publicznego (NFZ) – z uwzględnieniem RSS.

| Scenariusz | FF/VI (92/22) | | TIO (10) | | Inkrementalne | | | | Wnioskowa nie |
|-----------------------|---------------|-----------------|----------|-----------------|---------------|-----------------|----------------|-----------------------------|------------------|
| | QALY | Koszty [PLN] | QALY | Koszty [PLN] | QALY | Koszty [PLN] | ICUR (QALY) | Cena progowa ICUR (QALY) | |
| Scenariusz podstawowy | 4,3175 | | 4,2282 | 57 681,75 | 0,0893 | | dominuje | Nie istnieje* | – |
| Scenariusz 19 | 4,0169 | | 4,0169 | 59 606,44 | 0,0000 | | – | Nie istnieje* | Brak zmian |

* - interwencja dominuje nad komparatorem, nie ma możliwości wyznaczenia ceny progowej, gdyż byłaby ona wyższa od ceny zaproponowanej przez wnioskodawcę.

Tabela 143. Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania FF/VI (92/22) vs FF/SAL (1000/100) – perspektywa płatnika publicznego (NFZ) – bez uwzględnienia RSS

| Scenariusz | FF/VI (92/22) | | FF/SAL (1000/100) | | Inkrementalne | | | | Wnioskowa nie |
|-----------------------|---------------|-----------------|-------------------|-----------------|---------------|-----------------|----------------|-----------------------------|------------------|
| | QALY | Koszty [PLN] | QALY | Koszty [PLN] | QALY | Koszty [PLN] | ICUR (QALY) | Cena progowa ICUR (QALY) | |
| Scenariusz podstawowy | 4,3175 | | 4,2282 | 57 681,75 | 0,0893 | | dominuje | Nie istnieje* | – |
| Scenariusz 19 | 4,0169 | | 4,0169 | 59 977,46 | 0,0000 | | – | Nie istnieje* | Brak zmian |

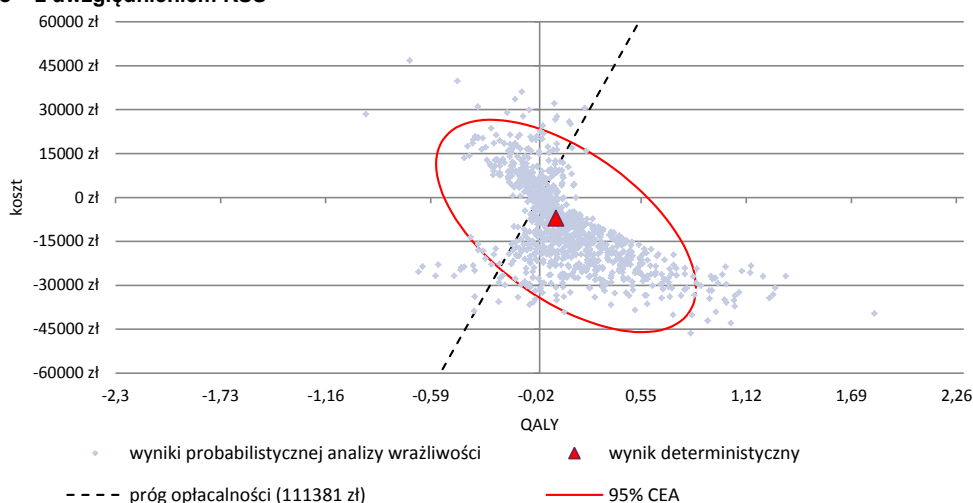
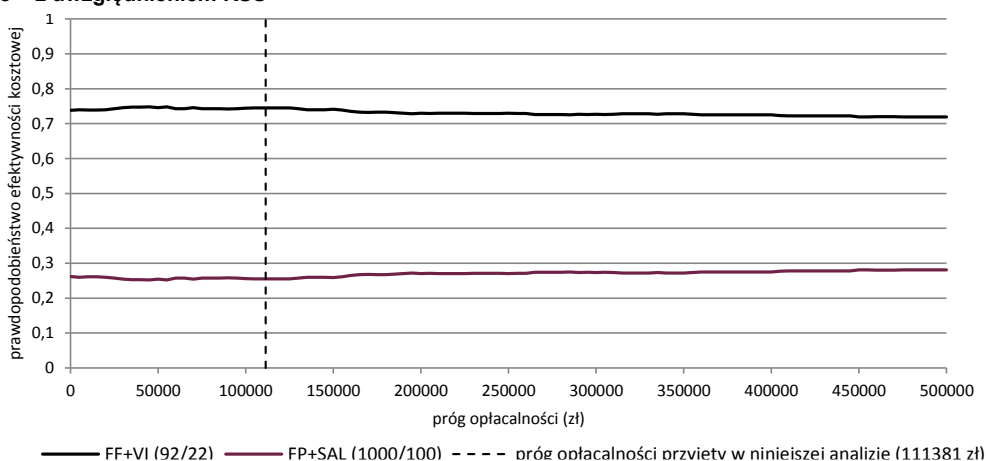
* - interwencja dominuje nad komparatorem, nie ma możliwości wyznaczenia ceny progowej, gdyż byłaby ona wyższa od ceny zaproponowanej przez wnioskodawcę.

Tabela 144. Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania FF/VI (92/22) vs TIO (10) – perspektywa płatnika publicznego (NFZ) – bez uwzględnienia RSS

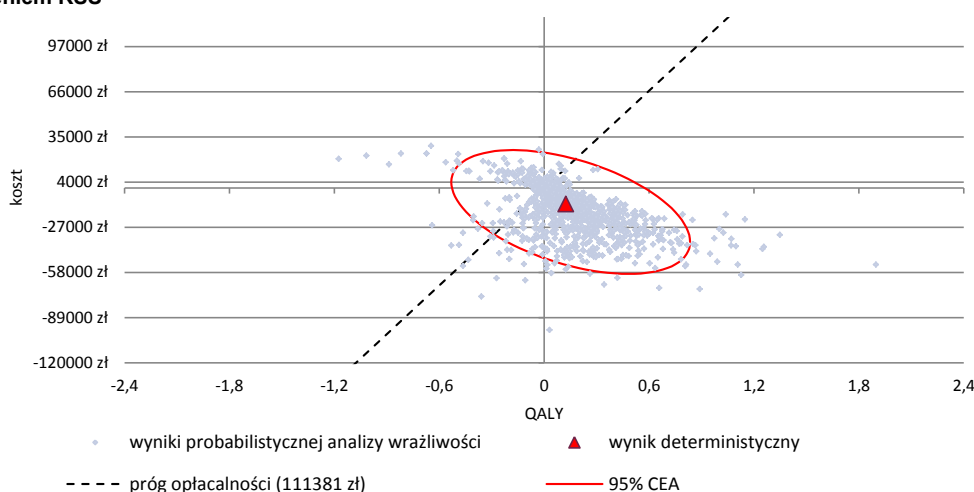
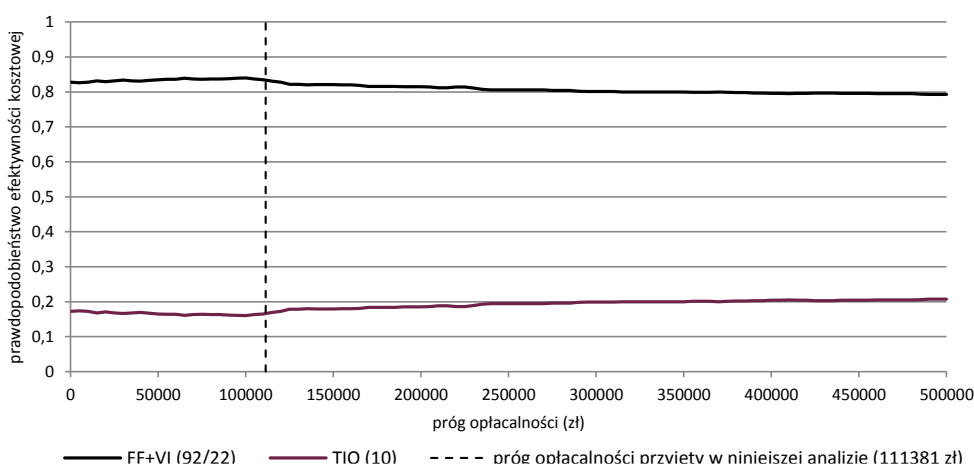
| Scenariusz | FF/VI (92/22) | | TIO (10) | | Inkrementalne | | | | Wnioskowa nie |
|-----------------------|---------------|--------------|----------|--------------|---------------|--------------|-------------|--------------------------|---------------|
| | QALY | Koszty [PLN] | QALY | Koszty [PLN] | QALY | Koszty [PLN] | ICUR (QALY) | Cena progowa ICUR (QALY) | |
| Scenariusz podstawowy | 4,3175 | | 4,1937 | 61 592,22 | 0,1237 | | dominuje | Nie istnieje* | – |
| Scenariusz 19 | 4,0169 | | 4,0169 | 59 606,44 | 0,0000 | | – | Nie istnieje* | Brak zmian |

* - interwencja dominuje nad komparatorem, nie ma możliwości wyznaczenia ceny progowej, gdyż byłaby ona wyższa od ceny zaproponowanej przez wnioskodawcę.

Przy uwzględnieniu RSS analiza wykresu dla porównania FF/VI (92/22) vs FF/SAL (1000/100) pozwala stwierdzić, że 74,40% punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem FF/VI (92/22) jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem FF/SAL (1000/100).

Wykres 1. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu FF/VI (92/22) z FF/SAL (1000/100) – perspektywa płatnika publicznego – z uwzględnieniem RSS**Wykres 2. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania FF/VI (92/22) vs FF/SAL (1000/100) – perspektywa płatnika publicznego – z uwzględnieniem RSS**

Z uwzględnieniem RSS analiza wykresu dla porównania FF/VI (92/22) vs TIO (10) pozwala stwierdzić, że 83,40% punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem FF/VI (92/22) jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem TIO (10).

Wykres 3. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu FF/VI (92/22) z TIO (10) – perspektywa płatnika publicznego – z uwzględnieniem RSS**Wykres 4. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania FF/VI (92/22) vs TIO (10) – perspektywa płatnika publicznego – z uwzględnieniem RSS**

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Wnioskodawca przyjął dwie różne strategie dotyczące sumowania kosztów leczenia w wariancie podstawowym analizy ekonomicznej. Koszty całkowite przedstawione w głównym rozdziale analizy są odmienne od kosztów całkowitych przedstawionych w rozdziale dotyczącym analizy wrażliwości. Wskazane nieścisłości nie mają wpływu na wnioskowanie końcowe dotyczące ocenianej technologii. Na drodze weryfikacji założeń i poprawności obliczeń modelu za bardziej wiarygodny uznano wariant przedstawiony w analizie wrażliwości, który związany jest z generowaniem wyższego współczynnika kosztów-efektywności dla ocenianej technologii lekowej.

W trakcie prowadzenia oceny wnioskowanej technologii lekowej zmianie uległa wysokość progu opłacalności kosztowej ocenianych leków. Z uwagi na charakter wyników analizy ekonomicznej, tj. oceny wnioskodawcy, że oceniana interwencja dominuje nad komparatorami, zmiana progu opłacalności kosztowej nie wpływa na wyniki analizy (nie jest możliwe wyznaczenie ceny progowej leku, gdyż byłaby ona wyższa od ceny leku zaproponowanej przez wnioskodawcę).

Agencja zdecydowała o ponownym przeliczeniu wyników analizy wrażliwości dla scenariuszy skrajnych, w których dochodzi do zmiany wnioskowania. Podobnie jak w analizie wnioskodawcy, najwyższą wrażliwość uzyskano w scenariuszu 19, w którym założono brak uwzględnienia różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w poszczególnych porównaniach (czyli w tym scenariuszu wykonano analizę minimalizacji kosztów).

5. Ocena analizy ekonomicznej (astma)

5.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W wyniku przeprowadzonego przeszukania wyodrębniono 5 analiz ekonomicznych przeprowadzonych dla populacji pacjentów z astmą spełniające kryteria włączenia.

Poniżej w tabeli skompilowano podstawowe dane oraz wybrane wyniki odnalezionych publikacji analiz ekonomicznych.

Tabela 145. Opublikowane analizy ekonomiczne

| Badanie | Kraj | Porównania | Metodyka | Wyniki/Wnioski |
|---|-----------------|--|-------------------------------|---|
| Cost-Effectiveness and Cost-Utility of Beclomethasone/Formoterol versus Fluticasone Propionate/Salmeterol in Patients with Moderate to Severe Asthma (Gerzeli 2012) | Włochy | Beclomethasone/Formoterol versus Fluticasone Propionate/Salmeterol | analiza minimalizacji kosztów | Model wskazuje, iż schemat BPD/F nieznacznie poprawia okres kontroli choroby w porównaniu ze schematem FP/S, przy niższym koszcie terapii. W 90% analizowanych wariantów analizy wrażliwości schemat BDP/F wiązał się z niższymi kosztami. |
| Cost-effectiveness of salmeterol xinafoate/fluticasone propionate combination inhaler in chronic asthma (Doull 2007) | Wielka Brytania | salmeterol xinafoate/fluticasone propionate | Analiza kosztów-efektywności | Schemat SFC dominuje schemat FP: ICER = 6852 GBP SFC ma porównywalną skuteczność kliniczną w poprawie %SFDs w porównaniu z FP + salmeterol podawanych w oddzielnych inhalatorach w populacji dzieci i w populacji dorosłych. |
| Cost-effectiveness of asthma control: an economic appraisal of the GOAL study (Briggs 2006) | Wielka Brytania | combination of salmeterol/fluticasone propionate (SFC) compared with fluticasone propionate alone (FP) | Analiza kosztów-efektywności | SF zwiększył odsetek pacjentów, u których osiągnięto znaczną i całkowitą kontrolę choroby. W analizie rozpatrywano następujące strategie leczenia: stratum 1, brak kortykosteroidów; stratum 2, 500 µg lub mniej beclometazon dipropionowy (BDP) lub ekwiwalent; stratum 3, >500–1000 µg BDP lub ekwiwalent CER (stratum 3): £7600 (95% CI: £4800–10 700) per QALY; (stratum 2) £11 000 (£8600–14 600); (stratum) £13 700 (£11 000–18 300). |
| Cost –utility of inhaled corticosteroids in patients with moderate-to-severe asthma (Marchetti 2004) | Włochy | beclomethasone, beclomethasone-extrafine, fluticasone, budesonide | Analiza kosztów-efektywności | W ciągu 2 miesięcy beclomethasone-extrafine zwiększył QALY o 0.5–2.3 dni w porównaniu z wziewnymi kortykosteroidami i obniżył koszty o €12–67. |
| Development of an Economic Model to Assess the Cost Effectiveness of Asthma Management Strategies (Price 2002) | Wielka Brytania | salmeterol/fluticasone propionate combination (SFC) 50/100µg or fluticasone propionate (FP) 100µg | Analiza kosztów-efektywności | Leczenie z użycie SFC wpłynęło na wyższy odsetek tygodni skutecznie kontrolowanej choroby w porównaniu z FP (66 vs 47%), i z wyższymi kosztami leczenia (£15.77 vs £11.83; 2000 values). Średni koszt leczenia w przeliczeniu na tydzień skutecznie kontrolowanej choroby wyniósł £20.83. |

5.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności leczenia skojarzonego flutykazonu furoinianem z wilanterolem (Relvar Ellipta) w populacji pacjentów (≥ 12 r.ż.) z astmą, u których zalecane jest stosowanie ICS/LABA, tj. u których występuje niewystarczająca kontrola astmy pomimo stosowania ICS oraz SABA doraźnie.

Technika analityczna

Wyniki analizy klinicznej wskazują, że w porównaniu bezpośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy FF/VI (92/22) i FP/SAL (500/100) w odniesieniu do większości ocenianych punktów końcowych. Wyjątek stanowiła analiza odsetka pacjentów uzyskujących istotną klinicznie poprawę jakości życia mierzoną w skali AQLQ+12, która wykazała statystycznie znamienne przewagę FF/VI nad FP/SAL. Przypuszczać należy, że znaczny wpływ na poprawę jakości życia miał korzystniejszy w porównaniu do komparatorów sposób dawkowania leku (pojedyncza dawka dobową leku w porównaniu do konieczności dwukrotnego wziewu w przypadku komparatorów). Niemniej jednak ze względu na fakt, że różnice istotne statystycznie dotyczyły tylko tego jednego punktu końcowego, którego bezpośrednio przełożenie na wyniki

było niemożliwe, w analizie ekonomicznej wnioskodawcy przyjęto konserwatywnie brak różnic w skuteczności pomiędzy obiema terapiami. Wobec powyższego dla tego porównania przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

Wnioski z analizy klinicznej wskazują, że aktualnie dostępne doniesienia naukowe nie pozwalają przeprowadzić analizy ilościowej dla porównania FF/VI (92/22) względem BUD/FORM (320/18) oraz FF/VI (184/22) względem FP/SAL (1000/100), niemniej wskazują, że zarówno FF/VI, jak i terapie alternatywne przynoszą korzyści stosującym je pacjentom z astmą. W związku z powyższym, w przypadku wymienionych terapii wnioskodawca zdecydował się na wykonanie zestawienia kosztów przy uśrednionych efektach zdrowotnych. W związku z wnioskami analizy klinicznej wskazującymi na brak możliwości porównania ilościowego do współczynników tych należy podchodzić z dużą ostrożnością. Wyniki analizy kosztów-żyteczności stanowią analizę dodatkową analizy ekonomicznej.

W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie FF/VI (184/22) z BUD/FORM (640/18). W związku z powyższym w tym przypadku wykonano zestawienie kosztów.

Porównywane interwencje

Dla preparatu Relvar Ellipta w dawce 92/22 µg/dobę:

- propionian flutykazonu/salmeterol (FP/SAL) w dawce 500/100 µg/dobę,
- budezonid/formoterol (BUD/FORM) w dawce 320/18 µg/dobę,

Dla preparatu Relvar Ellipta w dawce 184/22 µg/dobę:

- propionian flutykazonu/salmeterol (FP/SAL) w dawce 1000/100 µg/dobę,
- preparat złożony budezonid/formoterol (BUD/FORM) w dawce 640/18 µg/dobę.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z poszerzonej perspektywy płatnika (płatnik publiczny (NFZ) + pacjent, w przypadku współpłacenia za leki).

Horyzont czasowy

Analizy opracowano przy założeniu 24-tygodniowego horyzontu czasowego (zgodnego z czasem trwania badań klinicznych). Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano dłuższy (roczny) horyzont czasowy, jednakże uzyskane wyniki nie zmieniły wnioskowania dotyczącego opłacalności terapii.

Dyskontowanie

Z uwagi na horyzont czasowy analizy krótszy niż 1 rok, nie zastosowano dyskontowania kosztów ani efektów zdrowotnych.

Koszty

W analizie wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- leki,
- monitorowanie terapii,
- leczenie zaostrzeń astmy (dla porównania FF/VI (92/22) z FP/SAL (500/100) oraz zestawienia FF/VI (92/22) z BUD/FORM (320/18) w analizie wrażliwości),
- leczenie ratunkowe (dla zestawień FF/VI (92/22) z BUD/FORM (320/18) oraz FF/VI (184/22) z FP/SAL (1000/100)).

Model

Model wnioskodawca dostarczył w postaci arkusza kalkulacyjnego MS Excel. Model zbudowany na potrzeby niniejszej analizy oparto na następujących założeniach:

- uwzględniono 24-tygodniowy horyzont czasowy (zgodny z czasem trwania badań klinicznych),
- koszty obliczono z perspektywy płatnika publicznego oraz z poszerzonej perspektywy płatnika (płatnik + pacjent, w przypadku współpłacenia za leki),
- nie uwzględniono dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych (zgodnie z wytycznymi AOTM przy długości horyzontu czasowego analizy poniżej 1 roku),

- nie uwzględniono śmiertelności (ze względu na krótki horyzont czasowy oraz brak wykazanego wpływu interwencji na ten parametr),
- dawkowanie analizowanych leków przyjęto w oparciu o odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych (ChPL) oraz dane z badań RCT,
- preparaty stosowane w przypadku leczenia ratunkowego ustalono na podstawie badań RCT, natomiast ich dawkowanie przyjęto w oparciu o indeks ATC/DDD na podstawie WHO [22],
- model przewiduje możliwość uwzględnienia różnic w efektach działania leków, poprzez zmianę:
 - o częstotliwości zaostrzeń,
 - o długości trwania okresu bez objawów choroby,
 - o długości trwania okresu bez leczenia ratunkowego,
- dane dotyczące efektywności leków przyjęto na podstawie wyników badań włączonych do analizy klinicznej.

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Analizowano wyniki symulacji w przypadku użycia zerowych i skrajnych wartości parametrów wejściowych. Przeprowadzono analizę kodu zastosowanego w modelu pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

Na potrzeby oceny konwergencji niniejszego modelu z innymi opublikowanymi modelami przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego. Wyniki otrzymane w odnalezionych analizach zależą w dużej mierze od przyjętego sposobu modelowania, poczynionych założeń, a także w dużym stopniu od uwzględnionej populacji oraz przypisanych do poszczególnych stanów wartości użyteczności. Nie jest możliwe uzyskanie tożsamyh wyników przy tak dużej rozbieżności konstrukcji modeli i danych wejściowych. Wyniki niniejszej analizy w zakresie QALY są zbliżone do wyników wyznaczonych w publikacjach dotyczących analiz ekonomicznych. Różnice QALY mieszczą się w granicach ok. 0,9 – 5,3% (wartości użyteczności przyjęte na podstawie danych uwzględnionych w poszczególnych publikacjach) w stosunku do wyników otrzymanych w odnalezionych badaniach dla poszczególnych interwencji. Widoczne różnice mogą wynikać z przyjętych parametrów wejściowych modelu oraz horyzontu czasowego uwzględnionego w analizie badań klinicznych.

Nie odnaleziono badań obserwacyjnych obejmujących pacjentów z astmą, w których uwzględniono wykorzystane w analizie punkty końcowe tj. zaostrzenia, czas wolny od terapii ratunkowej lub też czas wolny od symptomów. Wobec powyższego nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej modelu.

