



Instytut
Arcana



Instytut Arcana
ul. Piłk S. Dąbka 8
30-732 Kraków
tel./fax. +48 12 263 60 38

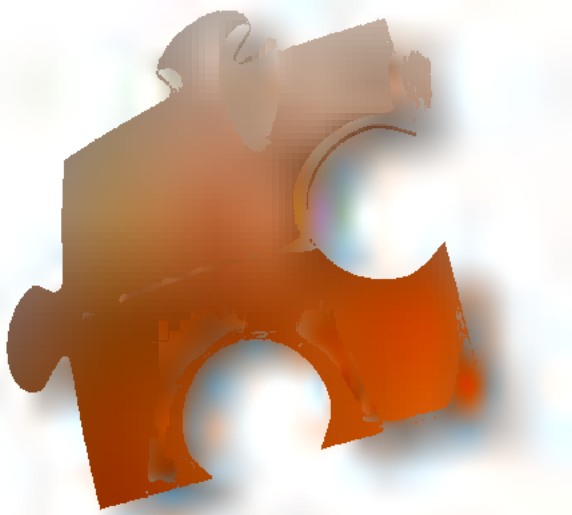


Instytut
Arcana

Analiza problemu decyzyjnego
dla tiotropium w postaci roztworu do inhalacji
(Spiriva Respimat®) stosowanego w leczeniu
podtrzymującym rozszerzającym oskrzela
w celu złagodzenia objawów u pacjentów
z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)



Kraków 2014



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

Instytut Arcana Sp. z o.o.
30-732 Kraków, ul. Płk S. Dąbka 8
<http://www.inar.pl/>

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



SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY	6
2. INDEKS SKRÓTÓW	7
3. CEL I METODYKA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	10
4. POPULACJA	11
4.1. Wnioskowane wskazanie	11
4.2. Problem zdrowotny	11
4.2.1. Zdefiniowanie problemu zdrowotnego – POChP	11
4.2.2. Klasyfikacja POChP	11
4.2.3. Etiologia i patogenezę oraz czynniki ryzyka wystąpienia POChP	12
4.2.4. Rozpoznanie POChP	13
4.2.5. Obraz kliniczny (objawy podmiotowe i przedmiotowe) POChP	14
4.2.6. Zaostrzenia POChP	15
4.2.7. Epidemiologia POChP	16
4.2.8. Rokowanie i naturalny przebieg POChP	18
4.2.9. Ocena stopnia zaawansowania POChP	19
4.2.10. Leczenie POChP	20
4.2.11. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	23
4.3. Istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna na podstawie wytycznych praktyki klinicznej	23
4.3.1. Polskie wytyczne praktyki klinicznej	24
4.3.2. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej	26
4.3.3. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej – pozycja tiotropium w postaci roztworu do inhalatora	28
5. INTERWENCJA WNIOSKOWANA	29
5.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji	29
5.2. Wskazania do stosowania	30
5.3. Mechanizm działania	30
5.4. Dawkowanie i sposób podania we wnioskowanym wskazaniu	30
5.5. Przeciwwskazania, przedawkowania	31
5.6. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu	32



5.7. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu.....	33
6. INTERWENCJE OPCJONALNE (KOMPARATORY)	34
6.1. Wybór interwencji opcjonalnych (komparatorów).....	34
6.1.1.Wstęp do wyboru interwencji opcjonalnych (komparatorów).....	34
6.1.2.Leczenie zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej.....	34
6.1.3.Leki zarejestrowane i refundowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	38
6.1.4.Leczenie najczęściej stosowane w polskiej praktyce klinicznej	39
6.1.5.Najtańsze leczenie we wnioskowanym wskazaniu w Polsce.....	39
6.1.6.Najskuteczniejsze leczenie we wnioskowanym wskazaniu	40
6.1.7.Zestawienie informacji w celu wyboru adekwatnych komparatorów do porównania z ocenianą interwencją..	41
6.2. Podsumowanie wyboru interwencji opcjonalnych (komparatorów).....	44
6.3. Charakterystyka interwencji opcjonalnej (komparatora).....	45
7. WYNIKI ZDROWOTNE.....	48
8. TYPY BADAŃ.....	51
9. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECZYJNEGO – SCHEMAT PICO(S)	52
10. PIŚMIENNICTWO.....	53
11. SPIS TABEL	55
12. ZAŁĄCZNIKI.....	56
12.1. Wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej – przeszukiwane źródła	56
12.2. Wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych – przeszukiwane źródła.....	56
12.3. Wyszukiwanie decyzji refundacyjnych – przeszukiwane źródła	57
12.4. Aktualny stan finansowania substancji stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu.....	59

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej ✓ Analiza problemu decyzyjnego
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej ✓ Analiza problemu decyzyjnego
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Data zakończenia analizy: sierpień 2014 r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana

ul. Płk S. Dąbka 8/510

30-732 Kraków

2. INDEKS SKRÓTÓW

6-MWD	Test 6-minutowego chodu (ang. <i>6-Minute Walk Test</i>)
µg	Mikrogram
ACCP	<i>American College of Chest Physicians</i>
ACP	<i>American College of Physicians</i>
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AHRQ	<i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>
AIF	<i>Agenzia Italiana del Farmac</i>
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BDI	<i>Baseline Dyspnea Index</i>
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i>)
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
B.d.	Brak danych
BIL	Biuletynu Informacji o Lekach
BODE	<i>BMI, Obstruction, Dyspnea, Exercise Capacity</i> (akronim wskaźnika)
BOLD	<i>Burden of Obstructive Lung Disease</i> (akronim badania)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CAT	<i>COPD Assessment Test</i>
CBIP	<i>Centre Belge d'Information Pharma-cothérapeutique</i>
CEDAC	<i>Canadian Expert Drug Advisor Committee</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
COPD	<i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>
CR-10	<i>Borg Category-Ratio Perceived Exertion Scale</i>
CRQ	<i>Chronic Respiratory Questionnaire</i>
CSR	<i>Clinical Study Report</i>
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
CVZ	<i>College voor zorgverzekeringen</i>
CzPPS	<i>Czech Pneumological and Phthysiological Society</i>
DMA	<i>Danish Medicines Agency</i>
DLCO	Zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenku węgla (ang. <i>Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide</i>)
DPI	Inhalator proszkowy
EADL	<i>Extended Activity of Daily Living</i>
EBM	Medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. <i>evidence based medicine</i>)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ERS	<i>European Respiratory Society</i>

FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (<i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
FEV	Wymuszony przepływ wydechowy (ang. <i>Forced Expiratory Flow</i>)
FEV₁	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. <i>Forced Expiratory Volume in 1 second</i>)
FRC	Czynnościowa pojemność zalegająca (ang. <i>Functional Residual Capacity</i>)
FVC	Natężona pojemność życiowa (ang. <i>Forced Vital Capacity</i>)
wGKS	Glikokortykosteroidy wziewne
GOLD	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HC	<i>Health Canada</i>
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IA	Instytut Arcana
IC	Pojemność wdechowa (ang. <i>Inspiratory Capacity</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICSI	<i>Institute for Clinical Systems Improvement</i>
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
LABA	Długodziałający agonista receptora β_2 -adrenergicznego (ang. <i>Long-acting β_2 Agonist</i>)
LAMA	Długodziałający antagonist receptorów muskarynowych (ang. <i>Long-acting Muscarinic Antagonist</i>)
mcg	Mikrogram
MDI	Inhalator ciśnieniowy
mg	Miligram
mMRC	Zmodyfikowana skala duszności wg <i>British Medical Research Council</i>
MPD	<i>Medical Product Database</i>
MSPS	<i>Ministerio de Sanidad y Política Social</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
ODD	<i>Open Drug Database</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PHARMAC	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PSUR	Okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTChP	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RV	Objętość zalegająca (ang. <i>Residual Volume</i>)
SABA	Krótkodziałający agonista receptora β_2 -adrenergicznego (ang. <i>Short-acting β_2 Agonist</i>)
SAMA	Krótkodziałający antagonist receptorów muskarynowych (ang. <i>Short-acting Muscarinic Antagonist</i>)

SBU	<i>Statens beredning för medicinsk utvärdering</i>
SGRQ	<i>The St. George's Respiratory Questionnaire</i>
SF-36	<i>Short Form 36</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SVC	Pojemność życiowa określana podczas powolnych manewrów oddechowych (ang. <i>Słow Vital Capacity</i>)
TDI	<i>Transition Dyspnoea Index</i>
TLC	Całkowita pojemność płuc
TLV	<i>Dental and Pharmaceutical Benefits Board</i>
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów i Produktów Biobójczych
vs	<i>Versus</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)
WLR	Wykaz leków refundowanych

3. CEL I METODYKA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Celem analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analizy efektywności klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Spiriva Respimat® (substancja czynna: tiotropium, TIO_{RES}; roztwór do inhalacji) stosowanego w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (tj. we wskazaniu rejestracyjnym dla produktu leczniczego Spiriva Respimat® [4]).

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1], w schemacie PICO(S), tj. określając populację docelową (P, ang. *population*), interwencję wnioskowaną (I, ang. *intervention*), interwencje opcjonalne – komparatory (C, ang. *comparator*) i wyniki zdrowotne, które będą przedmiotem oceny w ramach analizy efektywności klinicznej (O, ang. *outcomes*) oraz rodzaj uwzględnionych badań klinicznych (S, ang. *study*), które będą stanowić kryteria selekcji w analizie efektywności klinicznej – przeglądzie systematycznym.

Określając poszczególne elementy PICO(S) przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [2], [3] – tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono m.in.: przegląd najważniejszych (aktualnych) polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia podtrzymującego pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych w leczeniu analizowanego stanu zdrowotnego.

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

4. POPULACJA

4.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Spiriva Respimat® (substancja czynna: tiotropium, TIO_{RES}; roztworu do inhalacji), dla którego zostały opracowane analizy HTA, lek ten miałby być finansowany we wskazaniu podtrzymującego leczenia rozszerzającego oskrzela w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Wobec tego populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku) analizy efektywności klinicznej, stanowią dorośli¹ pacjenci z POChP.

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

4.2. Problem zdrowotny

4.2.1. Zdefiniowanie problemu zdrowotnego – POChP

Przewlekła obturacyjna choroba płuc, POChP (łac. *morbus obturativus pulmonum chronicus*; ang. *chronic obstructive pulmonary disease*) na podstawie definicji przedstawionej w Zaleceniach Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP) z 2014 roku, jest przewlekłą chorobą cechującą się utrwalonym ograniczeniem przepływu powietrza przez dolne drogi oddechowe, które zwykle postępuje oraz jest związane z nadmierną reakcją zapalną w oskrzelach i płucach w odpowiedzi na szkodliwe działanie gazów oraz pyłów (w Polsce najczęściej dymu tytoniowego). W definicji zaznaczono, że POChP jest chorobą poddającą się profilaktyce i leczeniu [5]. Zaostrzenia oraz występowanie chorób współistniejących wpływają na przebieg POChP u poszczególnych chorych [5].

Co istotne, POChP jest chorobą powszechną, niestety w poradniach podstawowej opieki zdrowotnej często pozostaje nierozpoznana [7].

4.2.2. Klasyfikacja POChP

Klasyfikacja ICD-10

W tabeli poniżej przedstawiono Międzynarodową Statystyczną Klasyfikację Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*), na podstawie której zaznaczono pozycję przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

¹ Zgodnie zapisem w ChPL Spiriva Respimat® stosowanie produktu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie jest właściwe [4].

Tabela 1.
Pozycja POChP w klasyfikacji ICD-10 [8]

Numer kodu	Nazwa jednostki chorobowej
0	Przewlekła zaporowa choroba płuc z ostrym zakażeniem dolnych dróg oddechowych
1	Nieokreślona przewlekła zaporowa choroba płuc w okresie zaostrzenia
8	Inna określona przewlekła zaporowa choroba płuc
81	Przewlekłe zapalenie oskrzeli
811	Dychawicze (zaporowe) BNO
812	Rozedmowe BNO
813	Zaporowe BNO
9	Przewlekła zaporowa choroba płuc, nieokreślona
91	Przewlekła zaporowa
911	Choroba górnych dróg oddechowych BNO
912	Choroba płuc BNO

4.2.3. Etiologia i patogeneza oraz czynniki ryzyka wystąpienia POChP

Przewlekła obturacyjna choroba płuc rozwija się w wyniku interakcji czynników środowiskowych i osobniczych [6]. Należy jednak mieć na uwadze, że nie wszystkie osoby o podobnym narażeniu na szkodliwe czynniki środowiskowe i/lub dym tytoniowy zachorują na POChP w ciągu życia. Zależy to od czynników genetycznych, jak również prawdopodobnie od długości życia [5].

W tabeli poniżej zestawiono i omówiono czynniki ryzyka wystąpienia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

Tabela 2.
Czynniki ryzyka wystąpienia POChP (opracowano na podstawie [5], [6])

Czynnik ryzyka	Opis
Palenie tytoniu (aktywne i bierne)	Najważniejszy czynnik ryzyka zachorowania na POChP. Odpowiedzialne za około 80-90% przypadków zachorowań. Zachorowalność i umieralność związana z POChP wśród palaczy fajki i cygar są mniejsze niż u palących papierosy, ale większe niż u osób niepalących. Biernie wdychanie dymu tytoniowego zwiększa ryzyko zachorowania. POChP rozwija się tylko u około 15% palaczy tytoniu, co świadczy o udziale czynników genetycznych.
Zanieczyszczenie powietrza atmosferycznego* i narażenie zawodowe	Środowiskowe czynniki ryzyka, mające mniejsze znaczenie w wystąpieniu POChP to: intensywne narażenie zawodowe na pyły i substancje chemiczne (opary, substancje drażniące) oraz ekspozycja na zanieczyszczenia powietrza wewnątrz słabo wentylowanych pomieszczeń w wyniku np. spalania drewna, odchodów zwierzęcych czy węgla.
Czynniki genetyczne	Rzadkim czynnikiem ryzyka (<1% przypadków POChP) jest genetycznie uwarunkowany niedobór $\alpha 1$ -antytrypsyny, naturalnego inhibitora enzymów proteolitycznych.
Inne czynniki osobnicze	Nieswoista nadreaktywność oskrzeli/astma, mała masa urodzeniowa, infekcje układu oddechowego we wczesnym dzieciństwie, nawracające infekcje oskrzelowo-płucne.

*Rola zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego w patogenezie POChP nie jest jasna, jednak należy przypuszczać, że w porównaniu z paleniem tytoniu ma niewielkie znaczenie [6].

Wymienione powyżej czynniki ryzyka wystąpienia POChP przyczyniają się do:

- przewlekłego zapalenia dróg oddechowych, mięszu płuc i naczyń płucnych, z udziałem głównie makrofagów i limfocytów T (CD8+), a także neutrofilów (w ciężkiej postaci choroby) i eozynofików (u niektórych chorych, zwłaszcza w okresie zaostrzenia choroby);
- proteolizy – w efekcie zachwiania równowagi między aktywnością proteinaz i antyproteinaz w mięszu płucnym (zwłaszcza w przypadku niedoboru $\alpha 1$ -antytrypsyny, gdy przeważa rozkład przez elastazy włókien elastyny i innych składników macierzy międzykomórkowej);

- stresu oksydacyjnego [5], [6].

Zmiany patofizjologiczne występują zwykle w następującej sekwencji:

- nadprodukcja śluzu oraz upośledzenie oczyszczania rzęskowego;
- ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe;
- rozdęcie płuc;
- zaburzenia wymiany gazowej;
- rozwój nadciśnienia płucnego oraz serca płucnego [6].

4.2.4. Rozpoznanie POChP

Rozpoznanie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

Przewlekłą obturacyjną chorobę płuc należy podejrzewać u osób powyżej 40 roku życia, które palą papierosy lub były narażone na inne czynniki ryzyka oraz u których występują następujące objawy:

- zadyszka;
- duszność;
- kaszel (często z wykrztuszaniem plwocin) [6], [7].

Rozpoznanie POChP ustala się na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego, badań czynnościowych (spirometria, pletyzmografia, badanie zdolności dyfuzji gazów w płucach czy zmniejszenie tolerancji wysiłku na podstawie testu 6-minutowego marszu), badań obrazowych (RTG klatki piersiowej, TKWR – tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości), badań laboratoryjnych (morfologia krwi obwodowej, pulsoksymetria oraz gazometria krwi tętniczej, posiew plwocin w sytuacjach jego ropnego charakteru, badania w kierunku niedoboru α_1 -antytrypsyny) oraz innych badań (echokardiografia i EKG, które mogą posłużyć jako badania dodatkowe, pomocne w ocenie ewentualnych powikłań choroby) [5], [6], [7].

Podstawowym badaniem czynnościowym układu oddechowego służącym rozpoznaniu POChP, określeniu stopnia zaawansowania obturacji oskrzeli, ocenie ryzyka zaostrzeń choroby i oszacowaniu rokowania jest badanie spirometryczne (jest ono niezbędne do rozpoznania POChP [7]). Badanie to umożliwia również monitorowanie przebiegu choroby i ocenę skuteczności leczenia [5], [6], [7].

POChP często mylona jest z astmą, jednakże na astmę wskazuje charakterystyczny wywiad chorobowy oraz odwracalność skurczu oskrzeli wykazana w testach czynnościowych płuc [10].

Kryteria rozpoznania przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

Podstawę rozpoznania przewlekłej obturacyjnej choroby płuc stanowi stwierdzenie nieodwracalnej obturacji oskrzeli w oparciu o przeprowadzone badanie spirometryczne po podaniu krótkodziałającego środka rozkurczowego. Rozpoznanie POChP zostaje potwierdzone przez wartość wskaźnika FEV_1/FVC (ang. *forced expiratory volume in one second/ forced vital capacity*):

- poniżej dolnej granicy normy, właściwej dla płci i wieku pacjenta (zgodnie z aktualnymi zaleceniami PTChP z 2014 roku) [5];
- < 70% (zgodnie z aktualnymi, międzynarodowymi wytycznymi GOLD z 2014 roku) [9].

Rozpoznanie różnicowe przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

Rozpoznanie różnicowe przewlekłej obturacyjnej choroby płuc obejmuje:

- odróżnienie POChP od astmy (najczęściej), jak również innych chorób (np. zastoinowej niewydolności serca, rozstrzenia oskrzeli, gruźlicy, raka płuc, zarostowego zapalenia oskrzeli, mukowiscydozy);
- inne przyczyny przewlekłego kaszlu [6], [7].

