



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Symbicort (budesonidum + formoteroli
fumaras dihydricus)
we wskazaniu:
przewlekła obturacyjna choroba płuc
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4330.10.2018

Data ukończenia: 20 wrzesień 2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane określone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AstraZeneca AB).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AstraZeneca AB 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 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB

Dane określone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nazwy przedsiębiorców innych niż wnioskodawca: nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nazwa przedsiębiorców innych niż wnioskodawca: nie dotyczy) 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 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane określone **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 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ACCP	ang. <i>American College of Chest Physicians</i>
ACO	nakładanie się POChP i astmy (ang. <i>Asthma – COPD Overlap Syndrome</i>)
ACP	ang. <i>American College of Physicians</i>
ADRs	działania niepożądane (ang. <i>adverse drug reactions</i>)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AQLQ	ang. <i>asthma quality of life questionnaire</i>
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
ATS	ang. <i>American Thoracic Society</i>
AUC	pole pod krzywą (ang. <i>the area under the curve</i>)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BA-MDI	inhalator ciśnieniowy z dozownikiem aktywowany wdechem (ang. <i>breath-actuated metered dose inhaler</i>)
BID	dwa razy dziennie (łac. <i>bis in die</i>)
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
BUD	budezonid
CAT	test oceniający nasilenie objawów POChP (ang. <i>COPD Assessment Test</i>)
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost minimization analysis</i>)
Cmax	maksymalne stężenie leku w organizmie
COPD	przewlekła obturacyjna choroba płuc (ang. <i>chronic obstructive pulmonary disease</i>)
CPPS	ang. <i>Czech Pneumological and Phthsiological Society</i>
CTS	ang. <i>Canadian Thoracic Society</i>
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility ratio</i>)
CZN	cena zbytu netto
DCP	procedura rejestracyjna zdecentralizowana (ang. <i>decentralised procedure</i>)
DDD	określona dawka dobowa (ang. <i>defined daily dose</i>)
DPI	inhalator suchego proszku (ang. <i>dry powder inhaler</i>)
DVADD	ang. <i>the Department of Veterans Affairs and the Department of Defense</i>
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. <i>European Free Trade Association</i>)
EKG	badanie elektrokardiograficzne
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ERS	ang. <i>European Respiratory Society</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FEV1	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. <i>Forced Expiratory Volume in 1 Second</i>)

FM	formoterol
FMSD	ang. <i>The Finnish Medical Society Duodecim</i>
FVC	natężona pojemność życiowa (ang. <i>Forced Vital Capacity</i>)
G-BA	niem. <i>Gemeinsame Bundesausschuss</i>
GINA	ang. <i>Global Initiative for Asthma</i>
GOLD	ang. <i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (ang. <i>hepatitis B virus</i>)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (ang. <i>hepatitis C virus</i>)
HIV	ludzki wirus upośledzenia odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IAHP	ang. <i>Italian Association of Hospital Pulmonologists</i>
IARLD	ang. <i>Interdisciplinary Association for Research in Lung Disease</i>
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Classification of Diseases</i>)
ICS	glikokortykosteroid wziewny (ang. <i>inhaled corticosteroid</i>)
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
ISGM	ang. <i>Italian Society of General Medicine</i>
ISRM	ang. <i>Italian Society of Respiratory Medicine</i>
ITT	analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat analysis</i>)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LABA	długodziałający β 2-agonista (ang. <i>long-acting β2-agonist</i>)
LAMA	długo działający lek przeciwocholinergiczny (ang. <i>long-acting muscarinic antagonist</i>)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2018 r., poz. 1375)
LFA	ang. <i>Lung Foundation Australia</i>
MDI	inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (ang. <i>metered dose inhaler</i>)
mMRC	skala nasilenia duszności mMRC (ang. <i>modified Medical Research Council</i>)
MRT	średni czas przebywania leku w organizmie (ang. <i>mean residence time</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczba osób w grupie
n	liczba osób, u których wystąpiło zdarzenie
NCPE	ang. National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NFZ DGL	Narodowy Fundusz Zdrowia – Departament Gospodarki Lekami
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NS	nieistotne statystycznie
p	poziom istotności statystycznej
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
pCODR	ang. <i>pan-Canadian Oncology Drug Review</i>

PDE4	inhibitor fosfodiesterazy 4 (ang. <i>phosphodiesterase type 4 inhibitor</i>)
PEF	szczytowy przepływ wydechowy (ang. <i>peak expiratory flow</i>)
PHARMAC	ang. <i>Pharmaceutical Management Agency</i>
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
pMDI	inhalator ciśnieniowy z odmierzoną dawką (ang. <i>pressurized metered-dose inhaler</i>)
PO	poziom odpłatności
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
PP	analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania (ang. <i>per protocol analysis</i>)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
PTAC	ang. <i>Pharmacology and Therapeutic Advisory Committee</i>
PTCP	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	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)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk, risk ratio</i>)
RRS	ang. <i>Russian Respiratory Society</i>
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SABA	krótkodziałający β 2-agonista (ang. <i>short-acting β2-agonist</i>)
SAMA	krótco działający lek przeciwcholinergiczny (ang. <i>short-acting muscarinic antagonist</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMI	inhalator typu miękkiej mgły (ang. <i>soft mist inhaler</i>)
SRS	ang. <i>Swiss Respiratory Society</i>
SSPTS	ang. <i>Spanish Society of Pulmonary and Thoracic Surgery</i>
T1/2	czas półtrwania leku w organizmie
Technologia	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
Tmax	czas który mija od podania leku do osiągnięcia we krwi maksymalnego stężenia substancji aktywnej
TSANZ	ang. <i>Thoracic Society of Australia and New Zealand</i>
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
uLABA	ultra długodziałający β 2-agonista (ang. <i>ultra long-acting β2-agonist</i>)
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)

VC	pojemność życiowa (ang. <i>vital capacity</i>)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	30
3.5. Refundowane technologie medyczne	30
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	33
4. Ocena analizy klinicznej	36
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	36
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	36
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	39
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	39
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	40
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	43
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	44
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	45
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	45
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	45
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	48
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	56
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	56

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	56
4.3.	Komentarz Agencji	56
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	57
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	57
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	57
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	57
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	58
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej (CMA).....	58
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	59
5.2.3.	Wyniki analizy dodatkowej.....	59
5.2.4.	Wyniki analiz wrażliwości.....	60
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	61
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	62
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	62
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	62
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	63
5.4.	Komentarz Agencji	63
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	64
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	64
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	64
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	65
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	65
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	67
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	67
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	68
6.4.	Komentarz Agencji	68
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	70
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	71
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	72
10.	Kluczowe informacje i wnioski	74
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	80
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	81
13.	Źródła.....	82
14.	Załączniki.....	84

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 12.07.2018 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.159.2017.8.MS

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
Symbicort (budesonidum + formoteroli fumaras dihydricus), aerozol inhalacyjny, zawiesina, 160 µg + 4,5 µg/dawkę inhalacyjną, 120 dawek, EAN: 5000456011648
- Wnioskowane wskazanie:
Przewlekła obturacyjna choroba płuc

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:

- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK X NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB
S151 85 Södertälje
Szwecja

Wnioskodawca

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o. o.
Ul. Postępu 14
02-676 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 12.07.2018 r. znak PLR.4600.159.2017.8.MS (data wpływu do AOTMiT 12.07.2018 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. z 2017 r. poz. 1844) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Symbicort (budesonidum + formoteroli fumaras dihydricus), aerozol inhalacyjny, zawiesina, 160 µg + 4,5 µg/dawkę inhalacyjną, 120 dawek, EAN: 5000456011648 we wskazaniu: przewlekła obturacyjna choroba płuc.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 24.08.2018 r. znak: OT.4330.10.2018.KB.6. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 17.09.2018 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- ██████████: Symbicort (budezonid + formoterol) aerozol inhalacyjny w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, Analiza Problemu Decyzyjnego, wersja 1.0, Kraków 2018,
- ██████████
Symbicort (budezonid + formoterol) aerozol inhalacyjny w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, Analiza kliniczna, wersja 1.0, Kraków 2018,
- ██████████ Symbicort (budezonid + formoterol) aerozol inhalacyjny w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, Analiza ekonomiczna, Analiza wpływu na budżet, wersja 1.0, Kraków 2018,
- ██████████ Aneks. Odpowiedź na uwagi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących analiz HTA dla produktu leczniczego Symbicort, wersja 1.0, Kraków 2018 r.

Ocena analityków Agencji dotycząca zgodności ostatecznie zweryfikowanych analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) z Rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych została zaprezentowana w rozdziale 12. *Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych* niniejszej AWA.

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

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Symbicort (budesonidum + formoteroli fumaras dihydricus), aerozol inhalacyjny, zawiesina, 160 µg + 4,5 µg/dawkę inhalacyjną, 120 dawek, EAN: 5000456011648
Kod ATC	R03AK07 - leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych: adrenomimetyki, środki wziewne
Substancja czynna	budezonid + formoterolu fumaran dwuwodny
Wnioskowane wskazanie	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
Dawkowanie	Dorośli: 2 inhalacje dwa razy na dobę.
Droga podania	podanie wziewne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Produkt leczniczy Symbicort zawiera formoterol i budezonid, które wykazują różne mechanizmy działania i w sposób addycyjny powodują redukcję zaostrzeń przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP).</p> <p>Budezonid Budezonid jest glikokortykosteroidem, który po podaniu wziewnym wykazuje zależne od dawki działanie przeciwzapalne w drogach oddechowych, co skutkuje zmniejszeniem nasilenia objawów i zmniejszeniem liczby zaostrzeń POChP. Po podaniu budezonidu wziewnie obserwuje się mniejsze nasilenie działań niepożądanych w porównaniu z ogólnoustrojowym podawaniem kortykosteroidów. Dokładny mechanizm działania przeciwzapalnego gl kortykosteroidów nie został poznany.</p> <p>Formoterol Formoterol jest selektywnym agonistą receptora β2-adrenergicznego, który po podaniu wziewnym powoduje u pacjentów szybki i długo utrzymujący się rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli u pacjentów z obturacją dróg oddechowych. Działanie rozszerzające oskrzela jest zależne od dawki, występuje w ciągu 1 minuty do 3 minut po inhalacji i utrzymuje się co najmniej 12 godzin po inhalacji pojedynczej dawki.</p>

Źródło: ChPL Symbicort

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	URPLWMIpB: 10.06.2016 r., rejestracja w procedurze zdecentralizowanej (DCP)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Przewlekła Obturacyjna Choroba Płuc (POChP) Produkt leczniczy Symbicort jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych w objawowym leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) z natężoną objętością wydechową pierwszosekundową (FEV ₁) <70% wartości należnej (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela) i zaostrzeniem choroby w wywiadzie pomimo systematycznej terapii lekami rozszerzającym oskrzela
Status leku sierociego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	brak

Źródło: ChPL Symbicort, <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/?AspxAutoDetectCookieSupport=1#results> (ostatni dostęp: 04.09.2018 r.)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Symbicort nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDAKTOWANE]
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w aptece na receptę
Poziom odpłatności	[REDAKTOWANE]
Grupa limitowa	[REDAKTOWANE]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	brak

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	nie dotyczy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Omówienie zasadności wnioskowanych warunków objęcia refundacją:

- **wnioskowane wskazanie:** „przewlekła obturacyjna choroba płuc” jest szersze niż wskazanie zarejestrowane (zgodnie z ChPL Symbicort: „produkt leczniczy Symbicort jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych w objawowym leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) z natężoną objętością wydechową pierwszosekundową (FEV₁) <70% wartości należnej (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela) i zaostrzeniem choroby w wywiadzie pomimo systematycznej terapii lekami rozszerzającym oskrzela”).

- **kategoria refundacyjna:** lek dostępny w aptece na receptę,
przynależność do grupy limitowej:

[Redacted]

[Redacted]

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

Dodatkowy komentarz analityka Agencji: w obliczeniach wnioskodawcy dotyczących kalkulacji ceny detalicznej i wysokości limitu finansowania z uwzględnieniem DDD posłużono się liczbą DDD w opakowaniu leku Symbicort oszacowaną przy przyjęciu dawki odmierzonej, która jest większa niż dawka dostarczona, a nie dawki dostarczonej. Dla leku Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną, 1 inh. po 120 daw., który został objęty refundacją od 01.07.2018 r. (Obwieszczenie MZ z 29.06.2018 r.) sposób obliczeń zawartości DDD BUD w opakowaniu był analogiczny.

Oceniana interwencja (produkt leczniczy Symbicort, budezonid + formoterol, postać farmaceutyczna: aerozol inhalacyjny, zawiesina) nie jest odpowiednikiem produktu leczniczego Symbicort Turbuhaler aktualnie refundowanego ze środków publicznych (postać farmaceutyczna: suchy proszek do inhalacji), ponieważ

zgodnie z definicją przedstawioną w ustawie o refundacji (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844) w art. 2 pkt 13 lit. a, odpowiednik – w przypadku leku, to lek zawierający tę samą substancję czynną oraz mający te same wskazania i tę samą drogę podania przy braku różnic postaci farmaceutycznej.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) cechuje się utrzymującymi się objawami ze strony układu oddechowego oraz przewlekłym upośledzeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe (obturacyją).

Źródło: APD Wnioskodawcy

Klasyfikacja

Klasyfikacja wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10):

- **J44** Inne przewlekłe obturacyjne choroby płuc
 - ✓ **J44.0** Przewlekła obturacyjna choroba płuc z ostrym zakażeniem dolnych dróg oddechowych
 - ✓ **J44.1** Przewlekła obturacyjna choroba płuc w okresie zaostrzenia, nieokreślona
 - ✓ **J44.8** Inna określona przewlekła obturacyjna choroba płuc (przewlekłe zapalenie oskrzeli: astmatyczne, rozedmowa, obturacyjne)
 - ✓ **J44.9** Przewlekła obturacyjna choroba płuc, nieokreślona

Badanie spirometryczne jest podstawowym badaniem czynnościowym układu oddechowego służącym rozpoznaniu POChP, określeniu stopnia zaawansowania obturacji oskrzeli, ocenie ryzyka zaostrzeń choroby i oszacowaniu rokowania. Parametry spirometryczne służą również do monitorowania przebiegu choroby i oceny skuteczności prowadzonego leczenia.

Stopnie zaawansowania obturacji w POChP można podzielić, ze względu na wartość FEV₁ (% wartości należnej), na:

- łagodny stopień obturacji (FEV₁ ≥ 80%) – GOLD 1,
- umiarkowany stopień obturacji (50% ≤ FEV₁ < 80%) – GOLD 2,
- ciężki stopień obturacji (30% ≤ FEV₁ < 50%) – GOLD 3,
- bardzo ciężki stopień obturacji (FEV₁ < 30%) – GOLD 4.

Ocena chorego uwzględniająca równocześnie objawy POChP i ryzyko zaostrzeń pozwala na zaliczenie go do jednej z czterech kategorii:

- A – niskie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby,
- B – niskie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby,
- C – wysokie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby,
- D – wysokie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby.

Źródło: APD Wnioskodawcy, PTCP

Etiologia i patofizjologia

Etiologia POChP jest ściśle związana z wpływem czynników środowiskowych i osobniczych, wśród których najistotniejszą rolę odgrywa palenie tytoniu. Szacuje się, że ten nałóg jest odpowiedzialny za około 80% przypadków zachorowań. Do innych czynników zachorowań należą m.in.: narażenie na organiczne lub nieorganiczne pyły lub związki chemiczne i opary w miejscu pracy, narażenie na zanieczyszczenia wynikające ze spalania drewna, odchodów zwierzęcych, roślinnych odpadów rolniczych i węgla, zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego, nadreaktywność oskrzeli i astma, przewlekłe zapalenie oskrzeli, genetycznie uwarunkowany niedobór α1-antytrypsyny.

Mechanizm uszkodzenia płuc w POChP rozpoczyna się od przewlekłego zapalenia dróg oddechowych, miąższu płuc i naczyń płucnych, gdzie istotną rolę odgrywają makrofagi, limfocyty T (głównie CD8+) oraz neutrofile. W związku z zaburzeniem równowagi między proteazami i antyproteazami w uszkodzonym miąższu

płucnym dochodzi do przewagi rozkładu włókien elastyny i innych składników macierzy międzykomórkowej płuc przez elastazy i stresu oksydacyjnego.

Zmiany chorobowe w POChP najczęściej występują w kolejności: nadprodukcja śluzu i upośledzenie oczyszczania rzęskowego, ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe, rozdzęcie płuc, zaburzenia wymiany gazowej, rozwój nadciśnienia płucnego i serca płucnego.

Źródło: APD Wnioskodawcy

Epidemiologia

POChP jest schorzeniem powszechnie występującym na całym świecie, a chorobowość jest w głównej mierze związana z paleniem tytoniu i rozpowszechnieniem tego nałogu w społeczeństwie. W niektórych krajach istotnym czynnikiem jest również narażenie na inne zanieczyszczenia powietrza. Według WHO POChP zajmuje trzecie miejsce wśród najczęstszych przyczyn zgonów na świecie.

Według badania prowadzonego w populacji Norwegów w wieku 18-74 lat zapadalność jednoroczna wynosiła około 1%, nie miała związku z płcią badanych, jednak zwiększała się wraz z wiekiem i była 10-krotnie wyższa wśród palaczy niż u osób niepalących.

W Polsce POChP w kategorii GOLD ≥ 2 stwierdza się u około 9% populacji powyżej 40 r.ż. Choroba częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet.

Źródło: APD Wnioskodawcy

Oszacowania epidemiologiczne w opinii ankietowanych przez Agencje ekspertów przedstawiono w rozdz. 3.3 *Liczebność populacji wnioskowanej.*

Rokowanie

POChP jest chorobą postępującą, jednak jej dynamika może być różna u poszczególnych chorych i w największym stopniu zależy od wyeliminowania narażenia na czynniki uszkadzające płuca (przede wszystkim dym tytoniowy). Występujące objawy przewlekłego zapalenia oskrzeli (przewlekły kaszel i odkrztuszanie płwociny) zwykle o wiele lat wyprzedzają pojawienie się ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe, jednak nie u wszystkich osób z tymi objawami rozwinię się POChP. U znacznego odsetka chorych brak jest objawów klinicznych pomimo $FEV_1/FVC < 0,70$.

O dalszym przebiegu choroby decyduje najprawdopodobniej napęd oddechowy:

- chorzy z małym napędem oddechowym nie odczuwają znacznej duszności i nieźle tolerują wysiłek fizyczny, pomimo iż dość wcześnie pojawia się niewydolność oddychania, początkowo hipoksemia a później hiperkapnia, a po pewnym czasie rozwijają się u nich kliniczne objawy serca płucnego. Zwykle chorzy umierają wśród cech narastającej prawokomorowej niewydolności serca;
- u chorych z prawidłowym napędem oddechowym gazy krwi tętniczej utrzymują się w granicach normy, przynajmniej w spoczynku, co wywołuje znaczny wysiłek oddechowy i narastającą z upływem lat duszność i znaczne upośledzenie sprawności wysiłkowej. Chorzy ci umierają zwykle w czasie zaostrzenia choroby przebiegającego z nasileniem niewydolności oddychania.

Wśród uznanych czynników rokowniczych w POChP wymienia się wiek chorego, palenie tytoniu, płęć męską, obecność chorób współistniejących w tym depresji.

Postęp choroby wiąże się przede wszystkim z nawracającymi zaostrzeniami, których częste występowanie przyczynia się do przyspieszenia obniżenia FEV_1 i pogarsza jakość życia. Wykazano m.in. iż 2-letni wskaźnik zgonów z powodu POChP wynosił 1,3% u chorych, u których nie odnotowano zaostrzeń i 14% wśród pacjentów, u których wystąpiły one kilkakrotnie, w tym wymagały hospitalizacji.

Źródło: APD Wnioskodawcy

Narzędzia służące do oceny jakości życia w chorobach płuc przebiegających z obturacją

Kwestionariusz oceny jakości życia w astmie - AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire)

Kwestionariusz AQLQ to zestaw 32 pytań, zgrupowanych w 4 domeny, oceniające różne aspekty astmy: ograniczenia aktywności, objawy, funkcjonowanie emocjonalne oraz ekspozycję na czynniki środowiskowe. Pierwsze pięć pytań zadawanych pacjentom dotyczy aktywności pacjentów, które według nich są ograniczone przez chorobę. Pacjent wybiera 5 najważniejszych, jego zdaniem, codziennych aktywności, w których astma

najbardziej mu przeszkadza, następnie stopniuje uciążliwość astmy w tych aktywnościach za pomocą 7-stopniowej skali. Pozostałe 27 pytań jest wspólne dla wszystkich pacjentów. Każdej z siedmiu możliwych odpowiedzi przypisana jest wartość punktowa – od 7 (brak upośledzenia, najlepszy wynik) do 1 (największe upośledzenie, najgorszy wynik). Ogólny wynik jest średnią punktacji ze wszystkich pytań. Zmiana w ogólnej punktacji skali o $\geq 0,5$ jednostki jest określana jako istotna klinicznie.

Źródło: AKL Wnioskodawcy

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W toku prac analitycy Agencji zwrócili się do 4 ekspertów klinicznych z prośbą o wskazanie znanych im danych epidemiologicznych lub szacunków własnych dot. rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Uzyskane dane od dwóch ekspertów, którzy odpowiedzieli, zebrano w poniższej tabeli. Opinia przekazana przez Panią prof. Halinę Baturę-Gabryel dotyczy POChP z $FEV_1 < 70\%$ (tj. wskazania zarejestrowanego dla leku Symbicort), natomiast opinia Pani prof. Jankowskiej dotyczy POChP.

Tabela 6. Opinie ekspertów klinicznych w zakresie danych epidemiologicznych

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Prof. dr hab. Halina Batura-Gabryel Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc	„W Polsce nie przeprowadzono ogólnopolskiego badania częstości występowania POChP. Badano mniejsze populacje osób >40 r.ż. Wyniki różnią się w zakresie od 9,30% do 22,1%. W Europie odsetek POChP w populacji >40 r.ż. wynosi 5-10%, a w Polsce 10%. Szacunkowa liczba chorych na POChP w Polsce to 2 mln osób w wieku powyżej 40 r.ż. Przypuszcza się, że około 70-80% osób dotychczas nie udało się zdiagnozować. Ogólna liczba zdiagnozowanych chorych z POChP to szacunkowo 400 tys., w tym postaci: <ul style="list-style-type: none"> • GOLD 1: łagodna 30% - 120 tys. • GOLD 2: umiarkowana 50% - 200 tys. • GOLD 3: ciężka 15% - 60 tys.; • GOLD 4: bardzo ciężka 2 do 5% - 20 tys.” 	„Standaryzowany współczynnik zachorowań w woj. śląskim w 2010 r. wynosił 470,7/100 tys. W innych rejonach kraju współczynnik będzie nieco inny ze względu na różnice w nasileniu środowiskowych czynników ryzyka.”	„10 000 do 15 000 chorych.”
Prof. dr hab. n. med. Renata Jankowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	„Okolo 10% ludności w wieku powyżej 40 r.ż.”.	„Brak danych”.	„Mały procent, gdyż dotyczy to pacjentów z ciężkim POChP, którzy źle tolerują inhalatory proszkowe. Jest alternatywnym (GKS + LABA) leczeniem w kategorii C i D POChP, zwłaszcza w zespole nakładania astma/POChP lub z podwyższoną eozynofilią obwodową (WG GOLD 2018)”.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Odnaleziono 12 wytycznych klinicznych dotyczących leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP): wytyczne światowe *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)* z 2018 roku, wytyczne australijskie i nowozelandzkie *Lung Foundation Australia / Thoracic Society of Australia and New Zealand (LFA / TSANZ)* z 2018 oraz 2017 roku, wytyczne hiszpańskie *Spanish Society of Pulmonary and Thoracic Surgery (SSPTS)* z 2017 roku, wytyczne kanadyjskie *Canadian Thoracic Society (CTS)* z 2017 roku, wytyczne

fińskie *the Finnish Medical Society Duodecim* (FMSD) z 2015 roku, wytyczne polskie Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTCP) z 2014 roku, wytyczne amerykańskie *the Department of Veterans Affairs and the Department of Defense* (DVADD) z 2014 roku, wytyczne włoskie *Interdisciplinary Association for Research in Lung Disease / Italian Association of Hospital Pulmonologists / Italian Society of Respiratory Medicine / Italian Society of General Medicine* (IARLD / IAHP / ISRM / ISGM) z 2014 roku, wytyczne czeskie *Czech Pneumological and Phthysiological Society* (CPPS) z 2013 roku, wytyczne szwajcarskie *Swiss Respiratory Society* (SRS) z 2013 roku, wytyczne amerykańskie i europejskie *American College of Physicians, American College of Chest Physicians / American Thoracic Society / European Respiratory Society* (ACP / ACCP / ATS / ERS) z 2011 roku oraz wytyczne brytyjskie *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) z 2010 roku.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