Tabela 146. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy w populacji pacjentów z astmą – koszty leku Relvar

| LDD ^a w opakowaniu | Grupa limitowa | Cena hurtowa za LDD | Cena detaliczna | Limit finansowania | Odpłatność NFZ | Odpłatność NFZ przy uwzględnieniu RSS | Odpłatność pacjenta |
|-------------------------------|--------------------|---------------------|-----------------|--------------------|----------------|---------------------------------------|---------------------|
| Relvar Eliпта 92/22 | | | | | | | |
| 30 | 199.2 ^b | | | | | | |
| 30 | 000.1 ^c | | | | | | |
| Relvar Eliпта 184/22 | | | | | | | |
| 30 | 199.3 ^d | | | | | | |
| 30 | 000.1 ^c | | | | | | |

^aLimitowa Dawka Dobowa – dawka na podstawie której wyliczane są udziały w grupie, ceny detaliczne i limity finansowania leków. ^bpreparat włączony do grupy limitowej 199.2 (LDD wynosi 30) – analiza podstawowa. ^cpreparat tworzący nową grupę limitową – analiza wrażliwości. ^dpreparat włączony do grupy limitowej 199.3 (LDD wynosi 30) – analiza podstawowa

Tabela 147. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy w populacji pacjentów z astmą – koszty pozostałych leków

| Preparat | Dawka | EAN | Cena detaliczna | Limit | Poziom odpłatności | Koszt NFZ | Koszt pacjenta |
|--|----------|---------------|-----------------|-----------|--------------------|-----------|----------------|
| propionian flutykazonu+salmeterol | | | | | | | |
| Seretide Dysk 250 | 250+50µg | 5909990832521 | 127,04 zł | 98,46 zł | ryczałt | 95,26 zł | 31,78 zł |
| Seretide Dysk 500 | 500+50µg | 5909990832620 | 167,03 zł | 128,82 zł | ryczałt | 125,62 zł | 41,41 zł |
| Asaris | 250+50µg | 5909991034887 | 98,46 zł | 98,46 zł | ryczałt | 95,26 zł | 3,20 zł |
| Asaris | 500+50µg | 5909991034894 | 128,82 zł | 128,82 zł | ryczałt | 125,62 zł | 3,20 zł |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Preparat | Dawka | EAN | Cena detaliczna | Limit | Poziom odpłatności | Koszt NFZ | Koszt pacjenta |
|-----------------------------|-----------|---------------|-----------------|-----------|--------------------|-----------|----------------|
| Salmex | 250+50µg | 5909991034924 | 98,46 zł | 98,46 zł | ryczałt | 95,26 zł | 3,20 zł |
| Salmex | 500+50µg | 5909991034931 | 128,82 zł | 128,82 zł | ryczałt | 125,62 zł | 3,20 zł |
| budezonid+formoterol | | | | | | | |
| Symbicort Turbuhaler | 80+4,5µg | 5909990872886 | 75,57 zł | 58,99 zł | ryczałt | 55,79 zł | 19,78 zł |
| Symbicort Turbuhaler | 80+4,5µg | 5909990882014 | 75,57 zł | 58,99 zł | ryczałt | 55,79 zł | 19,78 zł |
| Symbicort Turbuhaler | 160+4,5µg | 5909990873029 | 85,57 zł | 59,08 zł | ryczałt | 55,88 zł | 29,69 zł |
| Symbicort Turbuhaler | 160+4,5µg | 5909990882113 | 85,57 zł | 59,08 zł | ryczałt | 55,88 zł | 29,69 zł |
| Symbicort Turbuhaler | 320+9µg | 5909990873241 | 145,95 zł | 128,82 zł | ryczałt | 125,62 zł | 20,33 zł |
| Symbicort Turbuhaler | 320+9µg | 5909991079314 | 145,95 zł | 128,82 zł | ryczałt | 125,62 zł | 20,33 zł |

Tabela 148. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy w populacji pacjentów z astmą – koszty pozostałych leków

| Preparat | Dawka | EAN | Sprzedaż dawek 01-12.2013 | Śr. ważona cena / dawka dobową (NFZ) | Śr. ważona cena / dawka dobową (pacjent) |
|--|-----------|---------------|---------------------------|--------------------------------------|--|
| propionian flutykazonu+salmeterol | | | | | |
| Seretide Dysk 250 | 250+50µg | 5909990832521 | 15243240 | 3,18 zł ^a | 0,85 zł ^a |
| Asaris | 250+50µg | 5909991034887 | 1711740 | | |
| Salmex | 250+50µg | 5909991034924 | 3365700 | | |
| Seretide Dysk 500 | 500+50µg | 5909990832620 | 20179320 | 4,19 zł ^b | 0,79 zł ^b |
| Asaris | 500+50µg | 5909991034894 | 8589840 | | |
| Salmex | 500+50µg | 5909991034931 | 10624143 | | |
| budezonid+formoterol | | | | | |
| Symbicort Turbuhaler | 80+4,5µg | 5909990872886 | 1285980 | 3,72 zł ^c | 1,32 zł ^c |
| Symbicort Turbuhaler | 80+4,5µg | 5909990882014 | 1042380 | | |
| Symbicort Turbuhaler | 160+4,5µg | 5909990873029 | 6221280 | 4,02 zł ^d | 1,15 zł ^d |
| Symbicort Turbuhaler | 160+4,5µg | 5909990882113 | 4624020 | | |
| Symbicort Turbuhaler | 320+9µg | 5909990873241 | 10029060 | | |
| Symbicort Turbuhaler | 320+9µg | 5909991079314 | 9357780 | | |

^a cena za dawkę dobową 500/100µg. ^b cena za dawkę dobową 1000/100µg. ^c cena za dawkę dobową 320/18µg. ^d cena za dawkę dobową 640/18µg

Tabela 149. Średni roczny koszt wizyt specjalistycznych przypadających na pacjenta z astmą oskrzelową

| Rodzaj świadczenia | Liczba punktów NFZ | Cena za 1 punkt | Koszt świadczenia | Roczne liczba wizyt na pacjenta | Średni roczny koszt na pacjenta |
|---------------------------------------|--------------------|-----------------|-------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Świadczenie specjalistyczne 1-go typu | 3,5 | 9,48 zł | 33,19 zł | 2,94 | 97,56 zł |

Tabela 150. Średnia cena za dawkę substancji czynnej podawanej w ramach leczenia ratunkowego ważona wielkością sprzedaży (za okres 01-12.2013r.)

| Preparat | Dawka | EAN | Sprzedaż dawek 01-12.2013 | Śr. ważona cena / dawka dobową (NFZ) | Śr. ważona cena / dawka dobową (pacjent) |
|--------------------|--------|---------------|---------------------------|--------------------------------------|--|
| Berotec N 100 | 100µg | 5909990376414 | 12605893 | 0,43 zł | 0,27zł |
| Buventol Easyhaler | 200µg | 5909990376414 | 152000 | | |
| Buventol Easyhaler | 100µg | 5909991106928 | 265350 | | |
| Sabumalin | 100µg | 5909990764150 | 1125900 | | |
| Steri-Neb Salamol | 2mg/ml | 5909990727513 | 62788 | | |
| Steri-Neb Salamol | 1mg/ml | 5909990727414 | 142384 | | |
| Ventolin | 1mg/ml | 5909990454013 | 335168 | | |
| Ventolin | 2mg/ml | 5909990454112 | 167942 | | |
| Ventolin | 100µg | 5909990442010 | 21089250 | | |
| Ventolin Dysk | 200µg | 5909990911912 | 389805 | | |

Tabela 151. Wykorzystane w analizie koszty bezpośrednie i pośrednie leczenia zaostrzeń astmy oskrzelowej

| Kategoria kosztowa | Szpital | | | Ambulatorium | | |
|---|--------------|-------------|-------------|--------------|-----------|-----------|
| | Średni koszt | CI- | CI+ | Średni koszt | CI- | CI+ |
| Leki i urządzenia do ich podawania | 1 092,05 zł | 800,86 zł | 1 421,65 zł | 128,50 zł | 107,06 zł | 152,11 zł |
| Koszty osobowe, testy re-admisji, transport chorego | 3 944,31 zł | 3 482,00 zł | 4 432,94 zł | 206,66 zł | 186,85 zł | 229,18 zł |
| Testy diagnostyczne, koszty bezpośrednie "inne" | 375,46 zł | 306,66 zł | 494,87 zł | x | x | x |
| Całkowite koszty bezpośrednie | 5 411,82 zł | 4 763,89 zł | 6 054,73 zł | 335,16 zł | 304,36 zł | 366,23 zł |
| Koszty pośrednie (związane z absencją chorobową) | 596,37 zł | 359,59 zł | 868,02 zł | 456,61 zł | 289,43 zł | 649,56 zł |
| Całkowite koszty leczenia po uwzględnieniu kosztów pośrednich | 6 008,19 zł | 5 324,44 zł | 6 736,72 zł | 791,77 zł | 621,74 zł | 993,13 zł |

Ograniczenia według wnioskodawcy

- W przypadku porównania FF/VI (92/22) z FP/SAL (500/100) wykonano konserwatywnie analizę minimalizacji kosztów pomimo różnic na korzyść interwencji FF/V (92/22) w jednym z punktów końcowych.
- Wnioski z analizy klinicznej wskazują, że dostępne doniesienia naukowe nie pozwalają przeprowadzić analizy ilościowej dla porównania FF/VI (92/22) względem BUD/FORM (320/18) oraz FF/VI (184/22) względem FP/SAL (1000/100). W związku z powyższym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, uzupełniając dodatkowo analizę o wyznaczone współczynniki CUR celem spełnienia minimalnych wymagań.
- W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie FF/VI (184/22) vs. BUD/FORM (640/18). Zdecydowano zatem, że w tym przypadku porównane zostaną jedynie koszty wymienionych wyżej terapii w ramach analizy minimalizacji kosztów.
- Wyodrębnione do analizy punkty końcowe związane z kosztami oraz wpływające na jakość życia uwzględniają jedynie wartość lub jej zmianę ocenioną po 24-tygodniach (lub 12-tygodniach) terapii – nie jest możliwe modelowanie przebiegu tych zmian w czasie badania.
- Część parametrów w niniejszej analizie oszacowano na podstawie punktów końcowych po 12 tygodniach terapii przyjmując odpowiednie założenia dotyczące ich ekstrapolacji na łączny okres 24 tygodni.
- Analizę przeprowadzono w 24-tygodniowym horyzoncie czasowym uwzględniając czas trwania włączonych badań. Ze względu na krótki czas badań RCT przyjętych dla poszczególnych porównań (24 tygodnie) istnieje ryzyko niedoszacowania różnic w zakresie niektórych punktów końcowych.
- Wybór punktów końcowych uwzględnionych w analizie dla poszczególnych porównań i zestawień został podyktowany dostępnością danych z badań klinicznych.
- Średnią roczną liczbę wizyt ambulatoryjnych przypadających na pacjenta zaczerpnięto z publikacji Jahnz-Różyk 2011, w której opisano koszty przewlekłej obturacyjnej choroby płuc u pacjentów leczonych w ramach specjalistycznej opieki ambulatoryjnej w Polsce. Nie odnaleziono danych dotyczących pacjentów z astmą oskrzelową. Należy zaznaczyć, iż koszt wizyt specjalistycznych nie jest kosztem różniącym, gdyż niezależnie od ocenianej interwencji przyjęto jednakową liczbę wizyt ambulatoryjnych pacjentów z astmą oskrzelową, stąd też przyjęte założenie ma nieznaczący wpływ na wyniki analizy.
- Za koszt jednostkowy wizyty ambulatoryjnej przyjęto koszt świadczenia specjalistycznego 1-go typu (3,5 punkty NFZ), gdyż nie dysponowano danymi pozwalającymi na przypisanie innych możliwych rodzajów ambulatoryjnych wizyt specjalistycznych.
- Za koszt leczenia ratunkowego przyjęto wycenę dawki dobowej leków z grupy 197.1 (Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu). Faktyczne dawkowanie w przypadku leczenia ratunkowego może różnić się od DDD wyznaczonego przez WHO.
- Koszty leczenia zaostrzeń astmy oskrzelowej zaczerpnięto z publikacji Kokot 2004, w której opisane dane zostały zebrane w 2001 roku. Należy zaznaczyć, iż w 2001 roku obowiązywał inny sposób rozliczania świadczeń medycznych niż obecnie, stąd też mogą wynikać rozbieżności w

przyjętych danych. W celu aktualizacji kosztów leczenia zaostrzeń dane kosztowe z publikacji Kokot 2004 przeskalowano współczynnikiem CPI za lata 2002-2013.

- Wartość użyteczności dla stanów ocenionych jako astma bez objawów, astma z objawami lecz bez leczenia ratunkowego oraz leczenie ratunkowe zostały przyjęte na podstawie odnalezionych wartości dla odpowiednich stopni kontroli astmy. Stany te nie są ściśle powiązane z parametrami dostępnymi w modelu, ale na potrzeby modelu, po analizie definicji stanów na podstawie wytycznych GINA przyjęto, że w przybliżeniu odpowiadają stanom analizy.
- Nie uwzględniono przerywania leczenia ze względu na brak możliwości oceny zmian tego parametru w czasie w badaniach RCT.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 152. Ocena metodyki analizy ekonomicznej, astma oskrzelowa, analiza minimalizacji kosztów

| Parametr* | Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy) | Komentarz oceniającego |
|--|--------------------------------------|--|
| Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)? | TAK | Brak |
| Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji? | TAK | Brak |
| Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów? | TAK | Brak |
| Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | Brak |
| Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | Brak |
| Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem? | TAK | Brak |
| Czy przyjęto właściwą technikę analityczną? | TAK | Brak |
| Czy określono perspektywę analizy? | TAK | Brak |
| Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego? | TAK | Brak |
| Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej? | TAK | Brak |
| Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)? | NIE | Horyzont analizy wyniósł 24 tygodnie. Takie założenie jest uzasadnione w przypadku analizy minimalizacji kosztów. Założenie nie ma uzasadnienia w przypadku analizy kosztów-użyteczność i dodatkowo przeprowadzonej przez wnioskodawcę. Wyniki analizy w tak krótkim horyzoncie czasowym nie mogą być ekstrapolowane na dożywotny horyzont czasowy z uwagi na wysoką niepewność. |
| Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy? | TAK | Brak |
| Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów? | TAK | Brak |
| Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony? | TAK | Brak |
| Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia? | TAK | Brak |
| Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?* | TAK | Brak |

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

Wyniki analizy klinicznej wskazują, że w porównaniu bezpośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy FF/VI (92/22) i FP/SAL (500/100) w odniesieniu do większości ocenianych punktów końcowych. Wyjątek stanowiła analiza odsetka pacjentów uzyskujących istotną klinicznie poprawę jakości

życia mierzoną w skali AQLQ+12, która wykazała statystycznie znamienne przewagę FF/VI nad FP/SAL. Przypuszczać należy, że znaczny wpływ na poprawę jakości życia miał korzystniejszy w porównaniu do komparatorów sposób dawkowania leku (pojedyncza dawka dobową leku w porównaniu do konieczności dwukrotnego wzięcia w przypadku komparatorów). Niemniej jednak ze względu na fakt, że różnice istotne statystycznie dotyczyły tylko tego jednego punktu końcowego, którego bezpośrednio przełożenie na wyniki było niemożliwe, w analizie przyjęto konserwatywnie brak różnic w skuteczności pomiędzy obiema terapiami. Wobec powyższego dla tego porównania przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

Wnioski z analizy klinicznej wskazują, że aktualnie dostępne doniesienia naukowe nie pozwalają przeprowadzić analizy ilościowej dla porównania FF/VI (92/22) względem BUD/FORM (320/18) oraz FF/VI (184/22) względem FP/SAL (1000/100), niemniej wskazują, że zarówno FF/VI, jak i terapie alternatywne przynoszą korzyści stosującym je pacjentom z astmą. W związku z powyższym, w przypadku wymienionych terapii zdecydowano się na wykonanie zestawienia kosztów przy uśrednionych efektach zdrowotnych. W celu spełnienia minimalnych wymagań określonych przez Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ z dnia 2 kwietnia 2012 [18]) przeprowadzono analizę CUA, w przypadku której oszacowano współczynniki kosztów-użyteczności (CUR – przedstawione w aneksie). Należy podkreślić, że w związku z wnioskami analizy klinicznej wskazującymi na brak możliwości porównania ilościowego do współczynników tych należy podchodzić z dużą ostrożnością.

W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie FF/VI (184/22) z BUD/FORM (640/18). W związku z powyższym w tym przypadku wykonano zestawienie kosztów.

5.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Przeprowadzono walidację wewnętrzną otrzymanego skoroszytu kalkulacyjnego, polegającą na:

- sprawdzeniu zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzeniu zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzeniu, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- sprawdzeniu, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

W trakcie przeprowadzonej walidacji nie zidentyfikowano błędów w skoroszytcie kalkulacyjnym.

Założenia przyjęte w analizie ekonomicznej zostały opisane w stopniu wystarczająco dokładnym, aby zweryfikować ich wiarygodność.

Parametrom modelu, których oszacowane wartości obarczone są pewną dozą niepewności, przypisano zakresy zmienności lub rozkłady prawdopodobieństwa. W analizie wrażliwości (deterministycznej jednokierunkowej) przeprowadzono obliczenia, przyjmując zakresy wartości parametrów niepewnych. Wyniki analizy wrażliwości w wariancie podstawowym analizy ekonomicznej wskazują stabilność wyników. Największą wrażliwość model wykazał w przypadku braku zakwalifikowania obu dawek preparatu Relvar Ellipta do oddzielnych grup limitowych.

5.5. Wyniki analizy ekonomicznej

5.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Poniżej zestawiono koszty cząstkowe i wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

5.5.1.1. Porównanie FF/VI (92/22) z FP/SAL (500/100) i BUD/FORM (320/18) oraz FF/VI (184/22) z FP/SAL (1000/100)

Tabela 153. Zestawienie kosztów dla w 24-tygodniowym horyzoncie czasowym bez RSS FF/VI (92/22)

| Kategoria kosztów | FF/VI (92/22) | FP/SAL (500/100) | BUD/FORM (320/18) |
|--|---------------|------------------|-------------------|
| Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych | | | |
| Leki | | 533,46 zł | 624,85 zł |
| Wizyty kontrolne | 44,91 zł | 44,91 zł | 44,91 zł |
| Leczenie zaostżeń | 21,75 zł | 21,75 zł | 25,62 zł |
| Koszty łączne | | 600,11 zł | 695,38 zł |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Kategoria kosztów | FF/VI (92/22) | FP/SAL (500/100) | BUD/FORM (320/18) |
|---|---------------|------------------|-------------------|
| Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy | | | |
| Leki | | 671,43 zł | 846,38 zł |
| Wizyty kontrolne | 44,91 zł | 44,91 zł | 44,91 zł |
| Leczenie zaostreżeń | 21,75 zł | 21,75 zł | 41,40 zł |
| Koszty łączne | | 738,09 zł | 932,69 zł |

Tabela 154. Zestawienie kosztów w 24-tygodniowym horyzoncie czasowym z RSS FF/VI (92/22)

| Kategoria kosztów | FF/VI (92/22) | FP/SAL (500/100) | BUD/FORM (320/18) |
|---|---------------|------------------|-------------------|
| Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych | | | |
| Leki | | 533,46 zł | 624,85 zł |
| Wizyty kontrolne | 44,91 zł | 44,91 zł | 44,91 zł |
| Leczenie zaostreżeń | 21,75 zł | 21,75 zł | 25,62 zł |
| Koszty łączne | | 600,11 zł | 695,38 zł |
| Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy | | | |
| Leki | | 671,43 zł | 846,38 zł |
| Wizyty kontrolne | 44,91 zł | 44,91 zł | 44,91 zł |
| Leczenie zaostreżeń | 21,75 zł | 21,75 zł | 41,40 zł |
| Koszty łączne | | 738,09 zł | 932,69 zł |

Tabela 155. Zestawienie kosztów dla w 24-tygodniowym horyzoncie czasowym bez RSS FF/VI (184/22)

| Kategoria kosztów | FF/VI (184/22) | FP/SAL (1000/100) |
|---|----------------|-------------------|
| Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych | | |
| Leki | | 703,47 zł |
| Wizyty kontrolne | 44,91 zł | 44,91 zł |
| Leczenie zaostreżeń | 39,21 zł | 39,21 zł |
| Koszty łączne | | 787,59 zł |
| Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy | | |
| Leki | | 831,00 zł |
| Wizyty kontrolne | 44,91 zł | 44,91 zł |
| Leczenie zaostreżeń | 63,35 zł | 63,35 zł |
| Koszty łączne | | 939,26 zł |

Tabela 156. Zestawienie kosztów w 24-tygodniowym horyzoncie czasowym z RSS FF/VI (184/22)

| Kategoria kosztów | FF/VI (92/22) | FP/SAL (1000/100) |
|---|---------------|-------------------|
| Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych | | |
| Leki | | 703,47 zł |
| Wizyty kontrolne | 44,91 zł | 44,91 zł |
| Leczenie zaostreżeń | 39,21 zł | 39,21 zł |
| Koszty łączne | | 787,59 zł |
| Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy | | |
| Leki | | 831,00 zł |
| Wizyty kontrolne | 44,91 zł | 44,91 zł |
| Leczenie zaostreżeń | 63,35 zł | 63,35 zł |
| Koszty łączne | | 939,26 zł |

Tabela 157. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy bez RSS

| Parametr | vs. FP/SAL (500/100) | vs. BUD/FORM (320/18) | vs. FP/SAL (1000/100) |
|--|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych | | | |
| Różnica kosztów [zł] | | | |
| Cena progowa Relvar Eliпта | | | |

| Parametr | vs. FP/SAL (500/100) | vs. BUD/FORM (320/18) | vs. FP/SAL (1000/100) |
|---|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy | | | |
| Różnica kosztów [zł] | | | |
| Cena progowa Relvar Elipta | | | |

*Interwencja dominuje nad komparatorem, nie ma możliwości wyznaczenia ceny progowej, gdyż byłaby ona wyższa od ceny zaproponowanej przez wnioskodawcę

Tabela 158. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy z RSS

| Parametr | vs. FP/SAL (500/100) | vs. BUD/FORM (320/18) | vs. FP/SAL (1000/100) |
|---|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych | | | |
| Różnica kosztów [zł] | | | |
| Cena progowa Relvar Elipta | | | |
| Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy | | | |
| Różnica kosztów [zł] | | | |
| Cena progowa Relvar Elipta | | | |

*Interwencja dominuje nad komparatorem, nie ma możliwości wyznaczenia ceny progowej, gdyż byłaby ona wyższa od ceny zaproponowanej przez wnioskodawcę

5.5.1.2. Porównanie FF/VI (184/22) z BUD/FORM (640/18)

Tabela 159. Zestawienie kosztów dla w 24-tygodniowym horyzoncie czasowym bez RSS FF/VI (184/22)

| Kategoria kosztów | FF/VI (184/22) | BUD/FORM (640/18) |
|---|----------------|-------------------|
| Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych | | |
| Leki | | 675,63 zł |
| Wizyty kontrolne | 44,91 zł | 44,91 zł |
| Leczenie zaostżeń | 748,38 zł | 720,53 zł |
| Koszty łączne | | 675,63 zł |
| Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy | | |
| Leki | | 867,92 zł |
| Wizyty kontrolne | 44,91 zł | 44,91 zł |
| Leczenie zaostżeń | 1 037,17 zł | 912,83 zł |
| Koszty łączne | | 867,92 zł |

Tabela 160. Zestawienie kosztów w 24-tygodniowym horyzoncie czasowym z RSS FF/VI (184/22)

| Kategoria kosztów | FF/VI (92/22) | BUD/FORM (640/18) |
|---|---------------|-------------------|
| Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych | | |
| Leki | | 675,63 zł |
| Wizyty kontrolne | 44,91 zł | 44,91 zł |
| Leczenie zaostżeń | 713,20 zł | 720,53 zł |
| Koszty łączne | | 675,63 zł |
| Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy | | |
| Leki | | 867,92 zł |
| Wizyty kontrolne | 44,91 zł | 44,91 zł |
| Leczenie zaostżeń | 1 002,00 zł | 912,83 zł |
| Koszty łączne | | 867,92 zł |

Tabela 161. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy bez RSS

| Parametr | vs. BUD/FORM (640/18) |
|---|-----------------------|
| Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych | |
| Różnica kosztów [zł] | |
| Cena progowa Relvar Elipta | |
| Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy | |
| Różnica kosztów [zł] | |

| Parametr | vs. BUD/FORM (640/18) |
|-----------------------------|-----------------------|
| Cena progowa Relvar Ellipta | |

*Interwencja dominuje nad komparatorem, nie ma możliwości wyznaczenia ceny progowej, gdyż byłaby ona wyższa od ceny zaproponowanej przez wnioskodawcę

Tabela 162. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy z RSS

| Parametr | vs. BUD/FORM (640/18) |
|---|-----------------------|
| Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych | |
| Różnica kosztów [zł] | |
| Cena progowa Relvar Ellipta | |
| Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy | |
| Różnica kosztów [zł] | |
| Cena progowa Relvar Ellipta | |

5.5.1.3. Porównanie FF/VI (92/22) vs BUD/FORM (320/18) i FF/VI (184/22) vs FP/SAL (1000/100)

Poniżej zestawiono konsekwencje zdrowotne, koszty cząstkowe i wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Tabela 163. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych w dożywotnym horyzoncie czasowym

| Efekty zdrowotne | FF/VI (92/22) Średnia [CI95%] | BUD/FORM (320/18) Średnia [CI95%] | FF/VI (184/22) Średnia [CI95%] | FP/SAL (1000/100) Średnia [CI95%] |
|--|----------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY) | 0,3569 [0,2475; 0,4377] | 0,3647 [0,2609; 0,4465] | 0,3507 [0,2440; 0,4455] | 0,3526 [0,2434; 0,4473] |