4.2.5. Obraz kliniczny (objawy podmiotowe i przedmiotowe) POChP

Wśród charakterystycznych dla przewlekłej obturacyjnej choroby płuc objawów podmiotowych (są nieswoiste i zwykle wykazują nieznaczne wahania nasilenia w ciągu dnia oraz z dnia na dzień) można wymienić:

- przewlekły, występujący codziennie lub okresowo kaszel, często przez cały dzień, rzadko wyłącznie w nocy;
- przewlekłe odkaszczanie płwociny, największe po przebudzeniu;
- duszność, z początku ujawniająca się podczas wysiłku i nasilająca się wraz z postępem choroby [6].

Najczęściej występującymi objawami POChP są duszności oraz obniżenie tolerancji wysiłku [7]. Ocenę nasilenia objawów można przeprowadzić na podstawie zmodyfikowanej skali duszności opracowanej przez *Medical Research Council* (mMRC) lub testu wpływu POChP na życie chorego *COPD assessment test* (CAT).

W tabeli poniżej omówiono skalę mMRC.

Tabela 3.
Zmodyfikowana skala nasilenia duszności mMRC (ang. *British Medical Research Council*) [5], [7]

Poziom nasilenia	Okoliczności występowania duszności
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.

Test CAT pozwala na pełniejszą ocenę wpływu choroby na aktywność życiową i dobrostan pacjenta [9]. Umożliwia ocenę nie tylko nasilenia duszności, ale również nasilenia kaszlu, odkaszczania czy innych objawów wpływających na codzienne życie i ograniczenie aktywności chorego na skutek POChP [7]. Ocenie podlegają: kaszel, odkaszczanie, ucisk w klatce piersiowej, duszność, aktywność, sen i energia do działania. Wynik w CAT <10 punktów oznacza łagodne

nasilenie objawów POChP, a ≥ 10 punktów – istotne pogorszenie ogólnego stanu zdrowia [5].
W tabeli poniżej omówiono test CAT.

Tabela 4.
Test oceny POChP CAT [5]

Brak objawów	Ocena objawów przez chorego	Objawy	Liczba punktów
Nigdy nie kaszlę	0 1 2 3 4 5	Kaszlę cały czas	
W ogóle nie mam zalegania płwociny (śluzu) w oskrzelach	0 1 2 3 4 5	Moje oskrzela są całkowicie wypełnione płwociną (śluzem)	
W ogóle nie odczuwam ucisku w klatce piersiowej	0 1 2 3 4 5	Odczuwam silny ucisk w klatce piersiowej	
Nie mam zadyszki, gdy idę pod górę lub wchodzę po schodach na półpiętro	0 1 2 3 4 5	Mam silną zadyszkę, gdy idę pod górę lub wchodzę po schodach na piętro	
Nie mam żadnych trudności z wykonywaniem jakichkolwiek czynności w domu	0 1 2 3 4 5	Mam bardzo duże trudności z wykonywaniem wszelkich czynności w domu	
Pomimo choroby płuc wychodząc z domu czuję się pewnie	0 1 2 3 4 5	Z powodu choroby płuc wychodząc z domu czuję się bardzo niepewnie	
Sypiam dobrze	0 1 2 3 4 5	Z powodu choroby płuc sypiam źle	
Mam dużo energii do działania	0 1 2 3 4 5	Nie mam w ogóle energii do działania	
Suma punktów			
Wynik			

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

- wdechowe ustawienie klatki piersiowej (czasami klatka piersiowa beczkowata);
- zmniejszoną ruchomość oddechową przepony;
- wypuk nadmiernie jawny;
- ściszony szmer pęcherzykowy;
- wydłużony czas wydechu, zwłaszcza nasilonego (niekiedy świsty, furczenia) [6].

Zmiany zachodzące w oskrzelach mogą się przejawiać świstami czy furczeniami i zwykle pojawiają się w okresie, kiedy występuje duszność. W przypadku ciężkiej postaci POChP charakterystyczne jest wykorzystywanie m.in.: dodatkowych mięśni oddechowych, zaciąganie międzyżebry w czasie wdechu. Dodatkowo często w przypadkach z przewagą rozedmy występować może również utrata masy ciała (co ma niekorzystne znaczenie rokownicze) [7].

4.2.6. Zaostrzenia POChP

Zaostrzenie POChP definiowane jest jako nagłe pogorszenie stanu klinicznego chorego, najczęściej objawiające się nasileniem duszności i kaszlu oraz zmianą charakteru i objętości odksztuszonej płwociny [5], [9]. Na podstawie definicji przytoczonej w zaleceniach PTChP z 2014 roku opisane zmiany powinny trwać co najmniej 24 godziny i prowadzić do skorzystania z pomocy lekarskiej i/lub zmiany dotychczasowego sposobu leczenia. Częste zaostrzenia POChP

przyczyniają się do spadku wartości FEV₁, związane są z pogorszeniem jakości życia chorych i zwiększoną umieralnością oraz – co za tym idzie – zwiększonymi kosztami leczenia [5]. Zaostrzenia mogą być klasyfikowane na podstawie kryteriów klinicznych (Typ 1-3, na podstawie kryteriów Anthonisena) oraz w oparciu o rodzaj zastosowanej interwencji lekarskiej (zaostrzenie łagodne – wymagające głównie zwiększenia dawek krótkodziałających leków rozszerzających oskrzela; umiarkowane – leczone ambulatoryjnie systemowymi glikokortykosteroidami lub antybiotykami; ciężkie – wymagające hospitalizacji) [5].

Ryzyko wystąpienia zaostrzeń można ocenić w dwojaki sposób: na podstawie spirometrycznej kategorii obturacji według GOLD oraz na podstawie liczby zaostrzeń przebytych przez chorego w ciągu ostatnich 12 miesięcy. W tabeli poniżej omówiono oba sposoby oceny ryzyka zaostrzeń.

Tabela 5.
Ocena ryzyka zaostrzeń (opracowano na podstawie [7])

Spirometryczna kategoria obturacji	Ryzyko zaostrzeń	Liczba zaostrzeń przebytych przez chorego w ciągu ostatnich 12 miesięcy
GOLD 1	Małe	0
GOLD 2		1
GOLD 3	Duże	≥2
GOLD 4		

Warto zaznaczyć, że u niektórych chorych ocena ryzyka zaostrzeń obiema metodami nie będzie się pokrywać (np. kategoria GOLD 2 i przebyte 3 zaostrzenia w ciągu ostatniego roku). W takich przypadkach należy wykorzystać metodę wskazującą na duże ryzyko [7].

4.2.7. Epidemiologia POChP

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

Oceny epidemiologiczne częstości występowania przewlekłej choroby obturacyjnej płuc różnią się w zależności od: zastosowanych metod badania, dolnej granicy wieku badanej populacji, reprezentatywności populacji.

Zapadalność

Nie odnaleziono krajowych oszacowań zapadalności na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc. Według aktualnej „Europejskiej Białej Księgi Płuc” (2013) wydawanej przez *European Respiratory Society* (ERS), wskaźniki zapadalności oparte na kryteriach spirometrycznych, nie są dostępne dla większości krajów europejskich. Badanie przeprowadzone w Norwegii wykazało w populacji osób w wieku 18-74 lat, zapadalność rzędu 1% rocznie, 10-krotnie wyższą u palących niż u osób, które nigdy nie paliły tytoniu [11].

Rozpowszechnienie

Najnowsze analizy (z 2013 roku) wskazują, że w krajach Unii Europejskiej przewlekła obturacyjna choroba płuc występuje u około 15% osób powyżej 40 roku życia, przy czym stopnie II-IV dotyczą 8,8% ogółu mieszkańców [11].

Europejskie wskaźniki chorobowości, podawane przez ERS na podstawie ponad 100 badań epidemiologicznych, kształtują się w zakresie 5-10% populacji. W międzynarodowym badaniu BOLD (ang. *Burden of Obstructive Lung Disease*), rozpowszechnienie POChP spełniającej spirometryczne kryteria rozpoznania ($FEV_1/FVC < 0,7$ i $FEV_1 < 80\%$ wartości należnej), wynosi około 10% i jest zróżnicowane w poszczególnych krajach europejskich. Według danych podanych dla Polski, na podstawie badania przeprowadzonego w Małopolsce, rozpowszechnienie POChP wśród kobiet wynosi 10,3% (w tym 3% w stadiach zaawansowania GOLD III-IV) a wśród mężczyzn – 7,8% (w tym 0,8% w stadiach GOLD III-IV) [11].

W oryginalnej publikacji z polskiej części badania BOLD (Niżankowska-Mogilnicka 2007) podano oszacowanie częstości występowania POChP w badanej populacji, tj. mieszkańców małopolski ≥ 40 roku życia: 22,1%, a POChP w stadium $\geq II$ według GOLD – 10,9% [12]. We wcześniejszych polskich badaniach cytowanych we wspomnianej pracy, oceniano również częstość występowania POChP wśród dorosłych mieszkańców Warszawy w wieku ≥ 40 roku życia (10,7% badanej próby) i dorosłych mieszkańców Zabrze (10,2% badanej próby) [12].

Zgodnie z polskim piśmiennictwem, w Polsce żyje w przybliżeniu 2 miliony osób cierpiących na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (kategoria spirometryczna ≥ 2 według GOLD), co stanowi około 10% populacji po 40 roku życia (POChP potwierdzone spirometrycznie: 8,9%) [5], [6], [13]. Na ogół choroba częściej dotyka mężczyzn niż kobiety (dane z 2013 roku) [6] (jednakże na uwagę zasługuje rosnąca liczba kobiet wśród chorych na POChP [62]; potwierdziły to wyniki badania przeprowadzonego w Małopolsce – patrz dane powyżej). Nie wszyscy chorzy zdają sobie sprawę z istnienia choroby, gdyż początkowe objawy POChP często są przez nich bagatelizowane i składane na karb naturalnego procesu starzenia się organizmu [5], [13]. Brak jest badań epidemiologicznych, które pozwalają na precyzyjne określenie liczby chorych, pomimo tego, iż prowadzone są programy zdrowotne mające na celu uświadomienie społeczeństwu konieczności kontrolowania stanu zdrowia. Szacuje się, że w Polsce większość (około 80%) chorych na POChP znajduje się w łagodnym lub umiarkowanym stadium choroby, często nierozpoznanej [5].

Badania pokazują wyraźny wzrost chorobowości z wiekiem – u osób w wieku > 70 lat rozpowszechnienie POChP w europejskiej populacji szacuje się na ok. 20% wśród mężczyzn i na 15% wśród kobiet [11].

W tabeli poniżej zebrano zidentyfikowane wartości chorobowości na POChP w Polsce wraz z podaniem źródła danych oraz komentarzem.

Tabela 6.
Chorobowość na POChP w Polsce

Publikacja	Częstość występowania	Wiek pacjentów	Komentarz
<i>Śliwiński 2014</i> [5]	8,9%	> 40 roku życia	POChP potwierdzona badaniem spirometrycznym; badanie międzynarodowe
<i>Gajewski 2014</i> [6]	~10%	> 40 roku życia	POChP w stadium ≥ 2 wg GOLD, częściej u mężczyzn niż u kobiet
<i>Siatkowska 2010</i> [33]	8,1%	> 40 roku życia	2045 zarejestrowanych w poradni podstawowej opieki zdrowotnej w Bytomiu
<i>Jahnz-Różyk 2009</i> [34]	1%	wszystkie grupy wiekowe	według danych międzynarodowych
	ok. 10%	> 40 roku życia	według danych międzynarodowych

Publikacja	Częstość występowania	Wiek pacjentów	Komentarz
	-	-	ok. 2 mln chorych; zapadalność na POChP 15,9/100000
	22,1%	>40 roku życia	POChP ogółem
Niżankowska-Mogilicka (badanie BOLD) [12]	10,9%	>40 roku życia	POChP w stadium ≥ 2 wg GOLD Badanie w grupie 603 dorosłych (w tym 300 kobiet) powyżej 40. roku życia; województwo małopolskie
Pływaczewski 2003 [35]	10,7%	41-72 lat	Badanie przeprowadzone na 676 dorosłych (wiek 41-72) mieszkańcach Warszawy; ekstrapolując dane na ludność Polski – ok. 2 mln chorych
Niepsuj 2002 [36]	10,2%	19-69 lat	Mieszkańcy Zabrze, 239 mężczyzn i 320 kobiet; wiek 19-69; Kryteria rozpoznania GOLD.
Krzyżanowski 1986 [37] (z [12], [36])	8,5%	19-70 lat	dotyczy dorosłych mężczyzn
	4,9%	19-70 lat	dotyczy dorosłych kobiet

Na podstawie przedstawionych danych można zauważyć, że najczęściej podawaną częstością występowania przewlekłej obturacyjnej choroby płuc jest wartość ok. 10% populacji po 40 roku życia.

Umieralność

Umieralność z powodu POChP w populacji europejskiej ogółem szacuje się na 18/100 000 mieszkańców rocznie (współczynnik standaryzowany według wieku). Niemniej obserwuje się znaczne wahania wartości tego wskaźnika pomiędzy poszczególnymi krajami, przy skąpych danych pochodzących z państw Europy Wschodniej. Według danych WHO z 1997 POChP stanowiła przyczynę zgonu około 4,1% mężczyzn i 2,4% kobiet w Europie [11].

Rocznie w Polsce z powodu POChP umiera około 17 000 osób, przy czym w znacznej części przypadków jako główna przyczyna zgonu zgłaszane są: choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze lub rak płuca [5]. Prognozuje się wzrost chorobowości i umieralności związanej z tym schorzeniem w kolejnych latach [6].

4.2.8. Rokowanie i naturalny przebieg POChP

Rokowanie w przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest schorzeniem postępującym. W zależności od nasilenia obturacji oskrzeli 5-letnie przeżycie jest podobne jak w populacji ogólnej ($FEV_1 \geq 50\%$ wartości należnej) lub wynosi od 40%-60% (przy FEV_1 równym 0,75-1,25 l) do 30%-40% (przy $FEV_1 < 0,75$ l). Rokowanie pogarszają współistniejące choroby serca, niska masa ciała, spoczynkowa tachykardia, hiperkapnia oraz hipoksemia. Natomiast u pacjentów z ostrymi zaostrzeniami, wymagającymi hospitalizacji dodatkowe czynniki ryzyka stanowią: zaawansowany wiek chorych, wyższe wartości $PaCO_2$ oraz konieczność przyjmowania doustnych kortykosteroidów. Ryzyko zgonu w POChP maleje u pacjentów, którzy zaprzestali palenia tytoniu. W schorzeniu tym zgony zazwyczaj spowodowane są przez ostrą niewydolność oddechową, zapalenie płuc, raka płuca lub zatorowość płucną [10].

Należy mieć na uwadze, że niezależnie od stosowanego leczenia rokowanie może poprawić przede wszystkim rzucenie palenia tytoniu, dzięki zwolnieniu tempa utraty FEV₁ [7].

Naturalny przebieg choroby

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest schorzeniem, które może przebiegać przez kilkadziesiąt lat [5]. Jest chorobą postępującą, szczególnie w przypadkach kiedy nie zostanie wyeliminowana ekspozycja na czynnik narażenia, uszkadzający płuca (przede wszystkim palenie tytoniu) [6].

Progresja POChP jest oceniana na podstawie szybkości rocznego ubytku FEV₁, który u zdrowej osoby wynosi 20-30 mL (i zaczyna się ujawniać pomiędzy 20 a 30 rokiem życia). W większości przypadków chorych na POChP roczny ubytek FEV₁ wynosi powyżej 40 mL, a u niektórych może być nawet <100 mL/rok [5]. Należy jednak pamiętać, że w zależności od chorego POChP może mieć różną dynamikę [6].

Przyspieszenie rocznego tempa spadku FEV₁ zależy od takich czynników jak: nadprodukcja śluzu, częstość czy długość trwania zaostrzeń choroby. Zwykle 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 [5].

U części chorych można zaobserwować dwa typy dalszego rozwoju klinicznego choroby:

- u chorych z prawidłowym napędem oddechowym gazy krwi tętniczej utrzymują się w granicach normy (przynajmniej w spoczynku); odbywa się to kosztem dużego wysiłku oddechowego i narastającej z upływem lat duszności oraz znacznego upośledzenia sprawności wysiłkowej; chorzy ci umierają zwykle w czasie zaostrzenia choroby, przebiegającego z nasileniem niewydolności oddychania;
- u chorych z obniżonym napędem oddechowym dość wcześnie pojawia się niewydolność oddychania, początkowo hipoksemia, a później hiperkapnia. Chorzy ci nie odczuwają znacznej duszności i źle tolerują wysiłek fizyczny. Po pewnym czasie rozwijają się u nich kliniczne objawy serca płucnego. Chorzy ci umierają wśród cech narastającej prawokomorowej niewydolności serca [5].

4.2.9. Ocena stopnia zaawansowania POChP

Stopień nasilenia obturacji oskrzeli oceniany jest na podstawie wielkości FEV₁ wyrażonej jako odsetek wartości należnej. Wartość FEV₁ określana jest na podstawie badania spirometrycznego wykonanego po 20-30 minutach od podania wziewnego krótkodziałającego leku rozszerzającego oskrzela (zazwyczaj 400 µg salbutamolu) [5]. W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację stopni zaawansowania POChP ze względu na wartości FEV₁ (zgodnie z zaleceniami GOLD z 2014 roku) [9].

Tabela 7.
Stopnie zaawansowania choroby [9]

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

W wytycznych GOLD z 2014 roku zaleca się ponadto ocenę objawów przy pomocy „Testu oceny przewlekłej obturacyjnej choroby płuc” (ang. *COPD Assessment Test - CAT*). Szczegółowe omówienie testu CAT przedstawiono w rozdziale 4.2.5.

Od 2011 roku GOLD zaleca stosowanie kompleksowej klasyfikacji zaawansowania POChP, uwzględniającej 4 kategorie pacjentów (oznaczonych literami od A do D). W tabeli poniżej zilustrowano proponowany podział na podstawie dokumentu z 2013 roku [9].

Tabela 8.
Klasyfikacja zaawansowania POChP, uwzględniająca związek pomiędzy objawami i oceną spirometryczną a ryzykiem zaostrzeń (według GOLD 2014) [9]



4.2.10. Leczenie POChP

W niniejszym podrozdziale przedstawiono ogólne informacje w zakresie leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Szczegółowe dane w zakresie leczenia POChP na podstawie zidentyfikowanych, aktualnych wytycznych praktyki klinicznej omówiono w rozdziale 4.3.

Podstawowym celem leczenia POChP jest: spowolnienie postępu choroby, zmniejszenie objawów wpływających na pogorszenie jakości życia chorego, zapobieganie i leczenie zaostrzeń oraz jej powikłań [5].