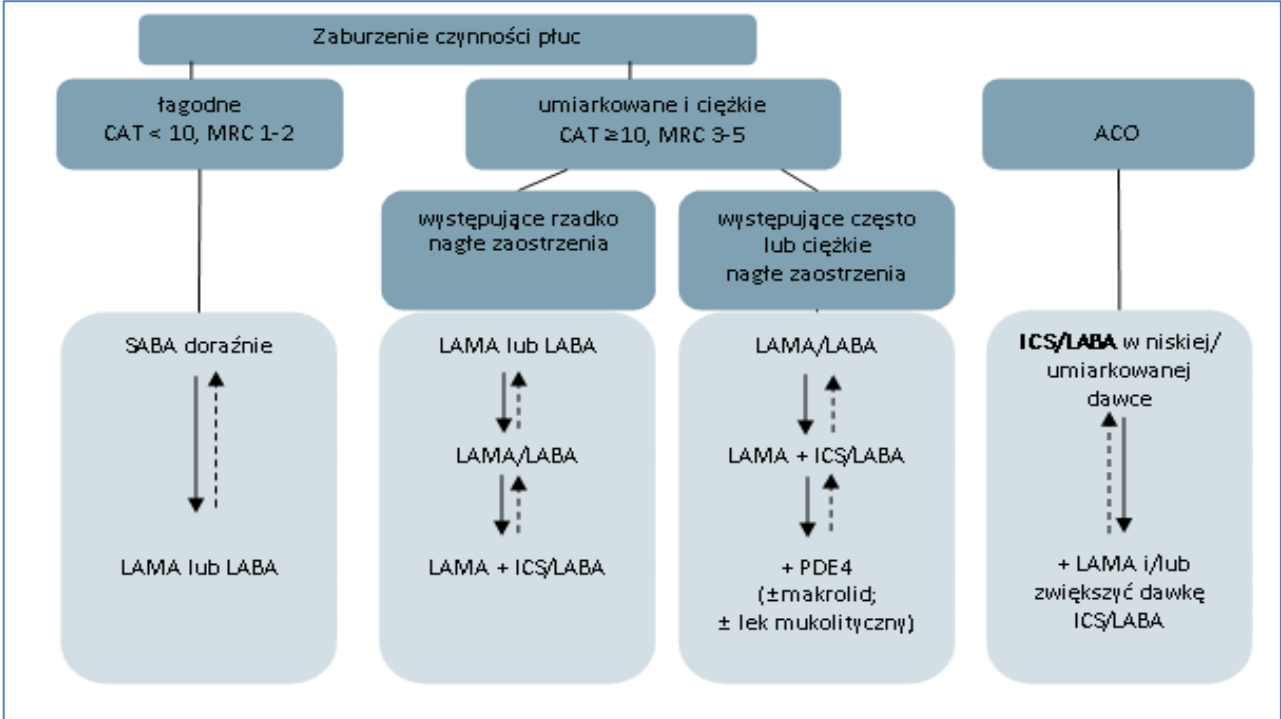
Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
GOLD, 2018 (Świat)	<p>Wytyczne wskazujące ogólnościową strategię diagnozowania, leczenia oraz zapobiegania przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc</p> <p>Wytyczne wskazują, że stosowanie leków rozszerzających oskrzela jest kluczowe w leczeniu objawów ustabilizowanej POChP i powszechnie stosowane w celu zapobieganiu ich wystąpienia lub zmniejszeniu ich nasilenia (poziom dowodów A). Ekspersi stwierdzają, że SABA lub SAMA stosowane regularnie i doraźnie poprawiają wyniki FEV₁ i zmniejszają objawy (poziom dowodów A), jednak wykazano wyższość zastosowania kombinacji leków z tych dwóch grup niż ich monoterapii (poziom dowodów A). Stosowanie LABA lub LAMA poprawia czynność płuc i status zdrowotny, zmniejsza duszność i częstość występowania zaostrzeń (poziom dowodów A), przy czym LAMA lepiej zmniejszają częstość występowania zaostrzeń (poziom dowodów A) i zmniejszają liczbę hospitalizacji (poziom dowodów B). Leczenie skojarzone LABA i LAMA lepiej wpływa na poprawę FEV₁ i zmniejsza nasilenie objawów w porównaniu z monoterapią tymi lekami (poziom dowodów A), a także przyczynia się do większej redukcji częstości występowania zaostrzeń w porównaniu z monoterapią lub leczeniem ICS/LABA [do których należy m.in. Symbicort – połączenie wziewnego glikokortykosterydu i długodziałającego β-2 agonisty – dop. analityka Agencji] (poziom dowodów B). Zastosowanie tiotropium wpływa na poprawę efektywności rehabilitacji oddechowej poprzez zwiększenie wydolności wysiłkowej (poziom dowodów B). Według ekspertów GINA teofilina wykazuje niewielki efekt bronchodylacyjny w terapii stabilnej POChP (poziom dowodów A) i niewiele korzyści w łagodzeniu objawów (poziom dowodów B).</p> <p>W odniesieniu do leków przeciwzapalnych eksperci wskazują, że stosowanie skojarzenia ICS i LABA jest bardziej efektywne niż monoterapia tymi lekami w zakresie poprawy stanu zdrowia i czynności płuc oraz zmniejszenia częstości występowania zaostrzeń u chorych z zaostrzeniami i umiarkowaną do bardzo ciężkiej postacią POChP (poziom dowodów A). W wytycznych zaznaczono jednak, że regularne stosowanie ICS zwiększa ryzyko rozwoju zapalenia płuc, zwłaszcza u pacjentów z ciężką postacią POChP (poziom dowodów A). Stosowanie ICS/LAMA/LABA w terapii trójlekowej poprawia stan zdrowia, czynność płuc i zmniejsza nasilenie objawów (poziom dowodów A) i zmniejsza częstość występowania zaostrzeń (poziom dowodów B) w porównaniu z ICS/LABA lub LAMA w monoterapii. Długotrwałe przyjmowanie doustnych glikokortykosteroidów powoduje wiele zdarzeń niepożądanych (poziom dowodów A) przy braku udowodnionych korzyści (poziom dowodów C). U chorych z przewlekłym kaszlem, ciężką lub bardzo ciężką postacią POChP i zaostrzeniami w wywiadzie stosowanie PDE4 poprawia funkcjonalność płuc i zmniejsza nasilenie umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń (poziom dowodów A) oraz poprawia funkcjonalność płuc i zmniejsza częstość zaostrzeń u pacjentów przyjmujących stałe dawki LABA/ICS (poziom dowodów B).</p> <p>Odnośnie antybiotykoterapii eksperci GOLD wskazują, że długotrwałe leczenie azytromycyną i erytromycyną zmniejsza ryzyko wystąpienia zaostrzenia w ciągu roku (poziom dowodów A), jednak stosowanie azytromycyny związane jest z zwiększeniem występowania oporności bakterii (poziom dowodów A) i upośledzeniem słuchu (poziom dowodów B). Regularne stosowanie acetylocysteiny i karbocysteiny zmniejsza ryzyko wystąpienia zaostrzenia w wybranych grupach chorych (poziom dowodów B). Spośród innych leków przeciwzapalnych stosowanych w leczeniu przewlekłym POChP eksperci wymieniają symwastatynę, której stosowanie nie zapobiega wystąpieniu zaostrzeń choroby u pacjentów charakteryzujących się zwiększonym ryzykiem ich wystąpienia, lecz bez wskazań do terapii statynami (poziom dowodów A), zauważając jednocześnie, że wyniki badań obserwacyjnych wskazują na korzyści płynące z jej zastosowania u chorych wymagających przyjmowania statyn z uwagi na wskazania sercowonaczyniowe i metaboliczne (poziom dowodów C). Autorzy wytycznych zwracają również uwagę, że stosowanie dożylnego leczenia α₁-antytrypsyną może spowolnić postęp rozedmy płuc (poziom dowodów B) u pacjentów z POChP uwarunkowaną niedoborem α₁-antytrypsyny. Nie ma jednoznacznych dowodów naukowych przemawiających za podawaniem leków przeciwkaszlowych chorym z POChP (poziom dowodów C) a stosowanie leków rozszerzających naczynia krwionośne nie poprawia wyników leczenia i może prowadzić do pogorszenia natlenienia (poziom dowodów B).</p> <p>Autorzy wytycznych poświęcają również uwagę zagadnieniom związanym z właściwą techniką inhalacji oraz doбором właściwego typu inhalatora. W wytycznych zwrócono uwagę, że obecnie pacjenci mają dostęp do wielu typów inhalatorów, jednak nie są one identyczne dla wszystkich rodzajów leków, a w badaniach z randomizacją nie wykazano wyższości żadnego z urządzeń/sposobu formułacji leku (m.in. wielkości cząsteczek). Sam wybór inhalatora powinien być zindywidualizowany i uwzględniać dostępność dla chorego, koszt leku oraz przede wszystkim preferencje i możliwości współpracy chorego z inhalatorem. Według ekspertów ze względu na udowodnioną zależność pomiędzy niewłaściwą techniką inhalacji a słabą kontrolą objawów POChP wciąż najważniejszą kwestią pozostaje właściwe przeszkolenie pacjenta co do zasad stosowania wybranego inhalatora oraz okresowa kontrola prawidłowości techniki inhalacji. Również w czasie gdy rozważana jest zmiana leczenia ze względu na jego nieskuteczność należy skontrolować technikę inhalacji i stopień przestrzegania zaleceń lekarskich.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie wskazano.</p> <p><u>Metodyka:</u> nie wskazano.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje						
	<p><u>Siła dowodów:</u></p> <p>A – źródło dowodów: randomizowane badania kliniczne, duża dostępność danych o wysokiej jakości, bez znaczących ograniczeń</p> <p>B – źródło dowodów: randomizowane badania kliniczne z poważnymi ograniczeniami, ograniczona dostępność dowodów naukowych</p> <p>C – źródło dowodów: badania nierandomizowane oraz badania obserwacyjne</p> <p>D – źródło dowodów: opinia panelu ekspertów</p>						
LFA / TSANZ, 2018, 2017 (Australia i Nowa Zelandia)	<p>Wytyczne dotyczące leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc</p> <p>Zgodnie z wytycznymi, podstawowym celem leczenia POChP jest zaprzestanie palenia, poprawa funkcjonowania chorych poprzez łagodzenie objawów za pomocą stosowanego leczenia farmakologicznego i rehabilitacji oddechowej oraz unikanie czynników zaostrzających i prewencja rozwoju powikłań. Przestrzeganie zasad leczenia wziewnego jest związane ze zmniejszeniem ryzyka zgonu i hospitalizacji z powodu zaostrzenia choroby (poziom dowodów II). W dalszej części wytycznych eksperci opisują szczegółowo poszczególne grupy leków stosowanych w leczeniu POChP. W oddzielnym dokumencie przedstawiono algorytm postępowania leczniczego u chorych na POChP zamieszczony poniżej.</p> <table border="1" data-bbox="371 598 2056 831"> <thead> <tr> <th data-bbox="371 598 943 683">POChP łagodna FEV₁ ≈ 60-80% wartości należnej</th> <th data-bbox="943 598 1503 683">POChP umiarkowana FEV₁ ≈ 40-59% wartości należnej</th> <th data-bbox="1503 598 2056 683">POChP ciężka FEV₁ < 40% wartości należnej</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="371 683 943 831"> <ul style="list-style-type: none"> Nieliczne objawy, zadyszka po umiarkowanym wysiłku, brak/mały wpływ na codzienną aktywność. </td> <td data-bbox="943 683 1503 831"> <ul style="list-style-type: none"> Zadyszka po spacerze na płaskim terenie, zwiększające się ograniczenie codziennej aktywności, kaszel i pojawiająca się plwocina, zaostrzenia wymagające doustnych glikokortykosteroidów i/lub antybiotyków. </td> <td data-bbox="1503 683 2056 831"> <ul style="list-style-type: none"> Zadyszka przy minimalnym wysiłku, poważne ograniczenie codziennej aktywności, regularne pojawianie się plwociny, chroniczny kaszel, zaostrzenia o zwiększającej się częstości i ciężkości, </td> </tr> </tbody> </table> <p>Postępowanie nefarmakologiczne</p> <ul style="list-style-type: none"> Obniżenie ryzyka: wsparcie rzucania palenia, zalecane coroczne szczepienie przeciw grypie i pneumokokom, poprawa funkcjonalności: zalecenia odnośnie regularnych ćwiczeń i aktywności fizycznej, porada żywieniowa, edukacja, opracowanie planu leczenia, ocena chorób współistniejących zwłaszcza chorób sercowo-naczyniowych, zaburzeń lękowych, depresji, raka płuc i osteoporozy, pacjenci objawowi powinni być skierowani na rehabilitację oddechową. <p>Należy rozważyć: tlenoterapię, leczenie chirurgiczne, interwencje bronchoskopowe, leczenie paliatywne i zaawansowany plan leczenia.</p> <p>Postępowanie farmakologiczne</p> <p>SABA lub SAMA stosowane doraźnie</p> <p>+ LAMA lub LABA Rozważyć stosowanie LAMA/LABA w jednym inhalatorze</p> <p>+ ICS/LABA i LAMA</p> <p>W wytycznych odniesiono się do prawidłowej techniki inhalacji, której brak związany jest z pogorszeniem wyników leczenia jak również rodzajem dostępnych inhalatorów. W przypadku inhalatorów ciśnieniowych z dozownikami (wśród nich wymieniono produkt leczniczy Symbicort Rapihaler w dawce odmierzanej zawierającej 200 µg budezonidu i 6 µg formoterolu fumaranu dwuwodnego) wytyczne zalecają, by korzystać ze spejserów (komór inhalacyjnych), gdyż niektórzy pacjenci mogą mieć trudności z koordynacją momentu wdechu i uwolnienia dawki leku.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Lung Foundation Australia, która otrzymuje wsparcie z wielu źródeł powiązanych z przemysłem farmaceutycznym. Podkreślono jednak, że finansowanie to</p>	POChP łagodna FEV ₁ ≈ 60-80% wartości należnej	POChP umiarkowana FEV ₁ ≈ 40-59% wartości należnej	POChP ciężka FEV ₁ < 40% wartości należnej	<ul style="list-style-type: none"> Nieliczne objawy, zadyszka po umiarkowanym wysiłku, brak/mały wpływ na codzienną aktywność. 	<ul style="list-style-type: none"> Zadyszka po spacerze na płaskim terenie, zwiększające się ograniczenie codziennej aktywności, kaszel i pojawiająca się plwocina, zaostrzenia wymagające doustnych glikokortykosteroidów i/lub antybiotyków. 	<ul style="list-style-type: none"> Zadyszka przy minimalnym wysiłku, poważne ograniczenie codziennej aktywności, regularne pojawianie się plwociny, chroniczny kaszel, zaostrzenia o zwiększającej się częstości i ciężkości,
POChP łagodna FEV ₁ ≈ 60-80% wartości należnej	POChP umiarkowana FEV ₁ ≈ 40-59% wartości należnej	POChP ciężka FEV ₁ < 40% wartości należnej					
<ul style="list-style-type: none"> Nieliczne objawy, zadyszka po umiarkowanym wysiłku, brak/mały wpływ na codzienną aktywność. 	<ul style="list-style-type: none"> Zadyszka po spacerze na płaskim terenie, zwiększające się ograniczenie codziennej aktywności, kaszel i pojawiająca się plwocina, zaostrzenia wymagające doustnych glikokortykosteroidów i/lub antybiotyków. 	<ul style="list-style-type: none"> Zadyszka przy minimalnym wysiłku, poważne ograniczenie codziennej aktywności, regularne pojawianie się plwociny, chroniczny kaszel, zaostrzenia o zwiększającej się częstości i ciężkości, 					

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>nie miało bezpośredniego, ani pośredniego wpływu na przedstawione wytyczne.</i></p> <p><i>Metodyka: przegląd systematyczny oraz konsensus ekspertów.</i></p> <p><i>Siła dowodów:</i></p> <p><i>Kategoria dowodów:</i></p> <p>A – źródło dowodów: randomizowane badania kliniczne, duża dostępność danych</p> <p>B – źródło dowodów: randomizowane badania kliniczne, ograniczona dostępność dowodów naukowych</p> <p>C – źródło dowodów: badania nierandomizowane oraz badania obserwacyjne</p> <p>D – źródło dowodów: opinia panelu ekspertów</p> <p><i>Poziom dowodów:</i></p> <p>I – dowody pochodzą z przeglądów systematycznych randomizowanych badań klinicznych, odpowiadających rozpatrywanemu problemowi klinicznemu (kategoria dowodów: A)</p> <p>II – dowody pochodzą z co najmniej jednego, odpowiednio zaprojektowanego randomizowanego badania klinicznego (kategoria dowodów: B)</p> <p>III-1 – dowody naukowe pochodzą z dobrze zaprojektowanych pseudorandomizowanych badań klinicznych (kategoria dowodów: C)</p> <p>III-2 – dowody naukowe pochodzą z badań porównawczych (włączając w to przeglądy systematyczne tego rodzaju badań): badania z jednoczasową grupą kontrolną nierandomizowane, badania kohortowe, badania kliniczno-kontrolnych (kategoria dowodów: C)</p> <p>III-3 – dowody naukowe pochodzą z badań porównawczych: z historyczną grupą kontrolną, z dwóch lub więcej badań jednoramiennych (kategoria dowodów: C)</p> <p>IV – dowody naukowe pochodzą z opisów serii przypadków, zarówno post-test, jak i <i>pre-test/ post-test</i> (kategoria dowodów: C)</p>
SSPTS, 2017 (Hiszpania)	<p>Wytyczne dotyczące leczenia farmakologicznego stabilnej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc</p> <p>Eksperti opracowujący hiszpańskie wytyczne leczenia chorych na POChP zaproponowali algorytm leczenia oparty o podział pacjentów na grupę o niskim lub wysokim ryzyku dalszego postępu choroby uwzględniający funkcjonalność płuc (wartość FEV₁ po podaniu leku rozszerzającego oskrzela), nasilenie duszności (w skali mMRC, ang. <i>modified Medical Research Council</i>) oraz historię zaostrzeń. W dalszej kolejności, po zaklasyfikowaniu pacjenta do grupy o wysokim ryzyku eksperci zalecają przyporządkowanie jednego z czterech fenotypu klinicznych: bez zaostrzeń, z nakładaniem się POChP i astmy (ang. <i>asthma-COPD overlap</i>, ACO), z zaostrzeniami i rozedmą, z zaostrzeniami i przewlekłym zapaleniem oskrzeli.</p> <p>Zgodnie z hiszpańskimi wytycznymi podstawę leczenia POChP stanowią długo działające leki rozszerzające oskrzela, a kolejne leki powinny być dodawane do schematu leczenia uwzględniając fenotyp pacjenta. Leczenie chorych z fenotypem bez zaostrzeń oparte jest o stosowanie długo działających leków rozszerzających oskrzela w monoterapii lub skojarzeniu, natomiast pacjentów z nakładaniem się POChP i astmy o skojarzenie długo działających leków rozszerzających oskrzela z wziewnymi glikokortykosteroidami. Pacjenci o fenotypie z zaostrzeniami i rozedmą również powinni otrzymywać długo działające leki rozszerzające oskrzela, do których zależnie od nasilenia objawów można dołączyć wziewny glikokortykosteroid lub teofilinę. Chorym z fenotypem z zaostrzeniami i przewlekłym zapaleniem oskrzeli obok długo działających leków rozszerzających oskrzela należy podawać wziewne glikokortykosteroidy, inhibitory fosfodiesterazy-4, leki mukolityczne lub antyoksydacyjne, a w wyjątkowych przypadkach prewencyjnie antybiotyki. Szczegółowe informacje zamieszczono na schemacie poniżej.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<pre> graph TD A[Stratyfikacja pacjentów] --> B[Niskie ryzyko] A --> C[Wysokie ryzyko] B --> D[LAMA] D --> E[LABA/LAMA] C --> F[Fenotyp kliniczny] F --> G[Bez zaostrzeń] F --> H[Z zaostrzeniami i rozedmą] F --> I[Z zaostrzeniami i przewlekłym zapaleniem oskrzeli] F --> J[ACO] G --> K["+ teofilina"] H --> L[LABA/LAMA] L --> M["+ ICS + mukolityki + makrolidy + teofilina"] I --> N[LABA/LAMA] N --> O["+ ICS + roflumilast + mukolityki + makrolidy + teofilina"] J --> P[LABA/ICS] P --> Q[LABA + ICS + LAMA] </pre> <p>ACO – nakładanie się POChP i astmy; ICS – glikokortykosteroid wziewny; LABA – długodziałający β_2-agonista; LAMA – długodziałający lek przeciwcholinergiczny</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> nie wskazano (część z autorów wytycznych zgłosiło potencjalne konflikty interesów)</p> <p><i>Metodyka:</i> nie wskazano.</p> <p><i>Siła dowodów:</i> nie przedstawiono.</p>
CTS, 2017 (Kanada)	<p>Wytyczne dotyczące farmakoterapii osób z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc</p> <p>Wytyczne wskazują, że w leczeniu przewlekłym pacjentów ze stabilną POChP należy stosować LAMA lub LABA w monoterapii. U pacjentów, którzy doświadczają utrwalonej duszności, nie tolerują wysiłku i/lub charakteryzują się słabym stanem zdrowia pomimo stosowania LAMA lub LABA w monoterapii można rozważyć terapię dwulekową LAMA + LABA. W przypadku terapii dwulekowej preferowane jest stosowanie skojarzenia w pojedynczym inhalatorze. Jeśli pomimo stosowania terapii dwulekowej objawy nasilają się,</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>zwiększa się nietolerancja wysiłku i/lub pogarsza się stan zdrowia należy zintensyfikować leczenie do LAMA + ICS/LABA, lecz jeśli nie przyniesie to oczekiwanych rezultatów można rozważyć powrót do wcześniejszego schematu leczenia. Nie zaleca się stosowania monoterapii ICS u pacjentów ze stabilną POChP.</p> <p>W przypadku leczenia przewlekłego pacjentów ze stabilną POChP o wysokim ryzyku wystąpienia zaostrzenia zaleca się stosowanie LAMA lub LABA w monoterapii, a jeśli mimo to występują zaostrzenia przejście do terapii dwulekowej LAMA + LABA. W dalszym etapie zaleca się intensyfikację leczenia poprzez dodanie ICS (z możliwością powrotu do schematu dwulekowego, jeśli odnotowywane zaostrzenia będą bardzo rzadkie i łagodne) lub dodanie leków doustnych (inh bitorów PDE4 lub leków mukolitycznych lub makrolidów). Eksperti podkreślają, że w leczeniu przewlekłym nie należy stosować glikokortykosteroidów systemowych.</p> <p>Szczegółowy algorytm postępowania zamieszczono poniżej.</p>  <pre> graph TD Root[Zaburzenie czynności płuc] --> Mild[łagodne CAT < 10, MRC 1-2] Root --> ModSev[umiarkowane i ciężkie CAT ≥ 10, MRC 3-5] Root --> ACQ[ACO] Mild --> Mild1[SABA doraźnie] Mild --> Mild2[LAMA lub LABA] Mild1 <--> Mild2 ModSev --> ModSev1[występujące rzadko nagłe zaostrzenia] ModSev --> ModSev2[występujące często lub ciężkie nagłe zaostrzenia] ModSev1 --> ModSev1a[LAMA lub LABA] ModSev1 --> ModSev1b[LAMA/LABA] ModSev1a <--> ModSev1b ModSev1b --> ModSev1c[LAMA + ICS/LABA] ModSev2 --> ModSev2a[LAMA/LABA] ModSev2 --> ModSev2b[LAMA + ICS/LABA] ModSev2a <--> ModSev2b ModSev2b --> ModSev2c["+ PDE4 (±makrolid; ± lek mukolityczny)"] ACQ --> ACQ1["ICS/LABA w niskiej/ umiarkowanej dawce"] ACQ --> ACQ2["+ LAMA i/lub zwiększyć dawkę ICS/LABA"] ACQ1 <--> ACQ2 </pre>
	<p><u>Źródło finansowania:</u> eksperci kliniczni CTS są niezależni od finansowania CTS i nie otrzymują finansowania z żadnych zewnętrznych źródeł.</p> <p><u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny oraz konsensus ekspertów.</p> <p><u>Siła dowodów:</u></p> <p>1A – rekomendacja silna, wysoka jakość dostępnych dowodów (korzyści przeważają ryzyko i obciążenia dla pacjenta, bądź odwrotnie)</p> <p>1B – rekomendacja silna, umiarkowana jakość dowodów (korzyści przeważają ryzyko i obciążenia dla pacjenta, bądź odwrotnie)</p> <p>1C – rekomendacja silna, niska bądź bardzo niska jakość dowodów (korzyści przeważają ryzyko i obciążenia dla pacjenta, bądź odwrotnie)</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje			
	2A – rekomendacja słaba, wysoka jakość dostępnych dowodów (korzyści balansują blisko granicy ryzyka i obciążenia dla pacjenta) 2B – rekomendacja słaba, umiarkowana jakość dowodów (korzyści balansują blisko granicy ryzyka i obciążenia dla pacjenta) 2C – rekomendacja słaba, niska bądź bardzo niska jakość dowodów (niepewność w oszacowaniu korzyści, ryzyka i obciążenia dla pacjenta – korzyści mogą balansować blisko granicy ryzyka i obciążenia dla pacjenta)			
FMSD, 2015 (Finlandia)	Wytyczne dotyczące diagnozowania i farmakoterapii pacjentów ze stabilną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc			
	Wytyczne wskazują na cztery główne cele leczenia POChP: kontrolę nad objawami choroby i poprawę jakości życia pacjentów, zapobieganie zaostrzeniom, spowolnienie progresji choroby i zmniejszenie śmiertelności. Leczenie POChP oparte jest zarówno o postępowanie farmakologiczne jak i stosowanie interwencji niefarmakologicznych (zaprzestanie palenia, tlenoterapię, ćwiczenia fizyczne i rehabilitację oddechową, wentylację mechaniczną i leczenie chirurgiczne).			
	Farmakoterapia stabilnej POChP oparta jest na ocenie fenotypu pacjenta, nasileniu występujących objawów oraz ryzyka występowania zaostrzeń. Ogółem pacjentów można podzielić na trzy grupy: o niskim lub wysokim ryzyku wystąpienia zaostrzenia oraz z nakładaniem się astmy i POChP. Zalecenia dla każdej z grup chorych zebrano w tabeli poniżej.			
	Fenotyp pacjentów		Rekomendowane leczenie	
	Niskie ryzyko wystąpienia zaostrzeń	Skąpoobjawowi (CAT* < 10 lub mMRC < 2)	<ul style="list-style-type: none"> • SABA i/lub SAMA doraźnie 	
		Wieloobjawowi (CAT* ≥ 10 lub mMRC ≥ 2)	<ul style="list-style-type: none"> • LABA i/lub LAMA stosowane codziennie • Można rozważyć dodanie teofiliny do schematu leczenia • Rozważyć zmianę diagnozy (np. choroba serca, rak płuca) 	
Wysokie ryzyko wystąpienia zaostrzeń		<ul style="list-style-type: none"> • LAMA • LABA + ICS • LAMA + LABA • roflumilast (u chorych z częstymi zaostrzeniami, przewlekłym zapaleniem oskrzeli i FEV₁ < 50% wartości należnej) • LABA + LAMA + ICS 		
Nakładanie się astmy i POChP		<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie oparte o wytyczne kliniczne dot. terapii astmy i POChP, które powinno obejmować przynajmniej: LABA + ICS lub ICS + LABA + LAMA. 		
*test CAT (z ang. COPD Assessment Test), umożliwiającego ocenę nasilenia duszności, kaszlu, odkrztuszania czy innych objawów wpływających na życie codzienne i ograniczenie aktywności chorego, gdzie wynik ≥10 wskazuje na duże nasilenie objawów				
Autorzy wytycznych podkreślają, że u większości chorych w czasie stosowania terapii wziewnej występują nieprawidłowości w technice inhalacyjnej. Użycie inhalatorów suchego proszku (DPI) nie wymaga koordynacji wdechu z momentem wyzwolenia dawki, jednak konieczna jest dostatecznie duża siła wdechu. Jej wytworzenie nie jest konieczne w przypadku inhalatorów ciśnieniowych z odmierzoną dawką (pMDI), co w opinii ekspertów sprawia, że są one odpowiednie dla pacjentów na każdym etapie POChP, a w szczególności z ciężką postacią POChP (w razie konieczności eksperci rekomendują dołączenie do inhalatora pMDI komory z zastawką wdechową i asystę osoby trzeciej). Zasady doboru inhalatora przedstawiono w tabeli poniżej.				
Dobra koordynacja wdechu		Słaba koordynacja wdechu		
Siła wdechu > 30 l/min	Siła wdechu < 30 l/min	Siła wdechu > 30 l/min	Siła wdechu < 30 l/min	
DPI	pMDI	DPI	pMDI + spejser	
pMDI	SMI	BA-MDI	SMI*	
SMI	nebulizacja*	pMDI + spejser	nebulizacja*	