Tabela 164. Zestawienie kosztów i wyników analizy bez RSS (BUD/FORM (320/18))

| Kategoria kosztów | FF/VI (92/22) Średnia [CI95%] | BUD/FORM (320/18) Średnia [CI95%] |
|---|-------------------------------|-------------------------------------|
| Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych | | |
| Koszty leków (zł) | | 624,85 zł [624,85; 624,85 zł] |
| Koszty leczenia zaostrzeń (zł) | 44,91 zł [37,04; 54,18 zł] | 44,91 zł [37,04; 54,18 zł] |
| Koszty leczenia zapalenia płuc (zł) | 30,32 zł [23,32; 38,61 zł] | 20,93 zł [14,56; 28,51 zł] |
| Koszty łączne | | 691,00 zł [681,00; 703,00 zł] |
| CUR | | 1 894,00 zł [1 552,00; 2 595,00 zł] |
| Cena progowa | | |
| Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy | | |
| Koszty leków (zł) | | 846,38 zł [846,38; 846,38 zł] |
| Koszty leczenia zaostrzeń (zł) | 44,91 zł [37,47; 54 zł] | 44,91 zł [37,47; 54,00 zł] |
| Koszty leczenia zapalenia płuc (zł) | 48,99 zł [39,75; 54,18 zł] | 33,81 zł [22,44; 44,64 zł] |
| Koszty łączne | | 925,00 zł [913,00; 940,00 zł] |
| CUR | | 2 537,00 zł [2 075,00; 3 475,00 zł] |
| Cena progowa | | |

Tabela 165. Zestawienie kosztów i wyników analizy z RSS (BUD/FORM (320/18))

| Kategoria kosztów | FF/VI (184/22) Średnia [CI95%] | BUD/FORM (320/18) Średnia [CI95%] |
|---|--------------------------------|-------------------------------------|
| Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych | | |
| Koszty leków (zł) | | 624,85 zł [624,85; 624,85 zł] |
| Koszty leczenia zaostrzeń (zł) | 44,91 zł [37,04; 54,18 zł] | 44,91 zł [37,04; 54,18 zł] |
| Koszty leczenia zapalenia płuc (zł) | 30,32 zł [23,32; 38,61 zł] | 20,93 zł [14,56; 28,51 zł] |
| Koszty łączne | | 691,00 zł [681,00; 703,00 zł] |
| CUR | | 1 894,00 zł [1 552,00; 2 595,00 zł] |
| Cena progowa | | |
| Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy | | |
| Koszty leków (zł) | | 846,38 zł [846,38; 846,38 zł] |

| Kategoria kosztów | FF/VI (184/22) Średnia [CI95%] | BUD/FORM (320/18) Średnia [CI95%] |
|-------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|
| Koszty leczenia zaostżeń (zł) | 44,91 zł [37,47; 54 zł] | 44,91 zł [37,47; 54 zł] |
| Koszty leczenia zapalenia płuc (zł) | 48,99 zł [39; 59,87 zł] | 33,81 zł [22,94; 43,78 zł] |
| Koszty łączne | | 925,00 zł [913,00; 940,00 zł] |
| CUR | | 2 537,00 zł [2 075,00; 3 475,00 zł] |
| Cena progowa | | |

Tabela 166. Zestawienie kosztów i wyników analizy bez RSS (FF/SAL (1000/100))

| Kategoria kosztów | FF/VI (184/22) Średnia [CI95%] | FF/SAL (1000/100) Średnia [CI95%] |
|---|--------------------------------|-------------------------------------|
| Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych | | |
| Koszty leków (zł) | | 703,47 zł [703,47; 703,47 zł] |
| Koszty leczenia zaostżeń (zł) | 44,91 zł [37,04; 54,18 zł] | 44,91 zł [37,04; 54,18 zł] |
| Koszty leczenia zapalenia płuc (zł) | 39,29 zł [32,05; 48,52 zł] | 39,14 zł [32,15; 47,80 zł] |
| Koszty łączne | | 788,00 zł [777,00; 801,00 zł] |
| CUR | | 2 234,00 zł [1 774,00; 3 207,00 zł] |
| Cena progowa | | |
| Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy | | |
| Koszty leków (zł) | | 831,00 zł [831,00; 831,00 zł] |
| Koszty leczenia zaostżeń (zł) | 44,91 zł [37,04; 54,18 zł] | 44,91 zł [37,04; 54,18 zł] |
| Koszty leczenia zapalenia płuc (zł) | 63,47 zł [54,10; 74,55 zł] | 63,24 zł [54,96; 73,03 zł] |
| Koszty łączne | | 939,00 zł [927,00; 952,00 zł] |
| CUR | | 2 664,00 zł [2 110,00; 3 823,00 zł] |
| Cena progowa | | |

Tabela 167. Zestawienie kosztów i wyników analizy z RSS (FF/SAL (1000/100))

| Kategoria kosztów | FF/VI (184/22) Średnia [CI95%] | FF/SAL (1000/100) Średnia [CI95%] |
|---|--------------------------------|-------------------------------------|
| Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych | | |
| Koszty leków (zł) | | 703,47 zł [703,47; 703,47 zł] |
| Koszty leczenia zaostżeń (zł) | 44,91 zł [37,04; 54,18 zł] | 44,91 zł [37,04; 54,18 zł] |
| Koszty leczenia zapalenia płuc (zł) | 39,29 zł [32,05; 48,52 zł] | 39,14 zł [32,15; 47,80 zł] |
| Koszty łączne | | 788,00 zł [777,00; 801,00 zł] |
| CUR | | 2 234,00 zł [1 774,00; 3 207,00 zł] |
| Cena progowa | | |
| Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy | | |
| Koszty leków (zł) | | 831,00 zł [831,00; 831,00 zł] |
| Koszty leczenia zaostżeń (zł) | 44,91 zł [37,04; 54,18 zł] | 44,91 zł [37,04; 54,18 zł] |
| Koszty leczenia zapalenia płuc (zł) | 63,47 zł [54,10; 74,55 zł] | 63,24 zł [54,96; 73,03 zł] |
| Koszty łączne | | 939,00 zł [927,00; 952,00 zł] |
| CUR | | 2 664,00 zł [2 110,00; 3 823,00 zł] |
| Cena progowa | | |

5.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Porównanie FF/VI (92/22) z FP/SAL (500/100) i BUD/FORM (320/18) oraz porównanie FF/VI (184/22) z FP/SAL (1000/100): z perspektywy płatnika publicznego, przy braku RSS cena progowa Relvar Eliipta dla porównania vs. FP/SAL (500/100) wyniosła [redacted] zł, dla porównania vs. BUD/FORM (320/18) wyniosła [redacted] zł a dla porównania vs. FP/SAL (1000/100) nie można wyznaczyć ceny progowej leku, gdyż jest ona wyższa od ceny zaproponowanej przez wnioskodawcę. Przy zastosowaniu zaproponowanego przez wnioskodawcę RSS cena progowa Relvar Eliipta dla porównania vs. FP/SAL (500/100) wyniosła [redacted] zł, dla porównania vs. BUD/FORM (320/18) oraz dla porównania vs. FP/SAL (1000/100) nie można wyznaczyć ceny progowej leku, gdyż jest ona wyższa od ceny zaproponowanej przez wnioskodawcę.

Porównanie FF/VI (184/22) z BUD/FORM (640/18): z perspektywy płatnika publicznego cena progowa produktu wynosi [redacted] zł (bez RSS) oraz nie można wyznaczyć ceny progowej przy założeniu wprowadzenia

RSS, gdyż byłaby ona wyższa od ceny progowej zaproponowanej przez wnioskodawcę. Z perspektywy wspólnej płatników cena progowa wynosi [redacted] zł (bez RSS) i [redacted] zł (z RSS).

Porównanie FF/VI (92/22) vs BUD/FORM (320/18): cena progowa Relvar Eliпта 92/22 dla porównania z BUD/FORM (320/18) wynosi [redacted] bez RSS i [redacted] z RSS, z perspektywy płatnika publicznego oraz [redacted] bez RSS i [redacted] z RSS, z perspektywy wspólnej płatników.

Porównanie FF/VI (184/22) vs FP/SAL (1000/100): cena progowa Relvar Eliпта 184/22 dla porównania z FP/SAL (1000/100) wynosi [redacted] bez RSS i nie istnieje w przypadku uwzględnienia RSS (jest wyższa od ceny proponowanej przez wnioskodawcę), z perspektywy płatnika publicznego oraz [redacted] bez RSS i nie istnieje w przypadku uwzględnienia RSS (jest wyższa od ceny proponowanej przez wnioskodawcę), z perspektywy wspólnej płatników.

5.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową. Z uwagi na duży zakres analizy zdecydowano o przedstawieniu wyłącznie wyników, dla których różnica ceny progowej leku była większa niż 10%.

Tabela 168. Zakres zmienności parametrów przyjęty w analizie wrażliwości

| Scenariusz | Parametr – wartość domyślna | Opis parametru w analizie wrażliwości | |
|------------|--|---------------------------------------|---|
| | Wartości | Źródło | Wartości |
| 1 | Grupa limitowa 199.2 dla FF/VI (92/22) Grupa limitowa 199.3 dla FF/VI (184/22) | - | Odrębna grupa limitowa |
| 2 | Koszt pośredni związany z hospitalizacją: 0 Koszt pośredni związany z leczeniem ambulatoryjnym: 0 | NFZ | Koszt pośredni związany z hospitalizacją: 596,37 zł Koszt pośredni związany z leczeniem ambulatoryjnym: 456,61 |
| 3a | Perspektywa płatnika publicznego: 0,43 zł | Max. koszt dawki dobowej | Perspektywa płatnika publicznego: 0,45 zł Perspektywa wspólna płatnika i pacjentów: 4,70 zł |
| 3b | Perspektywa wspólna płatnika i pacjentów: 0,70 zł | Min. koszt dawki dobowej | Perspektywa płatnika publicznego: 0 zł Perspektywa wspólna płatnika i pacjentów: 0,52 zł |
| 4 | Odsetek pacjentów z zaostrzeniami: 0% | Corren 2007 | Odsetek pacjentów z zaostrzeniami: 0,8% |
| 5 | Odsetek czasu wolnego od symptomów – wartość bazowa: 0,7% dla FF/VI (92/22), 6,3% dla BUD/FORM (320/18) Odsetek czasu wolnego od symptomów – średnia zmiana 24,0% dla FF/VI (92/22), 24,7% dla BUD/FORM (320/18) Odsetek czasu wolnego od leczenia ratunkowego: 32,1% dla FF/VI (92/22), 30,3% dla BUD/FORM (320/18) Odsetek czasu wolnego od leczenia ratunkowego – średnia zmiana 26,1% dla FF/VI (92/22), 40,9% dla BUD/FORM (320/18) | Berger 2010 | Odsetek czasu wolnego od symptomów – wartość bazowa: 83,6% dla FF/VI (92/22), 80,2% dla BUD/FORM (320/18) Odsetek czasu wolnego od symptomów – średnia zmiana -12,3% dla FF/VI (92/22), 1,4% dla BUD/FORM (320/18) Odsetek czasu wolnego od leczenia ratunkowego: 71,9% dla FF/VI (92/22), 67,9% dla BUD/FORM (320/18) Odsetek czasu wolnego od leczenia ratunkowego – średnia zmiana -8,2% dla FF/VI (92/22), 4,1% dla BUD/FORM (320/18) |
| 6 | Odsetek czasu wolnego od symptomów – wartość bazowa: 0,7% dla FF/VI (92/22), 6,3% dla BUD/FORM (320/18) Odsetek czasu wolnego od symptomów – średnia zmiana 24,0% dla FF/VI (92/22), 24,7% dla BUD/FORM (320/18) Odsetek czasu wolnego od leczenia ratunkowego: 32,1% dla FF/VI (92/22), 30,3% dla BUD/FORM (320/18) Odsetek czasu wolnego od leczenia ratunkowego – średnia zmiana 26,1% dla FF/VI (92/22), 40,9% dla BUD/FORM (320/18) Odsetek pacjentów z zaostrzeniami: 0% | Berger 2010 | Odsetek czasu wolnego od symptomów – wartość bazowa: 83,6% dla FF/VI (92/22), 80,2% dla BUD/FORM (320/18) Odsetek czasu wolnego od symptomów – średnia zmiana -12,3% dla FF/VI (92/22), 1,4% dla BUD/FORM (320/18) Odsetek czasu wolnego od leczenia ratunkowego: 71,9% dla FF/VI (92/22), 67,9% dla BUD/FORM (320/18) Odsetek czasu wolnego od leczenia ratunkowego – średnia zmiana -8,2% dla FF/VI (92/22), 4,1% dla BUD/FORM (320/18) Odsetek pacjentów z zaostrzeniami: 0,7% |
| 7 | 24 tygodnie | - | 1 rok |

Tabela 169. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego – z uwzględnieniem RSS

| Scenariusz | Koszt interwencji | Koszt komparatora | Różnica | Cena progowa |
|--|-------------------|-------------------|------------|--------------|
| Porównanie FF/VI (92/22) vs. FP/SAL (500/100) | | | | |
| Analiza podstawowa | [redacted] | 600,11 zł | [redacted] | [redacted] |

| Scenariusz | Koszt interwencji | Koszt komparatora | Różnica | Cena progowa |
|---|-------------------|-------------------|---------|--------------|
| Scenariusz 1 | | 600,11 zł | | |
| Porównanie FF/VI (92/22) vs. BUD/FORM (320/18) | | | | |
| Analiza podstawowa | | 695,38 zł | | |
| Scenariusz 1 | | 695,38 zł | | |

*Interwencja dominuje nad komparatorem, nie ma możliwości wyznaczenia ceny progowej, gdyż byłaby ona wyższa od ceny zaproponowanej przez wnioskodawcę

Tabela 170. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego – bez uwzględnienia RSS

| Scenariusz | Koszt interwencji | Koszt komparatora | Różnica | Cena progowa |
|---|-------------------|-------------------|---------|--------------|
| Porównanie FF/VI (92/22) vs. FP/SAL (500/100) | | | | |
| Analiza podstawowa | | 600,11 zł | | |
| Scenariusz 1 | | 600,11 zł | | |
| Porównanie FF/VI (92/22) vs. BUD/FORM (320/18) | | | | |
| Analiza podstawowa | | 695,38 zł | | |
| Scenariusz 1 | | 695,38 zł | | |

5.5.4. Obliczenia własne Agencji

Agencja nie zidentyfikowała uchybień w analizie ekonomicznej wnioskodawcy. W trakcie prowadzenia oceny wnioskowanej technologii lekowej zmianie uległa wysokość progu opłacalności kosztowej ocenianych leków. Z uwagi na charakter ocenianej analizy ekonomicznej, którą przeprowadzono jako analizę minimalizacji kosztów (zgodnie z wynikami analizy klinicznej) zmiana progu opłacalności nie wpływa na wyniki analizy.

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wyniki analizy efektywności kosztów dla porównania FF/VI (92/22) względem BUD/FORM (320/18) oraz FF/VI (184/22) względem FP/SAL (1000/100). Agencja zdecydowała o ponownym przeprowadzeniu obliczeń ceny progowej dla tych porównań przy uwzględnieniu zmiany progu opłacalności kosztowej w Polsce.

Porównanie FF/VI (92/22) z BUD/FORM (320/18) oraz porównanie FF/VI (184/22) z FP/SAL (1000/100): z perspektywy płatnika publicznego, przy braku RSS cena progowa Relvar Elipta dla porównania vs. BUD/FORM (320/18) wyniosła [redacted] zł a dla porównania vs. FP/SAL (1000/100) nie można wyznaczyć ceny progowej leku, gdyż jest ona wyższa od ceny zaproponowanej przez wnioskodawcę. Przy zastosowaniu zaproponowanego przez wnioskodawcę RSS cena progowa Relvar Elipta dla porównania vs. BUD/FORM (320/18) oraz dla porównania vs. FP/SAL (1000/100) nie można wyznaczyć ceny progowej leku, gdyż jest ona wyższa od ceny zaproponowanej przez wnioskodawcę.

Porównanie FF/VI (92/22) vs BUD/FORM (320/18): cena progowa Relvar Elipta 92/22 dla porównania z BUD/FORM (320/18) wynosi [redacted] bez RSS i [redacted] z RSS, z perspektywy płatnika publicznego oraz [redacted] bez RSS i [redacted] z RSS, z perspektywy wspólnej płatników. Porównanie FF/VI (184/22) vs FP/SAL (1000/100): cena progowa Relvar Elipta 184/22 dla porównania z FP/SAL (1000/100) wynosi [redacted] bez RSS i nie istnieje w przypadku uwzględnienia RSS (jest wyższa od ceny proponowanej przez wnioskodawcę), z perspektywy płatnika publicznego oraz [redacted] bez RSS i nie istnieje w przypadku uwzględnienia RSS (jest wyższa od ceny proponowanej przez wnioskodawcę), z perspektywy wspólnej płatników.

Ceny progowe po uwzględnieniu nowego progu opłacalności kosztowej zmieniły się o ok. 7%.

6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej (POChP i astma)

POChP

Celem analizy była ocena opłacalności produktu leczniczego Relvar Elipta (preparatu złożonego z flutykazonu furoinianu oraz wilanterolu), stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z POChP, z FEV1 < 70% wartości należnej (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela) oraz zaostrzeniami w wywiadzie pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela. Analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. W tym celu opracowano model Markowa uwzględniający postęp choroby w czasie oraz występujące zaostrzenia. Analizę przeprowadzono w dożywnym horyzoncie czasowym. W ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

W jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości (scenariusz 19) wykonano analizę minimalizacji kosztów.

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta

Z uwzględnieniem RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi ██████████ zł, natomiast FP/SAL (1000/100) – 60 178,96 zł. Całkowity średni koszt terapii jednego pacjenta TIO (10) wynosi 63 790,11 zł. Terapia FF/VI (92/22) zarówno w porównaniu z FP/SAL (1000/100), jak i TIO (10) jest terapią dominującą.

W przyjętym horyzoncie czasowym, przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i proggu opłacalności wynoszącym 119 577 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Relvar Eliпта nie jest możliwa do wyznaczenia, tzn. jest wyższa od ceny zbytu netto leku zaproponowanej przez wnioskodawcę.

Bez uwzględnienia RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi ██████████ zł, natomiast FP/SAL (1000/100) – 60 178,96 zł. Całkowity średni koszt terapii jednego pacjenta TIO (10) wynosi 63 790,11 zł. Terapia FF/VI (92/22) w porównaniu z FP/SAL (1000/100), jak i TIO (10) jest terapią dominującą.

W przyjętym horyzoncie czasowym przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i proggu opłacalności wynoszącym 119 577 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Relvar Eliпта nie jest możliwa do wyznaczenia, tzn. jest wyższa od ceny zbytu netto leku zaproponowanej przez wnioskodawcę.

Perspektywa płatnika publicznego

Z uwzględnieniem RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi ██████████ zł, natomiast FP/SAL (1000/100) – 57 681,75 zł. Całkowity średni koszt terapii jednego pacjenta TIO (10) wynosi 61 592,22 zł. Terapia FF/VI (92/22) w porównaniu z FP/SAL (1000/100), jak i TIO (10) jest terapią dominującą.

W przyjętym horyzoncie czasowym przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i proggu opłacalności wynoszącym 119 577 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Relvar Eliпта nie jest możliwa do wyznaczenia, tzn. jest wyższa od ceny zbytu netto leku zaproponowanej przez wnioskodawcę.

Bez uwzględnienia RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi ██████████ zł, natomiast FP/SAL (1000/100) – 57 681,75 zł. Całkowity średni koszt terapii jednego pacjenta TIO (10) wynosi 61 592,22 zł. Terapia FF/VI (92/22) w porównaniu z FP/SAL (1000/100), jak i TIO (10) jest terapią dominującą.

W przyjętym horyzoncie czasowym przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i proggu opłacalności wynoszącym 119 577 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Relvar Eliпта nie jest możliwa do wyznaczenia, tzn. jest wyższa od ceny zbytu netto leku zaproponowanej przez wnioskodawcę.

Analiza minimalizacji kosztów

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta

Z uwzględnieniem RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi ██████████ zł, natomiast FP/SAL (1000/100) – 62 446,09 zł. Całkowity średni koszt terapii jednego pacjenta TIO (10) wynosi 61 569,96 zł. Cena progowa Relvar Eliпта (92/22) dla porównania z FP/SAL (1000/100) wynosi ██████████ zł, natomiast dla porównania z TIO (10) wynosi ██████████ zł.

Bez uwzględnienia RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi ██████████ zł, natomiast FP/SAL (1000/100) – 62 446,09 zł. Całkowity średni koszt terapii jednego pacjenta TIO (10) wynosi 61 569,96 zł. Cena progowa Relvar Eliпта (92/22) dla porównania z FP/SAL (1000/100) wynosi ██████████ zł, natomiast dla porównania z TIO (10) wynosi ██████████ zł.

Perspektywa płatnika publicznego

Z uwzględnieniem RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi █████ zł, natomiast FP/SAL (1000/100) – 59 977,46 zł. Całkowity średni koszt terapii jednego pacjenta TIO (10) wynosi 59 606,44 zł. Terapia FF/VI (92/22) w porównaniu z FP/SAL (1000/100), jak i TIO (10) jest terapią dominującą.

Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Relvar Eliпта nie jest możliwa do wyznaczenia, tzn. jest wyższa od ceny zbytu netto leku zaproponowanej przez wnioskodawcę.

Bez uwzględnienia RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi █████ zł, natomiast FP/SAL (1000/100) – 59 977,46 zł. Całkowity średni koszt terapii jednego pacjenta TIO (10) wynosi 59 606,44 zł. Terapia FF/VI (92/22) w porównaniu z FP/SAL (1000/100), jak i TIO (10) jest terapią dominującą.

Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Relvar Eliпта nie jest możliwa do wyznaczenia, tzn. jest wyższa od ceny zbytu netto leku zaproponowanej przez wnioskodawcę.

Wnioski końcowe

Na podstawie przeprowadzonej analizy kosztów – użyteczności wykazano efektywność-kosztową zastępowania FP/SAL (1000/100) oraz TIO (10) terapią FF/VI (92/22) w populacji chorych na POChP z FEV1<70% wartości należnej (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela), z zaostrzeniami w wywiadzie pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela.

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości przeprowadzonych dla niepewnych parametrów analizy wykazują względną stabilność wyników modelu. Zmianę wnioskania uzyskano wyłącznie przy założeniu braku różnicy w efektach zdrowotnych między porównywanymi terapiami (analiza minimalizacji kosztów – scenariusz 19).

Cena progowa w tym scenariuszu wynosi:

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów (NFZ+pacjent w przypadku współpłacenia za leki): █████ zł (FF/SAL (1000/100)) i █████ zł (TIO (10)) – z uwzględnieniem RSS oraz █████ zł (FF/SAL (1000/100)) i █████ zł (TIO (10) bez uwzględnienia RSS).

Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Relvar Eliпта nie jest możliwa do wyznaczenia z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), tzn. jest wyższa od ceny zbytu netto leku zaproponowanej przez wnioskodawcę.

