



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie  
urzędowej ceny zbytu leku

**Spiolto Respimat (tiotropium + olodaterol)**

we wskazaniu:

„Lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym  
w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą  
obturacyjną chorobą płuc (POChP).”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4350.7.2016

Data ukończenia: 25.05.2016 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.)

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Boehringer Ingelheim Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Boehringer Ingelheim Sp. z o.o..

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy)

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>bd</b>	brak danych
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>FEV1</b>	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. forced expiratory volume in 1 second)
<b>FEV1 AUC0-3h</b>	pole pod krzywą dla FEV1 w czasie 0 – 3 godzin
<b>FLU/SAL</b>	flutikazon/salmeterol
<b>FVC</b>	pojemność życiowa mierzona w czasie największego wydechu (ang. forced vital capacity)
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IND/GLY</b>	indaketerol/ bromek glikopirionium
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LABA</b>	długodziałające leki $\beta$ 2-agonistyczne (ang. long acting $\beta$ 2-agonists)
<b>LAMA</b>	długodziałające cholinolityki (ang. long acting muscarinic antagonists)
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>mMRC</b>	zmodyfikowana skala oceny duszności (Modified Medical Research Council)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto

<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>POChP</b>	przewlekła obturacyjna choroba płuc
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>OLO</b>	olodaterol
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SABA</b>	krótkodziałające leki $\beta$ 2-agonistyczne (ang. short acting $\beta$ 2-agonists)
<b>SAMA</b>	krótkodziałające cholinolityki (ang. short-acting muscarinic antagonist)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SGRQ</b>	kwestionariusz oceny jakości życia u pacjentów z obturacją dróg oddechowych (St. George's Respiratory Questionnaire)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>through FEV1</b>	wartość FEV1 mierzona przed podaniem leku
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TDI</b>	Skala nasilenia duszności (Transition Dyspnea Index)
<b>TIO</b>	tiotropium
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UMEC/VIL</b>	bromek umeklidyny/wilanterol
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>WMD</b>	średnia ważona różnic (Weighted Mean Difference)
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
<b>ZN</b>	Zdarzenia niepożądane

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	8
2.2. Kompletność dokumentacji .....	8
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	9
3.1.1. Informacje podstawowe .....	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	9
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	11
3.1.2.1. Wnioskowane wskazanie .....	11
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji .....	11
3.2. Problem zdrowotny .....	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	17
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	18
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	18
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>21</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	21
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	22
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	22
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	23
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	24
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	26
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	28
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	28
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	28
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	32
4.2.1.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	36
4.2.1.4. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	36
4.3. Komentarz Agencji .....	38

<b>5. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>39</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	39
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	39
5.1.2. Dane wejściowe do modelu.....	40
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	41
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej.....	41
5.2.2. Wyniki analizy progowej.....	42
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	43
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	45
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy.....	45
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu.....	46
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej.....	47
5.3.4. Obliczenia własne Agencji.....	47
5.4. Komentarz Agencji.....	47
<b>6. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>48</b>
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	48
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy.....	48
6.1.2. Dane wejściowe do modelu.....	48
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	49
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	50
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy.....	51
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	52
6.3.3. Obliczenia własne Agencji.....	53
6.4. Komentarz Agencji.....	54
<b>7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę</b> .....	<b>55</b>
<b>8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych</b> .....	<b>56</b>
<b>9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach</b> .....	<b>57</b>
<b>10. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów</b> .....	<b>58</b>
10.1. Opinie ekspertów klinicznych.....	58
10.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów.....	59
<b>11. Kluczowe informacje i wnioski</b> .....	<b>60</b>
<b>12. Źródła</b> .....	<b>63</b>
<b>13. Załączniki</b> .....	<b>65</b>

# 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami:  
11.04.2016 r. PLR.4600.506.4.2016.DD

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

Spiolto Respimat (olodaterolum + tiotropium), roztwór do inhalacji; 2,5 mikrograma + 2,5 mikrograma; 1 wkład + 1 inhalator Respimat; kod EAN: 5909991257439

- Wnioskowane wskazanie:

Lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP)

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

- Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%

Proponowana cena zbytu netto:

- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK       NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Podmiot odpowiedzialny

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Niemcy

Wnioskodawca

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.  
ul. Wołoska 5  
02-675 Warszawa

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 11.04.2016 r., znak PLR.4600.506.4.2016.DD (data wpływu do AOTMiT 12.04.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015 poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Spiolto Respimat (olodaterolum + tiotropium), roztwór do inhalacji; 2,5 mikrograma + 2,5 mikrograma; 1 wkład + 1 inhalator Respimat; kod EAN: 5909991257439

Analizy załączone do wniosku spełniały wymagania zawarte w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Następujące analizy zostały zweryfikowane przez analityków Agencji:

- Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). ██████████, Kraków, luty 2016
- Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat®(tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). ██████████ Kraków, luty 2016.
- Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). ██████████ Kraków, luty 2016.
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). ██████████. Kraków, luty 2016.



### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, opakowanie, kod EAN</b>	Spiolto Respimat (olodaterolum + tiotropium), roztwór do inhalacji; 2,5 mikrograma + 2,5 mikrograma; 1 wkład + 1 inhalator Respimat; kod EAN: 5909991257439
<b>Kod ATC</b>	R03AL06
<b>Substancja czynna</b>	olodaterol + tiotropium
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka produktu Spiolto Respimat dla osób dorosłych wynosi 5 µg tiotropium i 5 µg olodaterolu podanych w formie dwóch inhalacji z inhalatora Respimat raz dziennie o tej samej porze.
<b>Droga podania</b>	podanie wziewne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Spiolto Respimat jest złożonym roztworem do inhalacji o stałej dawce, zawierającym długodziałającego wybiórczego antagonistę receptorów muskarynowych – tiotropium oraz długodziałającego agonistę receptorów β2-adrenergicznych – olodaterol (LAMA/LABA). Bromek tiotropiowy – wykazuje zbliżone powinowactwo do poszczególnych podtypów receptora muskarynowego (od M1 do M5). W drogach oddechowych wiąże się kompetycyjnie i odwracalnie z receptorami M3 w mięśniach gładkich oskrzeli przeciwdziałając cholinergicznemu wpływowi acetylocholino i prowadząc do zmniejszenia napięcia mięśni gładkich oskrzeli. Działanie to jest zależne od dawki i utrzymuje się 24h. Olodaterol – wykazuje wysokie powinowactwo i wysoką selektywność w stosunku do ludzkiego receptora β2-adrenergicznego. Aktywacja tych receptorów w drogach oddechowych powoduje stymulację wewnątrzkomórkowej cyklicznej adenylanowej. Podwyższone stężenie cAMP wywołuje rozszerzenie oskrzeli przez rozluźnienie komórek mięśni gładkich dróg oddechowych. Olodaterol posiada przedkliniczny profil LABA o szybkim początku działania i czasie działania wynoszącym co najmniej 24h.

Źródło: ChPL Spiolto Respimat

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Spiolto Respimat jest wskazany jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP).

Zgodnie z zapisami w ChPL nie ma wskazań do stosowania produktu leczniczego Spiolto Respimat u dzieci i młodzieży (poniżej 18 roku życia).

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało wydane przez URPL dn. 22 stycznia 2016 r. w ramach procedury zdecentralizowanej.

Źródło: ChPL Spiolto Respimat (stan na 15.04.2016 r.)

##### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Lek Spiolto Respimat nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Oceniane były natomiast składowe wnioskowanego leku, tj. tiotropium podawane za pomocą inhalatora Respimat oraz olodaterol. Dotychczasowe stanowiska Rady Przejrzystości i rekomendacje Prezesa Agencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa Agencji

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<b>Tiotropium</b>	
<p style="text-align: center;"><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 324/2014 z dnia 17 listopada 2014 r.</b></p>	<p>„<b>Rada Przejrzystości uważa za zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Spiriva Respimat (tiotropium bromide), roztwór do inhalacji, 150 mcg, kod EAN: 5909990735839, we wskazaniu: leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), w ramach istniejącej grupy limitowej, z odpłatnością 30%.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Wyniki badań wskazują na podobną skuteczność kliniczną wnioskowanego produktu w porównaniu z bromkiem tiotropium w postaci proszku do inhalacji (Spiriva) u dorosłych pacjentów z POChP ocenianą pod względem oceny zaostreżeń POChP oraz oceny funkcji płuc (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa), którego stosowanie jest uzasadnione wynikami badań i opiniami grup ekspertów. Ryzyko zdarzeń niepożądanych obu postaci wykazuje stosunkowo nieduże różnice. Ich cena się nie różni, a postać roztworu do inhalacji jest wygodniejsza do stosowania, zwłaszcza przez osoby z problemami manualnymi.</p> <p>Lek jest refundowanych w 23 krajach UE i EFTA, w tym w 7 o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita.”</p>
<p style="text-align: center;"><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 239/2014 z dnia 17 listopada 2014 r.</b></p>	<p>„<b>Prezes Agencji rekomenduje</b> objęcie refundacją produktu leczniczego: Spiriva Respimat (tiotropium bromide) roztwór do inhalacji, 150 mcg. we wskazaniu leczeniu podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) w ramach istniejącej grupy limitowej 201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe, z kategorią dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę: we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z poziomem odpłatności dla pacjenta: 30%.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe wskazują na porównywalną skuteczność oraz bezpieczeństwo wnioskowanej technologii w odniesieniu do sugerowałabym w odniesieniu do obecnie refundowanego produktu leczniczego Spiriva, zawierającego bromek tiotropium w postaci proszku do inhalacji.</p> <p>Wszystkie odnalezione rekomendacje wymieniają bromek tiotropium jako terapię rozszerzającą oskrzela w przebiegu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, przy czym żadne z nich nie różnicują jego wartości terapeutycznej w zależności od postaci farmaceutycznej. Także wszystkie odnalezione rekomendacje refundacyjne zalecają finansowanie produktu leczniczego Spiriva Respimat w populacji chorych na POChP.</p> <p>Ekspertki praktyki klinicznej zwracają uwagę na łatwiejszą formę podania i lepszą farmakokinetykę preparatu Spiriva Respimat w stosunku do preparatu Spiriva, zawierającego bromelek tiotropium w postaci proszku do inhalacji w kapsułce twardej, co w ich opinii stanowi przesłankę do finansowania produktu leczniczego ze środków publicznych. (...)”</p>
<b>Olodaterol</b>	
<p style="text-align: center;"><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 145/2015 z dnia 16 listopada 2015 r.</b></p>	<p>„<b>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Striverdi Respimat (olodaterol), roztwór do inhalacji, 2,5 mg/dawkę dostarczaną, kod EAN: 5909991099640, we wskazaniu: podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Badania kliniczne chorych na POChP nie wskazują jednoznacznie na różnice skuteczności olodaterolu w porównaniu z lekami zawierającymi substancję czynną formoterol, stosowaną w tym samym wskazaniu. Nie stwierdzono bowiem istotnych różnic w zakresie poprawy jakości życia, częstości zdarzeń niepożądanych, wyników badań spirometrycznych oraz ryzyka zgonu w okresie leczenia i po zakończeniu badania. Lek ten jest słabo przebadany i jako niewnoszący wartości dodanych, nie zasługuje na refundację.</p> <p>(...) Koszt leczenia olodaterolem w porównaniu z formoterolem z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent) jest wyższy, natomiast z perspektywy płatnika publicznego niższy. Refundacja leku Striverdi Respimat we wnioskowanym wymiarze 30%, ze względu na częściowe przejęcie udziałów leków refundowanych z odpłatnością ryczałtową, wiązałoby się z oszczędnościami po stronie płatnika publicznego. Zmiana ta wpłynęłaby jednak na znaczny wzrost kosztów ponoszonych przez pacjentów.”</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p style="text-align: center;"><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 90/2015 z dnia 19 listopada 2015 r.</b></p>	<p>„Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Striverdi Respimat (olodaterol) we wskazaniu: podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) na proponowanych warunkach.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa, że przedstawione wyniki badań i dowody naukowe nie stanowią wystarczających przesłanek za wydaniem pozytywnej rekomendacji dla objęcia refundacją produktu leczniczego Striverdi Respimat (olodaterol) we wskazaniu: podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).</p> <p>W przedstawionych dowodach naukowych nie wykazano wyższej skuteczności wnioskowanej terapii nad obecnie refundowanymi komparatorami. Wobec powyższego wnioskować należy o niskiej sile interwencji względem komparatorów. Analiza bezpieczeństwa, pomimo niższej szansy wystąpienia zdarzeń niepożądanych, wskazała na wyższe ryzyko infekcji i zakażeń ogółem oraz infekcji dróg moczowych, które mogą być poważnymi konsekwencjami zdrowotnymi. Na niepewność względem profilu bezpieczeństwa składa się również fakt, że nie przedstawiono długoterminowych danych odnośnie bezpieczeństwa ocenianej interwencji. Oznaczenie symbolem czarnego, odwróconego trójkąta wskazuje na konieczność dalszego, ścisłego monitorowania jej bezpieczeństwa.</p> <p>Analiza ekonomiczna wskazuje, że terapia może przynieść oszczędności (wykazywane przy jednodniowej, 30-dniowej i dożywotnej terapii) w perspektywie płatnika, ale jednocześnie wskazuje na wysokie koszty pacjenta. Analiza wpływu na budżet wskazała, że stosowanie preparatu Striverdi Respimat przy odpłatności refundacyjnej 30% może spowodować zmniejszenie wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia przy jednoczesnym obciążeniu budżetu pacjenta. Wynik ten osiągnięto przy założeniu, że olodaterol zastępuje jedynie formoterol. W przypadku zastąpienia pozostałych leków z grupy, wpływ na budżet płatnika jest również ujemny. Zwrócić jednak należy uwagę na fakt, że wielkość dopłaty pacjenta do leków w grupie to średnio kilkanaście złotych, a możliwość zastąpienia aktualnie refundowanych leków olodaterolem (i uzyskania z tego tytułu oszczędności płatnika publicznego) jest uzależnione od możliwości finansowych pacjentów.”</p>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

#### 3.1.2.1. Wnioskowane wskazanie

„Lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).”

#### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie nie jest w pełni zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL). Wg ChPL „Produkt Spiolto Respimat jest wskazany jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)”. We wniosku refundacyjnym natomiast, wskazanie określa szerszą, niż wskazana w ChPL populację (tj. bez określenia grupy wiekowej pacjentów). Jednakże, biorąc pod uwagę problem zdrowotny, którego dotyczy wniosek oraz wytyczne kliniczne wskazujące, że pierwsze objawy POChP występują najczęściej u osób w średnim wieku (GOLD 2016) / po 40 roku życia (PTChP 2014), a także zapis w ChPL mówiący o tym, że „Nie ma wskazań do stosowania produktu leczniczego Spiolto Respimat u dzieci i młodzieży (poniżej 18 lat)” populację docelową stanowią będą osoby dorosłe.

Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ obecnie żaden preparat złożony LAMA/LABA nie jest refundowany ze środków publicznych – finansowane są natomiast produkty lecznicze z grup LAMA oraz LABA w osobnych inhalatorach. Leki z grupy LAMA (tiotropium, glikopironium) są refundowane w ramach grupy limitowej 201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe. Z kolei leki z grupy LABA (formoterol, salmeterol, indakaterol) w różnych postaciach farmaceutycznych, są refundowane w ramach grupy 198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe.

W związku z powyższym (brak refundacji preparatów złożonych, brak refundacji olodaterolu) w opinii analityków Agencji uzasadnione jest wnioskowanie o kwalifikację do nowej grupy limitowej.

Poziom odpłatności został określony prawidłowo – zgodnie z zapisami ustawy o refundacji.

Źródło: MZ 25042016

## 3.2. Problem zdrowotny

Problem zdrowotny opracowano w oparciu o wytyczne Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP) z 2014 r., o ile nie wskazano inaczej.

### Definicja

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

### Epidemiologia

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) <sup>1</sup> określiła liczbę chorych na POChP na 65 mln, a umieralność z powodu POChP określiła na 3 mln osób w skali światowej<sup>2</sup>. Zgodnie z najnowszymi szacunkami WHO od 2012 r. POChP zajmuje trzecią pozycję na liście najczęstszych przyczyn zgonów<sup>3</sup>.

Według aktualnej „Europejskiej Białej Księgi Płuc”<sup>4</sup> (2013) wydawanej przez *European Respiratory Society* (ERS), europejskie wskaźniki chorobowości 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), wyniosło około 10% i było zróżnicowane w poszczególnych krajach europejskich. W oryginalnej publikacji z polskiej części badania BOLD (Niżankowska-Mogilnicka 2007) podano oszacowanie częstości występowania POChP w badanej populacji, tj. mieszkańców małopolski  $\geq 40$  roku życia: 22,1%, a POChP w stadium  $\geq II$  według GOLD – 10,9%.

Zgodnie z informacjami podanymi w Zaleceniach Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, częstość występowania POChP, u badanych powyżej 40. roku życia potwierdzona badaniem spirometrycznym, wynosi ok. 8,9%. Choroba częściej dotyka mężczyzn niż kobiety. Według PTChP obecnie obserwuje się zmniejszanie różnicy w częstości występowania choroby między płciami zgodnej z wyrównywaniem się różnic w rozpowszechnieniu nałogu palenia tytoniu.

W 2009 roku choroby oznaczone symbolami J40-J44 były przyczyną zgonów u 8024 mieszkańców Polski. W 1980 roku wskaźnik zgonów wynosił 18,8/100 000 ludności, a w ciągu ostatnich 30 lat powoli zwiększał się i w 2009 r. wyniósł on już 21/100 000 ludności.

### Etiologia i patogeneza

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

<sup>1</sup> <http://www.who.int/respiratory/copd/en/> (data dostępu: 18.04.2016 r.)

<sup>2</sup> <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/> (data dostępu: 18.04.2016 r.)

<sup>3</sup> <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> (data dostępu: 18.04.2016 r.)

<sup>4</sup> <http://www.erswhitebook.org/chapters/chronic-obstructive-pulmonary-disease/> (data dostępu: 18.04.2016 r.)

## Diagnostyka

Rozpoznanie POChP ustala się na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego, spirometrycznego i radiologicznego klatki piersiowej. Badanie spirometryczne jako podstawowe, umożliwia również monitorowanie przebiegu choroby i ocenę skuteczności leczenia. Badanie gazometryczne krwi, echokardiografia i EKG mogą posłużyć jako badania dodatkowe, pomocne w ocenie ewentualnych powikłań choroby.

Według wytycznych PTChP prostym sposobem oceny nasilenia duszności jest zmodyfikowana skala duszności Medical Research Council – mMRC.

**Tabela 4. Zmodyfikowana skala nasilenia duszności mMRC wg zaleceń PTChP 2014**

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

Według zaleceń PTChP (2014) kryterium diagnostycznym dla obturacji jest obniżenie wskaźnika FEV<sub>1</sub>/FVC poniżej dolnej granicy normy, właściwej dla płci i wieku pacjenta. Wskaźnik ten musi być oceniany po 20-30 minutach od podania wziewnego krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela (zazwyczaj 400 µg salbutamolu). Według PTChP „często alternatywnie używana do rozpoznawania obturacji wartość FEV<sub>1</sub>/FVC mniejsza od 0,70 pomimo swojej prostoty okazała się obarczona błędem. (...) Rzeczywista, fizjologiczna wielkość wskaźnika FEV<sub>1</sub>/FVC (lub FEV<sub>1</sub>/VC) jest różna dla kobiet i mężczyzn i zmniejsza się z wiekiem. Arbitralne przyjęcie stałej wartości dla dolnej granicy normy tego wskaźnika może skutkować fałszywie ujemnymi wynikami u osób młodych (poniżej 30. r.ż. u kobiet i poniżej 45. r.ż. u mężczyzn), u których według Europejskiego Towarzystwa Chorób Płuc (ERS) dolna granica normy wynosi około 0,71-0,74, oraz fałszywie dodatnimi wynikami u osób starszych (powyżej 65. r.ż.), u których dolna granica normy wynosi około 0,63-0,66. Wartość FEV<sub>1</sub>/FVC (FEV<sub>1</sub>/VC) równa 0,70 jest w przybliżeniu dolną granicą normy dla osób w wieku 30-45 lat”.

W tabeli poniżej przedstawiono dotychczas stosowany podział choroby na cztery stopnie zaawansowania, uwzględniające wielkość ograniczenia przepływu powietrza przez oskrzela (mierzony wielkością FEV<sub>1</sub> wyrażoną w procentach wartości należnej).

**Tabela 5. Klasyfikacja stopni zaawansowania POChP ze względu na wartości FEV<sub>1</sub> wg zaleceń PTChP (2014)**

Stopień zaawansowania	Kryteria spirometryczne*
<b>GOLD 1 – postać łagodna</b>	FEV <sub>1</sub> ≥ 80% wartości należnej
<b>GOLD 2 – postać umiarkowana</b>	80% > FEV <sub>1</sub> ≥ 50% wartości należnej
<b>GOLD 3 – postać ciężka</b>	50% > FEV <sub>1</sub> ≥ 30% wartości należnej
<b>GOLD 4 – postać bardzo ciężka</b>	FEV <sub>1</sub> < 30% wartości należnej

\* zawsze obecna obturacja – wartość FEV<sub>1</sub>/FVC poniżej dolnej granicy normy (właściwej dla płci i wieku pacjenta)

Obecnie, zgodnie z zaleceniami GOLD po 2011 r., klasyfikacja zaawansowania POChP uwzględnia związek pomiędzy objawami i oceną spirometryczną a ryzykiem zaostrzenia choroby:

- Kategoria A – zazwyczaj GOLD1 lub GOLD2; niskie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby – chorzy z niewielką dusznością (mMRC ≤ 1) lub łagodnymi objawami choroby (CAT < 10) oraz z łagodną i umiarkowaną obturacją oskrzeli (FEV<sub>1</sub> ≥ 50% w.n.) i/lub z najwyżej jednym zaostrzeniem w ostatnich 12 miesiącach (mało objawowi z niskim ryzykiem);
- Kategoria B – zazwyczaj GOLD1 lub GOLD2; niskie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby – pacjenci z nasiloną dusznością (mMRC ≥ 2) lub nasilonymi objawami choroby (CAT ≥ 10) oraz z łagodną

i umiarkowaną obturacją oskrzeli ( $FEV_1 \geq 50\%$  w.n.) i/lub z najwyżej 1 zaostrzeniem w ostatnich 12 miesiącach (objawowi z niskim ryzykiem);

- Kategoria C – zazwyczaj GOLD3 lub GOLD4; wysokie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby – pacjenci z niewielką dusznością ( $mMRC \leq 1$ ) lub łagodnymi objawami choroby ( $CAT < 10$ ) oraz z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli ( $FEV_1 < 50\%$  w.n.) i/lub z co najmniej 2 zaostrzeniami w ostatnich 12 miesiącach/co najmniej jedną hospitalizacją z powodu zaostrzenia (mało objawowi z wysokim ryzykiem);
- Kategoria D – zazwyczaj GOLD3 lub GOLD4; wysokie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby – chorzy z nasiloną dusznością ( $mMRC \geq 2$ ) lub nasilonymi objawami choroby ( $CAT \geq 10$ ) oraz z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli ( $FEV_1 < 50\%$  w.n.) i/lub z  $\geq 2$  zaostrzeniami w ostatnich 12 miesiącach/co najmniej jedną hospitalizacją z powodu zaostrzenia POChP (objawowi z wysokim ryzykiem).

### Przebieg naturalny

Przewlekła obturacyjna choroba płuc może trwać kilkadziesiąt lat. Jej progresja oceniana jest szybkością rocznego ubytku  $FEV_1$ . W przypadku zdrowej osoby wynosi on 20–30 mL rocznie oraz zaczyna się ujawniać między 20. a 30. rokiem życia. Znaczna część chorych na POChP wykazuje roczny ubytek  $FEV_1$  na poziomie powyżej 40 mL, przy czym u niektórych może być nawet większy niż 100 mL/rok. Przyspieszenie rocznego tempa spadku  $FEV_1$  zależy od takich czynników jak: częstość i długość trwania zaostrzeń choroby oraz nadprodukcja śluzu. Zazwyczaj po obniżeniu się  $FEV_1$  do około 50–60% wartości należnej zaczyna pojawiać się duszność wysiłkowa. Ten rodzaj duszności, w umiarkowanym okresie choroby występuje u około 50% chorych.

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

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

### Zaostrzenia POChP

Zaostrzenie POChP jest to ostry incydent charakteryzujący się nasileniem objawów ze strony układu oddechowego ponad zwykłą, codzienną zmienność, który zmusza do zmiany dotychczasowego leczenia.

Zaostrzenie definiuje się jako nasilenie objawów utrzymujące się dłużej niż 24 godziny, wymagające modyfikacji leczenia. W wielu badaniach klinicznych zaostrzenia dzieli się na takie, które wymagają: 1) podania leku przeciwbakteryjnego, 2) doustnych steroidów lub 3) leczenia szpitalnego. Przyczyną zaostrzeń są najczęściej zakażenia wirusowe i bakteryjne. Ważną rolę odgrywa także nieprawidłowe stosowanie inhalatorów (lub zaniechanie leczenia). Istotnym czynnikiem ryzyka zaostrzeń jest depresja, która utrudnia radzenie sobie z chorobą, powoduje brak aktywności fizycznej i intelektualnej, nasilając izolację chorego. Podkreśla się, że liczba zaostrzeń wzrasta wraz z zaawansowaniem choroby, można jednak wyodrębnić grupę chorych, u których dochodzi do częstych zaostrzeń niezależnie od nasilenia zmian (frequent exacerbators).

Zaostrzenia powodują wiele niekorzystnych następstw – nasilają objawy, pogarszają czynność płuc i zmiany te utrzymują się u części chorych bardzo długo. Zaostrzenia pogarszają ponadto jakość życia chorych i rokowanie. Dotyczy to zwłaszcza zaostrzeń wymagających leczenia szpitalnego. Zarówno pobyt na oddziale jak i około miesięczny okres po wypisaniu ze szpitala, to czas kiedy ryzyko zgonu jest szczególnie istotne. Właściwie postępowanie z uwzględnieniem wziewnych leków przeciwzapalnych może w istotny sposób ograniczyć ryzyko zaostrzeń – jest to jeden z głównych celów leczenia w POChP.

Źródło: Jassem 2014

### Leczenie

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

Zasadniczym elementem postępowania w każdym okresie choroby jest nakłonienie chorego do zaprzestania palenia papierosów. U niektórych chorych zahamowanie procesu chorobowego można osiągnąć przez eliminację z ich środowiska czynników szkodliwych, takich jak pyły i gazy. W ramach profilaktyki zaleca się oferowanie każdemu choremu z POChP szczepienia przeciw grypie i *Streptococcus pneumoniae*. Począwszy od kategorii B choroby, u chorych z dusznością należy stosować rehabilitację oddechową. U chorych

z utrwaloną, ciężką niewydolnością oddychania należy stosować domowe leczenie tlenem. Leczenie POChP obejmować może również postępowanie chirurgiczne np. wycięcie pęcherzy rozedmowych, przeszczepianie płuc, bronchoskopowe zmniejszanie objętości płuc.

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

Zaleca się, aby przy pierwszym (i kolejnym) wyborze leczenia farmakologicznego uwzględniać dwa kryteria:

- aktualny stopień odczuwanej duszności lub innych objawów POChP,
- ryzyko wystąpienia zaostrzenia choroby.

Przy stabilnej postaci choroby rozpoczyna się leczenie farmakologiczne. Lekami, które wpływają na różne aspekty kliniczne POChP – poprawa drożności oskrzeli, zmniejszenie częstości zaostrzeń, zmniejszenie odczuwanej duszności i łagodzenie innych objawów są:

- leki rozszerzające oskrzela (np. cholinolityki,  $\beta_2$ -agoniści, teofilina)
- wziewne glikokortykosteroidy (wGKS),
- inhibitory fosfodiesterazy 4.

Dodatkowo, ich działanie mogą wspierać antyoksydanty i mukolityki. Według PTChP profilaktyczne stosowanie antybiotyków w stabilnej postaci choroby nie ma uzasadnienia naukowego, mimo że oskrzela chorych na POChP są skolonizowane przez bakterie. Natomiast antybiotykoterapia jest konieczna w bakteryjnych zaostrzeniach POChP.

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Poniżej przedstawiono opinie ekspertów klinicznych oraz dane otrzymane od NFZ odnośnie oszacowania wielkości populacji docelowej.

„Obecnie w Polsce na POChP leczy się ok. 500.000 osób. Potencjalnie połowa tej grupy mogłaby skorzystać z zastosowania terapii łączonej LABA/LAMA. Patrząc na polskie realia oceniam że maksymalnie 20-30.000 chorych może skorzystać z takiej formy leczenia. Bez refundacji terapia nie będzie stosowana.”