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje			
	BA-MDI	-	SMI*	-
	nebulizacja*	-	nebulizacja*	-
	* alternatywnie; BA-MDI – inhalator ciśnieniowy z dozownikiem aktywowany wdechem; DPI – inhalator suchego proszku; MDI – inhalator ciśnieniowy z dozownikiem; pMDI – inhalator ciśnieniowy z odmierzoną dawką; SMI - inhalator typu miękkiej mgły			
	<u>Źródło finansowania:</u> nie wskazano.			
	<u>Metodyka:</u> przegląd literatury.			
	<u>Siła dowodów:</u>			
	A – silne dowody (dostępnych jest dużo, odpowiadających problemowi decyzyjnemu, wysokiej jakości badań, z homogenicznymi wynikami – np. dwa lub więcej randomizowanych badań klinicznych lub przegląd systematyczny, z wynikami jasno wskazującymi na korzyści płynące ze stosowania danej interwencji)			
	B – umiarkowane dowody (np. jedno randomizowane badanie kliniczne)			
	C – ograniczona ilość dowodów (np. badania prospektywne) D – brak dowodów (np. dowody płynące z badań retrospektywnych lub są oparte na konsensusie ekspertów osiągniętym przy braku dowodów naukowych dobrej jakości)			
PTCP, 2014 (Polska)	Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.			
	Wytyczne zalecają, aby przy pierwszym (i kolejnych) wyborach leczenia farmakologicznego uwzględnić aktualny stopień odczuwanej duszności lub innych objawów POChP oraz ryzyko wystąpienia zaostrzenia choroby, co pozwala podzielić chorych na POChP na cztery grupy.			
	Postępowanie farmakologiczne według kategorii ciężkości objawów i ryzyka wystąpienia zaostrzeń:			
	<ul style="list-style-type: none"> • kategoria A (chorzy z łagodną i umiarkowaną obturacją oskrzeli, z niewielką dusznością i małym ryzykiem zaostrzenia) – zaleca się doraźne stosowanie 1–2 wdechów krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela (SABA lub SAMA), kombinację leków krótko działających (SABA + SAMA) lub jeden z leków długo działających (LAMA lub LABA); • kategoria B (chorzy z łagodną i umiarkowaną obturacją oskrzeli, z nasiloną dusznością i niskim ryzykiem zaostrzenia) – zaleca się lek przeciwcholinergiczny długo działający (LAMA) 1 raz na dobę 1 dawka (glikopironium, tiotropium) lub 2 razy na dobę jedna dawka (aklidynium) albo β_2-agonistę długo działającego (LABA) 2 razy na dobę 1 dawka lub ultra długo działającego (uLABA) 1 raz na dobę 1 dawka. Wybór leku zależy od decyzji lekarza i preferencji chorego. Można zastosować jednocześnie LAMA + LABA lub uLABA. W razie braku dostępności leków długo działających można stosować wziewne leki krótko działające z każdej grupy lub ich kombinacje lub teofilinę; • kategoria C (chorzy z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli, z wysokim ryzykiem zaostrzenia i niewielką dusznością) – terapią pierwszego wyboru jest LAMA lub ICS z lekiem z grupy LABA, a jeżeli zachodzi potrzeba eskalacji leczenia, zaleca się terapię łączoną LABA + LAMA (terapia drugiego wyboru). U chorych z objawami przewlekłego zapalenia oskrzeli (przewlekły kaszel z wykrztuszaniem) można zastosować roflumilast jako lek dodany do leczenia LAMA lub LABA. Alternatywnie można stosować SABA, SAMA i teofilinę, jeśli długo działające leki rozszerzające oskrzela nie są dostępne; • kategoria D (chorzy z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli, z wysokim ryzykiem zaostrzenia i z nasiloną dusznością) – leczeniem pierwszego wyboru, ale traktowanym równorzędnie podobnie jak w kategorii C jest terapia skojarzona: LABA + ICS lub monoterapia LAMA lub terapia trójlekowa (ICS + LABA + LAMA). Jako leczenie drugiego wyboru dopuszczalna jest praktycznie każda kombinacja długo działających leków rozszerzających oskrzela, ICS oraz roflumilastu, a leczeniem alternatywnym (uzupełniającym) może być stosowanie SABA, SAMA, teofiliny i mukolityków. 			
	<u>Źródło finansowania:</u> nie wskazano.			
	<u>Metodyka:</u> przegląd literatury.			
	<u>Siła dowodów:</u> nie określono (w opisie metodyki wskazano, że wybierano randomizowane badania kliniczne spełniające kryteria A lub B w kategorii siły dowodu naukowego).			
DVADD, 2014 (USA)	Wytyczne dotyczące leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc			
	Wytyczne zalecają stosowanie SABA jako terapii ratunkowej u pacjentów z potwierdzoną POChP (wysoka jakość dowodów). U pacjentów z potwierdzoną, stabilną POChP, którzy mają objawy oddechowe (np.: duszność, kaszel) rekomenduje się stosowanie długodziałających leków rozszerzających oskrzela (wysoka jakość dowodów). Stosowanie tiotropium jako I linii leczenia można rozważyć (niska jakość dowodów) u pacjentów z potwierdzoną, stabilną POChP, którzy mają objawy oddechowe (np.: duszność, kaszel), a jeśli			

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>dodatkowo występuje u nich ciężka niedrożność dróg oddechowych ($FEV_1 < 50\%$ po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela) lub historia zaostrzeń POChP leczenie to staje się terapią z wyboru (wysoka jakość dowodów). W przypadku pacjentów ze stabilną POChP, u których nie występują zaostrzenia w czasie stosowania SAMA zaleca się kontynuację leczenia (niska jakość dowodów). Jeśli po dodaniu LAMA do SAMA odnotowano poprawę wyników leczenia zaleca się odstawienie SAMA (niska jakość dowodów). Nie zaleca się przepisywania ICS w monoterapii jako I linii leczenia pacjentom z potwierdzoną, stabilną, objawową POChP (wysoka jakość dowodów), jak również nie zaleca się stosowania LABA bez skojarzenia z ICS u chorych na POChP z współwystępującą astmą (wysoka jakość dowodów). Pacjentom z potwierdzoną, stabilną POChP, u których występuje duszność pomimo stosowania LABA lub LAMA w monoterapii zaleca się stosowanie skojarzenia leków z tych dwóch grup (wysoka jakość dowodów). Pacjentom stosującym skojarzenie LAMA (tiotropium) i LABA, u których występuje utrwalona duszność lub zaostrzenia sugeruje się dodanie ICS do schematu leczenia (niska jakość dowodów). Nie zaleca się stosowania roflumilastu, długotrwałego stosowania makrolidów czy teofiliny bez uprzedniej konsultacji z lekarzem pulmonologiem (niska jakość dowodów). Z powodu braku jednoznacznych dowodów naukowych nie wydano zaleceń dotyczących stosowania N-acetylcysteiny. Eksperci zalecają ponadto, by u pacjentów z POChP i jednoczesnym wskazaniem do stosowania β-blokerów nie przerywać ich stosowania (niska jakość dowodów).</p> <p>Pacjentom stosującym leki w inhalatorze typu MDI, u których występują problemy z koordynacją wdechu z uwolnieniem dawki leki zaleca się używanie komór inhalacyjnych (niska jakość dowodów).</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> otrzymano wsparcie od The Office of Quality, Safety and Value, VA, Washington, DC oraz Office of Evidence Based Practice, US Army Medical Command.</p> <p><i>Metodyka:</i> przegląd systematyczny i panel ekspertów.</p> <p><i>Siła dowodów:</i> wysoka, umiarkowana, niska oraz bardzo niska jakość dowodów.</p>
<p>IARLD / IAHP / ISRM / ISGM, 2014 (Włochy)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc</p> <p>W wytycznych podkreślono, że leczenie przewlekłe POChP wpływa na poprawę w zakresie objawów, czynności płuc oraz tolerancji na wysiłek, zmniejsza częstość i ciężkość zaostrzeń i przyczynia się do skrócenia czasu hospitalizacji. Podstawę przewlekłego leczenia farmakologicznego stanowi leczenie wziewne a pierwszą linię leczenia LABA (formoterol, salmeterol, indakaterol) lub LAMA (tiotropium, glikopironium, akliidynium). U pacjentów z POChP, u których występują objawy pomimo regularnego stosowania długo działających leków rozszerzających oskrzela, z $FEV_1 < 60\%$ wartości należnej po podaniu leku bronchodylatoryjnego i ≥ 2 zaostrzeniami w ciągu roku zaleca się stosowanie skojarzenia LABA + ICS (zastosowanie tych leków w pojedynczym inhalatorze może zwiększyć stopień przestrzegania zaleceń lekarskich). U chorych z tej grupy skuteczna może być również terapia trójlekowa (np. LAMA + LABA + ICS), która poprawia funkcjonalność płuc i jakość życia oraz zmniejsza liczbę hospitalizacji. U pacjentów z POChP z objawami przewlekłego zapalenia oskrzeli, z $FEV_1 < 50\%$ wartości należnej po podaniu leku bronchodylatoryjnego i częstymi zaostrzeniami (np. ≥ 2 w ciągu roku) zaleca się dodanie do schematu leczenia inhibitora PDE4 (roflumilastu).</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> nie wskazano.</p> <p><i>Metodyka:</i> panel ekspertów.</p> <p><i>Siła dowodów:</i> nie wskazano.</p>
<p>CPPS, 2013 (Czechy)</p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnozowania oraz leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc</p> <p>Wytyczne rekomendują, aby leczenie stabilnej POChP dobierane było w oparciu o stopień upośledzenia funkcjonowania chorego, kategorię ciężkości choroby i fenotyp chorego. Pod uwagę należy również brać występujące powikłania i choroby współistniejące. Ogółem schemat leczenia POChP można podzielić na cztery kroki.</p> <p>Pierwszy krok obejmuje eliminację czynników ryzyka przyczyniających się do postępu choroby: zaprzestanie palenia tytoniu/unkanie palenia biernego, unikanie ekspozycji na niekorzystne czynniki w środowisku zewnętrznym i gospodarstwie domowym.</p> <p>W ramach drugiego kroku, którego podjęcie zaleca się u wszystkich chorych niezależnie od ich fenotypu, składa się postępowanie niefarmakologiczne (podtrzymywanie aktywności ruchowej, rehabilitacja oddechowa, edukacja i trening z zakresu prawidłowej techniki inhalacji) oraz leczenie farmakologiczne, którego podstawę stanowi stosowanie leków w postaci wziewnej. Stosowanie SAMA (ipratropium) lub SABA (salbutamol, terbutalina, fenoterol) zalecane jest doraźnie lub jako główny lek z wyboru u pacjentów skąpoobjawowych. U pacjentów objawowych z $FEV_1 60-80\%$ lub $< 60\%$ wartości należnej po podaniu leku rozszerzającego oskrzela można zastosować dwa razy dziennie LAMA (bromek akliidyny) lub LABA (formoterol, salmeterol) lub raz dziennie ultra długo działające leki przeciwocholinergiczne (tiotropium, glikopironium, umeklidynium) lub ultra długo działających β_2-agonistów (indakaterol, olodaterol, wilanterol).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Trzeci krok postępowania terapeutycznego obejmuje leczenie dostosowane do fenotypu chorego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fenotyp oskrzelowy – inhibitory PDE4 (roflumilast), leki mukolityczne (N-acetylocysteina, erdoosteina, karbocysteina), antybiotykoterapia (azytromycyna, klarytromycyna, moksyflokscyna), rehabilitacja klatki piersiowej (np. techniki oczyszczania dróg oddechowych), • fenotyp rozedmowy – operacje zmniejszające objętość klatki piersiowej (rozedma górnego płata), bullektomia ($\geq 30\%$ zmniejszenia objętości płuc), bronchoskopowe zmniejszenie objętości płuc (zróżnicowana rozedma, bez dodatkowej wentylacji), leczenie zastępcze preparatami α_1-antytrypsyny (rozedma homogeniczna i/lub panlobularna), teofilina, • nakładanie się POChP i rozstrzeni oskrzeli – leki mukolityczne (N-acetylocysteina, erdoosteina, karbocysteina, hipertoniczny roztwór soli), antybiotykoterapia (azytromycyna, klarytromycyna, moksyflokscyna i inne w zależności od wyników badań mikrobiologicznych), rehabilitacja klatki piersiowej (np. techniki oczyszczania dróg oddechowych), • nakładanie się POChP i astmy – ICS + LABA, ICS + LABA + LAMA, leki przeciwleukotrienowe, • fenotyp o częstych zaostrzeniach – inhibitory PDE4 (roflumilast), ICS + LABA, • fenotyp charakteryzujący się kachekcją płucną – rehabilitacja płucna (z treningiem siłowym) + wsparcie żywieniowe (podawanie anaboliów jedynie przy niskich stężeniach testosteronu). <p>Czwarty krok polega na leczeniu niewydolności oddechowej (w ramach tlenoterapii) oraz opiece paliatywnej.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie wskazano (autorzy wytycznych zadeklarowali brak konfliktu interesów).</p> <p><u>Metodyka:</u> panel oraz konsensus ekspertów.</p> <p><u>Siła dowodów:</u> nie wskazano.</p>
<p>SRS, 2013 (Szwajcaria)</p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnozowania oraz leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc</p> <p>Według wytycznych żaden z leków stosowanych obecnie w leczeniu przewlekłym POChP nie wpływa na długoterminowe zatrzymanie progresji choroby (poziom dowodów A). Leki rozszerzające oskrzela powinny być stosowane zarówno w leczeniu doraźnym jak i przewlekłym w celu zapobiegania lub zmniejszeniu nasilenia występujących objawów (poziom dowodów A). Jak zauważają autorzy wytycznych długo działające leki rozszerzające oskrzela stanowią wygodniejszą i skuteczniejszą opcję terapeutyczną w porównaniu do leków o krótkim czasie działania, a wybór pomiędzy β_2-agonistami a lekami przeciwcholinergicznymi lub ich skojarzeniem powinien być oparty na reakcji pacjenta na leczenie (ocenie nasilenia objawów i występujących działań niepożądanych). W wytycznych wymieniono tiotropium, salbutamol, terbutalinę, formoterol, salmeterol, indakaterol, teofilinę, roflumilast oraz opisano doustne i wziewne glikokortykosteroidy charakteryzując pokrótce ich profil bezpieczeństwa, nie określając jednak szczegółowo ich miejsca w schemacie leczenia. W opinii autorów wytycznych stosowanie skojarzenia LABA + ICS powinno być ograniczone do określonych grup chorych, jako iż nie wpływa na długoterminowe ograniczenie spadku FEV₁ lub śmiertelność pacjentów z POChP (poziom dowodów A). Skojarzenie ICS z LABA w porównaniu do monoterapii tymi lekami jest najbardziej efektywne w odniesieniu do stopnia upośledzenia funkcji płuc, ogólnego stanu zdrowia i zmniejszeniu liczby zaostrzeń u pacjentów z umiarkowaną (poziom dowodów B) do bardzo ciężkiej (poziom dowodów A) postacią POChP. Z tego względu stosowanie ICS zalecane jest u pacjentów z ciężką lub bardzo ciężką postacią POChP i drugim stopniem obturacji wg klasyfikacji GOLD w FEV₁ < 60% wartości należnej. Dodanie skojarzenia LABA + ICS do tiotropium stanowi opcję terapeutyczną często stosowaną u pacjentów z ciężką lub bardzo ciężką postacią POChP. Wybór techniki inhalacji (MDI, DPI lub nebulizator) powinien być dokonywany w oparciu o ocenę zdolności pacjenta do współpracy z inhalatorem.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie wskazano.</p> <p><u>Metodyka:</u> przegląd literatury.</p> <p><u>Siła dowodów:</u></p> <p>A – dowody naukowe pochodzą z randomizowanych badań klinicznych, duża dostępność danych B – dowody naukowe pochodzą z randomizowanych badań klinicznych, mała dostępność danych C – dowody naukowe pochodzą z badań nierandomizowanych oraz z badań obserwacyjnych D – ocena panelu ekspertów</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ACP / ACCP / ATS / ERS, 2011 (USA, Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnozowania oraz leczenia stabilnej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc</p> <p>Wytyczne zalecają stosowanie wziewnych leków rozszerzających oskrzela pacjentom:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ze stabilną POChP, objawami oddechowymi i FEV₁ 60-80% wartości należnej (rekomen-dacja słaba, dowody o niskiej jakości); • ze stabilną POChP, objawami oddechowymi i FEV₁ <60% wartości należnej (rekomen-dacja silna, dowody o umiarkowanej jakości). U chorych tych rekomenduje się stosowanie monoterapii LAMA lub LABA (rekomen-dacja silna, dowody o umiarkowanej jakości). Wybór leku powinien uwzględniać preferencje chorego, koszt leku i jego profil bezpieczeństwa. W tej grupie chorych można również rozważyć leczenie skojarzone (LAMA, LABA lub ICS) (rekomen-dacja słaba, dowody o umiarkowanej jakości); • objawami oddechowymi i FEV₁ <50% wartości należnej rehabilitację oddechową (silna rekomen-dacja, dowody o umiarkowanej jakości). Wdrożenie rehabilitacji oddechowej można rozważyć również u chorych objawowych lub z ograniczoną zdolnością do wysiłku i FEV₁ > 50% wartości należnej (słaba rekomen-dacja, dowody umiarkowanej jakości), • z POChP i nasiloną hipoksemią w spoczynku (PaO₂ ≤ 55 mmHg lub SpO₂ ≤ 88%) należy stosować długotrwałe leczenie tlenem (silna rekomen-dacja, dowody umiarkowanej jakości). <p><u>Źródło finansowania:</u> budżet operacyjny American College of Physicians.</p> <p><u>Metodyka:</u> przegląd literatury.</p> <p><u>Siła dowodów:</u></p> <p><i>Jakość dowodów:</i> wysoka, umiarkowana lub niska.</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i> słaba (korzyści równoważą się z ryzykiem i obciążeniami dla pacjenta) lub silna (korzyści zdecydowanie przeważają ryzyko i obciążenie dla pacjenta, lub odwrotnie).</p>
<p>NICE, 2010 (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnozowania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc u osób powyżej 16 r.ż.</p> <p>Wytyczne zalecają, aby w leczeniu farmakologicznym ustabilizowanej POChP jako terapię początkową stosować krótko działające leki rozszerzające oskrzela (SABA lub SAMA). W trakcie stosowania kortykosteroidów wziewnych należy wziąć pod uwagę ryzyko rozwoju działań niepożądanych (w tym zapalenia płuc niezakończonych zgonem) i przedyskutować je z pacjentem. Pacjentom ze stabilną POChP, u których pomimo stosowania zgodnie z zaleceniami lekarskimi krótko działających leków rozszerzających oskrzela występują zaburzenia oddychania lub zaostrzenia oraz u tych, u których podjęto decyzję o rozpoczęciu regularnej terapii podtrzymującej opartej na antagonistach receptora muskarynowego należy zaproponować LAMA raz dziennie zamiast stosowanych cztery razy dziennie SAMA.</p> <p>Pacjentom ze stabilną POChP, u których pomimo stosowania zgodnie z zaleceniami lekarskimi krótko działających leków rozszerzających oskrzela występują zaburzenia oddychania lub zaostrzenia należy zaproponować:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LABA lub LAMA, jeśli FEV₁ ≥ 50% wartości należnej, • LABA + ICS w jednym inhalatorze lub LAMA, jeśli FEV₁ < 50% wartości należnej. <p>U chorych ze stabilną POChP z FEV₁ ≥ 50% wartości należnej, u których występują objawy duszności lub zaostrzenia pomimo stosowania LABA należy rozważyć LABA + ICS w jednym inhalatorze lub LAMA jako leczenie dodane do LABA, gdy ICS jest niewskazane lub nietolerowane. Dodanie LAMA do LABA + ICS powinna być rozważone u pacjentów z dusznością lub zaostrzeniami pomimo leczenia podtrzymującego LABA + ICS, niezależnie od osiągniętej wartości FEV₁. Podobnie u chorych z dusznością lub zaostrzeniami występującymi pomimo stosowania LAMA, niezależnie od osiągniętej przez nich wartości FEV₁, należy rozważyć dodanie LABA + ICS w jednym inhalatorze.</p> <p>W wytycznych podkreślono, że większość chorych na POChP po otrzymaniu odpowiedniego przeszkolenia stosuje prawidłową technikę inhalacji (wyjątek stanowią pacjenci z poważnymi zaburzeniami poznawczymi), jednak dobór inhalatora powinien być zindywidualizowany. W przypadku, gdy chory nie radzi sobie ze stosowaniem leku w inhalatorze określonego typu eksperci zalecają zmianę na inny typ, jednak w dokumencie nie odnaleziono porównania poszczególnych rodzajów inhalatorów jak również rekomendacji co do ich stosowania.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie wskazano.</p> <p><u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny oraz panel ekspertów.</p> <p><u>Siła dowodów:</u> nie wskazano.</p>

Wśród 12 odnalezionych wytycznych klinicznych, 9 dokumentów wskazuje na możliwość zastosowania terapii dwulekowej długodziałającym β 2-agonistą (*ang. long acting beta 2-agonist*, LABA) z glikokortykosteroidem wziewnym (*ang. inhaled corticosteroid*, ISC), wśród pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc:

- GOLD: stosowanie skojarzenia ICS z LABA jest bardziej efektywne niż monoterapia tymi lekami w zakresie poprawy stanu zdrowia i czynności płuc oraz zmniejszenia częstości występowania zaostrzeń u chorych z zaostrzeniami i umiarkowaną do bardzo ciężkiej postaci POChP. W tych samych wytycznych podkreślono jednocześnie, że regularne stosowanie ICS zwiększa ryzyko rozwoju zapalenia płuc, zwłaszcza u pacjentów z ciężką postacią POChP,
- SSPTS: leczenie pacjentów o wysokim ryzyku dalszego rozwoju choroby, z nakładaniem się POChP i astmy, oparte jest o podawanie długodziałających leków rozszerzających oskrzela z wziewnymi glikokortykosteroidami,
- SSPTS: leczenie pacjentów o wysokim ryzyku dalszego rozwoju choroby, z zaostrzeniami i rozedmą, oparte jest o podawanie długodziałających leków rozszerzających oskrzela, do którego zaleźnie od nasilenia objawów można dołączyć wziewny glikokortykosteroid lub teofilinę,
- SSPTS: leczenie pacjentów o wysokim ryzyku dalszego rozwoju choroby, z zaostrzeniami i przewlekłym zapaleniem oskrzeli, oparte jest o podawanie długodziałających leków rozszerzających oskrzela w skojarzeniu z wziewnym glikokortykosteroidem/inhibitorem fosfodiesterazy-4, lekiem mukolitycznym lub lekiem antyoksydacyjnym, ewentualnie profilaktycznym podawaniem antybiotyku,
- CTS: wśród pacjentów z nakładaniem się POChP i astmy zaleca się stosowanie ICS z LABA,
- FMSD: u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia zaostrzeń można stosować monoterapię LAMA, roflumilast (u chorych z zaostrzeniami, przewlekłym zapaleniem oskrzeli i $FEV_1 < 50\%$ w.n.) lub leczenie skojarzone – LABA+ICS, LAMA+LABA lub LABA+LAMA+ICS,
- PTCP: leczenie chorych z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli, z wysokim ryzykiem zaostrzenia i z nasiloną dusznością, powinno opierać się w pierwszej kolejności o terapię skojarzoną LABA+ICS, monoterapię LAMA lub terapię trójlekową ICS+LABA+LAMA,
- IARLD / IAHP / ISRM / ISGM: wśród pacjentów, u których występują objawy pomimo regularnego stosowania długodziałających leków rozszerzających oskrzela, z $FEV_1 < 60\%$ w.n. po podaniu leku bronchodylatacyjnego i ≥ 2 zaostrzeniami w ciągu roku, zaleca się stosowanie skojarzenia LABA+ICS (zastosowanie tych leków w pojedynczym inhalatorze, może zwiększyć stopień przestrzegania zaleceń lekarskich). U chorych z tej grupy, skuteczna może być również terapia trójlekowa, np. LAMA+LABA+ICS,
- CPPS: u pacjentów z nakładającymi się POChP i astmą zaleca się ICS+LABA, ICS+LABA+LABA oraz leki przeciwleukotrionowe,
- CPPS: u pacjentów z fenotypem POChP charakteryzującym się częstymi zaostrzeniami zaleca się inhibitory fosfodiesterazy-4 (roflumilast), jak i skojarzenie ICS+LABA,
- SRS: stosowanie skojarzenia LABA+ICS powinno być ograniczone do określonych grup chorych, jako iż nie wpływa na długoterminowe ograniczenie spadku FEV_1 lub śmiertelność pacjentów z POChP. Skojarzenie ICS z LABA w porównaniu do monoterapii tymi lekami, jest najbardziej efektywne w odniesieniu do stopnia upośledzenia funkcji płuc, ogólnego stanu zdrowia i zmniejszenia liczby zaostrzeń u pacjentów z umiarkowaną do bardzo ciężkiej postaci POChP,
- NICE: pacjentom ze stabilną POChP, u których pomimo stosowania zgodnie z zaleceniami lekarskimi krótkodziałających leków rozszerzających oskrzela występują zaburzenia oddychania lub zaostrzenia, należy zaproponować: LABA lub LAMA (jeśli $FEV_1 \geq 50\%$ w.n.) albo LABA+ICS w jednym inhalatorze lub LAMA, jeśli $FEV_1 < 50\%$ w.n.,
- NICE: u chorych ze stabilną POChP z $FEV_1 \geq 50\%$ w.n., u których występują objawy duszności lub zaostrzenia pomimo stosowania LABA, należy rozważyć LABA+ICS w jednym inhalatorze lub LAMA jako leczenie dodane do LABA, gdy ICS jest niewskazane lub nietolerowane,
- ACP: u pacjentów ze stabilną POChP z objawami oddechowymi i $FEV_1 < 60\%$ można zastosować monoterapię LAMA lub LABA, jak i leczenie skojarzone (LAMA, LABA lub ICS).

Podsumowując, większość z odnalezionych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia POChP, wskazuje na możliwość zastosowania terapii skojarzonej LABA i ICS (do których należą oceniane substancje czynne: formoterol i budezonid), zwłaszcza u pacjentów z POChP przebiegającą z zaostrzeniami lub z nakładającą się astmą. W dwóch wytycznych wskazano, że preferowane jest podanie LABA z ICS w jednym inhalatorze (wytyczne IARLD / IAHP / ISRM / ISGM oraz wytyczne NICE). Nie podano jednak preferencji co do typu inhalatora.