Astma

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności leczenia skojarzonego flutykazonu furoinianem z wilanterolem (Relvar Eliпта) w populacji pacjentów (≥12 r.ż.) z astmą, u których zalecane jest stosowanie ICS/LABA.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (dla porównania flutykazonu furoinianu i wilanterolu w dawce 92/22 µg/dobę (FF/VI (92/22)) z propionianem flutykazonu i salmeterolem w dawce 500/100 µg/dobę (FP/SAL (500/100)) oraz zestawienia kosztów (w przypadku zestawienia FF/VI (92/22) z budezonidem i formoterolem w dawce 320/18 µg/dobę (BUD/FORM (320/18)), FF/VI (184/22) z FP/SAL (1000/100) oraz dodatkowo FF/VI (184/22) z BUD/FORM (640/18)). Analizę przeprowadzono w 24-tygodniowym horyzoncie czasowym zgodnym z czasem trwania badań klinicznych. Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie było obciążone największą niepewnością.

Porównanie FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100)

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta – z uwzględnieniem RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi █████ zł, zaś średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL (500/100) wynosi 738,09 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc droższa od terapii FP/SAL (500/100) o █████ zł. Wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszty terapii FF/VI (92/22) i FP/SAL (500/100) się równoważą wynosi █████ zł.

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta – bez uwzględnienia RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi █████ zł, zaś średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL (500/100) wynosi 738,09 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc droższa od terapii FP/SAL (500/100) o █████ zł. Wartość ceny

progowej dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszty terapii FF/VI (92/22) i FP/SAL (500/100) się równoważą wynosi [redacted] zł.

Perspektywa płatnika publicznego – z uwzględnieniem RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi [redacted] zł, zaś średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL (500/100) wynosi 600,11 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc droższa od terapii FP/SAL (500/100) o [redacted] zł. Wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszty terapii FF/VI (92/22) i FP/SAL (500/100) się równoważą wynosi [redacted] zł.

Perspektywa płatnika publicznego – bez uwzględnienia RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi [redacted] zł, zaś średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL (500/100) wynosi 600,11 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc droższa od terapii FP/SAL (500/100) o [redacted] zł. Wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszty terapii FF/VI (92/22) i FP/SAL (500/100) się równoważą wynosi [redacted] zł.

Porównanie FF/VI (92/22) vs BUD/FORM (320/18)

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta – z uwzględnieniem RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi [redacted] zł, zaś średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta BUD/FORM (320/18) wynosi 932,69 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc droższa od terapii BUD/FORM (320/18) o [redacted] zł. Wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszty terapii FF/VI (92/22) i BUD/FORM (320/18) się równoważą wynosi [redacted] zł.

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta – bez uwzględnienia RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi [redacted] zł, zaś średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta BUD/FORM (320/18) wynosi 932,69 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc droższa od terapii BUD/FORM (320/18) o [redacted] zł. Wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszty terapii FF/VI (92/22) i BUD/FORM (320/18) się równoważą wynosi [redacted] zł.

Perspektywa płatnika publicznego – z uwzględnieniem RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi [redacted] zł, zaś średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta BUD/FORM (320/18) wynosi 695,38 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc tańsza od terapii BUD/FORM (320/18) o [redacted] zł. interwencja dominuje nad komparatorem, nie ma możliwości wyznaczenia ceny progowej, gdyż byłaby ona wyższa od ceny zaproponowanej przez wnioskodawcę dla opakowania FF/VI (92/22), przy której równoważą się koszty terapii FF/VI (92/22) i BUD/FORM (320/18).

Perspektywa płatnika publicznego – bez uwzględnienia RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi [redacted] zł, zaś średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta BUD/FORM (320/18) wynosi 695,38 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc droższa od terapii BUD/FORM (320/18) o [redacted] zł. Wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszty terapii FF/VI (92/22) i BUD/FORM (320/18) się równoważą wynosi [redacted] zł.

Porównanie FF/VI (184/22) vs FP/SAL (1000/100)

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta – z uwzględnieniem RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (184/22) wynosi [redacted] zł, zaś średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL (1000/100) wynosi 939,26 zł. Terapia FF/VI (184/22) jest więc droższa od terapii FP/SAL (1000/100) o [redacted] zł. Wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (184/22), przy której koszty terapii FF/VI (184/22) i FP/SAL (1000/100) się równoważą wynosi [redacted] zł.

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta – bez uwzględnienia RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (184/22) wynosi [redacted] zł, zaś średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL (1000/100) wynosi 939,26 zł. Terapia FF/VI (184/22) jest więc droższa od terapii FP/SAL (1000/100) o [redacted] zł. Wartość ceny

progowej dla opakowania FF/VI (184/22), przy której koszty terapii FF/VI (184/22) i FP/SAL (1000/100) się równoważą wynosi [redacted] zł.

Perspektywa płatnika publicznego – z uwzględnieniem RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (184/22) wynosi [redacted] zł, zaś średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL (1000/100) wynosi 787,59 zł. Terapia FF/VI (184/22) jest więc tańsza od terapii FP/SAL (1000/100) o [redacted] zł. Interwencja dominuje nad komparatorem, nie ma możliwości wyznaczenia ceny progowej, gdyż byłaby ona wyższa od ceny zaproponowanej przez wnioskodawcę dla opakowania FF/VI (184/22), przy której równoważą się koszty terapii FF/VI (184/22) i FP/SAL (1000/100).

Perspektywa płatnika publicznego – bez uwzględnienia RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (184/22) wynosi [redacted] zł, zaś średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL (1000/100) wynosi 787,59 zł. Koszty terapii FF/VI (184/22) są więc [redacted] terapii FP/SAL (1000/100). Interwencja dominuje nad komparatorem, nie ma możliwości wyznaczenia ceny progowej, gdyż byłaby ona wyższa od ceny zaproponowanej przez wnioskodawcę dla opakowania FF/VI (184/22), przy której równoważą się koszty terapii FF/VI (184/22) i FP/SAL (1000/100).

Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania FF/VI (92/22) i FP/SAL (500/100) wskazują, że terapia FF/VI (92/22) jest droższa od terapii komparatorem zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjenta. W przypadku zestawienia kosztów FF/VI (184/22) z FP/SAL (1000/100) oraz FF/VI (92/22) z BUD/FORM (320/18) terapia FF/VI jest tańsza w przypadku uwzględnienia płatnika publicznego oraz droższa w przypadku wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

7. Ocena analizy wpływu na budżet

7.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych, w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych na receptę w aptece preparatu Relvar Ellipta w:

- objawowym leczeniu dorosłych z POChP z FEV1 <70% wartości należnej (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela), z zaostrzeniami w wywiadzie pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela dla opakowania zawierającego 92 µg flutykazonu furoinianu i 22 µg trifenylooctanu wilanterolu,
- leczeniu astmy u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej, u których zalecane jest jednoczesne stosowanie ICS i LABA, tj. pacjenci z niewystarczającą kontrolą astmy, mimo stosowania ICS oraz SABA doraźnie – zarówno dla opakowania zawierającego 92 µg flutykazonu furoinianu i 22 µg trifenylooctanu wilanterolu jak i dla opakowania 184 µg flutykazonu furoinianu i 22 µg trifenylooctanu wilanterolu.

Populacja i wielkość sprzedaży

- Liczebność populacji docelowej została oszacowana w oparciu o dane demograficzne pochodzące z GUS (Główny Urząd Statystyczny) oraz odnalezionych publikacji zawierających informacje na temat wielkości populacji osób z astmą oskrzelową i POChP. Założono, że oszacowana liczebność populacji jest stała w czasie.
- Założono, że stan równowagi na rynku zostanie osiągnięty po roku finansowania preparatu, analiza BIA została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym.
- W analizie uwzględniono podział populacji docelowej na pacjentów z astmą oraz pacjentów z POChP. Dodatkowo na podstawie odnalezionych publikacji założono, że u pacjentów możliwe jest rozpoznanie zarówno astmy jak i POChP.
- Łączne rozpowszechnienie preparatu Relvar Ellipta w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji, oszacowane zostało na podstawie analizy raportu przygotowanego na zlecenie Podmiotu Odpowiedzialnego, dotyczącego chęci stosowania preparatu w zależności od jego ceny, zarówno przez pacjentów, jak i lekarzy prowadzących.

- Preparaty, które mogą być zastąpione przez preparat Relvar Elipta wyznaczono na podstawie analizy leków o równoważnych dawkach substancji ICS + LABA zarówno dla astmy, jak i dla POChP. Założono, że będą one wypierane zgodnie z ich udziałami w sprzedaży.
- Ze względu na trudności w oszacowaniu rzeczywistego, średniego zużycia leków przez pacjentów oszacowano zużycie LDD w 2013 roku, zakładając, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej są pacjentami pełnodawkowymi, przyjmującymi leki w każdym dniu w roku. Uzyskaną wielkość porównano z faktycznym zużyciem LDD od stycznia do grudnia 2013, przeskalowanym do całego roku. W ten sposób uzyskano mnożnik, który użyto w prognozie wyników do przeskalowania oszacowanego zużycia na podstawie danych populacyjnych i schematów dawkowania uzyskanych z charakterystyk produktów leczniczych, w celu uzyskania faktycznego zużycia leków podczas analizowanego horyzontu czasowego.
- Udział analizowanych preparatów w rynku uzyskano w oparciu o dane sprzedażowe za okres od kwietnia 2007 do grudnia 2013 roku, uzyskane z serwisu IKAR pro.
- Założono, że w przypadku braku refundacji preparatu Relvar Elipta, jego sprzedaż będzie utrzymywać się na poziomie zerowym.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej perspektywy płatnika i pacjentów.

Horyzont czasowy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że Relvar Elipta będzie finansowany ze środków publicznych począwszy od 1 stycznia 2015 roku.

Pozostałe założenia

- Ceny urzędowe analizowanych preparatów przyjęto w oparciu o ceny z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 roku, uzyskane z serwisu IKAR pro.
- Cenę zbytu netto preparatu Relvar Elipta uzyskano od Podmiotu Odpowiedzialnego. Ceny urzędowe i hurtowe obliczono przy założeniu opodatkowania stawką 8% VAT i marży hurtowej 5% w latach 2015–2016.
- W analizie założono refundowanie w ramach istniejących grup limitowych dla obydwu opakowań, w których preparaty refundowane będą przy odpłatności ryczałtowej
- Uwzględniono koszty związane z zastosowaniem analizowanych preparatów oraz koszty leczenia zaostrzeń w astmie i w POChP.
- Na podstawie udziałów poszczególnych preparatów w grupach limitowych oraz ich urzędowych cen zbytu została przeprowadzona symulacja, w której podstawa limitu w danej grupie, a co za tym idzie, limity finansowania oraz ceny detaliczne preparatów ulegają zmianie co dwa miesiące począwszy od stycznia 2015 roku.
- W analizie przyjęto założenie, zgodnie z ustawą refundacyjną, że podstawa limitu nie może być wyższa niż cena hurtowa za LDD pierwszego odpowiednika w grupie.
- Koszty aktualnie ponoszone na leczenie astmy i POChP w populacji docelowej oszacowano w oparciu o dane z serwisu IKAR pro dotyczące wartości refundacji cen leków według kodów EAN, wyniki analizy ekonomicznej, związane z leczeniem zaostrzeń w astmie i w POChP oraz wielkość wyznaczonej populacji.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla preparatu Relvar Elipta, a następnie na podstawie odnalezionych źródeł danych oszacowano liczebność populacji docelowej.
2. Zdefiniowano rynek preparatów, którymi mogą leczyć się osoby z populacji docelowej i przyjęto dla nich dawkowanie zgodne z charakterystykami produktów leczniczych.
3. Na podstawie dostępnych danych sprzedażowych uzyskanych z platformy IKAR pro dokonano prognozy udziałów w rynku poszczególnych preparatów stosowanych w populacji docelowej.
4. Na podstawie raportu badania przeprowadzonego na zlecenie Podmiotu Odpowiedzialnego oszacowano rozpowszechnienie preparatu Relvar Elipta w rynku w przypadku wpisania na wykaz

- leków refundowanych (scenariusz prognozowany). W przypadku braku pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania założono zerową sprzedaż preparatu (scenariusz aktualny).
5. Ponieważ jedno LDD preparatu Relvar Elipta nie musi być równoważne jednemu LDD wypieranych preparatów nawet w przypadku, gdy preparaty te są zamiennikami, oszacowano liczbę LDD poszczególnych preparatów równoważną jednemu LDD Relvar Elipta.
 6. Podjęto próbę oszacowania zużycia liczby LDD w populacji docelowej przy założeniu, że wszyscy pacjenci są pacjentami pełnodawkowymi (przyjmują leki zgodnie z zalecanym dawkowaniem przez 365 dni w roku). W ten sposób uzyskano mnożnik będący ilorazem faktycznego zużycia leków z roku 2013 i oszacowanej wielkości. Tak wyznaczony współczynnik pozwala uwzględnić parametry, których nie udało się oszacować na podstawie publikacji (jak modyfikacja dawkowania, stosowanie się do zaleceń lekarskich).
 7. Na podstawie przyjętego dawkowania, mnożnika wyliczonego w punkcie wyżej, prognozowanych udziałów oraz wielkości oszacowanej populacji oszacowano liczbę zużytych LDD zarówno dla scenariusza aktualnego, jak i prognozowanego.
 8. Na podstawie udziałów sprzedaży leków w poszczególnych grupach limitowych oraz ich urzędowych cen zbytu została przeprowadzona symulacja, w której podstawa limitu w danej grupie, a co za tym idzie limity finansowania oraz ceny detaliczne preparatów ulegają zmianie co dwa miesiące począwszy od stycznia 2015 roku.
 9. Skorzystano z oszacowanych w analizie ekonomicznej średnich rocznych kosztów zaostrzeń zarówno dla astmy jak i dla POChP, przy założeniu, że koszt zaostrzenia oraz prawdopodobieństwo jego wystąpienia jest niezależny od stosowanej interwencji, a w przypadku nakładania się astmy i POChP koszt zaostrzenia to suma zaostrzenia w astmie i zaostrzenia w POChP.
 10. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2015–2016 w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, czyli w przypadku braku finansowania preparatu Relvar Elipta ze środków publicznych.
 11. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2015–2016 dla scenariusza prognozowanego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Relvar Elipta ze środków publicznych.
 12. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem prognozowanym a scenariuszem aktualnym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
 13. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (A, B,...). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

Koszty

Uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty leków, koszty zaostrzeń.

Ograniczenia według wnioskodawcy

- Ze względu na charakter wskazań preparatu Relvar Elipta oszacowanie liczebności populacji docelowej ma charakter przybliżony i może być obarczone błędem. Należy jednak nadmienić, że błąd ten nie powinien mieć wpływu na wyniki analizy BIA, gdyż liczebność populacji docelowej została porównana z liczbą sprzedanych dawek preparatów, wyznaczoną w oparciu o rzeczywiste dane sprzedażowe. Uzyskany w ten sposób stosunek wydatków szacowanych przy użyciu populacji docelowej i zaleceń dawkowania do realnego zużycia w 2013 roku użyto jako mnożnik wydatków ponoszonych na leki związane z leczeniem astmy i POChP.
- Rozkład rozpoznań astmy, POChP oraz nakładania astmy i POChP przyjęto z badania Zeki 2011, dotyczącej populacji USA. W rzeczywistości rozkład rozpoznań w przypadku Polskiej populacji może być odmienny. Wartość ta została jednak poddana analizie wrażliwości, która wskazuje, iż jej zmiana nie ma znaczącego wpływu na wyniki BIA.
- Udziały analizowanych preparatów w rynku oszacowano w oparciu o historyczne dane sprzedażowe z okresu od kwietnia 2004 do grudnia 2013. Każda prognoza jest jednak obarczona

- błędem, na rzeczywisty udział w sprzedaży leków mogą mieć wpływ czynniki których nie sposób na chwilę obecną przewidzieć.
- Koszty zaostrzeń w populacji docelowej stanowią pewne przybliżenie i w rzeczywistości mogą nieco odbiegać od oszacowanych w analizie. Nie ma to jednak wpływu na koszty inkrementalne analizy, gdyż są to koszty nieróżnicujące.
 - Wielkość LDD w zależności od grupy limitowej może odbiegać od wielkości średniej dawki stosowanej przez pacjentów. Stąd założenie o zużyciu w populacji docelowej analizy liczby LDD preparatów zawierającej wyłącznie ICS na poziomie liczby LDD preparatów zawierających wyłącznie LABA może dawać wyniki oszacowania kosztów ICS odmienne od ponoszonych w rzeczywistości. Dodatkowo, w analizie przyjęto, iż każdy pacjent stosujący LABA jednoskładnikowy, dokupuje osobno preparat zawierający ICS, co w rzeczywistości może nie być prawdą (mimo zaleceń dodawania kortykosteroidu do terapii LABA). Może to prowadzić do przeszacowania kosztów całkowitych, jednak ze względu na fakt, że są to koszty nieróżnicujące nie wpływa na Koszty inkrementalne analizy.
 - W analizie przyjęto, że nowe opakowania będą wypierały jedynie preparaty zawierające dwie substancje w jednym inhalatorze, podczas gdy w rzeczywistości mogą zachodzić przypadki, gdy osoba zażywająca ICS i LABA z 2 oddzielnych inhalatorów może zmienić obecną terapię na rzecz terapii z zastosowaniem preparatu Relvar Ellipta. Jest to jednak założenie konserwatywne, gdyż terapia preparatami z oddzielnych inhalatorów jest średnio droższa od terapii z jednego inhalatora.

7.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 171. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy) | Komentarz oceniającego |
|---|--------------------------------------|--|
| Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione? | TAK | brak |
| Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku? | TAK | Horyzont ustalono na 2 lata |
| Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym? | TAK | brak |
| Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione? | TAK | brak |
| Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej? | TAK | brak |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ? | TAK | brak |
| Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji? | TAK | brak |
| Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji? | TAK | brak |
| Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów? | ? | brak |
| Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia? | TAK | Zwiększenie wydatków w pierwszym roku refundacji równoważone jest oszczędnościami generowanymi w kolejnych latach refundacji (RSS) |
| Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy? | TAK | brak |
| Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań? | TAK | brak |

7.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

7.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 172. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

| Populacja | Roczna liczba pacjentów |
|---|--------------------------------------|
| Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek | 1 029 107 |
| Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku | Rok 1: 1 029 107 Rok 2: 1 029 107 |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana | 0 |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący) | Rok 1: 0 Rok 2: 0 |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy) | Rok 1: 8 714 Rok 2: 13 491 |

Tabela 173. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący

| Kategoria kosztów | Rok 1 | Rok 2 |
|--|----------------------|----------------------|
| Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych | | |
| Relvar Eliпта | 0 | 0 |
| 92+22 (µg + µg) | 0 | 0 |
| 184+22 (µg + µg) | 0 | 0 |
| Pozostałe preparaty ICS + LABA | 267 371 358 | 273 714 404 |
| Tiotropii bromidum | 92 468 245 | 94 395 404 |
| Preparaty ICS + LABA w oddzielnych inhalatorach | 348 400 828 | 341 329 981 |
| Koszty leków | 708 240 431 | 709 439 789 |
| Koszty zaostrzeń | 896 344 148 | 896 344 148 |
| ŁĄCZNIE | 1 604 584 579 | 1 605 783 937 |
| Perspektywa wspólna płatników | | |
| Relvar Eliпта | 0 | 0 |
| 92+22 (µg + µg) | 0 | 0 |
| 184+22 (µg + µg) | 0 | 0 |
| Pozostałe preparaty ICS + LABA | 298 208 957 | 302 734 106 |
| Tiotropii bromidum | 103 837 284 | 105 973 558 |
| Preparaty ICS + LABA w oddzielnych inhalatorach | 395 211 848 | 384 954 352 |
| Koszty leków | 797 258 089 | 793 662 016 |
| Koszty zaostrzeń | 896 344 148 | 896 344 148 |
| ŁĄCZNIE | 1 693 602 237 | 1 690 006 164 |

Tabela 174. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy z RSS

| Kategoria kosztów | Rok 1 | Rok 2 |
|--|-------------|-------------|
| Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych | | |
| Payback | | |
| Relvar Eliпта | | |
| 92+22 (µg + µg) | | |
| 184+22 (µg + µg) | | |
| Pozostałe preparaty ICS + LABA | 262 724 718 | 266 483 877 |
| Tiotropii bromidum | 90 090 744 | 90 702 030 |
| Preparaty ICS + LABA w oddzielnych inhalatorach | 348 400 828 | 341 329 981 |
| Koszty leków | | |
| Koszty zaostrzeń | 896 344 148 | 896 344 148 |
| ŁĄCZNIE | | |

| Kategoria kosztów | Rok 1 | Rok 2 |
|---|-------------|-------------|
| Perspektywa wspólna płatników | | |
| Payback | | |
| Relvar Ellipta | | |
| 92+22 (µg + µg) | | |
| 184+22 (µg + µg) | | |
| Pozostałe preparaty ICS + LABA | 293 063 346 | 294 810 314 |
| Tiotropii bromidum | 101 167 533 | 101 827 185 |
| Preparaty ICS + LABA w oddzielnych inhalatorach | 395 211 848 | 384 954 352 |
| Koszty leków | | |
| Koszty zaostrzeń | 896 344 148 | 896 344 148 |
| ŁĄCZNIE | | |

Tabela 175. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy bez RSS

| Kategoria kosztów | Rok 1 | Rok 2 |
|--|-------------|-------------|
| Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych | | |
| Relvar Ellipta | | |
| 92+22 (µg + µg) | | |
| 184+22 (µg + µg) | | |
| Pozostałe preparaty ICS + LABA | 262 724 718 | 266 483 877 |
| Tiotropii bromidum | 90 090 744 | 90 702 030 |
| Preparaty ICS + LABA w oddzielnych inhalatorach | 348 400 828 | 341 329 981 |
| Koszty leków | | |
| Koszty zaostrzeń | 896 344 148 | 896 344 148 |
| ŁĄCZNIE | | |
| Perspektywa wspólna płatników | | |
| Relvar Ellipta | | |
| 92+22 (µg + µg) | | |
| 184+22 (µg + µg) | | |
| Pozostałe preparaty ICS + LABA | 293 063 346 | 294 810 314 |
| Tiotropii bromidum | 101 167 533 | 101 827 185 |
| Preparaty ICS + LABA w oddzielnych inhalatorach | 395 211 848 | 384 954 352 |
| Koszty leków | | |
| Koszty zaostrzeń | 896 344 148 | 896 344 148 |
| ŁĄCZNIE | | |

Tabela 176. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy z RSS

| | Kategoria kosztów | Rok 1 | Rok 2 |
|---------------------------|--|------------|------------|
| WARIANT PODSTAWOWY | Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych | | |
| | PAYBACK | | |
| | Relvar Ellipta | | |
| | 92+22 (µg + µg) | | |
| | 184+22 (µg + µg) | | |
| | Pozostałe preparaty ICS + LABA | -4 646 640 | -7 230 527 |
| | Tiotropii bromidum | -2 377 500 | -3 693 374 |
| | Preparaty ICS + LABA w oddzielnych inhalatorach | 0 | 0 |
| | Koszty leków | | |
| | Koszty zaostrzeń | 0 | 0 |
| | ŁĄCZNIE | | |
| | Perspektywa wspólna płatników | | |
| | PAYBACK | | |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Kategoria kosztów | | Rok 1 | Rok 2 |
|---|--|------------|------------|
| Relvar Ellipta | | | |
| 92+22 (µg + µg) | | | |
| 184+22 (µg + µg) | | | |
| Pozostałe preparaty ICS + LABA | | -5 145 611 | -7 923 792 |
| Tiotropii bromidum | | -2 669 751 | -4 146 373 |
| Preparaty ICS + LABA w oddzielnych inhalatorach | | 0 | 0 |
| Koszty leków | | | |
| Koszty zastrzeżeń | | 0 | 0 |
| ŁĄCZNIE | | | |

Tabela 177. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy bez RSS

| Kategoria kosztów | | Rok 1 | Rok 2 |
|---------------------------|--|------------|------------|
| WARIANT PODSTAWOWY | Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych | | |
| | Relvar Ellipta | | |
| | 92+22 (µg + µg) | | |
| | 184+22 (µg + µg) | | |
| | Pozostałe preparaty ICS + LABA | -4 646 640 | -7 230 527 |
| | Tiotropii bromidum | -2 377 500 | -3 693 374 |
| | Preparaty ICS + LABA w oddzielnych inhalatorach | 0 | 0 |
| | Koszty leków | | |
| | Koszty zastrzeżeń | 0 | 0 |
| | ŁĄCZNIE | | |
| | Perspektywa wspólna płatników | | |
| | Relvar Ellipta | | |
| | 92+22 (µg + µg) | | |
| | 184+22 (µg + µg) | | |
| | Pozostałe preparaty ICS + LABA | -5 145 611 | -7 923 792 |
| | Tiotropii bromidum | -2 669 751 | -4 146 373 |
| | Preparaty ICS + LABA w oddzielnych inhalatorach | 0 | 0 |
| | Koszty leków | | |
| | Koszty zastrzeżeń | 0 | 0 |
| | ŁĄCZNIE | | |

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił zakres zmienności najważniejszych parametrów oraz wyniki oszacowań.