„Zakładając że na POChP choruje 10% osób po 40 r.ż. tj. około 1,5 mln osób (rocznie przybywa 50 tys. nowych chorych, z tego połowa ma rozpoznane POChP). W grupie B i D powinno być około 500 tys. chorych leczonych lekami rozkurczowymi.”

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Poniżej przedstawiono interwencje rekomendowane do stosowania w rozważanym wskazaniu na podstawie wybranych wytycznych klinicznych (data wyszukiwania: 03.03.2016 r.).

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok Kraj / region	Rekomendowane interwencje			
<b>GOLD 2016</b> <b>Świat</b>	Rodzaj terapii powinien zależeć od dostępności leków oraz odpowiedzi na leczenie. Proponowane początkowe leczenie stabilnej postaci POChP w zależności od oceny ryzyka zaostrzeń i objawów przedstawiono poniżej.			
	<b>Tabela 6a. Leczenie stabilnej postaci POChP</b>			
	<b>Kategoria POChP*</b>	<b>Rekomendowany wybór</b>	<b>Alternatywny wybór</b>	<b>Inne możliwe opcje<sup>^</sup></b>
	<b>A</b>	Doraźnie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SABA</li> <li>▪ SAMA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LABA</li> <li>▪ LAMA</li> <li>▪ SABA i SAMA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Teofilina</li> </ul>
	<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LABA</li> <li>▪ LAMA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LAMA i LABA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SABA i/lub SAMA</li> <li>▪ Teofilina</li> </ul>
<b>C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wGKS + LABA</li> <li>▪ LAMA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LABA i LAMA</li> <li>▪ LAMA i PDE4-inh</li> <li>▪ LABA i PDE4-inh</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SABA i/lub SAMA</li> <li>▪ Teofilina</li> </ul>	
<b>D</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wGKS + LABA i/lub LAMA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wGKS+LABA i LAMA</li> <li>▪ wGKS+LABA i PDE4-inh</li> <li>▪ LAMA i LABA</li> <li>▪ LAMA i PDE4-inh</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SABA i/lub SAMA</li> <li>▪ Teofilina</li> <li>▪ Karbocysteina</li> <li>▪ N-acetylocysteina</li> </ul>	
<sup>^</sup> Leki te mogą być stosowane w monoterapii lub w kombinacji z inną opcją z pierwszej i drugiej kolumny				
* kategoria A – niskie ryzyko zaostrzenia, łagodne objawy choroby; kategoria B – niskie ryzyko zaostrzenia, nasilone objawy choroby; kategoria C – wysokie ryzyko zaostrzenia, łagodne objawy choroby; kategoria D – wysokie ryzyko zaostrzenia, nasilone objawy choroby.				
<b>PTChP 2014</b> <b>Polska</b>	Przy wyborze leczenia farmakologicznego zaleca się uwzględnienie aktualnego stopnia odczuwanej duszności lub innych objawów POChP oraz ryzyko wystąpienia zaostrzeń choroby.			
	<b>Tabela 6b. Leczenie stabilnej postaci POChP</b>			
	<b>Kategoria POChP*</b>	<b>I wybór</b>	<b>II wybór</b>	<b>Leczenie alternatywne<sup>^</sup></b>
	<b>A</b>	Doraźnie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SAMA</li> <li>▪ SABA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LABA</li> <li>▪ LAMA</li> <li>▪ SABA i SAMA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Teofilina</li> </ul>
	<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LABA</li> <li>▪ LAMA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LAMA i LABA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SABA i/lub SAMA</li> <li>▪ Teofilina</li> </ul>
<b>C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wGKS + LABA</li> <li>▪ LAMA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LAMA i LABA</li> <li>▪ LAMA i PDE4-inh</li> <li>▪ LABA i PDE4-inh</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SABA i/lub SAMA</li> <li>▪ Teofilina</li> </ul>	
<b>D</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wGKS + LABA i/lub LAMA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wGKS+LABA i LAMA</li> <li>▪ wGKS+LABA i PDE4-inh</li> <li>▪ LAMA i LABA</li> <li>▪ LAMA i PDE4-inh</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SABA i/lub SAMA</li> <li>▪ Teofilina</li> <li>▪ Karbocysteina</li> </ul>	
<sup>^</sup> Leki te mogą być stosowane w monoterapii lub w kombinacji z inną opcją z pierwszej i drugiej kolumny				
* kategoria A – niskie ryzyko zaostrzenia, łagodne objawy choroby; kategoria B – niskie ryzyko zaostrzenia, nasilone objawy choroby; kategoria C – wysokie ryzyko zaostrzenia, łagodne objawy choroby; kategoria D – wysokie ryzyko zaostrzenia, nasilone objawy choroby.				
Działanie ww. schematów leczenia mogą wspierać antyoksydanty i mukolityki.				




### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Otrzymane opinie przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

Ekspert	Wskazywane technologie
	<p><b>Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Agoniści receptora beta2-adrenergicznego:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. (SABA): albuterol, salbutamol, fenoterol</li> <li>b. Długo działający (LABA): formoterol, salmeterol, indakaterol</li> </ol> </li> <li>2. Cholinolityki:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Krótko działające (SAMA): bromek ipratropium</li> <li>b. Długo działające (LAMA): bromek tiotropium</li> </ol> </li> <li>3. Połączenie SABA i SAMA w jednym inhalatorze: salbutamol+ipratropium</li> <li>4. Metyloksantyny: aminofilina, teofilina o przedłużonym uwalnianiu</li> <li>5. Wziewne glikokortykosteroidy (wGKS): beklometazon, budezonid, flutykazon</li> <li>6. Połączenie LABA+wGKS w jednym inhalatorze (FDC): formoterol/budezonid, salmeterol/flutykazon</li> <li>7. Inhibitory fosfodiesterazy-4 (PDE-4): roflumilast</li> <li>8. Glikokortykosteroidy doustne: prednizon, metylprednizolon</li> </ol> <p>Codzienna praktyka kliniczna w Polsce zasadniczo odzwierciedla międzynarodowe rekomendacje GOLD, z kilkoma wyjątkami:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- częstsze w porównaniu z zaleceniami stosowania wziewnych glikokortykosteroidów (szczególnie w połączeniu z LABA w jednym inhalatorze – LABA/wGKS);</li> <li>- mniejszy udział leków antymuskarynowych o długim działaniu (LAMA) w leczeniu podtrzymującym (EuroCOPD Audit, Chorostowska-Wynimko i wsp. Pneumonol i Alergol Pol 2012)(prawdopodobnie na skutek ograniczeń refundacyjnych dotyczących stosowania tej klasy leków);</li> <li>- rzadsze korzystanie z inh bitorów fosfodiesterazy-4 (dostępność terapii). (...)</li> </ul> <p><b>Technologie medyczne, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię</b></p> <p>Biorąc pod uwagę siłę działania olodaterolum + tiotropium i zakres wniosku refundacyjnego, wnioskowana terapia w głównej mierze może zastępować połączenie wGKS z LABA (u osób nadużywających tej terapii) oraz LAMA.</p> <p>W zależności od klasyfikacji pacjentów (grupy A-D) wnioskowana technologia może zastąpić LAMA, LABA, FDC, (lub ewentualnie metyloksantyny):</p> <p>Grupa B – zastąpienie LAMA lub LABA (przy niewystarczającej kontroli czynności płuc), lub stałodawkowego połączenia LABA+wGKS (często w Polsce stosowanych w tej grupie pacjentów pomimo braku rekomendacji)</p> <p>Grupa C – zastąpienie LAMA lub LABA+wGKS (jako alternatywne leczenie rekomendowane przez GOLD 2015),</p> <p>Grupa D – zastąpienie LAMA / zastąpienie metyloksantyn (w wielolekowej terapii skojarzonej) w celu poprawy kontroli objawów, lub czynności płuc.</p> <p>Grupy B-D: zastąpienie LABA lub LAMA ze względu na możliwość prawidłowej obsługi systemu inhalacyjnego.</p> <p>Grupy B-D: zastąpienie LABA lub LABA+wGKS z powodu ograniczenia częstości dawkowania leku (z dwa razy na dobę do raz na dobę), co zwiększa odsetek pacjentów kontynuujących terapię zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego (compliance).</p> <p><b>Najtańsze technologie medyczne stosowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b></p> <p>-</p> <p><b>Technologie medyczne uważane za najskuteczniejsze we wnioskowanym wskazaniu</b></p> <p>Najskuteczniejszą technologią leczenia w przypadku objawowego POCHP jest terapia lekami rozszerzającymi oskrzela LABA i LAMA. Najlepiej ultra długo działającymi, które można stosować 1x dobę – co znacząco poprawia stosowanie się chorych do zaleceń lekarskich. Zastosowanie leków o dwóch różnych mechanizmach działania LABA/LAMA łącznie w większym stopniu poprawia wyniki badań czynnościowych płuc, zwiększa tolerancję wysiłku, poprawia jakość życia, zmniejsza liczbę zaostrzeń, niż te same leki stosowane w mono terapii.</p> <p><b>Technologie medyczne zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce</b></p> <p>Dla większości chorych z POCHP terapia z wyboru to leki rozszerzające oskrzela.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Krótko działające (SABA, SAMA) w początkowym okresie POCHP st. A</li> <li>2. Długodziałające (LABA LUB LAMA) oddzielnie a jeżeli widoczne są korzyści ze stosowania razem to LABA/LAMA stopień B,C,D.</li> <li>3. Połączenie LABA/wGKS w terapii POCHP z częstymi zaostrzeniami lub zespół współwystępowania z astmą stopień C</li> <li>4. Połączenie LABA/LAMA plus PDE4 (inh.fosfodiesterazy) u chorych z częstymi zaostrzeniami i cechami przewlekłego zapalenia oskrzeli (objawowi chorzy).</li> </ol>

Ekspert	Wskazywane technologie
	<p><b>Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>„LABA w monoterapii: 2xdz formoterol i salmetreol; 1xdz indakaterol</li> <li>LAMA w monoterapii: tiotropium (inhalator- Handihaler/inhalator Respimat); glikopyrronium (inhalator Breezhaler); umeklidynium (inhalator Ellipta); aklidynium (inhalator Genuair)</li> <li>Leki z grupy LABA i LAMA – terapia skojarzona w 2 inhalatorach; kombinacje w 1 inhalatorze glikopyrronium /indakaterol (ULTibro Breezhaler); aklidynium/formoterol (Anoro Ellipta); acilidynium formoterol (Brimica Genuair)”</li> </ul> <p><b>Technologie medyczne, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię</b></p> <p>„Tiotropium plus LABA (indakaterol salmeterol, formoterol) stosowane w 2 inhalatorach”</p> <p><b>Najtańsze technologie medyczne stosowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b></p> <p>„Tiotropium.”</p> <p><b>Technologie medyczne uważane za najskuteczniejsze we wnioskowanym wskazaniu</b></p> <p>„Wyniki badań klinicznych nie wykazały większych różnic w skuteczności i bezpieczeństwie pomiędzy zarejestrowanymi lekami z grupy LABA i LAMA”.</p> <p><b>Technologie medyczne zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce</b></p> <p>„Definitywna odpowiedź czy istnieją jakieś różnice terapeutyczne pomiędzy nowymi czterema kombinacjami LABA/LAMA byłaby możliwa gdyby wykonać bezpośrednie porównanie head-to-head RCTs ale nie słyszałam żeby były planowane. Wobec braku takich badań trzeba przyjąć że wszystkie mogą być stosowane wymiennie”.</p>

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 48) w leczeniu POChP, spośród technologii wskazywanych w wytycznych klinicznych (PTChP 2014), dostępne są leki z grupy SAMA (bromek ipratropium), SABA (fenoterol, salbutamol), a także produkty złożone SAMA/SABA (fenoterol/bromek ipratropium), ponadto dostępne są także leki z grupy LAMA (tiotropium, glikopironium), LABA (formoterol, salbutamol, indakaterol), wGKS (flutikazon, budesonid, beklametazon), a także produkty złożone LABA/wGKS oraz pochodne metyloksantyny (teofilina).

Wykaz interwencji refundowanych w Polsce w POChP został przedstawiony w Załączniku 5.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca przeprowadził tabelaryczne zestawienie porównujące opcjonalne komparatory, w którego wyniku wybrał komparator główny (tiotropium podawane za pomocą inhalatora Respimat), natomiast pozostałe opcje terapeutyczne uznał za komparatory dodatkowe.

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<b>Komparator główny</b>		
<p><b>Tiotropium (Spiriva Respimat)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>najwyższa punktacja w przeprowadzonym zestawieniu</li> <li>LAMA w monoterapii rekomendowane w wytycznych klinicznych jako pierwszy wybór dla pacjentów z POChP, kat. B, C i D</li> <li>ta sama droga podania (wziewna); ten sam typ inhalatora co oceniana interwencja (Respimat);</li> <li>zarejestrowany i refundowany w Polsce we wnioskowanym samym wskazaniu;</li> <li>wyniki aktualnej praktyki klinicznej wskazują, że najpowszechniej stosowanym preparatem z tej grupy (LAMA) jest TIO;</li> <li>zidentyfikowano badania H2H: TIO/OLO vs. TIO w docelowej populacji pacjentów</li> </ul>	<p>Wybór zasadny.</p>

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<b>Komparatory dodatkowe</b>		
<b>Tiotropium + formoterol</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia lekami z tych samych grup, do których należą komponenty ocenianego produktu leczniczego – wysokie prawdopodobieństwo zastąpienia tej terapii przez leczenie wnioskowanym preparatem złożonym;</li> </ul>	Wybór zasadny.
<b>Tiotropium + salmeterol</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LABA + LAMA rekomendowane w wytycznych klinicznych jako drugi wybór dla pacjentów z POChP w kat. B, C i D;</li> <li>• ta sama droga podania (wziewna);</li> </ul>	Wybór zasadny.
<b>Tiotropium + indakaterol</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zarejestrowany i refundowany w Polsce we wnioskowanym samym wskazaniu;</li> <li>• w polskiej praktyce klinicznej w leczeniu POChP politerapia ogółem jest stosowana częściej od monoterapii.</li> </ul>	Wybór zasadny.
<b>Flutikazon/salmeterol</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LABA + wGKS rekomendowane w wytycznych klinicznych jako pierwszy wybór dla pacjentów z POChP w kat. C i D;</li> <li>• ta sama droga podania (wziewna);</li> <li>• zarejestrowany i refundowany w Polsce we wnioskowanym samym wskazaniu;</li> <li>• w grupie złożonych produktów leczniczych zawierających LABA/wGKS preparaty zawierające salmeterol/flutikazon mają największy udział w sprzedaży w Polsce.</li> </ul>	Wybór zasadny.
<b>Indakaterol/glikopironium</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LAMA/LABA podawane w jednym inhalatorze, jak wnioskowana technologia - uproszczony schemat dawkowania;</li> <li>• alternatywa terapeutyczna i bezpośrednia konkurencja;</li> </ul>	Wybór zasadny.
<b>Umeklidynium/wilanterol</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ta sama droga podania (wziewna);</li> <li>• zarejestrowane w Polsce do stosowania w tym samym wskazaniu;</li> </ul>	Wybór zasadny.

### Uwagi analityków Agencji

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej GOLD 2016 oraz PTChP 2014, stosowanie preparatu złożonego TIO/OLO (LAMA/LABA) najprawdopodobniej będzie umiejscowione w schematach leczenia analogicznie jak połączenie leków LAMA + LABA stosowanych łącznie z oddzielnymi inhalatorami, tj. jako opcja leczenia pacjentów z kategorii POChP (zgodnej z GOLD) określonej literami B, C oraz D.

U pacjentów określonych kategorią B, C oraz D (wg GOLD) inne sposoby leczenia obejmują m.in.:

- monoterapię LAMA, monoterapię LABA,
- terapię LAMA + LABA, terapię wGKS/LABA, terapię wGKS/LABA + LAMA.

Wnioskodawca do analizy klinicznej wybrał następujące komparatory: monoterapię LAMA (TIO), terapię wGKS/LABA (FLU/SAL), terapię LAMA i LABA (TIO+FOR, TIO+SAL, TIO+IND) oraz terapię LAMA/LABA (IND/GLY oraz UMEC/VIL). Pominięto wskazane w wytycznych klinicznych – monoterapię LABA oraz terapię trójskładnikową wGKS/LABA i LAMA.

W uzasadnieniu wyboru jako komparatora monoterapii tiotropium wnioskodawca wskazuje na to, że mimo, iż oceniana terapia będzie leczeniem drugiego wyboru, to porównanie z terapią pierwszego wyboru (tj. TIO) „pozwoli na przeprowadzenie porównania z opcjami uważanymi za najskuteczniejsze /najbezpieczniejsze i stanowiącymi standard” (APD wnioskodawcy, str. 47).

W AKL wnioskodawcy główną technologią alternatywną stanowi tiotropium w tej samej, co wnioskowany lek postaci farmaceutycznej (tj. roztwór do inhalacji podawany za pomocą respiratora Respimat) - wykluczono lek Spiriva podawany za pomocą inhalatora HandiHaler (tj. proszek do inhalacji w kaps. twardej). Biorąc jednak pod uwagę porównywalny koszt terapii (zgodnie z Obwieszczeniem MZ), porównywalną skuteczność i profil bezpieczeństwa, łatwiejszą formę podania leku przy pomocy inhalatora Respimat (AOTM-OT-4350-33/2014), w opinii analityków Agencji wybór wnioskodawcy jest prawidłowy. Należy zauważyć, w przedłożonej AE analizie minimalizacji kosztów dla porównania TIO/OLO vs terapię LAMA + LABA obliczenia przeprowadzono z uwzględnieniem produktu leczniczego Spiriva Handihaler). Porównanie to zostało także przedstawione w AWB w wariancie podstawowym (dot. udziału w rynku). W wariancie dodatkowym AWB wnioskodawca przedstawił ponadto oszacowania związane m.in. z przejmowaniem udziałów TIO w monoterapii, uwzględniając udziały zarówno leku Spiriva Respimat, jak i Spiriva (z oraz bez dołączonego inhalatora Handihaler).

Powyższe rozbieżności pomiędzy założeniami przedstawionymi w ramach analizy problemu decyzyjnego oraz analizy klinicznej (w odniesieniu do postaci farmaceutycznej TIO) a pozostałymi analizami (ekonomiczną i wpływu na budżet), zostały podkreślone we właściwych rozdziałach AWA. Tym niemniej należy zaznaczyć,

iż w opinii analityków Agencji samo przedstawienie dodatkowych porównań w ramach AE oraz AWB było zasadne i pozwala na zaprezentowanie najbardziej kompleksowego podejścia do problemu decyzyjnego.

Wśród komparatorów dodatkowych wnioskodawca wyróżnił połączenie FLU/SAL jedynie w średnich oraz wysokich dawkach, z pominięciem grupy 199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach. Biorąc pod uwagę Obwieszczenie MZ, preparaty zawierające w jednym opakowaniu salmeterol i flutikazon (niezależnie od wielkości dawki) refundowane są we wskazaniach: Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli, niezależnie od wysokości dawki. Należy jednak podkreślić, że w przypadku POChP wskazane do stosowania są produkty lecznicze zawierające flutikazon/salmeterol w wielkości 500+50 ( $\mu\text{g} + \mu\text{g}$ )/dawkę inhalacyjną (dawkowanie zalecane w POChP: jedna inhalacja 2 razy na dobę) (wg ChPL produktów zawierających połączenie LABA+wGKS), w związku z czym wybór wnioskodawcy jest uzasadniony.

Pomimo powyższej dyskusji, w opinii analityków Agencji najwłaściwszymi komparatorami dla TIO/OLO są terapie łączone LAMA + LABA. Wnioskodawca w rozdziale dotyczącym uzasadnienia wyboru komparatorów także wskazuje, że „politerapia ogółem stosowana jest w leczeniu POChP w polskiej praktyce klinicznej częściej od monoterapii” oraz że terapia LAMA + LABA to „terapia lekami z tych samych grup, do których należą komponenty ocenianego produktu leczniczego – wysokie prawdopodobieństwo zastąpienia tej terapii przez leczenie wnioskowanym preparatem złożonym” (AKL wnioskodawcy, str. 48). Wnioskodawca spośród możliwych opcji terapeutycznych wybrał TIO+FOR, TIO+IND, TIO+SAL. Terapia LAMA/LABA (IND/GLY oraz UMEC/VIL) ze względu na brak refundacji (co przekładać się będzie na wysoką cenę dla pacjenta), charakteryzowała się będzie marginalnym udziałem rynkowym, co podkreślają eksperci kliniczni.

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

W AKL wnioskodawcy przedstawiono przegląd systematyczny, którego celem było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo tiotropium/olodaterol z założonymi w analizie komparatorami. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), u których wskazane jest stosowanie podtrzymującego leczenia rozszerzającego oskrzela.	Populacja inna niż POChP	zgodne z wnioskiem
Interwencja	Tiotropium/olodaterol w dawce 2,5/2,5 µg w jednym inhalatorze, stosowany w leczeniu rozszerzającym oskrzela. Na jedną dawkę składają się dwie inhalacje z inhalatora Respimat. Zalecana dzienna dawka wynosi: 5/5 µg,	Inna dawka niż zdefiniowana w ChPL	zgodne z wnioskiem
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> <li>TIO w dawce 5 µg/d</li> <li>TIO + FOR w dawce 18/24 µg/dobę lub 10/24 µg/d</li> <li>TIO + SAL w dawce 18/100 µg/d</li> <li>TIO + IND w dawce 18/150 µg/d</li> <li>FLU/SAL w dawce 1000 µg/100 µg lub 500 µg/100 µg</li> <li>UMEC/VIL w dawce 62,5/25 µg/d</li> <li>IND/GLY w dawce 110/50 µg/d</li> </ul>	-	brak
Punkty końcowe	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena funkcji płuc (FEV1<sub>AUC0-3h</sub>, FEV1 trough, FEV1<sub>peak0-3h</sub>; FVC, FVC<sub>AUC0-3h</sub>, FVC trough, FVC<sub>peak0-3h</sub>);</li> <li>Duszność (ocena np. w skali TDI);</li> <li>Zużycie leków ratunkowych</li> <li>Jakość życia pacjentów:</li> <li>Zaostrzenia POChP;</li> <li>Stopień dyscypliny terapeutycznej (compliance).</li> </ul> <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zgony;</li> <li>Zdarzenia niepożądane ogółem;</li> <li>Zdarzenia niepożądane ze strony układu krążenia;</li> <li>Inne zdarzenia niepożądane (wszystkie raportowane w badaniach);</li> <li>Parametry laboratoryjne, związane z czynnością układu krążenia (w tym wydłużenie odstępu QT);</li> <li>Utrata pacjentów z badania.</li> </ul>	Punkty końcowe inne niż predefiniowane.	brak
Typ badań	Pierwotne badania z randomizacją (RCT);	Badania wtórne, bez randomizacji, badania przedkliniczne;	
Inne kryteria	Badania opublikowane; Badania niepublikowane, dla których dostępne są wyniki w bazie ClinicalTrials.gov lub w innych bazach; Publikacja w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim; Okres obserwacji: ≥12 tygodni.	Dostępne wyłącznie doniesienia konferencyjne, publikacje typu list, komentarz; Brak grupy kontrolnej; brak adekwatnej grupy kontrolnej.	brak

W związku z brakiem badań typu head-to-head dla komparatorów dodatkowych wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie badań z randomizacją umożliwiającą przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny

komparator (TIO) oraz badań, w których oceniano pomiędzy sobą komparatory dodatkowe. Kryteria selekcji badań do porównania pośredniego znajdują się w AKL wnioskodawcy.

#### **Uwagi analityków Agencji**

W kryteriach włączenia badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawca uwzględnił jedynie badania z randomizacją. W selekcji nie wzięto pod uwagę innych typów badań, w tym badań obserwacyjnych. Mimo, iż badania obserwacyjne cechują się niższą wiarygodnością, niż RCT, to ich wyniki mogą stanowić dodatkowe źródło informacji nt. skuteczności terapii.

Zgodnie z wytycznymi EMA<sup>5</sup> czas trwania badania będzie zależał od wybranych punktów końcowych. Wpływ na parametry funkcji płuc oraz objawy choroby może zostać wykazany w okresie 12 do 24 tygodni; wykazanie wpływu na zmniejszenie częstości zaostrzeń wymaga dłuższych badań, min. 1 rok. Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenie badań do trwających min. 12 tygodni można uznać za uzasadnione.

#### **4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania**

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach Medline, Embase, Cochrane Library oraz CRD (Center for Reviews and Dissemination). Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 01.02.2016 r. Zastosowano hasła dotyczące interwencji oraz wskazania. Nie zastosowano ograniczenia dotyczącego punktów końcowych.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase i Cochrane Library, z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji, wskazania oraz typu badań. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 10.05.2016 r. W ich wyniku analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań z randomizacją dla TIO/OLO, które mogłyby zostać włączone do przeglądu wnioskodawcy. Opisane przez wnioskodawcę w dodatkowej analizie skuteczności wyniki badania ENERGITO pochodziły z plakatu konferencyjnego i zostały uzupełnione o informacje ze strony rejestru ClinicalTrials.gov. Obecnie dostępna jest pełnotekstowa publikacja z ww. badania (Beeh 2016). Dodatkowo dla włączonego do porównania pośredniego badania DB2116961 aktualnie dostępna jest pełnotekstowa publikacja Kalberg 2016.

#### **4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy**

Wnioskodawca odnalazł 4 badania RCT, w których porównywano TIO/OLO z wybranymi komparatorami. Badania TONADO1 oraz TONADO2 zostały opisane w publikacji Buhl 2015. Obejmują one okres leczenia do 52 tygodni, a oceniany lek jest porównywany z monoterapią TIO. Badania OTEMTO1 oraz OTEMTO2, opisane w publikacji Singh 2015, dotyczą porównania TIO/OLO vs TIO, a wyniki obejmują okres obserwacji 12 tygodni.

W ramach dodatkowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa wnioskodawca opisał badanie ENERGITO porównujące TIO/OLO z terapią FLU/SAL. Ww. badanie jest próbą typu crossover, w którym pacjenci stosowali cztery zmienne schematy leczenia (TIO/OLO w dawce 2,5/5 µg/dobę, TIO/OLO w dawce 5/5 µg/dobę, FLU/SAL w dawce 500/100 µg/dobę oraz FLU/SAL w dawce 1000/100 µg/dobę) w 6-tygodniowych okresach z 3-tygodniowymi interwałami washout. Ze względu na krótki okres leczenia (po 6 tygodni) badanie ENERGITO nie spełniało kryteriów włączenia do przeglądu. Wyniki tego badania zostały jednak przedstawione w AKL wnioskodawcy jako dane dotyczące dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa, a w AWA w rozdziale 4.2.1.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.

Z powodu braku badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z pozostałymi komparatorami (TIO+FOR, TIO+SAL, TIO+IND, FLU/SAL, IND/GLY, UMEC/VIL) wnioskodawca postanowił przeprowadzić porównanie pośrednie metodą MTC. W tym celu uwzględniono następujące badania:

- 2 badania TIO+FOR vs TIO (Vogelmeier 2008, Tashkin 2009);
- 1 badanie TIO+SAL vs TIO (Aaron 2007);
- 3 badania TIO+IND vs TIO (INTRUST-1, INTRUST-2, Hoshino 2014);
- 4 badania FLU/SAL vs TIO (Cazzola 2007, INSPIRE, SCO40034, Hoshino 2013);
- 4 badania IND/GLY vs TIO (SPARK, SHINE, ARISE, CQVA149A2339);
- 3 badania UMEC/VIL vs TIO (Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014);

<sup>5</sup> Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/08/WC500130880.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/08/WC500130880.pdf)

Wśród badań porównujących między sobą interwencje będące komparatorami dodatkowymi odnaleziono:

- 2 badania IND/GLY vs FLU/SAL (ILLUMINATE, LANTERN);
- 1 badanie TIO+IND vs FLU/SAL (Hoshino 2015);
- 1 badanie IND/GLY vs TIO+FOR (QUANTIFY);
- 3 badania UMEC/VIL vs FLU/SAL (Singh 2015, Donohue 2015a, Donohue 2015b);
- 1 badanie UMEC/VIL vs TIO+IND (DB2116961).

Ze względu na przeprowadzenie badań ARISE, Hoshino 2014, Hoshino 2013, Hoshino 2015 i LANTERN wśród populacji azjatyckiej, w porównaniu pośrednim zostały one uwzględnione tylko w analizie wrażliwości.