Rozwinięta postać POChP nie może zostać wyleczona i niezbędne jest zastosowanie przewlekłego leczenia do końca życia. Leczenie w POChP ustala się na podstawie klasyfikacji zaawansowania (ciężkości choroby) i obejmuje:

- całkowite zaprzestanie palenia tytoniu;

- edukację i rehabilitację;
- leczenie przewlekłe
 - **leczenie farmakologiczne;**
 - leczenie (domowe) tlenem;
 - wspomaganie wentylacji;
- leczenie operacyjne [6], [7].

Leczenie chorych na POChP łagodzi objawy choroby, poprawia drożność oskrzeli, zmniejsza liczbę i ciężkość zaostrzeń oraz może ograniczyć roczny ubytek FEV₁. W ten sposób, poprawie ulega jakość życia i spowalnia się postęp choroby [5].

Na wybór leku ma wpływ m.in. indywidualna reakcja chorego, jak również bezpieczeństwo leczenia w przypadku współistnienia innych chorób, szczególnie układu krążenia [6].

Terapia wziewna jest pierwszym wyborem w każdej grupie pacjentów (A, B, C, D). Lekami, które mają wpływ na kliniczne aspekty POChP są:

- **leki rozszerzające oskrzela,**
- glikokortykosteroidy wziewne (wGKS),
- inhibitory fosfodiesterazy 4 [5], [7].

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

Oceniana interwencja jest lekiem stosowanym w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów u pacjentów z POChP, podawanym w postaci roztworu do inhalacji przez inhalator Respimat (tzw. inhalator „miękkiej mgły”). Substancją czynną ocenianego produktu leczniczego Spiriva Respimat® jest tiotropium, które należy do grupy leków rozszerzających oskrzela – leki przeciwcholinergiczne wziewne, długodziałające (LAMA).

Leki rozszerzające oskrzela

Do grupy leków rozszerzających oskrzela, stosowanych w POChP zaliczamy:

- β_2 -mimetyki wziewne (z grupy β_2 -agonistów)
 - krótkodziałające (SABA) – fenoterol, salbutamol, lewabuterol, terbutalina;
 - długodziałające (LABA) – formoterol, salbutamol, indakaterol, arformoterol, tulobuterol;
- leki przeciwcholinergiczne wziewne (cholinolityczne)
 - krótkodziałające (SAMA) – bromek ipratropium, bromek oksytropium;
 - długodziałające (LAMA) – **bromek tiotropium**, bromek glikopytonium, bromek aklidynium;
- pochodne metyloksantyny
 - aminofilina;
 - teofilina w postaci o przedłużonym uwalnianiu;

- preparaty złożone zawierające w jednym inhalatorze β_2 -mimetyk krótkodziałający oraz lek przeciwcholinergiczny
 - fenoterol + ipratropium (SABA + SAMA)
- preparaty złożone zawierające w jednym inhalatorze β_2 -mimetyk długodziałający oraz glikokortykosteroid
 - formoterol + budezonid;
 - formoterol + mometazon
 - salmeterol + flutikazon [6], [7], [9].

Leki cholinolityczne i z grupy β_2 -agonistów podawane są w inhalacji, najczęściej z inhalatorów ciśnieniowych (MDI) lub proszkowych (DPI). Do MDI można stosować przystawki ułatwiające inhalację (tzw. spejsery). Leki krótkodziałające mogą być również przyjmowane z nebulizatorów pneumatycznych. Dla powodzenia leczenia wziewnymi lekami rozszerzającymi oskrzela istotne jest opanowanie właściwej techniki inhalacji. Teofilina podawana jest drogą doustną (lek dostępny w postaci tabletek lub kapsułek o przedłużonym uwalnianiu) [5].

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

Glikokortykosteroidy wziewne (wGKS)

Ostatnie badania wskazują na istotną rolę czynników zapalnych w patogenezie POChP. Leki te, o działaniu przeciwzapalnym, modyfikują regulację β_2 receptorów oraz zmniejszają wytwarzanie leukotrienów i cytokin [9]. W POChP stosowane są głównie GKS wziewne, natomiast stosowanie doustnych ograniczone jest do okresów zaostrzeń [5].

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

Inhibitory fosfodiesterazy 4

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

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie leków rozszerzających oskrzela stosowanych w POChP (ich dawek i dróg podania oraz czasu działania).

Tabela 9.
Leki stosowane w przewlekłym leczeniu POChP [5], [7]

Sposób działania	Substancja czynna	Postać	Czas działania leku [h]
β₂-mimetyki			
Krótkodziałające (SABA)	Fenoterol	MDI (100 µg)	4-6
	Salbutamol	MDI (100 µg) DPI (200 µg) Roztwór do nebulizacji (2 mg/ml)	4-6
Długodziałające (LABA)	Formoterol	MDI (12 µg) DPI (4,5; 9 i 12 µg)	>12
	Salmeterol	MDI (25 µg) DPI (50 µg)	>12
	Inadakaterol	MDI (0,15mg/dawkę) PDI (0,3 mg/dawkę)	24
Leki cholinolityczne			
Krótkodziałające (SAMA)	Bromek ipratropium	MDI (20µg) Roztwór do nebulizacji (0,25 mg/ml)	6-8
Długodziałające (LAMA)	Bromek tiotropium	DPI (18 µg)	24
	Bromek glikopironium	DPI (44 µg)	24
Pochodne metyloksantyny			
Aminofilina		Tabletki	zmienny, do 24
Teofilina (SR)		Tabletki i kapsułki	zmienny, do 24
Preparaty złożone, zawierające w jednym inhalatorze β₂-mimetyk krótkodziałający i lek cholinolityczny			
Fenoterol+ipratropium		MDI (50 µg +20 µg) Roztwór do nebulizacji (0,5 mg/ml+0,25 mg/ml)	6-8
Preparaty złożone, zawierające w jednym inhalatorze β₂-mimetyk długodziałający i glikokortykosteroid			
Formeterol/budezonid		DPI (4,5 µg /160 µg)	-
Salmeterol/flutikazon		DPI (50 µg/100 µg, 250 lub 500 µg) MDI (25µg/50 µg, 125 lub 250 µg)	-
Glikokortykosteroidy wziewne			
Beklometazon		MDI (50, 100, 250 µg) DPI (100 i 200 µg)	-
Budezonid		MDI (50, 200 µg) DPI (100, 200 i 400 µg) Roztwór do nebulizacji (0,125, 0,25, 0,5 mg/ml)	-
Flutikazon		MDI (50, 125 i 250 µg) DPI (50, 100, 250 i 500 µg) Roztwór do nebulizacji (0,25 i 1 mg/ml)	-

4.2.11. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Chorzy na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc nie powinni pracować w warunkach ekspozycji na pyłowe i gazowe zanieczyszczenia powietrza. Zdolność do pracy fizycznej oraz zajęć rekreacyjnych może być ograniczona przez duszność wysiłkową, niemniej jednak zaleca się ogólnie usprawniające ćwiczenia fizyczne. Uprawianie sportu we wczesnych stadiach choroby jest możliwe i może przynieść korzystne efekty [6].

4.3. Istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna na podstawie wytycznych praktyki klinicznej

Znajomość standardów postępowania klinicznego (ang. *clinical practice guidelines*) stanowi niebywałe wsparcie dla procesu leczenia farmakologicznego. Wytyczne te są opracowywane

w oparciu o rzeczywiste obserwacje wielu ośrodków klinicznych i odnoszą się do skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowanych schematów leczenia w określonych jednostkach chorobowych. Wytyczne dają możliwość prowadzenia prawidłowego postępowania w praktyce klinicznej, ułatwiają prognozowanie potrzeb dotyczących wyposażenia czy finansowania oraz umożliwiają lepsze porównanie wyników leczenia uzyskiwanych w różnych ośrodkach. Ponadto, mają także wartość edukacyjną. Standardy oraz rekomendacje są zatem pomocne w podejmowaniu decyzji dotyczących: wdrożenia leczenia oraz jego rodzaju, zmiany stosowanych leków, zakończenia farmakoterapii, jak również pomagają we wprowadzeniu leczenia dla poszczególnych subpopulacji pacjentów.

Należy jednak mieć na uwadze, że brak opublikowanych wytycznych praktyki klinicznej w zakresie poszczególnych metod terapeutycznych nie oznacza braku efektywności danego sposobu leczenia, a wskazuje jedynie, że jego efektywność kliniczna mogła nie być jeszcze do tej pory oceniona (np. z uwagi na innowacyjność danej terapii).

4.3.1. Polskie wytyczne praktyki klinicznej

W niniejszym podrozdziale zostaną przedstawione metody leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) w oparciu o najbardziej aktualne wytyczne Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc z 2014 roku [5].

W dokumencie tym w profilaktyce pierwotnej, jak i na każdym etapie rozwoju choroby zaleca się zaprzestanie palenia tytoniu. Jest to postępowanie o udowodnionej skuteczności zapobiegania postępowi choroby oraz wydłużające życie chorych. Lekarz powinien udzielić pacjentowi porady antynikotynowej. Najczęściej stosowanym działaniem antynikotynowym jest metoda minimalnej interwencji (2% - 5% pacjentów trwale porzuca palenie). Można też stosować różne środki farmakologiczne: plastry, tabletki zawierające nikotynę lub bupropion czy wareniklinę. Oprócz zaprzestania palenia tytoniu w profilaktyce POChP zaleca się ograniczenie szkodliwych wpływów środowiska (zanieczyszczenia powietrza), szczepienie przeciwko grypie oraz *Streptococcus pneumoniae*.

Leczenie chorych na POChP powinno łagodzić objawy choroby, poprawiać wentylację płuc, zmniejszać liczbę i ciężkość zaostrzeń oraz ograniczać roczny ubytek FEV₁. Rozpoczynając leczenie należy uwzględniać nasilenie duszności i innych objawów choroby, liczbę zaostrzeń w wywiadzie oraz wielkość ograniczenia przepływu powietrza przez oskrzela oraz stopień choroby według czterech opisanych uprzednio w rozdziale 4.2.9. kategorii GOLD (A-D).

Zalecenia PTChP z 2014 roku w zakresie farmakoterapii w stabilnej POChP są następujące:

- ze względu na przewlekły i postępujący charakter choroby zaleca się długotrwałe stosowanie leczenia podtrzymującego;
- nie zaleca się przerywania ani zmniejszania intensywności leczenia po uzyskaniu poprawy stanu chorego;
- ewentualna zmiana leczenia w tym okresie choroby może wynikać z nasilenia objawów choroby i/lub zwiększenia ryzyka wystąpienia zaostrzenia;

- lekami, które wpływają na różne aspekty kliniczne POChP — poprawę drożności oskrzeli, zmniejszenie odczuwanej duszności i innych objawów oraz zmniejszenie częstości zaostrzeń są: leki rozszerzające oskrzela, wziewne GKS, inhibitory fosfodiesterazy 4; ich działanie mogą wspierać antyoksydanty i mukolityki;
- wziewnymi lekami rozszerzającymi oskrzela zalecanymi do leczenia chorych na POChP są: cholinolityki i β_2 -agoniści;
- w doborze leków zaleca się uwzględnianie aktualnego stopnia odczuwanej duszności lub innych objawów POChP oraz ryzyko wystąpienia zaostrzenia choroby, tj. podział na 4 kategorie chorych proponowany przez GOLD.

Zalecenia PTChP dla leków stosowanych w początkowej farmakoterapii POChP, w zależności od kategorii zaawansowania choroby zestawiono w tabeli poniżej. Kolejność przedstawienia terapii opcjonalnych nie ma związku z preferencją (kolejność alfabetyczna).

Tabela 10.
Leki stosowane w początkowej terapii stabilnej POChP według zaleceń PTChP z 2014 roku* [5]

Kat. POChP		Pierwszy wybór terapii (opcje)	Drugi wybór terapii (opcje)	Leczenie alternatywne (opcje)**
A	Farmakoterapia antynikotynowa i/lub szczepienia przeciw grypie	<ul style="list-style-type: none"> • SABA doraźnie lub • SAMA doraźnie 	<ul style="list-style-type: none"> • LABA lub • LAMA lub • SABA i SAMA 	Teofilina
B		<ul style="list-style-type: none"> • LABA lub • LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> • LABA i LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> • SABA i/lub SAMA • Teofilina
C		<ul style="list-style-type: none"> • LABA + wziewny GKS lub • LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> • LABA i LAMA lub • LAMA i PDE4-inh. lub • LABA i PDE4-inh. 	<ul style="list-style-type: none"> • SABA i/lub SAMA • Teofilina
D		<ul style="list-style-type: none"> • LABA + wziewny GKS i/lub • LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> • LAMA + wziewny GKS i LAMA lub • LABA + wziewny GKS i PDE4-inh. lub • LABA i LAMA lub • LAMA i PDE4-inh. 	<ul style="list-style-type: none"> • karbocysteina • SABA i/lub SAMA • Teofilina

*Leki dla każdej kategorii wymieniono w porządku alfabetycznym, a nie w kolejności preferencji. **Leki w tej kolumnie mogą być stosowane w monoterapii lub w kombinacji z inną opcją z pierwszej i drugiej kolumny. SABA – fenoterol, salbutamol; LABA – formoterol, salmeterol, inakaterol; SAMA – bromek ipratropium; LAMA – bromek tiotropium, bromek glikopironium; wziewny GKS – budesonid, flutikazon, beklometazon; inhibitor fosfodiesterazy 4 – roflumilast.

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

Tabela 11.
Szczegółowe zalecenia PTChP z 2014 roku dotyczące farmakoterapii w POChP, w zależności od zaawansowania choroby [5]

Kat. POChP	Zalecane postępowanie
A	<ul style="list-style-type: none"> • u chorych z dusznością wysiłkową zaleca się doraźne stosowanie 1–2 wdechów krótkodziałającego leku rozszerzającego oskrzela; • można stosować kombinację leków krótkodziałających lub jeden z leków długodziałających.
B	<ul style="list-style-type: none"> • począwszy od kategorii B leczenie lekami rozszerzającymi oskrzela powinno być regularne; • uważa się, że długodziałające leki rozszerzające oskrzela są skuteczniejsze i zapewniają lepsze stosowanie się chorego do zaleceń lekarskich niż leki krótkodziałające; chory może stosować cholinolityk długodziałający jeden wdech raz na dobę lub β_2-agonistę długodziałającego 2 razy na dobę po 1. wdechu lub ultra długodziałającego β_2-agonistę jeden wdech raz na dobę; • wybór leku zależy od decyzji lekarza i preferencji chorego; • można zastosować jednocześnie cholinolityk i β_2-agonistę długodziałającego; • w razie braku dostępności leków długodziałających można stosować wziewne leki krótkodziałające z każdej grupy lub ich kombinacje lub teofilinę.
C	<ul style="list-style-type: none"> • zaleca się stosowanie leków rozszerzających oskrzela i skutecznie zmniejszających częstość zaostrzeń; • terapią pierwszego wyboru jest LAMA lub wGKS + LABA; • jeśli zachodzi potrzeba eskalacji leczenia, zaleca się terapię łączoną LABA + LAMA (terapia drugiego wyboru); • u chorych z objawami przewlekłego zapalenia oskrzeli (przewlekły kaszel z wyksztuszaniem) można zastosować roflumilast jako lek dodany do leczenia LAMA lub LABA;

Kat. POChP	Zalecane postępowanie
	<ul style="list-style-type: none"> alternatywnie można stosować SABA, SAMA i teofilinę, jeśli długodziałające leki rozszerzające oskrzela nie są dostępne.
D	<ul style="list-style-type: none"> leczeniem pierwszego wyboru w zależności od wyboru lekarza i preferencji chorego, ale traktowanym równorzędnie podobnie jak w kategorii C jest zastosowanie terapii skojarzonej (długodziałający β_2-agonista + wziewny glikokortykosteroid) lub długodziałającego cholinolityku; są również dowody na wysoką skuteczność terapii trójlekowej (wGKS + LABA + LAMA) w tej kategorii chorych; jako leczenie drugorzędne dopuszczalna jest praktycznie każda kombinacja długodziałających leków rozszerzających oskrzela, wziewnych glikokortykosteroidów oraz inhibitora fosfodiesterazy 4; leczeniem alternatywnym (uzupełniającym) może być stosowanie krótkodziałających leków rozszerzających oskrzela, teofiliny i mukolityków.

4.3.2. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej

W rozdziale 12.1 przedstawiono szczegółowe informacje w zakresie wszystkich organizacji wydających wytyczne praktyki klinicznej, które zostały przeglądnięte w celu zidentyfikowania zaleceń dotyczących leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

W tabeli poniżej odniesiono się jedynie do zidentyfikowanych, zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia POChP. Wytyczne praktyki klinicznej zostały przedstawione chronologicznie (od najbardziej aktualnych).

Tabela 12.
Przegląd interwencji zalecanych do stosowania w leczeniu POChP na podstawie zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej – leczenie farmakologiczne (zakres czasowy wyszukiwania: do dn. 23.05.2014 r.)