Wśród 12 odnalezionych wytycznych klinicznych, 6 dokumentów odnosi się do postaci farmaceutycznej wziewnych preparatów stosowanych wśród pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc:

- GOLD: zwrócono uwagę, że obecnie pacjenci mają dostęp do wielu typów inhalatorów, jednak nie są one identyczne dla wszystkich rodzajów leków, a w badaniach z randomizacją nie wykazano wyższości żadnego z urządzeń/sposobu formułacji leku (m.in. wielkości cząsteczek). Sam wybór inhalatora powinien być zindywidualizowany i uwzględniać dostępność dla chorego, koszt leku oraz przede wszystkim preferencje i możliwości współpracy chorego z inhalatorem. Według wytycznych, ze względu na udowodnioną zależność pomiędzy niewłaściwą techniką inhalacji, a słabą kontrolą objawów POChP wciąż najważniejszą kwestią pozostaje właściwe przeszkolenie pacjenta co do zasad stosowania wybranego inhalatora oraz okresowa kontrola prawidłowości techniki inhalacji,
- LFA / TSANZ: brak prawidłowej techniki inhalacji jest związany z pogorszeniem wyników leczenia oraz rodzajem dostępnych inhalatorów. W przypadku inhalatorów MDI (wśród nich wymieniono produkt leczniczy Symbicort Rapihaler w dawce odmierzonej zawierającej 200 µg budezonidu i 6 µg formoterolu fumaranu dwuwodnego) wytyczne zalecają, by korzystać ze spejserów (komór inhalacyjnych), gdyż niektórzy pacjenci mogą mieć trudności z koordynacją momentu wdechu i uwolnienia dawki leku,
- FMSD: u większości chorych w czasie stosowania terapii wziewnej występują nieprawidłowości w technice inhalacyjnej. Użycie inhalatorów suchego proszku nie wymaga koordynacji wdechu z momentem wyzwolenia dawki, jednak konieczna jest dostatecznie duża siła wdechu. Jej wytworzenie nie jest konieczne w przypadku inhalatorów ciśnieniowych z odmierzoną dawką (pMDI), co sprawia, że są one odpowiednie dla pacjentów na każdym etapie POChP, a w szczególności z ciężką postacią POChP (w razie konieczności wytyczne rekomendują dołączenie do inhalatora pMDI komory z zastawką wdechową i asystę osoby trzeciej). W przypadkach dobrej koordynacji wdechu u osób z siłą wdechu >30 l/min. można zastosować m.in. DPI i pMDI, a u osób z siłą wdechu <30 l/min. można zastosować m.in. pMDI. W przypadku osób ze słabą koordynacją wdechu osób z siłą wdechu >30 l/min. można zastosować m.in. DPI i pMDI ze spejserem, a u osób z siłą wdechu <30 l/min. można zastosować m.in. pMDI ze spejserem,
- DVADD: pacjentom stosującym leki w inhalatorze typu MDI, u których występują problemy z koordynacją wdechu z uwolnieniem dawki leku, zaleca się używanie komór inhalacyjnych,
- SRS: wybór techniki inhalacji (MDI, DPI lub nebulizator) powinien być dokonywany w oparciu o ocenę zdolności pacjenta do współpracy z inhalatorem,
- NICE: większość chorych na POChP po otrzymaniu odpowiedniego przeszkolenia stosuje prawidłową technikę inhalacji (wyjątek stanowią pacjenci z poważnymi zaburzeniami poznawczymi), jednak dobór inhalatora powinien być zindywidualizowany. W przypadku, gdy chory nie radzi sobie ze stosowaniem leku w inhalatorze określonego typu, zaleca się zmianę na inny typ.

Podsumowując, informacje odnalezione w wytycznych klinicznych, które odnoszą się do postaci farmaceutycznej wziewnych preparatów stosowanych wśród pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, nie wskazują na preferowany sposób inhalacji, z wyjątkiem wytycznych fińskich FMSD z 2015 roku, które wskazują, że w przypadkach dobrej koordynacji wdechu u osób z siłą wdechu >30 l/min. można zastosować m.in. DPI i pMDI, a u osób z siłą wdechu <30 l/min. można zastosować m.in. pMDI. W przypadku osób ze słabą koordynacją wdechu osób z siłą wdechu >30 l/min. można zastosować m.in. DPI i pMDI ze spejserem, a u osób z siłą wdechu <30 l/min. można zastosować m.in. pMDI ze spejserem. Wytyczne GOLD, SRS oraz NICE wskazują, że wybór inhalatora powinien być zindywidualizowany, głównie na podstawie oceny zdolności pacjenta do współpracy z inhalatorem, ponieważ od tego m.in. będzie zależała kontrola objawów POChP. Wytyczne GOLD oraz NICE podkreślają istotność odpowiedniego przeszkolenia pacjenta do korzystania

z danego typu inhalatora, aby zwiększyć prawdopodobieństwo prawidłowej inhalacji. Wytyczne DVADD oraz LFA / TSANZ wskazują, że w przypadku inhalatorów MDI zalecane jest stosowanie komór inhalacyjnych.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac analitycy Agencji zwrócili się do 4 ekspertów klinicznych z prośbą o wskazanie znanych im danych epidemiologicznych lub szacunków własnych dot. rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Uzyskane dane od dwóch ekspertów, którzy odpowiedzieli, zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Rodzaj technologii	Aktualnie stosowane technologie medyczne (odsetek obecnie stosujących pacjentów)	Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Uzasadnienie
Prof. dr hab. Halina Batura-Gabryel Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc	<p>„Symbicort Turbuhaler 160 µg+4,5µg/dawkę proszek do inhalacji, 120 dawek”.</p> <p>„W przypadku objęcia refundacją wnioskowanego leku prawdopodobnie zmniejszy się liczba chorych stosujących [Symbicort Turubhaler] o około 20%-30%”.</p>		<i>Jak w drugiej kolumnie.</i>	<p>„Symbicort Turbuhaler refundowany jest dla chorych z POChP, z FEV₁ <50% [wartości należnej] tyko w stopniu GOLD 3 i 4 (razem ok. 20% chorych).</p> <p>Opiniowany nowy Symbicort pMDI w tej samej dawce leków lecz z innym inhalatorem ma być refundowany dla POChP z FEV₁ <70% [wartości należnej]. W stopniu GOLD II, III, IV. W związku z tym liczba chorych, którzy będą mieli wskazania do stosowania nowego leku zwiększy się o około 20-30%. Podanie leku zależy także od możliwości właściwej techniki wziewania leku, co jest związane wiekiem chorego i stadium choroby”.</p> <p>Komentarz analityka: Symbicort Turbuhaler, zgodnie z Obwieszczeniem MZ z 29.08.2018 r. jest refundowany we wskazaniu m.in. POChP. Według ChPL Symbicort Turbuhaler wskazanie zarejestrowane to: „objawowe leczenie pacjentów dorosłych, w wieku 18 lat i powyżej, z POChP z natężoną objętością wydechową pierwszosekundową (FEV₁) <70% wartości należnej (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela) i zaostrzeniem choroby w wywiadzie mimo systematycznej terapii lekami rozszerzającymi oskrzela.”</p> <p>Wskazania zarejestrowane dla leku wnioskowanego w aerozolu inhalacyjnym i dla leku Symbicort Turbuhaler są zatem takie same.</p>
Prof. dr hab. n. med. Renata Jankowska – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	<p>„Symbicort Turbuhaler 160+4,5, 320+9 mcg</p> <p>DuoResp Spiromax 160+4,5, 320+9 mcg”.</p>		<i>Nie wskazano.</i>	-

3.5. Refundowane technologie medyczne

Poniżej przedstawiono wyciąg z listy A1 Obwieszczenia MZ z 29.08.2018 r., przedstawiający refundowane leki, dostępne w aptece na receptę we wskazaniach astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc i eozynofilowe zapalenie oskrzeli zawierające skojarzenie budezonidu z formoterolem.

Wszystkie poniżej wymienione leki są również refundowane w ramach listy D, jako przysługujące bezpłatnie świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 ustawy o świadczeniach (tj. osobom w wieku ≥75 r.ż.). Leki w ramach listy D są finansowane z budżetu płatnika (NFZ i MZ) do wysokości o której mowa w art. 43a ust. 3 ustawy o świadczeniach (tj. kwoty do wysokości limitu finansowania oraz dopłaty w wysokości różnicy między ceną detaliczną leku a wysokością limitu finansowania).

Podstawę limitu w grupach limitowych nr. 199.2 i 199.3 wyznacza produkt Salmex (flutikazon+salmeterol), proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną, 1 inhalator (60 dawek), EAN 5909991034924.

Tab. 1 Wyciąg z załącznika A1 do Obwieszczenia MZ z 29.08.2018 r.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
Budesonidum + Formoteroli fumaras dihydricus	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh.po 120 daw.	5909990873074	2018-07-01	3 lata	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	108,43	113,85	127,13	110,48	ryczałt	19,85
Budesonidum + Formoterolum	Bufomix Easyhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh.po 120 daw. z opakowaniem ochronnym	5909991137458	2016-01-01	3 lata	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	108,48	113,90	127,18	110,48	ryczałt	19,90
Budesonidum + Formoterolum	Bufomix Easyhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh.po 60 daw. z opakowaniem ochronnym	5909991137465	2016-01-01	3 lata	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	54,24	56,95	66,23	55,24	ryczałt	14,19
Budesonidum + Formoterolum	Bufomix Easyhaler, proszek do inhalacji, 320+9 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh.po 60 daw. z opakowaniem ochronnym	5909991137625	2016-01-01	3 lata	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	94,09	98,79	112,17	110,90	ryczałt	4,47
Budesonidum + Formoterolum	DuoResp Spiromax, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg	1 inhalator (120 dawek)	5909991136932	2018-01-01	5 lat	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	108,48	113,90	127,18	110,48	ryczałt	19,90
Budesonidum + Formoterolum	DuoResp Spiromax, proszek do inhalacji, 320+9 µg	1 inhalator (60 dawek)	5909991136963	2018-01-01	5 lat	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w	94,09	98,79	112,17	110,90	ryczałt	4,47

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDS
						wysokich dawkach						
Budesonidum + Formoterolum	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh.po 60 daw.	5909990873029	2016-01-01	3 lata	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	64,36	67,58	76,86	55,24	ryczałt	24,82
Budesonidum + Formoterolum	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 320+9 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh.po 60 daw.	5909990873241	2016-01-01	3 lata	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	110,40	115,92	129,30	110,90	ryczałt	21,60
Budesonidum + Formoterolum	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 80+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh.po 60 daw.	5909990872886	2016-01-01	3 lata	199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	62,87	66,01	75,10	53,90	ryczałt	24,40

UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Poniżej w tabeli przedstawiono zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę, zaś pod tabelą – uzasadnienie wnioskodawcy i komentarz analityków Agencji.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę

Komparator	
komparator główny	Budezonid 160 µg + formoterol 4,5 µg/dawkę inhalacyjną, 2 inhalacje dwa razy na dobę, proszek do inhalacji, inhalator suchego proszku (dawka dobową*: 320/9 µ)
komparator dodatkowy	Budezonid 160 µg/dawkę inhalacyjną, 2 inhalacje dwa razy na dobę + formoterol 4,5 µg/dawkę inhalacyjną, 2 inhalacje dwa razy na dobę (dawka dobową*: 320 µg + 9 µg) – dwie substancje czynne wchodzące w skład produktu leczniczego Symbicort podawane w <u>dwóch oddzielnych inhalatorach</u> .
komparator dodatkowy	Formoterol 4,5 mikrograma/dawkę inhalacyjną, 2 inhalacje dwa razy na dobę (dawka dobową*: 9 µg)
komparator dodatkowy	Budezonid 160 µg/ dawkę inhalacyjną, 2 inhalacje dwa razy na dobę (dawka dobową*: 320 µg)
komparator dodatkowy	Placebo

***Komentarz analityków Agencji:** wskazana przez wnioskodawcę dawka dobową BUD i FM jest nieprawidłowa. Dwie inhalacje dwa razy na dobę oznaczają 4 podania leku w czasie doby.

Zdefiniowana dawka dobową (DDD) wg WHO dla ww. substancji wynosi – dla budezonidu - BUD (aerazol i proszek inhalacyjny) 0,8 mg (800 µg), zaś dla formoterolu - FM (aerazol i proszek inhalacyjny) wynosi 24 µg (0,024 mg). Dawką odmierzoną jest 200 µg (0,2 mg) BUD i 6 µg (0,06 mg) FM. Aby uzyskać DDD wg dawki odmierzonej trzeba wykonać 4 inhalacje/podania leku w czasie doby. Licząc wg dawki dostarczonej liczba µg na dobę dla poszczególnych substancji czynnych wyniesie:

- dla BUD: 2 inhalacje x 2 podania na dobę x 160 µg=640 µg BUD,

- dla FM: 2 inhalacje x 2 podania na dobę x 4,5 µg = 18 µg FM,

nie zaś, jak wskazano 320 µg BUD + 9 µg FM.

Dodatkowo, przyjęte w analizie ekonomicznej i wpływu na budżet założenia wnioskodawcy wskazują, iż zawartość DDD w opakowaniu wnioskowanego leku wynosi 30 (przy 120 dawkach w op. daje to 4 podania na dobę).

Źródło: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=R03BA02&showdescription=yes (ostatni dostęp: 30.08.2018 r.)

https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=R03AC13&showdescription=yes (ostatni dostęp: 30.08.2018 r.)

Uzasadnienie wnioskodawcy:

„Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują, że stosowanie skojarzenia długo działającego β₂-mimetyku (formoterolu) i wziewnego kortykosteroidu (budezonidu) jest zalecane w leczeniu przewlekłym POChP, u pacjentów u których pomimo zastosowania innych leków rozszerzających oskrzela nie osiągnięto kontroli objawów lub występują zaostrzenia choroby.

Wśród opcji terapeutycznych refundowanych w Polsce w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc znajdują się produkty lecznicze zawierające w swoim składzie budezonid i formoterol: Symbicort Turbuhaler oraz Bufomix Easyhaler, DuoResp Spiromax, które zawierają proszek do inhalacji, podawany za pomocą inhalatora suchego proszku (DPI, z ang. *dry powder inhaler*). Produkty lecznicze te zawierają więc ten sam skład substancji czynnej (budezonid i formoterol), ale różnią się formulacją podawanej substancji oraz typem inhalatora od wnioskowanego – w produkcie Symbicort znajduje się aerazol inhalacyjny, zawieszina, który podawany jest za pomocą inhalatora ciśnieniowego w odmierzonej dawce (pMDI, z ang. *pressurized metered-dose inhaler*). Każda dostarczona dawka leku Symbicort (opuszczająca ustnik inhalatora pMDI) zawiera: 160 mikrogramów/dawkę inhalacyjną budezonidu i 4,5 mikrograma/dawkę inhalacyjną formoterolu fumaranu dwuwodnego (BUD/FM pMDI 160/4,5 µg). Jest to równoważne odmierzonej dawce zawierającej 200 mikrogramów/dawkę inhalacyjną budezonidu i 6 mikrogramów/dawkę inhalacyjną formoterolu fumaranu dwuwodnego (...). Również w przypadku leków Symbicort Turbuhaler, DuoRespSpiromax i Bufomix Easyhaler każda dawka dostarczona (dawka leku opuszczająca ustnik inhalatora DPI) zawiera: 160 mikrogramów budezonidu i 4,5 mikrograma formoterolu fumaranu dwuwodnego (...) (każda dawka odmierzona zawiera 200 mikrogramów budezonidu i 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego) (...).

Produkt leczniczy Symbicort (budezonid i formoterol w postaci aerozolu inhalacyjnego) będzie zastępował inne preparaty budezonidu i formoterolu w postaci suchego proszku do inhalacji refundowane w polskich warunkach (przede wszystkim Symbicort Turbuhaler, a także Bufomix Easyhaler, DuoResp Spiromax) i je należy wskazać jako podstawowe komparatory.

Dodatkowo wyłącznie w analizie klinicznej celem poszerzonej oceny biodostępności obok budezonidu z formoterolem DPI w jednym inhalatorze jako komparator można wskazać podanie budezonidu i formoterolu w oddzielnych inhalatorach (pod warunkiem zachowania równoważności dawek oraz stosunku BUD do FM), a w poszerzonej ocenie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa w grupie chorych na POChP jako dodatkowe komparatory można wskazać również formoterol i budezonid podawane za pomocą oddzielnych inhalatorów w monoterapii lub w skojarzeniu, w dawkach odpowiadających dawce zawartej w produkcie leczniczym Symbicort oraz placebo.”

Ocena wyboru wg analityków Agencji

Większość z odnalezionych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia POChP wskazuje na możliwość zastosowania terapii skojarzonej LABA i ICS (do których należą oceniane substancje czynne: formoterol i budezonid), zwłaszcza u pacjentów z POChP przebiegającą z zaostrzeniami lub z nakładającą się astmą. **W dwóch wytycznych wskazano, że preferowane jest podanie LABA z ICS w jednym inhalatorze** (wytyczne IARLD / IAHP / ISRM / ISGM oraz wytyczne NICE). Nie podano jednak preferencji co do typu inhalatora.

Informacje odnalezione w wytycznych klinicznych, które odnoszą się do postaci farmaceutycznej wziewnych preparatów stosowanych wśród pacjentów z POChP, nie wskazują na preferowany sposób inhalacji, z wyjątkiem wytycznych fińskich FMSD z 2015 roku, które wskazują, że w przypadkach dobrej koordynacji wdechu u osób z siłą wdechu >30 l/min. można zastosować m.in. DPI i pMDI, a u osób z siłą wdechu <30 l/min. można zastosować m.in. pMDI. W przypadku osób ze słabą koordynacją wdechu osób z siłą wdechu >30 l/min. można zastosować m.in. DPI i pMDI ze spejserem, a u osób z siłą wdechu <30 l/min. można zastosować m.in. pMDI ze spejserem. Wytyczne GOLD, SRS oraz NICE wskazują, że wybór inhalatora powinien być zindywidualizowany, głównie na podstawie oceny zdolności pacjenta do współpracy z inhalatorem, ponieważ od tego m.in. będzie zależała kontrola objawów POChP. Wytyczne GOLD oraz NICE podkreślają istotność odpowiedniego przeszkolenia pacjenta do korzystania z danego typu inhalatora, aby zwiększyć prawdopodobieństwo prawidłowej inhalacji. Wytyczne DVADD oraz LFA / TSANZ wskazują, że w przypadku inhalatorów MDI zalecane jest stosowanie komór inhalacyjnych.

W opinii Pani prof. dr hab. Haliny Batura-Gabryel – Konsultanta Krajowego w dziedzinie chorób płuc, technologią alternatywną dla ocenianej interwencji jest aktualnie stosowany Symbicort Turbuhaler (budezonid 160 µg + formoterol 4,5 µg; proszek do inhalacji).

W ramach Obwieszczenia MZ z 29.08.2018 r. w POChP refundowane są leki zawierające skojarzenie budezonidu z formoterolem w postaci suchego proszku zawierające różne dawki obu tych substancji czynnych np. (odpowiednio BUD i FM): 160+4,5 µg (Symbicort Turbuhaler, DuoResp Spiromax, Bufomix Easyhaler), 320+9 µg (Symbicort Turbuhaler, DuoResp Spiromax, Bufomix Easyhaler) oraz 80+4,5 µg – Symbicort Turbuhaler.

Podstawą problemu decyzyjnego, w opinii analityków Agencji, jest porównanie budezonidu z formoterolem (w jednym inhalatorze – aerozol inhalacyjny, inhalator ciśnieniowy z dozownikiem) do budezonidu z formoterolem (w jednym inhalatorze – inhalator suchego proszku). W opinii analityków, ewentualną opcję alternatywną stanowi terapia skojarzona BUD i FM w osobnych inhalatorach z aerozolami inhalacyjnymi, gdyż takie leki są refundowane (FM w aerozolu inhalacyjnym – lek Atimos, BUD w aerozolu inhalacyjnym – lek Budiar i Ribuspir).

Oceniana interwencja (produkt leczniczy Symbicort, budezonid + formoterol, postać farmaceutyczna: aerozol inhalacyjny, zawiesina) nie jest odpowiednikiem produktu leczniczego Symbicort Turbuhaler aktualnie refundowanego ze środków publicznych (postać farmaceutyczna: suchy proszek do inhalacji), ponieważ zgodnie z definicją przedstawioną w ustawie o refundacji (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844) w art. 2 pkt 13 lit. a, odpowiednik – w przypadku leku, to lek zawierający tę samą substancję czynną oraz mający te same wskazania i tę samą drogę podania przy braku różnic postaci farmaceutycznej.

Ze względu na fakt, iż technologię wnioskowaną stanowi terapia skojarzoną BUD/FM, analitycy Agencji uważają za niezasadny wybór jako komparatorów monoterapii poszczególnymi składowymi preparatu Symbicort, jak i placebo. Analitycy Agencji dopuszczają jedynie jako dodatkowy komparator stosowanie budezonidu i formoterolu w terapii skojarzonej w osobnych inhalatorach, pod warunkiem zachowania równoważności dawek oraz stosunku zawartości substancji BUD/FM.

Zgodnie z problemem decyzyjnym ocenianym w AWA, tzn. porównaniem budezonidu z formoterolem podawanych w jednym inhalatorze – ciśnieniowym z odmierzoną dawką vs podawanymi w postaci suchego proszku, **właściwym komparatorem w opinii analityków Agencji dla ocenianej interwencji**

jest formoterol z budezonidem w jednym inhalatorze, w postaci suchego proszku (w dawce odpowiadającej zawartości substancji czynnych w ocenianym produkcie leczniczym Symbicort). Analitycy Agencji zgadzają się zatem z wyborem głównego komparatora przez wnioskodawcę.

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

Celem przeglądu systematycznego wskazanym przez wnioskodawcę „jest ocena biodostępności, równoważności terapeutycznej oraz skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Symbicort (budezonid+formoterol) aerozol inhalacyjny w inhalatorze ciśnieniowym z dozownikiem (pMDI, z ang. *pressurized metered dose inhaler*) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)”.
Poniżej przedstawiono kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> Przewlekła obturacyjna choroba płuc (stosowanie leku Symbicort w odpowiednim dawkowaniu w którymkolwiek z ramion); Poszerzona ocena równoważności terapeutycznej – inne przewlekłe choroby płuc o charakterze obturacyjnym – chorzy na astmę w wieku od 12 lat (pod warunkiem porównania leku Symbicort w odpowiednim dawkowaniu z BUD/FM DPI w odpowiednim dawkowaniu) Poszerzona ocena biodostępności – zdrowi dorośli ochotnicy (pod warunkiem porównania leku Symbicort w odpowiednim dawkowaniu z BUD/FM DPI w odpowiednim dawkowaniu) 	<ul style="list-style-type: none"> Dzieci poniżej 12 roku życia chore na astmę; Zdrowe dzieci. 	<p>Wnioskowane wskazanie we wniosku refundacyjnym obejmuje przewlekłą obturacyjną chorobę płuc. Kryteria włączenia dla populacji zastosowane w przeglądzie systematycznym przeprowadzonym przez wnioskodawcę są szersze i obejmują dodatkowo osoby od 12 r.ż. chore na astmę, jak i zdrowych dorosłych.</p> <p>Należy jednak mieć na uwadze, że w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono „badań umożliwiających ocenę równoważności terapeutycznej w docelowej populacji chorych; rozszerzono zatem analizę włączając do niej próby prowadzone w populacji z przewlekłymi chorobami płuc o charakterze obturacyjnym.”</p>
Interwencja	Symbicort: (budezonid 160 µg + formoterol 4,5 µg)/dawkę inhalacyjną, 2 inhalacje dwa razy na dobę, aerozol inhalacyjny, zawiesina, inhalator ciśnieniowy z odmierzaną dawką (pMDI, z ang. <i>pressurized metered-dose inhaler</i>), w skrócie BUD/FM pMDI 160/4,5 µg × 2 inh. BID <u>(dawka dobową: 320/9 µg)</u>	BUD/FM pMDI w innym dawkowaniu; <u>w badaniach farmakokinetyki dopuszczano inną dawkę (dwukrotność) pod warunkiem zachowania odpowiedniego stosunku BUD do FM (160/4,5 µg)</u>	<p>Wskazana dawka dobową jest niższa niż dawka dobową przyjmowana przez pacjentów stosujących schemat 2 inhalacji dwa razy na dobę - patrz komentarz analityka pod tabelą w rozdz. 3.6. <i>Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.</i></p> <p>Ponadto nie jest pewne, czy zastosowanie wielokrotności dawek ma znaczenie w badaniach nad oceną farmakokinetyki.</p>
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Budezonid + formoterol: (budezonid 160 µg + formoterol 4,5 µg)/dawkę inhalacyjną, 2 inhalacje dwa razy na dobę, proszek do inhalacji, inhalator suchego proszku (DPI, z ang. <i>dry powder inhaler</i>), w skrócie BUD/FM DPI 160/4,5 µg × 2 inh. BID <u>(dawka dobową: 320/9 µg)</u>; W badaniach oceniających chorych na POChP w ramach poszerzonej oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa jako komparatory dopuszczono również: <ul style="list-style-type: none"> ✓ formoterol 4,5 mikrograma/dawkę inhalacyjną, 2 inhalacje dwa razy na dobę, w skrócie FM (DPI lub pMDI) 4,5 µg × 2 inh. BID (dawka dobową: 9 µg); ✓ budezonid 160 µg/ dawkę inhalacyjną, 2 inhalacje dwa razy na dobę, w skrócie BUD (DPI lub pMDI) 160 µg × 2 inh. BID (dawka dobową: 320 µg); ✓ budezonid pMDI lub DPI 160 µg/dawkę inhalacyjną, 2 inhalacje dwa razy na dobę+ formoterol pMDI lub 	<ul style="list-style-type: none"> BUD/FM DPI w innym dawkowaniu; <u>w badaniach farmakokinetyki dopuszczano inną dawkę pod warunkiem zachowania odpowiedniego stosunku BUD do FM (160/4,5 µg) i równoważności porównywanych dawek;</u> W ocenie farmakokinetyki dopuszczono porównanie z jednoczesnym zastosowaniem BUD i FM w oddzielnych inhalatorach (pod warunkiem oceny dawek równoważnych i zachowania stosunku BUD do FM). 	<p>Wskazana dawka dobową jest niższa niż dawka dobową przyjmowana przez pacjentów stosujących schemat 2 inhalacji dwa razy na dobę- patrz komentarz analityka pod tabelą w rozdz. 3.6. <i>Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.</i></p> <p>Podstawą problemu decyzyjnego jest porównanie budezonidu z formoterolem (w jednym inhalatorze – aerozol inhalacyjny, inhalator ciśnieniowy z dozownikiem) do budezonidu z formoterolem (w jednym inhalatorze – inhalator suchego proszku). W związku z tym, analitycy Agencji uważają za <u>niezasadny</u> wybór jako komparatorów monoterapii poszczególnymi składowymi preparatu Symbicort, jak i placebo. Analitycy Agencji <u>dopuszczają</u> jako dodatkowy komparator stosowanie budezonidu i formoterolu w osobnych</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	DPI 4,5 µg/dawkę inhalacyjną, 2 inhalacje dwa razy na dobę, w skrócie BUD (DPI lub pMDI) 160 µg × 2 inh. BID + FM (DPI lub pMDI) 9 µg × 2 inh. BID (dawka dobową: 320 µg + 9 µg); ✓ Placebo.		inhalatorach, pod warunkiem, że obie substancje będą przyjmowane wyłącznie za pomocą jednego inhalatora (przy zachowaniu równoważności dawek oraz stosunku substancji BUD/FM).
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Ocena biodostępności – profil farmakokinetyki (PK): pole pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (AUC), czas pozostawania leku w organizmie (MRT), czas półtrwania leku ($T_{1/2}$), czas do maksymalnego stężenia leku (T_{max}), oraz maksymalne stężenie leku w organizmie (C_{max}); Ocena równoważności terapeutycznej na podstawie oceny parametrów spirometrycznych; Ocena skuteczności klinicznej: przeżycie całkowite, parametry spirometryczne, ocena objawów i zaostrzeń choroby, jakość życia; Ocena bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane (AEs), ciężkie (<i>serious</i>) AEs (SAEs), zakończenie leczenia z powodu AEs, AEs związane ze stosowanym leczeniem; Zgony. 	W poszerzonej ocenie równoważności terapeutycznej w przypadku chorych na astmę dopuszczano ocenę charakterystycznych punktów końcowych dla tej jednostki chorobowej (np. specyficznych skal).	Bez uwag.
Typ badań	Badania RCT (grupy równoległe i naprzemianległe), badania bez randomizacji (jednoramienne i z grupą kontrolną).	Badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i> , serie przypadków.	Bez uwag.
Inne kryteria	Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim.	-	Bez uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym wykonanym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dokonano wyszukiwania:

- badań pierwotnych – w bazach informacji medycznej Medline (przez Pubmed), Embase (przez Elsevier) i *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) oraz m.in. w rejestrze badań klinicznych *clinicaltrialregister.eu* oraz *clinicaltrials.gov*. Przeszukano również odniesienia bibliograficzne odnalezionych badań pierwotnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań,
- badania wtórne – w bazach informacji medycznej Medline (przez Pubmed), Embase i *Cochrane Library* (*The Cochrane Database of Systematic Reviews* (*Cochrane Reviews*), *Database of Abstracts of Review of Effects* (*Other Reviews*), *Health Technology Assessment Database* (*Technology Assessment*)). Przeszukano również odniesienia bibliograficzne. Włączano jedynie przeglądy systematyczne z ostatnich 10 lat, tzn. od 2008 r.