Szczegółowy opis badań włączonych do porównania pośredniego został przedstawiony w AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>TONADO1</b> <b>TONADO2</b> (Buhl 2015)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Boehringer Ingelheim</p>	<p>RCT wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie.</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TIO/OLO: 5/5 µg/dobę (1 raz dziennie 2,5/2,5 µg w dwóch rozpyleniach)</li> <li>• TIO/OLO: 2,5/5 µg/dobę (1 raz dziennie 1,25/2,5 µg w dwóch rozpyleniach)</li> <li>• TIO: 5 µg/dobę (1 raz dziennie w dawce 2,5 µg w dwóch rozpyleniach)</li> <li>• TIO: 2,5 µg/dobę (1 raz dziennie w dawce 1,25 µg w dwóch rozpyleniach)</li> <li>• OLO: 5 µg/dobę (1 raz dziennie w dawce 2,5 µg w dwóch rozpyleniach)</li> </ul> <p><u>Liczebność:</u></p> <p>TONADO1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TIO/OLO 5/5 µg/dobę= 522</li> <li>• TIO/OLO 2,5/5 µg/dobę = 522</li> <li>• TIO 5 µg/dobę= 527</li> <li>• TIO 2,5 µg/dobę= 525</li> <li>• OLO 5 µg/dobę= 528</li> </ul> <p>TONADO2</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TIO/OLO 5/5 µg/dobę= 507</li> <li>• TIO/OLO 2,5/5 µg/dobę =508</li> <li>• TIO 5 µg/dobę= 506</li> <li>• TIO 2,5 µg/dobę =507</li> <li>• OLO 5 µg/dobę= 510</li> </ul> <p><u>Okres leczenia:</u> 52 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci w wieku ≥ 40 lat;</li> <li>• Chorzy ze zdiagnozowanym POChP na podstawie wytycznych GOLD (2006) w stopniu zaawansowania choroby 2-4</li> <li>• FEV1 po bronchodilatatorze &lt;80% przewidywanej wartości należnej;</li> <li>• FEV1/FVC &lt;70% po zastosowaniu bronchodilatatora;</li> <li>• Palacze lub byli palacze z wywiadem palenia ≥10 paczko-lat;</li> <li>• Pacjenci z umiarkowaną lub poważną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny ≤50 mL·min<sup>-1</sup>) nie byli wykluczani z badań, ale uważnie ich obserwowano.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci ze znaczącymi chorobami innymi niż POChP;</li> <li>• Klinicznie istotne nieprawidłowości w zakresie wyjściowych parametrów laboratoryjnych;</li> <li>• Pacjenci z astmą, zawałem mięśnia sercowego w ciągu roku przed skринingiem, niestabilną lub zagrażającą życiu arytmia sercową, aktywną gruźlicą, potwierdzonym rozstrzeni oskrzeli, mukowiscydozą lub zagrażającą życiu obturacją płuc;</li> <li>• Pacjenci hospitalizowani z powodu niewydolności mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku;</li> <li>• Pacjenci ze zdiagnozowaną nadciśnością tarczycy lub napadowym częstoskurczem;</li> <li>• Pacjenci po wcześniejszej torakotomii z resekcją płuc; wymagający regularnego stosowania tlenu w ciągu dnia;</li> <li>• Pacjenci biorący udział w programie rehabilitacji oddechowej lub którzy ukończyli ten program na 6 tygodni przed fazą przesiewową;</li> <li>• Nadwrażliwość na leki β -adrenergiczne, leki antycholinergiczne, BAC , EDTA;</li> <li>• Kobiety w ciąży lub matki karmiące piersią; kobiety w wieku rozrodczym nie stosujące wysoce skutecznych metod antykoncepcji.</li> </ul>	<p><u>Pierwszorządowe (ocena po 24 tygodniach):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena funkcji płuc - FEV1<sub>AUC0-3h</sub>; FEV1<sub>trough</sub>;</li> <li>• Jakość życia w skali SGRQ;</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena funkcji płuc - FEV1<sub>peak0-3h</sub>; FEV1<sub>AUC0-12</sub>; FVC<sub>peak0-3h</sub>; FVC<sub>AUC0-3h</sub>; FVC<sub>AUC0-12</sub>; FVC<sub>trough</sub>; FEV1 oraz FVC w 5, 15 i 30 minucie, oraz w 1, 2 i 3 godz. po inhalacji</li> <li>• Ocena nasilenia duszności wg TDI focal score;</li> <li>• Zużycie leków ratunkowych;* </li> <li>• Ocena zaostrzeń POChP;</li> <li>• Jakość życia w skali SGRQ (po 12, 52 tyg.);</li> <li>• Jakość życia pacjentów w skali SGRQ (związana z objawami POChP - ogółem oraz poszczególne komponenty)*;</li> <li>• Stopień dyscypliny terapeutycznej.*</li> <li>• Profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>OTEMTO1</b> <b>OTMETO2</b> (Singh 2015)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Boehringer Ingelheim</p>	<p>RCT wielośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie.</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>TIO/OLO: 5/5 µg/dobę (1 raz dziennie 2,5/2,5 µg w dwóch rozpyleniach)</li> <li>TIO/OLO: 2,5/5 µg/dobę (1 raz dziennie 1,25/2,5 µg w dwóch rozpyleniach)</li> <li>TIO: 5 µg/dobę (1 raz dziennie w dawce 2,5 µg w dwóch rozpyleniach)</li> <li>PLC (1 raz dziennie w dwóch rozpyleniach)</li> </ul> <p><u>Liczebność:</u></p> <p>OTEMTO1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>TIO/OLO 5/5 µg/dobę= 203</li> <li>TIO/OLO 2,5/5 µg/dobę = 202</li> <li>TIO 5 µg/dobę= 203</li> <li>PLC= 204</li> </ul> <p>OTEMTO2</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>TIO/OLO 5/5 µg/dobę= 202</li> <li>TIO/OLO 2,5/5 µg/dobę =202</li> <li>TIO 5 µg/dobę= 203</li> <li>PLC =202</li> </ul> <p><u>Okres leczenia:</u> 12 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci w wieku ≥ 40 lat;</li> <li>Chorzy ze zdiagnozowanym POChP na podstawie wytycznych GOLD w stopniu zaawansowania choroby 2-3 (od umiarkowanej do ciężkiej);</li> <li>FEV1 po bronchodilatatorze ≥30% i &lt;80% wartości należnej;</li> <li>FEV1/FVC &lt;70% po zastosowaniu bronchodilatatora;</li> <li>Historia palenia &gt; 10 paczko-lat;</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z astmą, z innymi istotnymi chorobami, u których wystąpiło zaostrzenie POChP lub objawy infekcji dolnych dróg oddechowych w ciągu 3 ostatnich miesięcy;</li> <li>Pacjenci z niestabilną lub zagrażającą życiu arytmia sercową;</li> <li>Pacjenci hospitalizowani z powodu niewydolności mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku;</li> <li>Pacjenci z zawałem mięśnia sercowego w ciągu roku przed skriningiem;</li> <li>Pacjenci z zagrażającą życiu obturacją płuc;</li> <li>Pacjenci biorący udział w programie rehabilitacji oddechowej lub którzy ukończyli ten program w ciągu ostatnich 6 tygodni;</li> <li>Kobiety w ciąży lub matki karmiące piersią.</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena funkcji płuc - FEV1<sub>AUC0-3h</sub>; FEV1<sub>trough</sub>;</li> <li>Jakość życia w skali SGRQ;</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena funkcji płuc - FEV1 (FEV1<sub>peak0-3h</sub>, FEV1<sub>AUC0-3h</sub>); FVC<sub>peak0-3h</sub>*, FVC<sub>trough</sub>; FVC<sub>AUC0-3h</sub>;</li> <li>Ocena nasilenia duszności wg TDI focal score;</li> <li>Zużycie leków ratunkowych*;</li> <li>Jakość życia pacjentów w skali SGRQ (związana z objawami POChP -ogółem oraz poszczególne komponenty)*;</li> <li>Stopień dyscypliny terapeutycznej.*</li> <li>Profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

\* dane z niepublikowanych raportów 1237.5, 1237.6, 1237.25, 1237.26

Szczegółowa charakterystyka badań włączonych do porównania pośredniego została przedstawiona w AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badania włączone do AKL porównujące TIO/OLO vs TIO zostały opisane jako randomizowane próby kliniczne. Badania TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2 wnioskodawca ocenił na 5/5 punktów w skali Jadad. W opinii analityków Agencji ocena badań przez wnioskodawcę jest właściwa. W publikacjach prawidłowo przeprowadzono i opisano randomizację i metody zaślepienia. We wszystkich omawianych próbach klinicznych podano informację o liczbie pacjentów utraconych z badania. Włączone badania są jednorodne pod względem procedury randomizacji oraz zaślepienia.

We wszystkich ww. badaniach testowano hipotezę superiority. Wyniki dla analizy skuteczności przedstawiono dla populacji FAS, a w zakresie profilu bezpieczeństwa wyniki przedstawiono dla populacji leczonej tzw. treated set (populacji pacjentów leczonych).

Większość włączonych do porównania pośredniego prac było randomizowanymi badaniami klinicznymi, z zastosowaniem podwójnej ślepej próby (double-blind). Badania Hoshino 2013, Hoshino 2014, Hoshino 2015 oraz ARISE były badaniami typu open-label, natomiast w badaniach: Vogelmeier 2008, SHINE, SPARK, Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014 nie zastosowano zaślepienia w ramieniu TIO.

W ocenie wnioskodawcy 19 badań uzyskało 5 punktów w skali Jadad. 5 badań otrzymało ocenę 3/5. Natomiast 5 badań uzyskało niską lub bardzo niską liczbę punktów (2/5 lub 1/5). Większość włączonych prób klinicznych została zaprojektowana w metodyce typu superiority, z wyjątkiem badań SHINE, CVQA149A2339, QUANTIFY oraz DB2116961, które były badaniami typu non-inferiority. W próbie klinicznej ARISE rodzaj zastosowanej hipotezy badawczej był niejasny. Okres leczenia w poszczególnych badaniach wahał się od 12 do 104 tygodni.

Liczebność populacji w większości badań przekraczała 100 pacjentów w jednej z grup. Wyjątek stanowią badania Hoshino 2014, Cazzola 2007, SCO40034, ARISE, Hoshino 2013 oraz Hoshino 2015, w których liczebność populacji była niewielka.



Badania ARISE, Hoshino 2014, Hoshino 2013, Hoshino 2015 zostały przeprowadzone w populacji azjatyckiej. W badaniu LANTERN odsetek pacjentów należących do populacji azjatyckiej przekraczał 80%. W porównaniu pośrednim (w wariacie podstawowym) nie uwzględniono wyników powyższych badań. Zgodnie z opinią wnioskodawcy jest to uzasadnione poprzez zapisy znajdujące się w charakterystyce produktu leczniczego Spiolto Respimat, które wskazują że „porównanie danych farmakokinetycznych w obrębie i między różnymi badaniami z zastosowaniem olodaterolu wykazało tendencję do większej ekspozycji układowej u Japończyków i innych mieszkańców Azji niż u przedstawicieli rasy kaukaskiej”. W AKL wnioskodawcy przeprowadzono analizę wrażliwości uwzględniającą wyniki badań dla populacji azjatyckiej.

### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy

Ograniczenia ogólne:

- „Brak badań head to head bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Spiolto Respimat z wybranymi komparatorami dodatkowymi (TIO+FOR, TIO+SAL, TIO+IND, FLU/SAL, IND/GLY, UMEC/VIL), a co za tym idzie konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego w celu oceny efektów leczenia Spiolto Respimat w porównaniu z wymienionymi wyżej komparatorami;
- Nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych (należy jednak mieć na uwadze, że ze względu na krótki czas, jaki upłynął od wprowadzenia leku do obrotu ukończenie i opublikowanie tego typu badań w czasie opracowywania analizy jest mało prawdopodobne);
- Autorzy raportu do analizy głównej nie włączyli publikacji dostępnych jedynie jako doniesienie konferencyjne (postery, abstrakty, plakaty itp.) jak również publikacji typu list, komentarz (brak uwzględnienia wskazanych rodzajów publikacji wynika z faktu, że wartość dowodowa danych pochodzących m.in. z abstraktów konferencyjnych, posterów itd. jest z definicji niska i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych; ponadto niemożliwa jest do przeprowadzenia ocena wiarygodności tego typu doniesień (często) ze względu na brak wystarczających danych w nich opisanych; istotnym jest jednak fakt, że na etapie systematycznego wyszukiwania odnalezione abstrakty konferencyjne/ postery/ listy/ komentarze weryfikowano pod kątem identyfikacji nowych badań).”

Porównania bezpośrednie:

- „Brak opublikowanych danych dotyczących szczegółowych opisów zastosowanej randomizacji oraz zastosowanej metody zaślepienia (autorzy niniejszej analizy korzystali z opracowania zestawiającego dane pochodzące z raportów CTR o akronimach: 1237.5, 1237.6, 1237.25, 1237.26 do badań TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2);
- Brak opublikowanych danych dotyczących niektórych punktów skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa (autorzy niniejszej analizy korzystali z danych dostępnych na stronie rejestru ClinicalTrials.gov oraz z opracowania zestawiającego dane pochodzące z raportów CTR o akronimach: 1237.5, 1237.6, 1237.25, 1237.26 do badań TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2);
- Brak danych z pojedynczych badań klinicznych dla badań TONADO1 i TONADO2 oraz dla badań OTEMTO1 oraz OTEMTO2 w zakresie niektórych punktów takich punktów końcowych, wyniki dla podanych punktów końcowych podano łącznie dla obu uwzględnionych badań RCT;
- Badania OTEMTO1 oraz OTEMTO2 uwzględniają pacjentów z POChP w stopniu nasilenia od umiarkowanego do ciężkiego;”

Porównanie pośrednie:

- „Niewielka liczebność prób w 3 badaniach włączonych do porównania pośredniego, poniżej 20 pacjentów w każdym z ramion terapeutycznych (Hoshino 2013, Hoshino 2013, Hoshino 2015);
- Niska lub średnia wiarygodność 10 badań włączonych do porównania pośredniego. 5 prób klinicznych (SHINE, SPARK, Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014) otrzymało ocenę 3/5 w skali Jadad (...). Natomiast 5 badań (Vogelmeier 2008, Hoshino 2013, Hoshino 2014, Hoshino 2015, ARISE) uzyskało niską lub bardzo niską liczbę punktów (2/5 lub 1/5);
- Badania ARISE, CQVA149A2339, SCO40034 oraz DB2116961 są badaniami dotychczas nieopublikowanymi w recenzowanych czasopismach medycznych;
- Większość badań dotyczyła populacji pacjentów z POChP w stopniu nasilenia od umiarkowanego do ciężkiego lub do bardzo ciężkiego. Wyjątek stanowią 2 badania: Cazzola 2007 oraz SPARK, które obejmowały pacjentów z ciężką oraz bardzo ciężką postacią POChP (stopień III i IV). Badanie Vogelmeier 2008 obejmowało pacjentów z umiarkowaną postacią POChP. (...);

- Brak zaślepienia w 4 badaniach włączonych do porównania pośredniego (Hoshino 2013, Hoshino 2014, ARISE, Hoshino 2015). Natomiast badania: Vogelmeier 2008, SHINE, SPARK, Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014 były badaniami podwójnie zaślepienymi, jednakże w stosunku do interwencji: TIO zastosowano schemat otwarty;
- Zidentyfikowano rozbieżności w zakresie raportowanych danych dla poszczególnych punktów końcowych w zależności od publikacji źródłowej (...). W przypadku niezgodności pomiędzy źródłami wybierano dane z publikacji."

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji**

- Analitycy Agencji zgadzają się z ograniczeniami przedstawionymi przez wnioskodawcę. Należy zauważyć, że włączone do porównania pośredniego badania nie pozwoliły na przedstawienie wyników dla wszystkich punktów końcowych i okresów obserwacji. Dla porównania z TIO+IND ocena funkcji płuc możliwa była jedynie dla FEV1 trough po 12 tygodniach leczenia, dla porównania z TIO+SAL wszystkie wyniki dostępne są tylko dla 52 tygodnia leczenia. W związku z powyższym wnioski dotyczące braku różnic między ocenianymi technologiami wiążą się z dużą niepewnością.
- W badaniu ENERGITO, uwzględnionym przez wnioskodawcę w ramach dodatkowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa, porównywano ze sobą wyniki dla schematów leczenia trwających po 6 tygodni. Zgodnie z wytycznymi EMA wpływ na parametry funkcji płuc oraz objawy choroby może zostać wykazany w okresie 12 do 24 tygodni. W związku z powyższym okresy leczenia dla przyjętych schematów wydają się być zbyt krótkie do przeprowadzenia wiarygodnego porównania.

#### **4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

Wyniki włączonych do AKL badań zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej. Porównując analizowane technologie autorzy analiz wnioskodawcy prezentowali wyniki dla zmiennych dychotomicznych w formie ilorazu szans (OR). Wyniki dla danych ciągłych przedstawiano w postaci średniej ważonej różnicy (MD). Wyniki metaanalizy dla punktów końcowych ciągłych wyrażono w formie średniej ważonej różnicy (WMD).

We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ( $p \leq 0,05$ ).

#### **Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy**

Porównanie bezpośrednie:

- „Konieczność dokonania przeliczeń wyników na wartości imputowane do metaanaliz (SE na SD); nie można przy tym wykluczyć, że w trakcie takich przeliczeń uzyskane wartości różnią się nieznacznie od wartości rzeczywistych;
- W przypadku metaanalizy dla porównania TIO/OLO vs TIO stwierdzono heterogeniczność wyników dla następujących punktów końcowych: wartość FVC trough po 12 tygodniach leczenia (metaanaliza 4 badań: TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2), ciężkie zdarzenia niepożądane po 12 tygodniach leczenia (metaanaliza 2 badań: OTEMTO1, OTEMTO2), poważne zdarzenia niepożądane po 12 tygodniach leczenia (metaanaliza 2 badań: OTEMTO1, OTEMTO2), poważne zdarzenia niepożądane po 52 tygodniach leczenia (metaanaliza 2 badań: TONADO1, TONADO2) oraz poważne zaostrzenia POChP po 52 tygodniach leczenia (metaanaliza 2 badań: TONADO1, TONADO2). W przypadku punktu końcowego FVC trough na zaistniałą heterogeniczność mogą mieć wpływ pewne różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów pomiędzy badaniami TONADO1, TONADO2 a badaniami OTEMTO1, OTEMTO2, m.in. różnice dotyczące średniej początkowej wartości FEV1 oraz fakt, iż w badaniach TONADO1 oraz TONADO2 uwzględniano również pacjentów z bardzo ciężką postacią POChP (ok. 10%). W przypadku pozostałych punktów końcowych nie stwierdzono przyczyn heterogeniczności wyników."

Porównanie pośrednie:

- „Niektóre wyniki dla zmiennych ciągłych zostały podane w postaci średniej oraz poziomu istotności p. Na podstawie tych danych dokonywano obliczeń wartości odchylenia standardowego. Obliczanie wartości odchylenia standardowego z poziomu istotności statystycznej p oraz z wartości średniej związane jest z ryzykiem oszacowania;
- Zbyt mało dokładny sposób prezentacji otrzymanych efektów (brak miar rozrzutu, dane przedstawione jedynie graficznie, wartości wyrażone jako mediana), utrudniający agregacje danych i ich wykorzystanie w ramach planowanego porównania pośredniego;

- Rozbieżności w definicjach i sposobie raportowania uzyskanych efektów (w porównaniu z badaniami dla TIO/OLO vs TIO oraz wewnątrz badań dla komparatorów);
- W przypadku braku w badaniach raportowanych danych dla średniej zmiany/różnicy zmian wykorzystywano średnią końcową/różnicę średnich końcowych;
- Sposób prezentacji wyników w niektórych badaniach ograniczał się jedynie do ich graficznej prezentacji, dlatego też tam gdzie było to możliwe autorzy raportu odczytywali wartości podane na wykresie/grafie etc. (...). Ponadto w niektórych badaniach prezentujących dane w sposób graficzny możliwe było jedynie odczytanie średniej wartości końcowej bądź średniej zmiany (brak wartości SD, SE). Taki sposób prezentacji danych uniemożliwia dalszą analizę statystyczną i porównanie efektów leczenia;”

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji**

- W AKL wnioskodawcy dla oceny jakości życia wg SGRQ ogółem zidentyfikowano niespójności w wynikach metaanalizy dla 24 i 52 tygodnia leczenia między oszacowaniami autorów publikacji Buhl 2015 i Singh 2015, a wynikami metaanaliz wnioskodawcy z wykresów w rozdziale 12.2.
- Dla części punktów końcowych (zużycie leków ratunkowych, ocena jakości życia pacjentów w skali SGRQ związana z objawami POChP - ogółem oraz dla poszczególnych komponentów, ocena zaostrzeń POChP, a także m.in. poważne ZN w analizie oceny bezpieczeństwa) z badań TONADO1, TONADO2, OTEMTO1 oraz OTEMTO2 zostały przedstawione wyniki pochodzące z niepublikowanych raportów CTR (1237.5, 1237.6, 1237.25, 1237.26).
- W celu przeprowadzenia porównania pośredniego metodą MTC wnioskodawca poszukiwał badań, dla których wspólną referencją stanowiło tiotropium. Dodatkowo wyszukiwano badania pomiędzy założonymi komparatorami. W przeglądzie systematycznym Schlueter 2016 opisanym przez wnioskodawcę również przeprowadzono ocenę korzyści klinicznej dostępnych skojarzeń LAMA/LABA z użyciem metaanalizy sieciowej. Autorzy przeglądu uwzględnili badania, w których komparatorem było tiotropium lub placebo. Wyniki przeglądu Schlueter 2016 są zbliżone do wyników analizy wnioskodawcy, co wskazuje, iż brak uwzględnienia przez wnioskodawcę jako referencji placebo nie wpływa na zmianę wnioskowania.
- Wnioskodawca, w rozdziale dotyczącym heterogeniczności metodologicznej (rozd. 4.2. AKL wnioskodawcy) wskazuje, że „nie zidentyfikowano różnic w zakresie metodologii pomiędzy porównywanymi badaniami, atym samym nie odnotowano heterogeniczności metodologicznej utrudniającej proces agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań”. Tym samym wskazuje, że wyniki dla porównania bezpośredniego TIO/OLO vs TIO wykonano w oparciu o model efektów stałych. Jednakże, w niektórych przypadkach, np. dla wyników FVC<sub>trough</sub> po 12 tyg. leczenia, czy występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wykorzystano model efektów losowych – w rozdziale dotyczącym „Wyboru modelu oceny efektu” (rozd. 1.8.3 w AKL wnioskodawcy) dodatkowo wskazano, że „w przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań (zatem w sytuacji, w której źródło heterogeniczności pozostaje trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych DerSimoniana-Lairda (random effect)”. W opinii analityków Agencji oszacowanie wyników dla części punktów końcowych w oparciu o model efektów stałych, a dla innych w oparciu o model losowy nie jest właściwe. Wnioskodawca stosując model efektów stałych przyjął pewne założenie o różnicach w skuteczności i bezpieczeństwie między poszczególnymi badaniami, w związku z czym, w opinii analityków Agencji, powinien on dokonać pozostałych oszacowań konsekwentnie w oparciu o to założenie.

W związku z powyższym, w niniejszej AWA, wyniki dla porównań bezpośrednich przedstawiono przy wykorzystaniu modelu efektów stałych.

- W przypadku porównań pośrednich wnioskodawca wskazał, że „dla każdego punktu końcowego z osobna przeprowadzono symulację według modelu efektów stałych i losowych. Na ostateczny wybór modelu wpływ miał wynik pomiaru heterogeniczności statystycznej badań. Jeśli dla któregośkolwiek porównania występującego w sieci parametr  $I^2$  przekroczył 30%, to wybierano model efektów losowych” (patrz AKL wnioskodawcy, str. 33). Ze względu na znaczną różnorodność badań (charakterystyka pacjentów, metodyka badań) uwzględnionych w metaanalizach sieciowych przytoczone przez wnioskodawcę wytyczne zalecają wykorzystanie modelu efektów losowych, a użycie modelu efektów stałych powinno być poprzedzone oceną jednorodności badań, przy czym poleganie wyłącznie na ocenie statystycznej (heterogeniczności) zostało uznane za niewystarczające.

W niniejszej AWA, wyniki dla porównań pośrednich przedstawiono zarówno przy wykorzystaniu modelu efektów stałych, jak i modelu efektów losowych, przy czym należy zauważyć, iż wyniki uzyskane przy pomocy obydwu modeli były zbliżone.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W niniejszej AWA przedstawiono wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa dotyczące porównań bezpośrednich TIO/OLO vs TIO, na podstawie rezultatów z badań TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2. W AKL wnioskodawcy przedstawiono dodatkowo wyniki z badania ENERGITO, porównujące bezpośrednio TIO/OLO z FLU/SAL, jednak analitycy Agencji zdecydowali się na nieprzedstawianie wyników pochodzących z tego badania (patrz: Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji w rozdziale 4.1.3.2. niniejszej AWA).

W przypadku porównań pośrednich, wnioskodawca przedstawił wyniki dla zestawień TIO/OLO vs TIO+FOR, TIO+SAL, TIO+IND, FLU/SAL, IND/GLY, UMEC/VIL oraz vs monoterapia TIO.

W związku z faktem, iż terapie IND/GLY oraz UMEC/VIL nie znajdują się obecnie na wykazie leków refundowanych, przez co ich udział w rynku jest marginalny, analitycy Agencji zdecydowali się na nieprzedstawianie wyników z ww. porównań. W AWA pominięto również wyniki dla porównania pośredniego z TIO, w związku z tym, iż są one zbieżne z wynikami z porównania bezpośredniego. Wszystkie szczegółowe porównania dostępne są w AKL wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### Porównanie bezpośrednie

Poniżej przedstawiono wyniki badań analizy skuteczności w zakresie pierwszorzędowych i wybranych drugorzędowych punktów końcowych. Dodatkowo przedstawiono wyniki metaanaliz przeprowadzonych przez wnioskodawcę dla poszczególnych okresów obserwacji. Szczegółowe wyniki dla wszystkich punktów końcowych dostępne są w AKL wnioskodawcy.

Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności – ocena wartości FEV1 [L]

Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	TIO/OLO		TIO		MD (95% CI)	WMD (95% CI)
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>FEV1 trough</b>							
TONADO1	12	0,146 (0,21)	521	0,070 (0,18)	520	0,076 (0,052; 0,100)	0,06 (0,04; 0,07)
TONADO2		0,147 (0,20)	497	0,088 (0,20)	498	0,059 (0,033; 0,084)	
OTEMTO1		bd	200	bd	200	0,028 (-0,009; 0,066)	
OTEMTO2		bd	199	bd	197	0,039 (0,002; 0,076)	
TONADO1	24	0,136 (0,18)	521	0,065 (0,18)	520	0,071 (0,047; 0,094)	0,06 (0,04; 0,08)
TONADO2		0,145 (0,20)	497	0,096 (0,20)	498	0,050 (0,024; 0,075)	
TONADO1	52	0,099 (0,21)	521	0,036 (0,21)	520	0,064 (0,039; 0,088)	0,06 (0,04; 0,08)
TONADO2		0,093 (0,20)	497	0,040 (0,20)	498	0,053 (0,027; 0,079)	
<b>FEV1 AUC0-3h</b>							
TONADO1	12	0,289 (0,21)	522	0,162 (0,21)	526	0,126 (0,102; 0,150)	0,12 (0,10; 0,13)
TONADO2		0,009 (0,20)	502	0,187 (0,20)	500	0,111 (0,085; 0,136)	
OTEMTO1		bd	202	bd	203	0,111 (0,075; 0,148)	
OTEMTO2		bd	200	bd	201	0,105 (0,069; 0,141)	
TONADO1	24	0,256 (0,18)	522	0,139 (0,18)	526	0,117 (0,094; 0,140)	0,11 (0,09; 0,13)
TONADO2		0,268 (0,20)	502	0,165 (0,20)	500	0,103 (0,078; 0,127)	
TONADO1	52	0,237 (0,21)	522	0,122 (0,21)	526	0,115 (0,090; 0,139)	0,11 (0,10; 0,13)
TONADO2		0,237 (0,22)	502	0,124 (0,22)	500	0,112 (0,086; 0,139)	

W badaniach TONADO1, TONADO2 oraz OTEMTO2 wykazano istotnie statystyczną przewagę TIO/OLO nad TIO w zakresie średnich zmian wartości trough FEV1 po 12 tygodniach leczenia, a także dla badań TONADO1, TONADO2 po 24 oraz 52 tygodniach leczenia. Natomiast w badaniu OTEMTO1 różnice w średnich zmianach wartości trough FEV1 nie były istotne statystycznie.

Przeprowadzone metaanalizy potwierdziły, wyższą skuteczność u pacjentów leczonych TIO/OLO w zakresie zmiany wartości trough FEV1 o 0,06 (95% CI: 0,04; 0,07); 0,06 (95% CI: 0,04; 0,08) oraz 0,06 (95% CI: 0,04; 0,08) litrów, odpowiednio po 12, 24 i 52 tygodniach leczenia, w porównaniu z pacjentami leczonymi TIO.