Organizacja	Kraj	Rok wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [9]	Międzynarodowe (świat)	2014	<p>Kategoria POChP – A:</p> <ul style="list-style-type: none"> wybór rekomendowany <ul style="list-style-type: none"> SABA (fenoterol – MDI, roztwór do nebulizatora, syrop; lewalbuterol – MDI, roztwór do nebulizatora; salbutamol – MDI, DPI, roztwór do nebulizatora, syrop, tabletki, iniekcja; terbutalina – DPI, tabletki); SAMA (bromek ipratropium – MDI, roztwór do nebulizatora; bromek oksytropim – MDI, roztwór do nebulizatora); wybór alternatywny <ul style="list-style-type: none"> LABA (formoterol – MDI, DPI, roztwór do nebulizatora; arformoterol – roztwór do nebulizatora; indacaterol – DPI, salmeterol – MDI, DPI; tulobuterol - przezskórnie); LAMA (bromek aklidinium – MDI, roztwór do nebulizatora; bromek glicopirionium – DPI, tiotropium – DPI, SMI); SABA + LABA; inne możliwe terapie* <ul style="list-style-type: none"> teofilina o przedłużonym uwalnianiu (tabletki). <p>Kategoria POChP – B:</p> <ul style="list-style-type: none"> wybór rekomendowany <ul style="list-style-type: none"> LABA; LAMA; wybór alternatywny <ul style="list-style-type: none"> LAMA i LABA; inne możliwe terapie* <ul style="list-style-type: none"> SABA i/lub SAMA, teofilina. <p>Kategoria POChP – C:</p> <ul style="list-style-type: none"> wybór rekomendowany

Organizacja	Kraj	Rok wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
			<ul style="list-style-type: none"> o wGKS (beklometazone – MDI, DPI, roztwór do nebulizatora; budesonid – DPI, roztwór do nebulizatora; flutikazone – MDI, DPI) + LABA; o LAMA; • wybór alternatywny <ul style="list-style-type: none"> o LABA i LAMA; o LAMA + PDE 4-inh (roflumilast); o LABA + PDE 4-inh; • inne możliwe terapie* <ul style="list-style-type: none"> o SABA i/lub SAMA; o teofilina. <p>Kategoria POChP – D:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wybór rekomendowany <ul style="list-style-type: none"> o wGKS + LABA i/lub LAMA; • wybór alternatywny <ul style="list-style-type: none"> o wGKS + LABA i LAMA; o wGKS + LABA i PDE 4-inh; o LAMA i LABA; o LAMA + PDE 4-inh; • inne możliwe terapie* <ul style="list-style-type: none"> o SABA i/lub SAMA; o teofilina; o karbocysteina.
<i>Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) [17]</i>	Stany Zjednoczone	2013	<p>Wybór leczenia farmakologicznego zależy od ciężkości choroby określonej na podstawie uzyskanego % oczekiwanego FEV₁ oraz od stosunku FEV₁ do FVC.</p> <p>Kategoria POChP – łagodna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SABA (albuterol, levalbuterol), SAMA (ipratropium) jeśli ich zastosowanie jest konieczne do uzyskania kontroli nad objawami choroby). <p>Kategoria POChP – średnia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LABA (arformoterol, formoterol, salmeterol), LAMA (tiotropium, akolidinum); • należy rozważyć dodatkowo PDE 4-inh (roflumilast). <p>Kategoria POChP – ciężka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LABA, LAMA w połączeniu z wGKS (beklometazone; budesonid; flutikazone) w celu redukcji liczby zaostrzeń; • doustne steroidy (prednizon) w przypadku wystąpienia zaostrzeń. <p>Kategoria POChP – bardzo ciężka</p> <ul style="list-style-type: none"> • LABA, LAMA w połączeniu z wGKS; • doustne steroidy jeżeli jest potrzeba.
<i>Czech Pneumological and Phthisiological Society (CzPPS) [18]</i>	Czechy	2013	<p>Standardowe leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wziewne leki rozszerzające oskrzela <ul style="list-style-type: none"> o SABA (salbutamol, terbutalin, fenoterol); SAMA (ipratropium); o dwa razy dziennie: LAMA (bromek akolidinium) LABA (formoterol, salmeterol), raz dziennie: U-LAMA (tiotropium, glikopironium, umeclidinium), U-LABA (indakaterol, olodaterol, vilanterol); <p>Fenotypowe leczenie celowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PDE 4-inh. (roflumilast); • ICS (wziewne kortykosteroidy) + LABA lub ICS + LABA + LAMA; • leki mukoaktywne, antybiotykoterapia, specjalna fizjoterapia, wsparcie żywieniowe; • LVRS (chirurgiczne zmniejszenie objętości płuc), bronchoskopia metodą redukcji objętości, rozszerzanie przy zastosowaniu alfa-1-antytrypsyny (AAT), teofilina.
<i>European Respiratory Society (ERS)/</i>	Europa/ Stany Zjednoczone	2011	<p>Sformułowano następujące zalecenia dotyczące farmakologicznego leczenia POChP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów ze stabilną POChP, z objawami

Organizacja	Kraj	Rok wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
<i>American College of Physicians (ACP)/ American College of Chest Physicians (ACCP)/ American Thoracic Society (ATS) [14]</i>			<p>oddechowymi i FEV₁ od 60% do 80% wartości należnej można stosować wziewne leki rozszerzające oskrzela;</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów ze stabilną POChP, z objawami oddechowymi i FEV₁ <60% wartości należnej zalecane jest leczenie wziewnymi lekami rozszerzającymi oskrzela; • pacjentom ze stabilną, objawową POChP i FEV₁ <60% wartości należnej zaleca się przepisywanie wziewnych LAMA albo LABA w monoterapii; wybór leku powinien opierać się na preferencjach pacjenta, koszcie oraz profilu działań niepożądanych; • u pacjentów ze stabilną, objawową POChP i FEV₁ <60% wartości należnej można łączyć leki stosowane wziewnie (LAMA, LABA i wziewne GKS).
<i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [15]</i>	Wielka Brytania	2010	<p>Sformułowano następujące zalecenia dotyczące farmakologicznego leczenia POChP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w celu ograniczenia duszności i ograniczonej tolerancji wysiłku należy stosować doraźnie SABA lub SAMA; • w przypadku występowania zaostrzeń lub długotrwałej duszności oraz <ul style="list-style-type: none"> ◦ FEV₁ ≥50% wartości należnej należy zastosować: LABA albo LAMA (po zaprzestaniu stosowania SAMA), ◦ FEV₁ <50% wartości należnej należy zastosować: LABA + wziewny GKS w jednym inhalatorze (można rozważyć połączenie LABA + LAMA jeśli pacjent odmawia lub źle toleruje stosowanie wziewnych GKS) albo LAMA (po zaprzestaniu stosowania SAMA); • w przypadku utrzymujących się zaostrzeń lub duszności można rozważyć stosowanie: <ul style="list-style-type: none"> ◦ po wcześniejszym stosowaniu LABA w monoterapii: LABA + wziewne GKS (można rozważyć połączenie LABA + LAMA jeśli pacjent odmawia lub źle toleruje stosowanie wziewnych GKS) albo połączenie LAMA + LABA + wziewne GKS (LABA + wziewne GKS – w jednym inhalatorze); ◦ po wcześniejszym stosowaniu LAMA albo LABA + wziewne GKS: połączenie LAMA + LABA + wziewne GKS (LABA + wziewne GKS – w jednym inhalatorze).

*Leki, które mogą być stosowane w monoterapii lub w kombinacji z inną opcją z wyboru rekomendowanego i alternatywnego.

4.3.3. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej – pozycja tiotropium w postaci roztworu do inhalatora

W tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące pozycji tiotropium w postaci roztworu do inhalatora (Spiriva Respimat®) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Zestawienie opracowano na podstawie przeanalizowanych, aktualnych wytycznych praktyki klinicznej (polskich – rozdział 4.3.1 oraz zagranicznych 4.3.2).

Tabela 13.

Pozycja tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) w wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia POChP (zakres czasowy wyszukiwania: do dn. 23.05.2014 r.)

Organizacja/ kraj	Rok wydania rekomendacji	Kierunek rekomendacji
Polskie Towarzystwo Chorób Płuc (PTChP)/ Polska [5]	2014	Nie uwzględniono (uwzględniono tylko postać stosowaną w inhalatorze proszkowym)
Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)/ Międzynarodowe (świat) [9]	2014	Pozytywny
Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)/ Stany Zjednoczone [17]	2013	Nie wskazano żadnych substancji czynnych (podano tylko ogólne grupy leków m.in. LAMA)
Czech Pneumological and Phthisiological Society (CzPPS)/ Czechy [18]	2013	Nie wskazano żadnych substancji czynnych (podano tylko ogólne grupy leków m.in. LAMA)
European Respiratory Society (ERS)/ American College of Physicians (ACP)/ American College of Chest Physicians (ACCP)/ American Thoracic Society (ATS)/ Europa, Stany Zjednoczone [14]	2011	Nie wskazano żadnych substancji czynnych (podano tylko ogólne grupy leków m.in. LAMA)
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)/ Wielka Brytania [15]	2010	Nie wskazano żadnych substancji czynnych (podano tylko ogólne grupy leków m.in. LAMA)

5. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

5.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji

Ocenianą interwencją stanowi produkt leczniczy Spiriva Respimat® (substancja czynna: tiotropium, TIO_{RES}; kod ATC: R03BB04, grupa farmakoterapeutyczna: inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych podawane drogą wziewną, leki przeciwcholinergiczne).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące rejestracji dla ocenianej interwencji.

Tabela 14.

Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Spiriva Respimat® [4]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Spiriva Respimat®
Substancja czynna	Tiotropium
Postać farmaceutyczna	Roztwór do inhalacji
Postać leku	Przezroczysty, bezbarwny roztwór do inhalacji
Zawartość opakowania	<p>Produkt leczniczy Spiriva Respimat® – typ i rodzaj materiału opakowania będącego w kontakcie z produktem leczniczym: roztwór znajduje się we wkładzie wykonanym z polietylenu i polipropylenu, zamkniętym polipropylenowym wieczkiem z silikonową uszczelką; wkład umieszczony jest w aluminiowym cylindrze; wielkość opakowania i dodatkowe wyposażenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pojedyncze opakowanie – 1 inhalator Respimat i 1 wkład z produktem leczniczym, dostarczający 60 rozpyleń (30 dawek leczniczych); • opakowanie składające się z 2 opakowań pojedynczych – każde zawiera 1 inhalator Respimat i 1 wkład z produktem leczniczym, dostarczający 60 rozpyleń (30 dawek leczniczych); • opakowanie składające się z 3 opakowań pojedynczych – każde zawiera 1 inhalator Respimat i 1 wkład z produktem leczniczym, dostarczający 60 rozpyleń (30 dawek leczniczych); • opakowanie składające się z 8 opakowań pojedynczych – każde zawiera 1 inhalator Respimat i 1 wkład z produktem leczniczym, dostarczający 60 rozpyleń (30 dawek leczniczych); <p>nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie;</p>

Informacje	Dane
	jedna dawka odmierzona zawiera 2,5 mikrograma tiotropium (na jedną dawkę leczniczą składają się dwa rozpylenia), co odpowiada 3.124 mikrogramom jednowodnego bromku tiotropiowego; dawka odmierzona jest dawką, która po przejściu przez ustnik inhalatora jest dostępna dla pacjenta
Numer dopuszczenia do obrotu	Pozwolenie nr 16125*
Grupa farmakoterapeutyczna	Inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych podawane drogą wziewną, leki przeciwcholinergiczne
Kod ATC	R03BB04
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia	20.10.2009 r.
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL	16.10.2013 r.

* numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Spiriva Respimat®, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją.

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

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

5.2. Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Spiriva Respimat® jest wskazany jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) [4].

5.3. Mechanizm działania

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

5.4. Dawkowanie i sposób podania we wnioskowanym wskazaniu

Produkt leczniczy Spiriva Respimat® przeznaczony jest wyłącznie do stosowania wziewnego. Wkład z lekiem można umieszczać i stosować jedynie w inhalatorze Respimat (szczegółowa

instrukcja przygotowania do stosowania i obsługi tego inhalatora znajduje się w ChPL Spiriva Respimat® punkt 4.2.).

Dawkowanie

Dwa rozpylenia z inhalatora Respimat odpowiadają jednej dawce leczniczej. Dawką zalecaną dla dorosłych jest 5 mikrogramów tiotropium podawane jako dwa rozpylenia z inhalatora Respimat, raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia.

Nie należy przekraczać zalecanej dawki.

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

Pacjenci mogą stosować bromek tiotropiowy w zalecanej dawce.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Spiriva Respimat® u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie jest właściwe.

Mukowiscydoza

Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Spiriva Respimat® u pacjentów z mukowiscydozą.

Sposób podania

W celu zapewnienia właściwego stosowania produktu leczniczego Spiriva Respimat® lekarz lub inny wykwalifikowany pracownik służby zdrowia powinien poinstruować pacjenta, jak używać inhalator.

5.5. Przeciwwskazania, przedawkowania

Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Spiriva Respimat® jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na bromek tiotropiowy, atropinę lub jej pochodne, takie jak ipratropium, czy oksytropium lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (benzalkoniowy chlorek, disodu edetynian, woda oczyszczona, kwas solny 3,6% do ustalenia pH).

Przedawkowania

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

Jednakże, po podaniu zdrowym ochotnikom do 340 mikrogramów bromku tiotropiowego w pojedynczej dawce wziewnej nie zaobserwowano niepożądanych działań związanych z ogólnoustrojowym działaniem przeciwcholinergicznym. Dodatkowo, po zastosowaniu u zdrowych ochotników tiotropium w postaci roztworu do inhalacji w dawce do 40 mikrogramów na dobę przez 14 dni, poza suchością błony śluzowej jamy ustnej i gardła oraz suchością błony śluzowej nosa

i znacznie zmniejszonego wydzielania śliny począwszy od siódmego dnia, nie zanotowano istotnych działań niepożądanych.

Ostre zatrucia po przypadkowym spożyciu doustnym bromku tiotropiowego w postaci roztworu do inhalacji jest mało prawdopodobne ze względu na małą biodostępność po podaniu doustnym.

5.6. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu

Przegląd rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – tiotropium w postaci roztworu do inhalacji, biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej i jej postać (tiotropium w postaci roztworu do inhalacji), jak i nazwę handlową preparatu ją zawierającą (Spiriva Respimat®). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 23.05.2014, w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych. Listę przeszukanych źródeł podano w załączniku (rozdział 12.2).

Na chwilę obecną (stan na dn. 23.05.2014 r.) **zidentyfikowano 4 pozytywne rekomendacje finansowe** wydane przez: australijską PBAC w 2009 roku [19], szkockie SMC w 2007 roku [20] oraz francuskie HAS w 2011 i 2009 roku [21], [22]. W tabeli poniżej omówiono powyższe rekomendacje finansowe wydane dla tiotropium w postaci roztworu do inhalacji.

Tabela 15.
Omówienie zidentyfikowanych rekomendacji finansowych dla tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) stosowanego w POChP (zakres czasowy wyszukiwania: do dn. 23.05.2014 r.)

Organizacja/ kraj	Kierunek rekomendacji (rok)	Treść rekomendacji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)/ Australia	Pozytywny (2009)	Tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) jest rekomendowany do stosowania w długoterminowym leczeniu podtrzymującym przy skurczu oskrzeli i dusznościach występujących w związku z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc [19].
Scottish Medicines Consortium (SMC)/ Szkocja	Pozytywny z ograniczeniami (2007)	Tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) jest rekomendowany do ograniczonego stosowania w ramach NHS jako leczenie podtrzymujące rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Może być stosowany u pacjentów, u których tiotropium stanowi właściwą metodę leczenia podtrzymującego rozszerzającego oskrzela, ale jest ograniczone do stosowania u pacjentów, którzy mają słabą sprawność manualną i dlatego mają trudności z wykorzystaniem tiotropium w urządzeniu Handihaler [20].
Haute Autorité de Santé (HAS)/ Francja	Pozytywny (2011)	Tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) jest rekomendowany do stosowania jako leczenie podtrzymujące rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Poziom refundacji: 65% [21], [22].
	Pozytywny (2009)	

Pozostałe z przeanalizowanych agencji HTA/ organizacji (AOTM, CADATH/CEDAC, NICE, AWMSG, IQWiG, SBU) nie oceniały zasadności finansowania ze środków publicznych tiotropium

w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) stosowanego w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

5.7. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu

Przegląd decyzji refundacyjnych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – tiotropium w postaci roztworu do inhalacji, biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej i jej postać (tiotropium w postaci roztworu do inhalacji), jak i nazwę handlową preparatu ją zawierającą (Spiriva Respimat®). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 23.05.2014. Listę przeszukanych źródeł podano w załączniku (rozdział 12.3.).

W tabeli poniżej omówiono wydane decyzje refundacyjne dotyczące tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®).

Tabela 16.
Omówienie zidentyfikowanych decyzji refundacyjnych dla tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) stosowanego w POChP (zakres czasowy wyszukiwania: do dn. 23.05.2014 r.)

Organizacja/ kraj	Kierunek decyzji, poziom refundacji
Dental and Pharmaceutical Benefits Board (TLV)/ Szwecja	
Danish Medicines Agency (DMA)/ Dania	
College voor zorgverzekeringen (CVZ)/ Holandia	
Medical Product Database (MPD)/ Finlandia	
Ministerio de Sanidad y Política Social (MSPS)/ Hiszpania	
Haute Autorité de Santé (HAS)/ Francja	
Czechy	
Bułgaria	
Grecja	
Słowacja	
Słowenia	
Estonia	
Rumunia	
Portugalia	
Węgry	
Łotwa	
Norwegia	
Austria	
Włochy	
Wielka Brytania	
Cypr	
Belgia	
Luksenburg	
Irlandia	
Niemcy	
Litwa	

Pozostałe z przeanalizowanych organizacji (BIL/MZ, NICE, ODD, CBIP, AIF, PHARMAC, PBS, HC) zajmujących się wydawaniem decyzji refundacyjnych nie wypowiedziały się w sprawie refundacji tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) stosowanego w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

6. INTERWENCJE OPCJONALNE (KOMPARATORY)

6.1. Wybór interwencji opcjonalnych (komparatorów)

6.1.1. Wstęp do wyboru interwencji opcjonalnych (komparatorów)

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

Zgodnie z wytycznymi AOTM analiza efektywności klinicznej polega na porównaniu efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowych populacjach pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji, zgodnie z wytycznymi AOTM powinna być, w pierwszej kolejności tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię medyczną. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1]. Powyższe kryterium wyboru komparatora jest również opracowane przy uwzględnieniu aktualnego Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [3].

Oceniana interwencja – tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) jest długodziałającym, wybiórczym antagonistą receptorów muskarynowych (lekiem przeciwocholinergicznym), przeznaczonym do stosowania raz na dobę w leczeniu podtrzymującym polegającym na rozszerzeniu oskrzeli u pacjentów z POChP. Stosowanie produktu leczniczego Spiriva Respimat® u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie jest właściwe [4].

6.1.2. Leczenie zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej

Leczenie zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej

Ogólne zasady leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc zostały omówione w rozdziale 4.2.10. niniejszego opracowania. Z kolei w rozdziałach 4.3.1. oraz 4.3.2. przedstawiono szczegółowe informacje w zakresie interwencji zalecanych do stosowania w leczeniu POChP.

W tabeli poniżej, w oparciu o zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej (polskie oraz zagraniczne) przedstawiono rekomendowane metody terapii stosowanej w leczeniu POChP w zakresie leków rozszerzających oskrzela (β_2 -mimetyki wziewne – SABA, LABA; leki przeciwocholinergiczne wziewne – SAMA, LAMA; pochodne metyloksantyny; preparaty złożone w jednym inhalatorze – SABA + SAMA, LABA + wGKS).