Jako datę wyszukiwania podano 27.06.2018 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. Zakres przeszukanych baz danych obejmował minimum wskazane w Wytycznych HTA Agencji z 2016 r. Wyszukiwanie badań pierwotnych nie zostało ograniczone przedziałem czasowym. Selekcję abstraktów ograniczono do publikacji wydanych w językach: angielskim oraz polskim. Według deklaracji wnioskodawcy, wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwóch analityków pracujących niezależnie, w razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego analityka, aż do uzyskania konsensusu.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie kontrolne w bazach MEDLINE (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz *The Cochrane Library* z zastosowaniem haseł dotyczących substancji czynnych. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 17.08.2018 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 9 randomizowanych badań klinicznych:



- 1 RCT, SD-039-0721 – badanie porównujące ocenę biodostępności BUD z FM stosowanych w jednym inhalatorze ciśnieniowym z odmierzoną dawką do BUD z FM podawanych w oddzielnych inhalatorach – BUD w inhalatorze ciśnieniowym z odmierzoną dawką, natomiast FM w postaci proszku do inhalacji, u zdrowych ochotników,
- 2 RCT, *Morice 2007* oraz *Morice 2008* – badania przeprowadzone w populacji osób z astmą (≥ 12 r.ż.), dotyczące oceny równoważności terapeutycznych BUD z FM stosowanych w jednym inhalatorze ciśnieniowym z odmierzoną dawką do BUD z FM stosowanych w jednym inhalatorze suchego proszku,
- 1 RCT, SHINE – badanie przeprowadzone w populacji osób z POChP, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo BUD z FM stosowanych w jednym inhalatorze ciśnieniowym z odmierzoną dawką do: 1) monoterapii FM w postaci proszku do inhalacji; 2) monoterapii BUD podawanych w inhalatorze ciśnieniowym z odmierzoną dawką; 3) leczenia skojarzonego BUD z FM, jednak podawanych w oddzielnych inhalatorach – BUD w inhalatorze ciśnieniowym z odmierzoną dawką, natomiast FM w postaci proszku do inhalacji oraz 4) placebo,
- 1 RCT, SUN – badanie przeprowadzone w populacji osób z POChP, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo BUD z FM stosowanych w jednym inhalatorze ciśnieniowym z odmierzoną dawką do: 1) monoterapii FM w postaci proszku do inhalacji oraz 2) placebo,

- 2 RCT, *Sharafkhaneh 2012* oraz *RISE* – badania przeprowadzone w populacji osób z POChP, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo BUD z FM stosowanych w jednym inhalatorze ciśnieniowym z odmierzoną dawką do monoterapii FM w postaci proszku do inhalacji,
- 1 RCT, *Lindberg 2007* – badanie przeprowadzone w populacji osób z POChP, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo BUD z FM stosowanych w jednym inhalatorze ciśnieniowym z odmierzoną dawką do placebo.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono również dwa przeglądy systematyczne *Nannini 2013* oraz *Nannini 2013a*, które w opinii analityków Agencji nie odpowiadają rozpatrywanemu problemowi decyzyjnemu, gdyż dotyczą porównania skojarzenia kortykosterydów i długo działających agonistów receptora β 2-adrenergicznego z placebo lub z wziewnymi kortykosterydami, dlatego też w AWA odstąpiono od przedstawiania ich wyników.

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

Poniżej przedstawiono charakterystykę randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy, w których jako technologię alternatywną stosowano BUD/FM stosowane w jednym inhalatorze (w opinii analityków Agencji, ze względu na rozpatrywany problem decyzyjny, taki komparator jest najbardziej adekwatny).

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>Morice 2008</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca R&D, Lund, Sweden</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektywne, badanie z randomizacją, bez zaślepienia, z aktywną kontrolą, fazy 3; • Randomizacja: blokowa, generowana komputerowo, w stosunku 2:1 do grup BUD/FM pMDI : BUD/FM DPI; • Zaślepienie: brak zaślepienia (ang. open study), jednak autorzy publikacji zaznaczyli, że zaślepieniu poddano jedynie badaczy (ang. investigators but not patients were blinded), stąd nie jest jasne, czy zaślepienie miało miejsce czy też nie • Badanie wieloośrodkowe: 60 ośrodkach w 6 państwach (Australii, Francji, Filipinach, Słowacji, Afryce Południowej i Tajlandii); • Okres obserwacji: 12 miesięcy; • Chorzy w wyniku randomizacji włączani do grup: <ul style="list-style-type: none"> ✓ BUD/FM pMDI: 160/4,5 µg × 2 inhalacje (całkowita dawka 320/9 µg) BID (dawka dobowo 640/18 µg BUD/FM); 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 12 lat, • astma ≥ 6 miesięcy • FEV₁ w zakresie od ≥ 50% wartości należnej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, • zmiana FEV₁ o ≥ 12% po podaniu 1 mg terbutaliny, • stosowanie ICS (w stałej dawce 400-1200 µg/dzień) w połączeniu z SABA lub LABA przez ≥ 3 miesiące przed włączeniem do badania. <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • gr. BUD/FM pMDI: N=234 os., • gr. BUD/FM DPI: N=229 os. 	<p><u>Ocena bezpieczeństwa (nie zdefiniowano głównego punktu oceny):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane (ang. adverse events, AEs), • ocena parametrów laboratoryjnych, • ocena stężenia kortyzolu we krwi rano, • ocena stężenia kortyzolu w moczu, • ocena oznak życiowych, EKG. <p><u>Ocena skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena FEV₁ po podaniu leku, • czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia, • liczba chorych z ciężkim zaostrzeniem astmy (%)/liczba zdarzeń/liczba zdarzeń na pacjenta, • liczba chorych wymagających zastosowania doustnych steroidów (%)/liczba zdarzeń, • liczba chorych wymagających hospitalizacji lub wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowy (%)/liczba

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ BUD/FM DPI: 160/4,5 µg × 2 inhalacje (całkowita dawka 320/9 µg) BID (dawka dobową 640/18 µg BUD/FM); <p>Hipoteza badawcza: <i>non-inferiority</i>.</p>		<p>zdarzeń,</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba chorych wymagających zastosowania doustnych sterydów oraz hospitalizacji lub wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowy (%)/liczba zdarzeń.
<p>Morice 2007</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca R&D, Lund, Sweden</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektywne, badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, z aktywną kontrolą, fazy 3; • Randomizacja: blokowa, generowana komputerowo; • Zaślepienie: podwójne z podwójnym maskowaniem; każdy z pacjentów, oprócz inhalatora z aktywnym lekiem otrzymywał inhalator zawierający placebo; • Badanie wielośrodkowe: 62 w 8 państwach (Brazylia, Bułgaria, Kanada, Węgrzech, Meksyk, Filipinach, Tajlandia, Wielka Brytania); • Okres obserwacji: 3 miesiące; • Chorzy w wyniku randomizacji w czasie 10-14 dni okresu wprowadzającego włączani do grup: <ul style="list-style-type: none"> ✓ BUD/FM pMDI: 160/4,5 µg × 2 inhalacje (całkowita dawka 320/9 µg) BID (dawka dobową 640/18 µg BUD/FM); ✓ BUD/FM DPI: 160/4,5 µg × 2 inhalacje (całkowita dawka 320/9 µg) BID (dawka dobową 640/18 µg BUD/FM); ✓ BUD pMDI 200 µg × 2 inhalacje (całkowita dawka 400 µg) BID (dawka dobową 400 µg); • Hipoteza badawcza: <i>therapeutic equivalence</i>. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 12 lat, • astma ≥ 6 miesięcy nieadekwatnie kontrolowana pomimo stosowania ICS, • FEV₁ w zakresie od ≥ 50% do ≤ 90% wartości należnej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, • zmiana FEV₁ o ≥ 12% po podaniu 1 mg terbutaliny, • codzienne stosowanie ICS w wywiadzie (w stałej dawce 500-1600 µg/dzień w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania) przez ≥ 3 miesiące, • całkowity wynik oceny objawów astmy ≥ 1 w okresie przed randomizacją, w czasie ≥ 4 z 7 ostatnich dni okresu wprowadzającego (<i>run-in</i>). <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • gr. BUD/FM pMDI: N=234 os., • gr. BUD/FM DPI: N=229 os., • gr. BUD pMDI: N=217 os. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana porannej wartości PEF [l/min] – starano się wykazać równoważność terapeutyczną (<i>therapeutic equivalence</i>) skojarzenia budezonidu + formoterolu w zależności od rodzaju użytego inhalatora (pMDI vs DPI); przyjęto, że kryterium równoważności terapeutycznej będzie spełnione jeśli 95% CI dla średniej różnicy porannego PEF będzie znajdował się w określonym wcześniej zakresie od -15 do 15 l/min; zmianę obliczano jako różnicę średniej wartości wyjściowej (średniej wartości dla ostatnich 10 dni okresu wprowadzającego) i średniej wartości w okresie leczenia. <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana wieczornej wartości PEF [l/min], • zmiana FEV₁ po podaniu leku [l], • zużycie leków ratunkowych (<i>reliever medication</i>) [liczba inhalacji/24 godz.], • odsetek dni bez użycia leków ratunkowych (<i>reliever medication</i>) [%], • odsetek nocy z przebudzeniami [%], • odsetek dni bez objawów choroby [%], • odsetek dni z kontrolą astmy [%], • całkowita punktacja oceniająca objawy astmy (0-6 pkt.) [pkt.], • ogólna punktacja skali AQLQ [pkt.], • odsetek chorych z klinicznie istotną poprawą (o ≥ 0,5 jednostki) ogólnej punktacji skali AQLQ [%].

Szczegółowy opis badań wskazanych w tabeli, jak i pozostałych badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, znajduje się w rozdziale 16.8 *Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu AKL wnioskodawcy.*

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Randomizowane badania kliniczne włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy i AWA oceniono m.in. przy użyciu narzędzia oceny ryzyka błędu systematycznego *Cochrane Collaboration*.

Wyniki oceny jakości badań wg wnioskodawcy dla wybranych badań zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego wybranych badań pierwotnych wg narzędzia *Cochrane Collaboration*

Oceniany element		<i>Morice 2008</i>	<i>Morice 2007</i>
Zastosowana metoda randomizacji		niskie	niskie
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji		niskie	niskie
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego		niejasne	niskie
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych		niejasne	niskie
Niekompletne dane		niskie	niskie
Wybiórcze raportowanie wyników		niskie	niskie
Inny czynnik		niejasne	niejasne

Ocena jakości badań przeprowadzona przez analityków Agencji nie odbiega od tej, przedstawionej w analizie klinicznej wnioskodawcy. Należy jednak podkreślić, że:

- w badaniu *Morice 2008* nie jest jasne czy badanie można traktować jako zaślepienie czy też nie, gdyż jest opisywane jako ang. *open study*, jednak autorzy publikacji zaznaczyli, że zaślepieniu poddano jedynie badaczy (ang. *investigators but not patients were blinded*),

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (AKL wnioskodawcy str. 255):

- „(...) w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań umożliwiających ocenę równoważności terapeutycznej w docelowej populacji chorych; rozszerzono zatem analizę włączając do niej próby prowadzone w populacji z przewlekłymi chorobami płuc o charakterze obturacyjnym tj. astmą (*Morice 2007* i *Morice 2008*) (...)”;
- „ (...) nie odnaleziono publikacji przedstawiających porównawczą ocenę biodostępności preparatów zawierających budezonid + formoterol pMDI vs DPI, w związku z czym w analizie klinicznej kryteria rozszerzono o populację zdrowych dorosłych ochotników (...)”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- do AKL wnioskodawcy włączono m.in. badania dla docelowej populacji chorych na POChP (nieujęte w AWA), w których porównywano ocenianą interwencję z komparatorami innymi niż uznane za zasadne przez analityków Agencji: monoterapia FM w postaci proszku do inhalacji (badania: SHINE, SUN, RISE, *Sharafhaneh 2012*), monoterapia BUD podawanym w inhalatorze ciśnieniowym z odmierzoną dawką (badanie SHINE), leczenie skojarzone BUD z FM podawanymi w oddzielnych inhalatorach – BUD w inhalatorze ciśnieniowym z odmierzoną dawką, natomiast FM w postaci proszku do inhalacji (badanie SHINE) oraz placebo (badania SHINE, SUN, *Lindberg 2007*).



- Nie odnaleziono żadnego badania, w którym oceniany produkt leczniczy byłby porównywany z głównym komparatorem, jakim był lek Symbicort 160/4,5 µg BUD/FM DPI w populacji chorych na POChP.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (AKL wnioskodawcy str. 256):

- „Włączone badania charakteryzowały się różnym okresem obserwacji – w badaniach prowadzonych w populacji chorych na astmę okres obserwacji wynosił 3 i 12 miesięcy, a w badaniach z oceną chorych na POChP – 6 i 12 miesięcy. Różny okres obserwacji, a co za tym idzie różny czas ekspozycji na leki, mógł wpłynąć na uzyskiwanie różnych wyników. Jednak nie obserwowano dużej heterogeniczności danych w przeprowadzonych metaanalizach, w związku z czym nie wydaje się, aby różna długość okresu obserwacji miała istotny wpływ na uzyskany wynik”;
- „W badaniu *Morice 2008* podano dwie różne wartości dotyczące liczby ciężkich zaostrzeń astmy na pacjenta w obu grupach analizowanych interwencji – w analizie jako główne wykorzystano dane, które wynikały z podanych przez autorów publikacji do próby liczby zdarzeń oraz liczby pacjentów w grupie”;
- „Głównym celem badania *Morice 2008* była długoterminowa ocena bezpieczeństwa, a analiza skuteczności została potraktowana marginalnie – przedstawiono tylko ocenę zmian FEV₁ i kontroli zaostrzeń”;



4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W niniejszej AWA przedstawiono wyniki badań porównujących ocenianą interwencję z budezonidem oraz formoterolem podawanych w jednym inhalatorze, jako suchy proszek do inhalacji. Wyniki te były dostępne dla [redacted] oraz oceny równoważności terapeutycznej obu interwencji wśród pacjentów z astmą ≥ 12 r.ż. (badania *Morice 2008*, *Morice 2007*).

W AKL wnioskodawcy na stronach 66-67 oraz 122-232, znajdują się wyniki pozostałych badań pierwotnych, które zostały włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, a nie zostały przedstawione w niniejszej AWA ze względu na komparatory, jakie w nich uwzględniono.

Wyniki istotne statystycznie zostały wyróżnione w tabelach czcionką **bold**.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

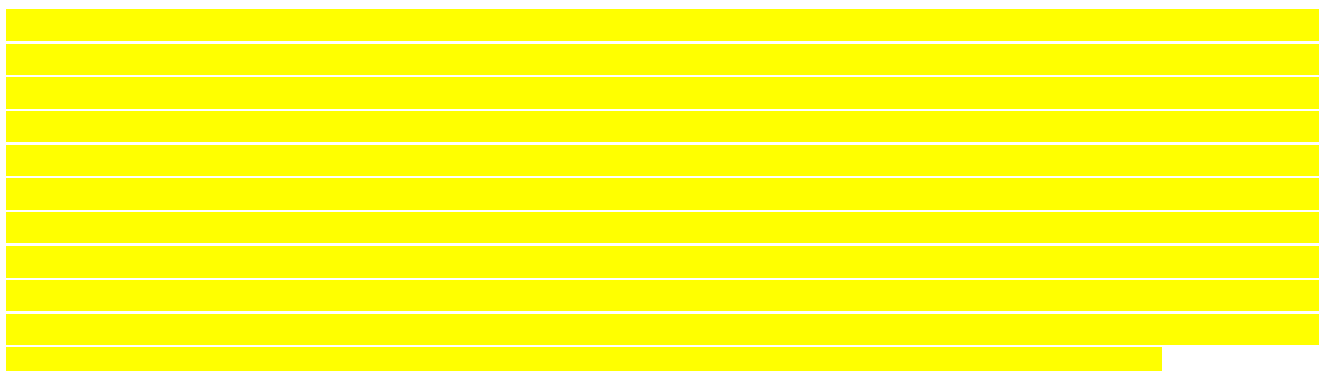
[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]



❖ **Wyniki dotyczące skuteczności z badań *Morice 2008* oraz *Morice 2007* (osoby ≥ 12 r.ż. chore na astmę)**

Zmiana w porannej wartości PEF [l/min.]

Analizę zmian w porannej wartości PEF przedstawiono tylko w badaniu *Morice 2007*, dla którego była ona głównym punktem końcowym.

Autorzy publikacji źródłowej stwierdzili, że zarówno budezonid/formoterol pMDI, jak i budezonid/formoterol DPI istotnie statystycznie poprawiały poranną wartość szczytowego przepływu wydechowego (ang. *peak expiratory flow*, PEF) – brak szczegółowych danych, prócz $p < 0,001$ dla BUD i FM. Ponadto stwierdzono, że oba rodzaje inhalatorów były terapeutycznie równoważne (ang. *therapeutically equivalent*) pod względem zmian w porannym PEF w odniesieniu do wartości wyjściowych (zarówno dla populacji ITT, jak i PP).

Szczegółową ocenę porannego szczytowego przepływu wydechowego zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Ocena porannego PEF, BUD/FM pMDI vs BUD/FM DPI, w populacji chorych na astmę, badanie *Morice 2007*

Punkt końcowy	BUD/FM pMDI vs BUD/FM DPI	p
Dopasowana różnica średnich (populacja ITT) w ocenie porannego PEF [l/min]	-2,8 (95% CI: -10,4; 4,9**)	p = 0,48
Dopasowana różnica średnich (populacja PP*) w ocenie porannego PEF [l/min]	-4,9 (95% CI: -12,8; 3,0**)	p = 0,22

* bez pacjentów, którzy złamali kryteria włączenia/wykluczenia lub randomizacji; ** równoważność terapeutyczna była stwierdzana, kiedy 95% CI dla średniej różnicy między BUD/FM pMDI a BUD/FM DPI mieścił się w zakresie -15 do 15 l/min.

Zmiana FEV₁ (l) po podaniu leku

W obu badaniach, *Morice 2008* i *Morice 2007*, podano, że zarówno budezonid/formoterol pMDI, jak i budezonid/formoterol DPI zwiększały natężoną objętość wydechową pierwszo-sekundową (ang. *forced expiratory volume in 1 second*, FEV₁) – nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między tymi rodzajami inhalatorów. Tylko w próbie *Morice 2008* podano szczegółowe informacje na temat zmian FEV₁ i różnic między analizowanymi interwencjami - dane te zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 15. Ocena FEV₁ po podaniu leku, BUD/FM pMDI vs BUD/FM DPI, w populacji chorych na astmę, badanie *Morice 2008*

Punkt końcowy	BUD/FM pMDI	BUD/FM DPI	p
Zmiana FEV ₁ po podaniu leku [l]	0,271	0,290	0,58

Pozostałe punkty badania *Morice 2007*

W poniższej tabeli zestawiono analizę pozostałych parametrów spirometrycznych i innych punktów końcowych dotyczących skuteczności, w tym oceny jakości życia z wykorzystaniem skali AQLQ (z ang. *Asthma Quality of Life Questionnaire*), ocenionych w próbie *Morice 2007*.

Tabela 16. Ocena pozostałych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej, BUD/FM pMDI vs BUD/FM DPI, w populacji chorych na astmę, badanie *Morice 2007*

Punkt końcowy	BUD/FM pMDI*	BUD/FM DPI*	p
Wieczorny PEF [l/min]	24,3	25,1	NS
Zużycie leków ratunkowych (ang. <i>reliever medication</i>) [liczba inhalacji/24 godz.]	-0,94	-0,92	NS
Odsetek dni bez użycia leków ratunkowych (ang. <i>reliever medication</i>) [%]	30,8	31,1	NS
Całkowita punktacja oceniająca objawy astmy (0-6 pkt.) [pkt.]	-0,70	-0,84	NS
Odsetek nocy z przebudzeniami [%]	-16,5	-15,5	NS
Odsetek dni bez objawów choroby [%]	28,0	34,2	< 0,05
Odsetek dni z kontrolą astmy [%]	26,5	33,1	< 0,05
Ogólna punktacja skali AQLQ [pkt.]	0,65	0,76	NS
Odsetek chorych z klinicznie istotną poprawą (o $\geq 0,5$ jednostki) ogólnej punktacji skali AQLQ [%]	52%	56%	bd.

* liczebności grup – 233 w grupie BUD/FM pMDI i 229 w grupie BUD/FM DPI (w publikacji nie sprecyzowano liczebności dla oceny jakości życia); przedstawione wartości (z wyjątkiem ostatniego w tabeli punktu końcowego) oznaczają zmianę od wartości początkowej (okres *run-in*)

W większości punktów końcowych ocenionych w próbie *Morice 2007* nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między budezonidem/formoterolem pMDI, a tym samym skojarzeniem podawanym za pomocą inhalatora suchego proszku. Także podobny odsetek pacjentów uzyskał klinicznie istotną poprawę ogólnej punktacji skali AQLQ, odpowiednio 52% vs 56%.

Dwa z ocenianych punktów końcowych: odsetek dni bez objawów choroby, a także odsetek dni z kontrolą astmy były istotnie statystycznie większe podczas terapii budezonidem/formoterolem DPI ($p < 0,05$) niż podczas terapii budezonidem/formoterolem pMDI.

Pozostałe punkty w badaniu *Morice 2008*

Poza oceną FEV₁, w próbie *Morice 2008* przedstawiono także analizę ciężkich zaostrzeń astmy. Autorzy badania podali, że czas do pierwszego ciężkiego zaostrzenia astmy (ang. *severe asthma exacerbation*; definiowanego jako wystąpienie objawów astmy wymagających doustnych sterydów i/lub hospitalizacji pacjenta albo jego wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym), określony jako liczba dni od 1. wizyty do daty pierwszego zastosowania doustnych sterydów lub hospitalizacji/wizyty na oddziale ratunkowym, nie różnił się istotnie statystycznie między budezonidem/formoterolem pMDI a DPI.

Pozostałe, szczegółowe punkty końcowe opisujące obserwowane zaostrzenia astmy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Ocena pozostałych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej, BUD/FM pMDI vs BUD/FM DPI, w populacji chorych na astmę, badanie *Morice 2008*

Punkt końcowy	BUD/FM pMDI (N=446)	BUD/FM DPI (N=227)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI)*
Liczba chorych z ciężkim zaostrzeniem astmy (%) /liczba zdarzeń /liczba zdarzeń na pacjenta	48 (11%) /64 /0,143 [^]	29 (13%) /43 /0,189 [^]	0,84 (0,55; 1,30) p = 0,4370	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,4488
Liczba chorych wymagających zastosowania doustnych sterydów (%) /liczba zdarzeń	37 (8%) /49	20 (9%) /26	0,94 (0,56; 1,58) p = 0,8205	-0,01 (-0,05; 0,04) p = 0,8222

Punkt końcowy	BUD/FM pMDI (N=446)	BUD/FM DPI (N=227)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI)*
Liczba chorych wymagających hospitalizacji lub wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym (%) /liczba zdarzeń	4 (1%) /4	4 (2%) /4	0,51 (0,13; 2,02) p = 0,3363	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3776
Liczba chorych wymagających zastosowania doustnych sterydów oraz hospitalizacji lub wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym (%) /liczba zdarzeń	11 (2%) /11	9 (4%) /13	0,62 (0,26; 1,48) p = 0,2828	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,3142

* wnioskodawca obliczył na podstawie dostępnych danych; ^ w publikacji przedstawiono również inne dane w postaci odpowiednio 0,13 vs 0,17 (p = 0,14) – wnioskodawca przyjął, że z uwagi na podaną liczbę zdarzeń oraz liczbę pacjentów w grupach, poprawne są wyniki zamieszczone w tabeli 5 z publikacji

Jak podano w publikacji *Morice 2008*, częstość ciężkich zaostrzeń astmy na pacjenta nie różniła się istotnie statystycznie między budezonidem i formoterolem podawanym jednocześnie za pomocą inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem w porównaniu do podania tego skojarzenia z użyciem inhalatora suchego proszku (p = 0,14). Przeprowadzone przez wnioskodawcę obliczenia wykazały także brak istotnych statystycznie różnic w ryzyku występowania ciężkich zaostrzeń astmy, konieczności zastosowania doustnych steroidów, hospitalizacji lub wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym, a także obu tych ostatnich zdarzeń jednocześnie.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W niniejszej AWA przedstawiono wyniki badań porównujących ocenianą interwencję z budezonidem oraz formoterolem podawanych w jednym inhalatorze, jako suchy proszek do inhalacji. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa były dostępne dla [redacted] oraz oceny równoważności terapeutycznej obu interwencji wśród pacjentów z astmą ≥ 12 r.ż. (badania *Morice 2008*, *Morice 2007*).