We wszystkich włączonych badaniach wykazano istotnie większą skuteczność TIO/OLO w zakresie poprawy FEV1<sub>AUC0-3h</sub> po 12, 24 oraz 52 tygodniach leczenia w porównaniu z leczeniem TIO. Wyniki metaanaliz potwierdzają, wyższą skuteczność stosowania TIO/OLO w poprawie wartości FEV1<sub>AUC0-3h</sub>.

**Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności – ocena wartości FVC [L]**

Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	TIO/OLO		TIO		MD (95% CI)	WMD (95% CI)
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>FVC AUC0-3h</b>							
TONADO1	12	0,469 (0,39)	522	0,275 (0,39)	526	0,193 (0,145; 0,242)	0,16 (0,14; 0,19)
TONADO2		0,469 (0,40)	502	0,326 (0,40)	500	0,143 (0,094; 0,193)	
OTEMTO1		bd	202	bd	203	0,160 (0,095; 0,225)	
OTEMTO2		bd	200	bd	201	0,148 (0,084; 0,212)	
TONADO1	24	0,407 (0,39)	522	0,254 (0,39)	526	0,153 (0,107; 0,199)	0,15 (0,12; 0,18)
TONADO2		0,429 (0,38)	502	0,284 (0,38)	500	0,145 (0,097; 0,194)	
TONADO1	52	0,377 (0,41)	522	0,221 (0,41)	526	0,156 (0,107; 0,206)	0,17 (0,13; 0,20)
TONADO2		0,381 (0,43)	502	0,198 (0,42)	500	0,183 (0,132; 0,234)	
<b>FVC trough</b>							
TONADO1	12	0,265 (0,41)	521	0,144 (0,41)	520	0,121 (0,072; 0,170)	0,08 (0,05; 0,11)
TONADO2		0,274 (0,42)	497	0,184 (0,40)	498	0,089 (0,038; 0,141)	
OTEMTO1		bd	200	bd	200	0,021 (-0,041; 0,084)	
OTEMTO2		bd	199	bd	197	0,061 (-0,003; 0,125)	
TONADO1	24	0,246 (0,39)	521	0,169 (0,39)	520	0,077 (0,029; 0,125)	0,07 (0,04; 0,11)
TONADO2		0,274 (0,40)	497	0,202 (0,40)	498	0,072 (0,022; 0,122)	
TONADO1	52	0,191 (0,41)	521	0,108 (0,42)	520	0,084 (0,033; 0,134)	0,08 (0,05; 0,12)
TONADO2		0,184 (0,42)	497	0,097 (0,42)	498	0,087 (0,034; 0,139)	

We wszystkich włączonych badaniach wykazano istotnie większą skuteczność TIO/OLO w zakresie poprawy FVC1<sub>AUC0-3h</sub> po 12, 24 oraz 52 tygodniach leczenia w porównaniu z leczeniem TIO. Wyniki metaanaliz potwierdzają, wyższą skuteczność stosowania TIO/OLO w poprawie wartości FVC1<sub>AUC0-3h</sub>.

W badaniu TONADO1 oraz TONADO2 wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść TIO/OLO względem TIO w średnich zmianach FVC trough po 12, 24 oraz 52 tygodniu leczenia. W badaniach OTEMTO1 oraz OTEMTO2 nie odnotowano istotnie statystycznie różnic w średnich zmianach wartości FVC trough po 12 tygodniach leczenia.

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności – ocena jakości życia wg SGRQ ogółem

Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	TIO/OLO		TIO		MD (95% CI)	WMD (95% CI)
		Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	N		
TONADO1, TONADO2	12		979		955	-1,131 (-2,230; -0,033)	-1,51 (-2,36; -0,65)
OTEMTO1			196		192	-2,49 (-4,47; -0,51)	
OTEMTO2			197		192	-1,72 (-3,63; 0,19)	
TONADO1, TONADO2	24		979		954	-1,233 (-2,313; -0,153)	-
TONADO1, TONADO2	52		979		955	-0,444 (-1,573; 0,686)	-

Ocena jakości życia w badaniach TONADO1 i TONADO2 została przedstawiona dla łącznej populacji pacjentów. Różnice końcowych wyników w skali SGRQ ogółem były korzystniejsze w grupie przyjmującej TIO/OLO. Istotności statystycznej nie odnotowano tylko w badaniu OTEMTO2.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności – ocena nasilenia duszności wg TDI

Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	TIO/OLO		TIO		MD (95% CI)	WMD (95% CI)
		Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	N		
TONADO1, TONADO2	12	2,136 (0,096)	992	1,702 (0,097)	978	0,434 (0,166; 0,703)	0,49 (0,27; 0,71)
OTEMTO1		1,94 (0,19)	196	1,33 (0,19)	193	0,61 (0,08; 1,14)	
OTEMTO2		1,53 (0,19)	197	0,95^ (0,19)	192	0,58 (0,06; 1,11)	
TONADO1, TONADO2	24	1,983 (0,095)	992	1,627 (0,096)	978	0,356 (0,092; 0,619)	-
TONADO1, TONADO2	52	2,058 (0,099)	992	1,736 (0,101)	978	0,322 (0,045; 0,600)	-

W ocenie nasilenia duszności wg TDI między grupami odnotowano istotnie statystycznie różnice na korzyść TIO/OLO dla wszystkich okresów obserwacji.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności – stosowanie leków ratunkowych w ciągu doby\*

Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	Porównanie	MD (95% CI)	WMD (95% CI)
TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2	12	TIO/OLO vs TIO	-	
TONADO1, TONADO2	24		-	
TONADO1, TONADO2	52		-	

\* oszacowania wnioskodawcy na podstawie danych z niepublikowanych raportów CTR 1237.5, 1237.6, 1237.25, 1237.26

W ramach przeprowadzonych metaanaliz wykazano, że po 12, 24 i 52 tygodniach leczenia średnie zużycie leków ratunkowych w ciągu dnia przez pacjentów otrzymujących TIO/OLO było istotnie statystycznie mniejsze, niż w grupie TIO.

Tabela 16. Liczba pacjentów z zaostrzeniem POChP w ciągu roku

Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	TIO/OLO		TIO		OR (95% CI)	Metaanaliza (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N		
<b>Zaostrzenia ogółem</b>							
TONADO1	52						
TONADO2							
<b>Zaostrzenia umiarkowane/poważne</b>							
TONADO1	52						
TONADO2							

Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	TIO/OLO		TIO		OR (95% CI)	Metaanaliza (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N		
<b>Zaostrzenia poważne</b>							
TONADO1	52						
TONADO2							

W wyniku przeprowadzonych metaanaliz wykazano, że pomiędzy analizowanymi grupami TIO/OLO oraz TIO

### Porównanie pośrednie

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki porównania pośredniego dotyczące skuteczności tiotropium i olodaterolu w jednym inhalatorze w dawce 5/5 µg względem komparatorów (TIO+FOR, TIO+SAL, TIO+IND oraz FLU/SAL) w trzech okresach obserwacji: 12 tyg., 24-26 tyg. oraz 52 tyg. wykonane przy zastosowaniu zarówno modelu efektów stałych, jak i efektów losowych.

Szczegółowe wyniki dla pozostałych punktów końcowych znajdują się w AKL wnioskodawcy.

**Tabela 17. Wyniki porównania pośredniego, MD (95% CI) – model efektów stałych**

Okres obserwacji [tyg.]	Porównanie TIO/OLO vs			
	TIO+FOR	TIO+SAL	TIO+IND	FLU/SAL
<b>FEV1 trough</b>				
12	0,03 (-0,01; 0,06)	-	-0,02 (-0,04; 0,0)	0,06 (0,04; 0,08)
24-26	0,06 (-0,02; 0,10)	-	-	0,09 (0,05; 0,14)
54	-	0,03 (-0,33; 0,38)	-	-
<b>FVC trough</b>				
12	0,03 (-0,04; 0,10)	-	-	0,10 (0,0; 0,14)
24-26	0,05 (-0,02; 0,12)	-	-	0,17 (0,09; 0,25)
54	-	-	-	-
<b>Jakość życia wg SGRQ</b>				
12	0,56 (-1,40; 2,53)	-	-	0,82 (-0,66; 2,30)
24-26	-0,14 (-2,03; 1,74)	-	-	-0,64 (-3,19; 1,91)
54	-	1,33 (-0,58; 3,23)	-	1,60 (-0,47; 3,66)
<b>Nasilenie duszności wg TDI</b>				
12	0,42 (-0,36; 1,20)	-	-	0,27 (-0,13; 0,66)
24-26	0,23 (-0,40; 0,86)	-	-	0,61 (-0,07; 1,29)
54	-	0,70 (-0,24; 1,64)	-	-

Tabela 18. Wyniki porównania pośredniego, MD (95% CI) – model efektów losowych

Okres obserwacji [tyg.]	Porównanie TIO/OLO vs			
	TIO+FOR	TIO+SAL	TIO+IND	FLU/SAL
<b>FEV1 trough</b>				
12	0,02 (-0,03; 0,06)	-	-0,02 (-0,05; 0,01)	0,06 (0,02; 0,09)
24-26	0,05 (-0,03; 0,14)	-	-	0,09 (0,00; 0,17)
54	-	0,03 (-0,34; 0,41)	-	-
<b>FVC trough</b>				
12	0,05 (-0,06; 0,16)	-	-	0,11 (0,04; 0,19)
24-26	0,05 (-0,02; 0,12)	-	-	0,17 (0,05; 0,30)
54	-	-	-	-
<b>Jakość życia wg SGRQ</b>				
12	0,50 (-2,05; 2,95)	-	-	0,72 (-1,16; 2,48)
24-26	-0,15 (-2,77; 2,55)	-	-	-0,62 (-4,14; 2,92)
54	-	1,344 (-2,712; 5,370)	-	1,58 (-2,49; 5,76)
<b>Nasilenie duszności wg TDI</b>				
12	0,43 (-0,43; 1,30)	-	-	0,27 (-0,22; 0,77)
24-26	0,22 (-1,08; 1,51)	-	-	0,61 (-0,71; 1,92)
54	-	0,72 (-0,44; 1,87)	-	-

Dla obu zastosowanych modeli porównanie pośrednie wykazało istotną statystycznie przewagę TIO/OLO nad FLU/SAL w zakresie wartości FEV1 trough po 12 oraz 24-26 tygodniach leczenia. W zakresie wartości FVC trough wykazano istotną statystyczną przewagę TIO/OLO nad FLU/SAL po 12 i 24-26 tygodniach leczenia. Dla pozostałych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### Porównania bezpośrednie

##### TIO/OLO vs TIO

Na podstawie przeprowadzonej agregacji danych wyniki dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wskazują na brak różnic istotnie statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami. Jedynie w przypadku utraty pacjentów z badania ogółem podczas 52-tygodniowego okresu leczenia terapia TIO/OLO wykazała znamienne statystycznie lepsze wyniki względem TIO.

Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa, TIO/OLO vs TIO

Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)*
		TIO/OLO	TIO		
<b>Zgony</b>					
TONADO1	52	9/522 (2)	9/527 (2)	1,06 (0,55; 2,08)	0,00 (-0,01; 0,01)
TONADO2		9/507 (2)	8/506 (2)		
OTEMTO1	12	2/203 (1)	2/203 (1)	1,50 (0,26; 8,69)^	0,00 (-0,01; 0,01)
OTEMTO2		1/202 (1)	0/203 (0)		



Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)*
		TIO/OLO	TIO		
<b>Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych</b>					
TONADO1	52	37/522 (7)	43/527 (8)	0,80 (0,59; 1,09)	-0,02 (-0,04; 0,01)
TONADO2		41/507 (9)	53/506 (11)		
OTEMTO1	12	3/203 (2)	3/203 (2)	0,51 (0,18; 1,41)^	-0,01 (-0,03; 0,01)
OTEMTO2		2/202 (1)	7/203 (3)		
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>					
TONADO1	52	387/522 (74)	381/527 (72)	1,04 (0,85; 1,26)	0,01 (-0,03; 0,04)
TONADO2		374/507 (74)	376/506 (74)		
OTEMTO1	12	91/203 (45)	90/203 (44)	0,96 (0,72; 1,26)	-0,01 (-0,08; 0,06)
OTEMTO2		87/202 (43)	93/203 (46)		
<b>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</b>					
TONADO1	52	36/522 (7)	25/527 (5)	1,17 (0,83; 1,67)	0,01 (-0,01; 0,03)
TONADO2		37/507 (7)	38/506 (8)		
OTEMTO1	12	8/203 (4)	8/203 (4)	1,41 (0,68; 2,91)	0,01 (-0,01; 0,04)
OTEMTO2		10/202 (5)	5/203 (3)		
<b>Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia</b>					
TONADO1	52	37/522 (7)	42/527 (8)	0,81 (0,59; 1,11)	-0,02 (-0,04; 0,01)
TONADO2		39/507 (8)	51/506 (10)		
OTEMTO1	12	3/203 (2)	3/203 (2)	0,42 (0,15; 1,21)^	-0,01 (-0,03; 0,00)
OTEMTO2		1/202 (1)	7/203 (3)		
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>					
TONADO1	52	87/522 (17)	79/527 (15)	0,98 (0,78; 1,24)	-0,00 (-0,03; 0,030)
TONADO2		82/507 (16)	93/506 (18)		
OTEMTO1	12	10/203 (5)	6/203 (3)	0,89 (0,45; 1,76)*&	-0,00 (-0,03; 0,02)
OTEMTO2		6/202 (3)	12/203 (6)		
<b>Utrata pacjentów z badania ogółem</b>					
TONADO1	52	56/522 (11)	72/527 (14)	<b>0,76 (0,60; 0,98)</b>	-0,03 (-0,06; -0,00)
TONADO2		77/507 (15)	96/506 (19)		
OTEMTO1	12	8/203 (4)	11/203 (5)	0,51 (0,25; 1,04)	-0,03 (-0,05; 0,00)
OTEMTO2		4/202 (2)	12/203 (6)		

\*obliczone przez analityków Agencji    ^obliczone przez wnioskodawcę metodą Peto    & model efektów stałych

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona zarówno dla 12 jak i 52 tygodni wykazała, iż TIO/OLO wykazuje zbliżony profil bezpieczeństwa do monoterapii TIO, za wyjątkiem większej częstości występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej ogółem [wskaźnik OR=1,40 (95% CI: 1,08; 1,81)] oraz bólu pleców [OR= 1,99 (95% CI: 1,14; 3,48)]. Pozostałe wyniki dotyczące poszczególnych zdarzeń niepożądanych takich jak: infekcje dróg moczowych, grypa, zapalenie płuc, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania, zdarzenia sercowe, dostępne wyłącznie dla badań TONADO1 oraz TONADO2 znajdują się w AKL wnioskodawcy. W zakresie ww. ZN nie wykazano jednak istotnych różnic między porównywanymi grupami.

Tabela 20. Szczegółowe zdarzenia niepożądane, TIO/OLO vs TIO

Punkt końcowy	Okres Obserwacji* [tyg.]	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)**
		TIO/OLO	TIO		
Infekcje i zakażenia ogółem	52	374/1029 (36)	348/1033 (34)	1,12 (0,94; 1,35)	0,03 (-0,01; 0,07)
	12	61/405 (15)	68/406 (17)	0,88 (0,60; 1,28)	-0,02 (-0,07; 0,03)
Infekcje górnych dróg oddechowych	52	54/1029 (5)	57/1033 (6)	0,95 (0,65; 1,39)	-0,00 (-0,02; 0,02)
	12	7/405 (2)	6/406 (1)	1,17 (0,39; 3,51)^	0,00 (-0,01; 0,02)
Zapalenie oskrzeli	52	31/1029 (3)	23/1033 (2)	1,37 (0,79; 2,36)	0,01 (-0,01; 0,02)
	12	3/405 (1)	7/406 (2)	0,43 (0,11; 1,66)	-0,01 (-0,03; 0,01)
Zapalenie nosa i gardła	52	128/1029 (12)	121/1033 (12)	1,07 (0,82; 1,40)	0,01 (-0,02; 0,04)
	12	17/405 (4)	17/406 (4)	1,00 (0,40; 1,99)	0,00 (-0,03; 0,03)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	52	405/1029 (39)	441/1033 (43)	0,87 (0,73; 1,04)	-0,03 (-0,08; 0,01)
	12	63/405 (16)	55/406 (14)	1,18 (0,79; 1,74)	0,02 (-0,03; 0,07)
Zaostrzenia POChP	52	332/1029 (32)	340/1033 (33)	0,97 (0,81; 1,17)	-0,01 (-0,05; 0,03)
	12	20/405 (5)	28/406(7)	0,70 (0,39; 1,27)	-0,02 (-0,05; 0,01)
Duszności	52	39/1029 (4)	51/1033 (5)	0,76 (0,50; 1,16)	-0,01 (-0,03; 0,01)
	12	7/405 (2)	8/406 (2)	0,87 (0,31; 2,43)^	-0,00 (-0,02; 0,02)
Kaszel	52	40/1029 (4)	45/1033 (4)	0,89 (0,57; 1,37)	-0,00 (-0,02; 0,01)
	12	7/405 (2)	8/406 (2)	0,88 (0,31; 2,44)	-0,00 (-0,02; 0,02)
Zaburzenia układu nerwowego ogółem	52	84/1029 (8)	101/1033 (10)	0,82 (0,61; 1,11)	-0,02 (-0,04; 0,01)
	12	13/405 (3)	13/406 (3)	1,00 (0,46; 2,19)	0,00 (-0,02; 0,02)
Ból głowy	52	27/1029 (3)	41/1033 (4)	0,65 (0,40; 1,07)	-0,01 (-0,03; 0,00)
	12	4/405 (1)	9/406 (2)	0,44 (0,13; 1,44)	-0,01 (-0,03; 0,00)
Zaburzenia naczyniowe ogółem	52	62/1029 (6)	50/1033 (5)	1,26 (0,96; 1,65)	0,01 (-0,01; 0,03)
	12	10/405 (3)	10/406 (2)	1,00 (0,41; 2,43)	0,00 (-0,02; 0,02)
Nadciśnienie tętnicze	52	30/1029 (3)	30/1033 (3)	1,00 (0,70; 1,44)	0,00 (-0,01; 0,01)
	12	8/405 (1)	7/406 (2)	1,15 (0,41; 3,19)^	0,00 (-0,02; 0,02)
Zaburzenia mięśniowo szkieletowe i tk. łącznej ogółem	52	156/1029 (15)	117/1033 (11)	<b>1,40 (1,08; 1,81)</b>	<b>0,04 (0,01; 0,07)</b>
	12	33/405 (8)	22/406 (5)	1,55 (0,87; 2,71)	0,03 (-0,01; 0,06)
Bóle pleców	52	37/1029 (4)	19/1033 (2)	<b>1,99 (1,14; 3,48)</b>	0,02 (0,00; 0,03)
	12	5/405 (1)	4/406 (1)	1,25 (0,34; 4,66)^	0,00 (-0,01; 0,02)

\* wyniki dotyczące 12 tyg. okresu obserwacji pochodzą z badań OTEMTO1 oraz OTEMTO2; 52 tyg. z badań TONADO1 oraz TONADO2

\*\* obliczone przez analityków Agencji

^ obliczone przez wnioskodawcę metodą Peto

### Porównanie pośrednie

Poniżej przedstawiono porównanie pośrednie TIO/OLO vs. TIO+FOR, TIO+SSAL, TIO+IND oraz FLU/SAL, wykonane przy zastosowaniu zarówno modelu efektów stałych, jak i efektów losowych. Wyniki dla pozostałych porównań znajdują się w AKL wnioskodawcy.

Tabela 21. Porównanie pośrednie, okres obserwacji 12 tyg., stat. OR (95% CI) – model efektów stałych

Punkty końcowe	Porównanie TIO/OLO vs			
	TIO+FOR	TIO+SAL*	TIO+IND	FLU/SAL
<b>Zdarzenia niepożądane: ogółem</b>				
Utrata pacjentów z badania z powodu AE	<b>0,08 (0,01; 0,82)</b>	1,05 (0,34; 3,38)	0,37 (0,10; 1,23)	0,26 (0,05; 1,21)
ZN ogółem	-	1,19 (0,68; 2,10)	0,85 (0,62; 1,18)	0,77 (0,51; 1,17)
Zgony	-	0,66 (0,16; 2,82)	1,01 (0,10; 10,09)	0,20 (0,01; 6,30)
Ciężkie ZN	-	1,10 (0,43; 2,86)	0,80 (0,35; 1,84)	0,76 (0,23; 2,44)
Utrata pacjentów z badania ogółem	<b>0,19 (0,06; 0,56)</b>	0,90 (0,54; 1,51)	0,57 (0,25; 1,23)	0,66 (0,25; 1,69)
<b>Zdarzenia niepożądane: szczegółowe</b>				
Zapalenie nosa i gardła	0,54 (0,14; 1,87)	-	0,82 (0,35; 1,90)	0,96 (0,35; 2,65)
Infekcje górnych dróg oddechowych	-	-	1,40 (0,40; 5,04)	-
Zaostrzenia POChP	0,47 (0,17; 1,27)	-	0,85 (0,44; 1,62)	-
Ból głowy	0,86 (0,13; 6,31)	-	0,59 (0,14; 2,09)	0,48 (0,11; 1,83)
Bóle pleców	-	-	2,19 (0,20; 24,31)	1,19 (0,15; 9,82)
Duszność	-	-	0,58 (0,17; 1,98)	0,41 (0,03; 5,70)
Kaszel	0,83 (0,15; 4,72)	-	0,34 (0,11; 1,03)	0,33 (0,07; 1,54)

\* okres obserwacji dla porównania TIO+SAL wynosił 52 tyg.

Tabela 22. Porównanie pośrednie, okres obserwacji 12 tyg., stat. OR (95% CI) – model efektów losowych

Punkty końcowe	Porównanie TIO/OLO vs			
	TIO+FOR	TIO+SAL*	TIO+IND	FLU/SAL
<b>Zdarzenia niepożądane: ogółem</b>				
Utrata pacjentów z badania z powodu AE	<b>0,08 (0,01; 0,94)</b>	1,06 (0,33; 3,61)	0,43 (0,07; 3,31)	0,46 (0,05; 8,71)
ZN ogółem	-	1,17 (0,64; 2,13)	0,85 (0,57; 1,33)	0,79 (0,49; 1,43)
Zgony	-	0,66 (0,16; 2,82)	1,01 (0,10; 10,09)	0,20 (0,01; 6,30)
Ciężkie ZN	-	1,10 (0,43; 2,97)	0,82 (0,21; 3,46)	0,88 (0,16; 6,73)
Utrata pacjentów z badania ogółem	0,18 (0,03; 1,16)	0,90 (0,48; 1,68)	0,59 (0,14; 2,51)	0,79 (0,18; 4,36)
<b>Zdarzenia niepożądane: szczegółowe</b>				
Zapalenie nosa i gardła	0,53 (0,12; 2,63)	-	0,82 (0,28; 2,34)	0,92 (0,23; 3,10)
Infekcje górnych dróg oddechowych	-	-	1,40 (0,38; 5,36)	-
Zaostrzenia POChP	0,49 (0,13; 1,86)	-	0,87 (0,32; 2,41)	-
Ból głowy	0,83 (0,11; 7,01)	-	0,55 (0,11; 2,25)	0,43 (0,08; 1,93)
Bóle pleców	-	-	2,20 (0,20; 24,54)	1,19 (0,14; 9,84)
Duszność	-	-	0,48 (0,06; 3,43)	0,42 (0,03; 5,84)
Kaszel	0,83 (0,14; 4,79)	-	0,34 (0,08; 1,38)	0,33 (0,05; 2,28)

Wyniki analizy porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy TIO/OLO a ocenianymi komparatorami w zakresie większości przedstawionych punktów końcowych. Wyjątek stanowiła utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, a także utrata pacjentów z badania ogółem, oszacowana przy pomocy modelu efektów stałych, która istotnie statystycznie częściej występowała wśród pacjentów stosujących TIO + FOR niż u pacjentów stosujących TIO/OLO.

#### 4.2.1.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa wnioskodawca zaprezentował wyniki uzyskane w badaniu, które nie spełniało kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego – badanie ENERGITO z 6-tygodniowym okresem obserwacji. Dodatkowo, na czas złożenia wniosku przez wnioskodawcę badanie to nie zostało opublikowane. W związku z tym, w niniejszej AWA nie przedstawiono charakterystyki tego badania oraz szczegółowych wyników (patrz również: Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji w rozdz. 4.1.3.2. niniejszej AWA).

Zgodnie z wynikami badania ENERGITO stosowanie TIO/OLO 5/5 µg wiąże się z istotnie statystyczną przewagą nad FLU/SAL w zakresie średnich zmian wartości FEV1 AUC0-12h [L] (dla FLU/SAL w dawce 500/50 µg MD (95% CI)=0,129 (0,107; 0,150)), FEV1 AUC0-24h (MD (95% CI)=0,086 (0,065; 0,107)) oraz trough FEV1 MD (95% CI)=0,058 (0,034; 0,082)) po 6 tygodniach leczenia. Podobne wartości uzyskano dla FLU/SAL w dawce 250/50 µg. Wyniki potwierdzają rezultaty uzyskane w porównaniu pośrednim metodą MTC, w którym także uzyskano istotną statystycznie przewagę TIO/OLO nad FLU/SAL w ocenie parametrów czynności płuc po 12 i 24-26 tygodniach leczenia.

W badaniu ENERGITO nie wykazano występowania istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami tj. TIO/OLO 5/5 µg vs FLU/SAL 250/50 µg oraz TIO/OLO 5/5 µg FLU/SAL 500/50 µg w zakresie ocenianych punktów końcowych dotyczących profilu bezpieczeństwa (oceniano: utratę pacjentów z badania ogółem/ z powodu ZN / z powodu braku skuteczności; występowanie poważnych i ciężkich AEs i AEs ogółem; poszczególne AEs występujące u >3% pacjentów ogółem). W grupie TIO/OLO (5/5 µg) odnotowano 2 ciężkie ZN prowadzące do zgonu pacjentów, jednak różnice między grupami nie wykazały istotności statystycznej. Wyniki z badania ENERGITO potwierdzają rezultaty otrzymane w porównaniu pośrednim metodą MTC po 12 i 24-26 tygodniach leczenia, gdzie także nie odnotowano różnic między grupami TIO/OLO vs FLU/SAL w ocenie profilu bezpieczeństwa.

Szczegółowe wyniki dla badania ENERGITO znajdują się w rozdziale 8.5.2. AKL wnioskodawcy.

#### 4.2.1.4. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

##### ChPL Spiolto Respimat

##### Charakterystyka profilu bezpieczeństwa

Tabela 23. Zestawienie działań niepożądanych wg częstości występowania (ChPL Spiolto Respimat)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	rzadko: zapalenie nosogardzieli
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	nieznane: odwodnienie
Zaburzenia układu nerwowego	niezbyt często: zawroty głowy, bezsenność, ból głowy
Zaburzenia oka	rzadko: niewyraźne widzenie nieznane: jaskra, podwyższenie ciśnienia wewnątrzgałkowego
Zaburzenia serca	niezbyt często: migotanie przedsionków, kołatanie serca, tachykardia rzadko: częstoskurcz nadkomorowy
Zaburzenia naczyniowe	niezbyt często: nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	niezbyt często: kaszel rzadko: dysfonia, krwawienie z nosa, zapalenie krtani, zapalenie gardła nieznane: skurcz oskrzeli, zapalenie zatok

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	często: suchość błony śluzowej jamy ustnej niezbyt często: zaparcia rzadko: zapalenie dziąseł, nudności, kandydoza jamy ustnej i gardła nieznane: niedrożność jelit, porażenna niedrożność jelit, próchnica, dysfagia, refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenie języka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia układu immunologicznego</b>	rzadko: obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, nadwrażliwość, świąd nieznane: reakcje anafilaktyczne, wysypka, suchość skóry, zakażenia lub owrzodzenia skórne
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i zaburzenia tkanki łącznej</b>	rzadko: ból pleców*, bóle stawów nieznane: obrzęk stawów
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	rzadko: zatrzymanie moczu, bolesne lub utrudnione oddawanie moczu nieznane: zakażenie układu moczowego

\* zgłoszone dla Spiolto Respimat, lecz nie dla jego poszczególnych składników

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### Profil przeciwcholinergicznego działań niepożądanych

W długoterminowych, 52-tygodniowych badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu Spiolto Respimat do najczęściej obserwowanych przeciwcholinergicznego działań niepożądanych należała suchość błony śluzowej jamy ustnej występująca u około 1,7% pacjentów stosujących produkt Spiolto Respimat oraz u odpowiednio 2,7% i 1% pacjentów z grupy przyjmującej tiotropium w dawce 5 mikrogramów i olodaterol w dawce 5 mikrogramów. Suchość błony śluzowej jamy ustnej była przyczyną przerwania leczenia u 1 spośród 1029 (0,1%) pacjentów przyjmujących produkt Spiolto Respimat.

Do ciężkich działań niepożądanych wynikających z przeciwcholinergicznego działania produktu należą: jaskra, zaparcia, niedrożność jelit, w tym porażenna niedrożność jelit oraz zatrzymanie moczu.