Analiza problemu decyzyjnego dla tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) stosowanego w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Tabela 17.
Zestawienie rekomendowanych metod terapii stosowanych POChP

Grupa leków	Rekomendowany schemat leczenia	Organizacja		
		Polska	Zagranica	
Substancja czynna		PTChP 2014 [5]	ICS1 2013 [17]	
		Kategoria A (agoodna) POChP		
SABA	fenoterol	+		
	falbutamol	+		
	lewakbuterol		+	
	salbutamol		+	
	terbutalina		+	
	albuterol		+	
	SAMA	bromek ipratropium	+	+
		bromek oksypropim	+	+
		formoterol	+	+
		salmeterol	+	+
indakaterol		+	+	
arformoterol		+	+	
tulobuterol		+	+	
olodaterol				
vilanterol				
bromek tiotropium		+	+	
LAMA	bromek glikopironium	+	+	
	bromek akolidinium	+	+	
SABA i SAMA	umeklidinium			
	fenoterol i bromek ipratropium falbutamol i bromek ipratropium	+		
SABA + LABA	fenoterol + formoterol		+	
	lewakbuterol + formoterol		+	
	salbutamol + formoterol		+	
	terbutalina + formoterol		+	
	fenoterol + salmeterol		+	
	lewakbuterol + salmeterol		+	
	salbutamol + salmeterol		+	
	terbutalina + salmeterol		+	
	fenoterol + inadakaterol		+	
	lewakbuterol + inadakaterol		+	
	salbutamol + inadakaterol		+	
	terbutalina + inadakaterol		+	
	fenoterol + arformoterol		+	
	lewakbuterol + arformoterol		+	
	salbutamol + arformoterol		+	
	terbutalina + arformoterol		+	
	fenoterol + tulobuterol		+	
	lewakbuterol + tulobuterol		+	
	salbutamol + tulobuterol		+	
	terbutalina + tulobuterol		+	
Kategoria B (średnia) POChP				
LABA	formoterol	+	+	
	salmeterol	+	+	
	inadakaterol	+	+	
	arformoterol		+	
	tulobuterol		+	
LAMA	olodaterol			
	vilanterol			
	bromek tiotropium	+	+	

Wziewne leki rozszerzające oskrzela

Wziewne leki rozszerzające oskrzela

Grupa leków	Rekomendowany schemat leczenia	Organizacja			
		Polska	GOLD 2014 [9]	Za granicą	ERS/ ACP/ ACCP/ ATS 2011 [14]
	Substancja czynna	PTChP 2014 [5]		ICSI 2013 [17]	
LABA i LAMA	bromek glikopironium	+			
	bromek akliidynium				+
	umeclidynium				
	formoterol i bromek tiotropium	+			
	formoterol i bromek glikopironium	+			
	formoterol i bromek akliidynium	+			
	salmeterol i bromek tiotropium	+			
	salmeterol i bromek glikopironium	+			
	salmeterol i bromek akliidynium	+			
	inadakaterol i bromek tiotropium	+			
	inadakaterol i bromek glikopironium	+			
	inadakaterol i bromek akliidynium	+			
	arformoterol i bromek tiotropium	+			
	arformoterol i bromek glikopironium	+			
	arformoterol i bromek akliidynium	+			
	bromek akliidynium i bromek tiotropium	+			
	bromek akliidynium i bromek glikopironium	+			
bromek akliidynium i bromek akliidynium	+				
LABA + wGKS	formoterol + budezonid	+			
	formoterol + flutikazon	+			
	formoterol + beklometazon	+			
	salmeterol + budezonid	+			
	salmeterol + flutikazon	+			
	salmeterol + beklometazon	+			
	inadakaterol + budezonid	+			
	inadakaterol + flutikazon	+			
	inadakaterol + beklometazon	+			
	arformoterol + budezonid	+			
	arformoterol + flutikazon	+			
	arformoterol + beklometazon	+			
	tulobuterol + budezonid	+			
	tulobuterol + flutikazon	+			
	tulobuterol + beklometazon	+			
	bromek tiotropium	+			
	bromek glikopironium	+			
bromek akliidynium	+				
formoterol i bromek tiotropium	+				
formoterol i bromek glikopironium	+				
formoterol i bromek akliidynium	+				
salmeterol i bromek tiotropium	+				
salmeterol i bromek glikopironium	+				
salmeterol i bromek akliidynium	+				
inadakaterol i bromek tiotropium	+				
inadakaterol i bromek glikopironium	+				
inadakaterol i bromek akliidynium	+				
arformoterol i bromek tiotropium	+				
arformoterol i bromek glikopironium	+				
arformoterol i bromek akliidynium	+				
tulobuterol i bromek tiotropium	+				
tulobuterol i bromek glikopironium	+				
tulobuterol i bromek akliidynium	+				
LABA + wGSK	formoterol + budezonid	+			
	formoterol + budezonid	+			++

Grupa leków	Rekomendowany schemat leczenia	Organizacja		
		Polska	Za granicą	ERS/ ACP/ ACCP/ ATS 2011 [14]
	Substancja czynna	PTChP 2014 [5]	GOLD 2014 [9]	ICS 2013 [17]
LAMA	formoterol + flutikazon	+		
	formoterol + beklometazon	+		
	salmeterol + budezonid	+		
	salmeterol + flutikazon	+		
	salmeterol + beklometazon	+		
	inadakaterol + budezonid	+		
	inadakaterol + flutikazon	+		
	inadakaterol + beklometazon	+		
	bromek tiotropium	+		
	bromek glikopironium	+		
LAMA i LABA	formoterol i bromek tiotropium		+	
	formoterol i bromek glikopironium		+	
	formoterol i bromek akolidinium		+	
	salmeterol i bromek tiotropium		+	
	salmeterol i bromek glikopironium		+	
	salmeterol i bromek akolidinium		+	
	inadakaterol i bromek tiotropium		+	
	inadakaterol i bromek glikopironium		+	
	inadakaterol i bromek akolidinium		+	
	arformoterol i bromek tiotropium		+	
arformoterol i bromek glikopironium		+		
arformoterol i bromek akolidinium		+		
tulobuterol i bromek tiotropium		+		
tulobuterol i bromek glikopironium		+		
tulobuterol i bromek akolidinium		+		

+ Oznacza, że dany schemat leczenia jest rekomendowany, *Wskazano rekomendowaną grupę leków, nie podano konkretnych substancji czynnych.

W tabeli powyżej nie zamieszczono informacji w zakresie metod leczenia zalecanych w czeskich wytycznych praktyki (CzPPS) z 2013 roku [18] oraz brytyjskich wytycznych praktyki klinicznej (NICE) z 2010 roku [15] ponieważ podano w nich ogólne dane, które leki powinny być stosowane w POChP (bez rozróżnienia na kategorię POChP). Wytyczne praktyki klinicznej z Czech i Wielkiej Brytanii zostały zatem przedstawione w Tabeli 12. i nie przytaczano ich tutaj ponownie.

6.1.3. Leki zarejestrowane i refundowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu

Z grup leków składających się na terapie rekomendowane w wytycznych (polskich i zagranicznych) stosowane w celu rozszerzenia oskrzeli u pacjentów z POChP wybrano leki zarejestrowane (na podstawie [29]) i jednocześnie refundowane w Polsce ze środków publicznych w leczeniu POChP (na podstawie danych z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. [30]). Zestawienie informacji o dopuszczeniu do obrotu i refundacji wspomnianych leków zestawiono w tabeli poniżej. Tłustym, zielonym drukiem wyróżniono leki spełniające oba przyjęte kryteria.

Tabela 18.
Potencjalne komparatory - zestawienie informacji o rejestracji i refundacji w Polsce

Grupa leków	Substancja czynna	Rejestracja [29]	Refundacja [30]
Leki jednoskładnikowe			
Długodziałające leki cholinolityczne (LAMA)	tiotropium*	X	X
	glikopironium*	X	
	aklidynium*	X	
	uneklidinium		
Krótkodziałające leki cholinolityczne (SAMA)	ipratropium*	X	X
	oksytropium*		
Długodziałający β_2-agoniści (LABA)	formoterol	X	X
	arformoterol		
	salmeterol	X	X
	indakaterol	X	X
	tulobuterol**		
	olodaterol		
Krótkodziałający β_2-agoniści (SABA)	vilanterol		
	fenoterol	X	
	falbutamol		
	lewakbuterol		
	salbutamol	X	
	terbutalina		
	albuterol	X	
Preparaty złożone (w 1 inhalatorze)			
LABA + wGKS	formoterol/budezonid	X	X
	formoterol/flutikazon		
	formoterol/mometazon		
	salmeterol/flutikazon	X	X
	salmeterol/budezonid		
	salmeterol/beklometazon		
	formoterol/beklometazon	X	X
	inadakaterol/budezonid		
	inadakaterol/flutikazon		
	inadakaterol/beklometazon		
	arformoterol/budezonid		
	arformoterol/flutikazon		
	arformoterol/beklometazon		
	tulobuterol/budezonid		
tulobuterol/flutikazon			
tulobuterol/beklometazon			
SABA + SAMA[^]	fenoterol/ipratropium*	X	X
	salbutamol/ipratropium*	X	

* w postaci bromku; ** system transdermalny. [^]z uwagi na mnogość połączeń uwzględniono tylko preparaty, które są zarejestrowane i/lub refundowane w Polsce.

6.1.4. Leczenie najczęściej stosowane w polskiej praktyce klinicznej

Na stronie AOTM zidentyfikowano 3 najbardziej aktualne raporty: z 2014 roku dotyczący produktu leczniczego Ultibro Breezhaler® (indakaterol+glikopironium) [63], z 2013 roku dotyczący produktu leczniczego Seebri Breezhaler® (bromek glikopironium) [31] oraz z 2014 roku dotyczący produktu leczniczego Onbrez Breezhaler® (indekaterol maleinian) [32]. W tabeli poniżej zestawiono opinie ekspertów klinicznych przedstawione w obu tych raportach AOTM.

Tabela 19.
Zestawienie informacji w zakresie technologii stosowanych w polskiej praktyce klinicznej w leczeniu POChP (na podstawie opinii ekspertów klinicznych [31], [32], [63])

Grupa leków	Substancja czynna	Opinia eksperta klinicznego			
		Prof. dr hab. n. med. Ryszarda Chazan		Dr med. Piotr Dąbrowiecki, opinia z 2013 roku [31]	
		opinia z 2013 roku [31]	opinia z 2014 roku		
			[32]	[63]	
SABA	Salbutamol	+	+	+	+
	Fenoterol	+			
	Albuterol		+	+	+
LABA	Salmeterol	+	+	+	+
	Formoterol	+	+	+	+
	Indakaterol	+	+	+	+
SAMA	Bromek ipratropium	+	+	+	+
	Tiotropium	+	+	+	+
LAMA	Bromek glikopironium		+	+	
	Bromek aklidinium			+	
SABA+SAMA	Fenoterol + bromek ipratropium	+			
	Salbutamol + bromek ipratropium		+	+	+
Metyloksantyny	Teofilina	+	+	+	+
	Aminofilina		+	+	+
PDE4-inh	Roflumilast	+	+	+	+
wGKS	Beklometazon		+		+
	Budezonid		+		+
	Flutykazon		+		+
LABA+wGKS	Formoterol + budezonid		+	+	+
	Formoterol + beklometazon			+	
	Salmeterol + flutikazon		+		+
GKS doustne	Prednizon		+	+	+
	Metylprednizolon		+	+	+

6.1.5. Najtańsze leczenie we wnioskowanym wskazaniu w Polsce

W tabeli poniżej przedstawiono informacje w zakresie najtańszych substancji stosowanych w leczeniu POChP w Polsce na podstawie opinii ekspertów klinicznych przytoczonych w ramach analiz weryfikacyjnych AOTM: z 2014 roku dotyczącej produktu leczniczego Ultibro Breezhaler® (indakaterol+glikopironium) [63], z 2013 roku dotyczącej produktu leczniczego Seebri Breezhaler®

(bromek glikopironium) [31] oraz z 2014 roku dotyczącej produktu leczniczego Onbrez Breezhaler® (indekaterol maleinian) [32].

Tabela 20.

Zestawienie informacji w zakresie najtańszych substancji stosowanych w polskiej praktyce klinicznej w leczeniu POChP (na podstawie opinii ekspertów klinicznych [31], [32], [63])

Grupa leków	Substancja czynna	Opinia eksperta klinicznego			Dr med. Piotr Dąbrowiecki, opinia z 2013 roku [31]
		Prof. dr hab. n. med. Ryszarda Chazan			
		opinia z 2013 roku [31]	opinia z 2014 roku		
		[32]	[63]		
SABA	Salbutamol	+			
	Fenoterol	+			
SAMA	Bromek ipratropium	+			
LAMA	Tiotropium				+
LABA	Formoterol		+		
LABA+LAMA	Formoterol + tiotropium			+	

6.1.6. Najskuteczniejsze leczenie we wnioskowanym wskazaniu

W tabeli poniżej przedstawiono informacje w zakresie najskuteczniejszych metod leczenia POChP na podstawie opinii ekspertów klinicznych przytoczonych w ramach analiz weryfikacyjnych AOTM: z 2014 roku dotyczącej produktu leczniczego Ultibro Breezhaler® (indakaterol+glikopironium) [63], z 2013 roku dotyczącej produktu leczniczego Seebri Breezhaler® (bromek glikopironium) [31] oraz z 2014 roku dotyczącej produktu leczniczego Onbrez Breezhaler® (indekaterol maleinian) [32].

Tabela 21.

Zestawienie informacji w zakresie najskuteczniejszych metod stosowanych w leczeniu POChP (na podstawie opinii ekspertów klinicznych [31], [32], [63])

Grupa leków	Substancja czynna	Opinia eksperta klinicznego			Dr med. Piotr Dąbrowiecki, opinia z 2013 roku [31]
		Prof. dr hab. n. med. Ryszarda Chazan			
		opinia z 2013 roku [31]	opinia z 2014 roku		
		[32]	[63]		
SABA lub SAMA	-				chorzy z grupy A
LAMA	Tiotropium	+			chorzy z grupy A,B
LABA	-				chorzy z grupy B
SABA+SAMA	-				chorzy z grupy A
LABA+LABA	-				chorzy z grupy B,C,D
LABA+wGKS lub LABA	-				chorzy z grupy C
LABA+wGKS i/lub LABA	-				chorzy z grupy D
LAMA+wGKS ±PDE-4	-				chorzy z grupy D
LABA+PDE-4	-				chorzy z grupy D
-	-				Żadne zalecenia nie wskazują jednoznacznie przewagi LABA nad LAMA i na odwrót pozostawiając decyzję wyboru lekarzowi; część chorych lepiej odpowiada na LABA część na LAMA, a część chorych uzyskuje poprawę dopiero po zastosowaniu leczenia skojarzonego LABA/LAMA.

6.1.7. Zestawienie informacji w celu wyboru adekwatnych komparatorów do porównania z ocenianą interwencją

Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku w ramach analizy efektywności klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [3]. Zatem, przy wyborze komparatorów należy w pierwszej kolejności wymienić leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej, a w przypadku braku takich leków rozważyć możliwość porównania technologii wnioskowanej z co najmniej jedną odpowiednią technologią opcjonalną, która nie jest refundowana w analizowanym wskazaniu.

Mając zatem na uwadze status finansowania, rejestrację w Polsce oraz wytyczne praktyki klinicznej (przede wszystkim polskie [5] oraz zagraniczne [9], [14], [15], [17], [18]), jak również opinie ekspertów klinicznych [31], [32], [63] do dalszych rozważań nad wyborem odpowiedniego komparatora dla tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) podawanego w przedmiotowym wskazaniu wybrane zostają następujące metody leczenia:

- długodziałające leki cholinolityczne (LAMA) – tiotropium (w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardych);
- długodziałające β_2 -agoniści (LABA) – formoterol, salmeterol, indakaterol;
- LABA + wGKS – formoterol/budezonid, salmeterol/flutikazon, formoterol/beklometazon.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie informacji w ramach wyboru komparatorów – refundowanych technologii opcjonalnych do porównania z tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) podawanym w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Zastosowano ocenę punktową (przyznawaną przez analityka IA) w zależności od odpowiedzi udzielonej na postawione pytanie („++” to 2 punkty; „+” to 1 punkt; „+/-” to 0,5 punktu; „-” to 0 punktów). W zależności od kategorii oceniających użyto następujących skal:

- czy substancja czynna/ schemat leczenia ma to samo wskazanie rejestracyjne co tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (skala od „++” do „-”; „++” wskazuje na identyczne wskazanie rejestracyjne; „+” wskazuje na częściowo zgodne wskazanie rejestracyjne; „-” wskazuje na wskazanie niezgodne z analizowanym);
- czy substancja czynna/ schemat leczenia należy do tej samej grupy leków (LAMA) co tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (skala od „++” do „-”; „++” wskazuje na tę samą grupę leków; „+” wskazuje na częściowo zgodną grupę leków; „-” wskazuje na inną grupę leków);
- czy substancja czynna/ schemat leczenia ma tą samą drogę podania co tiotropium w postaci roztworu do inhalacji – wziewna (skala od „+” do „-”; „+” tak, „-” nie);
- czy substancja czynna/ schemat leczenia jest zalecany do stosowania w przedmiotowym wskazaniu na podstawie polskich wytycznych praktyki klinicznej (skala od „+” do „-”; „+” tak, „-” nie);

- czy substancja czynna/ schemat leczenia jest zalecany do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez ekspertów klinicznych (skala od „++” do „-”; „++” tak przez wszystkich lub w większość, „+” tak, przez niektórych, „-” nie);
- czy substancja czynna/ schemat leczenia jest zalecany do stosowania w przedmiotowym wskazaniu na podstawie zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej (skala od „++” do „-”; „++” tak we wszystkich lub w większości zidentyfikowanych, „+” tak, ale w niektórych, „-” nie);
- czy substancja czynna/ schemat leczenia jest wymieniany przez ekspertów klinicznych jako najtańsza interwencją opcjonalną (skala od „+” do „-”; „+” tak, „-” nie);
- czy substancja czynna/ schemat leczenia jest wymieniany przez ekspertów klinicznych jako najskuteczniejsza interwencją w przedmiotowym wskazaniu (skala od „++” do „-”; „++” tak przez wszystkich ekspertów klinicznych; „+” tak przez większość ekspertów klinicznych; „-” nie);
- czy substancja czynna/ schemat leczenia jest refundowany ze środków publicznych w Polsce do stosowania w przedmiotowym wskazaniu (skala od „+” do „-”; „+” tak, „+/-” tylko jedna ze składowych schematu, „-” nie);
- dostępność pierwotnych badań klinicznych (typu RCT) bezpośrednio porównujących zastosowanie interwencji wnioskowanej z potencjalnym komparatorem (skala od „+” do „-”; „+” tak, „-” nie);

Maksymalna liczba punktów, którą dany lek/ schemat leczenia może otrzymać wynosi – 15.