Tabela 178. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości dla astmy i POChP

| Parametr | Wariant | Wartość parametru w kolejnych latach |
|---|------------|---|
| Chorobowość – astma i POChP | Wariant A0 | 1 029 107 |
| | Wariant A1 | 1 267 704 |
| | Wariant A2 | 944 393 |
| Udział rozpoznań astma + POChP wśród analizowanej populacji powyżej 20 roku życia | Wariant B0 | 23% |
| | Wariant B1 | 16% |
| | Wariant B2 | 0% |
| Sposób przydzielenia do grup limitowych | Wariant C0 | Opakowanie 92 + 22 w grupie limitowej 199.2, opakowanie 184 + 22 w grupie 199.3 |
| | Wariant C1 | Nowa grupa limitowa |

Tabela 179. Inkrementalne wydatki płatnika – analiza wrażliwości, przy uwzględnieniu umowy podziału ryzyka

| Wariant | Kategoria | Wartość w kolejnych latach | |
|--------------------|--|----------------------------|------|
| | | 2015 | 2016 |
| Analiza podstawowa | Wydatki na terapię preparatem Relvar Ellipta | | |
| | 92+22 (µg + µg) | | |

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz w astma oskrzelowa

| Wariant | Kategoria | Wartość w kolejnych latach | |
|----------------------------|--|----------------------------|------|
| | | 2015 | 2016 |
| | 184+22 ($\mu\text{g} + \mu\text{g}$) | | |
| | Wydatki całkowite | | |
| Wariant A1 | Wydatki na terapię preparatem Relvar Ellipta | | |
| | 92+22 ($\mu\text{g} + \mu\text{g}$) | | |
| | 184+22 ($\mu\text{g} + \mu\text{g}$) | | |
| | Wydatki całkowite | | |
| Wariant A2 (minimalny) | Wydatki na terapię preparatem Relvar Ellipta | | |
| | 92+22 ($\mu\text{g} + \mu\text{g}$) | | |
| | 184+22 ($\mu\text{g} + \mu\text{g}$) | | |
| | Wydatki całkowite | | |
| Wariant B1 | Wydatki na terapię preparatem Relvar Ellipta | | |
| | 92+22 ($\mu\text{g} + \mu\text{g}$) | | |
| | 184+22 ($\mu\text{g} + \mu\text{g}$) | | |
| | Wydatki całkowite | | |
| Wariant B2 | Wydatki na terapię preparatem Relvar Ellipta | | |
| | 92+22 ($\mu\text{g} + \mu\text{g}$) | | |
| | 184+22 ($\mu\text{g} + \mu\text{g}$) | | |
| | Wydatki całkowite | | |
| Wariant C1 (maksymalny) | Wydatki na terapię preparatem Relvar Ellipta | | |
| | 92+22 ($\mu\text{g} + \mu\text{g}$) | | |
| | 184+22 ($\mu\text{g} + \mu\text{g}$) | | |
| | Wydatki całkowite | | |

Tabela 180. Inkrementalne wydatki płatnika i pacjentów – analiza wrażliwości, przy uwzględnienia umowy podziału ryzyka

| Wariant | Kategoria | Wartość w kolejnych latach | |
|--------------------|--|----------------------------|------|
| | | 2015 | 2016 |
| Analiza podstawowa | Wydatki na terapię preparatem Relvar Ellipta | | |
| | 92+22 ($\mu\text{g} + \mu\text{g}$) | | |
| | 184+22 ($\mu\text{g} + \mu\text{g}$) | | |
| | Wydatki całkowite | | |
| Wariant A1 | Wydatki na terapię preparatem Relvar Ellipta | | |
| | 92+22 ($\mu\text{g} + \mu\text{g}$) | | |
| | 184+22 ($\mu\text{g} + \mu\text{g}$) | | |
| | Wydatki całkowite | | |
| Wariant A2 | Wydatki na terapię preparatem Relvar Ellipta | | |
| | 92+22 ($\mu\text{g} + \mu\text{g}$) | | |
| | 184+22 ($\mu\text{g} + \mu\text{g}$) | | |
| | Wydatki całkowite | | |
| Wariant B1 | Wydatki na terapię preparatem Relvar Ellipta | | |
| | 92+22 ($\mu\text{g} + \mu\text{g}$) | | |
| | 184+22 ($\mu\text{g} + \mu\text{g}$) | | |
| | Wydatki całkowite | | |
| Wariant B2 | Wydatki na terapię preparatem Relvar Ellipta | | |
| | 92+22 ($\mu\text{g} + \mu\text{g}$) | | |
| | 184+22 ($\mu\text{g} + \mu\text{g}$) | | |
| | Wydatki całkowite | | |
| Wariant C1 | Wydatki na terapię preparatem Relvar Ellipta | | |
| | 92+22 ($\mu\text{g} + \mu\text{g}$) | | |
| | 184+22 ($\mu\text{g} + \mu\text{g}$) | | |

| Wariant | Kategoria | Wartość w kolejnych latach | |
|---------|-------------------|----------------------------|------|
| | | 2015 | 2016 |
| | Wydatki całkowite | | |

Tabela 181. Inkrementalne wydatki płatnika – analiza wrażliwości, przy braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka

| Wariant | Kategoria | Wartość w kolejnych latach | |
|-------------------------|---|----------------------------|------|
| | | 2015 | 2016 |
| Analiza podstawowa | Wydatki na terapię preparatem Relvar Eliпта | | |
| | 92+22 (µg + µg) | | |
| | 184+22 (µg + µg) | | |
| | Wydatki całkowite | | |
| Wariant A1 (minimalny) | Wydatki na terapię preparatem Relvar Eliпта | | |
| | 92+22 (µg + µg) | | |
| | 184+22 (µg + µg) | | |
| | Wydatki całkowite | | |
| Wariant A2 (maksymalny) | Wydatki na terapię preparatem Relvar Eliпта | | |
| | 92+22 (µg + µg) | | |
| | 184+22 (µg + µg) | | |
| | Wydatki całkowite | | |
| Wariant B1 | Wydatki na terapię preparatem Relvar Eliпта | | |
| | 92+22 (µg + µg) | | |
| | 184+22 (µg + µg) | | |
| | Wydatki całkowite | | |
| Wariant B2 | Wydatki na terapię preparatem Relvar Eliпта | | |
| | 92+22 (µg + µg) | | |
| | 184+22 (µg + µg) | | |
| | Wydatki całkowite | | |
| Wariant C1 | Wydatki na terapię preparatem Relvar Eliпта | | |
| | 92+22 (µg + µg) | | |
| | 184+22 (µg + µg) | | |
| | Wydatki całkowite | | |

Tabela 182. Inkrementalne wydatki płatnika i pacjentów – analiza wrażliwości, przy braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka

| Wariant | Kategoria | Wartość w kolejnych latach | |
|--------------------|---|----------------------------|------|
| | | 2015 | 2016 |
| Analiza podstawowa | Wydatki na terapię preparatem Relvar Eliпта | | |
| | 92+22 (µg + µg) | | |
| | 184+22 (µg + µg) | | |
| | Wydatki całkowite | | |
| Wariant A1 | Wydatki na terapię preparatem Relvar Eliпта | | |
| | 92+22 (µg + µg) | | |
| | 184+22 (µg + µg) | | |
| | Wydatki całkowite | | |
| Wariant A2 | Wydatki na terapię preparatem Relvar Eliпта | | |
| | 92+22 (µg + µg) | | |
| | 184+22 (µg + µg) | | |
| | Wydatki całkowite | | |
| Wariant B1 | Wydatki na terapię preparatem Relvar Eliпта | | |
| | 92+22 (µg + µg) | | |
| | 184+22 (µg + µg) | | |
| | Wydatki całkowite | | |

| Wariant | Kategoria | Wartość w kolejnych latach | |
|------------|---|----------------------------|------|
| | | 2015 | 2016 |
| Wariant B2 | Wydatki na terapię preparatem Relvar Eliпта | | |
| | 92+22 (µg + µg) | | |
| | 184+22 (µg + µg) | | |
| | Wydatki całkowite | | |
| Wariant C1 | Wydatki na terapię preparatem Relvar Eliпта | | |
| | 92+22 (µg + µg) | | |
| | 184+22 (µg + µg) | | |
| | Wydatki całkowite | | |

W przypadku uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka w wariantcie minimalnym analizy koszty inkrementalne dla płatnika publicznego związane z leczeniem populacji astmy rozważanej w analizie wyniosą około [] tys. zł w 2015 roku i [] tys. zł, natomiast w wariantcie maksymalnym analizy wyniosą około [] tys. zł w 2015 roku i [] tys. zł. W przypadku braku uwzględniania instrumentu podziału ryzyka wydatki inkrementalne płatnika publicznego w wariantcie minimalnym analizy wyniosą około [] tys. zł w 2015 roku oraz [] tys. zł w 2016 roku, natomiast w przypadku wariantu maksymalnego wyniosą około [] tys. zł w 2015 roku oraz [] tys. zł w 2016 roku.

7.3.2. Obliczenia własne Agencji

Agencja nie zidentyfikowała uchybień w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy, w związku z czym odstąpiono od wykonania obliczeń własnych.

Kwota refundacji oraz liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym zgodnym z niniejszym wnioskiem w latach 2011-2013 z godnie z danymi NFZ, przedstawiono poniżej.

Tabela 183. Dane NFZ

| ICD-10 | 2011 | | 2012 | | 2013 | |
|--------|------------------|-------------------|------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| | Liczba pacjentów | Wartość świadczeń | Liczba pacjentów | Wartość świadczeń | Liczba pacjentów | Wartość świadczeń |
| J44 | 453 935 | 44 543 411,44 | 446 658 | 48 146 699,85 | 428 209 | 47 071 786,70 |
| J44.0 | 21 578 | 30 033 550,24 | 23 055 | 29 655 807,25 | 22 099 | 30 676 466,26 |
| J44.1 | 26 972 | 49 970 352,82 | 27 079 | 49 782 979,99 | 26 467 | 50 916 921,48 |
| J44.8 | 42 710 | 22 713 609,04 | 58 188 | 26 742 804,76 | 60 956 | 24 469 946,70 |
| J44.9 | 39 278 | 30 180 230,30 | 56 970 | 33 405 637,49 | 57 472 | 38 262 012,58 |
| J45 | 1 077 383 | 69 430 711,48 | 987 223 | 70 892 160,71 | 986 761 | 67 014 184,50 |
| J45.0 | 133 394 | 43 699 272,22 | 179 123 | 54 007 916,69 | 186 745 | 57 496 521,97 |
| J45.8 | 23 211 | 11 195 283,80 | 35 709 | 13 284 422,70 | 38 543 | 15 010 472,94 |
| J45.9 | 73 555 | 49 403 781,95 | 119 377 | 61 752 699,32 | 133 688 | 66 738 719,40 |

7.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

W ramach analizy oceniono wprowadzenie preparatu Relvar Eliпта w populacji docelowej, którą stanowią:

- dorośli pacjenci z POChP z FEV1 < 70% w.n. (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela), z zaostrzeniami w wywiadzie, pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela,
- pacjenci ≥12. r.ż. z astmą, u których zalecane jest jednoczesne stosowanie ICS (glikokortykosteroidy wziewne) i LABA (długo działający β2 – mimetyk), tj. pacjenci z niewystarczającą kontrolą astmy, mimo stosowania ICS oraz SABA doraźnie.

Uwzględniono 2 letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2015 roku.

Szacowana liczebność populacji docelowej dla POChP i astmy wynosi 1 029 107 osób dla każdego roku analizowanego horyzontu czasowego. Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej otrzymujących Relvar Eliпта w POChP i astmie wynosi 8714 pacjentów w 2015 roku oraz około 13 491 osób w 2016 roku, co stanowi odpowiednio 0,8% oraz 1,3% z populacji docelowej analizy.

Perspektywa płatnika publicznego

Prognozowany całkowity spadek wydatków płatnika publicznego w populacji docelowej, przy uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka, wyniesie około [redacted] tys. zł w roku 2015 oraz około [redacted] tys. zł w roku 2016. Prognozowany całkowity wzrost wydatków płatnika publicznego w populacji docelowej, przy braku uwzględniania instrumentu podziału ryzyka wyniesie około [redacted] tys. zł w roku 2015 oraz około 55,59 tys. zł w roku 2016.

Wspólna perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

Prognozowany całkowity wzrost wydatków płatnika publicznego i pacjentów w populacji docelowej wyniesie około [redacted] mln zł w roku 2015 oraz około [redacted] mln zł w roku 2016. W przypadku braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka prognozowany całkowity wzrost wydatków płatnika publicznego i pacjentów w populacji docelowej wyniesie około [redacted] mln zł w roku 2015 oraz około [redacted] mln zł w roku 2016.

8. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Agencja nie wnosi uwag do zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

9. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy – lek dostępny w aptece na receptę.

10. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy było wskazanie oszczędności pozwalających na pokrycie wydatków związanych z refundacją preparatu Relvar Ellipta w:

- objawowym leczeniu dorosłych z POChP z FEV1 <70% wartości należnej (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela), z zaostrzeniami w wywiadzie pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela dla opakowania zawierającego 92 µg flutykazonu furoinianu i 22 µg trifenylooctanu wilanterolu,
- leczeniu astmy u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej, gdy zalecane jest jednoczesne stosowanie długo działającego β2-mimetyku i wziewnego kortykosteroidu (u pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy mimo stosowania kortykosteroidu wziewnego oraz krótko działającego β2-mimetyku, stosowanego doraźnie) – zarówno dla opakowania zawierającego 92 µg flutykazonu furoinianu i 22 µg trifenylooctanu wilanterolu jak i dla opakowania 184 µg flutykazonu furoinianu i 22 µg trifenylooctanu wilanterolu.

Źródłem oszczędności pozwalającym na pokrycie wydatków związanych z refundacją preparatu Relvar Ellipta jest instrument podziału ryzyka zaproponowany przez Podmiot Odpowiedzialny.

Łączne dodatkowe wydatki (wydatki inkrementalne) płatnika publicznego związane z finansowaniem preparatu Relvar Ellipta wyniosą [redacted] tys. zł w pierwszym i [redacted] tys. w drugim roku finansowania.

Tabela 184. Oszczędności związane z instrumentem podziału ryzyka (RSS)

| Kategoria kosztowa | I rok | II rok |
|---|------------|------------|
| Koszty inkrementalne związane z refundacją Relvar Ellipta (bez uwzględnienia RSS) | [redacted] | [redacted] |
| Zwrot wynikający z RSS | [redacted] | [redacted] |
| Zmiana kosztów całkowitych (z uwzględnieniem RSS) | [redacted] | [redacted] |

Dodatkowe wydatki płatnika publicznego związane z refundacją preparatu Relvar Ellipta pokryte mogą zostać w całości z oszczędności płatnika związanych ze proponowanym instrumentem podziału ryzyka. Co więcej, wprowadzenie proponowanych rozwiązań spowoduje uzyskanie dodatkowych oszczędności, w wysokości [redacted] tys. zł w pierwszym roku finansowania leku oraz [redacted] tys. zł w roku drugim.

11. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

POChP

1. Celem leczenia POChP jest spowolnienie postępu choroby oraz uzyskanie i utrzymanie stanu, w którym objawy kliniczne choroby i liczba zaostrzeń są zredukowane.
2. W terapii POChP, obok właściwie dobranej farmakoterapii, kluczową rolę odgrywa zaprzestanie palenia tytoniu, edukacja pacjenta oraz rehabilitacja oddechowa.
3. Wybór leczenia farmakologicznego uzależniony jest od stopnia zaawansowania choroby oraz ryzyka wystąpienia zaostrzeń.
4. U pacjentów z łagodną postacią POChP zwykle wystarczające jest leczenie doraźne za pomocą SABA lub SAMA, jednak z uwagi na postępujący charakter choroby, z czasem wymagana jest intensyfikacja leczenia polegająca na wprowadzeniu terapii przewlekłej. U pacjentów z umiarkowanym POChP należy stosować monoterapię LABA lub LAMA, natomiast u pacjentów z ciężką postacią POChP zalecane jest wdrożenie terapii złożonej ICS/LABA lub monoterapii LAMA. Z kolei u pacjentów z bardzo ciężką postacią POChP wytyczne zalecają ICS/LABA i/lub LAMA.
5. W przypadku terapii złożonej ICS/LABA preferowane jest podawanie ich za pomocą jednego podajnika, co uzasadnia się lepszą efektywnością kliniczną i większą poprawą jakości życia, wynikającą z lepszego stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich dzięki uproszczonemu schematowi stosowania leczenia.
6. W dokumentach zawierających wytyczne w grupie preparatów ICS/LABA wymieniane są FP/SAL, BUD/FORM, MOM/FORM, FF/VI a w grupie LAMA: TIO, bromek acclidinium, bromek glikopirionium, bez wskazania opcji preferowanej.
7. Podsumowując, w ramach analiz problemu decyzyjnego, jako potencjalne komparatory, rozważone zostaną leki stanowiące standard postępowania w przewlekłym leczeniu pacjentów z ciężką POChP, tj. inne preparaty złożone z grupy leków ICS/LABA oraz preparaty z grupy leków LAMA.

Astma

1. Celem leczenia astmy jest uzyskanie i utrzymanie stanu, w którym objawy kliniczne choroby są kontrolowane.
2. W terapii astmy oskrzelowej obok właściwie dobranej farmakoterapii kluczową rolę odgrywają takie elementy, jak: edukacja pacjenta, w tym przestrzeganie zaleceń lekarskich (adherence, compliance) oraz ograniczenie ekspozycji na czynniki wywołujące zaostrzenia.
3. Wybór właściwej farmakoterapii uzależniony jest od stopnia kontroli objawów astmy oraz dotychczas stosowanego leczenia. W ramach leczenia farmakologicznego wyróżnia się leczenie doraźne oraz leczenie przewlekłe.
4. U pacjentów z przewlekłą astmą obok leczenia doraźnego zalecane jest wprowadzenie leczenia kontrolującego objawy choroby. W przypadku braku kontroli astmy zalecana jest intensyfikacja aktualnie stosowanego schematu leczenia, natomiast jeśli kontrola jest utrzymywana przez okres ≥ 3 mies. należy rozważyć zmniejszenie intensywności leczenia.
5. Preparaty ICS + LABA przez wytyczne praktyki klinicznej zalecane są pacjentom, u których monoterapia ICS nie zapewnia wystarczającej kontroli objawów choroby. Preferowane jest podawanie terapii złożonej za pomocą jednego inhalatora ze względu na liczne zalety, w tym poprawę efektów terapeutycznych, wynikającą z lepszego przestrzegania zaleceń lekarskich przez pacjentów dzięki uproszczonemu schematowi stosowania leczenia.
6. Poszczególne preparaty złożone zawierające ICS/LABA traktowane są obecnie przez wytyczne praktyki klinicznej jako interwencje o porównywalnej skuteczności klinicznej. W dokumentach zawierających wytyczne wymieniane są: FP/SAL, BUD/FORM, BDP/FORM, MOM/FORM, bez wskazania opcji preferowanej.
7. Podsumowując, jako potencjalne komparatory rozważone zostaną leki stanowiące standard postępowania w leczeniu przewlekłym pacjentów z niedostateczną kontrolą astmy, pomimo stosowania ICS, tj. inne preparaty złożone z grupy leków ICS/LABA.

11.1. Rekomendacje kliniczne

W ramach kontrolnego wyszukiwania rekomendacji klinicznych zidentyfikowano aktualizację rekomendacji GINA 2012 oraz SIGN 2014 opublikowaną po dacie złożenia wniosku (GINA 2014, SIGN 2014). Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania wnioskowanych technologii medycznych w POChP i 5 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania wnioskowanych technologii medycznych w astmie. Wszystkie rekomendacje były pozytywne i zgodne ze wskazaniem leków opisanych ChPL.

Tabela 185. Rekomendacje kliniczne

| Autorzy rekomendacji | Przedmiot rekomendacji | Metodyka wydania rekomendacji | Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku |
|--|--|-----------------------------------|--|
| POChP | | | |
| PTChP 2012 (Polskie Towarzystwo Chorób Płuc) | Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia POChP | Przegląd systematyczny literatury | W przypadku pacjentów z ciężką postacią POChP (kategoria C) wytyczne zalecają zastosowanie terapii złożonej z ICS oraz długo działającego β 2-mimetyku wziewnych (LABA) lub monoterapii preparatem z grupy długo działających cholinolityków wziewnych (LAMA). Zalecenia terapeutyczne dla pacjentów z najcięższą postacią choroby, tj. z nasilonymi objawami i wysokim ryzykiem zaostrzeń (kategoria D), nieznacznie się różnią w zależności od organizacji. PTChP i GOLD zalecają terapię złożoną z ICS oraz LABA i/lub LAMA, natomiast NICE wyłącznie terapię trójskładnikową: ICS, LABA i LAMA. Ponadto, wszystkie wytyczne na każdym etapie leczenia dopuszczają zgodnie stosowanie leków doraźnych w celu szybkiego łagodzenia objawów podmiotowych. |
| GOLD 2014 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) | Wytyczne dotyczące diagnostyki, leczenia i zapobiegania POChP | Przegląd systematyczny literatury | |
| NICE 2013 (National Institute for Health and Clinical Excellence) | Wytyczne dotyczące leczenia POChP u pacjentów dorosłych | Przegląd systematyczny literatury | |
| Astma | | | |
| GINA 2014 (Global Initiative for Asthma) | Wytyczne dotyczące leczenia i zapobiegania astmie u dzieci i dorosłych | Przegląd systematyczny literatury | W przypadku niedostatecznej kontroli astmy (stopień 2), wytyczne zalecają dodanie do niskiej dawki ICS preparatu z grupy długo działających β 2-mimetyków wziewnych (LABA). Wytyczne wprawdzie dopuszczają możliwość prowadzenia terapii, w której poszczególne składniki terapii złożonej dostarczane są za pomocą dwóch oddzielnych inhalatorów, jednakże preferowane jest podawanie terapii złożonej przy użyciu jednego urządzenia, ze względu na poprawę efektów terapeutycznych wynikającą z większej skłonności do przestrzegania zaleceń. Wśród tej grupy pacjentów (stopień 2) wytyczne NHLBI jako jedyne za równoważną dla terapii ICS/LABA uznają monoterapię średnimi dawkami ICS. W kolejnym etapie leczenia (stopień 3) rekomendowane jest kontynuowanie terapii złożonej ICS/LABA, przy czym konieczne jest zwiększenie dawki ICS do średniej (GINA, CTS, NAC, NHLBI) lub wysokiej (GINA, BTS/SIGN). W przypadku ciężkiej postaci astmy – kolejny etap leczenia (stopień 4) – zalecenia poszczególnych organizacji są bardziej zróżnicowane. GINA zaleca dodanie do wcześniej stosowanej terapii kontrolującej chorobę niskiej dawki doustnych kortykosteroidów, CTS i NHLBI rekomendują stosowanie terapii złożonej z wysokiej dawki ICS w połączeniu z LABA z lub bez OCS (ICS + LABA \pm OCS), natomiast BTS/SIGN zalecają stosowanie wysokiej dawki ICS w połączeniu z OCS. Organizacja NAC jako jedyna nie wydała w tym zakresie stosownych zaleceń. Dodatkowo, zgodnie z wytycznymi na każdym etapie leczenia dopuszczalne jest stosowanie leków doraźnych w celu szybkiego łagodzenia objawów podmiotowych. Niemniej należy mieć świadomość, że zbyt częste stosowanie leczenia doraźnego wskazuje na niewystarczającą kontrolę choroby i stanowi podstawę do intensyfikacji leczenia. |
| SIGN 2014 (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) | Wytyczne dotyczące leczenia astmy | Przegląd systematyczny literatury | |
| CTS 2012 (Canadian Thoracic Society) | Wytyczne dotyczące diagnozowania i leczenia astmy u dzieci i dorosłych | Przegląd systematyczny literatury | |
| NAC 2006 (National Asthma Council Australia) | Wytyczne postępowania w leczeniu astmy | Przegląd systematyczny literatury | |
| NHLBI 2007 (National Heart, Lung, and Blood Institute) | Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia astmy | Przegląd systematyczny literatury | |

11.2. Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania flutykazon furoinianu w połączeniu wilanterolem. Dwie rekomendacje (CADTH 2014 i PBAC 2014) dotyczą produktu Breo Ellipta, który dostępny jest poza Europą i nieznacznie różni się składem od produktu Relvar Ellipta będącego przedmiotem niniejszego wniosku i dostępnego na terenie Polski. W produkcie Breo Ellipta znajduje się wyższa dawka substancji czynnych (100/25 i 200/25 vs. 92/22 i 184/22). Pozostałe dwie pozytywne rekomendacje zostały wydane przez SMC w 2014 i dotyczą obu wnioskowanych wskazań.