#### Profil beta-adrenergicznego działań niepożądanych

W długoterminowych, 52-tygodniowych badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu Spiolto Respimat do najczęściej obserwowanych beta-adrenergicznych działań niepożądanych należały: kołatanie serca, częstoskurcz i nadciśnienie tętnicze.

Olodaterol będący składnikiem produktu leczniczego Spiolto Respimat należy do leków z grupy długodziałających agonistów receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych. Z tego względu należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia działań niepożądanych związanych z agonistami receptorów beta-adrenergicznych, które nie zostały wymienione powyżej, takich jak: arytmia, niedokrwienie mięśnia sercowego, dusznica bolesna, niedociśnienie, drżenie, nerwowość, skurcze mięśni, zmęczenie, złe samopoczucie, hipokaliemia, hiperglikemia i kwasica metaboliczna.

### FDA

Na stronie FDA przedstawiono informacje dotyczące profilu bezpieczeństwa leku Spiolto Respimat określone na podstawie badań rejestracyjnych. Informacje zawarte w komunikacie przedstawiono poniżej.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należą: przeziębienie, kaszel oraz ból pleców.

Spiolto Respimat nie powinien być nigdy stosowany w leczeniu astmy. Stosowanie leku u osób z astmą może pogorszyć stan pacjentów i prowadzić do śmierci.

Spiolto Respimat może powodować poważne zdarzenia niepożądane, w tym:

- ciężkie reakcje alergiczne, w tym: wysypkę, swędzące plamy na skórze, problemy z oddychaniem, obrzęk ust, twarzy, języka);
- nagłą duszność mogącą zagrażać życiu;
- zaburzenia pracy serca, w tym szybkie lub nieregularne bicie serca, ból w klatce piersiowej, wzrost ciśnienia krwi;
- nowe lub nasilające się zaburzenie wzroku zwane jaskrą z wąskim kątem przesączenia (objawy mogą obejmować: ból oczu, rozmycie obrazu, zaczerwienienie oczu, widzenie tęczowej obwódki wokół źródła światła lub zmienione widzenie kolorów jednocześnie z zaczerwienieniem oczu wywołanym przekrwieniem spojówek i obrzękiem rogówki);

- nowe lub nasilające się problemy z oddawaniem moczu (objawy mogą obejmować: trudności w oddawaniu moczu lub bolesne oddawanie moczu);
- niski poziom potasu we krwi;
- wysoki poziom cukru we krwi.

### 4.3. Komentarz Agencji

Wyniki dotyczące bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa TIO/OLO względem TIO oparto o 4 badania RCT TONADO1, TONADO2, OTEMTO2 oraz OTEMTO2. Przeprowadzone metaanalizy wyników dla ww. badań wskazały na wyższą skuteczność TIO/OLO w porównaniu z leczeniem TIO w zakresie zmiany wartości parametrów czynności płuc, w tym: trough FEV1, FEV1<sub>AUC0-3h</sub>, trough FVC oraz FVC<sub>AUC0-3h</sub>, po 12, 24 i 52 tygodniach leczenia. Lepsze rezultaty po leczeniu wnioskowaną terapią uzyskano także dla oceny jakości życia wg SGRQ oraz oceny nasilenia duszności wg TDI. Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona zarówno dla 12 jak i 52 tygodni wykazała, iż TIO/OLO wykazuje zbliżony profil bezpieczeństwa do monoterapii TIO. Między porównywanymi grupami nie wykazano istotnych różnic w liczbie odnotowanych ZN, za wyjątkiem większej częstości występowania w grupie TIO/OLO zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej ogółem [wskaźnik OR=1,40 (95% CI: 1,08; 1,81)] oraz bólu pleców [OR= 1,99 (95% CI: 1,14; 3,48)]. W przypadku utraty pacjentów z badania ogółem podczas 52-tygodniowego okresu leczenia terapia TIO/OLO wykazała znamienne statystycznie lepsze wyniki względem TIO.

Dla porównań z pozostałymi komparatorami wnioskodawca przeprowadził metaanalizę sieciową, w wyniku której odnotowano istotną statystycznie przewagę TIO/OLO nad FLU/SAL w zakresie wartości FEV1 trough po 12 oraz 24-26 tygodniach leczenia. W zakresie wartości FVC trough wykazano istotną statystyczną przewagę TIO/OLO nad FLU/SAL po 12 i 24-26 tygodniach leczenia. Dla pozostałych porównań (z TIO + FOR, TIO + SAL, TIO + IND) nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie ocenianych terapii (wyjątek stanowiła utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, a także utrata pacjentów z badania ogółem, która istotnie statystycznie częściej występowała wśród pacjentów stosujących TIO + FOR niż u pacjentów stosujących TIO/OLO).

Wnioskodawca w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnalazł 3 opracowania wtórne oceniające efektywność kliniczną interwencji TIO/OLO w jednym inhalatorze (publikacje Farne 2015, Ramadan 2015 oraz Schlueter 2016).

W przeglądzie Farne 2015 oceniano efektywności LABA w połączeniu z TIO w porównaniu z samym TIO lub w porównaniu z samym LABA. Zgodnie z wynikami leczenie terapią TIO + LABA w porównaniu z TIO skutkuje większą poprawą średniej jakości życia w skali SGRQ, dla parametru FEV1 wykazano niewielki średni wzrost. Dla pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami. W 4 z 10 włączonych badaniach, jako LABA zastosowano olodaterolum.

Do przeglądu Ramadan 2015 włączono badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa tiotropium, olodaterolu oraz kombinacji tych dwóch terapii. Zgodnie z wynikami w grupie poddanej terapii TIO/OLO uzyskano istotną statystycznie poprawę FEV1<sub>AUC0-3</sub> oraz trough FEV1 w porównaniu z grupami poddanymi monoterapii. Odnotowano także lepszą poprawę jakości życia wg SGRQ dla TIO/OLO vs OLO i vs TIO.

W przeglądzie Schlueter 2016 ocenie poddano obecnie dostępne skojarzenia LAMA/LABA z użyciem metaanalizy sieciowej (NMA). Zgodnie z jej wynikami dla oceny trough FEV1 w 24/26 tyg. terapii TIO/OLO, IND/GLY oraz UMEC/VIL wiążą się z istotnym statystycznie wzrostem parametru w porównaniu do aklidynium/FOR. Wszystkie inne porównania nie wykazały istotności statystycznych. Dla oceny jakości życia oraz TDI po 24/26 tyg. także nie uzyskano wyników istotnych statystycznie dla porównywanych terapii LAMA/LABA. Analiza sieciowa NMA wykazała porównywalną skuteczność i profil bezpieczeństwa dla wszystkich porównywanych terapii LAMA/LABA.

Wnioski z przeprowadzonych przeglądów systematycznych są zbieżne z tymi uzyskanymi w analizie klinicznej wnioskodawcy. Leczenie skojarzone LABA/LAMA, w tym TIO/OLO wiąże się z uzyskaniem lepszych wyników parametrów związanych z oceną czynnością płuc oraz z oceną jakości życia, w porównaniu do monoterapii TIO. Natomiast terapie skojarzone z grup LAMA/LABA porównywane między sobą cechują się zbliżoną skutecznością i podobnym profilem bezpieczeństwa.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności terapii z użyciem produktu leczniczego Spiolto Respimat (tiotropium/olodaterol 2,5 µg/2,5 µg) w postaci roztworu do inhalacji, stosowanego w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) w porównaniu do monoterapii tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (produkt leczniczy Spiriva Respimat) oraz terapii skojarzonych: TIO+FOR, TIO+IND, TIO+SAL i FLU/SAL.

##### Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności

Analiza minimalizacji kosztów

##### Porównywane interwencje

- TIO w dawce 5 µg/dobę
- TIO + FOR w dawce 18/24 µg/dobę
- TIO + SAL w dawce 18/100 µg/dobę
- TIO + IND w dawce 18/150 µg/dobę
- FLU/SAL w dawce 1000 µg/100 µg lub 500 µg/ 100 µg

##### Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Wspólna (NFZ + pacjent)

##### Horizont czasowy

Dożywotni

##### Dyskontowanie

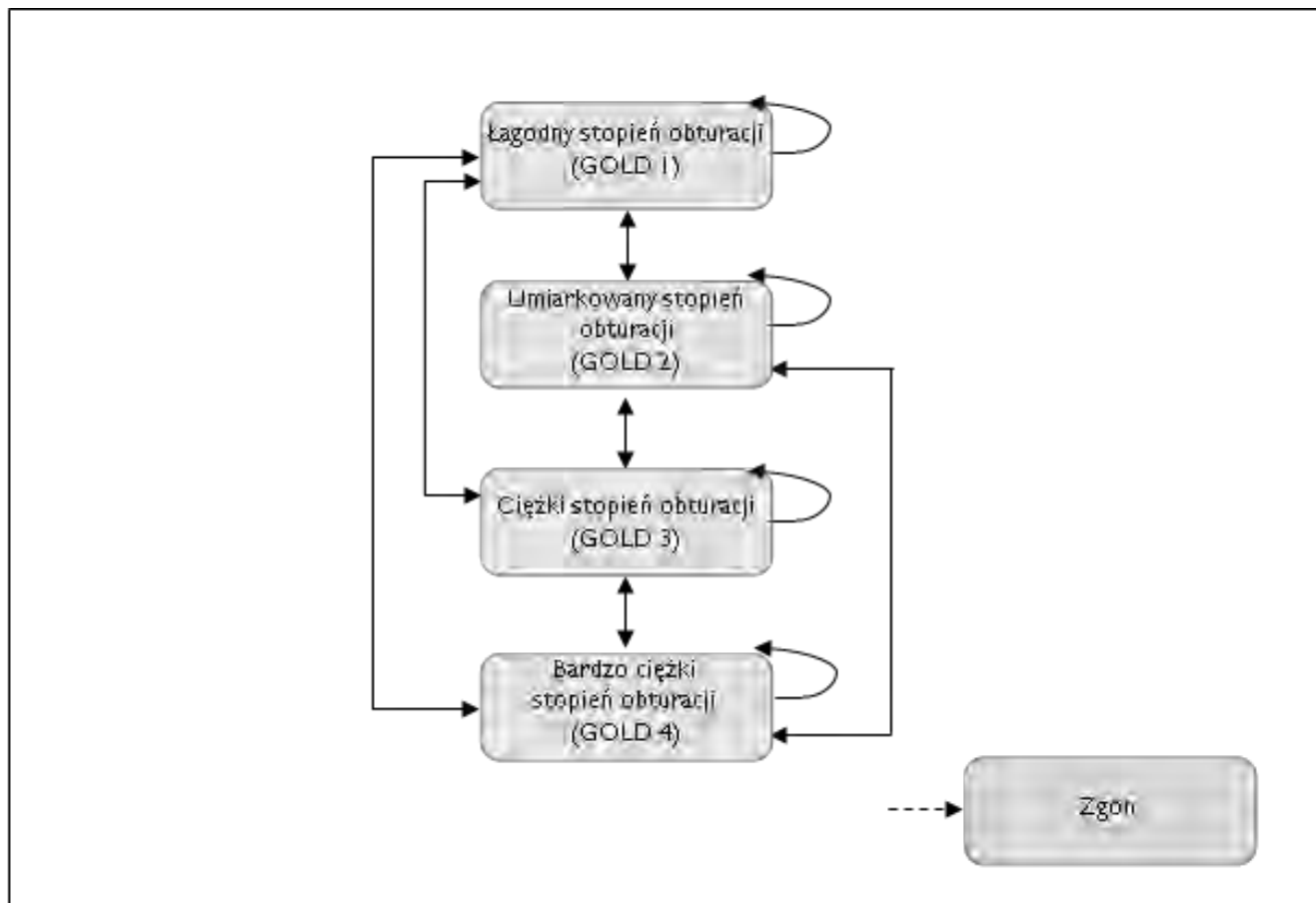
Koszty 5%, efekty 3,5%

##### Model

W celu przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności (oraz analizy minimalizacji kosztów) porównywanych schematów leczenia wnioskodawca opracował w programie TreeAge Pro 2014 model Markowa z długością cyklu wynoszącą 3 miesiące. Struktura modelu została zbudowana na podstawie modeli opublikowanych w zagranicznych analizach ekonomicznych (Rutten-van Mölken 2007, Hettle 2012) dotyczących chorych na POChP oraz na podstawie wytycznych leczenia POChP. Wyniki analizy uzyskano metodą symulacji Monte Carlo. Opracowany model podzielono na pięć stanów, w których chory może przebywać. Stany modelu przyjęto w oparciu o stopień ciężkości POChP (postać łagodna, umiarkowana, ciężka i bardzo ciężka) zgodny z klasyfikacją GOLD. Uwzględniono także zgon jako stan absorbujący.

Schemat modelu Markowa zastosowanego w analizie przedstawia rysunek poniżej (Rysunek 1).

Rysunek 1. Schemat modelu wnioskodawcy



### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Charakterystyka pacjentów

Dane dotyczące charakterystyki wejściowej pacjentów zaczerpnięto z badań włączonych do analizy efektywności klinicznej – wykorzystano wartości dla porównań TIO/OLO vs TIO. Wnioskodawca uśrednił parametry charakteryzujące pacjentów włączonych do modelu.

#### Skuteczność kliniczna

W ramach analizy ekonomicznej do oszacowania poprawy czynności płuc związanej z zastosowanym leczeniem zostały wykorzystane wyniki AKL w zakresie wartości trough FEV1 mierzonej przed kolejną dawką leku w 12/16 tygodniu, 20/26 tygodniu oraz 48/52 tygodniu leczenia. Zmianę wartości trough FEV1 po 12/24/52 tygodniach obserwacji wnioskodawca uzyskał w wyniku przeprowadzonej metaanalizy statystycznej wyników z badań włączonych do analizy klinicznej. Dodatkowo uwzględnione zostało rocznego tempo spadku FEV1, wynikające z naturalnej długookresowej progresji choroby. Przyjęto, że w kolejnych cyklach następuje jedynie progresja do następnego stopnia zaawansowania POChP lub pozostanie w tym samym stanie. Wnioskodawca w analizie założył, że efekt uzyskany w ostatnim badanym miesiącu terapii utrzyma się na tym samym poziomie.

#### Uwzględnione koszty

W analizie uwzględnione zostały koszty leków, koszty monitorowania, koszty leczenia doraźnego/ratunkowego, koszty leczenia zaostrzeń POChP.

#### Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności dla stanów zdrowia GOLD 2, 3, 4 wnioskodawca zaczerpnął z publikacji Rutten-van Mólken 2006, natomiast dla pacjentów w stanie GOLD 1 z publikacji Ståhl 2005. Szacowane wartości użyteczności zostały wyznaczone w oparciu o kwestionariusz EQ-5D. Dodatkowo wnioskodawca przyjął taką samą użyteczność niezależnie od stosowanego leczenia.



Tabela 24. Wybrane parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość				Źródło
Charakterystyka początkowa pacjentów	Średni odsetek mężczyzn: 67,32% Średni wiek: 64,22 lat (sd=8,45)				Obliczenia własne wnioskodawcy na podst. badań włączonych do AKL
	Średnia wartość FEV1: 1,27 (sd=0,5)				
Skuteczność kliniczna	Tab. 12, 13 w AE wnioskodawcy				
Wartości użyteczności	GOLD 1 0,84	GOLD 2 0,787	GOLD 3 0,750	GOLD 4 0,647	Stähl 2005 Rutten-van Möken 2006
Prawdopodobieństwo zgonu z powodu POChP (na cykl)	GOLD 1 nd	GOLD 2 0,003	GOLD 3 0,006	GOLD 4 0,024	Rutten-van Möken 2007
Uwzględnione koszty	Tab. 35 w AE wnioskodawcy				Obwieszczenie MZ z 23 grudnia 2015 r.; Zarządzenia Prezesa NFZ nr 110/2015/BP, 109/2015/BP

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Wyniki analiz wnioskodawcy przedstawiono z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent), wyniki z perspektywy NFZ znajdują się w analizach wnioskodawcy.

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

#### Analiza kosztów-użyteczności (CUA)

Tabela 25. Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla TIO/OLO vs TIO, perspektywa wspólna

Parametr	z RSS		bez RSS	
	TIO/OLO	TIO	TIO/OLO	TIO
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]	4 376		9 097	
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]	0,172		0,172	
ICUR [zł/QALY]	25 397		52 794	

Według modelu (CUA) wnioskodawcy w wariancie z RSS stosowanie TIO/OLO w porównaniu z TIO wiąże się z uzyskaniem dodatkowo 0,172 QALY przy koszcie wyższym w perspektywie wspólnej o 4 376 zł. Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności ICUR wynosi 25 397 zł/QALY. W wariancie bez RSS w perspektywie wspólnej stosowanie TIO/OLO w porównaniu z TIO wiąże się z uzyskaniem dodatkowo 0,172 QALY przy koszcie wyższym o 9 097 zł. Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności ICUR wynosi 52 794 zł/QALY.

Tabela 26. Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla TIO/OLO vs FLU/SAL, perspektywa wspólna

Parametr	z RSS		bez RSS	
	TIO/OLO	FLU/SAL	TIO/OLO	FLU/SAL
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]	7 380		12 070	
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]	0,273		0,273	
ICUR [zł/QALY]	27 018		44 188	

Według modelu (CUA) wnioskodawcy w wariancie z RSS stosowanie TIO/OLO w porównaniu z FLU/SAL wiąże się z uzyskaniem dodatkowo 0,273 QALY przy koszcie wyższym w perspektywie wspólnej o 7 380 zł. Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności ICUR wynosi w perspektywie wspólnej 27 018 zł/QALY. W wariancie bez RSS stosowanie TIO/OLO w porównaniu z FLU/SAL wiąże się z uzyskaniem dodatkowo 0,172 QALY przy koszcie wyższym w perspektywie wspólnej o 12 070 zł. Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności ICUR wynosi w perspektywie wspólnej 44 188 zł/QALY.

#### Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

Tabela 27. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla TIO/OLO vs LAMA+LABA, perspektywa wspólna

Parametr	z RSS		bez RSS	
	TIO/OLO	Komparator	TIO/OLO	Komparator
<b>TIO+FOR</b>				
Koszt leczenia [zł]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [zł]	■		■	
<b>TIO+IND</b>				
Koszt leczenia [zł]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [zł]	■		■	
<b>TIO+SAL</b>				
Koszt leczenia [zł]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [zł]	■		■	

Wyniki analizy minimalizacji kosztów, w wariancie z RSS wykazały, że koszt stosowania TIO/OLO jest niższy od kosztu stosowania terapii skojarzonych LAMA+LABA tj. TIO+FOR, TIO+IND, TIO+SAL z perspektywy wspólnej. W wariancie bez uwzględnienia RSS koszt TIO/OLO jest wyższy od kosztu leczenia TIO+FOR oraz TIO+SAL.

#### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W tabeli poniżej przedstawiono wartości progowe ceny zbytu netto leku, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog<sup>6</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji. W analizie minimalizacji kosztów przedstawiono cenę zbytu netto wnioskowanego leku przy której koszt inkrementalny jest równy zero.

Tabela 28. Wartości progowe cen zbytu netto [zł], perspektywa wspólna

Porównanie	wariant z RSS	wariant bez RSS
<b>CUA</b>		
TIO/OLO vs TIO	334,60	272,50
TIO/OLO vs FLU/SAL	422,38	344,48
<b>CMA</b>		
TIO/OLO vs TIO+FOR	199,86	161,99
TIO/OLO vs TIO+IND	255,28	207,44
TIO/OLO vs TIO+SAL	201,76	163,53

<sup>6</sup> 125 955 zł/QALY

Komentarz analityków Agencji:

W związku z przedstawieniem przez wnioskodawcę w analizie klinicznej wyników badania z randomizacją potwierdzającego wyższość technologii wnioskowanej nad technologią opcjonalną refundowaną ze środków publicznych w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

**5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości**

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przedstawiono jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano skrajne wartości parametrów analizy

W ramach analizy jednokierunkowej badano wpływ zmian następujących parametrów modelu:

- alternatywny koszt TIO (zmiana podstawy limitu w grupie 201.2);
- alternatywny koszt leczenia zaostrzeń;
- alternatywne wartości użyteczności;
- rozkład Dirichleta dla stopni GOLD;
- minimalne/ maksymalne zmiany wartości FEV1;
- zużycie leków ratunkowych;
- wzór Falaschetti na wartość należną FEV1;
- alternatywna długość horyzontu (czas do momentu, w którym efekt utrzyma się 6/12 m-cy);
- dyskontowanie;
- 10 000 mikrosymulacji.

Komentarz analityków Agencji:

Jako jedno z założeń w analizie wrażliwości wnioskodawca przyjął zmianę kosztu TIO, która wynika z prognozowanej zmiany podstawy limitu w grupie 201.2, w ramach której jest finansowane. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ od marca 2016 r. podstawę limitu w grupie 201.2 stanowi lek Seebri Breezhaler. W związku z powyższym wyniki analizy kosztów-użyteczności dla TIO/OLO vs TIO oraz analizy minimalizacji kosztów dla TIO/OLO vs terapii skojarzone LAMA+LABA, uwzględniające nowe koszty leków zawierające tiotropium stanowią bardziej aktualną wersję oszacowań wnioskodawcy. Jednak dla perspektywy wspólnej nie odnotowano znaczących różnic w wartości ICUR między analizą podstawową, a analizą wrażliwości, uwzględniającą powyższy parametr.

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy wrażliwości, wraz z wartościami ICUR/ kosztem inkrementalnym. Pozostałe wyniki analizy wrażliwości dostępne są w analizach wnioskodawcy.

**Tabela 29. Jednokierunkowa analiza wrażliwości dla TIO/OLO vs TIO, perspektywa wspólna**

Parametr	ICUR [zł/QALY]	
	z RSS	bez RSS
<b>Analiza podstawowa (TIO/OLO vs TIO)</b>	<b>25 397</b>	<b>52 794</b>
Koszt TIO (zgodny z aktualnym Obwieszczeniem)	25 539	52 936
Dyskontowanie: 0% efekty, 5% koszty	15 262	31 726
Dyskontowanie: 5% efekty, 5% koszty	30 682	63 780
Minimalna zmiana wartość FEV1	49 605	106 015
Maksymalna zmiana wartość FEV1	18 416	37 561
Rozkład Dirichleta dla stopni GOLD	13 894	27 395
Alternatywna długość horyzontu	93 477	202 378

Tabela 30. Jednokierunkowa analiza wrażliwości dla TIO/OLO vs FLU/SAL, perspektywa wspólna

Parametr	ICUR [zł/QALY]	
	z RSS	bez RSS
<b>Analiza podstawowa (TIO/OLO vs FLU/SAL)</b>	<b>27 018</b>	<b>44 188</b>
Minimalny koszt FLU/SAL	36 574	53 745
Maksymalny koszt FLU/SAL	3 585	20 755
Rozkład Dirichleta dla stopni GOLD	16 852	26 780
Minimalna zmiana wartość FEV1	1 077 374	1 924 227
Maksymalna zmiana wartość FEV1	13 867	22 480
Dyskontowanie: 0% efekty, 5% koszty	16 990	27 787
Dyskontowanie: 5% efekty, 5% koszty	32 100	52 500
Alternatywna długość horyzontu	228 944	382 632

Tabela 31. Jednokierunkowa analiza wrażliwości dla TIO/OLO vs LAMA+LABA, perspektywa wspólna

Parametr	Koszt inkrementalny [zł]		
	vs TIO+FOR	vs TIO+IND	vs TIO+SAL
<b>z RSS</b>			
<b>Analiza podstawowa</b>			
Aktualny koszt TIO			
Maksymalny koszt FOR			
Maksymalny koszt SAL			
Koszty 0%			
Maksymalny koszt TIO			
Alternatywna długość horyzontu			
<b>bez RSS</b>			
<b>Analiza podstawowa</b>			
Aktualny koszt TIO			
Maksymalny koszt FOR			
Maksymalny koszt SAL			
Koszty 0%			
Maksymalny koszt TIO			
Alternatywna długość horyzontu			

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 32. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	–
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Komparatory wskazane w AKL wnioskodawcy i aktualnie refundowane.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Analizę kosztów użyteczności przeprowadzono dla porównań TIO/OLO vs TIO oraz TIO/OLO vs FLU/SAL. Dla porównań z leczeniem skojarzonym LABA/LAMA przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego oraz wspólną (płatnika publicznego i pacjenta).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Uwzględniono dane dotyczące skuteczności w oparciu o przegląd systematyczny badań z randomizacją. Dla pozostałych komparatorów (TIO+FOR, TIO+SAL, TIO+IND) wykonano porównanie pośrednie, w którym nie wykazano IS różnic lub nie można było oszacować wyniku.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywotni horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Jak wyżej.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	–
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca wybrał jako technikę analityczną analizę kosztów-użyteczności oraz analizę minimalizacji kosztów. Podejście to jest w opinii analityków Agencji właściwe. Jako komparator została wybrana monoterapia TIO oraz terapie skojarzone FLU/SAL, TIO+SAL, TIO+IND oraz TIO+FOR. Wybór ten jest węższy, niż w AKL wnioskodawcy, gdzie uwzględniono także terapie skojarzone, nierefundowane obecnie w Polsce (IND/GLY oraz UMEC/VI).

Przyjęto dożywotni horyzont czasowy. W opinii analityków Agencji podejście to jest uzasadnione ze względu na przewlekłość ocenianej jednostki chorobowej (POChP). Długość cyklu ustalono na 3 miesiące, co można uznać za uzasadnione ze względu na powolną naturalną progresję choroby.

Struktura modelu obejmuje pięć stanów zdrowotnych: stany związane ze stopniem obturacji (GOLD 1, GOLD 2, GOLD 3, GOLD 4) wyznaczonej w oparciu o odsetek wartości należnej FEV1 oraz zgon jako stan absorbujący.

W modelu wnioskodawcy nie uwzględniono możliwości przerywania terapii innej niż zgon pacjenta. Założenie o dożywotnim trwaniu leczenia danym lekiem wydaje się mało realne. W modelu nie uwzględniono przerywania terapii z powodu braku skuteczności lub wystąpienia działań niepożądanych. Ze względu na krótki okres trwania

badan̄ włączonych do AK wnioskodawcy dane o przerywaniu terapii z w/w powodów s̄ dla porównywanych w analizach wnioskodawcy technologii ograniczone, ale biorąc pod uwagę dożywotni horyzont czasowy uwzględnienie więszego odsetka przerywania leczenia wydaje się być celowe.

Przyjęty w modelu wnioskodawcy compliance na poziomie 100% także może nie odzwierciedlać rzeczywistej praktyki dotyczącej ocenianych leków. Na stopień stosowania się do zaleceń lekarskich może mieć wpływ skuteczność zastosowanej terapii, wygoda jej stosowania, koszt terapii, wiek pacjenta czy zaawansowanie choroby. Zgodnie z danymi z badan̄ włączonych do AKL OTEMTO1, OTEMTO2, TONADO1 i TONADO2 poziom compliance dla TIO oraz TIO/OLO po 12 i 52 tygodniach terapii wynosił dla TIO od [redacted] oraz dla TIO/OLO od [redacted]. Poziom stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich może być także różny dla poszczególnych terapii, np. w przypadku porównywania technologii dozowanych raz dziennie, jak TIO/OLO z dozowanymi dwa razy dziennie (np. TIO+FOR, TIO+SAL, FLU/SAL).

Wnioskodawca także w swojej analizie wrażliwości nie przeprowadził oszacowań, przy założeniu niższego poziomu compliance oraz przerywania terapii, innej niż zgon pacjenta.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Przeprowadzona ocena danych wejściowych wprowadzonych do modelu nie ujawniła błędów. Koszty, poziomy odpłatności i limity finansowania zostały wybrane i wprowadzone do modelu zgodnie z Obwieszczeniem MZ aktualnym na dzień złożenia wniosku. Obecnie jednak podstawę limitu w grupie 201.2 stanowi lek Seebri Breezhaler, w związku z powyższym zmianie uległ koszt TIO, stosowany w monoterapii oraz w skojarzeniu z lekami z grupy LABA. Wnioskodawca w swojej analizie wrażliwości uwzględnił prognozowaną wówczas zmianę kosztu TIO. W związku z powyższym wariant analizy wrażliwości z nowym kosztem TIO stanowi bardziej aktualną wersję oszacowań wnioskodawcy.