Analiza problemu decyzyjnego dla tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) stosowanego w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Tabela 22.
Zestawienie danych w zakresie wyboru komparatora (refundowana technologia opcjonalna) dla tiotropium w postaci roztworu do inhalacji

Substancja czynna (grupa leków)	Nazwa	Wskazanie referencyjne	Grupa leków	Droga podania	Polska praktyka kliniczna		Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej***	Najlepsza opcja w opinii ekspertów**	Najskuteczniejsza opcja w opinii ekspertów**	Refundacja w Polsce w POChP	Dostępność badań RCT (porównanie bezpośrednie)	Wynik
					wytyczne praktyki klinicznej*	opinie ekspertów klinicznych**						
Tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (LAMA)	Spiriva Respimat® [4]	Leczenie podtrzymujące rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z POChP	LAMA	Wziewna	-	-	+	-	-	-	Nd	Nd
Tiotropium (LAMA)	Spiriva® [38]	++	++	+	+	++	++	++	+	+	+	15/15
Formoterol (LABA)	Atmos® [39]											
	Foradil® [40]											
	Forastin® [41]											
	Formoterol Easyhaler® [42]	++	-	+	+	++	++	+	+	+	-	11/15
	Oxis Turbuhaler® [43] Oxodil PPH® [44] Zafiron® [45]											
Salmeterol (LABA)	Pulmotenol® [46]											
	Pulveril® [47]	++	-	+	+	++	++	-	+	+	-	10/15
	Servent® [48] Servent Dysk® [49]											
Indakaterol (LABA)	Onbrez Breezhaler® [50]	++	-	+	+	++	+	-	+	+	-	9/15
	Formoterol/budezonid (LABA+WGKS)	++	-	+	+	++	+	-	+	+	-	9/15
Salmeterol/flutikazon (LABA+WGKS)	Symbicort Turbuhaler® [51]											
	Asa rig® [52]											
	Salmex® [53] Seretide Dysk® [55] Seretide® [54]	++	-	+	+	++	+	-	+	+	-	9/15^
Formoterol/beklometazon (LABA + WGKS)	Fostex® [56]	-	-	+	+	-	+	-	+	+	-	5/15
	Ipratropium (SAM/A)	++	-	+	+	++	++	+	+	+	+	12/15
Ipratropium/fenoterol (SAM + LABA)	Berodual® [59]	++	-	+	+	+	+	-	+	+	-	7/15

Nd – nie dotyczy. *PTChO z 2014 roku [5]. **Opinie ekspertów klinicznych zamieszczone w raportach AOTM [31], [32], [63]. ***GOLD z 2014 roku [9], ERS/ ACP/ ACCP/ ATS z 2011 roku [14], NICE z 2010 roku [15], ICSI z 2013 roku [17], CzPPS z 2013 roku [18]. ^Uwzględniono najwyższą uzyskaną punktację.

6.2. Podsumowanie wyboru interwencji opcjonalnych (komparatorów)

Mając na uwadze standardy i wytyczne (przede wszystkim polskie, ale także zagraniczne) postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, specyfikę problemu zdrowotnego, drogę podania, dostępność badań klinicznych, a także stan finansowania ze środków publicznych w Polsce, jako ostateczny komparator do analiz HTA dla ocenianej interwencji (tiotropium w postaci roztworu do inhalacji, produkt leczniczy Spiriva Respimat®) wybrano (uzyskał najwyższą punktację w zestawieniu przedstawionym w Tabeli 22):

- **tiotropium w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardych (TIO).**

Szczegółowe argumenty, uzasadniające przyjęcie powyżej wskazanej terapii jako komparatora zestawiono poniżej.

Tabela 23.
Wybrany komparator (technologia refundowana) z uzasadnieniem

Wskazanie	Komparator	Uzasadnienie
Leczenie podtrzymujące rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów POChP	Tiotropium w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardych	<ul style="list-style-type: none">• zarejestrowany w Polsce do stosowania w tym samym wskazaniu [38];• należy do tej samej grupy leków (LAMA) [38];• ma tę samą drogę podania (wziewna) [38]; różnica dotyczy zastosowanego inhalatora – tiotropium w postaci roztworu do inhalacji jest podawane przez inhalator tzw. miękkiej mgły (Respimat), a tiotropium w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardych jest podawany przez inhalator HandiHaler;• rekomendowany do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez polskie [5] i zagraniczne [9], [14], [15], [17], [18] wytyczne praktyki klinicznej;• zalecany do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez polskich ekspertów klinicznych [31], [32], [63];• w opinii polskich ekspertów klinicznych uznawany za lek: najtańszy, najskuteczniejszy w przedmiotowym wskazaniu [31], [32], [63];• refundowany w przedmiotowym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce [30];• istnieje możliwość przeprowadzenia porównania bezpośredniego (badanie RCT).

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (porównanie technologii wnioskowanej z co najmniej jedną refundowaną procedurą stosowaną w przedmiotowym wskazaniu) [2], [3], jak i zalecenia wytycznych AOTM (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi; w opinii ekspertów klinicznych stanowi najtańszą i najskuteczniejszą interwencję w przedmiotowym wskazaniu) [1].

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA, należy przedstawić opis technologii opcjonalnych [3]. Charakterystykę leku, stanowiącego wybrany komparator wobec ocenianej interwencji przedstawiono w kolejnym podrozdziale.

6.3. Charakterystyka interwencji opcjonalnej (komparatora)

Tiotropium w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardych (produkt leczniczy Spiriva®) [38]

Na polskim rynku dostępny jest aktualnie jeden preparat zawierających tiotropium w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardych – produkt leczniczy Spiriva®. Podmiotem odpowiedzialnym jest Boehringer Ingelheim International GmbH. Aktualnie (stan na: maj 2014) jest on finansowany ze środków publicznych w Polsce [30].

Mechanizm działania

Bromek tiotropiowy jest długodziałającym, wybiórczym antagonistą receptorów muskarynowych, w medycynie klinicznej określanym jako lek przeciwcholinergiczny. Poprzez wiązanie się z receptorami muskarynowymi w mięśniówce gładkiej oskrzeli, bromek tiotropiowy hamuje cholinergiczne (zwężające oskrzela) działanie acetylocholino wydzielanej na zakończeniach nerwów przywspółczulnych. Wskazuje on podobne powinowactwo do poszczególnych podtypów receptora muskarynowego (od M_1 do M_5). Bromek tiotropiowy działając jako kompetycyjny i odwracalny antagonist receptorów M_3 w drogach oddechowych, powoduje rozszerzenie oskrzeli. Działanie to jest zależne od dawki i utrzymuje się ponad 24 godziny. Długotrwałe działanie jest prawdopodobnie spowodowane bardzo powolną dysocjacją cząsteczki produktu do receptora M_3 , przy czym okres połowicznej dysocjacji jest znacznie dłuższy w porównaniu z ipratropium. Jako lek przeciwcholinergiczny o strukturze N-czwartorzędowej, bromek tiotropiowy stosowany wziewnie odznacza się wybiórczym, miejscowym działaniem na oskrzela. Stężenia terapeutyczne, przy których nie występują objawy działania przeciwcholinergicznego mieszczą się w dopuszczalnym zakresie.

Wskazania do stosowania

- jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Dawkowanie i sposób podania w przedmiotowym wskazaniu

Produkt leczniczy Spiriva® jest przeznaczony jedynie do stosowania wziewnego.

Dawkowanie

Zaleca się inhalację zawartości jednej kapsułki (18 mikrogramów) raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia, za pomocą aparatu do inhalacji HandiHaler (szczegółowa instrukcja przygotowania do stosowania i obsługi tego inhalatora znajduje się w ChPL Spiriva® punkt 4.2.). Nie należy stosować dawki większej niż zalecana.

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

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

Pacjenci mogą stosować bromek tiotropiowy w zalecanej dawce.

Dzieci i młodzież

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

Mukuwiscydoza

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

Sposób podania

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

Przeciwwskazania, przedawkowanie

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na bromek tiotropiowy, atropinę lub jej pochodne, takie jak ipratropium czy oksytropium;
- nadwrażliwość na substancję pomocniczą, laktozę jednowodną, która zawiera białka mleka.

Przedawkowanie

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

Jednakże, po podaniu zdrowym ochotnikom do 340 mikrogramów bromku tiotropiowego w pojedynczej dawce wziewnej nie zaobserwowano niepożądanych działań związanych z ogólnoustrojowym działaniem przeciwcholinergicznym. Poza tym, po zastosowaniu u zdrowych ochotników bromku tiotropiowego w dawce do 170 mikrogramów na dobę przez 7 dni, nie zanotowano żadnych istotnych działań niepożądanych, z wyjątkiem suchości błony śluzowej jamy ustnej. W badaniu z zastosowaniem wielokrotnych dawek u pacjentów z POChP, przy maksymalnej dawce dobowej wynoszącej 43 mikrogramy bromku tiotropiowego, stosowanej przez 4 tygodnie, nie zanotowano znaczących działań niepożądanych.

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

Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

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

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

Informacje dotyczące rejestracji produktu leczniczego Spiriva®

Tabela 24.

Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Spiriva® [38]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Spiriva®
Substancja czynna	Tiotropium
Postać farmaceutyczna	Proszek do inhalacji w kapsułkach twardych; jasnozielone kapsułki twarde; na każdej kapsułce nadrukowany jest kod leku TI 01 i logo firmy.
Postać leku	Proszek do inhalacji w kapsułkach twardych
Zawartość opakowania	Blistry A1/PVC/A1 zawierające po 10 kapsułek umieszczone w tekturowym pudełku lub blistry A1/PVC/A1 zawierające po 10 kapsułek, wraz z aparatem do inhalacji HandiHaler, umieszczone w tekturowym pudełku; HandiHaler jest aparatem do inhalacji pojedynczych dawek produktu, wykonanym z tworzywa sztucznego (ABS) i stali nierdzewnej; wielkość opakowań: tekturowe pudełko zawierające 30 kapsułek (3 blistry); tekturowe pudełko zawierające aparat do inhalacji HandiHaler i 30 kapsułek (3 blistry); tekturowe pudełko zawierające 90 kapsułek (9 blistrów); nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie. Każda kapsułka zawiera 18 mikrogramów tiotropium w postaci bromku tiotropiowego jednowodnego mikronizowanego – 22,5 mikrograma; dawka dostarczona (uwalniania z ustnika do inhalacji HandiHaler) zawiera 10 mikrogramów tiotropium.
Numer dopuszczenia do obrotu	9851
Grupa farmakoterapeutyczna	Inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych podawane drogą wziewną, leki przeciwcholinergiczne.
Kod ATC	R03BB04
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia	30.03.2003/ 19.03.2008/ 27.03.2013
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL	17.01.2014

7. WYNIKI ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [1], według których ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia. Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądaną przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

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

Rozważane punkty końcowe

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi PTChP (2014), leczenie chorych na POChP powinno łagodzić objawy choroby, poprawiać wentylację płuc, zmniejszać liczbę i ciężkość zaostrzeń oraz ograniczać roczny ubytek FEV_1 [5]. Z kolei w wytycznych GOLD (2014) cele leczenia stabilnej POChP sformułowano jako: ograniczenie objawów (złagodzenie nasilenia objawów, poprawa tolerancji wysiłku, poprawa ogólnego stanu zdrowia) oraz redukcję ryzyka (prewencja progresji POChP, prewencja i leczenie zaostrzeń, zmniejszenie śmiertelności) [9].

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

- **ocena funkcji płuc** – oceny należy dokonywać poprzez ocenę zmian w zakresie parametrów spirometrycznych; najszerszej stosowanym wskaźnikiem, wykazującym również dużą powtarzalność wyników, jest natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV_1); wpływ leczenia w zakresie poprawy funkcji płuc może być również scharakteryzowany poprzez pomiar pojemności wydechowej (IC), czynnościowej pojemności zalegającej (FRC), objętości zalegającej/ całkowitej pojemności płuc (RV/TLC), natężonej pojemności życiowej (FVC), pojemności życiowej określanej podczas powolnych manewrów oddechowych (SVC, *słow VC*) oraz zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (DLCO);
- **ocena zaostrzeń** – należy rozważyć ocenę częstości i/lub ciężkości zaostrzeń; przykładowe punkty końcowe to zmniejszenie liczby zaostrzeń, roczna częstość i ciężkość zaostrzeń, czas do pierwszego zaostrzenia; z uwagi na wahania sezonowe częstość zaostrzeń powinna być oceniana w co najmniej rocznym okresie obserwacji;

- punkty końcowe oceniane przez pacjenta lub badacza – wyniki oceny objawów, ograniczeń fizycznych, ogólnego dobrostanu i postrzegania własnego stanu zdrowia w kwestionariuszach specyficznych dla choroby oraz skalach oceny duszności i innych objawów, które są uważane za wyniki właściwe dla scharakteryzowania odpowiedzi na leczenie; w tej kategorii rozważono:
 - stan zdrowia i jakość życia – ocenie w regularnych odstępach czasu powinien podlegać wpływ choroby na życie codzienne pacjenta, aktywność i dobrostan; można stosować zarówno kwestionariusze swoiste dla POChP (np. CRQ, SGRQ, CAT), jak i nieswoiste (np. SF-36, Nottingham EADL, London EADL) oraz kwestionariusze sprawności;
 - duszność – do skal często stosowanych w RCT należą BDI, TDI i komponent duszności CRQ; opcjonalnie można stosować inne metody, np. skale VAS lub CR10 (ang. Borg Category Rating Dyspnea Score);
 - ocena objawów POChP – 3 objawy kardynalne POChP, tj. duszność, odkrztuszanie plwociny i kaszel, mogą być oceniane za pomocą dzienniczków pacjenta; zaleca się uwzględnianie m.in. objawów nocnych, przebudzeń w ciągu nocy, objawów dziennych, kaszlu, świszczącego oddechu, duszności, wytwarzania plwociny;
- tolerancja wysiłku – mogą być stosowane standaryzowane testy laboratoryjne, jak również proste testy, np. 6-minutowy test marszu lub wahadłowy test chodu;
- stosowanie leków ratunkowych (doraźnie, na żądanie) – stosowanie leków ratunkowych odzwierciedla wpływ leczenia na objawy; najlepszą miarą jest ocena, ile razy zastosowano lek ratunkowy; stosowane są również pomiary liczby wdechów;
- złożone punkty końcowe – np. wskaźnik BODE, stanowiący złożony miernik oparty na BMI, stopniu obturacji, duszności i tolerancji wysiłku; można stosować również inne skale, o ile zostały poddane walidacji;
- obrazowanie – nie jest zalecane stosowanie wyników badań obrazowych (tomografii płuc) jako pierwszo- lub istotnego drugorzędowego punktu końcowego w badaniach klinicznych, ze względu na brak pełnej walidacji;
- inne potencjalne punkty końcowe – jako drugorzędowy punkt końcowy można rozważyć ocenę aktywności fizycznej [60].

W ramach oceny bezpieczeństwa EMA wymaga dostarczenia przed rejestracją pełnej oceny bezpieczeństwa, obejmującej ocenę bezpieczeństwa pojedynczego leku oraz bezpieczeństwa jego stosowania w określonych kombinacjach, w jakich będzie mógł być stosowany. W ocenie bezpieczeństwa leków stosowanych w POChP EMA rekomenduje ocenę całkowitej śmiertelności i zaleca ocenę zmian masy ciała. Ponadto, np. w odniesieniu do oceny terapii łączących leki z różnych grup szczególnie wnikliwej ocenie powinny zostać poddane działania niepożądane ze strony układu krążenia (zawał, dusznica bolesna, nadciśnienie, migotanie przedsionków, zgon sercowo-naczyniowy, wydłużenie odcinka QT, udar, itp.). W cytowanych wytycznych zwrócono również uwagę na konieczność dostarczenia danych dotyczących bezpieczeństwa, uzyskanych w minimum rocznym okresie obserwacji [60].

Wymagany czas trwania badania uzależniony jest, według wytycznych EMA, od ocenianych punktów końcowych – do oceny wpływu leczenia na funkcję płuc i objawy wystarczający może być okres 12 – 24 tygodni, natomiast wykazanie wpływu na zaostrzenia wymaga co najmniej roku [60].

Wybrane punkty końcowe i okres obserwacji

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

W ramach analizy skuteczności klinicznej oceniane będą:

- ocena funkcji płuc
 - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (wartość FEV₁);
 - natężona pojemność życiowa (FVC);
- kontrola objawów choroby
 - ocena objawów choroby (duszność, kaszel oraz plwocina);
 - ocena stopnia duszności, np. w skali TDI/BDI/CR10/VAS;
 - zużycie leków ratunkowych (terapia doraźna);
- ocena tolerancji wysiłku (np. 6-minutowy test marszu:6-MWD);
- ocena zaostrzeń POChP (np. częstość występowania, ciężkość);
- jakość życia pacjentów
 - jakość życia związana z objawami POChP (skale swoiste, np. SGRQ);
- stopień dyscypliny terapeutycznej (ang. *compliance*).

W ramach analizy bezpieczeństwa oceniane będą:

- zgony;
- zdarzenia/ działania niepożądane (ogółem, ciężkie, poważne);
- specyficzne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (działania niepożądane ze strony układu krążenia);
- parametry laboratoryjne, związane z czynnością układu krążenia (w tym wydłużenie odstępu QT, nieprawidłowości w EKG)
- rezygnacje z udziału w badaniu lub rezygnacje z leczenia.

Efektywność kliniczną oceniano w okresie obserwacji co najmniej ≥ 12 tygodni (ograniczenie w zakresie okresu obserwacji nie dotyczy efektywności praktycznej).

8. TYPY BADAŃ

W pierwszej kolejności w ramach analizy głównej przeprowadzony zostanie przegląd medycznych baz danych pod kątem opublikowanych badań wtórnych tj. innych przeglądów systematycznych, meta-analiz czy raportów HTA dla interwencji ocenianej w przedmiotowym wskazaniu.

Następnie do analizy głównej (przeglądu systematycznego) zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [1] planowano włączyć badania pierwotne o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*). W przypadku braku badań RCT planowano włączyć badania o niższym poziomie wiarygodności tj. badania nierandomizowane, badania obserwacyjne z grupą lub bez grupy kontrolnej.

Przewidziano ponadto możliwość włączenia do analizy badań obserwacyjnych oceniających skuteczność praktyczną.