W AKL wnioskodawcy na stronach 66-67 oraz 122-232, znajdują się wyniki pozostałych badań pierwotnych, które zostały włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, a nie zostały przedstawione w niniejszej AWA ze względu na komparatory jakie w nich uwzględniono.

Wyniki istotne statystycznie zostały wyróżnione w tabelach czcionką **bold**.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

❖ Wyniki dotyczące bezpieczeństwa z badań *Morice 2008* oraz *Morice 2007* (osoby \geq 12 r.ż. chore na astmę)

W AKL wnioskodawcy przeprowadzono metaanalizy wyników uzyskanych w obydwu badaniach ze względu na jednorodność charakterystyki populacji i interwencji, należy jednak podkreślić różnicę w okresie obserwacji chorych – 3 miesiące (*Morice 2007*) vs 12 miesięcy (*Morice 2008*).

Zdarzenia niepożądane

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz poszczególnych, najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych. Autorzy badania *Morice 2007* przedstawili wyniki dla zdarzeń niepożądanych, które odnotowano u \geq 10 pacjentów, natomiast w badaniu *Morice 2008* nie podano takiej informacji.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 19. Odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (AEs); Symbicort pMDI w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na astmę

Zdarzenia niepożądane	<i>Morice 2007</i> 3 mies.			<i>Morice 2008</i> 12 mies.			Metaanaliza RR (95% CI); p*
	BUD/FM pMDI N=223	BUD/FM DPI N=229	RR (95% CI); p* RD (95% CI); p*	BUD/FM pMDI N=446	BUD/FM DPI N=227	RR (95% CI); p* RD (95% CI); p*	
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane							
Liczba (%) pacjentów z \geq1 AEs	70 (30%) [#]	66 (29%) [#]	RR=1,09 (0,82; 1,44); p=0,5517 RD=0,03 (-0,06; 0,11); p=0,5515	332 (74%)	175 (77%)	RR=0,97 (0,88; 1,06); p = 0,4424 RD=-0,03 (-0,09; 0,04); p = 0,4446	RR=0,99 (0,90; 1,09) p=0,8786
Zapalenie nosa i gardła	4 (2%)	6 (3%)	RR=0,68 (0,20; 2,39); p=0,5529 RD=-0,01 (-0,04; 0,02);	37 (8%)	25 (11%)	RR=0,75 (0,47; 1,22); p = 0,2489 RD=-0,03 (-0,08; 0,02);	RR=0,74 (0,47; 1,17) p=0,1954

Zdarzenia niepożądane	Morice 2007 3 mies.			Morice 2008 12 mies.			Metaanaliza
	BUD/FM pMDI N=223	BUD/FM DPI N=229	RR (95% CI); p* RD (95% CI); p*	BUD/FM pMDI N=446	BUD/FM DPI N=227	RR (95% CI); p* RD (95% CI); p*	RR (95% CI); p*
			p=0,5493			p = 0,2682	
Zakażenie górnych dróg oddechowych	7 (3%)	9 (4%)	RR=0,80 (0,30; 2,11); p=0,6498 RD=-0,01 (-0,04; 0,03); p=0,6485	72 (16%)	33 (15%)	RR=1,11 (0,76; 1,62); p = 0,5886 RD=0,02 (-0,04; 0,07); p = 0,5819	RR=1,06 (0,74; 1,51) p=0,7550
Zapalenie gardła	4 (2%)	8 (3%)	RR=0,51 (0,16; 1,68); p=0,2706 RD=-0,02 (-0,05; 0,01); p=0,2584	41 (9%)	27 (12%)	RR=0,77 (0,49; 1,22); p = 0,2710 RD=-0,03 (-0,08; 0,02); p = 0,2889	RR=0,73 (0,47; 1,11) p=0,1422
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	2 (1%)	4 (2%)	RR=0,51 (0,09; 2,78); p=0,4388 RD=-0,01 (-0,03; 0,01); p=0,4277	bd.	bd.	bd.	n.d.
Ból głowy	4 (2%)	4 (2%)	RR=1,03 (0,26; 4,06); p = 0,9698 RD=0,00 (-0,02; 0,02); p = 0,9698	62 (14%)	28 (12%)	RR=1,13 (0,74; 1,71); p = 0,5738 RD=0,02 (-0,04; 0,07); p = 0,5659	RR=1,12 (0,75; 1,67) p=0,5855
Grypa	4 (2%)	2 (1%)	RR=2,05 (0,38; 11,10); p = 0,4032 RD=0,01 (-0,01; 0,03); p = 0,3944	36 (8%)	23 (10%)	RR=0,80 (0,48; 1,31); p = 0,3711 RD=-0,02 (-0,07; 0,03); p = 0,3871	RR=0,87 (0,54; 1,40) p=0,5745
Świszczący oddech	2 (1%)	3 (1%)	RR=0,68 (0,12; 4,06); p = 0,6765 RD=0,00 (-0,02; 0,02); p = 0,6737	bd.	bd.	bd.	n.d.
Kandydoza jamy ustnej	2 (1%)	5 (2%)	RR=0,41 (0,08; 2,10); p = 0,2845 RD=-0,01 (-0,04; 0,01); p = 0,2648	bd.	bd.	bd.	n.d.
Kaszel	3 (1%)	2 (1%)	RR=1,54 (0,26; 9,13); p = 0,6342 RD=0,00 (-0,01; 0,02); p = 0,6324	bd.	bd.	bd.	n.d.
Zaostrzenie astmy	1 (<0,5%)	2 (1%)	RR=0,51 (0,05; 5,62); p = 0,5851 RD=0,00 (-0,02; 0,01); p = 0,5763	26 (6%)	15 (7%)	RR=0,88 (0,48; 1,63); p = 0,6896 RD=-0,01 (-0,05; 0,03); p = 0,6953	RR=0,85 (0,47; 1,54) p=0,5893
Nieżyt nosa	bd.	bd.	bd.	29 (7%)	18 (8%)	RR=0,82 (0,47; 1,44); p = 0,4920 RD=-0,01 (-0,06; 0,03); p = 0,5048	n.d.
Zapalenie oskrzeli	bd.	bd.	bd.	21 (5%)	14 (6%)	RR=0,76 (0,40; 1,47); p = 0,4208 RD=-0,01 (-0,05; 0,02); p = 0,4391	n.d.
Alergiczny nieżyt nosa	bd.	bd.	bd.	27 (6%)	12 (5%)	RR=1,15 (0,59; 2,22); p = 0,6877 RD=0,01 (-0,03; 0,04); p = 0,6808	n.d.

Zdarzenia niepożądane	Morice 2007 3 mies.			Morice 2008 12 mies.			Metaanaliza
	BUD/FM pMDI N=223	BUD/FM DPI N=229	RR (95% CI); p* RD (95% CI); p*	BUD/FM pMDI N=446	BUD/FM DPI N=227	RR (95% CI); p* RD (95% CI); p*	RR (95% CI); p*
Zapalenie zatok	bd.	bd.	bd.	31 (7%)	10 (4%)	RR=1,58 (0,79; 3,16); p = 0,1982 RD=0,03 (-0,01; 0,06); p = 0,1615	n.d.

n.d. nie dotyczy; * obliczono na podstawie dostępnych danych;; # większość AEs miała nasilenie łagodne lub umiarkowane

Ogółem, w badaniu *Morice 2007* w obu grupach zdarzenia niepożądane wystąpiły u około 30% badanych, natomiast w badaniu *Morice 2008* u >70%. Różnica w częstości raportowanych zdarzeń niepożądanych pomiędzy badaniami mogła wynikać z czterokrotnie dłuższego czasu trwania terapii w badaniu *Morice 2008* w porównaniu do *Morice 2007*: 12 mies. vs 3 mies. W obu próbach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami BUD/FM pMDI vs BUD/FM DPI w częstości oraz nasileniu zdarzeń niepożądanych ogółem oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia niepożądane raportowane u największego odsetka chorych to zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła, zapalenie nosa i gardła oraz ból głowy (*Morice 2008*).

W badaniu *Morice 2007* zaznaczono, że większość zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny lub umiarkowany, natomiast w badaniu *Morice 2008* nie podano takiej informacji.

Zdarzenia niepożądane związane z miejscowym działaniem kortykosteroidów wziewnych lub agonistów receptora β_2 -adrenergicznego

W obu badaniach oceniono częstość występowania zdarzeń niepożądanych charakterystycznych dla rozpatrywanych grup leków – wziewnych kortykosteroidów (ang. *inhaled corticosteroid*, ICS) i leków β_2 -adrenergicznych.

Wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 20. Odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem ICS i β_2 -mimetyków; Symbicort w porównaniu do Symbicort Turbuhaler, w populacji chorych na astmę

Zdarzenia niepożądane związane z zastosowaniem leczenia	Morice 2007 3 mies.			Morice 2008 12 mies.			Metaanaliza
	BUD/FM pMDI, N=223	BUD/FM DPI N=229	RR (95% CI); p* RD (95% CI); p*	BUD/FM pMDI, N=446	BUD/FM DPI N=227	RR (95% CI); p* RD (95% CI); p*	RR (95% CI); p*
Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem wziewnych kortykosteroidów							
Chrypka	1 (<0,5%)	2 (1%)	RR=0,51 (0,05; 5,62); p=0,5851 RD=0,00 (-0,02; 0,01); p=0,5763	15 (3%)	5 (2%)	RR=1,53 (0,56; 4,15); p=0,4065 RD=0,01 (-0,01; 0,04); p=0,3702	RR=1,29 (0,52; 3,20) p=0,5764
Kandydoza jamy ustnej	2 (1%)	5 (2%)	RR=0,41 (0,08; 2,10); p=0,2845 RD=-0,01 (-0,04; 0,01); p=0,2648	19 (4%)	4 (2%)	RR=2,42 (0,83; 7,02); p=0,1047 RD=0,02 (0,00; 0,05); p=0,0537	RR=1,11 (0,20; 6,24) p=0,9023
Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem β_2-mimetyków							
Drżenia	0 (0%)	2 (1%)	RR=0,21 (0,01; 4,25); p=0,3060 RD=-0,01 (-0,02; 0,01); p=0,2461	4 (1%)	4 (2%)	RR=0,51 (0,13; 2,02); p=0,3363 RD=-0,01 (-0,03; 0,01); p=0,3776	RR=0,41 (0,12; 1,43) p=0,1631
Kołatanie serca	1 (<0,5%)	6 (3%)	RR=0,17 (0,02; 1,41); p=0,1009 RD=-0,02 (-0,04; 0,00); p=0,0582	21 (5%)	6 (3%)	RR=1,78 (0,73; 4,35); p=0,2051 RD=0,02 (-0,01; 0,05); p=0,1580	RR=0,67 (0,07; 6,65) p=0,7347

Zdarzenia niepożądane związane z zastosowaniem leczenia	Morice 2007 3 mies.			Morice 2008 12 mies.			Metaanaliza RR (95% CI); p*
	BUD/FM pMDI, N=223	BUD/FM DPI N=229	RR (95% CI); p* RD (95% CI); p*	BUD/FM pMDI, N=446	BUD/FM DPI N=227	RR (95% CI); p* RD (95% CI); p*	
Ból głowy	4 (2%)	4 (2%)	RR=1,03 (0,26; 4,06); p=0,9698 RD=0,00 (-0,02; 0,02); p=0,9698	bd.	bd.	bd.	n.d.
Tachykardia	bd.	bd.	bd.	4 (1%)	2 (1%)	RR=1,02 (0,19; 5,52); p=0,9835 RD=0,00 (-0,01; 0,02); p=0,9835	n.d.

n.d. nie dotyczy; * obliczono na podstawie dostępnych danych;

Spośród miejscowych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem kortykosteroidów wziewnych wymieniono chrypkę oraz kandydozę jamy ustnej, które wystąpiły od poniżej 0,5% w badaniu *Morice 2007* do 3% w badaniu *Morice 2008* chorych. Spośród zdarzeń niepożądanych związanych z lekami β_2 -adrenergicznymi odnotowano drżenia, kołatanie serca, ból głowy oraz tachykardię. Odsetki chorych z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi nie przekroczyły 6%. W żadnym z badań nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w częstości opisywanych zdarzeń niepożądanych.

Zgony: w obydwu badaniach nie odnotowano żadnego zgonu.

Zakończenie udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych

W obu badaniach odnotowano zdarzenia niepożądane, które prowadziły do przerwania udziału w badaniu. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu; Symbicort w porównaniu do Symbicort Turbuhaler, w populacji chorych na astmę

Punkt końcowy	Morice 2007 (3 miesiące)			Morice 2008 (12 miesięcy)			Metaanaliza RR (95% CI); p* RD (95% CI); p*
	BUD/FM pMDI, N=223	BUD/FM DPI, N=229	RR (95% CI); p* RD (95% CI); p*	BUD/FM pMDI, N=446	BUD/FM DPI, N=227	RR (95% CI); p* RD (95% CI); p*	
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu	11 (4,93%*)	4 (1,75%*)	RR=2,82 (0,91; 8,74); p=0,0716 RD=0,03 (0,00; 0,06); p=0,0592	12 (3%)	2 (1%)	RR=3,05 (0,69; 13,53); p=0,1415 RD=0,02 (0,00; 0,04); p=0,0664	RR=2,92 (1,18; 7,20); p=0,0203 RD=0,02 (0,01; 0,04); p=0,0089
Najczęstsze zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu							
Chrypka	bd.	bd.	bd.	3 (0,7%*)	0 (0%)	RR=3,57 (0,19; 68,83); p=0,3992 RD=0,01 (0,00; 0,02); p=0,1953	n.d.
Zaostrzenie astmy	1 [^] (0,45%*)	2 [^] (0,87%*)	RR=0,51 (0,05; 5,62); p=0,5851 RD=0,00 (-0,02; 0,01); p=0,5763	bd.	bd.	bd.	n.d.

n.d. nie dotyczy; * obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych; [^] pozostałe zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia to nudności, drżenie (z ang. tremor), kołatania serca oraz zakażenie dolnych dróg oddechowych

Spośród chorych leczonych BUD/FM za pomocą inhalatora pMDI, z powodu zdarzeń niepożądanych terapię przerwało około 5% chorych w próbie *Morice 2007* i 3% w *Morice 2008*, natomiast u chorych otrzymujących komparator (BUD/FM DPI) zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania leczenia u odpowiednio około 2% oraz 1% pacjentów. Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy ocenianymi grupami – chorzy leczeni BUD/FM pMDI przerywali badanie z powodu zdarzeń niepożądanych prawie 3 razy częściej (wynik metaanalizy RR = 2,92 (95% CI: 1,18; 7,20), p = 0,0203). Spośród zdarzeń niepożądanych najczęściej prowadzących do przerwania leczenia w badaniu *Morice 2007* wymieniono zaostrzenie astmy, które wystąpiło w obu grupach u mniej niż 1% chorych, a w próbie *Morice 2008* chrypkę, która była przyczyną przerwania leczenia u <1% chorych leczonych BUD/FM pMDI (w grupie BUD/FM DPI nie odnotowano przerwania leczenia z tego powodu). Pozostałe zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia to nudności, drżenie, kołatania serca oraz zakażenie dolnych dróg oddechowych (*Morice 2007*).

Ciężkie zdarzenia niepożądane

W obu badaniach przedstawiono informacje na temat występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, a w badaniu *Morice 2008* przedstawiono dodatkowo dane odnośnie najczęściej występującego ciężkiego zdarzenia niepożądanego.

Wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 22. Odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane; Symbicort w porównaniu do Symbicort Turbuhaler, w populacji chorych na astmę

Punkt końcowy	<i>Morice 2007</i> (3 miesiące)			<i>Morice 2008</i> (12 miesięcy)			Metaanaliza
	BUD/FM pMDI, N=223	BUD/FM DPI, N=229	RR (95% CI); p* RD (95% CI); p*	BUD/FM pMDI, N=446	BUD/FM DPI, N=227	RR (95% CI); p* RD (95% CI); p*	RR (95% CI); p*
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane	2 (0,9%*)	0 (0%)	RR=5,13 (0,25; 106,34); p=0,2901 RD=0,01 (-0,01; 0,02); p=0,2418	32 (7,2%*)	15 (6,61%*)	RR=1,09 (0,60; 1,96); p=0,7853 RD=0,01 (-0,03; 0,05); p=0,7824	RR=1,18 (0,67; 2,10) p=0,5637
Najczęściej występujące ciężkie zdarzenia niepożądane							
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie astmy	bd.	bd.	bd.	8 (2%)	6 (3%)	RR=0,68 (0,24; 1,93); p=0,4677 RD=-0,01 (-0,03; 0,02); p=0,4920	n.d.

n.d. nie dotyczy; * obliczono na podstawie dostępnych danych;

Zarówno w badaniu *Morice 2007* jak i *Morice 2008* nie odnotowano istotnych różnic w odsetkach chorych z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi pomiędzy ocenianymi grupami. W badaniu *Morice 2008* najczęściej występującym ciężkim zdarzeniem niepożądanym było zaostrzenie astmy, które wystąpiło u 2% i 3% chorych, odpowiednio w grupach BUD/FM pMDI i BUD/FM DPI.

Ogółem, w badaniu *Morice 2008* w grupie BUD/FM pMDI, odnotowano 44 ciężkie zdarzenia niepożądane, w tym 2 związane z ocenianym lekiem: tachykardię nadkomorową oraz tachykardię komorową oraz 28 ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie BUD/FM DPI, w tym 1 związane z ocenianym lekiem: arytmie komorową.

W badaniu *Morice 2007* w grupie BUD/FM pMDI jako ciężkie zdarzenia niepożądane wymieniono bardzo obfite przedłużające się krwawienie menstruacyjne oraz wzrost aktywności enzymów wątrobowych, żadne z nich nie było związane ze stosowanym leczeniem. Nie odnotowano żadnego ciężkiego zdarzenia niepożądanego w grupie BUD/FM DPI.

Parametry laboratoryjne i życiowe

W badaniu *Morice 2007* pomiędzy leczonymi grupami chorych nie odnotowano klinicznie istotnych różnic (ang. *clinically important differences*) w zakresie parametrów życiowych i laboratoryjnych, nie podano jednak szczegółowych wyników.

W drugim badaniu, *Morice 2008*, przedstawiono dane dotyczące średniego stężenia kortyzolu w osoczu oraz dobowej zbiórce moczu, a także zawartości glukozy w osoczu.

Wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 23. Ocena parametrów laboratoryjnych; Symbicort w porównaniu do Symbicort Turbuhaler, w populacji chorych na astmę

Parametr	Morice 2008 (12 miesięcy)			
	N	BUD/FM pMDI	N	BUD/FM DPI
Stężenie kortyzolu w osoczu, średnia (zakres) [mmol/l]^				
Przed leczeniem	424	277 (10–1280)	217	256 (10–1390)
Po leczeniu	424	268 (10–2970)	217	236 (10–1410)
Stężenie kortyzolu w dobowej zbiórce moczu, średnia (zakres) [mmol/l]‡				
Przed leczeniem	59	46 (7–407)	26	59 (5–441)
Po leczeniu	59	48 (9–546)	26	49 (9–263)
Stężenie glukozy w osoczu, średnia zmiana [mmol/l]†				
Średnia zmiana [mmol/l]	bd.	0,01	bd.	0,17

^ w analizie wrażliwości z uwzględnieniem dopasowania do kraju i charakterystyk wyjściowych: stosunek średnich (MR, *mean ratio*): 110 %, $p = 0,05$ – u dużego odsetka pacjentów (501/641, 78%) odnotowano, zarówno na początku jak i na końcu badania, właściwe stężenie kortyzolu w osoczu (≥ 150 nmol/l), natomiast u kolejnych 7% (45 z 641 pacjentów), u których odnotowano na początku badania nieprawidłowe wartości stężenia kortyzolu w osoczu, na końcu badania wyniki były już prawidłowe. Zaznaczono, że w obu grupach chorych (leczonych BUD/FM pMDI oraz BUD/FM DPI) podobne odsetki chorych, którzy mieli nieprawidłowe wartości stężenia kortyzolu w moczu a początku badania, uzyskali prawidłowe wyniki na jego końcu i odwrotnie; ‡ nie odnotowano różnic w 24-h stężeniu kortyzolu w moczu w podgrupie 85 chorych; † zaznaczono, że odnotowano liczbą różnicę (ang. *numerical difference*) w zakresie tego parametru, brak jednak informacji na temat istotności statystycznej różnicy, której nie obliczono ze względu na brak informacji o liczbie pacjentów w obu grupach, dla której wykonano pomiaru glukozy

W badaniu *Morice 2008* nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic (ang. *clinically relevant differences*) pomiędzy dwoma grupami w zmianach tętna serca oraz ciśnienia tętniczego krwi. W odniesieniu do parametrów badania EKG, nie odnotowano istotnych różnic w odsetkach pacjentów ze zmianami w rytmie serca, przewodnictwie, z dodatkowymi skurczami oraz nieprawidłowościami odcinka ST-T. Zaobserwowano niewielką różnicę średniej zmiany w stosunku do wartości wyjściowych w skorygowanym według wzoru Bazetta odstępie QTcb (z ang. *QTc with Bazett's correction*), z większą zmianą w grupie BUD/FM pMDI w porównaniu do BUD/FM DPI: odpowiednio 1,9 ms vs 1,6 ms. Z kolei w ocenie wydłużenia odcinka QTcb od wartości początkowej do największej zaobserwowanej w czasie trwania badania, a także zmiany jego długości na podstawie wzoru z poprawką Fridericia (QTcf) nie odnotowano różnic pomiędzy grupami.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy Agencji nie zidentyfikowali dodatkowych informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Symbicort (ChPL Symbicort), brak jest działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$), a działania niepożądane występujące często ($\geq 1/10$), to:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze w postaci: zakażenia drożdżakowe (kandydoza) jamy ustnej i gardła oraz zapalenie płuc (u pacjentów z POChP),
- zaburzenia układu nerwowego w postaci: bóle głowy oraz drżenia mięśni,
- zaburzenia serca w postaci: kołatanie serca,
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w postaci: łagodne podrażnienia gardła, kaszel oraz chrypka.

Dnia 22.08.2018 r. przeprowadzono wyszukiwanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, na stronach internetowych URPLWMIpB, EMA oraz FDA.

Nie zidentyfikowano żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających budezonid i formoterol w skojarzeniu, podawanych przy pomocy inhalatora ciśnieniowego z odmierzoną dawką.

4.3. Komentarz Agencji

Największym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy jest brak badań odpowiadających ocenianemu problemowi decyzyjnego. Nie zidentyfikowano badań wykonanych wśród osób z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania budezonidu z formoterolem w jednym inhalatorze ciśnieniowym z odmierzoną dawką, do stosowania budezonidu z formoterolem w jednym inhalatorze suchego proszku.

Zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy opublikowane przeglądy systematyczne, *Nannini 2013* oraz *Nannini 2013a*, nie odnoszą się do rozpatrywanego problemu decyzyjnego, ponieważ porównywano w nich ocenianą interwencję, odpowiednio: z placebo oraz budezonidem stosowanym w monoterapii (wyniki z tych przeglądów są dostępne w AKL wnioskodawcy na stronach 36-40 w tabeli nr 6).

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

Celem analizy ekonomicznej wg wnioskodawcy jest „ocena zasadności finansowania ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) produktu leczniczego Symbicort (budezonid + formoterol, w postaci aerozolu inhalacyjnego, który podawany jest za pomocą inhalatora ciśnieniowego z odmierzaną dawką (pMDI)), stosowanego w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP).”

Populacja

Pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Porównywane interwencje

- Interwencja oceniana: lek Symbicort zawierający 160 µg/dawkę inhalacyjną BUD i 4,5 µg/dawkę inhalacyjną FM podawany za pomocą inhalatora ciśnieniowego z odmierzaną dawką (BUD/FM pMDI);
- Komparator: produkty lecznicze zawierające w swoim składzie BUD i FM w proporcjach 160 µg / 4,5 µg (lub wielokrotność): Bufomix Easyhaler, DuoResp Spiromax oraz Symbicort Turbuhaler, które zawierają proszek do inhalacji, podawany za pomocą inhalatora suchego proszku (BUD/FM DPI)

Perspektywy

- płatnika publicznego (NFZ); w przypadku wyników w analizie wrażliwości dla populacji w wieku powyżej 75 lat perspektywę płatnika należy rozumieć jako NFZ + MZ;
- wspólna (płatnika publicznego + pacjenta)

Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

Horizont czasowy

1 rok

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca założył podobną biodostępność, równoważność terapeutyczną, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku Symbicort (BUD/FM pMDI), co komparatorów (BUD, FM, BUD/FM podawanych w DPI lub pMDI).

Uwzględnione koszty

1. Koszty wnioskowanego leku (BUD/FM pMDI) – tabela poniżej,

2. Koszty komparatora: Bufomix Easyhaler, DuoResp Spiromax, Symbicort Turbuhaler. Cena jednostkowa (za DDD) komparatora tj. preparatów zawierających skojarzenie budezonidu i formoterolu w proporcjach 160 µg / 4,5 µg (lub wielokrotność) w postaci DPI została oszacowana na podstawie danych z komunikatów NFZ DGL o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków w okresie od stycznia 2017 do marca 2018 r. – tabela poniżej.

Tabela 24. Koszty leku Symbicort i komparatora

Lek	Warunki		Koszty
Symbicort (BUD/FM pMDI)	Cena zbytu netto		
	Cena detaliczna		
	Limit finansowania		
	Poziom odpłatności		
	Opłata pacjenta/op.		
	Opłata NFZ/op.		
	Perspektywa płatnika	Koszt jednostkowy za DDD	
Perspektywa wspólna			
Komparator (BUD/FM DPI)	Perspektywa płatnika		3,567 zł
	Perspektywa wspólna		4,324 zł

W ramach analizy podstawowej założono, że

Użyteczności stanów zdrowia

Przyjęta w analizie ekonomicznej wartość użyteczności dla populacji chorych na POChP została zaczerpnięta z publikacji *Moayeri 2015* (przeгляд systematyczny z metaanalizą).

Dyskontowanie

Nie przeprowadzono dyskontowania - horyzont analizy ekonomicznej nie przekracza jednego roku.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej (CMA)

Tabela 25. Wyniki CMA

Parametr	BUD/FM pMDI	BUD/FM DPI
Perspektywa płatnika		
Roczny koszt leczenia [zł]		
Różnica kosztów [zł]		
Perspektywa wspólna		
Roczny koszt leczenia [zł]		
Różnica kosztów [zł]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie BUD/FM pMDI w miejsce BUD/FM

Z perspektywy płatnika terapia lekiem Symbicort zamiast terapii technologią alternatywną, zaś z perspektywy wspólnej

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z brakiem RCT dowodzących wyższość technologii wnioskowanej nad technologiami alternatywnymi, aktualnie refundowanymi w ocenianym wskazaniu, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Ze względu na brak różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią alternatywną, wnioskodawca przedstawił oszacowanie ceny zbytu netto leku Symbicort, przy której różnica pomiędzy kosztem jego stosowania a kosztem stosowania technologii alternatywnej jest równa zero: z perspektywy wspólnej wyniosła ona [redacted] zaś z perspektywy płatnika [redacted]

Zgodnie z art. 13 ustawy o refundacji, wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Symbicort, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej wynosi [redacted] z perspektywy wspólnej, zaś z perspektywy płatnika [redacted]

5.2.3. Wyniki analizy dodatkowej

Poniżej przedstawiono wyniki analizy dodatkowej, wynikającej z konieczności przedstawienia kalkulacji wynikających z zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji.