Wnioskodawca w AE przyjął jako komparator tiotropium stosowany w monoterapii w tej samej, co wnioskowany lek postaci farmaceutycznej (tj. roztwór do inhalacji podawany za pomocą respiratora Respimat) – wykluczono natomiast lek Spiriva podawany za pomocą inhalatora HandiHaler (tj. proszek do inhalacji w kaps. twardej). Zgodnie z licznymi publikacjami (min. Halpin 2016, Ichinose 2009) wyniki dla skuteczności i bezpieczeństwa stosowania TIO w postaci roztworu z inhalatorem Respimat oraz w postaci proszku z inhalatorem HandiHaler s̄ porównywalne. Dodatkowo biorąc pod uwagę zbliżony koszt terapii (zgodnie z Obwieszczeniem MZ), oraz łatwiejszą formę podania leku przy pomocy inhalatora Respimat, w opinii analityków Agencji wybór wnioskodawcy można uznać za prawidłowy. Należy zauważyć, że w przedłożonej AE analizie minimalizacji kosztów dla porównania TIO/OLO vs terapii LAMA+LABA obliczenia przeprowadzono z uwzględnieniem produktu leczniczego Spiriva Handihaler.

#### Ograniczenia według wnioskodawcy

- „Wartości współczynnika *compliance* przyjęto na poziomie 100%, niezależnie od stosowanego leczenia. Należy mieć jednak na uwadze, że w rzeczywistości częstość dawkowania leków najprawdopodobniej wpływa na stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarza. Można przypuszczać, że leczenie z zastosowaniem technologii podawanych raz dziennie (LAMA/LABA) zamiast terapii skojarzonych (LAMA+LABA) stosowanych z dwóch oddzielnych inhalatorów będzie mieć wpływ na wartość *compliance*. Jednak ze względu na ograniczone dane kliniczne nie jest możliwe uwzględnienie wpływu powyższego parametru na skuteczność terapii.
- W modelu nie uwzględniono możliwości przerywania terapii (innej niż zgon). Ze względu na relatywnie krótki okres trwania badan̄ włączonych do analizy klinicznej dane o przerywaniu terapii s̄ ograniczone.
- Należy zwrócić uwagę, że w praktyce stopnie zaawansowania POChP s̄ ustalane, poza kryteriami spirometrycznymi, również na podstawie objawów podmiotowych. Ponadto rozkład pacjentów w poszczególnych stopniach ciężkości POChP może różnić się w rzeczywistości od tego skalkulowanego na podstawie danych z badan̄ klinicznych. W związku z powyższym w ramach analizy wrażliwości modelowano wyjściowy rozkład stopni ciężkości POChP wykorzystując zmienną o rozkładzie *Dirichleta*. Otrzymane wyniki s̄ spójne z wynikami analizy podstawowej.
- Pewnym ograniczeniem analizy jest brak rozważenia wpływu oceny duszności oraz wystąpienia zaostrzeń na stopień zaawansowania choroby. Jednakże nie było to możliwe ze względu na brak odpowiednich danych.”

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w ramach walidacji wewnętrznej modelu przeprowadził testowanie działania modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu. W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono wyników przeprowadzonej walidacji.

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem wnioskowanej interwencji w ocenianej populacji. W ich wyniku nie odnaleziono żadnej analizy ekonomicznej spełniającej kryteria włączenia.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono.

## 5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnalazł analiz ekonomicznych, które odpowiadałyby analizowanemu problemowi decyzyjnemu.

Strukturę modelu przyjętego w analizie ekonomicznej wnioskodawca oparł na modelach opublikowanych w zagranicznych analizach ekonomicznych (Rutten-van Mülken 2007, Hettle 2012) dotyczących chorych na POChP. W ww. analizach ocenie poddano interwencje inne, niż w wnioskowana, w związku z czym porównanie wyników i wniosków obu analiz kosztów-użyteczności jest niemożliwe.

Analitycy Agencji w wyniku wyszukiwani także nie odnaleźli żadnych analiz ekonomicznych, odnoszących się do analizowanego problemu decyzyjnego.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanego oszacowania skutków finansowych dla budżetu płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy (pacjenta) w przypadku refundacji produktu leczniczego Spiolto Respimat (tiotropium/olodaterol) stosowanego jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

##### Populacja

Proponowane wskazanie refundacyjne obejmuje pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, stosujących podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela. Populacja docelowa wskazana we wniosku jest zgodna ze wskazaniem do stosowania produktu leczniczego Spiolto Respimat zawartym w charakterystyce produktu leczniczego.

##### Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Pacjenta

##### Horyzont czasowy

3-letni

##### Koszty

W analizie uwzględniono koszty leków.

##### Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący, w którym technologia wnioskowana (Spiolto Respimat) nie jest refundowana w rozpatrywanym wskazaniu (brak rozszerzenia obecnie refundowanego wskazania);
- scenariusz nowy, zakładający refundację technologii wnioskowanej (Spiolto Respimat) w rozpatrywanym wskazaniu, w ramach refundacji aptecznej przy poziomie odpłatności 30%.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

W ramach AWB wnioskodawca nie przeprowadził oszacowań populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych. Decyzję tę wnioskodawca uzasadnia niską wiarygodnością oszacowań opartych o źródła epidemiologiczne, ze względu na wiele możliwości terapeutycznych przy indywidualnym doborze leków i związany z tym brak jakichkolwiek danych na temat rzeczywistych warunków stosowania poszczególnych produktów leczniczych – według aktualnych wytycznych klinicznych PTChP 2014 zależnie od kategorii zaawansowania choroby zalecane jest stosowanie jednego preparatu (np. monoterapia LABA czy LAMA) lub kombinacji leków z różnych grup (np. terapia skojarzona wGKS+LABA). Wybór leku uwarunkowany jest decyzją lekarza i preferencjami chorego. W związku z powyższym wnioskodawca przyjął, że rzeczywistą populację docelową stanowią chorzy na POChP, u których uzasadnione jest włączenie terapii podtrzymującej, a którzy stosują aktualnie refundowane leki z grupy LAMA i LABA (jako terapię skojarzoną LAMA+LABA).

Liczebność tak określonej populacji docelowej oszacowano na podstawie danych NFZ (DGL) o liczbie zrefundowanych opakowań produktów leczniczych z grupy limitowej 201.2 oraz 198.0 dla lat 2013-2015, które następnie ekstrapolowano na przyjęty w analizie horyzont czasowy.



Wyniki przeliczeń przedstawiono w postaci liczby rocznych pacjentoterapii (obliczone jako iloraz liczby zrefundowanych opakowań oraz wartości „365/liczba DDD w opakowaniu jednostkowym”, gdzie wartość „365/liczba DDD w opakowaniu jednostkowym” jest liczbą opakowań jednostkowych przypadających na jeden rok kalendarzowy leczenia).

Wnioskowana kategoria odpłatności tj. 30% w analizie jest zgodna z wnioskiem i spełnia kryteria ustawowe określone dla tej kategorii odpłatności w art. 14 ustawy o refundacji.

W AWB wnioskodawcy przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich (compliance) i w oszacowaniach pominięto ten współczynnik.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. Oszacowania populacji

Populacja	2016 r.	2017 r.	2018 r.
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek	398 960	403 516	408 116
<b>Populacja docelowa</b> wskazana we wniosku*	43 097	44 584	45 798
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana	0		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku	■	■	■

\* roczne pacjentoterapie z udziałem LAMA (TIO, GLY) + LABA (FOR, IND, SAL) (stosowanych z oddzielnych inhalatorów) oraz TIO/OLO.

Wyniki oszacowań populacji przedstawiono w postaci liczby rocznych pacjentoterapii (1 roczna pacjentoterapia równoznaczna jest z terapią jednego pacjenta trwającą jeden rok).

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, roczne koszty [mln zł]

Kategoria kosztów		Perspektywa NFZ			Perspektywa pacjenta		
		2016	2017	2018	2016	2017	2018
<b>Scenariusz istniejący</b>							
Spiolto Respimat		0	0	0	0	0	0
LAMA+LABA		89,4	92,0	94,4	15,9	16,9	17,5
Koszty całkowite		89,4	92,0	94,4	15,9	16,9	17,5
<b>Scenariusz nowy</b>							
Spiolto Respimat	bez RSS	■	■	■	■	■	■
	z RSS	■	■	■	■	■	■
LAMA+LABA		■	■	■	■	■	■
Koszty całkowite	bez RSS	89,1	91,4	93,5	16,5	18,2	19,3
	z RSS	88,5	90,1	91,6	16,5	18,2	19,3
<b>Koszty inkrementalne</b>							
Spiolto Respimat	bez RSS	■	■	■	■	■	■
	z RSS	■	■	■	■	■	■
LAMA+LABA		■	■	■	■	■	■
Koszty całkowite	bez RSS	-0,3	-0,6	-0,8	0,6	1,3	1,9
	z RSS	-0,9	-1,9	-2,8	0,6	1,3	1,9

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych TIO/OLO w ramach wykazu leków refundowanych, koszty ponoszone w perspektywie płatnika

publicznego będą niższe zarówno w wariantcie bez RSS jak i z uwzględnieniem RSS. Koszty te w wariantcie bez RSS będą niższe odpowiednio: o ok. 0,3 mln zł w I roku, o ok. 0,6 mln zł w II roku oraz o ok. 0,8 mln zł w III roku, w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego. W wariantcie z RSS wydatki te spadną o ok. 0,9 mln zł w I roku, o ok. 1,9 mln zł w II roku oraz o 2,8 mln zł w III roku refundacji.

Ponadto przedstawione powyżej oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji TIO/OLO, koszty ponoszone w perspektywie pacjenta będą wyższe o ok. 0,6 mln zł w I roku, o ok. 1,3 mln zł w II roku oraz o 1,9 mln zł w III roku refundacji.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Oszacowanie populacji docelowej z POChP oparto na danych NFZ (w postaci komunikatów DGL) oraz danych wnioskodawcy (dane IMS). Komentarz pod tabelą.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca jako długość horyzontu analizy przyjął okres trzech lat, obejmujący lata 2016-2018.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Brak.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	W analizie podstawowej założono przejmowanie przez TIO/OLO udziałów w rynku leków będących połączeniem wyłącznie TIO z lekami z grupy LABA, zaś w analizie dodatkowej także połączeń GLY z lekami z grupy LABA, monoterapii TIO, a także połączenia wGKS/LABA. Dodatkowy komentarz pod tabelą.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/?	Komentarz pod tabelą.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Brak danych NFZ dla Spiolto Respimat – wnioskowany lek nie jest refundowany ze środków publicznych.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Prognoza sprzedaży zawarta w wariantcie podstawowym analizy pokrywa się z określoną przez wnioskodawcę w ramach wniosku refundacyjnego roczną wielkością dostaw leku w przypadku objęcia refundacją.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Brak.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Brak.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Niepewność uzyskiwanych oszacowań wnioskodawca ocenił wskazując alternatywne wielkości sprzedaży w scenariuszach minimalnym i maksymalnym. Poza powyższym, wnioskodawca przeprowadził dodatkową gdzie założono przejmowanie przez TIO/OLO udziałów w rynku leków terapii skojarzonych LAMA+LABA, leków jednoskładnikowych zawierających TIO (grupa limitowa 201.2), a także połączenia w jednym inhalatorze SAL+FLU (grupy limitowe 199.2 i 199.3).

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Poza wskazanymi ograniczeniami/wątpliwościami w ocenie analityków Agencji w modelu nie istnieją błędy, które powodowałyby nieprawidłowe działanie modelu.

#### Populacja

Wnioskodawca wskazuje, że dane NFZ dotyczące sprzedaży leków z grup LAMA i LABA (z wykorzystaniem odpowiednich przeliczeń), pozwalają na przeprowadzenie oszacowań epidemiologicznych, tj. na podstawie liczby zrefundowanych opakowań produktów leczniczych możliwe jest wyznaczenie liczby pacjentów stosujących rozważane produkty lecznicze.

Ze względu na fakt, iż analiza wnioskodawcy opierała się o dane dot. liczby zrefundowanych opakowań produktów leczniczych, które odzwierciedlają rzeczywiste zużycie zasobów w populacji docelowej, nie wprowadzono do obliczeń współczynnika compliance. W opinii analityków Agencji, w tym przypadku brak uwzględnienia wartości compliance w AWB jest zasadny.

Na stosowanie się do zaleceń lekarskich wpływa m.in. częstość dawkowania leków (Toy 2011, Coleman 2012). Powyższe może mieć znaczenie w przypadku porównywania technologii dozowanych raz dziennie, czyli tak jak TIO/OLO z dozowanymi dwa razy dziennie (np. FP/SAL, TIO+FOR). W oszacowaniach AE wnioskodawca wykorzystał założenie o 100% współczynnika compliance, tj. na niekorzyść produktu leczniczego Spiolto Respimat, który jest technologią medyczną o wyższych kosztach w porównaniu do technologii opcjonalnych FLU/SAL (zarówno z, jak i bez RSS), TIO+FOR (bez RSS) oraz TIO+SAL (bez RSS) (wyższy compliance przekłada się na większe różnice w kosztach na niekorzyść wnioskowanego produktu leczniczego).

#### Prognoza sprzedaży

W analizie podstawowej, w scenariuszu nowym wnioskodawca przyjął arbitralną wielkość sprzedaży wnioskowanego leku w horyzoncie analizy. Dodatkowo, w celu podziału zrefundowanej rocznej wielkości sprzedaży (w liczbie jednostek) na sprzedaż przypadającą na leczenie pacjentów z POChP wykorzystano w BIA dane IMS Medical Index dostarczone przez wnioskodawcę. Analitycy Agencji nie mają możliwości weryfikacji tych danych.

#### Udziały w rynku

W AKL wnioskodawcy jako główny komparator wskazano tiotropium, zaś terapie skojarzone TIO+FOR, TIO+SAL, TIO+IND, FLU/SAL, IND/GLY, UMEC/VIL jako komparatory dodatkowe. W AWB wnioskodawcy natomiast, w analizie podstawowej przyjęto założenie o zastępowaniu przez produkt leczniczy Spiolto Respimat (TIO/OLO) terapii LAMA + LABA zawierających wyłącznie tiotropium: TIO + FOR, TIO + SAL, TIO + IND. W wariancie dodatkowym analizy uwzględniono możliwość przejmowania przez wnioskowany lek terapii skojarzonych LAMA+LABA (tj. oprócz leków z grupy LABA skojarzonych z TIO, także połączenia LABA + GLY), leków jednoskładnikowych zawierającym tiotropium (grupa limitowa 201.2), a także połączenia w jednym inhalatorze substancji czynnych salmeterol oraz flutikazon (uwzględniono grupy limitowe 199.2 i 199.3).

Wnioskodawca w AWB uwzględnił połączenie FLU/SAL jedynie w średnich oraz wysokich dawkach, z pominięciem grupy 199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach. Biorąc pod uwagę Obwieszczenie MZ, preparaty zawierające w jednym opakowaniu salmeterol i flutikazon refundowane są we wskazaniach: Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli, niezależnie od wysokości dawki. Należy jednak podkreślić, że w przypadku POChP wskazane do stosowania są produkty lecznicze zawierające salmeterol/flutikazon w wielkości 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną (dawkowanie zalecane w POChP: jedna inhalacja 2 razy na dobę). Ponadto, dane z komunikatów DGL (od stycznia 2015 do grudnia 2015 r.) wskazują, że wielkość refundacji produktów w niskich dawkach wynosi <10% wielkości kwoty refundacji wszystkich refundowanych dawek FLU/SAL. Dodatkowo dane DGL nie precyzują jak duża jest wielkość refundacji (opakowania, LDD) w poszczególnych wskazaniach.

W opinii analityków refundacja ocenianej interwencji wpłynie na poziom sprzedaży wszystkich politerapii LAMA+LABA, w tym również tych zawierających glikopironium: GLY+FOR, GLY+SAL, GLY+IND. Biorąc pod uwagę jednak spójność analiz: AKL i BIA włączenie terapii skojarzonych z GLY do analizy dodatkowej, nie zaś podstawowej AWB wydaje się zasadne. Wyniki analizy dodatkowej przedstawiono w rozdziale 6.3.2 niniejszej AWA.

Dodatkowo, biorąc pod uwagę zaletę terapii TIO/OLO w zakresie wygody przyjmowania leku, w porównaniu do części obecnie refundowanych terapii – raz dziennie w porównaniu do dwa razy dziennie dla SAL oraz FOR, nawet u pacjentów stosujących (lub mogących stosować) monoterapię SAL lub FOR istnieją przesłanki do

stosowania TIO/OLO zamiast w/w terapii. Scenariusz taki mógłby spowodować znacznie większe wydatki płatnika publicznego niż ten przedstawiony w analizie wnioskodawcy. Jednakże, ze względu na wcześniej wskazaną niepewność dotyczącą liczebności populacji docelowej, gdzie w wytycznych klinicznych wskazuje się, iż terapia LABA + LAMA jest alternatywą, a jednocześnie, że ostateczny wybór leku uwarunkowany jest decyzją lekarza i preferencjami chorego, odsetek zastępowania tych dodatkowo rozpatrywanych terapii powinien być niewielki, bez wpływu na zmianę wyniku analizy wnioskodawcy.

Bez względu na powyższą dyskusję, w opinii analityków Agencji, biorąc pod uwagę skład produktu leczniczego Spiolto Respimat (LAMA/LABA), w pierwszej kolejności zastępowane będą przez ten lek terapie skojarzone LAMA + LABA – co potwierdza opinia eksperta klinicznego uzyskana w trakcie procesu weryfikacyjnego („Tiotropium plus LABA (indakaterol salmeterol, formoterol) stosowane w 2 inhalatorach”). W dalszej kolejności, m.in. ze względu na dostępność badań potwierdzających wyższą skuteczność, zastępowane mogą być: monoterapia LAMA (TIO) oraz terapia łączona wGKS/LABA (FP/SAL), co znajduje potwierdzenie w opinii innego eksperta: „Biorąc pod uwagę siłę działania olodaterolum + tiotropium i zakres wniosku refundacyjnego, wnioskowana terapia w głównej mierze może zastępować połączenie wGKS z LABA (u osób nadużywających tej terapii) oraz LAMA”. W związku z tym, analitycy Agencji zdecydowali się przedstawić oszacowania uwzględniające wyższy stopień przejmowania udziałów monoterapii TIO oraz połączenia SAL/FLU, niż ten, który założono w wariantcie dodatkowym AWB wnioskodawcy (tj. po 5%).

#### Dane kosztowe

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dn. 25.04.2016 r. na wykazie leków refundowanych od dnia 01.03.2016 r. znalazły się dodatkowo dwa produkty lecznicze z grupy LABA, nieuwzględnione w oszacowaniach wnioskodawcy, tj. Forastmin, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 12 µg, 120 szt (2 but.po 60 szt.) kod EAN 5909991218287 oraz Forastmin, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 12 µg, 180 szt (3 but.po 60 szt.), kod EAN 5909991218294. Jednakże, w związku z brakiem danych DGL dotyczących sprzedaży tych leków, a także z faktem, iż ich udział w rynku na czas procesu weryfikacyjnego prawdopodobnie jest znikomy, uwzględnienie tych produktów w obliczeniach własnych Agencji byłoby kłopotliwe. Należy zauważyć, iż produkty te cechują się najlepszym ilorazem ceny do zawartości, jednakże różnice w odniesieniu do pozostałych produktów nie są znaczące. W związku z powyższym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń z uwzględnieniem w/w produktów leczniczych.

#### **Ograniczenia według wnioskodawcy**

Nie wskazano.

### **6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości**

#### **Wyniki analizy scenariuszy skrajnych**

W analizie wnioskodawcy zostały przedstawione scenariusze skrajne, tj. generujące największe lub najmniejsze wydatki z punktu widzenia NFZ. Jako założenia scenariuszy skrajnych przyjęto alternatywne założenia odnośnie wielkości sprzedaży wnioskowanego preparatu.

W założeniach dotyczących scenariusza minimalnego wnioskodawca przyjął, że prognozowana liczba zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Spiolto Respimat będzie kształtować się na takim samym poziomie jak w przypadku innego połączenia LAMA+LABA (tj. GLY+IND) prognozowanej dla pierwszych trzech lat jego refundacji. Wybór ww. leku podyktowany był przede wszystkim zbliżonym do Spiolto Respimat kosztem z perspektywy pacjenta (różnica 0,16 zł/opakowanie), a także dostępnością danych sprzedażowych dla których można przeanalizować dynamikę sprzedaży po wprowadzeniu refundacji dla obu substancji czynnych.

W założeniach dla scenariusza maksymalnego w ABW przyjęto wartość maksymalnej prognozy sprzedaży na lata 2016-2018 na podstawie danych dostarczonych przez wnioskodawcę – brak możliwości zweryfikowania tych danych przez analityków Agencji.

#### **Wyniki analizy wariantu dodatkowego**

W wariantcie dodatkowym analizy wnioskodawca uwzględnił możliwość przejmowania przez produkt leczniczy Spiolto Respimat udziałów terapii skojarzonych LAMA+LABA, leków jednoskładnikowych zawierających TIO (grupa limitowa 201.2), a także połączenia w jednym inhalatorze FLU/SAL (grupy limitowe 199.2 i 199.3).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy scenariuszy skrajnych oraz wariantu dodatkowego.

Tabela 36. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych oraz wariantu dodatkowego, koszty inkrementalne [mln zł]

Scenariusz	Perspektywa NFZ						Perspektywa pacjenta		
	bez RSS			z RSS					
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Analiza podstawowa	-0,3	-0,6	-0,8	-0,9	-1,9	-2,8	0,6	1,3	1,9
Scenariusz minimalny	-0,1	-0,5	-0,6	-0,4	-1,7	-2,0	0,3	1,1	1,3
Scenariusz maksymalny	-0,4	-0,7	-1,0	-1,4	-2,6	-3,4	1,0	1,7	2,3
Scenariusz dodatkowy	-0,1	-0,3	-0,4	-0,7	-1,6	-2,4	0,6	1,2	1,8

W perspektywie płatnika publicznego bez uwzględniania RSS, w wariantcie minimalnym przewidywane oszczędności wyniosą od ok. 0,1 mln zł do 0,4 mln zł w I roku, od 0,5 mln zł do 0,7 mln zł w II roku refundacji, oraz od ok. 0,6 mln zł do 1,0 mln zł w III roku. W wariantcie z RSS oszacowane oszczędności wyniosą w pierwszym roku refundacji od 0,4 mln zł do 1,4 mln zł, w drugim roku od 1,7 mln zł do 2,6 mln zł, oraz w trzecim roku refundacji: od 2,0 do 3,4 mln zł.

W perspektywie pacjenta oszacowane wydatki w pierwszym roku refundacji będą wyższe od 0,6 mln zł do 1,0 mln zł, w drugim roku od 1,1 mln zł do 1,7 mln zł, natomiast w trzecim roku wyniosą od 1,3 mln zł do 2,3 mln zł.

Wyniki wariantu dodatkowego są zbieżne z wynikami analizy podstawowej, tj. potwierdzają, że wprowadzenie refundacji preparatu Spiolto Respimat w omawianym wskazaniu spowoduje spadek wydatków płatnika publicznego (w wariantcie bez RSS: od -0,1 mln zł w I roku do -0,4 mln zł w III roku; w wariantcie z RSS: od -0,7 mln zł w I roku do -2,4 mln zł w III roku refundacji) oraz dodatkowe wydatki z perspektywy pacjenta w wysokości od 0,6 mln zł w I roku do 1,8 mln zł w III roku.

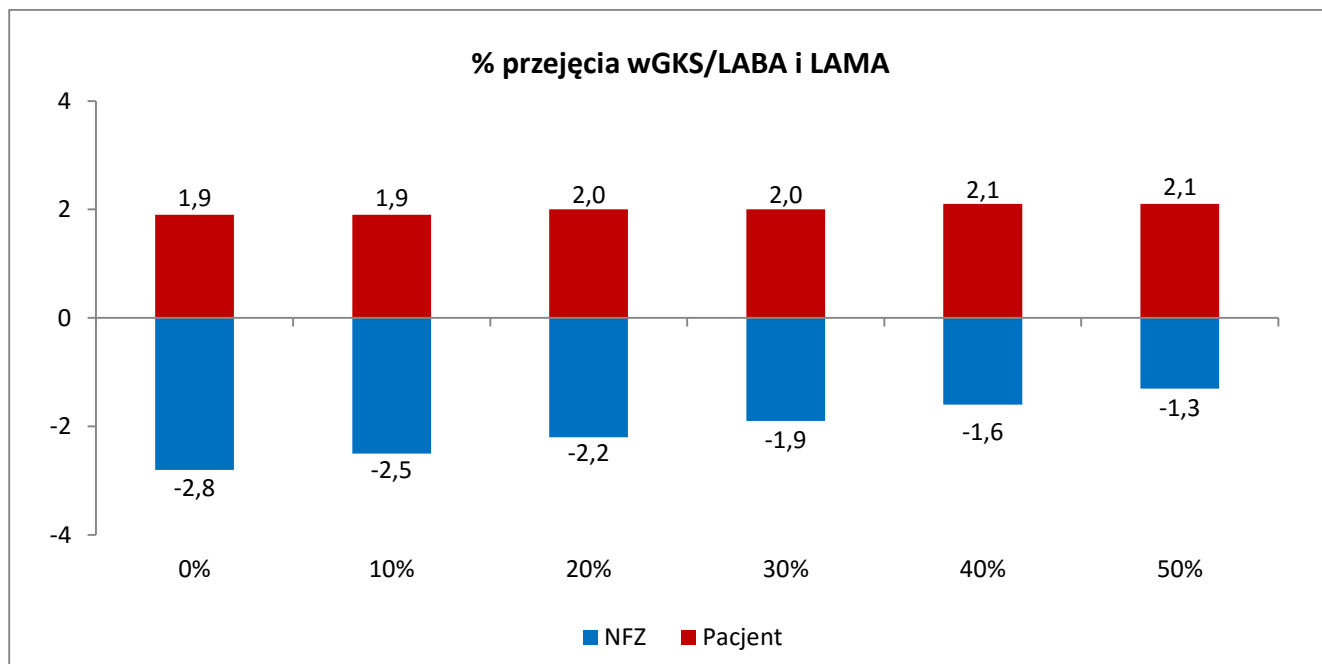
### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Poniżej przedstawiono wyniki obliczeń analityków Agencji, w zależności od odsetka sprzedaży opakowań Spiolto Respimat, jaki będzie zastępował terapię wGKS/LABA oraz LAMA (monoterapia TIO). Pozostały odsetek stanowić będzie zastępowanie terapii skojarzonej LAMA + LABA.

Tabela 37. Oszacowania Agencji, koszty inkrementalne [mln zł]

Udział w rynku wGKS/LABA i TIO	NFZ			Pacjent		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Analiza podstawowa (0%)	-0,9	-1,9	-2,8	0,6	1,3	1,9
Scenariusz dodatkowy (10%)	-0,8	-1,7	-2,5	0,6	1,3	1,9
20%	-0,7	-1,5	-2,2	0,6	1,3	2,0
30%	-0,6	-1,3	-1,9	0,6	1,4	2,0
40%	-0,5	-1,1	-1,6	0,6	1,4	2,1
50%	-0,4	-0,9	-1,3	0,7	1,4	2,1

Wykres 1. Oszacowania Agencji, koszty inkrementalne w III roku refundacji [mln zł]



Wyniki oszacowań Agencji wskazują, iż przy odsetkach zastępowania wGKS/LABA i LAMA łącznie powyżej 20% wydatki ponoszone przez pacjenta zaczynają przewyższać oszczędności płatnika publicznego (NFZ).

#### 6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że objęcie refundacją leku Spiolto Respimat oraz utworzenie nowej grupy limitowej, niezależnie od przyjętego scenariusza (minimalny / maksymalny / dodatkowy / oszacowania Agencji) będzie się wiązało z oszczędnościami po stronie płatnika publicznego (NFZ). Oszczędności te wynikają z częściowego przejęcia udziałów leków, które refundowane są z odpłatnością ryczałtową (odpłatność pacjenta w przypadku wnioskowanego leku ma wynosić 30%). Zmiana ta wpłynie jednak na wzrost kosztów po stronie pacjentów, w związku z zakładanym poziomem odpłatności pacjenta w wysokości 30% (dopłata pacjenta przy zakupie leku wnioskowanego produktu leczniczego wyniesie [ ]).

## **7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**

Nie dotyczy (analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji).