Tabela 186. Rekomendacje refundacyjne

| Autorzy rekomendacji | Przedmiot rekomendacji | Treść rekomendacji/Uzasadnienie |
|----------------------|--|--|
| CADTH 2014 | Breo Ellipta (flutykazon furoinianu/wilanterol) w POChP | CDEC rekomenduje flutykazon furoinianu/wilanterol (1 dawka / dzień) w długoterminowym leczeniu POChP, oraz w celu redukcji objawów POChP u pacjentów spełniających następujące kryteria: - umiarkowana do ostrej POChP zdiagnozowana na podstawie badania spirometrycznego, - niewystarczająca odpowiedź na leczenie długodziałającymi lekami z grupy beta-2-agonistów (LABA)/długodziałającymi lekami z grupy inhibitorów receptorów muskarynowych (LAMA) lub doświadczających zaostrzeń choroby częściej niż raz do roku przy zastosowaniu leków z grupy LABA lub LAMA. Uzasadnienie: 5 randomizowanych badań klinicznych wykazało, że schemat FF/VI wykazuje się podobną skutecznością co TIO i FP/SAL w odniesieniu do punktu końcowego FEV1 u pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią POChP. Przy zaproponowanej cenie za dawkę 100/25 FF/VI było mniej kosztowne niż FP/SAL (250/50 i 500/50) i BUD/FORM (400/12). |
| PBAC 2014 | Breo Ellipta (flutykazon furoinianu/wilanterol) w astmie | PBAC pozytywnie rekomenduje flutykazon furoinianu/wilanterol w leczeniu astmy z ograniczeniem do pacjentów powyżej 12 roku życia, u których często występują epizody astmy pomimo stosowania doustnych lub wziewnych kortykosteroidów. |
| SMC 2014 | flutykazon furoinianu/wilanterol w astmie | SMC pozytywnie rekomenduje flutykazon furoinianu/wilanterol w leczeniu astmy u pacjentów powyżej 12 roku życia u których stosowanie terapii złożonej jest pożądane i u których nie jest możliwe kontrolowanie choroby przy użyciu wziewnych kortykosteroidów oraz krótkodziałających leków z grupy beta-2-agonistów podawanych „na żądanie”. Nie wykazano istotnej statystycznie przewagi FF/VI 92/22 nad stosowaniem wziewnych kortykosteroidów w połączeniu z długodziałającymi lekami z grupy beta-2-agonistów (ICS/LABA) w wynkach FEV1, w ciągu 24 tygodni obserwacji. Niektóre alternatywne terapie ICS/LABA są dostępne przy niższym dziennym koszcie terapii. |
| SMC 2014a | flutykazon furoinianu/wilanterol w POChP | SMC pozytywnie rekomenduje flutykazon furoinianu/wilanterol w leczeniu objawów POChP u dorosłych z FEV1<70% i zaostrzeniami choroby pomimo przyjmowania regularnej terapii. W komparatywnym badaniu z czasem obserwacji równym 12 tygodni nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między flutykazon furoinianu/wilanterol 92/22 i podawanymi wziewnie kortykosteroidami w połączeniu z długodziałającymi lekami z grupy beta-2-agonistów w odniesieniu do zmiany FEV1. |

11.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 187. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Relvar Ellipta w POChP - podsumowanie

| | Kraj / region | Organizacja (skrót), rok | Rekomendacja | | | Uwagi |
|--------------|-----------------|--------------------------|--------------|------------------|-----------|-------|
| | | | Pozytywna | Z ograniczeniami | Negatywna | |
| Kliniczne | Polska | PTChP 2012 | + | | | - |
| | Międzynarodowe | GOLD 2014 | + | | | - |
| | Wielka Brytania | NICE 2013 | + | | | - |
| Refundacyjne | Kanada | CADTH 2014 | + | | | - |
| | Szkocja | SMC 2014 | + | | | - |

Tabela 188. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Relvar Ellipta w astmie – podsumowanie

| | Kraj / region | Organizacja (skrót), rok | Rekomendacja | | | Uwagi |
|-----------|-----------------|--------------------------|--------------|------------------|-----------|-------|
| | | | Pozytywna | Z ograniczeniami | Negatywna | |
| Kliniczne | Kanada | CTS 2012 | + | | | - |
| | Międzynarodowe | GINA 2014 | + | | | - |
| | Wielka Brytania | BTS/SIGN 2012 | + | | | - |

| | Kraj / region | Organizacja (skrót), rok | Rekomendacja | | | Uwagi |
|--------------|-----------------|--------------------------|--------------|------------------|-----------|-------|
| | | | Pozytywna | Z ograniczeniami | Negatywna | |
| Refundacyjne | Wielka Brytania | NHLBI 2007 | + | | | - |
| | Australia | NAC 2006 | + | | | - |
| | Australia | PBAC 2014 | + | | | - |
| | Szkocja | SMC 2014 | + | | | - |

12. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 189. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

| Kraj | Poziom refundacji | Warunki refundacji (ograniczenia) | RSS (tak/nie) |
|-----------------|-------------------|---|---------------|
| Dania | 100% | Zgodnie z ChPL | Nie |
| Finlandia | 35% | Zgodnie z ChPL | Nie |
| Holandia | 100% | Zgodnie z ChPL | Nie |
| Irlandia | 100% | Zgodnie z ChPL | Nie |
| Lichtenstein | 100% | W zakresie wskazań refundacyjnych: astma: Jeśli wskazane jest leczenie skojarzone POChP: U pacjentów z FEV1 < 70% i >=2 zaostrzeniami w ciągu 12 miesięcy. W zakresie ograniczeń populacyjnych: Astma: Pacjenci >= 12 lat / POChP: pacjenci >= 18 lat | Nie |
| Niemcy | 100% | Zgodnie z ChPL | Nie |
| Norwegia | 100% | Refundacja zarówno POChP i astma. Diagnoza musi być zweryfikowana za pomocą spirometrii. POChP: FEV1 < 65% wartości oczekiwanej | Nie |
| Szwajcaria | 100% | W zakresie wskazań refundacyjnych: astma: Jeśli wskazane jest leczenie skojarzone POChP: U pacjentów z FEV1 < 70% i >=2 zaostrzeniami w ciągu 12 miesięcy. W zakresie ograniczeń populacyjnych: Astma: Pacjenci >= 12 lat / POChP: pacjenci >= 18 lat | Nie |
| Wielka Brytania | 100% | Zgodnie z ChPL | Nie |

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Relvar Ellipta jest finansowany w 9 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). Najczęściej lek jest finansowany ze 100% odpłatnością. W Lichtensteinie, Szwajcarii i Norwegii finansowanie jest ograniczone. W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Rozpatrywany lek jest nie jest finansowany ze środków publicznych w żadnym kraju o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita³.

13. Opinie ekspertów

Nie otrzymano opinii od żadnego eksperta, z 6 do których wysłano prośbę o opinię ekspercką.

14. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

W dniu 3 lipca 2014 r. do Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 3 lipca 2014 r., znak: MZ-PLR-460-21149-2/KB/14, dotyczące przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), w związku ze złożonym wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

³ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

- Relvar Ellipta, 184 µg + 22 µg, 30 dawek, kod EAN: 5909991088033;
- Relvar Ellipta, 92 µg + 22 µg, 30 dawek, kod EAN: 5909991088002

Wnioskowane wskazania:

Produkty Relvar Ellipta, 184 µg + 22 µg oraz Relvar Ellipta, 92 µg + 22 µg wskazane są do systematycznego leczenia astmy u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej, gdy zalecane jest jednoczesne stosowanie długo działającego beta2-mimetyku i wziewnego kortykosteroidu: u pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy mimo stosowania kortykosteroidu wziewnego oraz krótko działającego beta2-mimetyku, stosowanego doraźnie.

Relvar Ellipta, 92 µg + 22 µg jest wskazany w objawowym leczeniu dorosłych z POChP z FEV1 <70% wartości należnej (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela), z zaostrzeniami w wywiadzie pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela.

Problem zdrowotny

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest powszechnie występującą, przewlekłą chorobą poddającą się profilaktyce i leczeniu. Cechuje się utrwalonym ograniczeniem przepływu powietrza w drogach oddechowych, które zazwyczaj postępuje i jest związane z nadmierną reakcją zapalną w oskrzelach i płucach w odpowiedzi na szkodliwe działanie gazów i pyłów. Zaostrzenia i obecność chorób współistniejących wpływają na przebieg POChP u poszczególnych chorych.

Definicja WHO

Światowa Organizacja Zdrowia dla celów epidemiologicznych posługuje się uproszczoną definicją astmy opartą ona obrazie klinicznym: „Astma jest chorobą przewlekłą, charakteryzującą się nawracającymi napadami duszności i świstów o różnym nasileniu i różnej częstotliwości u poszczególnych chorych. Objawy mogą się pojawiać kilka razy dziennie lub kilka razy w tygodniu, a u niektórych chorych nasilają się podczas wysiłku fizycznego lub w nocy”.

Alternatywne technologie medyczne

Technologie alternatywne stanowią preparaty złożone ICD/LABA w dawkach ekwiwalentnych dla preparatu FF/VI.

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Relvar Ellipta, tj. preparatu złożonego, zawierającego furoinian flutykazonu oraz wilanterol (FF/VI), przeznaczonego do stosowania w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP) oraz w astmie oskrzelowej.

POChP

Do analizy włączono 16 badań randomizowanych, z których jedno zawierało porównanie bezpośrednie FF/VI (92/22) z FP/SAL (1000/100) w populacji docelowej, a dwa inne zawierały bezpośrednie porównania FF/VI (92/22) względem TIO (10) w populacji z POChP dodatkowo obciążonej kardiologicznie. Pozostałe badania włączono do porównania pośredniego. Badania zostały przeprowadzone w schemacie grup równoległych, w większości przypadków z zachowaniem podwójnego zaślepienia. Wiarygodność metodologiczna prac w skali Jadad została oceniona w przedziale od niskiej do bardzo dobrej (2–5 pkt). Główną przyczyną obniżenia punktacji były brak opisu metody randomizacji i/lub zaślepienia.

Wyniki porównania bezpośredniego (FF/VI (92/22 vs FP/SAL (1000/100))

W porównaniu bezpośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy FF/VI (92/22) a FP/SAL (1000/100) w odniesieniu do większości analizowanych punktów końcowych, w tym czynności płuc i kontroli objawów choroby. Wyjątek stanowiły następujące parametry czynności płuc, w których wykazano znamienne statystycznie przewagę preparatu FF/VI (92/22) nad FP/SAL (1000/100):

- s-FEV1 (0–4 h) [I] post-hoc (MD = 0,04 [0,004; 0,08]),
- s-FEV1 (0–12 h) [I] post-hoc (MD = 0,05 [0,01; 0,09]).

Jak stwierdza wnioskodawca (a Agenja podtrzymuje to stwierdzenie), w zakwalifikowanych do analizy klinicznej badaniach, dla bezpośredniego porównania FF/VI z aktywnymi komparatorami (Woodcock 2013, Agusti 2013), testowano hipotezę superiority, tj. przewagi FF/VI nad alterantyczną terapią, co oznacza, że w przypadku wykazania braku różnic wnioskowanie, że interwencja oceniana jest nie mniej skuteczna niż komparator, nie jest uprawnione (patrz też inne ograniczenia: rozdz. 3.3.2.3).

Wyniki analizy bezpieczeństwa wykazały, że częstość raportowanych zdarzeń niepożądanych nie różniła się istotnie statystycznie w porównaniu bezpośrednim FF/VI (92/22) względem FP/SAL (1000/100). Wyjątek stanowiły działania niepożądane związane z miejscowym działaniem sterydu, które istotnie statystycznie rzadziej raportowano w grupie FF/VI (92/22) (NNT12 tyg. = 38 [19; 2245]) oraz działania niepożądane kardiowaskularne, których zwiększone ryzyko obserwowano w grupie FF/VI (92/22) (NNH12 tyg. = 33 [18; 141]).

Wyniki porównania bezpośredniego (FF/VI (92/22) vs TIO (10) w populacji z POChP z obciążeniem kardiologicznym)

Wyniki analizy klinicznej oraz analizy bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego FF/VI (92/22) względem TIO (10), w populacji z POChP oraz chorobami układu sercowo naczyniowego i/lub podwyższonym ryzykiem tych chorób, wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w odniesieniu do wszystkich analizowanych punktów końcowych, w tym czynności płuc i kontroli objawów choroby.

Wyniki porównania pośredniego (FF/VI (92/22) vs TIO (10))

Wyniki analizy klinicznej dla porównania pośredniego FF/VI (92/22) względem TIO (10) w populacji docelowej z POChP wykazały brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w odniesieniu do wszystkich ocenianych punktów końcowych, w tym czynności płuc i kontroli objawów choroby. W analizie bezpieczeństwa również nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic między interwencjami, z wyjątkiem działań niepożądanych prowadzących do utraty z badania (OR = 2,00 [1,15; 3,49]) oraz infekcji górnych dróg oddechowych (OR = 2,45 [1,11; 5,38]), których zwiększone ryzyko obserwowano wśród pacjentów stosujących FF/VI (92/22).

Astma oskrzelowa

Do analizy włączono 6 badań randomizowanych, z których jedno zawierało porównanie bezpośrednie FF/VI (92/22) z FP/SAL (500/100), pozostałe badania włączono do porównania pośredniego. Nie zidentyfikowano badań umożliwiających przeprowadzenie porównania FF/VI (184/22) vs BUD/FORM (640/18). Odnaleziono badania zostały przeprowadzone w schemacie grup równoległych z zachowaniem podwójnego zaślepienia. Wiarygodność metodologiczna prac, w skali Jadad oceniona została od średniej do bardzo dobrej (3–5 pkt). Najczęstszą przyczyną obniżenia punktacji były brak opisu metody randomizacji i/lub zaślepienia. Okres interwencji wynosił 12–28 tygodni.

Wyniki porównania bezpośredniego (FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100))

W porównaniu bezpośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy FF/VI (92/22) a FP/SAL (500/100) w odniesieniu do większości ocenianych punktów końcowych, w tym czynności płuc i kontroli objawów choroby. Wyjątek stanowiła analiza (post-hoc) odsetka pacjentów uzyskujących istotną klinicznie poprawę jakości życia mierzoną w skali AQLQ+12 (wzrost wyniku $\geq 0,5$ pkt), która wykazała statystycznie istotną przewagę FF/VI nad FP/SAL (OR = 1,39 [1,02; 1,89]). Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego FF/VI (92/22) z FP/SAL (500/100) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami.

Do tych wyników odnosi się również uwaga o braku możliwości wnioskowania, że interwencja oceniana jest nie mniej skuteczna niż komparator (patrz też inne ograniczenia: rozdz. 3.3.2.3).

Wyniki porównania pośredniego (FF/VI (92/22) vs BUD/FORM (320/18))

Aktualnie dostępne doniesienia naukowe nie pozwoliły na przeprowadzenie analizy ilościowej dla porównania FF/VI (92/22) względem BUD/FORM (320/18). Przeprowadzono analizę jakościową w oparciu o rezultaty poszczególnych prac. Zarówno FF/VI, jak i terapie alternatywne, przynoszą korzyści pacjentom z astmą oskrzelową. Istotną statystycznie przewagę FF/VI (92/22) nad PLC obserwowano w zakresie poprawy czynności płuc (s-FEV1 (0-24 h): MD = 0,30 [0,18; 0,42]), poprawy jakości życia (AQLQ: MD = 0,30 [0,14; 0,46]) oraz kontroli objawów choroby (ACT: MD = 1,90 [1,22; 2,58]). Podobnie wykazano istotną statystycznie przewagę BUD/FORM nad PLC w zakresie poprawy czynności płuc (s-FEV1 (0-12 h): MD = 0,33 [0,13; 0,53] Berger 2010; MD = 0,38 [0,29; 0,47] Corren 2007), a także jakości życia (AQLQ: MD = 0,85 [0,57; 1,13]) oraz kontroli objawów choroby (MD = 33,16 [7,93; 58,39] Berger 2010; MD = 18,45 [7,46; 29,44] Corren 2007). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy FF/VI (92/22) i BUD/FORM (320/18) a PLC.

Wyniki porównania pośredniego (FF/VI (184/22) vs FP/SAL (1000/100))

Dostępne doniesienia naukowe nie pozwoliły na przeprowadzenie analizy ilościowej dla porównania FF/VI (184/22) względem FP/SAL (1000/100). Przeprowadzono analizę jakościową na podstawie rezultatów

poszczególnych badań. Obie terapie przynoszą korzyści pacjentom z astmą oskrzelową. Wykazano, że FF/VI (184/22) w porównaniu z FP (1000) przyczynia się do poprawy czynności płuc (s-FEV1 (0-24 h): MD = 0,21 [0,07; 0,34]) oraz zapewnia lepszą kontrolę objawów astmy (ACT: MD = 0,80 [0,01; 1,59]). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy FF/VI (184/22) i FP/SAL (1000/100) a FP (1000).

Podczas przeszukania stron internetowych wybranych agencji zajmujących się monitorowaniem bezpieczeństwa leków nie odnaleziono alertów bezpieczeństwa dotyczących preparatu FF/VI. Wyniki analizy badań długoterminowych wykazały, że ciężkie zdarzenia niepożądane występowały sporadycznie i tylko w pojedynczych przypadkach uznawane były za związane z terapią FF/VI.

Bezpieczeństwo stosowania

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi flutykazonu furoinianu i wilanterolu były ból głowy i zapalenie nosogardzieli. Z wyjątkiem zapalenia płuc i złamań, profil bezpieczeństwa był podobny u pacjentów z astmą i POChP. W trakcie badań klinicznych, zapalenie płuc i złamania były zwykle częściej obserwowane u pacjentów z POChP.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

POChP

Celem analizy była ocena opłacalności produktu leczniczego Relvar Ellipta (preparatu złożonego z flutykazonu furoinianu oraz wilanterolu), stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z POChP, z FEV1 < 70% wartości należnej (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela) oraz zaostrzeniami w wywiadzie pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela. Analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. W tym celu opracowano model Markowa uwzględniający postęp choroby w czasie oraz występujące zaostrzenia. Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym. W ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

W jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości (scenariusz 19) wykonano analizę minimalizacji kosztów.

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta

Z uwzględnieniem RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi ██████████ zł, natomiast FP/SAL (1000/100) – 60 178,96 zł. Całkowity średni koszt terapii jednego pacjenta TIO (10) wynosi 63 790,11 zł. Terapia FF/VI (92/22) zarówno w porównaniu z FP/SAL (1000/100), jak i TIO (10) jest terapią dominującą.

W przyjętym horyzoncie czasowym, przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i proggu opłacalności wynoszącym 119 577 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Relvar Ellipta nie jest możliwa do wyznaczenia, tzn. jest wyższa od ceny zbytu netto leku zaproponowanej przez wnioskodawcę.

Bez uwzględnienia RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi ██████████ zł, natomiast FP/SAL (1000/100) – 60 178,96 zł. Całkowity średni koszt terapii jednego pacjenta TIO (10) wynosi 63 790,11 zł. Terapia FF/VI (92/22) w porównaniu z FP/SAL (1000/100), jak i TIO (10) jest terapią dominującą.

W przyjętym horyzoncie czasowym przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i proggu opłacalności wynoszącym 119 577 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Relvar Ellipta nie jest możliwa do wyznaczenia, tzn. jest wyższa od ceny zbytu netto leku zaproponowanej przez wnioskodawcę.

Perspektywa płatnika publicznego

Z uwzględnieniem RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi ██████████ zł, natomiast FP/SAL (1000/100) – 57 681,75 zł. Całkowity średni koszt terapii jednego pacjenta TIO (10) wynosi 61 592,22 zł. Terapia FF/VI (92/22) w porównaniu z FP/SAL (1000/100), jak i TIO (10) jest terapią dominującą.

W przyjętym horyzoncie czasowym przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i proggu opłacalności wynoszącym 119 577 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Relvar Ellipta nie jest możliwa do wyznaczenia, tzn. jest wyższa od ceny zbytu netto leku zaproponowanej przez wnioskodawcę.

Bez uwzględnienia RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi ██████████ zł, natomiast FP/SAL (1000/100) – 57 681,75 zł. Całkowity średni koszt terapii jednego pacjenta TIO (10) wynosi 61 592,22 zł. Terapia FF/VI (92/22) w porównaniu z FP/SAL (1000/100), jak i TIO (10) jest terapią dominującą.

W przyjętym horyzoncie czasowym przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i prognozie opłacalności wynoszącym 119 577 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Relvar Eliipta nie jest możliwa do wyznaczenia, tzn. jest wyższa od ceny zbytu netto leku zaproponowanej przez wnioskodawcę.

Analiza minimalizacji kosztów**Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta****Z uwzględnieniem RSS**

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi ██████████ zł, natomiast FP/SAL (1000/100) – 62 446,09 zł. Całkowity średni koszt terapii jednego pacjenta TIO (10) wynosi 61 569,96 zł. Cena progowa Relvar Eliipta (92/22) dla porównania z FP/SAL (1000/100) wynosi ██████████ zł, natomiast dla porównania z TIO (10) wynosi ██████████ zł.

Bez uwzględnienia RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi ██████████ zł, natomiast FP/SAL (1000/100) – 62 446,09 zł. Całkowity średni koszt terapii jednego pacjenta TIO (10) wynosi 61 569,96 zł. Cena progowa Relvar Eliipta (92/22) dla porównania z FP/SAL (1000/100) wynosi ██████████ zł, natomiast dla porównania z TIO (10) wynosi ██████████ zł.

Perspektywa płatnika publicznego**Z uwzględnieniem RSS**

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi ██████████ zł, natomiast FP/SAL (1000/100) – 59 977,46 zł. Całkowity średni koszt terapii jednego pacjenta TIO (10) wynosi 59 606,44 zł. Terapia FF/VI (92/22) w porównaniu z FP/SAL (1000/100), jak i TIO (10) jest terapią dominującą.

Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Relvar Eliipta nie jest możliwa do wyznaczenia, tzn. jest wyższa od ceny zbytu netto leku zaproponowanej przez wnioskodawcę.

Bez uwzględnienia RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi ██████████ zł, natomiast FP/SAL (1000/100) – 59 977,46 zł. Całkowity średni koszt terapii jednego pacjenta TIO (10) wynosi 59 606,44 zł. Terapia FF/VI (92/22) w porównaniu z FP/SAL (1000/100), jak i TIO (10) jest terapią dominującą.

Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Relvar Eliipta nie jest możliwa do wyznaczenia, tzn. jest wyższa od ceny zbytu netto leku zaproponowanej przez wnioskodawcę.

Wnioski końcowe

Na podstawie przeprowadzonej analizy kosztów – użyteczności wykazano efektywność-kosztową zastępowania FP/SAL (1000/100) oraz TIO (10) terapią FF/VI (92/22) w populacji chorych na POChP z FEV1<70% wartości należnej (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela), z zaostrzeniami w wywiadzie pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela.

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości przeprowadzonych dla niepewnych parametrów analizy wykazują względną stabilność wyników modelu. Zmianę wnioskania uzyskano wyłącznie przy założeniu braku różnicy w efektach zdrowotnych między porównywanymi terapiami (analiza minimalizacji kosztów – scenariusz 19).

Cena progowa w tym scenariuszu wynosi:

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów (NFZ+pacjent w przypadku współpłacenia za leki): ██████████ zł (FF/SAL (1000/100)) i ██████████ zł (TIO (10)) – z uwzględnieniem RSS oraz ██████████ zł (FF/SAL (1000/100)) i ██████████ zł (TIO (10)) bez uwzględnienia RSS.

Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Relvar Ellipta nie jest możliwa do wyznaczenia z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), tzn. jest wyższa od ceny zbytu netto leku zaproponowanej przez wnioskodawcę.

Astma

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności leczenia skojarzonego flutykazonu furoinianem z wilanterolem (Relvar Ellipta) w populacji pacjentów (≥ 12 r.ż.) z astmą, u których zalecane jest stosowanie ICS/LABA.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (dla porównania flutykazonu furoinianu i wilanterolu w dawce 92/22 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ (FF/VI (92/22)) z propionianem flutykazonu i salmeterolem w dawce 500/100 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ (FP/SAL (500/100)) oraz zestawienia kosztów (w przypadku zestawienia FF/VI (92/22) z budezonidem i formoterolem w dawce 320/18 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ (BUD/FORM (320/18)), FF/VI (184/22) z FP/SAL (1000/100) oraz dodatkowo FF/VI (184/22) z BUD/FORM (640/18)). Analizę przeprowadzono w 24-tygodniowym horyzoncie czasowym zgodnym z czasem trwania badań klinicznych. Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie było obciążone największą niepewnością.

Porównanie FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100)

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta – z uwzględnieniem RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi █████ zł, zaś średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL (500/100) wynosi 738,09 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc droższa od terapii FP/SAL (500/100) o █████ zł. Wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszty terapii FF/VI (92/22) i FP/SAL (500/100) się równoważą wynosi █████ zł.

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta – bez uwzględnienia RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi █████ zł, zaś średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL (500/100) wynosi 738,09 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc droższa od terapii FP/SAL (500/100) o █████ zł. Wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszty terapii FF/VI (92/22) i FP/SAL (500/100) się równoważą wynosi █████ zł.

Perspektywa płatnika publicznego – z uwzględnieniem RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi █████ zł, zaś średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL (500/100) wynosi 600,11 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc droższa od terapii FP/SAL (500/100) o █████ zł. Wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszty terapii FF/VI (92/22) i FP/SAL (500/100) się równoważą wynosi █████ zł.

Perspektywa płatnika publicznego – bez uwzględnienia RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi █████ zł, zaś średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL (500/100) wynosi 600,11 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc droższa od terapii FP/SAL (500/100) o █████ zł. Wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszty terapii FF/VI (92/22) i FP/SAL (500/100) się równoważą wynosi █████ zł.

Porównanie FF/VI (92/22) vs BUD/FORM (320/18)

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta – z uwzględnieniem RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi █████ zł, zaś średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta BUD/FORM (320/18) wynosi 932,69 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc droższa od terapii BUD/FORM (320/18) o █████ zł. Wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszty terapii FF/VI (92/22) i BUD/FORM (320/18) się równoważą wynosi █████ zł.

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta – bez uwzględnienia RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi █████ zł, zaś średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta BUD/FORM (320/18) wynosi 932,69 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc droższa od terapii BUD/FORM (320/18) o █████ zł. Wartość ceny

progowej dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszty terapii FF/VI (92/22) i BUD/FORM (320/18) się równoważą wynosi [redacted] zł.

Perspektywa płatnika publicznego – z uwzględnieniem RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi [redacted] zł, zaś średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta BUD/FORM (320/18) wynosi 695,38 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc tańsza od terapii BUD/FORM (320/18) o [redacted] zł. interwencja dominuje nad komparatorem, nie ma możliwości wyznaczenia ceny progowej, gdyż byłaby ona wyższa od ceny zaproponowanej przez wnioskodawcę dla opakowania FF/VI (92/22), przy której równoważą się koszty terapii FF/VI (92/22) i BUD/FORM (320/18).

Perspektywa płatnika publicznego – bez uwzględnienia RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi [redacted] zł, zaś średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta BUD/FORM (320/18) wynosi 695,38 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc droższa od terapii BUD/FORM (320/18) o [redacted] zł. Wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszty terapii FF/VI (92/22) i BUD/FORM (320/18) się równoważą wynosi [redacted] zł.

Porównanie FF/VI (184/22) vs FP/SAL (1000/100)

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta – z uwzględnieniem RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (184/22) wynosi [redacted] zł, zaś średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL (1000/100) wynosi 939,26 zł. Terapia FF/VI (184/22) jest więc droższa od terapii FP/SAL (1000/100) o [redacted] zł. Wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (184/22), przy której koszty terapii FF/VI (184/22) i FP/SAL (1000/100) się równoważą wynosi [redacted] zł.

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta – bez uwzględnienia RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (184/22) wynosi [redacted] zł, zaś średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL (1000/100) wynosi 939,26 zł. Terapia FF/VI (184/22) jest więc droższa od terapii FP/SAL (1000/100) o [redacted] zł. Wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (184/22), przy której koszty terapii FF/VI (184/22) i FP/SAL (1000/100) się równoważą wynosi [redacted] zł.

Perspektywa płatnika publicznego – z uwzględnieniem RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (184/22) wynosi [redacted] zł, zaś średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL (1000/100) wynosi 787,59 zł. Terapia FF/VI (184/22) jest więc tańsza od terapii FP/SAL (1000/100) o [redacted] zł. Interwencja dominuje nad komparatorem, nie ma możliwości wyznaczenia ceny progowej, gdyż byłaby ona wyższa od ceny zaproponowanej przez wnioskodawcę dla opakowania FF/VI (184/22), przy której równoważą się koszty terapii FF/VI (184/22) i FP/SAL (1000/100).

Perspektywa płatnika publicznego – bez uwzględnienia RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (184/22) wynosi [redacted] zł, zaś średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL (1000/100) wynosi 787,59 zł. Koszty terapii FF/VI (184/22) są więc [redacted] terapii FP/SAL (1000/100). Interwencja dominuje nad komparatorem, nie ma możliwości wyznaczenia ceny progowej, gdyż byłaby ona wyższa od ceny zaproponowanej przez wnioskodawcę dla opakowania FF/VI (184/22), przy której równoważą się koszty terapii FF/VI (184/22) i FP/SAL (1000/100).

Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania FF/VI (92/22) i FP/SAL (500/100) wskazują, że terapia FF/VI (92/22) jest droższa od terapii komparatorem zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjenta. W przypadku zestawienia kosztów FF/VI (184/22) z FP/SAL (1000/100) oraz FF/VI (92/22) z BUD/FORM (320/18) terapia FF/VI jest tańsza w przypadku uwzględnienia płatnika publicznego oraz droższa w przypadku wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W ramach analizy oceniono wprowadzenie preparatu Relvar Ellipta w populacji docelowej, którą stanowią:

- dorośli pacjenci z POChP z FEV1 < 70% w.n. (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela), z zaostrenzeniami w wywiadzie, pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela,

- pacjenci ≥ 12 . r.ż. z astmą, u których zalecane jest jednoczesne stosowanie ICS (glikokortykosteroidy wziewne) i LABA (długo działający β_2 – mimetyk), tj. pacjenci z niewystarczającą kontrolą astmy, mimo stosowania ICS oraz SABA doraźnie.

Uwzględniono 2 letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2015 roku.

Szacowana liczebność populacji docelowej dla POChP i astmy wynosi 1 029 107 osób dla każdego roku analizowanego horyzontu czasowego. Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej otrzymujących Relvar Eliпта w POChP i astmie wynosi 8714 pacjentów w 2015 roku oraz około 13 491 osób w 2016 roku, co stanowi odpowiednio 0,8% oraz 1,3% z populacji docelowej analizy.

Perspektywa płatnika publicznego

Prognozowany całkowity spadek wydatków płatnika publicznego w populacji docelowej, przy uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka, wyniesie około [] tys. zł w roku 2015 oraz około [] tys. zł w roku 2016. Prognozowany całkowity wzrost wydatków płatnika publicznego w populacji docelowej, przy braku uwzględniania instrumentu podziału ryzyka wyniesie około [] tys. zł w roku 2015 oraz około [] tys. zł w roku 2016.

Wspólna perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

Prognozowany całkowity wzrost wydatków płatnika publicznego i pacjentów w populacji docelowej wyniesie około [] mln zł w roku 2015 oraz około [] mln zł w roku 2016. W przypadku braku uwzględniania umowy podziału ryzyka prognozowany całkowity wzrost wydatków płatnika publicznego i pacjentów w populacji docelowej wyniesie około [] mln zł w roku 2015 oraz około [] mln zł w roku 2016.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Agencja nie wnosi uwag do zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy – lek dostępny w aptece na receptę.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W ramach kontrolnego wyszukiwania rekomendacji klinicznych zidentyfikowano aktualizację rekomendacji GINA 2012 oraz SIGN 2014 opublikowaną po dacie złożenia wniosku (GINA 2014, SIGN 2014). Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania wnioskowanych technologii medycznych w POChP i 5 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania wnioskowanych technologii medycznych w astmie. Wszystkie rekomendacje były pozytywne i zgodne ze wskazaniem leków opisanych ChPL.

POChP

1. Celem leczenia POChP jest spowolnienie postępu choroby oraz uzyskanie i utrzymanie stanu, w którym objawy kliniczne choroby i liczba zaostrzeń są zredukowane.
2. W terapii POChP, obok właściwie dobranej farmakoterapii, kluczową rolę odgrywa zaprzestanie palenia tytoniu, edukacja pacjenta oraz rehabilitacja oddechowa.
3. Wybór leczenia farmakologicznego uzależniony jest od stopnia zaawansowania choroby oraz ryzyka wystąpienia zaostrzeń.
4. U pacjentów z łagodną postacią POChP zwykle wystarczające jest leczenie doraźne za pomocą SABA lub SAMA, jednak z uwagi na postępujący charakter choroby, z czasem wymagana jest intensyfikacja leczenia polegająca na wprowadzeniu terapii przewlekłej. U pacjentów z umiarkowanym POChP należy stosować monoterapię LABA lub LAMA, natomiast u pacjentów z ciężką postacią POChP zalecane jest wdrożenie terapii złożonej ICS/LABA lub monoterapii LAMA. Z kolei u pacjentów z bardzo ciężką postacią POChP wytyczne zalecają ICS/LABA i/lub LAMA.
5. W przypadku terapii złożonej ICS/LABA preferowane jest podawanie ich za pomocą jednego podajnika, co uzasadnia się lepszą efektywnością kliniczną i większą poprawą jakości życia, wynikającą z lepszego stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich dzięki uproszczonemu schematowi stosowania leczenia.
6. W dokumentach zawierających wytyczne w grupie preparatów ICS/LABA wymieniane są FP/SAL, BUD/FORM, MOM/FORM, FF/VI a w grupie LAMA: TIO, bromek acclidinium, bromek glikopirionium, bez wskazania opcji preferowanej.
7. Podsumowując, w ramach analiz problemu decyzyjnego, jako potencjalne komparatory, rozważone zostaną leki stanowiące standard postępowania w przewlekłym leczeniu pacjentów z ciężką POChP, tj. inne preparaty złożone z grupy leków ICS/LABA oraz preparaty z grupy leków LAMA.

Astma

1. Celem leczenia astmy jest uzyskanie i utrzymanie stanu, w którym objawy kliniczne choroby są kontrolowane.
2. W terapii astmy oskrzelowej obok właściwie dobranej farmakoterapii kluczową rolę odgrywają takie elementy, jak: edukacja pacjenta, w tym przestrzeganie zaleceń lekarskich (adherence, compliance) oraz ograniczenie ekspozycji na czynniki wywołujące zaostrzenia.
3. Wybór właściwej farmakoterapii uzależniony jest od stopnia kontroli objawów astmy oraz dotychczas stosowanego leczenia. W ramach leczenia farmakologicznego wyróżnia się leczenie doraźne oraz leczenie przewlekłe.
4. U pacjentów z przewlekłą astmą obok leczenia doraźnego zalecane jest wprowadzenie leczenia kontrolującego objawy choroby. W przypadku braku kontroli astmy zalecana jest intensyfikacja aktualnie stosowanego schematu leczenia, natomiast jeśli kontrola jest utrzymywana przez okres ≥ 3 mies. należy rozważyć zmniejszenie intensywności leczenia.
5. Preparaty ICS + LABA przez wytyczne praktyki klinicznej zalecane są pacjentom, u których monoterapia ICS nie zapewnia wystarczającej kontroli objawów choroby. Preferowane jest podawanie terapii złożonej za pomocą jednego inhalatora ze względu na liczne zalety, w tym poprawę efektów terapeutycznych, wynikającą z lepszego przestrzegania zaleceń lekarskich przez pacjentów dzięki uproszczonemu schematowi stosowania leczenia.
6. Poszczególne preparaty złożone zawierające ICS/LABA traktowane są obecnie przez wytyczne praktyki klinicznej jako interwencje o porównywalnej skuteczności klinicznej. W dokumentach zawierających wytyczne wymieniane są: FP/SAL, BUD/FORM, BDP/FORM, MOM/FORM, bez wskazania opcji preferowanej.
7. Podsumowując, jako potencjalne komparatory rozważone zostaną leki stanowiące standard postępowania w leczeniu przewlekłym pacjentów z niedostateczną kontrolą astmy, pomimo stosowania ICS, tj. inne preparaty złożone z grupy leków ICS/LABA.

Uwagi dodatkowe

Brak uwag

15. Źródła

- Agusti 2013** Agusti A, Teresa L, Backer W, i in. A comparison of the efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate/ vilanterol with twice-daily fluticasone propionate/ salmeterol in moderate to very severe COPD. *Eur. Respir. J.* 2013; (erj00542):
- Antoniu 2009** Antoniu SA. UPLIFT Study: the effects of long-term therapy with inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. Evaluation of: Tashkin DP, Celli B, Senn S et al.: a 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* (2008) 359(15):1543-1554. Expert opinion on pharmacotherapy. 2009; 10(4):719–722.
- Anzueto 2005** Anzueto A, Tashkin D, Menjoge S, i in. One-year analysis of longitudinal changes in spirometry in patients with COPD receiving tiotropium. *Pulmonary pharmacology & therapeutics.* 2005; 18(2):75–81.
- Anzueto 2009** Anzueto A, Leimer I, Kesten S. Impact of frequency of COPD exacerbations on pulmonary function, health status and clinical outcomes. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease.* 2009; 4:245–251.
- Aubier 1999** Aubier M, Pieters WR, Schlösser NJ, i in. Salmeterol/fluticasone propionate (50/500 microg) in combination in a Diskus inhaler (Seretide) is effective and safe in the treatment of steroid-dependent asthma. *Respiratory medicine.* 1999; 93(12):876–884.
- Balińska-Miśkiewicz 2009** Balińska-Miśkiewicz W, Diagnostyka i leczenie astmy oskrzelowej u osób dorosłych, *Farm Pol.* 2009, 65(11): 793-803
- Bateman 2013** Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, i in. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur.Respir.J.* 2013; (1399-3003 (Electronic)):
- Berger 2010** Berger WE, Bleecker ER, O'Dowd L, i in. Efficacy and safety of budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler: randomized controlled trial comparing once- and twice-daily dosing in patients with asthma. *Allergy and Asthma Proceedings.* 2010; 31(1):49–59.
- Bollmeier 2014** Bollmeier SG, Prosser TR. Combination of fluticasone furoate and vilanterol for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *The Annals of pharmacotherapy.* 2014; 48(2):250–257.
- Bond 2009** Bond K, Coyle D, O'Gorman K. Long-acting beta2-agonist and inhaled corticosteroid combination therapy for adult persistent asthma: systematic review of clinical outcomes and economic evaluation. http://www.cadth.ca/media/pdf/480_LABA_&_ICCT_for_Adult_Persistent_Asthma_tr_e.pdf.
- Boros 2012** Boros PW, Lubiński W. Health state and the quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Poland: a study using the EuroQoL-5D questionnaire. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej.* 2012; 122(3):73–81.
- Briggs 2006** Briggs AH, Bousquet J, Wallace MV, i in. Cost-effectiveness of asthma control: an economic appraisal of the GOAL study. *Allergy.* 2006; 61(5):531–536
- Brosa 2009** Brosa M, Díaz S, Miravittles M, i in. Cost-effectiveness analysis of tiotropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients in Spain. *Value in Health.* 2009; 12(7):A302.
- Brusasco 2003** Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, i in. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax.* 2003; 58(5):399–404.
- BTS/SIGN 2012** Wytuczne SIGN. British Guideline on the Management of Asthma. A national clinical guideline. Guideline No. 101. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign101.pdf> (12.8.2013).
- Buhl 2012** Buhl R, Welte T, Vogelmeier C, i in. [Early treatment of COPD with tiotropium]. *Pneumologie.* 2012; 66(1438-8790 (Electronic)):589–595.
- CADTH 2014** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CDEC final recommendation (fluticasone furoate/vilanterol) Breo Eliipta, Indication: Chronic Obstructive Pulmonary disease, July 16, 2014.
- Casaburi 2002** Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, i in. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *The European respiratory journal.* 2002; 19(2):217–224.
- Cates 2013** Cates CJ, Lasserson TJ. Regular treatment with formoterol and an inhaled corticosteroid versus regular treatment with salmeterol and an inhaled corticosteroid for chronic asthma: serious adverse events. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2010; (1):CD007694.
- Celli 2009** Celli B, Decramer M, Kesten S, i in. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2009; 180(10):948–955.
- Celli 2012** Celli BR, Decramer M, Lystig T, i in. Longitudinal inspiratory capacity changes in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory research.* 2012; 13:66.
- CFOR258F2402** Raport Novartis do badania Vogelmeier 2008 (CFOR258F2402). A randomized, multi-center, placebo controlled 24 week study to compare the efficacy and safety of formoterol Certihaler 10mcg b.i.d., tiotropium HandiHaler 18 mcg o.d. and tiotropium HandiHaler 18 mcg o.d. in combination with formoterol Certihaler 10mcg b.i.d. in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. <http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCwQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.novctrd.com%2FctrdWebApp%2Fclinicaltrialrepository%2FdisplayFile.do%3FtrialResult%3D2303&ei=SmawUpT3Ac2ThQe4zIcWcCQ&usq=AFQjCNET1XYloJlcr-JMoRcQtWv0YSV-A&bvm=bv.57967247,d.ZG4>.
- Chuck 2008** Chuck A, Jacobs P, Mayers I, i in. Cost-effectiveness of combination therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Canadian respiratory journal: journal of the Canadian Thoracic Society.* 2008; 15(8):437–443.

- Corhay 2009** Corhay JL, Louis R. [The UPLIFT study (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium)]. *Revue médicale de Liège*. 2009; 64(1):50–57.
- Corren 2007** Corren J, Korenblat PE, Miller CJ, i in. Twelve-week, randomized, placebo-controlled, multicenter study of the efficacy and tolerability of budesonide and formoterol in one metered-dose inhaler compared with budesonide alone and formoterol alone in adolescents and adults with asthma. *Clinical therapeutics*. 2007; 29(5):823–843.
- CQAB149B2335S** Raport Novartis do badania INHANCE (CQAB149B2335S). A 26-week treatment, multicenter, randomized, double blind, double dummy, placebo-controlled, adaptive, seamless, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of two doses of indacaterol (selected from 75, 150, 300 & 600 µg o.d.) in patients with chronic obstructive pulmonary disease using blinded formoterol (12 µg b.i.d) and open label tiotropium (18 µg o.d.) as active controls.
<http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/displayFile.do?trialResult=2744>.
- CQVA149A2303** Raport Novartis do badania SHINE (CQVA149A2303). A 26-week treatment multi-center, randomized, double-blind, parallel-group, placebo and active controlled (open label) study to assess the efficacy, safety and tolerability of QVA149 (110/50 µg q.d.) in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD).
<http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/displayFile.do?trialResult=7983>.
- CTS 2012** Loughheed MD, Lemiere C, Ducharme FM, Wytyczne CTS. Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults. *Canadian respiratory journal: journal of the Canadian Thoracic Society*. 2012; 19(2):127–164
- Dal 2007** Dal NR, Eandi M, Pradelli L, i in. Cost-effectiveness and healthcare budget impact in Italy of inhaled corticosteroids and bronchodilators for severe and very severe COPD patients. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2007; 2(2):169–176.
- Decramer 2004** Decramer M, Celli B, Tashkin DP, i in. Clinical trial design considerations in assessing long-term functional impacts of tiotropium in COPD: the UPLIFT trial. *COPD*. 2004; 1(2):303–312.
- Decramer 2009** Decramer M, Celli B, Kesten S, i in. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 374(9696):1171–1178.
- Decramer 2011** Decramer M, Molenberghs G, Liu D, i in. Premature discontinuation during the UPLIFT study. *Respiratory medicine*. 2011; 105(10):1523–1530.
- Donohue 2002** Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED, i in. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest*. 2002; 122(0012-3692 (Print)):47–55.
- Donohue 2003** Donohue JF, Menjoge S, Kesten S. Tolerance to bronchodilating effects of salmeterol in COPD. *Respiratory medicine*. 2003; 97(9):1014–1020.
- Donohue 2010** Donohue JF, Fogarty C, Lotvall J, i in. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am.J.Respir.Crit Care Med*. 2010; 182(1535-4970 (Electronic)):155–162.
- Doull 2007** Doull I, Price D, Thomas M, i in. Cost-effectiveness of salmeterol xinafoate/fluticasone propionate combination inhaler in chronic asthma. *Current medical research and opinion*. 2007; 23(5):1147–1159
- Eandi 2005** Eandi M, Dal Negro R, Iannazzo S, i in. Inhaled corticosteroids and bronchodilators for severe and very severe COPD patients: cost-effectiveness and health care budget impact in Italy. Inhaled corticosteroids and bronchodilators for severe and very severe COPD patients. *ISPOR 8th European Congress*; 2005; -:PRS4–PRS4.
- Earnshaw 2009** Earnshaw S, Wilson M, Dalal A, i in. Cost-effectiveness of fluticasone propionate/salmeterol (500/50µg) in the treatment of COPD. *Respiratory Medicine*. 2009; 103(1):12–21.
- Ekberg-Aronson 2005** Ekberg-Aronsson M, Pehrsson K, Nilsson J-A, i in. Mortality in GOLD stages of COPD and its dependence on symptoms of chronic bronchitis. *Respiratory research*. 2005; 6:98.
- Gani 2010** Gani R, Griffin J, Kelly S, i in. Economic analyses comparing tiotropium with ipratropium or salmeterol in UK patients with COPD. *Primary care respiratory journal: journal of the General Practice Airways Group*. 2010; 19(1):68–74.
- Geitona 2011** Geitona M, Hatzikou M, Bania E. Economic Evaluation of Indacaterol Versus Tiotropium or Formoterol for Patients with Moderate to Severe Copd in Greece. *Value in Health*. 2011; 14(7):A493–A493.
- Gerzeli 2012** Gerzeli S, Rognoni C, Quaglini S, i in. Cost-effectiveness and cost-utility of beclomethasone/formoterol versus fluticasone propionate/salmeterol in patients with moderate to severe asthma. *Clinical drug investigation*. 2012; 32(4):253–265
- GINA 2012** Wytyczne GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention.
http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_March13.pdf (12.8.2013)
- GINA 2014** Wytyczne GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention.
http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2014_Aug12.pdf
- GOLD 2014** Wytyczne GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD.
http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report2014_Feb07.pdf
- Halpin 2011** Halpin DMG, Decramer M, Celli B, i in. Risk of nonlower respiratory serious adverse events following COPD exacerbations in the 4-year UPLIFT® trial. *Lung*. 2011; 189(4):261–268.
- Hanania 2011** Hanania NA, Sharafkhaneh A, Celli B, i in. Acute bronchodilator responsiveness and health outcomes in COPD patients in the UPLIFT trial. *Respiratory research*. 2011; 12:6.

- Hertel 2012** Hertel N, Kotchie RW, Samyshkin Y, i in. Cost-effectiveness of available treatment options for patients suffering from severe COPD in the UK: a fully incremental analysis. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2012; 7:183–199.
- Hodder 2007** Hodder R, Kesten S, Menjoge S, i in. Outcomes in COPD patients receiving tiotropium or salmeterol plus treatment with inhaled corticosteroids. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2007; 2(2):157–167.
- Hogan 2003** Hogan TJ, Geddes R, Gonzalez ER. An economic assessment of inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide pressurized metered dose inhaler in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical therapeutics*. 2003; 25(1):285–297.
- HZA106827** Raport GlaxoSmithKline do badania HZA106827. A randomised, double-blind, placebo-controlled (with rescue medication), parallel group multi-centre study of fluticasone furoate/GW642444 inhalation powder and fluticasone furoate inhalation powder alone in the treatment of persistent asthma in adults and adolescents. <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/2/c3c5f10-b18a-49a5-b82f-559a6569158b>.
- HZA113091** Raport GlaxoSmithKline do badania Woodcock 2013 (HZA113091). A randomised, double-blind, double-dummy, parallel-group multicentre study to assess efficacy and safety of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder and Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder in the treatment of persistent asthma in adults and adolescents. <http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/ca682bf9-d61a-4abc-8657-177059a9c572>.
- HZC112206** Raport GlaxoSmithKline do badania Kerwin 2013 (HZC112206). A 24-week study to evaluate the efficacy and safety of fluticasone furoate (FF)/GW642444 inhalation powder and the individual components delivered once daily (am) via a novel dry powder inhaler compared with placebo in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112206#rs>.
- HZC112207** Raport GlaxoSmithKline do badania Martinez 2013 (HZC112207). A 24-week study to evaluate the efficacy and safety of fluticasone furoate (FF)/GW642444 inhalation powder and the individual components delivered once daily (am) via a novel dry powder inhaler compared with placebo in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112207#rs>.
- HZC113107** Raport GlaxoSmithKline do badania Agusti 2013 (HZC113107). A 12-week study to evaluate the 24 hour pulmonary function of Fluticasone Furoate (FF)/Vilanterol Inhalation Powder (FF/VI Inhalation Powder) once daily compared with Salmeterol/Fluticasone Propionate (FP) Inhalation Powder twice daily in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). <http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/c97426a4-0aea-4294-9996-ee5a55b9b400>.
- HZC115247** Raport GlaxoSmithKline do badania HZC115247. A 12week study to evaluate the effect of fluticasone furoate (FF, GW685698)/vilanterol (VI, GW642444) 100/25 mcg Inhalation Powder delivered once daily via a Novel Dry Powder Inhaler (NDPI) on arterial stiffness compared with Tiotropium bromide 18 mcg delivered once daily via a HandiHaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115247#rs>.
- HZC115805** Raport GlaxoSmithKline do badania HZC115805. A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate /Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler Compared with Tiotropium Bromide Inhalation Powder 18mcg Delivered Once-Daily via the HandiHaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Who Have or Are at Risk for Co-morbid Cardiovascular Disease. <http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/5391325e-e68b-4dc4-94b8-cb0dc215dbbb>.
- IQWiG 2012b** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG Reports Commission No. A05-18. Tiotropium bromide for COPD. https://www.iqwig.de/download/A05-18_Executive-summary-of-final-report_Tiotropium-bromide-for-COPD.pdf.
- Jahnz-Rózyk 2009** Jahnz-Rózyk K, Targowski T, From S. [Costs of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care in 2007--results of multicenter Polish study]. *Polski merkuriusz lekarski: organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 2009; 26(153):208–214.
- Janssens 2013** Janssens W, Liu Y, Liu D, i in. Quality and reproducibility of spirometry in COPD patients in a randomized trial (UPLIFT(R)). *Respir.Med*. 2013; 107(1532-3064 (Electronic)):1409–1416.
- Kaiser 2008** Kaiser H, Parasuraman B, Boggs R, i in. Onset of effect of budesonide and formoterol administered via one pressurized metered-dose inhaler in patients with asthma previously treated with inhaled corticosteroids. *Ann.Allergy Asthma Immunol*. 2008; 101(1081-1206 (Print)):295–303.
- Kerwin 2012** Kerwin E, Hebert J, Gallagher N, i in. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur.Respir.J*. 2012; 40(1399-3003 (Electronic)):1106–1114.
- Kesten 2007** Kesten S, Plautz M, Piquette CA, i in. Premature discontinuation of patients: a potential bias in COPD clinical trials. *The European respiratory journal*. 2007; 30(5):898–906.
- Kesten 2011** Kesten S, Celli B, Decramer M, i in. Adverse health consequences in COPD patients with rapid decline in FEV1--evidence from the UPLIFT trial. *Respiratory research*. 2011; 12:129.
- Kew 2014a** Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014; 3:CD010115.
- Kew 2014b** Kew KM, Dias S, Cates CJ. Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014; 3:CD010844.
- Krenke 2009** Krenke R, Astma oskrzelowa – aktualny stan wiedzy, *Medycyna i Pasje*, kwiecień 2009
- Lasserson 2010** Lasserson TJ, Cates CJ, Ferrara G, i in. Combination fluticasone and salmeterol versus fixed dose combination budesonide and formoterol for chronic asthma in adults and children. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2008; (3):CD004106.

- Maniadakis 2006** Maniadakis N, Tzanakis N, Fragoulakis V, i in. Economic evaluation of tiotropium and salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Greece. *Current medical research and opinion*. 2006; 22(8):1599–1607.
- Marchetti 2004** Marchetti M, Cavallo M, Annoni E, i in. Cost-utility of inhaled corticosteroids in patients with moderate-to-severe asthma. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*. 2004; 4(5):549–564
- Martinez 2013** Martinez FJ, Boscia J, Feldman G, i in. Fluticasone furoate/vilanterol (100/25; 200/25 µg) improves lung function in COPD: a randomised trial. *Respiratory medicine*. 2013; 107(4):550–559.
- McGarvey 2012** McGarvey LP, Magder S, Burkhart D, i in. Cause-specific mortality adjudication in the UPLIFT® COPD trial: findings and recommendations. *Respiratory medicine*. 2012; 106(4):515–521.
- Morice 2010** Morice AH, Celli B, Kesten S, i in. COPD in young patients: a pre-specified analysis of the four-year trial of tiotropium (UPLIFT). *Respiratory medicine*. 2010; 104(11):1659–1667.
- Murphy 2008** Murphy K, Nelson H, Parasuraman B, i in. The effect of budesonide and formoterol in one pressurized metered-dose inhaler on patient-reported outcomes in adults with mild-to-moderate persistent asthma. *Current medical research and opinion*. 2008; 24(3):879–894.
- Murphy 2012** Murphy KR, Uryniak T, Martin UJ, i in. The effect of budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler on predefined criteria for worsening asthma in four different patient populations with asthma. *Drugs in R&D*. 2012; 12(1):9–14.
- NAC 2006** Wytyczne NAC. Asthma Management Handbook. http://www.nationalasthma.org.au/uploads/handbook/370-amh2006_web_5.pdf (12.8.2013)
- Naik 2010** Naik S, Kamal KM, Keys PA, i in. Evaluating the cost-effectiveness of tiotropium versus salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *ClinicoEconomics and outcomes research: CEOR*. 2010; 2:25–36.
- NCT00144339** Raport Clinical Trial do badania UPLIFT (NCT00144339). Evaluation of the long-term effects of spiriva on lung function in COPD patients. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00144339>.
- NCT00463567** Raport Clinical Trial do badania INHANCE (NCT00463567). 26 week efficacy, safety and tolerability study of indacaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00463567>.
- NCT00929110** Raport Clinical Trial do badania GLOW2 (NCT00929110). 1-year study to assess the efficacy, safety, and tolerability of glycopyrronium bromide (NVA237) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (GLOW2). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00929110?term=nct00929110&rank=1>.
- NCT01053988** Raport Clinical Trial do badania Kerwin 2013 (NCT01053988). A 6-month study to evaluate the efficacy and safety of fluticasone furoate (FF)/GW642444 inhalation powder in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01053988>.
- NCT01054885** Raport Clinical Trial do badania Martinez 2013 (NCT01054885). Efficacy and safety study of fluticasone furoate (FF)/GW642444 inhalation powder and the individual components in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01054885>.
- NCT01147848** Raport Clinical Trial do badania Woodcock 2013 (NCT01147848). Efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol (GW642444) in adults and adolescents. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01147848> (16.12.2013).
- NCT01165138** Raport Clinical Trial do badania HZA106827 (NCT01165138). Efficacy/safety study of fluticasone furoate/vilanterol (GW642444) in adult and adolescent asthmatics. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01165138>.
- NCT01202188** Raport Clinical Trial do badania SHINE (NCT01202188). A study to assess the efficacy, safety and tolerability of once-daily (q.d.) QVA149 in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (SHINE). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01202188>.
- NCT01342913** Raport Clinical Trial do badania Agusti 2013 (NCT01342913). A study to evaluate the 24 hour spirometric effect (FEV1) of fluticasone furoate/vilanterol inhalation powder (100mcg fluticasone furoate (FF)/25mcg vilanterol (VI)) compared with salmeterol/fluticasone propionate inhalation powder (50mcg salmeterol/500mcg fluticasone propionate (FP)). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01342913>.
- NCT01395888** Raport Clinical Trial do badania HZC115247 (NCT01395888). A study to compare the limpack of fluticasone furoate/vilanterol vs. tiotropium on arterial stiffness in COPD. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01395888?term=nct01395888&rank=1>.
- NCT01627327** Raport Clinical Trial do badania HZC115805 (NCT01627327). study to evaluate the 24-hour pulmonary function profile of fluticasone furoate/vilanterol (FF/VI) inhalation powder 100/25mcg once daily compared with tiotropium bromide Inhalation powder 18mcg once daily in subjects with COPD who have or are at risk for co-morbid cardiovascular disease. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01627327?term=nct01627327&rank=1>.
- NHLBI 2007** Wytyczne NHLBI. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf> (12.8.2013)
- NICE 2013** Wytyczne NICE. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (partial update). NICE clinical guideline 101. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13029/49397/49397.pdf> (12.8.2013).
- Niewoehner 2005** Niewoehner DE, Rice K, Cote C, i in. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2005; 143(5):317–326.

| | |
|-------------------------------------|---|
| Nishimura 2005 | Nishimura S, Kobayashi M, Hasegawa T. Cost-effectiveness analysis of Tiotropium for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients in Japan. <i>Value in Health</i> . 2005; 8(3):327. |
| NVA237A2303 | Raport Novartis do badania GLOW2 (NVA237A2303). A 52 week treatment randomized double-blind placebo-controlled, with open label tiotropium, parallel-group study to assess the efficacy, safety, tolerability of NVA237 in patients with chronic obstructive pulmonary disease. http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/displayFile.do?trialResult=6884 . |
| O'Byrne 2013 | O'Byrne P, Bleecker ER, Bateman ED, i in. Once-daily fluticasone furoate alone or combined with vilanterol in persistent asthma. <i>ERJ Express</i> . 2013; |
| Oba 2009 | Oba Y. Cost-effectiveness of salmeterol, fluticasone, and combination therapy for COPD. <i>The American journal of managed care</i> . 2009; 15(4):226–232. |
| Oostenbrink 2005 | Oostenbrink JB, Rutten-van Mölken MPMH, Monz BU, i in. Probabilistic Markov model to assess the cost-effectiveness of bronchodilator therapy in COPD patients in different countries. <i>Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i> . 2005; 8(1):32–46. |
| Palen 2005 | van der Palen J, Monninkhof E, van der Valk P, Sullivan SD, Veenstra DL, Cost effectiveness of inhaled steroid withdrawal in outpatients with chronic obstructive pulmonary disease, <i>Thorax</i> . 2006;61(1):29-33. |
| PBAC 2014 | Public Summary Document – March 2014 PBAC Meeting: Fluticasone fuorate and vilanterol trifenate (100/25), inhalation: powder dor 30 actuations and (200/25), inhalation: powder for 30 actuations Breo Ellipta Glaxo SmithKline Australia PTY Ltd. |
| Price 2002 | Price MJ, Briggs AH. Development of an economic model to assess the cost effectiveness of asthma management strategies. <i>PharmacoEconomics</i> . 2002; 20(3):183–194 |
| Price 2011 | Price D, Gray A, Gale R, i in. Cost-utility analysis of indacaterol in Germany: a once-daily maintenance bronchodilator for patients with COPD. <i>Respiratory medicine</i> . 2011; 105(11):1635–1647. |
| Price 2013 | Price D, Asukai Y, Ananthapavan J, i in. A UK-based cost-utility analysis of indacaterol, a once-daily maintenance bronchodilator for patients with COPD, using real world evidence on resource use. <i>Applied health economics and health policy</i> . 2013; 11(3):259–274. |
| PTChP 2012 | Wytyczne PTChP. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). http://www.nfz.gov.pl/new/art/5945/2014_02_18_PTChP_wytyczne.pdf (12.8.2013) |
| Raport AstraZeneca | Raport AstraZeneca do badania Berger 2010 (SD-039-0726). A twelve-week, randomized, double-blind, double-dummy, placebo- and active- controlled study of Symbicort® pMDI administered once daily in adults and adolescents with asthma. http://astrazenecagrouptrials.pharmacm.com/Submission/View?id=965 . |
| Raport AstraZeneca2 | Raport AstraZeneca do badania Corren 2007 (SD-039-0716). A twelve-week, randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled trial of Symbicort® pMDI (80/4.5 µg) versus its monoproducts (budesonide and formoterol) in children (≥6 years of age) and adults with asthma – SPRUCE 80/4.5. http://astrazenecagrouptrials.pharmacm.com/Submission/View?id=970 . |
| Raport Boehringer Ingelheim | Raport Boehringer Ingelheim International do badania Niewoehner 2005 (205.266). A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial assessing the proportion of patients experiencing an exacerbation and proportion of patients hospitalized for an exacerbation over 6 months during treatment with tiotropium 18 mcg capsule once daily in patients with COPD in a Veterans Affairs setting. http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/205/205.266.pdf . |
| Raport Boehringer Ingelheim2 | Raport Boehringer Ingelheim International do badania Tonnel 2008 (205.256). Effect of a 9-month treatment of SPIRIVA® on health related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Validation of a new HRQoL questionnaire appropriate to common daily practice. (TIPHON Study). http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/205/205.256_U05-1961.pdf . |
| Raport Boehringer Ingelheim3 | Raport Boehringer Ingelheim do badania UPLIFT (205.235/U08-3718-03). A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial assessing the rate of decline of lung function with tiotropium 18 mcg inhalation capsule once daily in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/205/205.235_U08-3718-04-DS.pdf . |
| Raport GlaxoSmithKline | Raport GlaxoSmithKline do badania O'Byrne 2013 (HZA106829). A randomised, double-blind, parallel group, multicentre study of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder, Fluticasone Furoate Inhalation Powder alone, and Fluticasone Propionate alone in the treatment of persistent asthma in adults and adolescents. http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/1b7983f3-107a-41e9-87c6-b64b4d310d6d . |
| Raport GlaxoSmithKline2 | Raport GlaxoSmithKline do badania Aubier 1999 (SFCB3019). A multicentre randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group comparison of the salmeterol/fluticasone propionate combination product (50/500mcg strength) bd via one DISKUS/Accuhaler inhaler with salmeterol 50mcg bd via one Discus/Accuhaler and fluticasone propionate 500mcg BD via another Discus/Accuhaler and with fluticasone propionate 500mcg BD via one Diskus/Accuhaler in adolescents and adults with reversible airways obstruction. http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/SFCB3019#rs . |
| Rice 2008 | Rice KL, Leimer I, Kesten S, i in. Responses to tiotropium in African-American and Caucasian patients with chronic obstructive pulmonary disease. <i>Translational Research</i> . 2008; 152(1931-5244 (Print)):88–94. |
| Ringbaek 2005 | Ringbaek T, Seersholm N, Viskum K. Standardised mortality rates in females and males with COPD and asthma. <i>The European Respiratory Journal: Official Journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology</i> . 2005; 25(5):891–895. |

| | |
|-------------------------------|---|
| Rodrigo 2012b | Rodrigo GJ, Plaza V, Castro-Rodríguez JA. Comparison of three combined pharmacological approaches with tiotropium monotherapy in stable moderate to severe COPD: a systematic review. <i>Pulmonary pharmacology & therapeutics</i> . 2012; 25(1):40–47. |
| Rutten-van 2006 | Rutten-van Mö ken MPMH, Oostenbrink JB, Tashkin DP, i in. Does quality of life of COPD patients as measured by the generic EuroQol five-dimension questionnaire differentiate between COPD severity stages? <i>Chest</i> . 2006; 130(4):1117–1128. |
| Rutten-van Molken 2007 | Rutten-van Mö ken MPMH, Goossens LMA. Cost effectiveness of pharmacological maintenance treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a review of the evidence and methodological issues. <i>PharmacoEconomics</i> . 2012; 30(4):271–302. |
| SIGN 2012 | Wytyczne SIGN. British Guideline on the Management of Asthma. A national clinical guideline. Guideline No. 101. http://www.sign.ac.uk/pdf/sign101.pdf (12.8.2013). |
| SIGN 2014 | Wytyczne SIGN. British Guideline on the Management of Asthma. A national clinical guideline. Guideline No. 141. http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN141.pdf |
| SMC 2014 | Scottish Medicines Consortium, fluticasone furoate/vilanterol 92/22, 184/22 micrograms inhalation powder (Relvar Eliipta) SMC No. (966/14) 09 May 2014 (astma) |
| SMC 2014a | Scottish Medicines Consortium, fluticasone furoate/vilanterol 92/22 micrograms inhalation powder (Relvar Eliipta) SMC No. (953/14) 07 March 2014 (POChP) |
| Spencer 2005 | Spencer M, Briggs AH, Grossman RF, i in. Development of an economic model to assess the cost effectiveness of treatment interventions for chronic obstructive pulmonary disease. <i>PharmacoEconomics</i> . 2005; 23(6):619–637. |
| Sunyer 1998 | Sunyer J, Antó JM, McFarlane D, i in. Sex differences in mortality of people who visited emergency rooms for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> . 1998; 158(3):851–856. |
| Tashkin 2003 | Tashkin D, Kesten S. Long-term treatment benefits with tiotropium in COPD patients with and without short-term bronchodilator responses. <i>Chest</i> . 2003; 123(5):1441–1449. |
| Tashkin 2008 | Tashkin DP, Celli B, Senn S, i in. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. <i>N.Engl.J.Med</i> . 2008; 359(1533-4406 (Electronic)):1543–1554. |
| Tashkin 2008a | Tashkin DP, Celli B, Decramer M, i in. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. <i>The European respiratory journal</i> . 2008; 31(4):742–750. |
| Tashkin 2010 | Tashkin DP. Impact of tiotropium on the course of moderate-to-very severe chronic obstructive pulmonary disease: the UPLIFT trial. [Review] [51 refs]. <i>Expert Review of Respiratory Medicine</i> . 2010; 4:279–289. |
| Tashkin 2010a | Tashkin DP, Celli B, Kesten S, i in. Long-term efficacy of tiotropium in relation to smoking status in the UPLIFT trial. <i>The European respiratory journal</i> . 2010; 35(2):287–294. |
| Tashkin 2010b | Tashkin D, Celli B, Kesten S, i in. Effect of tiotropium in men and women with COPD: results of the 4-year UPLIFT trial. <i>Respiratory medicine</i> . 2010; 104(10):1495–1504. |
| Tashkin 2012 | Tashkin DP, Celli BR, Decramer M, i in. Efficacy of tiotropium in COPD patients with FEV ₁ ≥60% participating in the UPLIFT(R) trial. <i>COPD</i> . 2012; 9(1541-2563 (Electronic)):289–296. |
| Tashkin 2013 | Tashkin DP, Li N, Halpin D, i in. Annual rates of change in pre- vs. post-bronchodilator FEV and FVC over 4 years in moderate to very severe COPD. <i>Respir.Med</i> . 2013; (1532-3064 (Electronic)): |
| Tonnel 2008 | Tonnel AB, Perez T, Grosbois JM, i in. Effect of tiotropium on health-related quality of life as a primary efficacy endpoint in COPD. <i>Int.J.Chron.Obstruct.Pulmon.Dis</i> . 2008; 3(1176-9106 (Print)):301–310. |
| TORCH | Gonzalez McQuire S, Svedster H, Yu-Isenberg K. FF/FI COPD Economic model report. <i>Economic Model of Relovair in COPD</i> |
| Troosters 2010 | Troosters T, Celli B, Lystig T, i in. Tiotropium as a first maintenance drug in COPD: secondary analysis of the UPLIFT trial. <i>The European respiratory journal</i> . 2010; 36(1):65–73. |
| Vaz Fragoso 2010 | Vaz Fragoso CA, Concato J, McAvay G, i in. Chronic obstructive pulmonary disease in older persons: A comparison of two spirometric definitions. <i>Respiratory Medicine</i> . 2010; |
| Vogelmeier 2008 | Vogelmeier C, Kardos P, Harari S, i in. Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study. <i>Respir.Med</i> . 2008; 102(1532-3064 (Electronic)):1511–1520 |
| Welsh 2013 | Welsh EJ, Cates CJ, Poole P. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist versus tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease. <i>The Cochrane database of systematic reviews</i> . 2013; 5:CD007891. |
| Witek 2003 | Witek TJ Jr, Mahler DA. Minimal important difference of the transition dyspnoea index in a multinational clinical trial. <i>The European respiratory journal</i> . 2003; 21(2):267–272. |

16. Załączniki

- Zal. 1. Analiza kliniczna dla Relvar Eliipta w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc oraz astmy oskrzelowej, Kraków 2014.
- Zal. 2. Aneks dla Relvar Eliipta w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc oraz astmy oskrzelowej, Kraków 2014 (szczegółowe wyniki analizy klinicznej).
- Zal. 3. Analiza ekonomiczna dla Relvar Eliipta w leczeniu astmy oskrzelowej Kraków 2014.

- Zal. 4. Analiza ekonomiczna dla Relvar Elipta w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, Kraków 2014.
- Zal. 5. Analiza wpływu na budżet dla Relvar Elipta w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc oraz astmy oskrzelowej, Kraków 2014.
- Zal. 6. Analiza racjonalizacyjna dla Relvar Elipta w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc oraz astmy oskrzelowej, Kraków 2014.