Tabela 26. Wyniki analizy dodatkowej

Parametr	BUD/FM pMDI	BUD/FM DPI
Perspektywa płatnika		
Roczny koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
CUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN [zł]	[redacted]	
UCZ, o której mowa w art. 13 ustawy o refundacji [zł]		
Perspektywa wspólna		
Roczny koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
CUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN [zł]	[redacted]	
UCZ, o której mowa w art. 13 ustawy o refundacji [zł]*	[redacted]	

*obliczenia analityków Agencji

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie BUD/FM pMDI w miejsce BUD/FM PDI [redacted]

Ze względu na wyniki analizy klinicznej, założono, że uzyskany efekt zdrowotny jest taki sam dla BUD/FM pMDI co dla BUD/FM PDI i (za danymi przyjętymi w publikacji *Moayeri 2015*) wynosi [redacted] roku życia skorygowanego o jakość.

Iloraz kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię (współczynnik CUR) [redacted]

Wnioskodawca wykonał analizę progową. Wartość ceny zbytu netto leku Symbicort, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wyniosła z perspektywy wspólnej [redacted] zaś z perspektywy płatnika [redacted]

Zatem, zgodnie z art. 13 ustawy o refundacji, wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Symbicort, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi [redacted] z perspektywy wspólnej, zaś z perspektywy płatnika [redacted]

5.2.4. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany następujących założeń na wyniki analizy:

- koszt terapii ważony udziałem chorych w wieku 0-75 lat i 75+ lat (lek Symbicort dostępny zarówno na liście A i liście D);
- koszt komparatorów na poziomie najdroższej terapii (leki na liście A);
- koszt komparatorów na poziomie najtańszej terapii (leki na liście A);
- koszt komparatorów na poziomie najdroższej terapii (leki na liście D);
- koszt komparatorów na poziomie najtańszej terapii (leki na liście D);
- lek Symbicort w postaci pMDI dostępny w ramach listy D vs komparatory refundowane w ramach listy D;
- lek Symbicort w postaci pMDI na liście A vs ważony koszt komparatorów z listy A i D,
- przyjęcia wartości użyteczności dla populacji chorych z POChP w stadium I i IV choroby na poziomie maksymalnej i minimalnej użyteczności.

W większości scenariuszy nie dochodziło do zmiany wnioskowania z analizy podstawowej CMA, z wyjątkiem scenariuszy, w których uwzględniono:

- koszt komparatorów na poziomie najtańszej terapii (leki na liście A) z perspektywy wspólnej, oraz
- koszt komparatorów na poziomie najtańszej terapii (leki na liście D) – w obu perspektywach,

w których to koszt stosowania leku Symbicort był wyższy od kosztu stosowania technologii alternatywnych – wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tabela 27. Wyniki analiz wrażliwości

Scenariusz	Parametr	BUD/FM pMDI	BUD/FM DPI
Perspektywa płatnika			
koszt komparatorów na poziomie najtańszej terapii (leki na liście D)	Roczny koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
	Różnica kosztów [zł]	[redacted]	[redacted]
	Progowa CZN [zł]	[redacted]	[redacted]
	UCZ, o której mowa w art. 13 ustawy o refundacji [zł]*	[redacted]	[redacted]
Perspektywa wspólna			
koszt komparatorów na poziomie najtańszej terapii (leki na liście A)	Roczny koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
	Różnica kosztów [zł]	[redacted]	[redacted]
	Progowa CZN [zł]	[redacted]	[redacted]
	UCZ, o której mowa w art. 13 ustawy o refundacji [zł]*	[redacted]	[redacted]
koszt komparatorów na poziomie	Roczny koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]

Scenariusz	Parametr	BUD/FM pMDI	BUD/FM DPI
najtańszej terapii (leki na liście D)	Różnica kosztów [zł]		
	Progowa CZN [zł]		
	UCZ, o której mowa w art. 13 ustawy o refundacji [zł]*		

*obliczenia analityków Agencji

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Komentarz analityka – rozdz. 3.6 <i>Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.</i>
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	W podstawowej wersji analizy ekonomicznej za technikę analityczną przyjęto CMA, co jest zasadne biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej i zgodne z wytycznymi AOTMiT.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Ze względu na współpłacenie pacjenta, obok perspektywy płatnika, uwzględniono perspektywę wspólną, co jest zgodne z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Brak uwag.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Brak uwag.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, ze względu na przyjęty horyzont czasowy, który nie przekracza 1 roku, nie było konieczności wykonania dyskontowania.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Nie wykonano przeglądu badań użyteczności <i>de novo</i> , skorzystano z wartości użyteczności podanych w publikacji <i>Moayeri 2015</i> (przegląd systematyczny), co jest zgodne z wytycznymi AOTMiT (przegląd <i>Moayeri 2015</i> nie budzi wątpliwości metodologicznych, jest aktualny i zawiera wartości użyteczności dla stanów zdrowia w modelu).
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Brak uwag.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	W opinii analityków Agencji zasadne byłoby uwzględnienie dodatkowego scenariusza analizy wrażliwości (szczegółowo w rozdz. 5.3.1. <i>Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy</i>).

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W opinii analityków Agencji, ze względu na wyniki analizy klinicznej, w której wykazano podobną biodostępność, równoważność terapeutyczną, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku Symbicort, co komparatorów wybrano prawidłową technikę wykonania analizy ekonomicznej (CMA).

Wybór horyzontu czasowego i perspektywy nie budzi zastrzeżeń analityków.

Wnioskodawca przekazał jeden model dla analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet, wykonany w programie MsExcell, o przejrzystej strukturze.

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

Wnioskodawca przeprowadził analizy wrażliwości, w których uwzględniono kilka scenariuszów.

W opinii analityków zasadne byłoby uwzględnienie, jako kolejny scenariusz CMA, możliwości podania ocenianego leku w inhalacji z wykorzystaniem komory inhalacyjnej. Zgodnie z ChPL Symbicort „Zwykle zaleca się stosowanie komory inhalacyjnej (np. AeroChamber Plus Flow Vu lub AeroChamber Plus) z produktem leczniczym Symbicort (aerazol inhalacyjny, zawiesina) szczególnie u pacjentów, którzy mają lub mogą mieć trudności z koordynacją uruchomienia inhalatora i wdychania.”

Koszt zakupu komory (ok. 100 zł, zgodnie z informacjami odnalezionymi w Internecie przez analityków) ponosi pacjent, gdyż nie jest ona refundowana. Korzystanie z komory inhalacyjnej zwiększa, zgodnie z ChPL Symbicort, ekspozycję na lek: „Całkowita ogólnoustrojowa ekspozycja na produkt leczniczy Symbicort (aerazol inhalacyjny, zawiesina) podawany przez komorę inhalacyjną AeroChamber Plus Flow Vu była zwiększona w porównaniu do podania bez użycia komory, ze średnią wartością AUC o 68% i 77% większą, odpowiednio dla budezonidu i formoterolu.”

Konieczność zakupu komory ze środków własnych pacjenta powoduje zmianę wnioskowania z perspektywy wspólnej w tym scenariuszu – patrz rozdz. Obliczenia własne Agencji.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W opinii analityków Agencji przyjęte w modelu wartości i założenia dla wyznaczenia różnicy kosztów stosowania leku Symbicort i komparatora zostały wybrane prawidłowo. Wartości podane w wersji papierowej analizy ekonomicznej pokrywają się z wartościami przyjętymi w modelu.

Wnioskodawca w obliczeniach korzystał z możliwie najbardziej aktualnych danych kosztowych (Obwieszczenie MZ, komunikaty NFZ DGL) na dzień złożenia analiz do MZ, które nie wymagały aktualizacji ze strony Agencji.

Wybór wartości użyteczności pochodzących z publikacji *Moayeri 2015*, w opinii analityków Agencji, został dokonany poprawnie i zgodnie z wytycznymi AOTMiT (przegląd nie budzi wątpliwości metodologicznych, jest aktualny i zawiera wartości użyteczności dla stanów zdrowia w modelu).

Część danych w modelu była niepublikowana (), stąd nie było możliwości ich weryfikacji.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną i podjęto próbę oceny konwergencji, które nie była możliwa ze względu na brak badań farmakoekonomicznych, w których rozpatrywano rozważany problem decyzyjny. Nie przedstawiono wyników walidacji.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Ewentualny zakup komory inhalacyjnej ze środków własnych pacjenta powoduje zmianę wnioskowania z perspektywy wspólnej w tym scenariuszu (przy założeniu kosztu komory 100 zł) –

Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem zakupu komory inhalacyjnej

Parametr	BUD/FM pMDI	BUD/FM DPI
Perspektywa wspólna		
Koszt leczenia [zł]		
Różnica kosztów [zł]		
Progowa CZN [zł]		
UCZ, o której mowa w art. 13 ustawy o refundacji [zł]		

Różnica w kosztach rocznych stosowania leku Symbicort i komparatorów w perspektywie pacjenta stosującego komorę inhalacyjną (koszt roczny wynosi odpowiednio) może mieć wpływ na preferencje i stopień przejmowania rynku.

5.4. Komentarz Agencji

Wyniki podstawowej analizy ekonomicznej wskazują, że w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej, stosowanie leku Symbicort (BUD/FM pMDI) zamiast komparatora (BUD/FM DPI) w perspektywie 1 roku

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie badań ekonomicznych celem porównania wyników uzyskanych w analizie z wynikami przedstawionymi w innych opracowaniach. Odnaleziono jedno badanie, w którym przeprowadzono ocenę kosztowej efektywności stosowania terapii indakaterolem w porównaniu z leczeniem skojarzonym budezonidem i formoterolem w populacji chorych na POChP. Ze względu na przyjęcie innych założeń w opublikowanej analizie (m.in. inna technika analityczna, inna technologia alternatywna) dokonanie porównania nie było możliwe. W wyniku aktualizującego wyszukiwania w dniu 24.08.2018 r. analitycy Agencji nie odnaleźli innych badań, kwalifikujących się do włączenia do niniejszej AWA.

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

Celem analizy wpływu na budżet wg wnioskodawcy jest „prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Symbicort (budezonid + formoterol, w postaci aerozolu inhalacyjnego, który podawany jest za pomocą inhalatora ciśnieniowego z odmierzaną dawką (pMDI)), stosowanego w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP).”

Horyzont czasowy analizy

2 lata (2019-2020)

Perspektywy

- płatnika publicznego (NFZ); w przypadku wyników w analizie wrażliwości dla populacji w wieku powyżej 75 lat perspektywę płatnika należy rozumieć jako NFZ + MZ;
- wspólna (płatnika publicznego + pacjenta)

Technologie alternatywne

Aktualnie refundowane preparaty skojarzone zawierające budezonid oraz formoterol w ilości 160 µg i 4,5 µg (lub ich wielokrotności): Bufomix Easyhaler, DuoResp Spiromax, Symbicort Turbuhaler.

Koszty

Uwzględniono koszty leku wnioskowanego i technologii alternatywnych.

W ramach analizy podstawowej założono, że lek Symbicort, w przypadku objęcia refundacją

Rozpatrywane scenariusze:

- istniejący – zakłada brak produktu leczniczego Symbicort w wykazie leków refundowanych oraz
- nowy: zakładający umieszczenie wnioskowanego produktu leczniczego Symbicort w wykazie leków refundowanych zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją. Przyjęto, że refundacja leku Symbicort wpłynie na poziom sprzedaży pozostałych preparatów skojarzonych zawierających budezonid oraz formoterol w ilości 160 µg i 4,5 µg (lub ich wielokrotności)

Założenia dotyczące rozwoju scenariusza „istniejącego” i scenariusza „nowego”:

- poziom odpłatności:
- kwalifikacja do grupy limitowej wnioskowanego leku:
- struktura i zmiany w rynku leków stosowanych w rozpatrywanym wskazaniu / przejmowanie udziałów w rynku przez wnioskowany lek w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku:

- oszacowania dot. wielkości liczebność populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia z wykorzystaniem wnioskowanego leku oparto na prognozowanym na podstawie danych sprzedażowych NFZ dot. zużycia produktów skojarzonych BUD/FM,
- przeprowadzono analizy wrażliwości, w których testowano wpływ na wynik zmiany w następujących parametrach: cena netto leku Symbicort w postaci pMDI zwiększona o 5% lub zmniejszona o 5%;

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Oszacowana na podstawie danych epidemiologicznych liczebność populacji docelowej nie została wykorzystana do uzyskania wyników analizy wpływu na budżet. Podstawą obliczeń były dane i prognozy dotyczące liczby sprzedanych opakowań - wyniki oszacowano w oparciu o prognozowaną roczną liczbę zużytych DDD refundowanych produktów leczniczych z grupy limitowej [redacted] w kolejnych latach horyzontu czasowego. Prognozę liczby zużytych DDD oparto o dane NFZ DGL za okres od 02.2011-02.2018 r.

W analizie uwzględniono różnice w sposobie refundacji leków w grupie wiekowej 0-75 lat oraz u osób w wieku powyżej 75 lat. Udziały populacji w wieku 0-75 lat i powyżej 75 lat oszacowano na podstawie danych o liczbie porad w ramach POZ w populacji chorych z POChP w 2012 roku oraz ludności Polski z GUS.

Wielkość sprzedaży (obecnej i przyszłej) leków stosowanych w analizowanej populacji

Sprzedaż komparatorów w POChP: [redacted]

Udziały leku Symbicort w pierwszym i drugim roku refundacji ustalono [redacted]

Koszty uwzględnione w analizie

Koszty technologii wnioskowanej i koszty technologii alternatywnych w scenariuszu istniejącym oszacowano na podstawie Obwieszczenia MZ z 26.04.2018 r., zaś w scenariuszu nowym uwzględniono [redacted]

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją [redacted]

W perspektywie wspólnej objęcie refundacją [redacted]

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	1 069 445	1 067 767
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty sumaryczne				

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 32. 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/?	Obliczenia w analizie wpływu na budżet oparto na prognozowanym na podstawie danych NFZ rzeczywistym zużyciu produktów skojarzonych budezonid/formoterol. Analitycy uznali takie podejście za prawidłowe.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT. Horyzont ten jest zgodny z czasem obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej.
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	Wnioskodawca w obliczeniach korzystał z możliwie najbardziej aktualnych danych kosztowych (Obwieszczenie MZ, komunikaty NFZ DGL) na dzień złożenia analiz do MZ, które nie wymagały aktualizacji ze strony Agencji.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Wnioskodawca opierał się na danych sprzedażowych udostępnionych przez NFZ.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	W karcie wniosku wnioskodawca określa roczną wielkość dostaw, w przypadku objęcia refundacją [redacted]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Komentarz w rozdz. 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz w rozdz. 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK/?	Przeprowadzono analizy wrażliwości, w których uwzględniono zmianę następujących parametrów: zwiększona lub zmniejszona CZN względem wnioskowanej, zmiana udziałów wnioskowanego leku w scenariuszu nowym, zmiana prognoz zużycia leków BUD/FM DPI, inne udziały leku Symbicort w scenariuszu nowym, inny udział opakowań preparatów BUD/FM DPI stosowanych w leczeniu POChP. Nie uwzględniono scenariusza, w którym pacjent dokonuje zakupu komory inhalacyjnej. Należy mieć na uwadze, iż ewentualny koszt zakupu komory inhalacyjnej będzie zwiększał koszty inkrementalne w perspektywie wspólnej.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analiza wpływu na budżet ma następujące ograniczenia:

- wnioskodawca założył, że wnioskowany lek przejmie udziały w rynku [redacted]
- założono przejmowanie przez wnioskowany lek udziału terapii alternatywnych [redacted]
- nie uwzględniono scenariusza, w którym pacjent dokonuje zakupu komory inhalacyjnej.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizy wrażliwości z uwzględnieniem zmiany następujących parametrów:

- Cena netto leku Symbicort w postaci pMDI zwiększona o 5%/zmniejszona o 5%;
- Prognozowane zużycie leków BUD/FM DPI [redacted]
- Lek Symbicort przejmuje udziały proporcjonalnie od wszystkich preparatów BUD/FM DPI (populacja do 75 lat oraz powyżej 75 lat);

- Lek Symbicort przejmuje udziały proporcjonalnie od preparatów Symbicort Turbuhaler (populacja do 75 lat, lista A);
- Lek Symbicort przejmuje udziały proporcjonalnie od preparatów Symbicort Turbuhaler (populacja do 75 lat oraz powyżej 75 lat);
- Minimalny udział [redacted] preparatów BUD/FM DPI sprzedawanych ze wskazaniem leczenia POChP;
- Maksymalny udział [redacted] preparatów BUD/FM DPI sprzedawanych ze wskazaniem leczenia POChP;
- Prognozowany udział leku Symbicort w postaci pMDI w scenariusz nowym na podstawie preparatu Spiriva Respimat.

W perspektywie płatnika publicznego [redacted]

W perspektywie wspólnej [redacted]

Tabela 33. Wyniki analiz wrażliwości analizy wpływu na budżet: koszty inkrementalne w oszacowaniach wnioskodawcy

Perspektywa	Scenariusz analizy wrażliwości	Kategoria kosztów	Horyzont analizy	
			I rok	II rok
Płatnika	NAJMNIEJSZE OSZCZĘDNOŚCI Lek Symbicort przejmuje udziały proporcjonalnie od preparatów Symbicort Turbuhaler (populacja do 75 lat, lista A)	Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]
		Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]
	NAJWIĘKSZE OSZCZĘDNOŚCI Maksymalny udział ([redacted]) preparatów BUD/FM DPI sprzedawanych ze wskazaniem leczenia POChP	Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]
		Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]
Wspólna	NAJWYŻSZE WYDATKI CZN wnioskowanego leku zwiększona o 5% względem wnioskowanej	Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]
		Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]
	NAJWIĘKSZE OSZCZĘDNOŚCI Lek Symbicort przejmuje udziały proporcjonalnie od preparatów Symbicort Turbuhaler (populacja do 75 lat oraz powyżej 75 lat)	Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]
		Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Ewentualny zakup komory inhalacyjnej ze środków własnych pacjenta spowoduje wzrost wydatków z perspektywy wspólnej o dodatkowe [redacted]

[redacted] Nie jest jasne, jak koszty te kształtować się będą w kolejnych latach, gdyż komora inhalacyjna jest wyrobem wielorazowego użytku, jednak o określonej żywotności.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją wnioskowanego [redacted]



7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wyniki analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do świadczeń ze środków publicznych, przedstawionej przez wnioskodawcę nie wykazały wzrostu kosztów refundacji (z budżetu na refundację leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych), w związku z czym, zgodnie z przepisami ustawy o refundacji, wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Symbicort (budezonid+formoterol) stosowanego w postaci aerozolu inhalacyjnego we wskazaniu przewlekła obturacyjna choroba płuc 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/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 27.08.2018 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Symbicort, Symbicort Rapihaler, Vannair oraz budesonide / formoterol. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne i 1 rekomendację negatywną, która wynika z braku formalnego wniosku o refundację. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 34. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Symbicort, aerozol inhalacyjny

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2016	W leczeniu objawowym POChP u osób dorosłych ≥ 18 r.ż. z FEV ₁ <70% wartości należnej po podaniu leku rozszerzającego oskrzela oraz zaostrzeniami w wywiadzie występującymi pomimo zastosowanego leczenia bronchodylatacyjnego	Rekomendacja pozytywna (dot. produktu Symbicort Rapihaler BUD 200 µg+ FM 6 µg, aerozol inhalacyjny) Poziom refundacji 30% (lista leków refundowanych).
PTAC 2016	W leczeniu objawowym u dorosłych chorych na umiarkowaną lub ciężką postać POChP (FEV ₁ \leq 50% wartości należnej przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela) z często występującymi objawami pomimo stosowania długo działających leków bronchodylatacyjnych oraz nawracającymi zaostrzeniami w wywiadzie (wskazanie zgodnie z ChPL dostępnym na http://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/v/Vannairinh.pdf , przy założeniu stosowania zgodnie ze wskazaniem zarejestrowanym; ostatni dostęp: 27.08.2018 r.)	Rekomendacja pozytywna (dot. produktu Vannair). Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee umieścił na swojej stronie internetowej informację o obniżeniu wydatków na lek Vannair (BUD 100 µg+ FM 6 µg oraz BUD 200 µg+ FM 6 µg – aerozol inhalacyjny) dostępny w ramach listy leków refundowanych ze środków publicznych (The New Zealand Pharmaceutical Schedule, Section B) - https://www.pharmac.govt.nz/news/notification-2016-02-03-budesonide-eformoterol/ (ostatni dostęp: 27.08.2018 r.)
SMC 2016	W leczeniu pacjentów z POChP charakteryzujących się FEV ₁ 50-70% wartości należnej (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela) oraz zaostrzeniami w wywiadzie występującymi pomimo regularnie stosowanego leczenia bronchodylatacyjnego	Rekomendacja negatywna (dot. m.in. produktu Symbicort BUD 200 µg+ FM 6 µg, aerozol inhalacyjny). Decyzja spowodowana brakiem formalnego wniosku o refundację).
PBAC 2013	W terapii osób dorosłych z POChP o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu (FEV ₁ \leq 50% wartości należnej) z często występującymi objawami pomimo stosowania długo działających leków bronchodylatacyjnych i/lub z zaostrzeniami w wywiadzie występującymi pomimo regularnie stosowanego leczenia bronchodylatacyjnego.	Rekomendacja pozytywna (dot. m.in. produktu Symbicort Rapihaler BUD 200 µg +FM i 6 µg). Za podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej przemawiają wyniki analizy klinicznej, w której wykazano równoważność produktów leczniczych zawierających budezonid i formoterol w formie DPI i pMDI oraz wyniki analizy minimalizacji kosztów. Eksperti zalecają umieszczenie leku na liście produktów leczniczych wydawanych z przepisu lekarzy oraz pielęgniarek.

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji*	Instrumenty dzielenia ryzyka
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wyboldowaną czcionką zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita (+/-15% PKB) za 2018 r.

Źródło: <http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en> (ostatni dostęp: 24.08.2018 r.)

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Symbicort jest finansowany w [redacted]

Komentarz analityka: ponieważ wniosek refundacyjny był pierwotnie złożony na 3 wskazania: astma, POChP i eozynofilowe zapalenie oskrzeli, przedstawione powyżej warunki finansowania w innych krajach dotyczą ww. 3 wskazań, chyba, że wskazano inaczej.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 12.07.2018 r. znak PLR.4600.159.2017.8.MS (data wpływu do AOTMiT 12.07.2018 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. z 2017 r. poz. 1844) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Symbicort (budesonidum + formoteroli fumaras dihydricus), aerozol inhalacyjny, zawiesina, 160 µg + 4,5 µg/dawkę inhalacyjną, 120 dawek, EAN: 5000456011648 we wskazaniu: przewlekła obturacyjna choroba płuc.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmowały następujące elementy: wnioskowana cena zbytu netto:

Problem zdrowotny

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) cechuje się utrzymującymi się objawami ze strony układu oddechowego oraz przewlekłym upośledzeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe (obturacyją).

Stopnie zaawansowania obturacji w POChP można podzielić, ze względu na wartość FEV₁ (% wartości należącej), na:

- łagodny stopień obturacji (FEV₁ ≥ 80%) – GOLD 1,
- umiarkowany stopień obturacji (50% ≤ FEV₁ < 80%) – GOLD 2,
- ciężki stopień obturacji (30% ≤ FEV₁ < 50%) – GOLD 3,
- bardzo ciężki stopień obturacji (FEV₁ < 30%) – GOLD 4.

Ocena chorego uwzględniająca równocześnie objawy POChP i ryzyko zaostrzeń pozwala na zaliczenie go do jednej z czterech kategorii:

- A – niskie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby,
- B – niskie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby,
- C – wysokie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby,
- D – wysokie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby.

Mechanizm uszkodzenia płuc w POChP rozpoczyna się od przewlekłego zapalenia dróg oddechowych, miąższu płuc i naczyń płucnych, gdzie istotną rolę odgrywają makrofagi, limfocyty T (głównie CD8+) oraz neutrofile. W związku z zaburzeniem równowagi między proteazami i antyproteazami w uszkodzonym miąższu płucnym dochodzi do przewagi rozkładu włókien elastyny i innych składników macierzy międzykomórkowej płuc przez elastazy i stresu oksydacyjnego.

Zmiany chorobowe w POChP najczęściej występują w kolejności: nadprodukcja śluzu i upośledzenie oczyszczania rzęskowego, ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe, rozdzęcie płuc, zaburzenia wymiany gazowej, rozwój nadciśnienia płucnego i serca płucnego.

Ocena rozpowszechnienia POChP w populacji polskiej oparta może być wyłącznie o odnalezione wyniki badań cząstkowych, różniących się metodologią oraz charakterystyką badanej próby, których wyniki zebrano w tabeli poniżej. W Polsce POChP w kategorii GOLD ≥ 2 stwierdza się u około 9% populacji powyżej 40 r.ż. Choroba częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet.

W opinii jednego z ankietowanych ekspertów, do stosowania wnioskowanej technologii w POChP kwalifikowałyby się od 10 do 15 tys. chorych.

Alternatywne technologie medyczne

Większość z odnalezionych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia POChP wskazuje na możliwość zastosowania terapii skojarzonej LABA i ICS (do których należą oceniane substancje czynne: formoterol i budezonid), zwłaszcza u pacjentów z POChP przebiegającą z zaostrzeniami lub z nakładającą się astmą. **W dwóch wytycznych wskazano, że preferowane jest podanie LABA z ICS w jednym inhalatorze** (wytyczne IARLD / IAHP / ISRM / ISGM oraz wytyczne NICE). Nie podano jednak preferencji co do typu inhalatora.

Informacje odnalezione w wytycznych klinicznych, które odnoszą się do postaci farmaceutycznej wziewnych preparatów stosowanych wśród pacjentów z POChP, nie wskazują na preferowany sposób inhalacji, z wyjątkiem wytycznych fińskich FMSD z 2015 roku, które wskazują, że w przypadkach dobrej koordynacji wdechu u osób z siłą wdechu >30 l/min. można zastosować m.in. DPI i pMDI, a u osób z siłą wdechu <30 l/min.

można zastosować m.in. pMDI. W przypadku osób ze słabą koordynacją wdechu osób z siłą wdechu >30 l/min. można zastosować m.in. DPI i pMDI ze spejserem, a u osób z siłą wdechu <30 l/min. można zastosować m.in. pMDI ze spejserem. Wytyczne GOLD, SRS oraz NICE wskazują, że wybór inhalatora powinien być zindywidualizowany, głównie na podstawie oceny zdolności pacjenta do współpracy z inhalatorem, ponieważ od tego m.in. będzie zależała kontrola objawów POChP. Wytyczne GOLD oraz NICE podkreślają istotność odpowiedniego przeszkolenia pacjenta do korzystania z danego typu inhalatora, aby zwiększyć prawdopodobieństwo prawidłowej inhalacji. Wytyczne DVADD oraz LFA / TSANZ wskazują, że w przypadku inhalatorów MDI zalecane jest stosowanie komór inhalacyjnych.

W opinii Pani prof. dr hab. Haliny Batura-Gabryel – Konsultanta Krajowego w dziedzinie chorób płuc, technologią alternatywną dla ocenianej interwencji jest aktualnie stosowany Symbicort Turbuhaler (budezonid 160 µg + formoterol 4,5 µg; proszek do inhalacji).

W ramach Obwieszczenia MZ z 29.08.2018 r. w POChP refundowane są leki zawierające skojarzenie budezonidu z formoterolem w postaci suchego proszku zawierające różne dawki obu tych substancji czynnych np. (odpowiednio BUD i FM): 160+4,5 µg (Symbicort Turbuhaler, DuoResp Spiromax, Bufomix Easyhaler), 320+9 µg (Symbicort Turbuhaler, DuoResp Spiromax, Bufomix Easyhaler) oraz 80+4,5 µg – Symbicort Turbuhaler.

Podstawą problemu decyzyjnego, w opinii analityków Agencji, jest porównanie budezonidu z formoterolem (w jednym inhalatorze – aerozol inhalacyjny, inhalator ciśnieniowy z dozownikiem) do budezonidu z formoterolem (w jednym inhalatorze – inhalator suchego proszku). W opinii analityków, ewentualna opcje alternatywną stanowi terapia skojarzona BUD i FM w osobnych inhalatorach z aerozolami inhalacyjnymi, gdyż takie leki są refundowane (FM w aerozolu inhalacyjnym – lek Atimos, BUD w aerozolu inhalacyjnym – lek B udiar i Ribuspir).

Oceniana interwencja (produkt leczniczy Symbicort, budezonid + formoterol, postać farmaceutyczna: aerozol inhalacyjny, zawiesina) nie jest odpowiednikiem produktu leczniczego Symbicort Turbuhaler aktualnie refundowanego ze środków publicznych (postać farmaceutyczna: suchy proszek do inhalacji), ponieważ zgodnie z definicją przedstawioną w ustawie o refundacji (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844) w art. 2 pkt 13 lit. a, odpowiednik – w przypadku leku, to lek zawierający tę samą substancję czynną oraz mający te same wskazania i tę samą drogę podania przy braku różnic postaci farmaceutycznej.

Ze względu na fakt, iż technologię wnioskowaną stanowi terapia skojarzoną BUD/FM, analitycy Agencji uważają za niezasadny wybór jako komparatorów monoterapii poszczególnymi składowymi preparatu Symbicort, jak i placebo. Analitycy Agencji dopuszczają jedynie jako dodatkowy komparator stosowanie budezonidu i formoterolu w terapii skojarzonej w osobnych inhalatorach, pod warunkiem zachowania równoważności dawek oraz stosunku zawartości substancji BUD/FM.

Zgodnie z problemem decyzyjnym ocenianym w AWA, tzn. porównaniem budezonidu z formoterolem podawanych w jednym inhalatorze – ciśnieniowym z odmierzoną dawką vs podawanymi w postaci suchego proszku, **właściwym komparatorem w opinii analityków Agencji dla ocenianej interwencji jest formoterol z budezonidem w jednym inhalatorze**, w postaci suchego proszku (w dawce odpowiadającej zawartości substancji czynnych w ocenianym produkcie leczniczym Symbicort). Analitycy Agencji zgadzają się zatem z wyborem głównego komparatora przez wnioskodawcę.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W niniejszej AWA przedstawiono wyniki badań porównujących ocenianą interwencję z budezonidem oraz formoterolem podawanych w jednym inhalatorze, jako suchy proszek do inhalacji. Wyniki te były dostępne dla [redacted] oraz oceny równoważności terapeutycznej obu interwencji wśród pacjentów z astmą ≥12 r.ż. (badania *Morice 2008*, *Morice 2007*).

W AKL wnioskodawcy na stronach 66-67 oraz 122-232, znajdują się wyniki pozostałych badań pierwotnych, które zostały włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, a nie zostały przedstawione w niniejszej AWA ze względu na komparatory jakie w nich uwzględniono.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa z badań Morice 2008 oraz Morice 2007 (osoby ≥ 12 r.ż. chore na astmę)

Zmiana w porannej wartości PEF [l/min.]

Analizę zmian w porannej wartości PEF przedstawiono tylko w badaniu *Morice 2007*, dla którego był to główny punkt końcowy. Zarówno budezonid/formoterol pMDI, jak i budezonid/formoterol DPI istotnie statystycznie poprawiał poranną wartość szczytowego przepływu wydechowego (ang. *peak expiratory flow*, PEF). Ponadto autorzy publikacji stwierdzili, że oba rodzaje inhalatorów były terapeutycznie równoważne (ang. *therapeutically equivalent*) pod względem zmian w porannym PEF w odniesieniu do wartości wyjściowych (zarówno dla populacji ITT, jak i PP).

Zmiana FEV1 po podaniu leku [l]

W obu badaniach, *Morice 2008* i *Morice 2007*, podano, że zarówno budezonid/formoterol pMDI, jak i budezonid/formoterol DPI zwiększał natężoną objętość wydechową pierwszo-sekundową (ang. *forced expiratory volume in 1 second*, FEV₁) – nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między tymi rodzajami inhalatorów. Tylko w próbie *Morice 2008* podano szczegółowe informacje na temat zmian FEV₁ i różnic między analizowanymi interwencjami.

Pozostałe punkty badania Morice 2007

W większości punktów końcowych ocenionych w próbie *Morice 2007* nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między budezonidem/formoterolem pMDI, a tym samym skojarzeniem podawanym za pomocą inhalatora suchego proszku. Także podobny odsetek pacjentów uzyskał klinicznie istotną poprawę ogólnej punktacji skali AQLQ, odpowiednio 52% vs 56%. Jedynie odsetek dni bez objawów choroby, a także odsetek dni z kontrolą astmy był istotnie statystycznie większy podczas terapii budezonidem/formoterolem DPI ($p < 0,05$) niż podczas terapii tym połączeniem pMDI.

Pozostałe punkty badania Morice 2008

Jak podano w próbie *Morice 2008*, częstość ciężkich zaostrzeń astmy na pacjenta nie różniła się istotnie statystycznie między budezonidem i formoterolem podawanym jednocześnie za pomocą inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem w porównaniu do podania tego skojarzenia z użyciem inhalatora suchego proszku ($p = 0,14$). Przeprowadzone przez wnioskodawcę obliczenia wykazały brak istotnych statystycznie różnic w ryzyku występowania ciężkich zaostrzeń astmy, konieczności zastosowania doustnych steroidów, hospitalizacji lub wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym, a także obu tych ostatnich zdarzeń jednocześnie.

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa z badań Morice 2008 oraz Morice 2007 (osoby ≥ 12 r.ż. chore na astmę)

Zdarzenia niepożądane

Ogółem, w badaniu *Morice 2007* w obu grupach zdarzenia niepożądane wystąpiły u około 30% badanych, natomiast w badaniu *Morice 2008* u >70%. Różnica w częstości raportowanych zdarzeń niepożądanych pomiędzy badaniami mogła wynikać z czterokrotnie dłuższego czasu trwania terapii w badaniu *Morice 2008* w porównaniu do *Morice 2007*: 12 mies. vs 3 mies. W obu próbach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami BUD/FM pMDI vs BUD/FM DPI w częstości oraz nasileniu zdarzeń niepożądanych ogółem oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia niepożądane raportowane u największego odsetka chorych to zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła, zapalenie nosa i gardła oraz ból głowy (*Morice 2008*).

W badaniu *Morice 2007* zaznaczono, że większość zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny lub umiarkowany, natomiast w badaniu *Morice 2008* nie podano takiej informacji.

Zdarzenia niepożądane związane z miejscowym działaniem kortykosteroidów wziewnych lub agonistów receptora β_2 -adrenergicznego

Spośród miejscowych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem kortykosteroidów wziewnych wymieniono chrypkę oraz kandydozę jamy ustnej, które wystąpiły u niewielkiego odsetka chorych w obu badaniach: od poniżej 0,5% w badaniu *Morice 2007* do 3% w badaniu *Morice 2008*. Spośród zdarzeń niepożądanych związanych z lekami β_2 -adrenergicznymi odnotowano drżenia, kołatanie serca, ból głowy oraz tachykardię. Odsetki chorych z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi nie przekroczyły 6%. W żadnym z badań nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w częstości opisywanych zdarzeń niepożądanych.

Zgony

W obydwu badaniach nie odnotowano żadnego zgonu.

Zakończenie udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych

Spośród chorych leczonych BUD/FM za pomocą inhalatora pMDI, z powodu zdarzeń niepożądanych terapię przerwało około 5% chorych w próbie *Morice 2007* i 3% w *Morice 2008*, natomiast u chorych otrzymujących drugą interwencję (BUD/FM DPI) zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerywania leczenia u odpowiednio około 2% oraz 1% pacjentów. Zaobserwowano istotną różnicę pomiędzy ocenianymi grupami – chorzy leczeni BUD/FM pMDI przerywali badanie z powodu zdarzeń niepożądanych około 3 razy częściej, RR = 2,92 (95% CI: 1,18; 7,20), p = 0,0203. Spośród zdarzeń niepożądanych najczęściej prowadzących do przerywania leczenia w badaniu *Morice 2007* wymieniono zaostrzenie astmy, która wystąpiła w obu grupach u mniej niż 1% chorych, a w próbie *Morice 2008* chrypkę, która była przyczyną przerywania leczenia u < 1% chorych leczonych BUD/FM pMDI (w grupie BUD/FM DPI nie odnotowano przerywania leczenia z tego powodu). Pozostałe zdarzenia niepożądane prowadzące do przerywania leczenia to nudności, drżenie, kołatanie serca oraz zakażenie dolnych dróg oddechowych (*Morice 2007*).

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Zarówno w badaniu *Morice 2007* jak i *Morice 2008* nie odnotowano istotnych różnic w odsetkach chorych z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi pomiędzy ocenianymi grupami. W badaniu *Morice 2008* najczęściej występującym ciężkim zdarzeniem niepożądanym było zaostrzenie astmy, które wystąpiło u 2% i 3% chorych, odpowiednio w grupach BUD/FM pMDI i BUD/FM DPI.

Ogółem, w badaniu *Morice 2008* w grupie BUD/FM pMDI, odnotowano 44 ciężkie zdarzenia niepożądane, w tym 2 związane z ocenianym lekiem: tachykardię nadkomorową oraz tachykardię komorową oraz 28 ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie BUD/FM DPI, w tym 1 związane z ocenianym lekiem: arytmie komorową.

W badaniu *Morice 2007* w grupie BUD/FM pMDI jako ciężkie zdarzenia niepożądane wymieniono bardzo obfite przedłużające się krwawienie menstruacyjne oraz wzrost aktywności enzymów wątrobowych, żadne z nich nie było związane ze stosowanym leczeniem. Nie odnotowano żadnego ciężkiego zdarzenia niepożądanego w grupie BUD/FM DPI.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wg wnioskodawcy jest „ocena zasadności finansowania ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) produktu leczniczego Symbicort (budezonid + formoterol, w postaci aerozolu inhalacyjnego, który podawany jest za pomocą inhalatora ciśnieniowego z odmierzaną dawką (pMDI)), stosowanego w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP).” Analiza ekonomiczna została przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów, w 1-letnim horyzoncie czasu, w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej. Wnioskodawca założył podobną biodostępność, równoważność terapeutyczną, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku Symbicort (BUD/FM pMDI), co komparatorów (BUD, FM, BUD/FM podawanych w DPI lub pMDI). Porównano wyłącznie koszty stosowania interwencji i komparatora. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie BUD/FM pMDI w miejsce BUD/FM PDI jest mniej kosztowne zarówno z perspektywy płatnika jak i wspólnej.

Z perspektywy płatnika

zaś z perspektywy wspólnej

W związku z brakiem RCT dowodzących wyższość technologii wnioskowanej nad technologiami alternatywnymi, aktualnie refundowanymi w ocenianym wskazaniu, w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Ze względu na brak różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią alternatywną, wnioskodawca przedstawił oszacowanie ceny zbytu netto leku Symbicort, przy której różnica pomiędzy kosztem jego stosowania a kosztem stosowania technologii alternatywnej jest równa zero: z

perspektywy wspólnej wyniosła ona [redacted] zaś z perspektywy płatnika [redacted]

Zgodnie z art. 13 ustawy o refundacji, wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Symbicort, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej wynosi [redacted] z perspektywy wspólnej, zaś z perspektywy płatnika [redacted]

Zgodnie z art. 13 ustawy o refundacji, wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Symbicort, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi [redacted] z perspektywy wspólnej, zaś z perspektywy płatnika [redacted]

Wnioskodawca przeprowadził też analizy wrażliwości, w których testowano wpływ na wnioskowanie zmiany określonych parametrów.

W większości scenariuszy nie dochodziło do zmiany wnioskowania z analizy podstawowej CMA, z wyjątkiem scenariuszy, w których uwzględniono:

- koszt komparatorów na poziomie najtańszej terapii (leki na liście A) z perspektywy wspólnej, oraz
- koszt komparatorów na poziomie najtańszej terapii (leki na liście D) – w obu perspektywach,

w których to koszt stosowania leku Symbicort były wyższy od kosztu stosowania technologii alternatywnych

W opinii analityków zasadne byłoby uwzględnienie, jako kolejny scenariusz CMA, możliwości podania ocenianego leku w inhalacji z wykorzystaniem komory inhalacyjnej. Zgodnie z ChPL Symbicort „Zwykle zaleca się stosowanie komory inhalacyjnej (np. AeroChamber Plus Flow Vu lub AeroChamber Plus) z produktem leczniczym Symbicort (aerozol inhalacyjny, zawiesina) szczególnie u pacjentów, którzy mają lub mogą mieć trudności z koordynacją uruchomienia inhalatora i wdychania.”

Koszt zakupu komory (ok. 100 zł, zgodnie z informacjami odnalezionymi w Internecie przez analityków) ponosi pacjent, gdyż nie jest ona refundowana.

Konieczność zakupu komory ze środków własnych pacjenta powoduje zmianę wnioskowania z perspektywy wspólnej w tym scenariuszu – roczny koszt terapii lekiem Symbicort [redacted]

[redacted] (wartość progowa ceny zbytu netto dla zrównania kosztów stosowania leku wnioskowanego i komparatora wyniesie wtedy [redacted], zatem urzędowa cena zbytu, o której mowa w art. 13 wyniesie [redacted]).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet wg wnioskodawcy jest „prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Symbicort (budezonid + formoterol, w postaci aerozolu inhalacyjnego, który podawany jest za pomocą inhalatora ciśnieniowego z odmierzaną dawką (pMDI)), stosowanego w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP).” Wnioskodawca przeprowadził analizę wpływu na budżet w horyzoncie czasu 2 lat, z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej

Rozpatrywano następujące scenariusze:

- istniejący – zakłada brak produktu leczniczego Symbicort w wykazie leków refundowanych oraz utrzymanie aktualnej sytuacji w grupie limitowej [redacted]
- nowy: zakładający umieszczenie wnioskowanego produktu leczniczego Symbicort w wykazie leków refundowanych zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją. Przyjęto, że refundacja leku Symbicort wpłynie na poziom sprzedaży pozostałych preparatów skojarzonych zawierających budezonid oraz formoterol w ilości 160 µg i 4,5 µg (lub ich wielokrotności). Sprzedaż komparatorów w POChP: [redacted] ustalono udział opakowań sprzedawanych we wskazaniu POChP (leki z grupy limitowej [redacted])

Udziały leku Symbicort w pierwszym i drugim roku refundacji ustalono [redacted]

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją [redacted]

W perspektywie wspólnej objęcie refundacją [redacted]

Ewentualny zakup komory inhalacyjnej ze środków własnych pacjenta spowoduje wzrost wydatków z perspektywy wspólnej o dodatkowe

Nie jest jasne, jak koszty te kształtować się będą w kolejnych latach, gdyż komora inhalacyjna jest wyrobem wielorazowego użytku, jednak o określonej żywotności.

Wnioskodawca przeprowadził analizy wrażliwości, w których uwzględniono zmianę następujących parametrów: zwiększona lub zmniejszona CZN względem wnioskowanej, zmiana udziałów wnioskowanego leku w scenariuszu nowym, zmiana prognoz zużycia leków BUD/FM DPI, inne udziały leku Symbicort w scenariuszu nowym, inny udział opakowań preparatów BUD/FM DPI stosowanych w leczeniu POChP.

W perspektywie płatnika publicznego

W perspektywie wspólnej

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne, opowiadające się za finansowaniem wnioskowanego leku ze środków publicznych we wskazaniu POChP z różnymi wartościami wyjściowymi wskaźnika FEV1: francuską - HAS 2016, nowozelandzką - PTAC 2016 i australijską - PBAC 2013 oraz 1 rekomendację negatywną (szkocką - SMC 2016), która wynika z braku formalnego wniosku o refundację.

Uwagi dodatkowe

Brak uwag.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).	NIE	<p>Populacja docelowa wskazana we wniosku (w piśmie wyjaśniającym wnioskodawcy) obejmuje chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę, zaś w analizie klinicznej kryteria włączenia populacji do przeglądu systematycznego to chorzy z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, chorzy na astmę w wieku od 12 lat oraz zdrowi ochotnicy (analiza kliniczna str. 27-28).</p> <p>Należy jednak mieć na uwadze, że w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono „badań umożliwiających ocenę równoważności terapeutycznej w docelowej populacji chorych; rozszerzono zatem analizę włączając do niej próby prowadzone w populacji z przewlekłymi chorobami płuc o charakterze obturacyjnym.”</p>

12. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne:

Brak

Analiza problemu decyzyjnego:

Brak

Analiza kliniczna:

- Populacja w badaniach klinicznych przedstawionych w analizie klinicznej wnioskodawcy jest szersza niż wnioskowane wskazanie. **Wyjaśnienie:** kryteria włączenia dla populacji poza osobami chorymi na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc obejmują również zdrowych ochotników oraz osoby chore na astmę ≥ 12 r.ż.
- Nie wyszukiwano badań dotyczących skuteczności praktycznej.
- W dyskusji nie przedstawiono rezultatów innych analiz dotyczących tego samego problemu i nie omówiono na ich tle wyników uzyskanych w analizie klinicznej wnioskodawcy.

Analiza ekonomiczna:

Brak.

Analiza wpływu na budżet:

Brak.

13. Źródła

ACP / ACCP / ATS / ERS 2011	Qaseem A et al: American College of Physicians; American College of Chest Physicians; American Thoracic Society; European Respiratory Society. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. <i>Ann Intern Med.</i> 2011;155(3):179–191.
ChPL Atimos	Charakterystyka Produktu Leczniczego Atimos, data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: brak danych; pobrano z http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=16387 (ostatni dostęp: 05.09.2018 r.)
ChPL Symbicort	Charakterystyka Produktu Leczniczego Symbicort, data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 24.05.2018 r. pobrano z http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=36775 (ostatni dostęp: 05.09.2018 r.)
ChPL Symbicort Turbuhaler	Charakterystyka Produktu Leczniczego Symbicort Turbuhaler, data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 27.04.2018 r. pobrano z http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=24945 (ostatni dostęp: 05.09.2018 r.)
CPPS 2013	Koblizek V et al: Czech Pneumological and Phthsiological Society. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthsiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. <i>Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.</i> 2013;157(2):189–201.
CTS 2017	Bourbeau J et al.: CTS position statement: Pharmacotherapy in patients with COPD—An update, <i>Canadian Journal Of Respiratory, Critical Care, And Sleep Medicine</i> 2017, VOL. 1, NO. 4, 222–241
DVADD 2014	VA/DoD Clinical Practice Guideline For The Management Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. r
FMSD 2015	Kankaanranta et al: Diagnosis and pharmacotherapy of stable chronic obstructive pulmonary disease: the finnish guidelines. <i>Basic Clin Pharmacol Toxicol.</i> 2015;116(4):291-307.
GOLD 2018	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2018 Report.
HAS 2016	Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence Avis. 30 novembre 2016. Budésonide, fumarate de formotérol dihydraté SYMBICORT RAPIHALER 200/6 microgrammes par dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé.
IARLD / IAHP / ISRM / ISGM 2014	Bettoncelli G et al: The clinical and integrated management of COPD. An official document of AIMAR (Interdisciplinary Association for Research in Lung Disease), AIPO (Italian Association of Hospital Pulmonologists), SIMER (Italian Society of Respiratory Medicine), SIMG (Italian Society of General Medicine). <i>Multidiscip Respir Med.</i> 2014;9(1):25.
LFA / TSANZ 2018 2017	Lung Foundation Australia. Stepwise Management of Stable COPD
Lindberg 2007	Lindberg A et al.: Fast onset of effect of budesonide/formoterol versus salmeterol/fluticasone and salbutamol in patients with chronic obstructive pulmonary disease and reversible airway obstruction. <i>Respirology (Carlton, Vic)</i> 2007; 12(5):732-739
Moayeri 2015	Moayeri F et al: Health State Utility Value in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD); The Challenge of Heterogeneity: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i> , DOI: 10.3109/15412555.2015.1092953
Morice 2007	Morice AH et al.: Therapeutic comparison of a new budesonide/formoterol pMDI with budesonide pMDI and budesonide/formoterol DPI in asthma. <i>Int J Clin Pract</i> 2007; 61(11):1874-1883
Morice 2008	Morice AH et al: Comparable long-term safety and efficacy of a novel budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler versus budesonide/formoterol Turbuhaler in adolescents and adults with asthma. <i>Pulm Pharmacol Ther</i> 2008; 21(1):32-39
Nannini 2013	Nannini LJ et al: Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2013 (11)
Nannini 2013a	Nannini LJ et al: Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2013 (8)
NICE 2010	National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management.
Obwieszczenie MZ z 26.04.2018 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2018 r.

Obwieszczenie MZ z 29.06.2018 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r.
Obwieszczenie MZ z 29.08.2018 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 r.
PBAC 2013	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document. Budesonide with eformoterol fumarate dihydrate, oral pressurised inhalation, 50 micrograms – 3 micrograms per dose, 100 micrograms – 3 micrograms per dose, 200 micrograms – 6 micrograms per dose, Symbicort Rapihaler®- July 2013.
PTAC 2016	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee. Decision to widen access to budesonide with eformoterol (Symbicort Turbuhaler and Vannair). https://www.pharmac.govt.nz/news/notification-2016-02-03-budesonide-eformoterol/ (ostatni dostęp: 05.09.2018 r.)
PTCP 2014	Śliwiński P et al.: Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Pneumonologia i Alergologia Polska 2014; 82,3: 227-263.
RISE	Ferguson GT et al: Effect of budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler on exacerbations versus formoterol in chronic obstructive pulmonary disease: The 6-month, randomized RISE (Revealing the Impact of Symbicort in reducing Exacerbations in COPD) study, Respiratory Medicine (2017), doi: 10.1016/j.rmed.2017.09.002.
RRS 2013	Aisanov Z et al: Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018;13:183-187.
SD-039-0721	Eklund A et al: Pharmacokinetics of budesonide and formoterol administered via a series of single-drug and combination inhalers: four open-label, randomized, crossover studies in healthy adults. Biopharm Drug Dispos 2008; 29(7):382-395
	<i>AusPAR 2010</i> : Australian Public Assessment Report for Budesonide/Eformoterol, December 2011, Updated February 2013.
	<i>AusPAR 2013</i> : Australian Public Assessment Report for Budesonide/Eformoterol, October 2010.
Sharafkhaneh 2012	Sharafkhaneh A et al: Effect of budesonide/formoterol pMDI on COPD exacerbations: a double-blind, randomized study. Respir Med 2012; 106(2):257-268
SHINE	Celli BR et al : Bronchodilator responsiveness and onset of effect with budesonide/ formoterol pMDI in COPD. Respir Med 2011; 105(8):1176-1188 Tashkin DP et al: Efficacy and safety of budesonide and formoterol in one pressurized metered-dose inhaler in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease: Results of a 6-month randomized clinical trial. Drugs 2008; 68(14):1975-2000
SMC 2016	Scottish Medicines Consortium. Advice No 1198/16: budesonide/formoterol inhalation powder (Symbicort Turbuhaler®) and pressurised inhalation, suspension (Symbicort®).
SRS 2013	Russi EW et al: Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: the Swiss guidelines. Official guidelines of the Swiss respiratory society. Respiration. 2013;85:160–74.
SSPTS 2017	Miravittles M et al: Spanish Guidelines for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Phase. Arch Bronconeumol. 2017;53(6):324–335.
SUN	Celli BR et al : Bronchodilator responsiveness and onset of effect with budesonide/ formoterol pMDI in COPD. Respir Med 2011; 105(8):1176-1188 Rennard SI et al.: Efficacy and tolerability of budesonide formoterol in one hydrofluoroalkane pressurized metered-dose inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Results from a 1-year randomized controlled clinical trial. Drugs 2009; 69(5):549-565
Strony www	
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/?AspxAutoDetectCookieSupport=1#results (ostatni dostęp: 04.09.2018 r.)	
https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=R03BA02&showdescription=yes (ostatni dostęp: 30.08.2018 r.)	
https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=R03AC13&showdescription=yes (ostatni dostęp: 30.08.2018 r.)	
http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en (ostatni dostęp: 24.08.2018 r.)	
http://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/v/Vannairinh.pdf (ostatni dostęp: 27.08.2018 r.)	
https://www.pharmac.govt.nz/news/notification-2016-02-03-budesonide-eformoterol/ (ostatni dostęp: 27.08.2018 r.)	

14. Załączniki

- Załącznik 1. [REDAKTOWANE]: Symbicort (budezonid + formoterol) aerozol inhalacyjny w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, Analiza Problemu Decyzyjnego, wersja 1.0, Kraków 2018,
- Załącznik 2. [REDAKTOWANE]: Symbicort (budezonid + formoterol) aerozol inhalacyjny w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, Analiza kliniczna, wersja 1.0, Kraków 2018,
- Załącznik 3. [REDAKTOWANE]: Symbicort (budezonid + formoterol) aerozol inhalacyjny w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, Analiza ekonomiczna, Analiza wpływu na budżet, wersja 1.0, Kraków 2018,
- Załącznik 4. [REDAKTOWANE]: Aneks. Odpowiedź na uwagi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących analiz HTA dla produktu leczniczego Symbicort, wersja 1.0, Kraków 2018 r.