## 8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Prolia we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 05.05.2016 r. przy zastosowaniu słów kluczowych spiolto / inspiolto oraz olodaterol / oladaterol. Odnalezione w wyniku wyszukiwania rekomendacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Rekomendacje refundacyjne dla leku Spiolto

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<b>PBAC 2015</b>	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>Komitet rekomenduje finansowanie kombinacji tiotropium/olodaterol w leczeniu POChP u pacjentów, u których osiągnięto stabilizację choroby podczas jednoczesnego LAMA i LABA. Lek nie może być stosowany w połączeniu z wGKS/LABA lub monoterapią LAMA lub LABA. Lek nie może być również stosowany jako leczenie początkowe w POChP.</p> <p>Podstawą wpisania na listę leków refundowanych jest zrównanie kosztów z głównymi komparatorami: gl kopironium/indakaterol oraz umeklidinium/wilanterol.</p>
<b>SMC 2015</b>	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>SMC rekomenduje finansowanie kombinacji tiotropium/olodaterol we wskazaniu: podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z POChP .</p> <p>Spiolto Respimat powinien być stosowany u pacjentów, u których tiotropium oraz olodaterol są właściwym wyborem w zakresie odpowiednio LAMA oraz LABA.</p> <p>Tiotropium/olodaterol (Spiolto Respimat) jest tańszy niż podawanie obydwu leków oddzielnie.</p>
<b>CADTH 2015</b>	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>CADTH rekomenduje finansowanie kombinacji tiotropium/olodaterol we wskazaniu: podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela u pacjentów z POChP (włączając przewlekłe zapalenie oskrzeli oraz rozedmę płuc), przy spełnieniu następujących warunków:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• umiarkowana do ciężkiej postaci POChP, określone spirometrycznie,</li> <li>• niewystarczająca odpowiedź na LABA lub LAMA,</li> <li>• koszt stosowania TIO/OLO nie powinien przekraczać kosztów innych kombinacji LAMA/LABA.</li> </ul> <p>Przedłożona przez wnioskodawcę metaanaliza sieciowa wskazuje, iż TIO/OLO ma zbliżoną do innych kombinacji LAMA/LABA skuteczność w zakresie poprawy czynności płuc, jakości życia, duszności oraz zaostrzeń. Przy wnioskowanej cenie TIO/OLO jest tańszy niż inne kombinacje LAMA/LABA.</p>

Dodatkowo w 2016 r. niemiecki IQWIG dokonał oceny korzyści stosowania tiotropium/olodaterol. W raporcie stwierdzono, iż w grupie dorosłych pacjentów z POChP:

- w postaci umiarkowanej ( $50\% \leq FEV1 < 80\%$  w.n.) – istnieją dowody na mały dodatkowy efekt w porównaniu z LABA (formoterol, salmeterol) i/lub LAMA (tiotropium).
- w postaci ciężkiej ( $30\% \leq FEV1 < 50\%$  w.n. lub  $FEV1 < 30\%$  w.n. lub niewydolność oddechowa), razem z  $\geq 2$  zaostrzeniami na rok – istnieją dowody na mniejszy efekt TIO/OLO w porównaniu z lekami z grupy LABA (formoterol, salmeterol) i/lub LAMA (tiotropium) w połączeniu z wGKS.



## 9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 39. Finansowanie leku Spiolto Respimat ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	lek nierefundowany	nie dotyczy	nie dotyczy
Belgia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Chorwacja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Estonia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Grecja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	90%	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Irlandia	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Łotwa	50%	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Norwegia	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Portugalia	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Węgry	90%	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy



Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Spiolto Respimat jest finansowany w 27 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Wnioskodawca wskazał, iż we wszystkich krajach nie występują ograniczenia we wskazaniach refundacyjnych oraz nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Najczęściej poziom refundacji wynosi 100%. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli powyżej.


## 10. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

### 10.1. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 3 ekspertów klinicznych. Otrzymane opinie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Opinia
 	<p><b>Argumenty ZA finansowaniem ze środków publicznych</b></p> <p>„SPIOLTO RESPIMAT składa się z 2 leków z dwóch grup LAMA - tiotropium i LABA – olodaterol. Lek jest w nowym inhalatorze Respimat. Ograniczenie przepływu powietrza w drogach oddechowych u chorych na POChP jest wynikiem przerostu mięśni gładkich (ASM) oraz ich skurcz, jest ono przynajmniej częściowo odwracalne. Leki rozkurczające oskrzela poprzez zmianę napięcia ASM zmniejszają hiperinflację (rozdęcie płuc) w spoczynku i podczas wysiłku ułatwiając w ten sposób oddychanie. ASM pozostają pod bezpośrednią kontrolą nerwów parasympatycznych i kontrolą pośrednią układu współczulnego, dlatego leczenie skojarzone LAMA i LABA działając na dwa różne punkty uchwytu jest terapią z wyboru dla większości chorych na POChP</p> <p>Dokument GOLD rekomenduje długo-działające leki rozkurczowe, jako wygodniejsze w stosowaniu (zwłaszcza stosowane 1xdz w jednym inhalatorze zapewniają lepszy komplajans) ale przede wszystkim bardziej skuteczne niż krótko działające. GOLD nie wskazuje jednak żadnej preferencji między długodziałającymi cholinolitykami - LAMA ( tiotropium, glycopyrronium, umeclidinium, czy acilidinium,) oraz długo działającymi β2-mimetykami - LABA( salmeterol, formoterol, i indacaterol.)</p> <p>Wiadomo, że u chorych na POChP jest wzmocniona aktywność parasympatyczna i jest to jedyny odwracalny komponent obturacji oskrzeli. Jednak nie wykazano w badaniach klinicznych statystycznie istotnych różnic we wpływie na wartości FEV1 czy nasilenie duszności - symptom score między lekami z grupy LABA i LAMA. Stwierdzono, natomiast że tiotropium silniej redukuje liczbę ciężkich zaostrzeń niż leki z grupy LABA. Z drugiej strony LABA skuteczniej zmniejszają objawy i poprawiają jakość życia (HRQoL), ale cholinolityki też wpływają korzystnie na objawy i jakość życia.”</p> <p><b>Argumenty PRZECIW finansowaniu ze środków publicznych</b></p> <p>–</p> <p><b>Stanowisko WŁASNE ws. finansowania ze środków publicznych</b></p> <p>„Leki rozkurczające oskrzela stanowią podstawową grupę leków w każdym stadium POChP Każdy objawowy chory w stabilnej postaci POChP bez względu na stopień obturacji i ryzyko zaostrzeń (Grupa B C D wg GOLD 2016) powinien - jeśli nie udaje się uzyskać zadawalającej kontroli objawów jednym lekiem rozkurczowym z grupy LAMA lub LABA otrzymać dwa leki rozkurczające oskrzela (LABA/LAMA)</p> <p>Terapia skojarzona LABA/LAMA poprawia funkcję płuc, zmniejsza nasilenie duszności (TDI) poprawia jakość życia (SGRQ), zmniejsza użycie leków na żądanie, zmniejsza objawy nocne i wczesnoporanne oraz zmniejsza liczbę zaostrzeń I jest terapia bezpieczną.</p> <p>Stosowanie kombinacji tiotropium /olodaterol SPIOLTO RESPIMAT powodowało statystycznie większe działanie rozkurczowe (FEV1 AUC i trough FEV1) w porównaniu z tiotropium zastosowanym w monoterapii</p> <p>Stosowanie kombinacji LABA/LAMA poprzez zastosowanie jednego inhalatora poprawiało depozycję leku oraz stosowanie się do zaleceń. Program badań klinicznych III fazy TOvitOW SPIOLTO RESPIMAT, w którym brało udział ponad 15 tys. chorych w różnych stadiach POChP w ki ku badaniach klinicznych VIVACITO, OTEMTO 1 and 2, TONADO 1 and 2, MORACTO 1 and 2, TORRACTO, PHYSACTO, ENERGITO, DYNAGITO, wykazał skuteczność i dobrą tolerancję i bezpieczeństwo stosowanego leku u chorych na umiarkowane do bardzo ciężkiego POChP SPIOLTO działa szybko i długo&gt; 24 godz., a inhalator RESPIMAT zapewnia wysoka depozycję leku w płucach.</p> <p>Największe korzyści odnoszą chorzy z rozedma i znaczna hiperinflacją.</p> <p>Badanie DYNAGITO prawdopodobnie oceni znaczenie kombinacji u osób z fenotypem częstych zaostrzeń.”</p>

Ekspert	Opinia
	<p><b>Argumenty ZA finansowaniem ze środków publicznych</b></p> <p>„Zgodnie ze znowelizowanymi wytycznymi GOLD 2015 (www.goldcopd.org) istnieją dwie zasadnicze grupy celów terapii POChP: cele długookresowe (perspektywa lekarza): poprawa czynności płuc, ograniczanie ryzyka zaostrzeń POChP i ograniczanie ryzyka zgonu z powodu POChP, oraz cele krótkookresowe (perspektywa pacjenta): poprawa kontroli duszności, zmniejszenie nasilenia objawów (poprawa jakości życia) i poprawa w zakresie tolerancji wysiłku. Wyniki badań klinicznych wskazują, że: olodaterolum + tiotropium zapewnia jednocześnie znamiennej statystycznie i klinicznie poprawę w zakresie zarówno czynności płuc, jak i nasilenia objawów u pacjentów z POChP szczególnie w fazie umiarkowanej lub ciężkiej choroby.”</p> <p><b>Argumenty PRZECIW finansowaniu ze środków publicznych</b></p> <p>Brak argumentów.</p> <p><b>Stanowisko WŁASNE ws. finansowania ze środków publicznych</b></p> <p>„Uważam że stosowanie leków z jednego inhalatora znacznie poprawia efektywność terapii z powodu wpływu na compliance i adherence. Dodatkowo terapia olodaterolum + tiotropium powoduje statystycznie istotną poprawę FEV1 w porównaniu do stosowania tych leków oddzielnie z dwóch inhalatorów. Tiotropium przez ponad 10 lat leczenia chorych z POChP potwierdziło swoją skuteczność i bezpieczeństwo a dodanie olodaterolu zwiększa siłę działania i skuteczność poprzez poprawę jakości życia zależnej od stanu zdrowia o 18%, vs tiotropium i 28% vs olodaterol, zmniejszenie zużycia leków doraźnych, zmniejszenie ilości zaostrzeń, poprawę QL wg SGRQ o średnio 4,67 pkt.</p> <p>Dodatkowo unikalny inhalator Respimat o skrajnie niskim oporze wdechowym, pozwala na spokojny, swobodny wdech z normalną prędkością zwłaszcza że czas emisji sięga 1,5 sekundy a przyjazna prędkość wydostawania się aerozolu z respimatu gwarantuje skuteczność aerozoloterapii.”</p>

## 10.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Nie występowało.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 11.04.2016 r., znak PLR.4600.506.4.2016.DD (data wpływu do AOTMiT 12.04.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015 poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

Spiolto Respimat (olodaterolum + tiotropium), roztwór do inhalacji; 2,5 mikrograma + 2,5 mikrograma; 1 wkład + 1 inhalator Respimat; kod EAN: 5909991257439

### Problem zdrowotny

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

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) określiła liczbę chorych na POChP na 65 mln, a umieralność z powodu POChP na 3 mln osób w skali światowej. Wg WHO POChP od 2012 r. zajmuje trzecią pozycję na liście najczęstszych przyczyn zgonów. W 2009 roku choroby oznaczone symbolami J40-J44 były przyczyną zgonów u 8024 mieszkańców Polski.

Rozpoznanie POChP ustala się na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego, spirometrycznego i radiologicznego klatki piersiowej. Według aktualnych zaleceń kryterium diagnostycznym dla obturacji jest obniżenie wskaźnika FEV1/FVC poniżej dolnej granicy normy, właściwej dla płci i wieku pacjenta.

Podstawowym celem leczenia POChP jest spowolnienie postępu choroby, zmniejszenie objawów wpływających na pogorszenie jakości życia chorego, zapobieganie oraz leczenie zaostrzeń i powikłań choroby. Ze względu na przewlekły i postępujący charakter choroby zaleca się długotrwałe stosowanie leczenia podtrzymującego. Nie zaleca się przerywania ani zmniejszania intensywności leczenia po uzyskaniu poprawy stanu chorego. Ewentualna zmiana leczenia w stabilnym okresie choroby może wynikać z nasilenia objawów choroby i/lub zwiększenia ryzyka wystąpienia zaostrzenia. Przy stabilnej postaci choroby rozpoczyna się leczenie farmakologiczne, przy wykorzystaniu m.in.: leków rozszerzających oskrzela (np. cholinolityki,  $\beta$ 2-agoniści, teofilina) oraz wziewnych glikokortykosteroidy (wGKS).

### Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 48) w leczeniu POChP, spośród technologii wskazywanych w wytycznych klinicznych (PTChP 2014), dostępne są leki z grupy SAMA (bromek ipratropium), SABA (fenoterol, salbutamol), a także produkty złożone SAMA/SABA (fenoterol/bromek ipratropium), ponadto dostępne są także leki z grupy LAMA (tiotropium, glikopironium), LABA (formoterol, salbutamol, indakaterol), wGKS (flutikazon, budesonid, beklametazon), a także produkty złożone LABA/wGKS oraz pochodne metyloksantyny (teofilina).

Wnioskodawca do analizy klinicznej wybrał następujące komparatory: monoterapię LAMA (TIO), terapię wGKS/LABA (FLU/SAL), terapię LAMA i LABA (TIO+FOR, TIO+SAL, TIO+IND) oraz terapię LAMA/LABA (IND/GLY oraz UMEC/VIL).

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wnioskodawca odnalazł 4 badania RCT, w których porównywano TIO/OLO z monoterapią TIO. Badania TONADO1, TONADO2 obejmują okres leczenia do 52 tygodni, badania OTEMTO1 oraz OTEMTO2 12 tygodni. Z powodu braku badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z pozostałymi komparatorami (TIO+FOR, TIO+SAL, TIO+IND, FLU/SAL, IND/GLY, UMEC/VIL) wnioskodawca postanowił przeprowadzić porównanie pośrednie metodą MTC.

W badaniach TONADO1, TONADO2 oraz OTEMTO2 wykazano istotnie statystyczną przewagę TIO/OLO nad TIO w zakresie średnich zmian wartości trough FEV1 po 12 tygodniach leczenia, a także dla badań TONADO1, TONADO2 po 24 oraz 52 tygodniach leczenia. Natomiast w badaniu OTEMTO1 różnice w średnich zmianach wartości trough FEV1 nie były istotne statystyczne.

Dla wszystkich okresów obserwacji wykazano wyższą skuteczność u pacjentów leczonych TIO/OLO w zakresie zmiany wartości trough FEV1 w porównaniu z pacjentami leczonymi TIO.

We wszystkich badaniach wykazano istotnie większą skuteczność TIO/OLO w zakresie poprawy FEV1<sub>AUC0-3h</sub> oraz FVC1<sub>AUC0-3h</sub> po 12, 24 oraz 52 tygodniach leczenia w porównaniu z leczeniem TIO. Wyniki metaanaliz potwierdzają, wyższą skuteczność stosowania TIO/OLO w poprawie wartości FEV1<sub>AUC0-3h</sub> oraz FVC1<sub>AUC0-3h</sub>.

W badaniu TONADO1 oraz TONADO2 wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść TIO/OLO w średnich zmianach FVC trough po 12, 24 oraz 52 tygodniu leczenia. W badaniach OTEMTO1 oraz OTEMTO2 nie odnotowano istotnie statystycznie różnic w średnich zmianach wartości FVC trough po 12 tygodniach leczenia.

Ocena jakości życia w skali SGRQ w badaniach TONADO1 i TONADO2 została przedstawiona dla łącznej populacji pacjentów. Różnice końcowych wyników ogółem były korzystniejsze w grupie przyjmującej TIO/OLO. Istotności statystycznej nie odnotowano w badaniu OTEMTO2. W ocenie nasilenia duszności wg TDI między grupami odnotowano istotnie statystycznie różnice na korzyść TIO/OLO dla wszystkich okresów obserwacji.

W ramach przeprowadzonych metaanaliz wykazano, że średnie zużycie leków ratunkowych w ciągu dnia przez pacjentów z grupy TIO/OLO było istotnie statystycznie mniejsze, niż w grupie TIO oraz że pomiędzy analizowanymi grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie średniej liczby wystąpień zaostrzeń w przeliczeniu na pacjenta w ciągu roku po 52 tygodniach leczenia.

Porównanie pośrednie wykazało istotną statystycznie przewagę TIO/OLO nad FLU/SAL w zakresie wartości FEV1 trough po 12 oraz 24-26 tygodniach leczenia. W zakresie wartości FVC trough wykazano istotną statystyczną przewagę TIO/OLO nad FLU/SAL po 12 i 24-26 tygodniach leczenia. Dla pozostałych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.

### **Analiza bezpieczeństwa**

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona zarówno dla 12 jak i 52 tygodni wykazała, iż TIO/OLO wykazuje zbliżony profil bezpieczeństwa do monoterapii TIO. Między porównywanymi grupami nie wykazano istotnych różnic w liczbie odnotowanych ZN, za wyjątkiem większej częstości występowania w grupie TIO/OLO zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej ogółem [wskaźnik OR=1,40 (95% CI: 1,08; 1,81)] oraz bólu pleców [OR= 1,99 (95% CI: 1,14; 3,48)]. W przypadku utraty pacjentów z badania ogółem podczas 52-tygodniowego okresu leczenia terapia TIO/OLO wykazała znamienne statystycznie lepsze wyniki względem TIO.

Dla pozostałych porównań (z TIO + FOR, TIO + SAL, TIO + IND) nie wykazano istotnych statystycznie różnic w bezpieczeństwie ocenianych terapii (wyjątek stanowiła utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, a także utrata pacjentów z badania ogółem, która istotnie statystycznie częściej występowała wśród pacjentów stosujących TIO + FOR niż u pacjentów stosujących TIO/OLO).

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Według modelu (CUA) wnioskodawcy w wariantcie z RSS stosowanie TIO/OLO w porównaniu z TIO wiąże się z uzyskaniem dodatkowo 0,172 QALY przy koszcie wyższym w perspektywie wspólnej o 4 376 zł. ICUR wynosi 25 397 zł/QALY. W wariantcie bez RSS w perspektywie wspólnej stosowanie TIO/OLO w porównaniu z TIO wiąże się z uzyskaniem dodatkowo 0,172 QALY przy koszcie wyższym o 9 097 zł. Współczynnik ICUR wynosi 52 794 zł/QALY.

Według modelu (CUA) wnioskodawcy w wariantcie z RSS stosowanie TIO/OLO w porównaniu z FLU/SAL wiąże się z uzyskaniem dodatkowo 0,273 QALY przy koszcie wyższym w perspektywie wspólnej o 7 380 zł. Współczynnik ICUR wynosi w perspektywie wspólnej 27 018 zł/QALY. W wariantcie bez RSS stosowanie TIO/OLO w porównaniu z FLU/SAL wiąże się z uzyskaniem dodatkowo 0,172 QALY przy koszcie wyższym w perspektywie wspólnej o 12 070 zł. Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności ICUR wynosi w perspektywie wspólnej 44 188 zł/QALY.

Wyniki analizy minimalizacji kosztów, w wariantcie z RSS wykazały, że koszt stosowania TIO/OLO jest niższy od kosztu stosowania terapii skojarzonych LAMA+LABA tj. TIO+FOR, TIO+IND, TIO+SAL z perspektywy wspólnej. W wariantcie bez uwzględnienia RSS koszt TIO/OLO jest wyższy od kosztu leczenia TIO+FOR oraz TIO+SAL.

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej dla porównania TIO/OLO vs TIO oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowe ceny zbytu netto leku, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji wynoszą odpowiednio 334,60 zł w wariantcie z RSS oraz 272,50 zł w wariantcie bez RSS. Dla porównania TIO/OLO vs FLU/SAL uzyskano kolejno 422,38 zł oraz 344,48 zł. Oszacowane wartości progowe są wyższe od wnioskowanych cen zbytu netto.

W analizie minimalizacji kosztów oszacowano progową cenę zbytu netto wnioskowanego leku przy której koszt inkrementalny jest równy zero. Uzyskane progowe CZN dla wariantów z/bez RSS wynoszą kolejno: 199,86

zł/161,99 zł dla TIO/OLO vs TIO+FOR, 255,28 zł/207,44 zł dla TIO/OLO vs TIO+IND oraz 201,76 163,53  
dla TIO/OLO vs TIO+SAL.

W związku z przedstawieniem przez wnioskodawcę w analizie klinicznej wyników badania z randomizacją potwierdzającego wyższość technologii wnioskowanej nad technologią opcjonalną refundowaną ze środków publicznych w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych TIO/OLO w ramach wykazu leków refundowanych, koszty ponoszone w perspektywie płatnika publicznego będą niższe zarówno w wariantcie bez RSS jak i z uwzględnieniem RSS (niezależnie od przyjętego scenariusza (wariant minimalny/maksymalny/dodatkowy/oszacowania Agencji). Koszty te w wariantcie bez RSS będą niższe odpowiednio: o ok. 0,3 mln zł w I roku, o ok. 0,6 mln zł w II roku oraz o ok. 0,8 mln zł w III roku, w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego. W wariantcie z RSS wydatki te spadną o ok. 0,9 mln zł w I roku, o ok. 1,9 mln zł w II roku oraz o 2,8 mln zł w II roku refundacji.

Ponadto oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji TIO/OLO, koszty ponoszone w perspektywie pacjenta będą wyższe o ok. 0,6 mln zł w I roku, o ok. 1,3 mln zł w II roku oraz o 1,9 mln zł w II roku refundacji.

Wyniki oszacowań Agencji pokrywają się z oszacowaniami wnioskodawcy, tj. objęcie refundacją leku Spiolto Respimat będzie się wiązało z oszczędnościami po stronie płatnika publicznego, oraz wydatkami po stronie pacjenta. Dodatkowo wskazują, iż przy odsetkach zastępowania wGKS/LABA i LAMA łącznie powyżej 20% wydatki ponoszone przez pacjenta zaczynają przewyższać oszczędności płatnika publicznego (NFZ).

W rozdziale 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy przedstawiono ograniczenia/wątpliwości zidentyfikowane przez analityków Agencji.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje (PBAC 2015, SMC 2015 oraz CADTH 2015) w podtrzymującym leczeniu u dorosłych pacjentów z POChP. W rekomendacjach wskano, że tiotropium/olodaterol (Spiolto Respimat) jest tańsze niż podawanie obydwu leków oddzielnie czy tańsze niż inne kombinacje LAMA/LABA. Dodatkowo, w 2016 r. niemiecki IQWiG dokonał oceny korzyści stosowania tiotropium/olodaterol, gdzie wskazał, że w postaci umiarkowanej POChP istnieją dowody na mały dodatkowy efekt w porównaniu z LABA (formoterol, salmeterol) i/lub LAMA (tiotropium), zaś w postaci ciężkiej istnieją dowody na mniejszy efekt TIO/OLO w porównaniu z lekami z grupy LABA (formoterol, salmeterol) i/lub LAMA (tiotropium) w połączeniu z wGKS.

## 12. Źródła

### Badania pierwotne

TONADO 1	Buhl R, et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2–4). <i>Eur Respir J</i> . 2015 Apr;45(4):969-79.
TONADO 2	<a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01431274">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01431274</a> (stan na dzień 25.05.2016) <a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01431287">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01431287</a> (stan na dzień 25.05.2016)
OTEMTO 1	Singh D, et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. <i>Respir Med</i> . 2015 Aug 12. pii: S0954-6111(15)30034-2. doi: 10.1016/j.rmed.2015.08.002
OTEMTO 2	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01964352">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01964352</a> (stan na dzień 25.05.2016) <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02006732">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02006732</a> (stan na dzień 25.05.2016)
Vogelmeier 2008	Vogelmeier C, et al. Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: A 6-month study. <i>Respir Med</i> 2008;102:1511-1520.
Tashkin 2009	Tashkin DP, et al. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. <i>COPD</i> 2009;6:17-25.
Aaron 2007	Aaron SD, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. <i>Ann Intern Med</i> 2007;146:545-555. Aaron SD, et al. The Canadian Optimal Therapy of COPD Trial: design, organization and patient recruitment. <i>Can Respir J</i> 2004;11:581-585.
INTRUST-1	Mahler DA, et al. Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomised, double-blind comparison. <i>Thorax</i> 2012;67:781-788.
INTRUST-2	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00846586?sect=X0654312">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00846586?sect=X0654312</a> (stan na dzień 25.05.2016) <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00877383">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00877383</a> (stan na dzień 25.05.2016)
Hoshino 2014	Hoshino M, Ohtawa J. Computed tomography assessment of airway dimensions with combined tiotropium and indacaterol therapy in COPD patients. <i>Respirology</i> 2014;19:403-410.
Cazzola 2007	Cazzola M, et al. A pilot study to assess the effects of combining fluticasone propionate/salmeterol and tiotropium on the airflow obstruction of patients with severe-to-very severe COPD. <i>Pulm Pharmacol Ther</i> 2007;20:556-561.
INSPIRE	Wedzicha JA, et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2008;177:19-26. Calverley PM, et al. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study. <i>Chest</i> 2011;139:505-512. Seemungal T, Stockley R, Calverley P, Hagan G, Wedzicha JA: Investigating new standards for prophylaxis in reduction of exacerbations—the INSPIRE study methodology. <i>COPD</i> 2007;4:177-183.
SCO40034	Rekord z bazy GlaxoSmithKline do badania SCO40034 <a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/SCO40034?study_ids=SCO40034#rs">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/SCO40034?study_ids=SCO40034#rs</a> (stan na dzień 25.05.2016)
SPARK	Wedzicha JA, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): A randomised, double-blind, parallel-group study. <i>Lancet Respir Med</i> 2013;1(3):199-209.
SHINE	Bateman ED, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. <i>Eur Respir J</i> 2013;42:1484-1494.
CQVA149A2339	Rekord z bazy Novartis Clinical Trial Results Database – badanie CQVA149A2339 <a href="https://www.novctrd.com/CtrdWeb/displaypdf.nov?trialresultid=14547">https://www.novctrd.com/CtrdWeb/displaypdf.nov?trialresultid=14547</a> (stan na dzień 25.05.2016) Rekord z rejestru ClinicalTrials.gov – wyn ki badania NCT01610037 <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01610037">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01610037</a> (stan na dzień 25.05.2016)
Decramer 2014a Decramer 2014b	Decramer M, et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. <i>Lancet Respir Med</i> 2014;2:472-486.
Maleki-Yazdi 2014	Maleki-Yazdi MR, et al. Efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg and tiotropium 18 mcg in chronic obstructive pulmonary disease: Results of a 24-week, randomized, controlled trial. <i>Respir Med</i> 2014; 108:1752-1760.
ILLUMINATE	Vogelmeier CF, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): A randomised, double-blind, parallel group study. <i>Lancet Respir Med</i> 1: 51-60, 2013
DB2116961	Kalberg Ch. et al. Dual Bronchodilator Therapy with Umeclidinium/Vilanterol Versus Tiotropium plus Indacaterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Trial, <i>Drugs in R&amp;D</i> , 2016, Vol 16, Is 2, 217-227 Rekord z bazy GlaxoSmithKline – badanie DB2116961 <a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files2/gsk-116961-Clinical-Study-Result-Summary.pdf">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files2/gsk-116961-Clinical-Study-Result-Summary.pdf</a> (stan na dzień 25.05.2016) Rekord z rejestru ClinicalTrials.gov – wyn ki badania NCT02257385 <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02257385">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02257385</a> (stan na dzień 25.05.2016)
ENERGITO	Beeh K. et al. The lung function profile of once-daily tiotropium and olodaterol via Respimat® is superior to that of twice-daily salmeterol and fluticasone propionate via A Accuhaler® (ENERG ITO® study), <i>International Journal of COPD</i> 2016;11 193–205

**Badania wtórne**

Farne 2015	Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 10. Art. No.: CD008989
Ramadan 2015	Ramadan WH, et al. Combined bronchodilators (tiotropium plus olodaterol) for patients with chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015 Oct 30;10:2347-56.
Schlueter 2016	Schlueter M, et al. Comparative efficacy of fixed-dose combinations of long-acting muscarinic antagonists and long-acting beta2-agonists: a systematic review and network meta-analysis. Ther Adv Respir Dis 2016; 1-16

**Rekomendacje kliniczne**

GOLD 2016	Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2016).
PTChP 2014	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.