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa podlegały również (jeśli będą dostępne):

- dane z ChPL Spiriva Respimat®;
- dane z raportów dotyczących bezpieczeństwa ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA, URPL;
- dane z raportu PSUR (dostarczonego przez Zamawiającego);
- dane dodatkowe (np. badania wtórne – przeglądy systematyczne, metaanalizy – ukierunkowane tylko na ocenę bezpieczeństwa i/lub badania wtórne oceniające TIOres z placebo).

Warto również zaznaczyć, że włączeniu do przeglądu systematycznego (analizy efektywności klinicznej) podlegać będą zarówno badania opublikowane, jak i nieopublikowane (te ostatnie pod warunkiem, iż ich uwzględnienie będzie zasadne dla oceny ocenianej interwencji w przedmiotowym wskazaniu klinicznym).

9. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMAT PICO(S)

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

Tabela 25.
Podsumowanie – schemat PICOS

Populacja	Dorośli ² pacjenci z POChP (podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc).
Interwencje	Tiotropium (TIO _{RES}) w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®).
Komparatory	Tiotropium (TIO) w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardych (Spiriva®).
Wyniki zdrowotne	Skuteczność <ul style="list-style-type: none"> • <u>ocena funkcji płuc</u> <ul style="list-style-type: none"> o natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (wartość FEV₁); o natężona pojemność życiowa (FVC). • <u>kontrola objawów choroby</u> <ul style="list-style-type: none"> o ocena objawów choroby (duszność, kaszel oraz plwocina); o ocena stopnia duszności, np. w skali TDI/BDI/CR10/VAS; o zużycie leków ratunkowych (terapia doraźna); • <u>ocena tolerancji wysiłku</u> (np. 6-minutowy test marszu:6-MWD); • <u>ocena zaostrzeń POChP</u> (np. częstość występowania, ciężkość); • <u>jakość życia pacjentów</u> <ul style="list-style-type: none"> o jakość życia związana z objawami POChP (skale swoiste, np. SGRQ); o stopień dyscypliny terapeutycznej (ang. <i>compliance</i>).
	Bezpieczeństwo <ul style="list-style-type: none"> • zgony; • zdarzenia/ działania niepożądane (ogółem, ciężkie, poważne); • specyficzne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (działania niepożądane ze strony układu krążenia); • parametry laboratoryjne, związane z czynnością układu krążenia (w tym wydłużenie odstępu QT, nieprawidłowości w EKG) • rezygnacje z udziału w badaniu lub rezygnacje z leczenia.
Typ badania	<ul style="list-style-type: none"> • w ramach analizy głównej: <ul style="list-style-type: none"> o badania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA); o pierwotne badania kliniczne z grupą kontrolną i randomizacją (RCT); o w przypadku braku badań RCT planowano włączyć badania o niższym poziomie wiarygodności tj. badania nierandomizowane, badania obserwacyjne z grupą lub bez grupy kontrolnej; o przewidziano możliwość włączenia do analizy badań obserwacyjnych oceniających skuteczność praktyczną; o badania kliniczne przeprowadzone na ludziach; • w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa (jeśli dostępne): dane z ChPL Spiriva Respimat®, EMA, FDA, URPL, PSUR, dane dodatkowe (np. badania wtórne ukierunkowane tylko na ocenę bezpieczeństwa i/lub porównujące TIOres z placebo).
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów i/lub protokołów/ raportów badań klinicznych nadesłanych przez Zamawiającego; • badania nieopublikowane (w uzasadnionych przypadkach); • publikacje w języku: polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim.

² Zgodnie zapisem w ChPL Spiriva Respimat® stosowanie produktu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie jest właściowe [4].

10. PIŚMIENICTWO

- [1] Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
- [2] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. Zm.)
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [4] Charakterystyki produktu leczniczego Spiriva Respimat® (tiotropium; roztworu do inhalacji) [[aktualna ChPL dostarczona przez Zleceniodawcę](#)].
- [5] Śliwiński P, Górecka D, Jassem E, Pierzchała W. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP). *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2014; 82 (3): 227-263.
- [6] Gajewski P, Szczeklik A (red.). *Interna Szczeklik 2013 – Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna 2013; [dostęp do wersji drukowanej]*.
- [7] Jassem E. Chory na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POCHP) w opiece lekarza rodzinnego. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2014; 82 (supl,2):11-21.
- [8] <http://icd10.pl/index5.php> (stan na: maj 2014).
- [9] Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2014). Dostępne online pod adresem: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html> (stan na: maj 2014r.).
- [10] Beers MH, Porter RS, Jones TV i wsp. The Merck manual – podręcznik diagnostyki i terapii. Elsevier Urban & Partner Wrocław. Wydanie trzecie polskie 2008: 1501-1539; [[dostęp do wersji drukowanej](#)].
- [11] The European White Lung Book 2013. *European Respiratory Society.* <http://www.erswhitebook.org/chapters/> (stan na: maj 2014r.)
- [12] Niżankowska-Mogilnicka E, Mejza F, Buist AS i wsp. Prevalence of COPD and tobacco smoking in Malopolska region - results from the BOLD study in Poland. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 2007; 117 (9): 402-410.
- [13] Zieliński J. POChP – choroba zbyt rzadko rozpoznawana nie tylko we wczesnym okresie, *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2007; 75: 2-4.
- [14] Qaseem A, Will TJ, Weinberger SE i wsp. American College of Physicians; American College of Chest Physicians; American Thoracic Society; European Respiratory Society. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med.* 2011 Aug 2;155(3):179-91.
- [15] National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (partial update). Issued: June 2010. NICE clinical guideline 101. guidance.nice.org.uk/cg101
- [16] National Clinical Guideline Centre. (2010) Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. London: National Clinical Guideline Centre. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG101/Guidance/pdf/English> (stan na: maj 2014 roku).
- [17] ICSI, https://www.icsi.org/_asset/yw83gh/COPD.pdf (stan na: maj 2014 roku).
- [18] Kobliczek V, Chlumsky J, Zindr V i wsp. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthisiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2013 Jun;157(2):189-201.
- [19] PBAC 2009, <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/agenda/pdf/pbac-meeting-agenda-july-2009.pdf> (stan na: maj 2014 rok).
- [20] SMC 2007, http://www.scottishmedicines.org.uk/files/tiotropium_respimat_inhaler_Spiriva-Respimat_Abbreviated_FINAL_Nov_2007_for_website.pdf (stan na: maj 2014 rok).
- [21] HAS 2011, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/spiriva_ct_9435.pdf (stan na: maj 2014 rok).
- [22] HAS 2009, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-11/spiriva_respimat_-_ct-7010.pdf (stan na: maj 2014 rok).
- [23] TLV 2010, http://www.tlv.se/Upload/Beslut_2010/bes100907-spiriva%20respimat.pdf (stan na: maj 2014 rok).
- [24] TLV 2008, http://www.tlv.se/Upload/Beslut_2008/bes080325-spiriva-respimat.pdf (stan na: maj 2014 rok).
- [25] DMA, <http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?lng=2> (stan na: maj 2014 rok).
- [26] CVZ, <http://www.medicijnkosten.nl/stap4.asp> (stan na: maj 2014 rok).
- [27] MPD, https://easiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication (stan na: maj 2014 rok).
- [28] MSPS, <http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/deduccionesMay2014.pdf> (stan na: maj 2014 rok).
- [29] Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 12 kwietnia 2013 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów

- Lecznicych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia, Warszawa, dnia 12 kwietnia 2013 r. Poz. 15.
- [30] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r.
- [31] http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/251/AWA/251_AWA_OT_4350_18_SeebriB_reezhaler_POChP_2013.11.08.pdf (stan na: maj 2014 rok).
- [32] http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/331/AWA/331_AWA_OT_4350_28_Onbrez_Breezhaler_150mcg_300mcg_2013.12.27.pdf (stan na: maj 2014 rok).
- [33] Siatkowska H, Kozielski J, Ziara D. Chorzy na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc w praktyce lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2010; 78 (2): 112–120.
- [34] Jahnz-Różyk K, Targowski T, From S. Koszty leczenia zaostrzeń przewlekłej obturacyjnej choroby płuc w warunkach ambulatoryjnych i szpitalnych w 2007 roku – wyniki wielośrodkowego badania polskiego. *Pol. Merk. Lek.*, 2009, XXVI, 153, 208.
- [35] Plywaczewski R., Bednarek M., Jonczak L., Zielinski J. Prevalence of COPD in Warsaw population. *Pneumonol Alergol Pol.* 2003; 71: 329-335 (abstrakt).
- [36] Niepsuj G., Kozielski J., Niepsuj K., et al. Chronic obstructive pulmonary disease in inhabitants of Zabrze. *Wiad Lek.* 2002; 55: 354-359 (abstrakt).
- [37] Krzyzanowski M., Jedrychowski W., Wysocki M. Factors associated with the change in ventilatory function and the development of chronic obstructive pulmonary disease in a 13-year follow-up of the Cracow Study. Risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1986; 134: 1011-1019 (abstrakt).
- [38] Charakterystyka produktu leczniczego Spiriva® (tiotropium).
- [39] Charakterystyka produktu leczniczego Atimos® (formoterol).
- [40] Charakterystyka produktu leczniczego Foradil® (formoterol).
- [41] Charakterystyka produktu leczniczego Forastmin® (formoterol).
- [42] Charakterystyka produktu leczniczego Formoterol Easyhaler® (formoterol).
- [43] Charakterystyka produktu leczniczego Oxis Turbuhaler® (formoterol).
- [44] Charakterystyka produktu leczniczego Oxodil PPH® (formoterol).
- [45] Charakterystyka produktu leczniczego Zafiron® (formoterol).
- [46] Charakterystyka produktu leczniczego Pulmoterol® (salmoterol).
- [47] Charakterystyka produktu leczniczego Pulveril® (salmoterol).
- [48] Charakterystyka produktu leczniczego Servent® (salmoterol).
- [49] Charakterystyka produktu leczniczego Servent Dysk® (salmoterol).
- [50] Charakterystyka produktu leczniczego Onbrez Breezhaler® (indakaterol).
- [51] Charakterystyka produktu leczniczego Symbicort Turbuhaler® (formoterol/ budesonid).
- [52] Charakterystyka produktu leczniczego Asaris® (salmoterol/ flutikazon).
- [53] Charakterystyka produktu leczniczego Salmex® (salmoterol/ flutikazon).
- [54] Charakterystyka produktu leczniczego Seretide® (salmoterol/ flutikazon).
- [55] Charakterystyka produktu leczniczego Seretide Dysk® (salmoterol/ flutikazon).
- [56] Charakterystyka produktu leczniczego Fostex® (formoterol/ beklometazon).
- [57] Charakterystyka produktu leczniczego Atrovent® (ipratropium).
- [58] Charakterystyka produktu leczniczego Steri-Neb® (ipratropium).
- [59] Charakterystyka produktu leczniczego Berodual® (ipratropium/fenoterol).
- [60] European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 21 June 2012 EMA/CHMP/483572/2012 -corr. Respiratory Drafting Group.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500130880&mid=WC0b01ac058009a3dc (stan na: maj 2014 rok).
- [61] Informacje o refundacji produktu leczniczego Spiriva Respimat® [dane dostarczone przez Zamawiającego].
- [62] Ucińska R, Damps-Konstańska I, Siemińska A, Jassem E. Przewlekła obturacyjna choroba płuc u kobiet. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2012; 80, 2: 140–145;
<http://czasopisma.viamedica.pl/pap/article/viewFile/27602/22292> (stan na: czerwiec 2014 rok).
- [63] http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/080/AWA/080_AWA_OT_4350_15_Ultibro_Breezhaler_pochp_2014.06.13.pdf (stan na: czerwiec 2014 rok).

11. SPIS TABEL

Tabela 1. Pozycja POChP w klasyfikacji ICD-10 [8]	12
Tabela 2. Czynniki ryzyka wystąpienia POChP (opracowano na podstawie [5], [6])	12
Tabela 3. Zmodyfikowana skala nasilenia duszności mMRC (ang. <i>British Medical Research Council</i>) [5], [7]	14
Tabela 4. Test oceny POChP CAT [5]	15
Tabela 5. Ocena ryzyka zaostrzeń (opracowano na podstawie [7])	16
Tabela 6. Chorobowość na POChP w Polsce	17
Tabela 7. Stopnie zaawansowania choroby [9]	20
Tabela 8. Klasyfikacja zaawansowania POChP, uwzględniająca związek pomiędzy objawami i oceną spirometryczną a ryzykiem zaostrzeń (według GOLD 2014) [9]	20
Tabela 9. Leki stosowane w przewlekłym leczeniu POChP [5], [7]	23
Tabela 10. Leki stosowane w początkowej terapii stabilnej POChP według zaleceń PTChP z 2014 roku* [5]	25
Tabela 11. Szczegółowe zalecenia PTChP z 2014 roku dotyczące farmakoterapii w POChP, w zależności od zaawansowania choroby [5]	25
Tabela 12. Przegląd interwencji zalecanych do stosowania w leczeniu POChP na podstawie zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej – leczenie farmakologiczne (zakres czasowy wyszukiwania: do dn. 23.05.2014 r.)	26
Tabela 13. Pozycja tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) w wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia POChP (zakres czasowy wyszukiwania: do dn. 23.05.2014 r.)	29
Tabela 14. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Spiriva Respimat® [4]	29
Tabela 15. Omówienie zidentyfikowanych rekomendacji finansowych dla tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) stosowanego w POChP (zakres czasowy wyszukiwania: do dn. 23.05.2014 r.) ...	32
Tabela 16. Omówienie zidentyfikowanych decyzji refundacyjnych dla tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) stosowanego w POChP (zakres czasowy wyszukiwania: do dn. 23.05.2014 r.)	33
Tabela 17. Zestawienie rekomendowanych metod terapii stosowanych w POChP	35
Tabela 18. Potencjalne komparatory - zestawienie informacji o rejestracji i refundacji w Polsce	38
Tabela 19. Zestawienie informacji w zakresie technologii stosowanych w polskiej praktyce klinicznej w leczeniu POChP (na podstawie opinii ekspertów klinicznych [31], [32])	39
Tabela 20. Zestawienie informacji w zakresie najtańszych substancji stosowanych w polskiej praktyce klinicznej w leczeniu POChP (na podstawie opinii ekspertów klinicznych [31], [32])	40
Tabela 21. Zestawienie informacji w zakresie najskuteczniejszych metod stosowanych w leczeniu POChP (na podstawie opinii ekspertów klinicznych [31], [32])	40
Tabela 22. Zestawienie danych w zakresie wyboru komparatora (refundowana technologia opcjonalna) dla tiotropium w postaci roztworu do inhalacji	43
Tabela 23. Wybrany komparator (technologia refundowana) z uzasadnieniem	44
Tabela 24. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Leukeran® Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.	47
Tabela 25. Podsumowanie - schemat PICOS	52
Tabela 26. Lista organizacji, których strony internetowe przeszukiwano w celu identyfikacji wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: przewlekła obturacyjna choroba płuc – (stan wyszukiwania do dn. 23.05.2014 r.)	56
Tabela 26. Lista organizacji, których strony internetowe przeszukiwano w celu identyfikacji rekomendacji refundacyjnych dla tiotropium w postaci roztworu do inhalacji we wskazaniu: przewlekła obturacyjna choroba płuc (stan wyszukiwania do dn. 23.05.2014 r.)	57
Tabela 27. Lista organizacji, których strony internetowe przeszukiwano w celu identyfikacji decyzji refundacyjnych dla tiotropium w postaci roztworu do inhalacji we wskazaniu: przewlekła obturacyjna choroba płuc (stan wyszukiwania do dn. 23.05.2014 r.)	57
Tabela 38. Aktualny stan finansowania produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce w leczeniu POChP [31]	59

12. ZAŁĄCZNIKI

12.1. Wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej – przeszukiwane źródła

Szczegółowe omówienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc znajduje się w rozdziałach 4.3.1 oraz 4.3.2.

Tabela 26.

Lista organizacji, których strony internetowe przeszukiwano w celu identyfikacji wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: przewlekła obturacyjna choroba płuc – (stan wyszukiwania do dn. 23.05.2014 r.)

Organizacja	Kraj	Strona www	Komentarz
<i>Polskie Towarzystwo Chorób Płuc (PTChP)</i>	Polska	http://www.ptchp.org/	Zidentyfikowano (2012 rok).
		www.google.com	Zidentyfikowano (2014 rok) [5].
<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)</i>	Międzynarodowe (świat)	http://www.goldcopd.com/	Zidentyfikowano (2014 rok) [9].
<i>National Guideline Clearinghouse (NGC)</i>		http://www.guideline.gov/	Zidentyfikowano wytyczne opracowane przez (łącznie): ERS, ACP, ACCP, ATS (2011 rok) [14].
<i>European Respiratory Society (ERS)</i>	Europa	http://ersnet.org/	Nie zidentyfikowano.
<i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	Wielka Brytania	http://www.nice.org.uk/	Zidentyfikowano (2010 rok) [15].
<i>Czech Pneumological and Phthisiological Society (CzPPS)</i>	Czechy	www.google.com	Zidentyfikowano (2013 rok) [18].
<i>American College of Physicians (ACP)</i>	Stany Zjednoczone	https://www.acponline.org/	Zidentyfikowano wytyczne opracowane przez (łącznie): ERS, ACP, ACCP, ATS (2011 rok) [14].
<i>American College of Chest Physicians (ACCP)</i>		http://www.chestnet.org/	Nie zidentyfikowano.
<i>American Thoracic Society (ATS)</i>		http://www.thoracic.org/	Zidentyfikowano wytyczne opracowane przez (łącznie): ERS, ACP, ACCP, ATS (2011 rok) [14].
<i>Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)</i>		https://www.icsi.org/	Zidentyfikowano (2013 rok) [17].

Wyszukiwanie uzupełniające: *google.com*

12.2. Wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych – przeszukiwane źródła

Szczegółowe omówienie rekomendacji refundacyjnych dotyczących zastosowania tiotropium w postaci roztworu do inhalacji stosowanego w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc znajduje się w rozdziale 5.6.

Słowa kluczowe użyte podczas wyszukiwania: tiotropium OR Spiriva Respimat.

Tabela 27.

Lista organizacji, których strony internetowe przeszukiwano w celu identyfikacji rekomendacji refundacyjnych dla tiotropium w postaci roztworu do inhalacji we wskazaniu: przewlekła obturacyjna choroba płuc (stan wyszukiwania do dn. 23.05.2014 r.)