**Rekomendacje refundacyjne**

IQWIG 2016	<a href="https://www.iqwig.de/download/A15-57_Tiotropium-Olodaterol_Addendum-zum-Auftrag-A15-31.pdf">https://www.iqwig.de/download/A15-57_Tiotropium-Olodaterol_Addendum-zum-Auftrag-A15-31.pdf</a> (stan na dzień 25.05.2016) <a href="https://www.iqwig.de/download/A15-31_Tiotropium-olodaterol_Extract-of-dossier-assessment.pdf">https://www.iqwig.de/download/A15-31_Tiotropium-olodaterol_Extract-of-dossier-assessment.pdf</a> (stan na dzień 25.05.2016)
CADTH 2015	<a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0436_complete_Inspolto-Respimat-Dec_21-15-e.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0436_complete_Inspolto-Respimat-Dec_21-15-e.pdf</a> (stan na dzień 25.05.2016)
PBAC 2015	<a href="http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-07/files/tiotropium-with-olodaterol-psd-july-2015.pdf">http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-07/files/tiotropium-with-olodaterol-psd-july-2015.pdf</a> (stan na dzień 25.05.2016)
SMC 2015	<a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/tiotropium_Spiolto_Respimat_Abb_FINAL_Oct_2015_for_website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/tiotropium_Spiolto_Respimat_Abb_FINAL_Oct_2015_for_website.pdf</a> (stan na dzień 25.05.2016)

**Analiza ekonomiczna**

Rutten-van Mō ken 2007	Rutten-van Mōlken M, et al. Modelling the 5-year cost effectiveness of tiotropium, salmeterol and ipratropium for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in Spain. Eur J Health Econ (2007) 8: 123–135.
Hettle 2012	Hettle R, Wouters H. Cost-utility analysis of tiotropium versus usual care in patients with COPD in the UK and Belgium. Respiratory Medicine (2012) 106, 1722e1733.
Stähl 2005	Stähl E, Lindberg A. Health-related quality of life is related to COPD disease severity. Health and Quality of Life Outcomes 2005, 3:56
Halpin 2016	Halpin DM, et al. Effect of tiotropium on COPD exacerbations: A systematic review. Respir Med. 2016 May;114:1-8.
Ichinose 2009	Ichinose M, et al. Tiotropium 5microg via Respimat and 18microg via HandiHaler; efficacy and safety in Japanese COPD patients. Respir Med. 2010 Feb;104(2):228-36

**Pozostałe publikacje**

Niżankowska-Mogilnicka 2007	Niżankowska-Mogilnicka E, et al. 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
Jassem 2014	Jassem E. Chory na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) w opiece lekarza rodzinnego. Pneumonol. Alergol. Pol. 2014; 82 (supl,2):11-21.
ChPL Spiolto Respimat	Charakterystyka Produktu Leczniczego Spiolto Respimat (25.05.2016)
Cochrane Handbook	Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions, Version 5.1.0 [updated March 2011], rozdz. 9.5.4 Incorporating heterogeneity into random-effects models.
FDA	<a href="http://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/ucm450134.htm">http://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/ucm450134.htm</a> (stan na dzień 25.05.2016)
MZ 25042016	Obwieszczenie MZ z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016
Toy 2011	Toy E, et al. Treatment of COPD: Relationships between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs, Respiratory Medicine (2011) 105, 435e441
Coleman 2012	Coleman CI, et al. Dosing Frequency and Medication Adherence in Chronic Disease, Journal of Managed Care Pharmacy, Vol. 18, No. 7, 2012
EMA	Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/08/WC500130880.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/08/WC500130880.pdf</a>



## 13. Załączniki

Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). [REDACTED], Kraków, luty 2016

Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat®(tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). [REDACTED] Kraków, luty 2016.

Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). [REDACTED] Kraków, luty 2016.

Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). [REDACTED]. Kraków, luty 2016.

Zał.5. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce wg. Obwieszczenia MZ z dn. 25.04.2016 r.

Tabela 41. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce (stan na 26.04.2016 r.)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	Refundacja*	PO	DŚ
<b>197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu</b>										
Fenoterolum	Berotec N 100, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę	1 poj.po 10 ml (200 daw.)	5909990376414	20,3	21,32	25,6	18,71	A	ryczałt	10,45
Salbutamolom	Aspulmo, aerozol wziewny, zawiesina, 100 µg	1 poj.a 200 dawek	5909990848065	8,75	9,19	12,78	12,78	A	ryczałt	3,2
Salbutamolom	Buventol Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę	200 daw. (inhalator proszkowy + poj. ochronny)	5909991106928	22,24	23,35	26,94	14,03	A	ryczałt	16,11
Salbutamolom	Buventol Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę	200 daw. (inhalator proszkowy + poj. ochronny)	5909991107826	37,3	39,17	44,8	28,06	A	ryczałt	22,07
Salbutamolom	Sabumalin, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 100 µg/dawkę	1 poj.po 8,5 g (200 daw.)	5909990764150	8,75	9,19	12,78	12,78	A	ryczałt	3,2
Salbutamolom	Ventolin, aerozol wziewny, zawiesina, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 200 daw.	5909990442010	9,94	10,44	14,03	14,03	A	ryczałt	3,2
Salbutamolom	Ventolin, roztwór do nebulizacji, 1 mg/ml	20 amp.po 2,5 ml	5909990454013	14,04	14,74	15,58	2,81	A	ryczałt	15,58
Salbutamolom	Ventolin, roztwór do nebulizacji, 2 mg/ml	20 amp.po 2,5 ml	5909990454112	17,25	18,11	19,78	5,61	A	ryczałt	17,37
<b>197.2, Doustne leki beta-2-mimetyczne o krótkim działaniu, przeznaczone do stosowania w leczeniu chorób układu oddechowego</b>										
Salbutamolom	Salbutamol Hasco, syrop, 2 mg/5 ml	1 but.po 100 ml	5909990317516	4,86	5,1	7,13	7,13	A <sup>1</sup>	ryczałt	3,2
<b>198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe</b>										
Formoterolum	Atimos, aerozol inhalacyjny, roztwór, 12 µg/dawkę odmierzoną	1 szt. (1 poj.po 120 daw.)	5909990620777	101,52	106,6	120,15	114,47	B	ryczałt	12,08
Formoterolum	Foradil, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990792924	57,24	60,1	69,65	57,24	B	ryczałt	15,61
Formoterolum	Foramed, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg/dawkę inhalacyjną	60 szt. (6 blist.po 10 szt.) + inh.	5909991109523	47,52	49,9	59,45	57,24	B	ryczałt	5,41
Formoterolum	Forastmin, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 szt. (1 but.po 60 szt.)	5909990614400	47,74	50,13	59,68	57,24	B	ryczałt	5,64
Formoterolum	Forastmin, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 12 µg	120 szt (2 but.po 60 szt.)	5909991218287	96,08	100,88	114,43	114,43	B	ryczałt	6,4
Formoterolum	Forastmin, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 12 µg	180 szt (3 but.po 60 szt.)	5909991218294	144,14	151,35	167,42	167,42	B	ryczałt	9,6
Formoterolum	Formoterol Easyhaler, proszek do inhalacji, 12 mcg	1 poj. (120 daw.) (+ op.ochr.)	5909990337446	97,09	101,94	115,49	114,47	B	ryczałt	7,42
Formoterolum	Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 4,5 µg/dawkę	1 inh.po 60 daw.	5909990445219	32,83	34,47	40,75	28,62	B	ryczałt	15,33
Formoterolum	Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 9 µg/dawkę	1 inh.po 60 daw.	5909990445318	41,9	44	53,55	53,55	B	ryczałt	3,2
Formoterolum	Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 kaps.	5909990849000	48,54	50,97	60,52	57,24	B	ryczałt	6,48

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	Refundacja*	PO	DŚ
Formoterolum	Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	120 szt.	5909990996681	96,11	100,92	114,47	114,47	B	ryczałt	6,4
Formoterolum	Zafiron, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	120 kaps.	5909990937981	96,12	100,93	114,48	114,47	B	ryczałt	6,41
Formoterolum	Zafiron, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	60 kaps. (6 blist.po 10 kaps.)	5909990975914	48,55	50,98	60,53	57,24	B	ryczałt	6,49
Indacaterolum	Onbrez Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 150 µg	30 szt. + inhalator	5909990738397	97,98	102,88	112,43	57,24	C	30%	72,36
Indacaterolum	Onbrez Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 300 µg	30 szt. + inhalator	5909990738472	97,98	102,88	116,43	114,47	C	30%	36,3
Salmeterolum	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 50 µg/dawkę inhalacyjną	60 szt. (6 blist.po 10 szt.) + inh.	5909991109424	49,03	51,48	61,03	57,24	B	ryczałt	6,99
Salmeterolum	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 50 µg/dawkę inhalacyjną	90 szt. (9 blist.po 10 szt.) + inhalator	5909991109431	73,55	77,23	89,3	85,85	B	ryczałt	8,25
Salmeterolum	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, 50 µg	120 szt. (12 blist.po 10 szt. + inhalator)	5909991206390	97,2	102,06	115,61	114,47	B	ryczałt	7,54
Salmeterolum	Pulveril, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 25 µg/dawkę	120 dawek	5909990867653	52,02	54,62	64,17	57,24	B	ryczałt	10,13
Salmeterolum	Serevent, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 25 µg/dawkę inhalacyjną	1 szt. (1 szt.po 120 daw.)	5909990623099	62,42	65,54	75,1	57,24	B	ryczałt	21,06
Salmeterolum	Serevent Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 60 daw.	5909990437825	64,15	67,36	76,91	57,24	B	ryczałt	22,87
<b>199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach</b>										
Budesonidum + Formoterolum	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 80+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh.po 60 daw.	5909990872886	62,87	66,01	75,53	58,58	B	ryczałt	20,15
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Asaris, proszek do inhalacji, 100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	5909991034870	63,72	66,91	78,1	78,1	B	ryczałt	3,2
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Salmex, proszek do inhalacji, 100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	5909991034900	63,72	66,91	78,1	78,1	B	ryczałt	3,2
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Seretide 50, aerozol wziewny, zawiesina, 50+25 µg/dawkę inhalacyjną	120 daw. (1 poj.po 120 daw.)	5909990906918	78	81,9	93,09	78,1	B	ryczałt	18,19
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Seretide Dysk 100, proszek do inhalacji, 100+50 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 60 daw.	5909990832422	83,58	87,76	98,95	78,1	B	ryczałt	24,05
<b>199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach</b>										
Beclometasonum + Formoterolum	Fostex, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100+6 µg/dawkę	poj.po 180 daw.	5909990054152	162	170,1	186,25	176,04	B	ryczałt	15,01
Budesonidum + Formoterolum	Bufomix Easyhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh.po 120 daw. z opakowaniem ochronnym	5909991137458	108,48	113,9	127,5	117,36	B	ryczałt	13,34
Budesonidum + Formoterolum	Bufomix Easyhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh.po 60 daw. z opakowaniem ochronnym	5909991137465	54,24	56,95	66,55	58,68	B	ryczałt	11,07

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	Refundacja*	PO	DŚ
Budesonidum + Formoterolum	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh.po 60 daw.	5909990873029	64,36	67,58	77,18	58,68	B	ryczałt	21,7
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Asaris, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	5909991034887	81	85,05	97,8	97,8	B	ryczałt	3,2
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Salmex, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	5909991034924	81	85,05	97,8	97,8	B	ryczałt	3,2
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Seretide 125, aerozol wziewny, zawiesina, 125+25 µg/dawkę inhalacyjną	120 daw. (1 poj.po 120 daw.)	5909990907014	101,65	106,73	119,48	97,8	B	ryczałt	24,88
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Seretide Dysk 250, proszek do inhalacji, 250+50 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 60 daw.	5909990832521	107,84	113,23	125,98	97,8	B	ryczałt	31,38
<b>199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach</b>										
Budesonidum + Formoterolum	Bufofix Easyhaler, proszek do inhalacji, 320+9 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh.po 60 daw. z opakowaniem ochronnym	5909991137625	94,09	98,79	112,23	112,21	B	ryczałt	3,22
Budesonidum + Formoterolum	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 320+9 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh.po 60 daw.	5909990873241	110,4	115,92	129,36	112,21	B	ryczałt	20,35
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Asaris, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	5909991034894	96,75	101,59	115,02	112,21	B	ryczałt	6,01
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Salmex, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	5909991034931	94,07	98,77	112,21	112,21	B	ryczałt	3,2
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Seretide 250, aerozol wziewny, zawiesina, 250+25 µg/dawkę inhalacyjną	120 daw. (1 poj.po 120 daw.)	5909990907113	155,15	162,91	176,35	112,21	B	ryczałt	67,34
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Seretide Dysk 500, proszek do inhalacji, 500+50 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 60 daw.	5909990832620	142,89	150,03	163,47	112,21	B	ryczałt	54,46
<b>200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole</b>										
Beclometasonum	Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 250 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. 200 daw.	5909990061303	36,18	37,99	49,34	49,34	B	ryczałt	6,67
Beclometasonum	Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. 200 daw.	5909990061440	29,05	30,5	37,11	30,55	B	ryczałt	9,76
Beclometasonum	Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. 400 daw. (2 poj.po 200 daw.)	5909990908615	60,48	63,5	73,48	61,09	B	ryczałt	17,72
Beclometasonum	Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 250 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. 400 daw. (2 poj.po 200 daw.)	5909990908714	75,06	78,81	94,16	94,16	B	ryczałt	13,33
Budesonidum	Budelin Novolizer 200, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 2,18 g proszku (200 daw.) + inhal. Novolizer	5909991033224	62,35	65,47	75,45	61,09	D	30%	32,69
Budesonidum	Budelin Novolizer 200, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 2,18 g proszku (200 daw.) + inhal. Novolizer	5909991033224	62,35	65,47	75,45	61,09	B	ryczałt	19,69

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	Refundacja*	PO	DŚ
Budesonidum	Budelin Novolizer 200, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 2,18 g proszku (200 daw.)	5909991033248	56,14	58,95	68,93	61,09	D	30%	26,17
Budesonidum	Budelin Novolizer 200, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 2,18 g proszku (200 daw.)	5909991033248	56,14	58,95	68,93	61,09	B	ryczałt	13,17
Budesonidum	Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 µg/dawkę	1 inh.po 100 daw. + opak. ochronne (zestaw startowy)	5909990337286	51,84	54,43	64,41	61,09	D	30%	21,65
Budesonidum	Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 µg/dawkę	1 inh.po 100 daw. + opak. ochronne (zestaw startowy)	5909990337286	51,84	54,43	64,41	61,09	B	ryczałt	8,65
Budesonidum	Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę	1 inh.po 200 daw. + opak. ochronne (zestaw startowy)	5909990337323	63,72	66,91	76,89	61,09	D	30%	34,13
Budesonidum	Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę	1 inh.po 200 daw. + opak. ochronne (zestaw startowy)	5909990337323	63,72	66,91	76,89	61,09	B	ryczałt	21,13
Budesonidum	Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę	1 inh.po 200 daw. + opak. ochronne (zestaw startowy)	5909990337354	42,12	44,23	50,84	30,55	D	30%	29,46
Budesonidum	Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę	1 inh.po 200 daw. + opak. ochronne (zestaw startowy)	5909990337354	42,12	44,23	50,84	30,55	B	ryczałt	23,49
Budesonidum	Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 400 µg/dawkę inhalacyjną	60 kaps.	5909991203986	31,1	32,66	40,09	36,66	D	30%	14,43
Budesonidum	Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 400 µg/dawkę inhalacyjną	60 kaps.	5909991203986	31,1	32,66	40,09	36,66	B	ryczałt	6,63
Budesonidum	Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 200 µg/dawkę inhalacyjną	60 kaps.	5909991204082	15,55	16,33	21,12	18,33	D	30%	8,29
Budesonidum	Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 200 µg/dawkę inhalacyjną	60 kaps.	5909991204082	15,55	16,33	21,12	18,33	B	ryczałt	5,99
Budesonidum	Budair, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh.	5909990335169	52,92	55,57	65,55	61,09	D	30%	22,79
Budesonidum	Budair, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh.	5909990335169	52,92	55,57	65,55	61,09	B	ryczałt	9,79
Budesonidum	Budair, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh. z komorą inhalacyjną Jet	5909990335176	52,92	55,57	65,55	61,09	D	30%	22,79
Budesonidum	Budair, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh. z komorą inhalacyjną Jet	5909990335176	52,92	55,57	65,55	61,09	B	ryczałt	9,79
Budesonidum	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 200 µg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990926213	18,9	19,85	24,64	18,33	D	30%	11,81
Budesonidum	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 200 µg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990926213	18,9	19,85	24,64	18,33	B	ryczałt	9,51
Budesonidum	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 400 µg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990926312	32,4	34,02	41,45	36,66	D	30%	15,79
Budesonidum	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 400 µg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990926312	32,4	34,02	41,45	36,66	B	ryczałt	7,99
Budesonidum	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 200 daw.	5909990677313	35,62	37,4	44,01	30,55	D	30%	22,63
Budesonidum	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 200 daw.	5909990677313	35,62	37,4	44,01	30,55	B	ryczałt	16,66

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	Refundacja*	PO	DŚ
Budesonidum	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 100 daw.	5909990677412	31,86	33,45	40,06	30,55	D	30%	18,68
Budesonidum	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 100 daw.	5909990677412	31,86	33,45	40,06	30,55	B	ryczałt	12,71
Budesonidum	Ribuspir, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh.	5909990335183	52,92	55,57	65,55	61,09	D	30%	22,79
Budesonidum	Ribuspir, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh.	5909990335183	52,92	55,57	65,55	61,09	B	ryczałt	9,79
Budesonidum	Ribuspir, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh. z komorą inhalacyjną Jet	5909990335190	52,92	55,57	65,55	61,09	D	30%	22,79
Budesonidum	Ribuspir, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh. z komorą inhalacyjną Jet	5909990335190	52,92	55,57	65,55	61,09	B	ryczałt	9,79
Ciclesonidum	Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg	120 daw. (1 poj.po 120 daw.)	5909990212064	125,28	131,54	146,62	146,62	B	ryczałt	12,8
Ciclesonidum	Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg	60 daw. (1 poj.po 60 daw.)	5909990218530	62,64	65,77	76,85	73,31	B	ryczałt	9,94
Ciclesonidum	Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 µg	120 daw. (1 poj.po 120 daw.)	5909990212057	88,45	92,87	103,95	73,31	B	ryczałt	37,04
Ciclesonidum	Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 µg	60 daw. (1 poj.po 60 daw.)	5909990218523	44,23	46,44	53,87	36,66	B	ryczałt	20,41
Fluticasonum	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 50 µg	120 daw.	5909990851317	27	28,35	32,04	12,22	B	ryczałt	23,02
Fluticasonum	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg	60 daw.	5909990851416	29,16	30,62	34,86	15,27	B	ryczałt	22,79
Fluticasonum	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg	120 daw.	5909990851423	58,32	61,24	67,85	30,55	B	ryczałt	40,5
Fluticasonum	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg	60 daw.	5909990851515	56,64	59,47	66,07	30,55	B	ryczałt	38,72
Fluticasonum	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg	120 daw.	5909990851522	112,78	118,42	128,4	61,09	B	ryczałt	72,64
Fluticasonum	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg/dawkę inhalacyjną	60 daw.	5909990484522	18,9	19,85	21,99	6,11	B	ryczałt	19,08
Fluticasonum	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną	60 daw.	5909990484621	29,7	31,19	34,88	12,22	B	ryczałt	25,86
Fluticasonum	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 250 µg/dawkę inhalacyjną	60 daw.	5909990484720	59,4	62,37	68,98	30,55	B	ryczałt	41,63
Fluticasonum	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 500 µg/dawkę inhalacyjną	60 daw.	5909990484829	102,6	107,73	117,71	61,09	B	ryczałt	61,95
Fluticasonum	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 125 µg/dawkę inhalacyjną	60 kaps.	5909990785858	33,26	34,92	41,53	30,55	B	ryczałt	14,18
Fluticasonum	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 250 µg/dawkę inhalacyjną	60 kaps.	5909990785889	61,41	64,48	74,46	61,09	B	ryczałt	18,7
Fluticasonum	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 125 µg	120 kaps.	5909990938001	61,13	64,19	74,18	61,09	B	ryczałt	18,42

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	Refundacja*	PO	DŚ
Fluticasonum	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 250 µg	120 kaps.	5909990938025	122,26	128,37	142,35	122,18	B	ryczałt	30,84
Mometasonum	Asmanex Twisthaler, proszek do inhalacji, 400 µg/dawkę	1 poj.po 60 daw.	5909991106638	81	85,05	96,13	73,31	B	ryczałt	29,22
<b>200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w niskich dawkach</b>										
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/2 ml	20 amp.a 2 ml	5909991107925	52,92	55,57	65,63	65,63	A	ryczałt	3,2
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/2 ml	20 amp.a 2 ml	5909991107925	52,92	55,57	65,63	65,63	B	ryczałt	3,2
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml	20 poj.po 2 ml	5909990445615	64,13	67,34	77,4	65,63	B	ryczałt	14,97
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml	20 poj.po 2 ml	5909990445615	64,13	67,34	77,4	65,63	A	ryczałt	14,97
<b>200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w średnich dawkach</b>										
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 amp. po 2 ml	5909990826773	46,12	48,43	57,75	57,52	A	ryczałt	3,43
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 amp. po 2 ml	5909990826773	46,12	48,43	57,75	57,52	B	ryczałt	3,43
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 amp. po 2 ml	5909991005696	45,9	48,2	57,52	57,52	A	ryczałt	3,2
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 amp. po 2 ml	5909991005696	45,9	48,2	57,52	57,52	B	ryczałt	3,2
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 poj.po 2 ml	5909990445714	57,34	60,21	69,53	57,52	A	ryczałt	15,21
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 poj.po 2 ml	5909990445714	57,34	60,21	69,53	57,52	B	ryczałt	15,21
Fluticasonum	Flixotide, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/2 ml	10 poj. (2 sasz.po 5 poj.)	5909990956517	29,94	31,44	37,55	28,76	B	ryczałt	11,99
<b>200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe – postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach</b>										
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 amp. po 2 ml	5909991005733	66,37	69,69	81,16	81,16	A	30%	24,35
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 amp. po 2 ml	5909991005733	66,37	69,69	81,16	81,16	B	ryczałt	3,2
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 poj.po 2 ml	5909990445813	81,42	85,49	96,96	81,16	A	30%	40,15
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 poj.po 2 ml	5909990445813	81,42	85,49	96,96	81,16	B	ryczałt	19
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 poj.po 2 ml	5909991233099	66,42	69,74	81,21	81,16	A	30%	24,4
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 poj.po 2 ml	5909991233099	66,42	69,74	81,21	81,16	B	ryczałt	3,25
Fluticasonum	Flixotide, zawiesina do nebulizacji, 2 mg/2 ml	10 poj. (2 sasz.po 5 poj.)	5909990956616	72,71	76,35	87,82	81,16	B	ryczałt	9,86

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	Refundacja*	PO	DŚ
<b>201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu</b>										
Fenoterolum + Ipratropii bromidum	Berodual, roztwór do nebulizacji, 0,5+0,25 mg/ml	20 ml	5909990101917	18,36	19,28	22,2	10,45	B	ryczałt	14,95
Fenoterolum + Ipratropii bromidum	Berodual N, aerozol inhalacyjny, roztwór, 50+21 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 200 dawek	5909990917815	24,84	26,08	30,81	20,9	B <sup>1</sup>	30%	16,18
Ipratropii bromidum	Atrotil, aerozol inhalacyjny, roztwór, 20 µg	10 ml (200 daw.)	5909991185879	15,4	16,17	20,9	20,9	B <sup>1</sup>	ryczałt	3,56
Ipratropii bromidum	Atrovent, płyn do inhalacji z nebulizatora, 250 µg/ml	1 but.po 20 ml	5909990322114	11,61	12,19	15,11	10,45	B	ryczałt	7,86
Ipratropii bromidum	Atrovent N, aerozol wziewny, roztwór, 20 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 10 ml (200 daw.)	5909990999019	19,44	20,41	25,14	20,9	B	ryczałt	7,8
<b>201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe</b>										
Glycopyrronii bromidum	Seebri Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 44 µg	30x1 kapsułka (dawka pojedyncza) + 1 inhalator	5909991000882	115,83	121,62	136,2	136,2	C	30%	40,86
Tiotropii bromidum	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990985111	119,84	125,83	140,41	136,2	A	30%	45,07
Tiotropii bromidum	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990985111	119,84	125,83	140,41	136,2	E	ryczałt	7,41
Tiotropii bromidum	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 szt. (3 blist.po 10 szt. + HandiHaler)	5909990985128	125,19	131,45	146,03	136,2	A	30%	50,69
Tiotropii bromidum	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 szt. (3 blist.po 10 szt. + HandiHaler)	5909990985128	125,19	131,45	146,03	136,2	E	ryczałt	13,03
Tiotropii bromidum	Spiriva Respimat, roztwór do inhalacji, 2,5 µg/dawkę odmierzoną	1 wkł.po 30 dawek leczniczych (60 dawek odmierzonych) + 1 inhalator Respimat	5909990735839	124,11	130,32	144,9	136,2	F	30%	49,56
<b>202.0, Wziewne kromony</b>										
Natrii cromoglicas	Cromoxal, roztwór do nebulizacji, 0,01 g/ml	50 poj.po 2 ml	5909990375318	31,32	32,89	40,32	40,32	B	ryczałt	3,2
<b>203.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postaci o przedłużonym uwalnianiu</b>										
Theophyllinum	Euphyllin CR retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 250 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990665419	5,18	5,44	7,21	6	A <sup>1</sup>	ryczałt	4,41
Theophyllinum	Euphyllin long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 200 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990450114	6,22	6,53	7,95	4,8	A <sup>1</sup>	ryczałt	6,35
Theophyllinum	Euphyllin long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 300 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990450213	8,1	8,51	10,6	7,2	A <sup>1</sup>	ryczałt	6,6
Theophyllinum	Theospirex retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990803910	6,29	6,6	8,37	6	A <sup>1</sup>	ryczałt	5,57
Theophyllinum	Theospirex retard 300 mg, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990261215	8,42	8,84	12	12	A <sup>1</sup>	ryczałt	4
Theophyllinum	Theovent 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990149926	8,51	8,94	12,09	12	A <sup>1</sup>	ryczałt	4,09



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	Refundacja*	PO	DŚ
<b>204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych</b>										
Montelukastum	Astmodil, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	5909990881734	20,09	21,09	26,75	26,75	A	30%	8,03
Montelukastum	Astmodil, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.	5909990881758	11,88	12,47	15,5	10,7	A	30%	8,01
Montelukastum	Astmodil, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.	5909990881772	14,04	14,74	18,35	13,38	A	30%	8,98
Montelukastum	Milukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990668120	15,12	15,88	19,49	13,38	A	30%	10,12
Montelukastum	Milukante, tabl. powl., 10 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990668137	22,57	23,7	29,36	26,75	A	30%	10,64
Montelukastum	Milukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990668144	12,1	12,71	15,74	10,7	A	30%	8,25
Montelukastum	Monkasta, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 szt.	5909990662647	14,04	14,74	18,35	13,38	A	30%	8,98
Montelukastum	Monkasta, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt.	5909990662685	11,23	11,79	14,82	10,7	A	30%	7,33
Montelukastum	Monkasta, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	5909990671243	20,52	21,55	27,21	26,75	A	30%	8,49
Montelukastum	Montelukast Aurobindo, tabl. powl., 10 mg	28 tabl.	5909991088255	16,74	17,58	23,24	23,24	A	30%	6,97
Montelukastum	Montelukast Bluefish, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.	5909990871650	8,21	8,62	11,65	10,7	A	30%	4,16
Montelukastum	Montelukast Bluefish, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.	5909990871766	10,15	10,66	14,27	13,38	A	30%	4,9
Montelukastum	Montelukast Bluefish, tabl. powl., 10 mg	28 tabl.	5909990871858	17,28	18,14	23,8	23,8	A	30%	7,14
Montelukastum	Montelukast Sandoz, tabl. powl., 10 mg	60 szt.	5907626703481	38,66	40,59	49,61	49,61	A	30%	14,88
Montelukastum	Montelukast Sandoz, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	5909990780266	22,14	23,25	28,91	26,75	A	30%	10,19
Montelukastum	Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt.	5909990803743	12,31	12,93	15,96	10,7	A	30%	8,47
Montelukastum	Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 szt.	5909990803767	15,12	15,88	19,49	13,38	A	30%	10,12
Montelukastum	Promonta, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990671052	10,8	11,34	14,37	10,7	A	30%	6,88
Montelukastum	Promonta, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990671076	14,04	14,74	18,35	13,38	A	30%	8,98
Montelukastum	Promonta, tabl. powl., 10 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990671090	21,38	22,45	28,11	26,75	A	30%	9,39
Montelukastum	Romilast, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.	5909991007263	7,13	7,49	10,53	10,53	A	30%	3,16
Montelukastum	Romilast, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.	5909991007270	8,91	9,36	12,97	12,97	A	30%	3,89
Montelukastum	Romilast, tabl. powl., 10 mg	28 tabl.	5909991007300	17,82	18,71	24,37	24,37	A	30%	7,31

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	Refundacja*	PO	DŚ
Montelukastum	Symlukast 10, tabl. powł., 10 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990697939	17,28	18,14	23,8	23,8	A	30%	7,14
Montelukastum	Symlukast 4, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990697762	7,56	7,94	10,97	10,7	A	30%	3,48
Montelukastum	Symlukast 5, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990697892	9,72	10,21	13,82	13,38	A	30%	4,45

\* Zakres wskazań objętych refundacją

A – We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;

A<sup>1</sup> – **Zakres wskazań objętych refundacją:** We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; **Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją:** bradykardia u dzieci do 18 roku życia;

B – Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli;

B<sup>1</sup> – **Zakres wskazań objętych refundacją:** Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli; **Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją :** mukowiscydoza; dysplazja oskrzelowo - płucna; dyskineza rzęsek;

C – Przewlekła obturacyjna choroba płuc – leczenie podtrzymujące u pacjentów powyżej 18 roku życia

D – **Zakres wskazań objętych refundacją:** - ; **Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją :**Wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia

E – Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową

F – Przewlekła obturacyjna choroba płuc – leczenie podtrzymujące