Organizacja	Kraj	Strona www	Komentarz
Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM)	Polska	http://www.aotm.gov.pl/	Nie zidentyfikowano.
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Australia	https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/Pharmaceutical+Benefits+Advisory+Committee-1	Zidentyfikowano (2009 rok) [19].
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) i Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC)	Kanada	http://www.cadth.ca/	Nie zidentyfikowano.
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Wielka Brytania	http://www.nice.org.uk/	Nie zidentyfikowano.
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Szkocja	http://www.scottishmedicines.org.uk/Home	Zidentyfikowano (2007 rok) [20].
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Walia	http://www.awmsg.org/	Nie zidentyfikowano.
Haute Autorité de Santé (HAS)	Francja	http://www.has-sante.fr/portail/icms/fc_1249588/fr/accueil-2012	Zidentyfikowano (2011 rok, 2009 rok) [21], [22].
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	Niemcy	https://www.iqwig.de/	Nie zidentyfikowano.
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	Szwecja	http://www.sbu.se/en/	Nie zidentyfikowano.

12.3. Wyszukiwanie decyzji refundacyjnych – przeszukiwane źródła

Szczegółowe omówienie decyzji refundacyjnych dotyczących zastosowania tiotropium w postaci roztworu do inhalacji stosowanego w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc znajduje się w rozdziale 5.7.

Słowa kluczowe użyte podczas wyszukiwania: tiotropium OR Spiriva Respimat.

Tabela 28.

Lista organizacji, których strony internetowe przeszukiwano w celu identyfikacji decyzji refundacyjnych dla tiotropium w postaci roztworu do inhalacji we wskazaniu: przewlekła obturacyjna choroba płuc (stan wyszukiwania do dn. 23.05.2014 r.)

Organizacja	Kraj	Strona www	Komentarz
Biuletynu Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (BIL) i/lub aktualne obwieszczenie Ministra Zdrowia	Polska	http://www.bil.aptek.pl/servlet/bil/start http://www.mz.gov.pl/	Nie wydano decyzji dla tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) we wnioskowanym wskazaniu.
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Wielka Brytania	http://www.nice.org.uk/	Nie wydano decyzji dla tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) we wnioskowanym wskazaniu.

Organizacja	Kraj	Strona www	Komentarz
Dental and Pharmaceutical Benefits Board (TLV)	Szwecja	http://www.tlv.se/in-english-old/in-english/	Zidentyfikowano (2010 rok, 2008 rok) [23], [24].
Danish Medicines Agency (DMA)	Dania	http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?lng=2	Zidentyfikowano [25].
College voor zorgverzekeringen (CVZ)	Holandia	http://www.medicijnkosten.nl/	Zidentyfikowano [26].
Medical Product Database (MPD)	Finlandia	https://easiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=en	Zidentyfikowano (2014) [27].
Open Drug Database (ODD)	Niemiecka część Szwajcarii	http://ch.oddb.org/	Nie wydano decyzji dla tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) we wnioskowanym wskazaniu.
Centre Belge d'Information Pharmaco-thérapeutique (CBIP)	Belgia	http://www.cbip.be/	Nie wydano decyzji dla tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) we wnioskowanym wskazaniu.
Agenzia Italiana del Farmac (AIF)	Włochy	http://www.agenziafarmaco.gov.it/	Nie wydano decyzji dla tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) we wnioskowanym wskazaniu.
Ministerio de Sanidad y Política Social (MSPS)	Hiszpania	http://www.msssi.gob.es/	Zidentyfikowano (2014) [28].
Haute Autorité de Santé (HAS)	Francja	http://www.has-sante.fr/portail/icms/fc_1249588/fr/accueil-2012_	Zidentyfikowano (2011 rok, 2009 rok) [21], [22].
Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)	Nowa Zelandia	http://www.pharmac.health.nz/	Nie wydano decyzji dla tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) we wnioskowanym wskazaniu.
Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)	Australia	http://www.pbs.gov.au/pbs/home	Nie wydano decyzji dla tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) we wnioskowanym wskazaniu.
Health Canada (HC)	Kanada	www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php	Nie wydano decyzji dla tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) we wnioskowanym wskazaniu.

12.4. Aktualny stan finansowania substancji stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu

Informacje przedstawione poniżej opracowano na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. [30].

Tabela 29.
Aktualny stan finansowania produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce w leczeniu POChP [30]

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	
Beclometasonum	Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 250 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. (200 daw.)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	36,18	49,64	49,64		ryczałt	6,67	
	Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. (200 daw.)		29,05	37,29	31,79		ryczałt	8,70	
	Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. (2 poj., po 200 daw.)		60,48	73,72	63,57		ryczałt	15,48	
	Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 250 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. (2 poj., po 200 daw.)		75,06	94,46	94,46		ryczałt	13,33	
Beclometasonum + Formoterolum	Fostex, aerozol inhalacyjny, roztwór, 0,1+6 mg+µg/dawkę inhalacyjną	180 daw. (1 poj.)	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	
	Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 µg	1 poj.,a 200 daw. (+inhal. Novolizer)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	62,97	76,34	63,57		ryczałt	18,10	
	Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 µg	1 poj.,a 200 daw.		56,70	69,76	63,57		ryczałt	11,52	
	Budilair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg	1 poj.,a 200 daw. (z ustnikiem)		54,00	66,92	63,57		ryczałt	8,68	
	Budilair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg	1 poj.,a 200 daw. (+kom.inh.)		55,08	68,05	63,57		ryczałt	9,81	
	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 200 µg	60 kaps. (+ inh.)		19,00	24,88	19,07		ryczałt	9,01	
	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 400 µg	60 kaps. (+ inh.)		32,72	42,00	38,14		ryczałt	7,06	
	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 amp. po 2 ml		46,23	57,89	57,89		200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w średnich dawkach	ryczałt	3,20
	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 amp. po 2 ml		70,74	86,21	86,21		200.4, Wziewne kortykosteroidy	ryczałt	3,20

Analiza problemu decyzyjnego dla tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) stosowanego w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
	Nepilit Easyhaler, 100, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg	1 poj.a 200 daw. (zest. startowy)	- produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	42,12	51,02	31,79	płuc, choroby płuc, zapalenie oskrzeli	ryczałt	22,43
	Nepilit Easyhaler 200, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg	1 poj.a 200 daw. (zest. startowy)	200.1. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	63,72	77,13	63,57		ryczałt	18,89
	Nepilit Easyhaler 400, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 µg	1 poj.a 100 daw. (zest. startowy)	200.2. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w niskich dawkach	51,84	64,65	63,57		ryczałt	6,41
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml	20 poj.a 2 ml	200.3. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w niskich dawkach	72,34	88,06	88,06		ryczałt	3,20
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 poj.a 2 ml	200.3. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w niskich dawkach	64,80	77,39	57,89		ryczałt	22,70
	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 200 daw.	200.4. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	93,94	110,57	86,21		ryczałt	27,56
	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 100 daw.	200.1. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	35,62	44,19	31,79		ryczałt	15,60
	Ribupspir, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg	1 poj. (z ustnik.)	200.1. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	31,86	40,24	31,79		ryczałt	11,65
	Ribupspir, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg	1 poj. (z komorą inhal.)	200.1. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	54,00	66,92	63,57		ryczałt	8,68
	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 80+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 60 daw. 5	199.1. Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	55,08	68,05	63,57		ryczałt	9,81
	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 60 daw.	199.2. Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	62,87	75,57	58,99		ryczałt	19,78
	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 320+9 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 60 daw.	199.3. Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z	72,32	85,57	59,08		ryczałt	29,69
Budesonidum + Formoterolum	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 320+9 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 60 daw.	199.3. Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z	125,45	145,95	128,82	ryczałt	20,33	

Analiza problemu decyzyjnego dla tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) stosowanego w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP)

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	poziom odpłatność	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Ciclesonid um	Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg	1 poj.a 120 daw.	kortykosteroidami w wysokich dawkach	130,68	152,57	152,57		ryczałt	12,80
	Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg	1 poj.a 60 daw		65,34	79,97	76,29		ryczałt	10,08
	Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 µg	1 poj.a 120 daw		98,28	114,55	76,29		ryczałt	44,66
	Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 µg	1 poj.a 60 daw		49,14	59,25	38,14		ryczałt	24,31
	Berodual, roztwór do nebulizacji, 0,5+0,25 mg/ml	20 ml (but.)		18,36	22,94	13,66		Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli/ Mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo-płucnąm dyskineza rzęsek, ostre stany zapalne oskrzeli – w przypadku obturacji dróg oddechowych	ryczałt
Fenoterolium + Ipratropil bromidum	Asaris, proszek do inhalacji, 100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	199.1. Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	64,20	78,65	78,65		ryczałt	3,20
	Asaris, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	199.2. Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	91,60	98,46	98,46		ryczałt	3,20
	Asaris, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	199.3. Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	109,13	128,82	128,82		ryczałt	3,20
Fluticasoni propionas + Salmeterolium	Salmex, proszek do inhalacji, 100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	199.1. Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	64,20	78,65	78,65		ryczałt	3,20
	Salmex, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	199.2. Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	81,60	98,46	98,46		ryczałt	3,20
	Salmex, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	199.3. Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	109,13	128,82	128,82	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20

Analiza problemu decyzyjnego dla tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) stosowanego w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	poziom odpłatność	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
	Seretide 125, aerozol wziewny, zawiesina, 125+25 µg	1 szt. (120 daw.)	199.2. Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	101,65	119,51	98,46		ryczałt	24,25
	Seretide 250, aerozol wziewny, zawiesina, 250+25 µg	1 szt. (120 daw.)	199.3. Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	155,15	177,14	128,82		ryczałt	51,52
	Seretide 50, aerozol wziewny, zawiesina, 50+25 µg	1 poj.,a 120 daw.	199.1. Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	78,00	93,14	78,65		ryczałt	17,69
	Seretide Dysk 100, proszek do inhalacji, 100+50 µg	1 szt. (60 daw.)	199.2. Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	85,60	101,12	78,65		ryczałt	25,67
	Seretide Dysk 250, proszek do inhalacji, 250+50 µg	1 szt. (60 daw.)	199.3. Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	108,82	127,04	98,46		ryczałt	31,78
	Seretide Dysk 500, proszek do inhalacji, 500+50 µg	1 szt. (60 daw.)	199.3. Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	145,52	167,03	128,82		ryczałt	41,41
	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 50 µg	120 daw. (1 poj.)	200.1. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	29,16	34,41	12,71		ryczałt	24,90
	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg	60 daw. (1 poj.)		32,40	38,38	15,89		ryczałt	25,69
	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg	120 daw. (1 poj.)		64,80	74,83	31,79		ryczałt	46,24
	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg	60 daw. (1 poj.)		59,40	69,16	31,79		ryczałt	40,57
Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg	120 daw. (1 poj.)	200.3. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji	112,78	128,64	63,57		ryczałt	70,40	
Flixotide, zawiesina do nebulizacji, 500 µg/2 ml	10 poj.,a 2 ml		30,24	37,89	28,94		ryczałt	12,15	
Flixotide, zawiesina do inhalacji z nebulizatorem, 2 mg/2 ml	10 poj.,a 2 ml	200.4. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	73,44	89,04	86,21		ryczałt	6,03	
Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg	1 poj.,a 60 daw.	200.1. Wziewne kortykosteroidy	19,44	22,63	6,36		ryczałt	19,47	

Analiza problemu decyzyjnego dla tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) stosowanego w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP)

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatność	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Formoterolium	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 100 µg	1 poj.a 60 daw	- produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	32,40	37,81	12,71		ryczałt	28,30
	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 250 µg	1 poj.a 60 daw		64,48	74,50	31,79		ryczałt	45,91
	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 500 µg	1 poj.a 60 daw		108,00	123,62	63,57		ryczałt	65,38
	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps., 125 µg (60 daw.)	60 kaps. (60 daw.)		33,26	41,71	31,79		ryczałt	13,12
	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps., 250 µg (60 daw.)	60 kaps. (60 daw.)		61,41	74,70	63,57		ryczałt	16,46
	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 125 µg	120 kaps.		61,41	74,70	63,57		ryczałt	16,46
	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 250 µg	120 kaps.		122,82	143,18	127,14		ryczałt	26,71
	Atimos, aerozol wziewny, roztwór, 12 µg	1 poj.a 120 daw.		101,52	120,20	120,20		ryczałt	6,40
	Foracil, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 kaps.		57,67	70,14	60,60		ryczałt	12,74
	Foramed, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 kaps. (+ inh.)		47,52	59,50	59,50		ryczałt	3,20
	Forastmin, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 kaps. (+ inh.)		48,06	60,06	60,06		ryczałt	3,20
	Formoterol Easyhaler, proszek do inhalacji, 12 mcg	1 poj. (120 daw.) (+ op.ochr.)		97,09	115,54	115,54		ryczałt	6,40
Formoterolium	Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 4,5 µg/dawkę	1 szt. (60 daw.)	198.0. Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	32,83	40,79	30,30		ryczałt	13,69
	Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 9 µg/dawkę	1 szt. (60 daw.)		41,90	53,60	53,60		ryczałt	3,20
	Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 kaps. (+ inh.)		48,57	60,60	60,60		ryczałt	3,20
	Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	120 kaps.		97,14	115,60	115,60		ryczałt	6,40
Indacaterolium	Zafiron, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 mcg	120 kaps.	201.1. Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi	97,15	115,61	115,61		ryczałt	6,40
	Zafiron, proszek do inhalacji w kaps., 12 µg	60 kaps.		48,58	60,61	60,60		ryczałt	3,21
	Onbrez Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 150 µg	30 kaps. + inhalator		97,98	112,48	60,60		30%	70,06
	Onbrez Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 300 µg	30 kaps. + inhalator		97,98	116,48	116,48		30%	34,94
Ipratropil bromidum	Atrovent, pkn do inhalacji z nebulizatorem, 250 µg/ml	20 ml		11,61	15,85	13,66	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynoflowe zapalenie oskrzeli/	ryczałt	5,39
	Atrovent N, aerozol wziewny, roztwór, 20 µg	10 ml (200 daw.)		20,55	27,32	27,32	Mukowiscydoza,	ryczałt	3,56
	Spiri-Neb, ipratropium,	20 amp.a 1 ml		11,34	15,57	13,66		ryczałt	5,11

Analiza problemu decyzyjnego dla tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) stosowanego w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	
Mometasonum	roztwór do nebulizacji, 250 µg/ml	20 amp.a 2 ml	krótkim działaniu	22,68	29,55	27,32	dysplazja oskrzelowo-płucna dyskineza rzęsek, ostre stany zapalne oskrzeli – w przypadku obturacji dróg oddechowych	ryczałt	5,79	
	Steri-Neb Ipratropium, roztwór do nebulizacji, 250 µg/ml	1 poj.a 60 daw.	200.1. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	86,29	101,96	76,29		ryczałt	32,07	
	Asmanex Twisthaler, proszek do inhalacji, 400 µg/dawkę	28 tabl.		21,60	28,46	28,46		30%	8,54	
	ApoMontessan, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.		20,52	27,33	27,33		30%	8,20	
	Astmodil, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.		11,88	15,59	11,86		30%	7,29	
	Astmodil, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabs.		14,04	18,42	14,83		30%	8,04	
	Astmodil, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabs.		15,12	19,56	14,83		30%	9,18	
	Milukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)		22,68	29,59	29,59		30%	8,88	
	Milukante, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)		13,99	17,81	11,86		30%	9,51	
	Milukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt.		14,58	18,99	14,83		30%	8,61	
	Monkasta, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)		13,99	17,81	11,86		30%	9,51	
	Monkasta, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)		21,60	28,46	28,46		30%	8,54	
	Monkasta, tabl. powł., 10 mg	28 szt.		18,74	25,46	25,46		30%	7,64	
	Montelukast Arrow, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	204.0. Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	8,32	11,86	11,86		Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	3,56
	Montelukast Bluefish, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.		10,37	14,57	14,57			30%	4,37
	Montelukast Bluefish, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.		18,58	25,28	25,28			30%	7,58
	Montelukast Bluefish, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.		25,92	33,00	29,65			30%	12,25
	Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.		14,47	18,30	11,86			30%	10,00
	Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.		16,20	20,69	14,83			30%	10,31
	Montessan, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)		8,48	12,02	11,86			30%	3,72
Montessan, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)		10,53	14,74	14,74			30%	4,42	
Montessan, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)		21,55	28,41	28,41			30%	8,52	
Montest, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)		14,69	15,42	18,51			30%	10,87	
Montest, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)		16,42	17,24	20,89			30%	11,34	
Montest, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)		20,41	21,43	27,16			30%	8,15	
Orilukast, tabl. do	28 tabl.		14,69	15,42	18,51			30%	10,87	

Analiza problemu decyzyjnego dla tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) stosowanego w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
	rozgrzyzania i żucie, 4 mg	28 tabl.		16,42	17,24	20,89		30%	11,34
	Orliukast, tabl. do rozgrzyzania i żucia, 5 mg	28 tabl.		22,68	23,81	29,54			
	Orliukast, tabl., 10 mg	28 tabl. (blist.)		16,20	20,13	11,86			
	Promonta, tabl. do rozgrzyzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (blist.)		16,42	20,92	14,83			
	Promonta, tabl. do rozgrzyzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (blist.)		21,55	28,41	28,41			
	Promonta, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (4 blist. po 7 szt.)		18,79	25,51	25,51			
	Symilukast 10, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (4 blist. po 7 szt.)		14,36	18,20	11,86			
	Symilukast 4, tabl. do rozgrzyzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (4 blist. po 7 szt.)		15,12	19,56	14,83			
	Symilukast 5, tabl. do rozgrzyzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (4 blist. po 7 szt.)		32,40	41,62	41,62			
	Cromoxal, roztwór do nebulizacji, 0,01 g/ml	50 amp. a 2 ml			202.0, Wziewne kromony	49,03		61,08	60,60
Pulmotorol, proszek do inhalacji w kaps., 0,05 mg	60 kaps. (+ inh.)		198.0, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	73,55	89,38	89,38		ryczałt	4,80
Pulmotorol, proszek do inhalacji w kaps., 0,05 mg	90 kaps. (+ inh.)			52,02	64,22	60,60		ryczałt	6,82
Pulverti, aerozol inhalacyjny, zawieszina, 25 µg/dawkę	120 dawek			69,36	82,44	60,60		ryczałt	25,04
Salmeterolium	Serevent, aerozol wziewny, zawieszina, 25 µg	1 szt. (120 daw.)	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	71,32	84,49	60,60		ryczałt	27,09
	Serevent Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg	1 szt. (60 daw.)		119,80	140,62	140,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	42,19
	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist.)		119,80	140,62	140,62	Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1 < 50% oraz ujemną próbą rozkurczową	ryczałt	3,20
Tiotropil bromidum		30 kaps. (blist. + Handihaler)		125,20	146,24	140,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	47,81
		Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną		125,20	146,24	140,62	Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1 < 50% oraz ujemną próbą rozkurczową	ryczałt	8,82
		Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną							