



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku **Striverdi Respimat (olodaterol)**
we wskazaniu:
**podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela u
pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc
(POChP)**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4350-25/2015

Data ukończenia: 6 listopada 2015 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

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

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (<i>adverse drug reactions</i>)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (<i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (<i>Anatomical Therapeutic Chemical classification system</i>)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
bd	brak danych
BIA	analiza wpływu na budżet
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (<i>cost effectiveness analysis</i>)
CER	współczynnik kosztów efektywności (<i>cost effectiveness ratio</i>)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (<i>confidence interval</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (<i>cost minimization analysis</i>)
CUA	analiza kosztów użyteczności (<i>cost utility analysis</i>)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (<i>cost utility ratio</i>)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (<i>defined daily dose</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ERS	Europejskie Towarzystwo Chorób Płuc (European Respiratory Society)
FAS	populacja objęta pełną analizą (<i>Full Analysis Set</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FEV1	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (<i>Forced Expiratory Volume in 1 second</i>)
FEV1AUC0-3h	wartość FEV1 mierzona polem krzywej w czasie 0-3h
FEV1trough	wartość FEV1 mierzona przy najniższym stężeniu leku
FOR	formoterol
FVC	natężona pojemność życiowa (<i>Forced Vital Capacity</i>)
FVCpeak0-3h	wartość FVC mierzona przy szczytowym stężeniu leku w czasie 0-3h
FVCtrough	wartość FVC mierzona przy najniższym stężeniu leku
GOLD	Światowa Inicjatywa Zwalczenia Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (<i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (<i>health technology assessment</i>)

i.v.	dożylny podanie leku (Intravenous)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
INDA	indakaterol
IS	wynik istotny statystycznie (Statistically Significant)
ITT	analiza zgodna z intencją leczenia (Intention to Treat Analysis)
IVRS	interaktywny system odpowiedzi głosowej - metoda randomizacji (Interactive Voice Response System)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LABA	Długo działające β_2 -mimetyki
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MD	średnia różnica (Mean Difference)
mITT	zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (Modified Intention to Treat Analysis)
mMRC	zmodyfikowana skala duszności wg British Medical Research Council
MMRM	model mieszany dla powtarzalnych pomiarów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	liczebność grupy
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS Scotland	Szkocka agencja HTA (Scottish Medicine Consortium)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
NS	wynik nieistotny statystycznie (Statistically insignificant)
OLOres	olodaterol Respimat
OR	iloraz szans (odds ratio)
p	wartość p; miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd α) (P-value)
PBAC	Australijska agencja HTA (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PMM	modelowanie mieszane
PO	poziom odpłatności
POChP	Przewlekła Obturacyjna Choroba Płuc
PP	analiza zgodna z protokołem (Per Protocol Analysis)
PS	przegląd systematyczny (Systematic Review)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)

PTChP	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (Relative Benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (Risk difference)
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 (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
s.c.	podskórne podanie leku (subcutaneous)
SAL	salmeterol
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SGRQ	skala St. George's Respiratory Questionnaire
SMC	Scottish Medicines Consortium
TDI	skala oceny stopnia duszności (Transition Dyspnea Index)
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
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
VC	pojemność życiowa (Vital Capacity)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
wGKS	wziewne glikokortykosteroidy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
WMD	średnia ważona różnica (Weighted Mean Difference)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku.....	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie.....	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji.....	11
3.2. Problem zdrowotny.....	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	18
3.5. Refundowane technologie medyczne	19
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	19
4. Ocena analizy klinicznej	20
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....	20
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	22
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	23
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	32
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	34
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	34
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	34
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	45
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł.....	48
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	48

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	49
4.3.	Komentarz Agencji	49
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	53
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	53
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	53
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	55
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	57
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	57
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	57
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	58
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	58
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	59
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	60
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	60
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	60
5.4.	Komentarz Agencji	61
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	68
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	70
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	71
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	72
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	74
6.4.	Komentarz Agencji	74
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	76
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	77
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	78
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	80
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	81
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	81
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	81
12.	Kluczowe informacje i wnioski	82
13.	Źródła.....	86
14.	Załączniki.....	88

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 07.09.2015 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.2343.2015.1.KB

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
Striverdi Respimat (olodaterol), roztwór do inhalacji, 2,5 mikrogramów/dawkę dostarczaną, EAN: 5909991099640
 - Wnioskowane wskazanie:
podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)
-

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

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

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wnioskodawca:

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 07.09.2015 r., znak PLR.4600.2343.2015.1.KB (data wpływu do AOTMiT 08.09.2015 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 2015 r., poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Striverdi Respimat (olodaterol), roztwór do inhalacji, 2,5 mikrogramów/dawkę dostarczaną, EAN: 5909991099640

we wskazaniu: podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 07.10.2015 r., znak AOTMiT-OT-4350-25/AZa/2015. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 26.10.2015 r. pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.2343.2015.3.KB z dnia 23.10.2015 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji (Striverdi Respimat), jako leku rozszerzającego oskrzela w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), [redacted] Instytut Arcana Sp. z o.o., Kraków 2015;
- Analiza efektywności klinicznej dla olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji (Striverdi Respimat) jako leku rozszerzającego oskrzela w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), [redacted] Instytut Arcana Sp. z o.o., Kraków 2015;
- Produkt leczniczy Striverdi Respimat (olodaterol) stosowany jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Analiza ekonomiczna. [redacted] Instytut Arcana Sp. z o.o., Kraków 2015;
- Produkt leczniczy Striverdi Respimat (olodaterol) stosowany jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Analiza wpływu na budżet płatnika. [redacted] Instytut Arcana Sp. z o.o., Kraków 2015;
- Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Striverdi Respimat w odpowiedzi na uwagi Prezesa AOTMiT zawarte w piśmie Ministra Zdrowia znak MZ-PLR.4600.2343.2015.2.KB; Instytut Arcana Sp. z o.o., Kraków 2015.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

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	Striverdi Respimat, roztwór do inhalacji, 2,5 mikrogramów/dawkę dostarczaną, EAN: 5909991099640
Kod ATC	R03AC19: Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych; Selektywni agoniści receptora beta ₂ -adrenergicznego
Substancja czynna	olodaterol (olodaterolum)
Wnioskowane wskazanie	Lek Striverdi Respimat jest wskazany jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).
Dawkowanie	Dawką zalecaną jest 5 mikrogramów olodaterolu podawane jako dwa rozpylenia z inhalatora Respimat, raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia. Dwa rozpylenia z inhalatora Respimat odpowiadają jednej dawce leczniczej. Nie należy podawać dawki większej niż zalecana.
Droga podania	Podanie wziewne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Olodaterol wykazuje wysokie powinowactwo i wysoką selektywność w stosunku do ludzkiego receptora beta ₂ -adrenergicznego. Związek wywiera swoje działanie farmakologiczne przez wiązanie i aktywację receptorów beta ₂ -adrenergicznych po podaniu wziewnym. Aktywacja tych receptorów w drogach oddechowych powoduje stymulację wewnątrzkomórkowej cykazy adenylowej, enzymu, który pośredniczy w syntezie 3',5'-cyklicznego adenylozynomonofosforanu (cAMP). Podwyższone stężenie cAMP wywołuje rozszerzenie oskrzeli przez rozluźnienie komórek mięśni gładkich dróg oddechowych. Olodaterol wykazuje przedkliniczny profil długo działającego β ₂ -mimetyku (LABA) o szybkim początku działania i czasie działania wynoszącym co najmniej 24 godziny.

Źródło: ChPL Striverdi Respimat

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce: 27.02.2014 r. ¹
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Lek Striverdi Respimat jest wskazany jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).
Status leku sierocego	nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	procedura zdecentralizowana

Źródło: ChPL Striverdi Respimat, URPL

¹ <http://pozwolenia.urpl.gov.pl/files/21718.pdf> (data dostępu 08.10.2015 r.)

Lek Striverdi Respimat został pierwszy raz dopuszczony do obrotu 18.10.2013 r. w Wielkiej Brytanii, Danii i Islandii². W Stanach Zjednoczonych amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zarejestrowała wnioskowany lek w leczeniu POChP 31.07.2014 r.³.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Do dnia złożenia niniejszej AWA Agencja nie wydała żadnych stanowisk, opinii bądź rekomendacji dotyczących produktu leczniczego Striverdi Respimat (olodaterol).

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w aptece na receptę
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	198.0. Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

Źródło: wniosek refundacyjny

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Lek Striverdi Respimat jest wskazany jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

Źródło: wniosek refundacyjny

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Striverdi Respimat („lek Striverdi Respimat jest wskazany jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)”).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją w ramach katalogu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

² https://www.boehringer-ingelheim.com/news/news_releases/press_releases/2013/18_october_2013_olodaterol.html (data dostępu 08.10.2015 r.)

³ <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm407465.htm> (data dostępu 08.10.2015 r.)

Wnioskodawca proponuje włączenie leku Striverdi Respimat (olodaterol) do istniejącej grupy limitowej – „198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe”, w której dostępne są pozostałe leki z grupy LABA, do której należy olodaterol, a w tym bezpośredni komparator – formoterol. Jest to zgodne z zapisami art. 15 Ustawy o refundacji – do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania przy tych samych wskazaniach refundacyjnych oraz podobnej skuteczności.

Limit finansowania w tej grupie limitowej wyznacza preparat **Forastmin** (formoterol), 12 µg, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 60 kaps. (+ inh.). Wnioskowany poziom odpłatności: 30%. Założenie to jest zgodne z zapisami Ustawy o refundacji. Miesięczny koszt stosowania olodaterolu przy odpłatności 30% (do limitu finansowania) nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę.

3.2. Problem zdrowotny

Problem zdrowotny opracowano w oparciu o wytyczne PTChP 2014, o ile nie wskazano inaczej.

Definicja

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

W międzynarodowej klasyfikacji ICD-10 POChP oznaczona jest symbolem J44.8 (tj. Inna określona przewlekła zaparowa choroba płuc).

Epidemiologia

Według Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP) oceny epidemiologiczne częstości występowania POChP różnią się w zależności od użytych metod badania, dolnej granicy wieku badanej populacji i jej reprezentatywności. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) w 2004 r.⁴ określiła liczbę chorych na POChP na 64 mln, a umieralność z powodu POChP na 3 mln osób w skali światowej. Przewidywała również wtedy, że POChP przesunie na trzecią pozycję w 2030 roku na liście najczęstszych przyczyn zgonów. Jednak zgodnie z najnowszymi szacunkami WHO⁵ POChP już od 2012 r. zajmuje trzecią pozycję na tej liście.

Według aktualnej „Europejskiej Białej Księgi Płuc”⁶ (2013) wydawanej przez *European Respiratory Society* (ERS), europejskie wskaźniki chorobowości kształtują się w zakresie 5-10% populacji. W międzynarodowym badaniu BOLD (ang. *Burden of Obstructive Lung Disease*), rozpowszechnienie POChP spełniającej spirometryczne kryteria rozpoznania ($FEV_1/FVC < 0,7$ i $FEV_1 < 80\%$ wartości należnej), wyniosło około 10% i było zróżnicowane w poszczególnych krajach europejskich. W oryginalnej publikacji z polskiej części badania BOLD (Niżankowska-Mogilnicka 2007) podano oszacowanie częstości występowania POChP w badanej populacji, tj. mieszkańców małopolski ≥ 40 roku życia: 22,1%, a POChP w stadium $\geq II$ według GOLD – 10,9%. We wcześniejszych polskich badaniach cytowanych we wspomnianej pracy, oceniano również częstość występowania POChP wśród dorosłych mieszkańców Warszawy w wieku ≥ 40 roku życia (10,7% badanej próby) i dorosłych mieszkańców Zabrze (10,2% badanej próby).

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

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

Etiologia i patogenez

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

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Objawy podmiotowe:

- przewlekły, występujący codziennie lub okresowo kaszel, często cały dzień, rzadko wyłącznie w nocy;
- przewlekłe odkształcanie płwociny, największe po przebudzeniu (w okresie zaostrzeń płwocina zwykle zmienia się ze śluzowej na śluzowo-ropną lub ropną);

⁴ <http://www.who.int/respiratory/copd/en/> (data dostępu: 14.10.2015 r.)

⁵ <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> (data dostępu: 14.10.2015 r.)

⁶ <http://www.erswhitebook.org/chapters/chronic-obstructive-pulmonary-disease/>

- duszność, z początku ujawniająca się podczas wysiłku i nasilająca się wraz z postępem choroby.

Tabela 5. Zmodyfikowana skala nasilenia duszności mMRC⁷ wg zaleceń PTChP 2014

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

Objawy przedmiotowe (stwierdzane zwykle w bardziej zaawansowanych stadiach choroby):

- wdechowe ustawienie klatki piersiowej (beczkowata klatka piersiowa);
- zmniejszona ruchomość oddechowa przepony;
- wypuk nadmiernie jawny;
- osłabienie szmeru płuc;
- wydłużony czas wydechu, zwłaszcza nasilonego.

Zaostrzenia POChP

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

Zaostrzenie definiuje się jako nasilenie objawów utrzymujące się dłużej niż 24 godziny i wymagające modyfikacji leczenia. W wielu badaniach klinicznych zaostrzenia dzieli się na takie, które wymagają: 1) podania leku przeciwbakteryjnego, 2) doustnych steroidów lub 3) leczenia szpitalnego. Przyczyną zaostrzeń są najczęściej zakażenia wirusowe i bakteryjne. Ważną rolę odgrywa także nieprawidłowe stosowanie inhalatorów (lub zaniechanie leczenia). Istotnym czynnikiem ryzyka zaostrzeń jest depresja, która utrudnia radzenie sobie z chorobą, powoduje brak aktywności fizycznej i intelektualnej, nasilając izolację chorego. Podkreśla się, że liczba zaostrzeń wzrasta wraz z zaawansowaniem choroby, można jednak wyodrębnić grupę chorych, u których dochodzi do częstych zaostrzeń niezależnie od nasilenia zmian (frequent exacerbators). [Jassem 2014]

Zaostrzenia powodują wiele niekorzystnych następstw — nasilają objawy, pogarszają czynność płuc i zmiany te utrzymują się u części chorych bardzo długo. Zaostrzenia pogarszają ponadto jakość życia chorych i rokowanie. Dotyczy to zwłaszcza zaostrzeń wymagających leczenia szpitalnego. Zarówno pobyt na oddziale jak i około miesięczny okres po wypisaniu ze szpitala, to czas kiedy ryzyko zgonu jest szczególnie istotne. Właściwie postępowanie z uwzględnieniem wziewnych leków przeciwzapalnych może w istotny sposób ograniczyć ryzyko zaostrzeń — jest to jeden z głównych celów leczenia w POChP. [Jassem 2014]

Diagnostyka

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

Według aktualnych zaleceń PTChP (2014) kryterium diagnostycznym dla obturacji jest obniżenie wskaźnika FEV₁⁸/FVC⁹ poniżej dolnej granicy normy, właściwej dla płci i wieku pacjenta. Wskaźnik ten musi być oceniany po 20–30 minutach od podania wziewnego krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela (zazwyczaj 400 µg salbutamolu). Wg PTChP „Często alternatywnie używana do rozpoznawania obturacji wartość FEV₁/FVC

⁷ zmodyfikowana skala duszności wg British Medical Research Council

⁸ natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. *Forced Expiratory Volume in 1 second*)

⁹ natężona pojemność życiowa (ang. *Forced Vital Capacity*)

mniejsza od 0,70 pomimo swojej prostoty okazała się obarczona błędem. (...) Rzeczywista, fizjologiczna wielkość wskaźnika FEV1/FVC (lub FEV1/VC¹⁰) jest różna dla kobiet i mężczyzn i zmniejsza się z wiekiem. Arbitralne przyjęcie stałej wartości dla dolnej granicy normy tego wskaźnika może skutkować fałszywie ujemnymi wynikami u osób młodych (poniżej 30. r.ż. u kobiet i poniżej 45. r.ż. u mężczyzn), u których według Europejskiego Towarzystwa Chorób Płuc (ERS) dolna granica normy wynosi około 0,71–0,74, oraz fałszywie dodatnimi wynikami u osób starszych (powyżej 65. r.ż.), u których dolna granica normy wynosi około 0,63–0,66. Wartość FEV1/FVC (lub FEV1/VC) równa 0,70 jest w przybliżeniu dolną granicą normy dla osób w wieku 30–45 lat”.

U osób z ciężką postacią POChP (stadium 3. i 4.) graniczna wartość używanego wskaźnika nie ma wielkiego znaczenia. Wskaźnik FEV1/FVC ma zazwyczaj wartość znaczenie mniejszą niż 0,70, a więc jest zawsze nieprawidłowy. Natomiast użycie wskaźnika FEV1/FVC < 0,70 podczas aktywnego rozpoznawania POChP spowodowało „nadrozpoznanie” choroby. [Zieliński 2010]

W tabeli poniżej przedstawiono podział choroby na cztery stopnie zaawansowania, uwzględniające wielkość ograniczenia przepływu powietrza przez oskrzela (mierzony wielkością FEV1 wyrażoną w procentach wartości należnej).

Tabela 6. Klasyfikacja stopni zaawansowania POChP ze względu na wartości FEV1 wg zaleceń PTChP (2014)

Stopień zaawansowania	Kryteria spirometryczne (% wartości należnej)
GOLD 1 – postać łagodna	FEV1 ≥ 80%
GOLD 2 – postać umiarkowana	50% ≥ FEV1 < 80%
GOLD 3 – postać ciężka	30% ≤ FEV1 < 50%
GOLD 4 – postać bardzo ciężka	FEV1 < 30%

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

- Kategoria A – zazwyczaj GOLD1 lub GOLD2; niskie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby – pacjenci z niewielką dusznością (mMRC ≤ 1) lub łagodnymi objawami choroby (CAT¹¹ < 10) oraz z łagodną i umiarkowaną obturacją oskrzeli (FEV1 ≥ 50% w.n.) i/lub z najwyżej 1 zaostrzeniem w ostatnich 12 miesiącach (mało objawowi z niskim ryzykiem);
- Kategoria B – zazwyczaj GOLD1 lub GOLD2; niskie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby – pacjenci z nasiloną dusznością (mMRC ≥ 2) lub nasilonymi objawami choroby (CAT ≥ 10) oraz z łagodną i umiarkowaną obturacją oskrzeli (FEV1 ≥ 50% w.n.) i/lub najwyżej 1 zaostrzeniem w ostatnich 12 miesiącach (objawowi z niskim ryzykiem);
- Kategoria C – zazwyczaj GOLD3 lub GOLD4; wysokie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby – pacjenci z niewielką dusznością (mMRC ≤ 1) lub łagodnymi objawami choroby (CAT < 10) oraz z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli (FEV1 < 50% w.n.) i/lub z co najmniej 2 zaostrzeniami w ostatnich 12 miesiącach (mało objawowi z wysokim ryzykiem);
- Kategoria D – zazwyczaj GOLD3 lub GOLD4; wysokie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby – pacjenci z nasiloną dusznością (mMRC ≥ 2) lub nasilonymi objawami choroby (CAT ≥ 10) oraz z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli (FEV1 < 50% w.n.) i/lub z 2. lub więcej zaostrzeniami w ostatnich 12 miesiącach (objawowi z wysokim ryzykiem).

Przebieg naturalny

Przewlekła obturacyjna choroba płuc może trwać kilkadziesiąt lat. Jej progresja oceniana jest szybkością rocznego ubytku FEV1. W przypadku zdrowej osoby wynosi on 20–30 mL rocznie oraz zaczyna się ujawniać między 20. a 30. rokiem życia. Znaczna część chorych na POChP wykazuje roczny ubytek FEV1 na poziomie powyżej 40 mL, przy czym u niektórych może być nawet większy niż 100 mL/rok. Przyspieszenie rocznego

¹⁰ pojemność życiowa (ang. *Vital Capacity*)

¹¹ Test CAT pozwala na pełniejszą ocenę wpływu choroby na aktywność życiową i dobrostan pacjenta. Wynik w CAT <10 punktów oznacza łagodne nasilenie objawów POChP, a ≥10 punktów – istotne pogorszenie ogólnego stanu zdrowia.

tempa spadku FEV1 zależy od takich czynników jak: częstość i długość trwania zaostrzeń choroby oraz nadprodukcja śluzu. Zazwyczaj po obniżeniu się FEV1 do około 50–60% wartości należnej zaczyna pojawiać się duszność wysiłkowa. Ten rodzaj duszności, w umiarkowanym okresie choroby występuje u około 50% chorych.

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

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

Leczenie

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

Zasadniczym elementem postępowania w każdym okresie choroby jest nakłonienie chorego do zaprzestania palenia papierosów. U niektórych chorych zahamowanie procesu chorobowego można osiągnąć przez eliminację z ich środowiska czynników szkodliwych, takich jak pyły i gazy. W ramach profilaktyki zaleca się oferowanie każdemu choremu z POChP szczepienia przeciw grypie i *Streptococcus pneumoniae*. Począwszy od kategorii B choroby, u chorych z dusznością należy stosować rehabilitację oddechową. U chorych z utrwaloną, ciężką niewydolnością oddychania należy stosować domowe leczenie tlenem. Leczenie POChP obejmować może również postępowanie chirurgiczne np. wycięcie pęcherzy rozedmowych, przeszczepianie płuc, bronchoskopowe zmniejszanie objętości płuc.

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

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

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

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

- leki rozszerzające oskrzela (np. cholinolityki, β_2 -agoniści, teofilina)
- wziewne glikokortykosteroidy (wGKS),
- inhibitory fosfodiesterazy 4.

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

Rokowanie

Rokowanie w ciężkiej POChP jest poważne i porównywalne z rokowaniem u chorych na zaawansowane postaci raka płuca. Wskaźnik 5-letnich przeżyć wynosi według różnych autorów od 26% do 50% [Rizkallah 2009, De Voogd 2009]. U chorych, u których stwierdza się hiperkapniczną niewydolność oddechową, rokowanie jest jeszcze gorsze. Na przykład w czasie 29 miesięcy obserwacji odsetek zgonów w wymienionej grupie wynosił 32%. [Budweiser 2007]

Wśród czynników, które wpływają na rokowanie, wymienia się: nasilenie duszności mierzone za pomocą skali *Medical Research Council* (MRC), wartość wskaźnika masy ciała (BMI, *Body Mass Index*), nasilenie obturacji mierzone przy użyciu wskaźnika FEV1 oraz stopień tolerancji wysiłku mierzony za pomocą testu 6-minutowego chodu. Niedawno wprowadzono nowy wskaźnik, BODE (*BMI, Obstruction, Dyspnea, Exercise*), łączący wszystkie wymienione elementy. Wydaje się, że BODE można stosować w celu przewidywania

zaostreń wymagających hospitalizacji oraz do oceny ryzyka zgonu. Ponadto przypuszcza się, że oznaczanie zużycia tlenu podczas testu 6-minutowego chodu (tzw. zmodyfikowany BODE) może zwiększać rokownicze znaczenie wskaźnika [Jassem 2009].

Casanova oraz Tantucci zwracają także uwagę na rokowniczą wartość wskaźnika pojemności wdechowej (IC, *Inspiratory Capacity*) [Casanova 2005, Tantucci 2008].

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 7. Liczba pacjentów klasyfikowanych do kodu ICD-10: J44.8 w latach 2012-2015 wg danych NFZ.

Źródło danych	Liczba pacjentów	2012 r.	2013 r.	2014 r.	2015 r.*
NFZ	Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg klasyfikacji ICD-10 J44.8	57 432	60 395	59 882	52 584

* za rok 2015 stan danych na 16 października 2015 roku.

Źródło: dane NFZ (pismo DAiS.036.26.2015W.30101.JS z dnia 20.10.2015 r.)

Komentarz analityka AOTMiT: Powyższe dane uwzględniają tylko podkod IDC-10 J44.8, natomiast pacjenci z POChP mogą być klasyfikowani także do innych podkodów z grupy J44. Do dnia złożenia AWA nie otrzymano od NFZ pełnych danych dotyczących kodu ICD-10 J44 wraz z wszystkimi podpunktami.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- bazy bibliograficzne MEDLINE (PubMed) i Embase (dostęp przez Ovid);
- bazę przeglądów systematycznych Cochrane;
- internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM:
 - National Institute for Health and Care Excellence, **NICE** [<http://www.nice.org.uk/>];
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network, **SIGN** [<http://www.sign.ac.uk/>];
 - National Guideline Clearinghouse [<http://www.guideline.gov/>];
 - Institute for Clinical Systems Improvement, **ICSI** [www.icsi.org];
 - University of Michigan Health System, **UMHC** [www.uofmhealth.org];
 - American College of Physicians, **ACP** [www.acponline.org];
 - American College of Chest Physicians, **ACCP** [www.chestnet.org];
 - British Columbia Guidelines, **BCG** [www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines];
- internetowe strony wybranych organizacji i towarzystw zajmujących się problemami chorób płuc:
 - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Światowa Inicjatywa Zwalczania Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc), **GOLD** [www.goldcopd.org];
 - Polskie Towarzystwo Chorób Płuc, **PTChP** [www.ptchp.org];
 - Czech Pneumological and Phthisiological Society, **CzPPS** [chopn.registry.cz/index-en.php];
 - European Respiratory Society, **ERS** [www.ersnet.org];
 - British Thoracic Society, **BTS** [www.brit-thoracic.org.uk];
 - The Thoracic Society of Australia and New Zealand, **TSANZ** [www.thoracic.org.au];
 - American Thoracic Society, **ATS** [www.thoracic.org].

Wyszukiwanie przeprowadzono 7-9 października 2015 r. Interwencje rekomendowane do stosowania w rozważanych wskazaniach na podstawie wyszukanych wytycznych klinicznych przedstawiono poniżej.

Poniżej przedstawiono schemat leczenia zgodny z wytycznymi GOLD 2015 (oraz PTChP 2014). Wnioskowany lek Striverdi Respimat (olodaterol) został pierwszy raz zarejestrowany w 2013 r., z powodu czego uwzględniono jedynie rekomendacje wydane od 2013 r. (włącznie) z znaczeniem czy było odniesienie bezpośrednio do leku czy tylko do grupy LABA.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych w leczeniu POChP wg wytycznych praktyki klinicznej

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje																				
Polska	PTChP 2014	Rodzaj terapii powinien zależeć od nasilenia objawów choroby, ryzyka wystąpienia zaostrzeń oraz od dostępności leków. Chorzy zostają przydzieleni do jednej z 4 kategorii: kategoria A — niskie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby, kategoria B — niskie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby, kategoria C — wysokie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby, kategoria D — wysokie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby. Leczenie stabilnej postaci POChP:																				
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Kategorie POChP</th> <th>I wybór</th> <th>II wybór</th> <th>Leczenie alternatywne*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA doraźnie lub ▪ SAMA doraźnie </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA lub ▪ LAMA lub ▪ SABA + SAMA </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Teofilina </td> </tr> <tr> <td>B</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA lub ▪ LAMA </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ LAMA + LABA </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina </td> </tr> <tr> <td>C</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA + wGKS lub ▪ LAMA </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA + LAMA lub ▪ LAMA + inh-PDE4 lub ▪ LABA + i inh-PDE4 </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina </td> </tr> <tr> <td>D</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA + wGKS i/lub ▪ LAMA </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA + wGKS + LAMA lub ▪ LABA + wGKS + inh-PDE4 lub ▪ LABA + LAMA lub ▪ LAMA + inh-PDE4 </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Karbocysteina ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina </td> </tr> </tbody> </table>	Kategorie POChP	I wybór	II wybór	Leczenie alternatywne*	A	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA doraźnie lub ▪ SAMA doraźnie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA lub ▪ LAMA lub ▪ SABA + SAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Teofilina 	B	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA lub ▪ LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LAMA + LABA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina 	C	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA + wGKS lub ▪ LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA + LAMA lub ▪ LAMA + inh-PDE4 lub ▪ LABA + i inh-PDE4 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina 	D	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA + wGKS i/lub ▪ LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA + wGKS + LAMA lub ▪ LABA + wGKS + inh-PDE4 lub ▪ LABA + LAMA lub ▪ LAMA + inh-PDE4 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Karbocysteina ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina
		Kategorie POChP	I wybór	II wybór	Leczenie alternatywne*																	
		A	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA doraźnie lub ▪ SAMA doraźnie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA lub ▪ LAMA lub ▪ SABA + SAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Teofilina 																	
		B	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA lub ▪ LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LAMA + LABA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina 																	
C	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA + wGKS lub ▪ LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA + LAMA lub ▪ LAMA + inh-PDE4 lub ▪ LABA + i inh-PDE4 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina 																			
D	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA + wGKS i/lub ▪ LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA + wGKS + LAMA lub ▪ LABA + wGKS + inh-PDE4 lub ▪ LABA + LAMA lub ▪ LAMA + inh-PDE4 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Karbocysteina ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina 																			
Świat	GOLD 2015	* Leki te mogą być stosowane w monoterapii lub w kombinacji z inną opcją z pierwszej i drugiej kolumny Działanie w/w schematów leczenia mogą wspierać antyoksydanty i mukolityki, które zmniejszają częstość zaostrzeń oraz poprawiają jakość życia w chorobie. We wszystkich kategoriach POChP zaleca się farmakoterapię antytytoniową i/lub szczepienia przeciw grypie																				
Czechy	CzPPS 2013	Wytyczne rekomendują stosowanie olodaterolu – leku z grupy U-LABA (<i>Ultralong-Acting Beta₂-Adrenoreceptor Agonist</i>) w leczeniu pacjentów z POChP.																				
Stany Zjednoczone	ICSI 2013	Brak w wytycznych odniesienia do substancji olodaterol.																				
Australia i Nowa Zelandia	TSANZ 2015	Wytyczne rekomendują stosowanie olodaterolu w leczeniu pacjentów z POChP.																				

LAMA (*long-acting muscarinic antagonist*) — długodziałający cholinolityk; SAMA (*short-acting muscarinic antagonist*) — krótkodziałający cholinolityk; LABA (*long-acting b₂-agonist*) — długodziałający b₂-agonista; SABA (*short-acting b₂-agonist*) — krótkodziałający b₂-agonista; wGKS — wziewny glikokortykosteroid; inh-PDE4 — inhibitor fosfodiesterazy 4.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 7 ekspertów klinicznych i jednego stowarzyszenia. Do dnia 05.11.2015 nie otrzymano żadnej opinii.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r., we wnioskowanym wskazaniu z grupy LABA (grupa limitowa 198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe) obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są trzy substancje: **formoterol**, **indakaterol**, **salmeterol** w ramach refundacji aptecznej.

Szczegółowe dane przedstawia, zawarta w Załącznikach, Tabela 44.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Uwzględnione w analizie		
Formoterol (komparator główny)	<ul style="list-style-type: none"> należy do tej samej grupy leków co interwencja wnioskowana (LABA); zarejestrowany w Polsce do stosowania w tym samym wskazaniu; ma tę samą drogę podania (wziewna); rekomendowany do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez polskie i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej; zalecany do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez polskich ekspertów klinicznych; refundowany w przedmiotowym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce; w opinii części polskich ekspertów klinicznych uznawany za najtańszy i najskuteczniejszy w przedmiotowym wskazaniu; istnieje możliwość przeprowadzenia porównania bezpośredniego (badanie RCT). 	<p>Wybór zasadny</p> <p>Produkty lecznicze zawierające substancję czynną formoterol są zarejestrowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu. Formoterol należy do tej samej grupy leków (LABA) co wnioskowana substancja. Lek Forastmin (zawierający substancję formoterol) stanowi podstawę limitu grupy limitowej 198.0 Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe, w ramach której są refundowane wszystkie leki z grupy LABA (oraz w której ma być refundowany wnioskowany lek w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej).</p> <p><u>Uwaga analityka AOTMiT:</u> w AKL pominięto dwie pozostałe substancje refundowane w ramach grupy limitowej 198.0: salmeterol i indakaterol. Porównanie z salmeterolem i indakaterolem było by pomocne w kompleksowej ocenie leku w ramach jego finansowania w ramach grupy limitowej 198.0.</p>
Wyłączone z analizy		
Tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (komparator dodatkowy)	<ul style="list-style-type: none"> zarejestrowany w Polsce do stosowania w tym samym wskazaniu; ma tę samą drogę podania (wziewna); podawany przez inhalator tego samego typu co oceniana interwencja (Respimat); rekomendowany do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez polskie i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej; zalecany do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez polskich ekspertów klinicznych; refundowany w przedmiotowym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce; substancja czynna tiotropium w opinii części polskich ekspertów klinicznych uznawana jest za najtańszą oraz najskuteczniejszą w przedmiotowym wskazaniu; istnieje możliwość przeprowadzenia porównania bezpośredniego (badanie RCT). 	<p>Wybór zasadny</p> <p>W AKL wnioskodawcy tiotropium zostało uznane za komparator dodatkowy, jednak w BIA i AE komparator ten został całkowicie pominięty.</p> <p>Pominięcie tiotropium uznano za poprawne – pomimo tego samego sposobu podania co wnioskowane leki (inhalator Respimat), substancja ta należy do innej grupy leków (LAMA – długo działający lek przeciwcholinergiczny) oraz do innej grupy limitowej (201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe).</p> <p>W lipcu 2015 r. wnioskodawca ogłosił¹², że produkt leczniczy Spiolto Respimat (tiotropium/olodaterol) został zatwierdzony w kilku krajach europejskich. Z czego można wnioskować, iż tiotropium może stanowić terapię dodaną, a nie stricte komparator dla olodaterolu.</p>

¹² http://www.boehringer-ingelheim.pl/komunikaty_prasowe/2015/20150702_news.html

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem AKL wnioskodawcy była ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Striverdi Respimat (olodaterol w postaci roztworu do inhalacji, OLOres) względem wybranych komparatorów w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Predefiniowane kryteria włączenia/wykluczenia badań z przeglądu systematycznego przedstawia tabela poniżej.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP); chorzy, u których wskazane jest leczenie podtrzymujące, które ma rozszerzyć oskrzela; dorośli pacjenci. 	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci w innym stanie klinicznym (np. z astmą, z zaostrzeniami POChP); pacjenci pediatryczni i/lub młodzież. 	Bez uwag.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> olodaterol (w formie chlorowodoru) w postaci roztworu do inhalacji (OLOres, Striverdi Respimat) podawany w zalecanej dawce 5 µg jako dwa rozpylenia przez inhalator Respimat, raz na dobę, o tej samej porze dnia. 	<ul style="list-style-type: none"> zastosowanie OLOres w innej dawce niż zalecana; podanie OLOres inną drogą niż zalecana; podanie OLOres w innym inhalatorze niż Respimat; leczenie skojarzone z zastosowaniem OLOres oraz innych leków rozszerzających oskrzela. 	
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> formoterol (FOR) [komparator główny] podawany zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, tj. w zależności od produktu / typu inhalatora, zalecana dobową dawkę wynosi od 12 do 48 µg na dobę; tiotropium (TIOres, Spiriva Respimat) [komparator dodatkowy] w postaci roztworu do inhalacji podawane w zalecanej dawce 5 µg jako dwa rozpylenia przez inhalator Respimat, raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia. 	<ul style="list-style-type: none"> zastosowanie FOR lub TIOres w innych dawkach niż zalecane; podanie FOR lub TIOres inną drogą niż zalecana; podanie TIOres w innym inhalatorze niż Respimat; leczenie skojarzone z zastosowaniem FOR lub TIOres oraz innych leków rozszerzających oskrzela. 	Uwagi przedstawia Tabela 9.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • <u>skuteczność kliniczna</u>: ocena funkcji płuc (parametry spirometryczne) – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (wartość FEV1, wartość FEV1AUC0-3h, wartość FEV1trough, wartość FEV1peak0-3h), natężona pojemność życiowa (FVC, FVCAUC0-3h, FVCtrough, FVCpeak0-3h); kontrola objawów choroby – ocena objawów choroby (duszność, kaszel oraz plwocina), ocena stopnia duszności, np. w skali TDI/BDI/CR10/VAS, zużycie leków ratunkowych (terapia doraźna); ocena tolerancji wysiłku (np. 6-minutowy test marszu: 6-MWD); ocena zaostrzeń POChP (np. częstość występowania, ciężkość); jakość życia pacjentów –jakość życia związana z objawami POChP (skale swoiste, np. SGRQ); stopień dyscypliny terapeutycznej (ang. compliance); • <u>profil bezpieczeństwa</u>: zgony (śmiertelność); zdarzenia/ działania niepożądane (ogółem, ciężkie, poważne); działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ang. drug-related, treatment-related) lub zaistniałe w okresie leczenia (ang. treatment-emergent); specyficzne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (działania niepożądane ze strony układu krążenia); parametry laboratoryjne, związane z czynnością układu krążenia (w tym wydłużenie odstępu QT, nieprawidłowości w EKG); rezygnacje z udziału w badaniu lub rezygnacje z leczenia; • <u>okres obserwacji i leczenia</u>: ≥12 tygodni. 		<ul style="list-style-type: none"> • W badaniach nie oceniano wpływu leku na przeżycie pacjentów.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<p>Analiza główna</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA); • pierwotne badania kliniczne z grupą kontrolną i randomizacją (RCT); • w przypadku braku badań RCT, bezpośrednio porównujących interwencję wnioskowaną z wybranymi komparatorami planowano włączyć badania o niższym poziomie wiarygodności tj. badania nierandomizowane, badania obserwacyjne z grupą lub bez grupy kontrolnej; • w przypadku identyfikacji badań RCT, przewidziano ponadto możliwość włączenia do analizy badań obserwacyjnych analizujących skuteczność praktyczną i bezpieczeństwo ocenianej interwencji względem wybranych komparatorów lub samej interwencji (badania z jednym ramieniem). <p>Dodatkowa analiza bezpieczeństwa (jeśli dostępne)</p> <ul style="list-style-type: none"> • dane z: ChPL, EMA, FDA, URPL, PSUR; • dane dodatkowe (badania wtórne, analizy zbiorcze oceniające bezpieczeństwo, badania RCT porównujące OLOres5µg z placebo). 		<ul style="list-style-type: none"> • Bez uwag.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne przeprowadzone na ludziach; • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów i/lub protokołów/ raportów badań klinicznych nadesłanych przez Zamawiającego; • badania nieopublikowane (dane ze stron rejestrów badań klinicznych); • publikacje w języku: polskim, angielskim, francuskim czy niemieckim. 	<ul style="list-style-type: none"> • badania z wykorzystaniem modeli zwierzęcych; • publikacje opisane jedynie w formie abstraktów/doniesień konferencyjnych, posterów czy komentarzy; • język publikacji inny niż: polski, angielski, francuski czy niemiecki. 	<ul style="list-style-type: none"> • Uwzględnienie abstraktów konferencyjnych może być wartościowe dla uniknięcia błędów publikacji, jednak jest to źródło o obniżonej wiarygodności. Wbrew przyjętym kryteriom wykluczenia, wnioskodawca ostatecznie przywołuje abstrakty jako źródła w swojej analizie.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach:

- Medline (via PubMed);
- EMBASE;
- Cochrane Library (CENTRAL).

Przeszukano także rejestry badań klinicznych: <http://www.clinicaltrials.gov> oraz http://trials.boehringer-ingenheim.com/trial_results/clinical_trials_overview.html.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 3-23 marca 2015 r. (data pierwszego wyszukiwania), a aktualizację przeprowadzono w dniu 8 czerwca 2015 r.

W strategii wyszukiwania nie zastosowano haseł dotyczących populacji, komparatorów, punktów końcowych czy typów badań. Przeprowadzenie wyszukiwania w oparciu o hasła dotyczące samej tylko interwencji powinno zapewnić jego wysoką czułość. Zastosowano właściwe słowa kluczowe oraz operatory Boole'a. W wyszukiwaniu uwzględniono jednak ograniczenia językowe.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), EmBase (przez Ovid), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Wyszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 28.10.2015 r.

W wyniku wyszukiwania własnego, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji nie odnaleźli żadnych publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, na potrzeby analizy skuteczności klinicznej leku, włączono dwa (bliźniacze) randomizowane badania kliniczne o akronimach 1222.13 oraz 1222.14, które oceniały m.in. efektywność kliniczną olodaterolu w dawce 5 µg raz na dobę (OLOres5µg), zgodnej z ChPL, względem formoterolu w dawce 12 µg dwa razy na dobę (FOR24µg), zgodnej z ChPL, [komparator główny] u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni. Wskazane badania opisano w publikacji Koch 2014, a także w postaci danych z rejestrów badań klinicznych oraz abstraktów.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badań pierwotnych wykorzystanych w analizie wnioskodawcy dla porównania olodaterolu z komparatorem głównym, czyli formoterolem. Nie będą przedstawiane badania dotyczące porównania olodaterolu z tiotropium ponieważ interwencję tę należy traktować raczej jako potencjalną terapię dodaną do leku wnioskowanego, a nie alternatywną.

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

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
olodaterol vs formoterol			
<p>Badanie kliniczne o akronimie 1222.13</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> <u>Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Medical</u></p>	<p>Rodzaj badania: RCT, faza III Grupy: równoległe Opis metody randomizacji: randomizacja w stosunku 1:1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na równoczesne przyjmowanie tiotropium Zaślepienie: podwójne Opis utraty chorych z badania: Do fazy screeningu włączono 1 212 osób z czego 306 nie zostało zrandomizowanych.</p> <p>Zrandomizowano ogółem: 906 osób, z czego 2 nie otrzymały leczenia (pacjenci wycofali zgodę – jeden przed podaniem leku, a drugi ze względu na brak możliwości wykonania badania spirometrycznego).</p> <p>Populacja włączona ogółem: 904 osoby (grupa OLOres5µg – 227; grupa FOR24µg – 227; grupa OLOres10µg – 225; grupa placebo – 225).</p> <p>Z leczenia zrezygnowało ogółem: 175 osób (19,4%); grupa OLOres5µg – 36 (15,9%); grupa FOR24µg – 43 (18,9%); grupa OLOres10µg – 39 (17,3%); grupa placebo – 57 (25,3%).</p> <p>Powody rezygnacji: AEs (grupa OLOres5µg – 16; grupa FOR24µg – 20; grupa OLOres10µg – 15; grupa placebo – 18), tzw. lost to follow up (grupa OLOres5µg – 2; grupa FOR24µg – 0; grupa OLOres10µg – 4; grupa placebo – 2), wycofanie się przez pacjenta (grupa OLOres5µg – 9; grupa FOR24µg – 14; grupa OLOres10µg – 11; grupa placebo – 20), brak skuteczności leczenia (grupa OLOres5µg – 2; grupa FOR24µg – 3; grupa OLOres10µg – 1; grupa placebo – 9), niespełnianie wymagań protokołu (grupa OLOres5µg – 3; grupa FOR24µg – 3; grupa OLOres10µg – 2; grupa placebo – 2), inne powody (grupa OLOres5µg – 4; grupa FOR24µg – 3; grupa OLOres10µg – 6; grupa placebo – 6)</p> <p><u>Populacja analizowana</u> – przy FEV1 AUC0-3: 885 osób (grupa OLOres5µg – 222; grupa FOR24µg – 223; grupa OLOres10µg – 223; grupa placebo – 217).</p> <p><u>Populacja analizowana</u> – przy FEV1trough: 859 osób</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek co najmniej 40 lat; - zdiagnozowana przewlekła obturacyjna choroba płuc wg kryteriów GOLD; - wartość wskaźnika FEV1 wynosząca 80% lub mniej z przewidywanej wartości; - wartość wskaźnika FEV1/FVC wynosząca 70% lub mniej z przewidywanej wartości; - palacze lub osoby z co najmniej 10-letnią historią palenia papierosów (10-paczkolet); <p>Pacjenci mogli kontynuować przyjmowanie dotychczas stosowanych leków, takich jak krótkodziałający antagoniści receptorów muskarynowych, długodziałające leki przeciwcholinergiczne, wziewne kortykosteroidy, ksantyny. Pacjenci przyjmujący długodziałające β₂-mimetyki mogli przejść na leki z grupy krótkodziałających antagonistów receptorów muskarynowych.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - astma w historii choroby; - zawał mięśnia sercowego w okresie roku przed screeningiem; - klinicznie istotne zaburzenia rytmu serca; - aktywna gruźlica; - mukowiscydoza lub zagrażająca życiu obturacja płuc; - hospitalizacja w związku z niewydolnością serca w przeciągu ostatniego roku; - klinicznie widoczne rozstrzenie oskrzeli lub zdiagnozowana nadczynność tarczycy lub napadowy częstoskurcz; - wcześniejsza tracheotomia wraz 	<p>Punkty z zakresu skuteczności klinicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena funkcji płuc – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa FEV1 (FEV1peak0-3h; FEV1trough; FEV1AUC0-3h); natężona pojemność życiowa FVC (FVCpeak0-3h; FVCtrough; FVCAUC0-3h); • kontrola objawów choroby – ocena stopnia duszności w skali TDI, zużycie leków ratunkowych (terapia doraźna) w ciągu dnia, nocy oraz dobowe; • ocena zaostrzeń POChP – średnia wystąpienia: zaostrzenia – jakiegokolwiek, umiarkowanych lub wymagających hospitalizacji (w przeliczeniu na pacjenta w ciągu roku), czas do wystąpienia: pierwszego zaostrzenia, pierwszego umiarkowanego zaostrzenia, pierwszego zaostrzenia prowadzącego do hospitalizacji; • jakość życia pacjentów – jakość życia związana z objawami POChP (skala SGRQ). <p>Punkty z zakresu profilu bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgon; • zdarzenia niepożądane (AEs); • ciężkie (ang. serious) zdarzenia niepożądane (SAEs); • poważne (ang. severe) zdarzenia niepożądane; • działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ang. drug-related) lub zaistniałe w okresie leczenia (ang. treatment-

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>(grupa OLOres5μg – 220; grupa FOR24μg – 215; grupa OLOres10μg – 219; grupa placebo – 205).</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIa</p> <p>Wieloośrodkowe: tak, 93 ośrodki w 20 krajach</p> <p>Okres leczenia: 48 tygodni</p> <p>Okres obserwacji: 48 tygodni</p> <p>Typ analizy: mITT (skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo), w przypadku skuteczności wyniki przedstawiono dla populacji tzw. full set analysis, FAS (obejmującej pacjentów zrandomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku oraz dla których dostępny był komplet danych wejściowych oraz wynik co najmniej jednego pomiaru wykonanego w 24 albo do 24 tygodnia badania dla któregośkolwiek z współ-pierwszorzędowych punktów końcowych), a w zakresie profilu bezpieczeństwa wyniki przedstawiono dla populacji leczonej tzw. treated set, TS</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>non-inferiority</i> (względem formoterolu), <i>superiority</i> (względem placebo)</p> <p>Interwencje: olodaterol (OLOres) w postaci roztworu do inhalacji w dawce 2,5 μg, w dwóch rozpyleniach (łącznie 5 μg), raz na dobę, podany przez inhalator Respimat vs formoterol (FOR) w postaci roztworu do inhalacji w dawce 12 μg, dwa razy dziennie (łącznie 24 μg), podany przez inhalator Aerolizer (analizowane porównanie), ponadto olodaterol w dawce 10 μg oraz placebo</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I: OLOres5μg, n=227 Grupa badana II: FOR24μg, n=227 Grupa badana III: OLOres10μg, n=225 Grupa kontrolna: placebo, n=225</p>	<p>z ograniczeniem płuc;</p> <ul style="list-style-type: none"> - regularne stosowanie tlenu w ciągu dnia, jeśli pacjenci nie byli w stanie z tego zrezygnować na czas; - uczestnictwo w programie rehabilitacji pulmonologicznej. 	<p>emergent);</p> <ul style="list-style-type: none"> • specyficzne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (działania niepożądane ze strony układu krążenia); • rezygnacje z udziału w badaniu oraz rezygnacje z przyjmowania leczenia; • działania/zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; • parametry laboratoryjne i nieprawidłowości w wynikach badań. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w ramach analizy klinicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wskaźnik szczytowego przepływu wydechowego (rano i wieczorem) – PEFr; • globalna ocena pacjenta (ang. Patient's Global Rating, PGR); • właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Badanie kliniczne o akronimie 1222.14</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p><u>Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Medical</u></p>	<p>Rodzaj badania: RCT, faza III</p> <p>Grupy: równoległe</p> <p>Opis metody randomizacji: randomizacja w stosunku 1:1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na równoczesne przyjmowanie tiotropium</p> <p>Zaślepienie: podwójne</p> <p>Opis utraty chorych z badania: Do fazy screeningu włączono 1 257 osób z czego 320 nie zostało zrandomizowanych.</p> <p>Zrandomizowano ogółem: 937 osób, z czego 3 nie otrzymały leczenia (w tym 2 pacjentów, którzy wycofali zgodę przed otrzymaniem leku).</p> <p>Populacja włączona ogółem: 934 osoby (grupa OLOres5µg – 232; grupa FOR24µg – 233; grupa OLOres10µg – 234; grupa placebo – 235).</p> <p>Z leczenia zrezygnowało ogółem: 164 osoby (17,6%); grupa OLOres5µg – 37 (16,0%); grupa FOR24µg – 40 (17,2%); grupa OLOres10µg – 36 (15,4%); grupa placebo – 51 (21,7%).</p> <p>Powody rezygnacji: AEs (grupa OLOres5µg – 16; grupa FOR24µg – 16; grupa OLOres10µg – 16; grupa placebo – 19), tzw. lost to follow up (grupa OLOres5µg – 1; grupa FOR24µg – 3; grupa OLOres10µg – 2; grupa placebo – 2), wycofanie się przez pacjenta (grupa OLOres5µg – 8; grupa FOR24µg – 13; grupa OLOres10µg – 8; grupa placebo – 16), brak skuteczności leczenia (grupa OLOres5µg – 1; grupa FOR24µg – 2; grupa OLOres10µg – 3; grupa placebo – 8), niespełnianie wymagań protokołu (grupa OLOres5µg – 2; grupa FOR24µg – 2; grupa OLOres10µg – 0; grupa placebo – 2), inne powody (grupa OLOres5µg – 9; grupa FOR24µg – 4; grupa OLOres10µg – 7; grupa placebo – 4).*</p> <p>Populacja analizowana – przy FEV1 AUC0-3: 928 osób (grupa OLOres5µg – 230; grupa FOR24µg – 232; grupa OLOres10µg – 233; grupa placebo – 233).</p> <p>Populacja analizowana – przy FEV1trough: 918 osób (grupa OLOres5µg – 229; grupa FOR24µg – 229; grupa OLOres10µg – 228; grupa placebo – 232).</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIa</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek co najmniej 40 lat; - zdiagnozowana przewlekła obturacyjna choroba płuc wg kryteriów GOLD; - wartość wskaźnika FEV1 wynosząca 80% lub mniej z przewidywanej wartości; - wartość wskaźnika FEV1/FVC wynosząca 70% lub mniej z przewidywanej wartości; - palacze lub osoby z co najmniej 10-letnią historią palenia papierosów (10-paczkolet); <p>Pacjenci mogli kontynuować przyjmowanie dotychczas stosowanych leków, takich jak krótkodziałający antagoniści receptorów muskarynowych, długodziałające leki przeciwcholinergiczne, wziewne kortykosteroidy, ksantyny. Pacjenci przyjmujący długodziałające β₂-mimetyki mogli przejść na leki z grupy krótkodziałających antagonistów receptorów muskarynowych.</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - astma w historii choroby; - zawał mięśnia sercowego w okresie roku przed screeningiem; - klinicznie istotne zaburzenia rytmu serca; - aktywna gruźlica; - mukowiscydoza lub zagrażająca życiu obturacja płuc; - hospitalizacja w związku z niewydolnością serca w przeciągu ostatniego roku; - klinicznie widoczne rozstrzenie oskrzeli lub zdiagnozowana nadczynność tarczycy lub napadowy częstoskurcz; - wcześniejsza tracheotomia wraz z ograniczeniem płuc; - regularne stosowanie tlenu w ciągu dnia, jeśli pacjenci nie byli w stanie z tego 	<p>Punkty z zakresu skuteczności klinicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena funkcji płuc – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa FEV1 (FEV1peak0-3h; FEV1trough; FEV1AUC0-3h); natężona pojemność życiowa FVC (FVCpeak0-3h; FVCtrough; FVCAUC0-3h); • kontrola objawów choroby – ocena stopnia duszności w skali TDI, zużycie leków ratunkowych (terapia doraźna) w ciągu dnia, nocy oraz dobowe; • ocena zaostrzeń POChP – średnia wystąpienia: zaostrzenia – jakiegokolwiek, umiarkowanych lub wymagających hospitalizacji (w przeliczeniu na pacjenta w ciągu roku), czas do wystąpienia: pierwszego zaostrzenia, pierwszego umiarkowanego zaostrzenia, pierwszego zaostrzenia prowadzącego do hospitalizacji; • jakość życia pacjentów – jakość życia związana z objawami POChP (skala SGRQ). <p>Punkty z zakresu profilu bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgon; • zdarzenia niepożądane (AEs); • ciężkie (ang. serious) zdarzenia niepożądane (SAEs); • poważne (ang. severe) zdarzenia niepożądane; • działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ang. drug-related) lub zaistniałe w okresie leczenia (ang. treatment-emergent); • specyficzne działania niepożądane związane z zastosowanym

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Wieloośrodkowe: tak, 98 ośrodków w 20 krajach</p> <p>Okres leczenia: 48 tygodni</p> <p>Okres obserwacji: 48 tygodni</p> <p>Typ analizy: mITT (skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo), w przypadku skuteczności wyniki przedstawiono dla populacji tzw. full set analysis, FAS (obejmującej pacjentów zrandomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku oraz dla których dostępny był komplet danych wejściowych oraz wynik co najmniej jednego pomiaru wykonanego w 24 albo do 24 tygodnia badania dla któregokolwiek z współ-pierwszorzędowych punktów końcowych), a w zakresie profilu bezpieczeństwa wyniki przedstawiono dla populacji leczonej tzw. treated set, TS</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>non-inferiority</i> (względem formoterolu), <i>superiority</i> (względem placebo)</p> <p>Interwencje: olodaterol (OLOres) w postaci roztworu do inhalacji w dawce 2,5 µg, w dwóch rozpyleniach (łącznie 5 µg), raz na dobę, podany przez inhalator Respimat vs formoterol (FOR) w postaci roztworu do inhalacji w dawce 12 µg, dwa razy dziennie (łącznie 24 µg), podany przez inhalator Aerolizer (analizowane porównanie), ponadto olodaterol w dawce 10 µg oraz placebo</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I: OLOres5µg, n= 232 Grupa badana II: FOR24µg, n= 233 Grupa badana III: OLOres10µg, n= 234 Grupa kontrolna: placebo, n= 235</p>	<p>zrezygnować na czas; - uczestnictwo w programie rehabilitacji pulmonologicznej.</p>	<p>leczeniem (działania niepożądane ze strony układu krążenia);</p> <ul style="list-style-type: none"> • rezygnacje z udziału w badaniu oraz rezygnacje z przyjmowania leczenia; • działania/zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; • parametry laboratoryjne i nieprawidłowości w wynikach badań. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w ramach analizy klinicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wskaźnik szczytowego przepływu wydechowego (rano i wieczorem) – PEFr; • globalna ocena pacjenta (ang. Patient's Global Rating, PGR); • właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne.

* - w powyższej tabeli podano poprawne wartości – odnaleziono błąd w ekstrakcji danych w analizie wnioskodawcy (powody rezygnacji z badania 1222.14; tabela 56 AKL wnioskodawcy).

Tabela 12. Opis skali i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa	Opis skali/kwestionariusza
Skala TDI (Transition Dyspnea Index)	Skala TDI ocenia 3 komponenty, które powodują duszność w życiu codziennym: upośledzenie czynnościowe, wielkość wykonywanego zadania oraz wielkość wysiłku. Skala TDI mierzy zmiany względem wartości początkowych w zakresie oceny stopnia duszności od -9 (największe pogorszenie) do +9 (największa poprawa).
Skala SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire)	<p>SGRQ to kwestionariusz analizujący wpływ chorób układu oddechowego na codzienną aktywność chorego. Przeznaczony jest do samodzielnego wypełnienia przez osoby chorujące zwłaszcza na astmę oraz przewlekłą obturacyjną chorobę płuc. Kwestionariusz składa się z trzech części. Pierwsza poddaje analizie dolegliwości, takie jak: odksztuszanie wydzieliny, częstość występowania napadów kaszlu, występowanie i czas trwania świszczącego oddechu oraz napadów duszności, itp. Druga część kwestionariusza dotyczy aktywności fizycznej, a w szczególności jej ograniczenia wynikające z obecności choroby. Ostatnia zaś część kwestionariusza analizuje wpływ choroby na codzienne funkcjonowanie pacjenta w społeczeństwie (aktywność społeczna i zawodowa, objawy uboczne, zapotrzebowanie na leki). Narzędzie nie dotyczy objawów depresji czy lęku chorego, lecz wpływu choroby na psychologiczne i społeczne jego funkcjonowanie.</p> <p>Skala punktowa ma zakres od 0 (brak ograniczeń) do 100 (najwięcej ograniczeń).</p> <p>Jak podają źródła literaturowe, na podstawie danych empirycznych oraz wywiadów z pacjentami, średnia zmiana wyniku w skali SGRQ o 4 jednostki wiąże się z nieznacznie skutecznym leczeniem, o 8 jednostek z umiarkowanie skutecznym leczeniem oraz o 12 jednostek z bardzo skutecznym leczeniem (Jones PW and the Nedocromil Sodium Quality of Life Study Group. Quality of life, symptoms, and pulmonary function in asthma: long-term treatment with nedocromil sodium examined in a controlled multicentre trial. Eur Respir J 1994, 7:55-62; Jones PW. Interpreting thresholds for a clinically significant change in health status in asthma and COPD. Eur Respir J. 2002 Mar, 19(3):398-404).</p>

Zródło: <http://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/srn/questionnaires/bdi-tdi.php>, <http://www.phie.pl/pdf/phe-2012/phe-2012-4-632.pdf>
<http://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/srn/questionnaires/sgrq.php> .

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocena wiarygodności badań RCT przeprowadzona została przy wykorzystaniu skali Jadad, według której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 punktów, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecność i prawidłowość opisu metody randomizacji,
- obecność i prawidłowość opisu metody zaślepienia,
- poprawny opis utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji.

Badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14, włączone do analizy klinicznej, zostały ocenione na 4 pkt w skali Jadad ze względu na brak opisu metody randomizacji i zaślepienia.

Włączone badania były randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie oraz podwójnie zamaskowane, czteroramienne, przeprowadzone w schemacie grup równoległych. Testowano hipotezę non-inferiority względem aktywnego komparatora oraz superiority względem placebo. W badaniach zawarto szczegółową informację o utracie pacjentów z badania. Okres obserwacji wynosił 48 tygodni. W odniesieniu do **ładnego** z analizowanych w badaniach punktów końcowych nie zachowano zasady ITT; oceny funkcji płuc, kontroli objawów choroby oraz jakości życia przeprowadzono dla populacji FAS (ang. full analysis set). Populacja FAS była definiowana jako wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku oraz dla

których dostępny był komplet danych wejściowych (ang. baseline data) oraz wynik co najmniej jednego pomiaru wykonanego w 24 albo do 24 tygodnia badania dla któregośkolwiek z współ-pierwszorzędowych punktów końcowych (ang. co-primary endpoints). Z kolei w odniesieniu do punktów końcowych dotyczących oceny zaostrzeń POChP, wyniki przedstawiono dla populacji pacjentów leczonych – którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (ang. treated set).

W badaniach zastosowano hierarchiczny model testowania hipotez, a więc wykazanie różnic istotnych statystycznie w punkcie innym niż pierwszorzędowy ma jedynie znaczenie opisowe. Trzy współ-pierwszorzędowe punkty końcowe stanowiły: poprawa wartości FEV1 mierzonej polem krzywej w czasie 0-3h w 24 tyg. leczenia, poprawa wartości FEV1 mierzonej przy najniższym stężeniu leku w 24 tyg. leczenia, ocena stopnia duszności w skali TDI (ang. Transition Dyspnea Index). Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym była ocena jakości życia pacjentów według kwestionariusza St. George Respiratory Questionnaire.

Analizowane wyniki zaczerpnięto częściowo z publikacji Koch 2014, częściowo z danych z rejestrów badań klinicznych, raportów wnioskodawcy bądź abstraktów konferencyjnych.

W badaniach uczestniczyli chorzy względnie jednorodni pod względem cech demograficznych i klinicznych. Większość pacjentów była płci męskiej (78,1% w badaniu 1222.13, 81,2% w badaniu 1222.14), oraz znajdowała się w stopniu zaawansowania choroby GOLD 2/3 (92,3% w badaniu 1222.13, 91% w badaniu 1222.14). W stopniu zaawansowania GOLD4 znajdowało się 7,7% pacjentów w badaniu 1222.13 oraz 8,5% w badaniu 1222.14. Charakterystykę wyjściową pacjentów uczestniczących w badaniach przedstawia tabela poniżej.

Tabela 13. Ocena homogeniczności populacji pacjentów włączonych do badań [Koch 2014]

Parametr		Badania kliniczne OLOres5µg vs FOR24µg oraz OLOres5µg vs placebo					
		Badanie o akronimie 1222.13, na podstawie referencji: Koch 2014			Badanie o akronimie 1222.14, na podstawie referencji: Koch 2014		
		Grupa badana: OLOres5µg N=227	Grupa kontrolna: FOR24µg N=227	Grupa kontrolna: placebo N=225	Grupa badana: OLOres5µg N=232	Grupa kontrolna: FOR24µg N=233	Grupa kontrolna: placebo N=235
Mężczyźni, n (%)		177 (78,0%)	179 (78,9%)	180 (80,0%)	187 (80,6%)	192 (82,4%)	195 (83,0%)
Wiek, średnia (SD) [lata]		63,7 (9,1)	64,8 (8,6)	64,0 (8,4)	63,7 (8,8)	65,0 (8,2)	63,9 (7,8)
Status palacza	Osoby palące w przeszłości, n (%)	159 (70,0%)	144 (63,4%)	138 (61,3%)	144 (62,1%)	161 (69,1%)	163 (69,4%)
	Osoby obecnie palące papierosy, n (%)	68 (30,0%)	83 (36,6%)	87 (38,7%)	88 (37,9%)	72 (30,9%)	72 (30,6%)
Badanie przesiewowe przed podaniem leku rozszerza-	Wartość FEV1 [litry], średnia (SD)	1,28 (0,49)	1,27 (0,48)	1,23 (0,48)	1,27 (0,48)	1,21 (0,47)	1,27 (0,47)

Parametr		Badania kliniczne OLOres5µg vs FOR24µg oraz OLOres5µg vs placebo					
		Badanie o akronimie 1222.13, na podstawie referencji: Koch 2014			Badanie o akronimie 1222.14, na podstawie referencji: Koch 2014		
		Grupa badana: OLOres5µg N=227	Grupa kontrolna: FOR24µg N=227	Grupa kontrolna: placebo N=225	Grupa badana: OLOres5µg N=232	Grupa kontrolna: FOR24µg N=233	Grupa kontrolna: placebo N=235
jącego oskrzela							
Badanie przesiewowe po podaniu leku rozszerzającego oskrzela	Wartość FEV1 [litry], średnia (SD)	1,44 (0,51)	1,44 (0,49)	1,39 (0,51)	1,42 (0,50)	1,36 (0,48)	1,41 (0,50)
	Zmiana wartości FEV1 względem badań przesiewowych przed i po podaniu leku rozszerzającego oskrzela, średnia (SD)	0,17 (0,17)	0,17 (0,17)	0,16 (0,15)	0,15 (0,16)	0,15 (0,14)	0,14 (0,14)
	Wartość FEV1/FVC[% przewidywanej wartości], średnia (SD)	47,4 (10,9)	46,6 (11,7)	44,7 (11,3)	47,0 (10,9)	46,5 (11,5)	47,7 (11,9)
	Wartość FEV1 [% przewidywanej wartości], średnia (SD)	52,3 (14,9)	52,8 (14,6)	50,0 (14,7)	52,2 (14,7)	51,0 (15,8)	52,0 (16,0)
Stopień zaawansowania POChP według GOLD, n (%)	1 – ≥80%,	1,0 (0,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)	3 (1,3%)	1 (0,4%)
	2 – 50%- ≤80%	125 (55,1%)	136 (59,9%)	110 (48,9%)	130 (56,0)	111 (47,6%)	132 (56,2%)
	3 – 30%- ≤50%	87 (38,3%)	75 (33,0%)	95 (42,2%)	84 (36,2%)	97 (41,6%)	76 (32,3%)
	4 – <30%	14 (6,2%)	16 (7,0%)	20 (8,9%)	17 (7,3%)	22 (9,4%)	26 (11,1%)

Parametr		Badania kliniczne OLOres5µg vs FOR24µg oraz OLOres5µg vs placebo					
		Badanie o akronimie 1222.13, na podstawie referencji: Koch 2014			Badanie o akronimie 1222.14, na podstawie referencji: Koch 2014		
		Grupa badana: OLOres5µg N=227	Grupa kontrolna: FOR24µg N=227	Grupa kontrolna: placebo N=225	Grupa badana: OLOres5µg N=232	Grupa kontrolna: FOR24µg N=233	Grupa kontrolna: placebo N=235
Podstawowe leczenie płucne, n (%)	SAMA	77 (33,9%)	69 (30,4%)	74 (32,9%)	67 (28,9%)	64 (27,5%)	62 (26,4%)
	LAMA	59 (26,0%)	58 (25,6%)	56 (24,9%)	58 (25,0%)	59 (25,3%)	62 (26,4%)
	SABA	114 (50,2%)	118 (52,0%)	110 (48,9%)	104 (44,8%)	102 (43,8%)	107 (45,5%)
	LABA	65 (28,6%)	77 (33,9%)	75 (33,3%)	103 (44,4%)	96 (41,2%)	95 (40,4%)
	wGKS	94 (41,4%)	89 (39,2%)	99 (44,0%)	128 (55,2%)	121 (51,9%)	128 (54,5%)
	Ksantyny	35 (15,4%)	37 (16,3%)	35 (15,6%)	53 (22,8%)	43 (18,5%)	43 (18,3%)

Na podstawie przedstawionej charakterystyki pacjentów można stwierdzić, że w badaniu o akronimie 1222.14 uczestniczyło nieco więcej mężczyzn niż w badaniu o akronimie 1222.13. Wiek pacjentów było zbliżony pomiędzy badaniami. W badaniu o akronimie 1222.13 w grupie interwencji badanej uczestniczyło więcej osób palących w przeszłości, niż w grupie komparatora (i placebo). Odwrotnie sytuacja przedstawia się w badaniu 1222.14, gdzie było więcej osób uprzednio palących w grupie komparatora (i placebo) niż w grupie interwencji. W badaniu 1222.13 osób obecnie palących było więcej w grupie komparatora (i placebo) niż w grupie interwencji badanej, natomiast w badaniu 1222.14 najwięcej osób palących było w grupie ocenianej interwencji, a znacznie mniej w grupie komparatora (i placebo). W zakresie parametrów FEV1 różnice pomiędzy grupą interwencji i komparatora nie były znaczne w obu badaniach. W badaniu 1222.14 uczestniczyło więcej pacjentów ze stopniem zaawansowania choroby GOLD1 niż w badaniu 1222.13. Jednocześnie w badaniu 1222.14 uczestniczyło także (dla każdego ramienia badania) nieco więcej osób ze stopniem zaawansowania choroby GOLD4. W badaniu 1222.13, więcej osób ze stopniem zaawansowania choroby GOLD2 uczestniczyło w grupie OLOres5µg oraz szczególnie FOR24µg, niż w grupie placebo. W badaniu 1222.14, więcej osób ze stopniem zaawansowania choroby GOLD2 było w grupie placebo i interwencji badanej niż w grupie aktywnego komparatora. W badaniu 1222.13 było więcej osób ze stopniem zaawansowania choroby GOLD3 w grupie placebo i ocenianej interwencji niż w grupie komparatora. W badaniu 1222.14 najwięcej osób ze stopniem zaawansowania choroby GOLD3 było w grupie aktywnego komparatora. W badaniu 1222.13 pacjenci przyjmowali więcej leków z grupy SAMA i SABA niż w badaniu 1222.14. Natomiast w badaniu 1222.14 przed rozpoczęciem badania więcej osób przyjmowało leki z grupy LABA i wGKS niż w próbie 1222.13.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- zidentyfikowano nieznaczące różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów włączonych do analizowanych grup;
- brak przedstawienia wyników (z zakresu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) zgodnie z regułą ITT;
- brak podania definicji populacji FAS;
- brak jednoznacznej informacji o rodzaju testowanej hipotezy badawczej w zakresie porównania OLOres z aktywnymi komparatorami;
- w ramach uwzględnionych badań RCT dopuszczalne było przyjmowanie wszystkich klas leków stosowanych w terapii podtrzymującej rozszerzającej oskrzela;
- w ramach analizy niemożliwa była ocena następujących punktów końcowych: wartości FEV1 i FVC ogółem (punkty końcowe z zakresu oceny funkcji płuc); ocena objawów choroby (punkt z zakresu kontroli objawów choroby), 6-minutowy test marszu – 6-WMD (punkt z zakresu oceny tolerancji wysiłku) oraz stopień dyscypliny terapeutycznej (ang. compliance), ponieważ w ramach badań RCT o akronimach 1222.13 oraz 1222.14 nie analizowano ich (lub nie opisano ich w zidentyfikowanych publikacjach do badań);
- brak szczegółowego opisu zaślepienia prób klinicznych;
- brak szczegółowych definicji punktów końcowych z zakresu profilu bezpieczeństwa;
- wyniki dotyczące parametrów życiowych, wyniki EKG oraz wartości parametrów laboratoryjnych przedstawiono w formie opisowej, uniemożliwiając przeprowadzenie agregacji statystycznej wyników;
- brak danych z pojedynczych badań klinicznych w zakresie takich punktów końcowych jak: jakiegokolwiek MACE (ang. major adverse cardiac events);
- wyniki dla podanych punktów końcowych podano łącznie dla obu uwzględnionych badań RCT;
- konieczność dokonania przeliczeń wyników uzyskanych przez autorów badań na wartości imputowane do metaanaliz (SE na SD);
- w analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku: polskim, angielskim, francuskim, niemieckim.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- w badaniach nie analizowano wpływu ocenianej interwencji na przeżycie pacjentów;
- w badaniach dopuszczone było stosowanie obok terapii badanych również terapii wspomagającej opartej o ksantynę lub leki z grup: SAMA, LAMA, wGKS, a także terapii ratunkowej w postaci salbutamolu, nie przedstawiono natomiast danych na temat zużycia tych leków w poszczególnych ramionach w trakcie trwania badania, co pozwoliłoby lepiej ocenić efektywność kliniczną ocenianej interwencji;
- badania włączone do analizy klinicznej mają krótki okres obserwacji, co nie pozwala ocenić tak ważnych efektów terapii jak wpływ na ubytek FEV1 w czasie, który to miernik pozwala na ocenę progresji choroby;
- brak jest długoterminowych danych odnośnie bezpieczeństwa ocenianej interwencji. Interwencja oceniana oznaczona jest symbolem czarnego, odwróconego trójkąta, co wskazuje na konieczność dalszego, ścisłego monitorowania jej bezpieczeństwa.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

W ocenie analityków Agencji synteza wyników przeprowadzona przez autorów analizy wnioskodawcy została wykonana poprawnie, zgodnie z przyjętą metodologią. Przeprowadzone przez analityków obliczenia były zgodne z wynikami uzyskanymi przez autorów AKL wnioskodawcy, jedynie w kilku przypadkach odnotowano nieznaczące różnice w przedziałach ufności, które nie miały jednak znaczenia dla wnioskowania z analizy. Różnice te wynikały najprawdopodobniej z odmiennego oprogramowania wykorzystanego do obliczeń.

Obliczenia wykonano przy użyciu pakietu statystycznego StatsDirect, wersja 2.6.8.

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. Odds Ratio). W obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla, za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń była bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Dla punktów końcowych, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również jako wartość ryzyka względnego (RR, ang. Risk Ratio, Relative

Risk) dla negatywnych punktów końcowych lub korzyści względnej (RB, ang. Relative Benefit) dla pozytywnych punktów końcowych.

Ponadto, w sytuacji opisanej powyżej, wyniki wyrażono również w postaci parametru Number Needed To Treat (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu – NNH: Number Needed To Harm.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, dla której opublikowano wartość średniej i odchylenia lub błędu standardowego (lub wartości te były możliwe do obliczenia na podstawie danych zawartych w publikacjach), prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności – wartości różnicy średnich (MD, ang. mean difference; difference in means) – dla średnich końcowych lub średnich zmian względem wartości wyjściowej.

Wyniki efektów typu ciągłego, wyrażane w różnych, nieokreślonych jednoznacznie skalach porównywane były z użyciem standaryzowanej różnicy średnich (StMD, ang. Standarized Mean Difference). Parametr ten obliczany jest jako iloraz różnicy średnich efektów obu porównywanych grup przez odchylenie standardowe wartości efektu wśród wszystkich pacjentów.

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” (ang. time to event) planowano podać wartość hazardu względnego (HR, ang. hazard ratio). Wartość HR jest wynikiem analizy krzywych przeżywalności (zazwyczaj w oparciu o test logrank) i określa względne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia w badanych grupach przy założeniu, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło.

Metaanaliza statystyczna

W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzono ocenę heterogeniczności badań. Rozważano następujące rodzaje heterogeniczności, wyróżnione z uwagi na źródło obserwowanego zróżnicowania wyników:

- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych;
- heterogeniczność metodologiczna, spowodowana różnicami pod względem schematu badawczego i innych czynników wpływających na ryzyko wypaczenia wyników;
- heterogeniczność statystyczna, tj. zróżnicowanie pod względem wyników leczenia, badane metodami statystycznymi; wynika z heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej badań.

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki Q Cochran oraz I². Statystyka Q pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie heterogeniczności przy wartości $p < 0,1$. Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu Q, w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu Q nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie (rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczność może nie mieć znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane były przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodycznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjęto model efektów stałych (ang. fixed effect) Mantela-Haenszela, ponieważ wartość uzyskiwana w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji.

W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań (zatem w sytuacji, w której źródło heterogeniczności pozostaje trudne do wyjaśnienia), rozważane było zastosowanie modelu efektów losowych DerSimoniana-Lairda (ang. Random Effect).

Oddzielnie rozważane były sytuacje, w których wykonywana jest metaanaliza zdarzeń rzadkich.

Zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą DerSimoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań

włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brane były wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszela.

W przypadku, gdy w jednej z grup we wszystkich badaniach nie wystąpiło żadne zdarzenie procedura postępowania przy obliczaniu wskaźnika OR była następująca:

Obliczano OR obiema metodami (Peto i Mantela-Haenszela z korektą pól zerowych), za podstawową przyjęto:

- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi większy (gdy ten jest większy od 1);
- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi mniejszy (gdy ten jest mniejszy od 1).

W pozostałych przypadkach przyjęto następujący sposób kalkulacji OR:

- jeśli odsetek pacjentów w populacji łącznej badań, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił $\leq 1\%$, przy względnie małym efekcie interwencji, tj. $0,5 \leq OR \leq 2$, to za podstawową uznawano wartość obliczoną metodą Peto;
- w pozostałych przypadkach zastosowano metodę Mantela-Haenszela, bez korekty wartości zerowych.

Wartości pozostałych parametrów efektywności (tj. ryzyka względnego oraz parametrów bezwzględnych) obliczono z zastosowaniem metody Mantela-Haenszela (ponieważ metoda Peto służy wyłącznie do kalkulacji OR).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Brak jest badań analizujących wpływ ocenianej interwencji na przeżycie pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Poniżej przedstawiono zestawienie wyników analizy skuteczności dla porównania olodaterolu w dawce 5 µg raz na dobę (OLOres5µg), zgodnej z ChPL, względem formoterolu w dawce 12 µg dwa razy na dobę (FOR24µg), zgodnej z ChPL, [komparator główny] u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni. Jeżeli odpowiednie dane były dostępne podawano też wyniki po 12 i 24 tygodniu leczenia.

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

• Jakość życia chorych

Wpływ leczenia na jakość życia chorych mierzono kwestionariuszem St. George's Respiratory Questionnaire. Wyniki w zakresie jakości życia pacjentów obejmują:

- poprawę jakości życia w skali SGRQ w oparciu o analizę MMRM (model mieszany dla powtarzalnych pomiarów) - ogółem; w zakresie oceny: objawów, aktywności, wpływu na życie;
- wzrost oceny jakości życia w skali SGRQ względem wartości początkowych o co najmniej 4 jednostki.

Tabela 14. Poprawa jakości życia w skali SGRQ w oparciu o analizę MMRM (populacja FAS); OLOres5µg vs FOR24µg; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

Badanie	I	N	Średnia [punkty na skali] (SE)	SD [^]	WMD/ MD (95% CI)*	GRADE
Ogółem, po 12 tygodniach***						
1222.13	OLOres5µg	200	39,320 (0,986)	13,94	-0,23 (-2,14; 1,68)	Średnia
	FOR24µg	202	40,351 (0,992)	14,10		
1222.14	OLOres5µg	216	40,054 (0,955)	14,04		
	FOR24µg	206	39,521 (0,975)	13,99		
Metaanaliza						
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = -0,23 (95% CI = -2,14 to 1,68)					

Badanie	I	N	Średnia [punkty na skali] (SE)	SD [^]	WMD/ MD (95% CI)*	GRADE
Z (test wmd+ differs from 0) = -0,24 P = 0,8139						
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 0,64 (df = 1) P = 0,4235 Moment-based estimate of between studies variance = 0					
GRADE	Średnia (nie zachowano analizy ITT)					
Ogółem, po 24 tygodniach***						
1222.13	OLOres5µg	200	38,627 (0,995)	14,07	-1,61 (-3,54; 0,32)	Średnia
	FOR24µg	202	40,116 (0,994)	14,13		
1222.14	OLOres5µg	216	38,970 (0,965)	14,18		
	FOR24µg	206	40,704 (0,984)	14,12		
Metaanaliza						
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = -1,61 (95% CI = -3,54 to 0,32) Z (test wmd+ differs from 0) = -1,64 P = 0,1011					
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 0,02 (df = 1) P = 0,901 Moment-based estimate of between studies variance = 0					
GRADE	Średnia (nie zachowano analizy ITT)					
Ogółem (analiza łączna), po 24 tygodniach						
1222.13 (Koch 2014) 1222.14 (Koch 2014)	OLOres5µg	416	38,8 (0,7)	14,28	MD -1,60 (-3,54; 0,34)	Średnia
	FOR24µg	408	40,4 (0,7)	14,14		
Ogółem, po 48 tygodniach***						
1222.13	OLOres5µg	200	38,545 (1,000)	14,14	-1,16 (-3,12; 0,8)	Średnia
	FOR24µg	202	40,431 (1,015)	14,43		
1222.14	OLOres5µg	216	39,562 (0,986)	14,49		
	FOR24µg	206	40,025 (0,996)	14,30		
Metaanaliza						
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = -1,16 (95% CI = -3,12 to 0,8) Z (test wmd+ differs from 0) = -1,16 P = 0,2446					
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 0,51 (df = 1) P = 0,4765 Moment-based estimate of between studies variance = 0					
GRADE	Średnia (nie zachowano analizy ITT)					
Ocena objawów (analiza łączna), po 24 tygodniach						
1222.13 (Koch 2014) 1222.14 (Koch 2014)	OLOres5µg	430	41,1 (1,0)	20,74	MD -2,60 (-5,37; 0,17)	Średnia
	FOR24µg	418	43,7 (1,0)	20,45		
Ocena aktywności (analiza łączna), po 24 tygodniach						
1222.13 (Koch 2014) 1222.14 (Koch 2014)	OLOres5µg	419	52,9 (0,9)	18,41	MD -2,10 (-4,59; 0,39)	Średnia
	FOR24µg	410	55,0 (0,9)	18,22		
Ocena wpływu na życie (analiza łączna), po 24 tygodniach						
1222.13 (Koch 2014) 1222.14 (Koch 2014)	OLOres5µg	418	30,0 (0,8)	16,36	MD -0,80 (-3,02; 1,42)	Średnia
	FOR24µg	409	30,8 (0,8)	16,18		

* Obliczono na podstawie dostępnych danych przez autorów analiz wnioskodawcy, *** Dane z rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov, MMRM – model mieszany dla powtarzalnych pomiarów. PMM – modelowanie mieszane. ^Obliczone przez Analityków według wzoru: SD=SE x \sqrt{N} . Skala oceny w kwestionariuszu SGRQ wynosi od 0 (co oznacza najwyższą jakość życia) do 100 punktów (co oznacza najniższą jakość życia).

Przeprowadzona agregacja wyników wykazała brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy interwencją ocenianą a komparatorem w zakresie poprawy jakości życia ogółem w oparciu o skalę SGRQ (analiza MMRM) po 12, 24 jak i 48 tygodniach leczenia. Również analiza łączonych danych z obu badań wskazuje na brak różnic

istotnych statystycznie pomiędzy OLOres5 μ g a FOR24 μ g po 24 tygodniach leczenia w zakresie oceny poprawy jakości życia ogółem jak i oceny objawów, aktywności oraz wpływu na życie.

Na podstawie obliczeń wykonanych przez autorów analizy wnioskodawcy i potwierdzonych przez analityków AOTMiT, iloraz szans wystąpienia wzrostu oceny jakości życia w skali SGRQ względem wartości początkowych o co najmniej 4 jednostki wynosi **1,57 (95% CI: 1,20-2,06; p < 0,05)** i wskazuje na istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupą interwencji ocenianej i komparatora na korzyść OLOres5 μ g. Obliczona korzyść względna wystąpienia wzrostu oceny jakości życia w skali SGRQ względem wartości początkowych o co najmniej 4 jednostki wynosi **RB=1,28 (95% CI: 1,11; 1,49)**. Parametr NNT wynosi **9 (95% CI: 6; 22)**, co oznacza, że lecząc 9 pacjentów OLOres5 μ g zamiast FOR24 μ g w ocenianym okresie obserwacji (24 tygodnie) można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego wzrostu oceny jakości życia w skali SGRQ względem wartości początkowych o co najmniej 4 jednostki.

Należy zwrócić uwagę, że w analizowanych badaniach stosowano hierarchiczny model testowania, natomiast ocena jakości życia w skali SGRQ była drugorzędowym punktem końcowym. Wynika z tego, że wskazywana różnica pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem **ma jedynie znaczenie opisowe** (ponieważ testy rankowane wyżej nie wykazały istotności statystycznej). Poza tym, zgodnie z danymi literaturowymi, na podstawie danych empirycznych oraz wywiadów z pacjentami stwierdzono, że średnia zmiana wyniku w skali SGRQ o 4 jednostki ma znaczenie kliniczne, ale wiąże się z **leczeniem, które można uznać za nieznacznie skuteczne** (ang. slightly effective). Zmiana o 8 jednostek oznacza umiarkowanie skuteczne leczenie, a o 12 jednostek bardzo skuteczne leczenie (Jones PW and the Nedocromil Sodium Quality of Life Study Group. Quality of life, symptoms, and pulmonary function in asthma: long-term treatment with nedocromil sodium examined in a controlled multicentre trial. Eur Respir J 1994, 7:55-62; Jones PW. Interpreting thresholds for a clinically significant change in health status in asthma and COPD. Eur Respir J. 2002 Mar, 19(3):398-404).

• Ocena funkcji płuc

Wyniki oceny skuteczności klinicznej w zakresie oceny funkcji płuc obejmują:

- natężoną objętość wydechową pierwszosekundową wyrażoną jako: poprawę wartości FEV1 mierzonej przy szczytowym stężeniu leku w czasie 0-3h, poprawę wartości FEV1 mierzonej przy najniższym stężeniu leku oraz poprawę wartości FEV1 mierzonej polem krzywej w czasie 0-3h;
- natężoną pojemność życiową wyrażoną jako: poprawę wartości FVC mierzonej przy szczytowym stężeniu leku w czasie 0-3h, poprawę wartości FVC mierzonej przy najniższym stężeniu leku oraz poprawę wartości FVC mierzonej polem krzywej w czasie 0-3h.

Wyniki przedstawiono po 12, 24 i 48 tygodniach leczenia.

Poprawa wartości FEV1 mierzonej przy szczytowym stężeniu leku w czasie 0-3h – FEV1peak0-3h

Tabela 15. Wartość FEV1peak0-3h (populacja FAS); OLOres5 μ g vs FOR24 μ g; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

Badanie	I	N	Średnia [L] (SE)	SD [^]	WMD (95% CI)*	GRADE
Po 12 tygodniach**						
1222.13	OLOres₅μg	222	0,247 (0,016)	0,24	-0,02 (-0,05; 0,01)	Średnia
	FOR₂₄μg	223	0,256 (0,016)	0,24		
1222.14	OLOres₅μg	230	0,206 (0,014)	0,21		
	FOR₂₄μg	232	0,228 (0,014)	0,21		
Metaanaliza						
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = -0,02 (95% CI = -0,05 to 0,01) Z (test wmd+ differs from 0) = -1,11 P = 0,2662					
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 0,19 (df = 1) P = 0,6647 Moment-based estimate of between studies variance = 0					
GRADE	Średnia (nie zachowano analizy ITT)					
Po 24 tygodniach**						
1222.13	OLOres₅μg	222	0,216 (0,016)	0,24	-0,02 (-0,05; 9,84E-03)	Średnia
	FOR₂₄μg	223	0,236 (0,016)	0,24		
1222.14	OLOres₅μg	230	0,183 (0,014)	0,21		
	FOR₂₄μg	232	0,203 (0,015)	0,23		

Badanie	I	N	Średnia [L] (SE)	SD [^]	WMD (95% CI)*	GRADE
Metaanaliza						
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = -0,02 (95% CI = -0,05 to 9,84E-03) Z (test wmd+ differs from 0) = -1,31 P = 0,189					
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 8,39E-31 (df = 1) P > 0,9999 Moment-based estimate of between studies variance = 0					
GRADE	Średnia (nie zachowano analizy ITT)					
Po 48 tygodniach**						
1222.13	OLOres₅μg	222	0,192 (0,016)	0,24	-0,01 (-0,05; 0,02)	Średnia
	FOR₂₄μg	223	0,215 (0,016)	0,24		
1222.14	OLOres₅μg	230	0,163 (0,015)	0,23		
	FOR₂₄μg	232	0,170 (0,015)	0,23		
Metaanaliza						
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = -0,01 (95% CI = -0,05 to 0,02) Z (test wmd+ differs from 0) = -0,93 P = 0,352					
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 0,26 (df = 1) P = 0,6085 Moment-based estimate of between studies variance = 0					
GRADE	Średnia (nie zachowano analizy ITT)					

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez autorów analiz wnioskodawcy, ** Dane z rejestru badań klinicznych Wnioskodawcy, ^Obliczone według wzoru: SD=SE x √N. ▫ Least Squares Mean.

Średnia wartość FEV1peak0-3h była niższa w ramieniu interwencji w obu badaniach w różnych okresach obserwacji, tym niemniej przeprowadzona agregacja wyników wykazała brak różnic istotnych statystycznie w średnich ważonych poprawach wartości FEV1peak0-3h pomiędzy OLOres5μg a FOR24μg po 12, 24 i 48 tygodniach leczenia.

Poprawa wartości FEV1 mierzonej przy najniższym stężeniu leku - FEV1trough

Tabela 16. Wartość FEV1trough (populacja FAS); OLOres5μg vs FOR24μg; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

Badanie	I	N	Średnia [L] (SE)	SD [^]	WMD (95% CI)*	GRADE
Po 12 tygodniach						
1222.13 (Koch 2014)	OLOres₅μg	220	0,056 (0,014)	0,21	7,43E-03 (-0,02; 0,03)	Średnia
	FOR₂₄μg	215	0,033 (0,015)	0,22		
1222.14 (Koch 2014)	OLOres₅μg	229	0,018 (0,013)	0,20		
	FOR₂₄μg	229	0,024 (0,014)	0,21		
Metaanaliza						
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = 7,43E-03 (95% CI = -0,02 to 0,03) Z (test wmd+ differs from 0) = 0,53 P = 0,5965					
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 1,06 (df = 1) P = 0,303 Moment-based estimate of between studies variance = 2,41E-05					
GRADE	Średnia (nie zachowano analizy ITT)					
Po 24 tygodniach [główny punkt końcowy badań]						
1222.13 (Koch 2014)	OLOres₅μg	220	0,021 (0,015)	0,22	2,54E-03 (-0,03; 0,03)	Średnia
	FOR₂₄μg	215	-0,002 (0,015)	0,21		
1222.14 (Koch 2014)	OLOres₅μg	229	-0,003 (0,014)	0,21		
	FOR₂₄μg	229	0,013 (0,014)	0,21		
Metaanaliza						
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = 2,54E-03 (95% CI = -0,03 to 0,03) Z (test wmd+ differs from 0) = 0,18 P = 0,8583					
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 1,88 (df = 1) P = 0,1707 Moment-based estimate of between studies variance = 3,55E-04					
GRADE	Średnia (nie zachowano analizy ITT)					

Badanie	I	N	Średnia [L] (SE)	SD [^]	WMD (95% CI)*	GRADE
Po 48 tygodniach						
1222.13 (Koch 2014)	OLOres5 μ g	220	0,003 (0,015)	0,22	8,48E-03 (-0,02; 0,04)	Średnia
	FOR24 μ g	215	-0,006 (0,015)	0,21		
1222.14 (Koch 2014)	OLOres5 μ g	229	-0,016 (0,014)	0,21		
	FOR24 μ g	229	-0,024 (0,014)	0,21		
Metaanaliza						
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = 8,48E-03 (95% CI = -0,02 to 0,04) Z (test wmd+ differs from 0) = 0,6 P = 0,551					
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 1,23E-03 (df = 1) P = 0,972 Moment-based estimate of between studies variance = 0					
GRADE	Średnia (nie zachowano analizy ITT)					

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez autorów analiz wnioskodawcy, ^Obliczone według wzoru: SD=SE x \sqrt{N} . □ Least Squares Mean.

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie poprawy wartości FEV1 mierzonej przy najniższym stężeniu leku - FEV1trough pomiędzy interwencją badaną a komparatorem w okresie obserwacji równym 12, 24 oraz 48 tygodni.

Poprawa wartości FEV1 mierzonej polem krzywej w czasie 0-3h - FEV1AUC0-3h

Tabela 17. Wartość FEV1AUC0-3h (populacja FAS); OLOres5 μ g vs FOR24 μ g; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

Badanie	I	N	Średnia [L] (SE)	SD [^]	WMD (95% CI)*	GRADE
Po 12 tygodniach						
1222.13 (Koch 2014)	OLOres5 μ g	222	0,176 (0,015)	0,22	-0,02 (-0,04; 0,01)	Średnia
	FOR24 μ g	223	0,182 (0,015)	0,22		
1222.14 (Koch 2014)	OLOres5 μ g	230	0,138 (0,014)	0,21		
	FOR24 μ g	232	0,163 (0,014)	0,21		
Metaanaliza						
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = -0,02 (95% CI = -0,04 to 0,01) Z (test wmd+ differs from 0) = -1,13 P = 0,2583					
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 0,44 (df = 1) P = 0,5062 Moment-based estimate of between studies variance = 0					
GRADE	Średnia (nie zachowano analizy ITT)					
Po 24 tygodniach [główny punkt końcowy badań]						
1222.13 (Koch 2014)	OLOres5 μ g	222	0,142 (0,015)	0,22	-0,02 (-0,05; 4,61E-03)	Średnia
	FOR24 μ g	223	0,168 (0,015)	0,22		
1222.14 (Koch 2014)	OLOres5 μ g	230	0,116 (0,014)	0,21		
	FOR24 μ g	232	0,137 (0,014)	0,21		
Metaanaliza						
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = -0,02 (95% CI = -0,05 to 4,61E-03) Z (test wmd+ differs from 0) = -1,64 P = 0,1017					
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 0,03 (df = 1) P = 0,8611 Moment-based estimate of between studies variance = 0					
GRADE	Średnia (nie zachowano analizy ITT)					
Po 48 tygodniach						
1222.13 (Koch 2014)	OLOres5 μ g	222	0,122 (0,015)	0,22	-0,02 (-0,05; 9,47E-03)	Średnia
	FOR24 μ g	223	0,149 (0,015)	0,22		
1222.14 (Koch 2014)	OLOres5 μ g	230	0,093 (0,014)	0,21		
	FOR24 μ g	232	0,104 (0,014)	0,21		
Metaanaliza						
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = -0,02 (95% CI = -0,05 to 9,47E-03) Z (test wmd+ differs from 0) = -1,3 P = 0,195					
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 0,31 (df = 1) P = 0,5756					

Badanie	I	N	Średnia [L] (SE)	SD [^]	WMD (95% CI)*	GRADE
Moment-based estimate of between studies variance = 0						
GRADE	Średnia (nie zachowano analizy ITT)					

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez autorów analiz wnioskodawcy, [^]Obliczone według wzoru: $SD=SE \times \sqrt{N}$.
[▫] Least Squares Mean.

W zakresie poprawy wartości FEV1 mierzonej polem krzywej w czasie 0-3h - FEV1AUC0-3h nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy interwencją ocenianą a komparatorem w 12, 24 oraz 48 tygodniu badania.

Poprawa wartości FVC mierzonej przy szczytowym stężeniu leku w czasie 0-3h – FVCpeak0-3h

Tabela 18. Wartość FVCpeak0-3h (populacja FAS); OLOres5µg vs FOR24µg; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

Badanie	I	N	Średnia [▫] [L] (SE)	SD [^]	WMD (95% CI)*	GRADE
Po 12 tygodniach**						
1222.13	OLOres _{5µg}	222	0,382 (0,029)	0,43	-0,06 (-0,11; -3,32E-03)	Średnia
	FOR _{24µg}	223	0,450 (0,029)	0,43		
1222.14	OLOres _{5µg}	230	0,386 (0,027)	0,41		
	FOR _{24µg}	232	0,436 (0,028)	0,43		
Metaanaliza						
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = -0,06 (95% CI = -0,11 to -3,32E-03) Z (test wmd+ differs from 0) = -2,08 P = 0,0377					
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 0,1 (df = 1) P = 0,75 Moment-based estimate of between studies variance = 0					
GRADE	Średnia (nie zachowano analizy ITT)					
Po 24 tygodniach**						
1222.13	OLOres _{5µg}	222	0,379 (0,029)	0,43	-0,04 (-0,09; 0,02)	Średnia
	FOR _{24µg}	223	0,424 (0,029)	0,43		
1222.14	OLOres _{5µg}	230	0,371 (0,028)	0,42		
	FOR _{24µg}	232	0,397 (0,028)	0,43		
Metaanaliza						
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = -0,04 (95% CI = -0,09 to 0,02) Z (test wmd+ differs from 0) = -1,24 P = 0,2148					
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 0,11 (df = 1) P = 0,738 Moment-based estimate of between studies variance = 0					
GRADE	Średnia (nie zachowano analizy ITT)					
Po 48 tygodniach**						
1222.13	OLOres _{5µg}	222	0,344 (0,029)	0,43	-0,04 (-0,09; 0,02)	Średnia
	FOR _{24µg}	223	0,416 (0,030)	0,45		
1222.14	OLOres _{5µg}	230	0,325 (0,028)	0,42		
	FOR _{24µg}	232	0,329 (0,028)	0,43		
Metaanaliza						
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = -0,04 (95% CI = -0,09 to 0,02) Z (test wmd+ differs from 0) = -1,26 P = 0,2075					
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 1,4 (df = 1) P = 0,2369 Moment-based estimate of between studies variance = 6,60E-04					
GRADE	Średnia (nie zachowano analizy ITT)					

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez autorów analiz wnioskodawcy,** Dane z rejestru badań klinicznych Wnioskodawcy [^]Obliczone według wzoru: $SD=SE \times \sqrt{N}$. [▫] Least Squares Mean.

W zakresie poprawy wartości FVC mierzonej przy szczytowym stężeniu leku w czasie 0-3h – FVCpeak0-3h, nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy OLOres w dawce 5 µg na dobę oraz FOR w dawce 24 µg na dobę po 24 i 48 tygodniach badania. Różnica istotna statystycznie na **niekorzyść** interwencji ocenianej wystąpiła w 12 tygodniu badania, obliczona wartość WMD wynosi **-0,06 (95% CI: -0,11; -3,32E-03), p=0,04**.

Poprawa wartości FVC mierzonej przy najniższym stężeniu leku - FVCtrough

Tabela 19. Wartość FVCtrough (populacja FAS); OLOres5µg vs FOR24µg; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

Badanie	I	N	Średnia [L] (SE)	SD [^]	WMD (95% CI)*	GRADE
Po 12 tygodniach						
1222.13 (Koch 2014)	OLOres5µg	220	0,079 (0,028)	0,42	6,67E-04 (-0,05; 0,05)	Średnia
	FOR24µg	215	0,068 (0,028)	0,41		
1222.14 (Koch 2014)	OLOres5µg	229	0,062 (0,026)	0,39		
	FOR24µg	229	0,070 (0,026)	0,39		
Metaanaliza						
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = 6,67E-04 (95% CI = -0,05 to 0,05) Z (test wmd+ differs from 0) = 0,02 P = 0,9802					
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 0,12 (df = 1) P = 0,7248 Moment-based estimate of between studies variance = 0					
GRADE	Średnia (nie zachowano analizy ITT)					
Po 24 tygodniach						
1222.13 (Koch 2014)	OLOres5µg	220	0,038 (0,028)	0,42	0,03 (-0,02; 0,09)	Średnia
	FOR24µg	215	0,001 (0,029)	0,43		
1222.14 (Koch 2014)	OLOres5µg	229	0,023 (0,026)	0,39		
	FOR24µg	229	-0,005 (0,027)	0,41		
Metaanaliza						
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = 0,03 (95% CI = -0,02 to 0,09) Z (test wmd+ differs from 0) = 1,17 P = 0,2439					
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 0,03 (df = 1) P = 0,8708 Moment-based estimate of between studies variance = 0					
GRADE	Średnia (nie zachowano analizy ITT)					
Po 48 tygodniach						
1222.13 (Koch 2014)	OLOres5µg	220	0,022 (0,028)	0,42	0,03 (-0,02; 0,09)	Średnia
	FOR24µg	215	0,006 (0,029)	0,43		
1222.14 (Koch 2014)	OLOres5µg	229	0,012 (0,027)	0,41		
	FOR24µg	229	-0,031 (0,027)	0,41		
Metaanaliza						
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = 0,03 (95% CI = -0,02 to 0,09) Z (test wmd+ differs from 0) = 1,09 P = 0,2772					
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 0,23 (df = 1) P = 0,6294 Moment-based estimate of between studies variance = 0					
GRADE	Średnia (nie zachowano analizy ITT)					

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez autorów analiz wnioskodawcy, ^Obliczone według wzoru: SD=SE x √N. □ Least Squares Mean.

Średnie ważone poprawy wartości FVCtrough uzyskane przez pacjentów otrzymujących OLOres w dawce 5 µg na dobę oraz przez chorych otrzymujących FOR w dawce 24 µg na dobę nie różniły się istotnie statystycznie w 12, 24 oraz 48 tygodniu badania.

Poprawa wartości FVC mierzonej polem krzywej w czasie 0-3h - FVCAUC0-3h

Tabela 20. Wartość FVCAUC0-3h (populacja FAS); OLOres5µg vs FOR24µg; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

Badanie	I	N	Średnia [L] (SE)	SD [^]	WMD (95% CI)*	GRADE
Po 12 tygodniach						
1222.13 (Koch 2014)	OLOres5µg	222	0,233 (0,027)	0,40	-0,06 (-0,11; -3,03E-03)	Średnia
	FOR24µg	223	0,300 (0,028)	0,42		
1222.14 (Koch 2014)	OLOres5µg	230	0,235 (0,026)	0,39		
	FOR24µg	232	0,280 (0,026)	0,40		
Metaanaliza						
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = -0,06 (95% CI = -0,11 to -3,03E-03) Z (test wmd+ differs from 0) = -2,07 P = 0,0381					
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 0,17 (df = 1) P = 0,6809					

Moment-based estimate of between studies variance = 0						
GRADE	Średnia (nie zachowano analizy ITT)					
Po 24 tygodniach						
1222.13 (Koch 2014)	OLOres _{5μg}	222	0,220 (0,027)	0,40	-0,05 (-0,1; 2,86E-03)	Średnia
	FOR _{24μg}	223	0,279 (0,028)	0,42		
1222.14 (Koch 2014)	OLOres _{5μg}	230	0,212 (0,026)	0,39		Średnia
	FOR _{24μg}	232	0,253 (0,026)	0,40		
Metaanaliza						
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = -0,05 (95% CI = -0,1 to 2,86E-03) Z (test wmd+ differs from 0) = -1,85 P = 0,0639					
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 0,11 (df = 1) P = 0,7366 Moment-based estimate of between studies variance = 0					
GRADE	Średnia (nie zachowano analizy ITT)					
Po 48 tygodniach						
1222.13 (Koch 2014)	OLOres _{5μg}	222	0,196 (0,028)	0,42	-0,03 (-0,08; 0,02)	Średnia
	FOR _{24μg}	223	0,260 (0,028)	0,42		
1222.14 (Koch 2014)	OLOres _{5μg}	230	0,182 (0,026)	0,39		Średnia
	FOR _{24μg}	232	0,184 (0,026)	0,40		
Metaanaliza						
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = -0,03 (95% CI = -0,08 to 0,02) Z (test wmd+ differs from 0) = -1,13 P = 0,2584					
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 1,31 (df = 1) P = 0,2526 Moment-based estimate of between studies variance = 4,54E-04					
GRADE	Średnia (nie zachowano analizy ITT)					

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez autorów analiz wnioskodawcy, ^Obliczone według wzoru: $SD=SE \times \sqrt{N}$. □ Least Squares Mean.

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy interwencją ocenianą a komparatorem w 24 oraz 48 tygodniu badania w zakresie średniej ważonej poprawy wartości FVCAUC0-3h. W 12 tygodniu stwierdzono natomiast istotną statystycznie różnicę na niekorzyść ocenianej interwencji – Obliczona wartość WMD wynosi -0,06 (95% CI: -0,11; -3,03E-03), p=0,04.

• Ocena zaostżeń POChP

W zakresie oceny zaostżeń POChP analizowano:

- średnią liczbę zaostżeń POChP w przeliczeniu na pacjenta w ciągu roku: jakichkolwiek, umiarkowanych, wymagających hospitalizacji;
- czas do wystąpienia pierwszego zaostżenia POChP.

Wystąpienie zaostżenia POChP (w przeliczeniu na pacjenta w ciągu roku)

Tabela 21. Średnia liczba zaostżeń POChP w przeliczeniu na pacjenta w ciągu roku (populacja TS); OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

Badanie	I	N	Średnia [#] (SE)	SD [^]	WMD (95% CI)*	GRADE
Jakichkolwiek***						
1222.13	OLOres _{5μg}	227	0,7117 (0,0793)	1,19	7,24E-03 (-0,38; 0,39)	Wysoka
	FOR _{24μg}	227	0,5098 (0,0649)	0,98		
1222.14	OLOres _{5μg}	232	0,5409 (0,0690)	1,05		Wysoka
	FOR _{24μg}	233	0,7325 (0,0861)	1,31		
Metaanaliza						
Wynik metaanalizy	Random effects (DerSimonian-Laird) Pooled wmd+ = 7,24E-03 (95% CI = -0,38 to 0,39) Z (test wmd+ differs from 0) = 0,04 P = 0,9706					
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 6,86 (df = 1) P = 0,0088 Moment-based estimate of between studies variance = 0,07					
GRADE	Średnia (przeprowadzone testy na heterogeniczność wykazały heterogeniczność uzyskanych wyników)					
Umiarkowane***						

Badanie	I	N	Średnia [#] (SE)	SD [^]	WMD (95% CI)*	GRADE
1222.13	OLOres _{5μg}	227	0,5537 (0,0674)	1,02	0,03 (-0,28; 0,33)	Wysoka
	FOR _{24μg}	227	0,3721 (0,0537)	0,81		
1222.14	OLOres _{5μg}	232	0,4128 (0,0578)	0,88		
	FOR _{24μg}	233	0,5415 (0,0699)	1,07		
Metaanaliza						
Wynik metaanalizy	Random effects (DerSimonian-Laird) Pooled wmd+ = 0,03 (95% CI = -0,28 to 0,33) Z (test wmd+ differs from 0) = 0,18 P = 0,8583					
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 6,12 (df = 1) P = 0,0133 Moment-based estimate of between studies variance = 0,04					
GRADE	Średnia (przeprowadzone testy na heterogeniczność wykazały heterogeniczność uzyskanych wyników)					
Wymagających hospitalizacji***						
1222.13	OLOres _{5μg}	227	0,1043 (0,0378)	0,57	2,78E-03 (-0,05; 0,06)	Wysoka
	FOR _{24μg}	227	0,0570 (0,0227)	0,34		
1222.14	OLOres _{5μg}	232	0,0781 (0,0221)	0,34		
	FOR _{24μg}	233	0,1025 (0,0262)	0,40		
Metaanaliza						
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = 2,78E-03 (95% CI = -0,05 to 0,06) Z (test wmd+ differs from 0) = 0,1 P = 0,9183					
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 1,64 (df = 1) P = 0,1997 Moment-based estimate of between studies variance = 1,01E-03					
GRADE	Wysoka					

* Obliczono na podstawie dostępnych danych przez autorów analiz wnioskodawcy, *** Dane z rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov
[^]Obliczone według wzoru: SD=SE x √N. [#] Liczba zaostrzeń POChP na pacjenta w ciągu roku.

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie, bez względu na rodzaj rozpatrywanego zaostrzenia, w zakresie średniej liczby zaostrzeń rocznie pomiędzy OLOres w dawce 5 μg na dobę oraz FOR w dawce 24 μg po 48 tygodniach leczenia. Zwraca uwagę, że w zależności od badania (1222.13 lub 1222.14) liczba zaostrzeń jest wyższa w grupie interwencji (badanie 1222.13) lub w grupie komparatora (1222.14), a w przypadku zaostrzeń jakichkolwiek i umiarkowanych stwierdzono heterogeniczność uzyskanych wyników.

Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP

Tabela 22. Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP (populacja TS); OLOres_{5μg} vs FOR_{24μg}; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

Badanie	I	N	Średnia [Dni] (95% CI)	HR (95% CI)*	GRADE
Pacjenci nieotrzymujący dodatkowej terapii w postaci TIO***					
1222.13	OLOres _{5μg}	167	189 (115; 262)	-	Średnia
	FOR _{24μg}	169	310 (207; NA)		
1222.14	OLOres _{5μg}	173	270 (180; NA)		
	FOR _{24μg}	175	232 (161; 368)		
Pacjenci otrzymujący dodatkową terapię w postaci TIO***					
1222.13	OLOres _{5μg}	60	136 (74; 255)	-	Średnia
	FOR _{24μg}	58	223 (115; 280)		
1222.14	OLOres _{5μg}	59	252 (164; NA)		
	FOR _{24μg}	58	149 (106; 217)		

* Obliczono na podstawie dostępnych danych przez autorów analiz wnioskodawcy, *** Dane z rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov. NA – oznacza dane niedostępne ze względu na małą liczbę zaobserwowanych zdarzeń.

Nie wyliczono wartości hazardu względnego wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP ze względu na brak wystarczających danych. Tym niemniej, zaobserwować można, że w ramach badania o akronimie 1222.13 średni czas do pierwszego zaostrzenia był **znacznie krótszy** w ramieniu interwencji ocenianej niż w ramieniu komparatora, bez względu na fakt jednoczesnego przyjmowania tiotropium. Natomiast w badaniu 1222.14 sytuacja była odwrotna. Może to wynikać z różnic w charakterystyce wejściowej pacjentów uczestniczących w tych badaniach, ponieważ do grupy otrzymującej OLOres_{5μg} w ramach badania o akronimie 1222.13 oraz do grupy otrzymującej FOR_{24μg} w ramach badania o akronimie 1222.14 zakwalifikowano większą liczbę chorych z bardziej zaawansowaną chorobą (POChP w stopniu GOLD 3 i 4).

Sytuacja przedstawiała się analogicznie dla czasu do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia POChP.

• Kontrola objawów choroby

Ocenię podlegały:

- stopień duszności w skali TDI (na podstawie indywidualnych danych pacjentów, w oparciu o analizę wyników typu MMRM i PMM oraz poprawa względem wartości początkowych);
- zużycie leków ratunkowych.

Wyniki dla analiz MMRM (model mieszany dla powtarzalnych pomiarów) i PMM (modelowanie mieszane) przedstawiono łącznie dla osób otrzymujących poszczególne aktywne leczenie (OLOres5 μ g, OLOres10 μ g, FOR24 μ g) lub placebo w obu włączonych badaniach klinicznych, a nie dla każdej z grupy biorącej udział w obu badaniach. Podobna sytuacja miała miejsce w przypadku punktu końcowego – poprawa oceny stopnia duszności w skali TDI względem wartości początkowych.

Ocena stopnia duszności w skali TDI

Na podstawie indywidualnych danych pacjentów

Tabela 23. Ocena stopnia duszności w skali TDI (populacja FAS); OLOres5 μ g vs FOR24 μ g; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

Badanie	I	N	Średnia [punkty na skali] (SE)	SD ^A	WMD (95% CI)*	GRADE
Po 12 tygodniach						
1222.13 (Koch 2014)	OLOres5 μ g	212	1,8 (0,2)	2,91	0,1 (-0,29; 0,49)	Średnia
	FOR24 μ g	202	1,8 (0,2)	2,84		
1222.14 (Koch 2014)	OLOres5 μ g	221	1,7 (0,2)	2,97		
	FOR24 μ g	215	1,5 (0,2)	2,93		
Metaanaliza						
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = 0,1 (95% CI = -0,29 to 0,49) Z (test wmd+ differs from 0) = 0,5 P = 0,6167					
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 0,25 (df = 1) P = 0,6168 Moment-based estimate of between studies variance = 0					
GRADE	Średnia (nie zachowano analizy ITT)					
Po 24 tygodniach [główny punkt końcowy badań]						
1222.13 (Koch 2014)	OLOres5 μ g	212	2,2 (0,2)	2,91	0,1 (-0,29; 0,49)	Średnia
	FOR24 μ g	202	1,8 (0,2)	2,84		
1222.14 (Koch 2014)	OLOres5 μ g	221	1,5 (0,2)	2,97		
	FOR24 μ g	215	1,7 (0,2)	2,93		
Metaanaliza						
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = 0,1 (95% CI = -0,29 to 0,49) Z (test wmd+ differs from 0) = 0,5 P = 0,617					
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 2,25 (df = 1) P = 0,1333 Moment-based estimate of between studies variance = 0,1					
GRADE	Średnia (nie zachowano analizy ITT)					
Po 48 tygodniach						
1222.13 (Koch 2014)	OLOres5 μ g	212	2,0 (0,2)	2,91	0,12 (-0,31; 0,56)	Średnia
	FOR24 μ g	202	2,0 (0,3)	4,26		
1222.14 (Koch 2014)	OLOres5 μ g	221	1,5 (0,2)	2,97		
	FOR24 μ g	215	1,3 (0,2)	2,93		
Metaanaliza						
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = 0,12 (95% CI = -0,31 to 0,56) Z (test wmd+ differs from 0) = 0,56 P = 0,5776					
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 0,19 (df = 1) P = 0,6622 Moment-based estimate of between studies variance = 0					
GRADE	Średnia (nie zachowano analizy ITT)					

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez autorów analiz wnioskodawcy, ^AObliczone według wzoru: SD=SE x \sqrt{N} .

Na podstawie przeprowadzonych agregacji danych wykazano, że zarówno po 12, 24, jak i 48 tygodniach leczenia ocena stopnia duszności w skali TDI na podstawie indywidualnych danych pacjentów raportowana

przez chorych otrzymujący OLOres w dawce 5 µg na dobę oraz chorych otrzymujących FOR w dawce 24 µg na dobę nie różniła się istotnie statystycznie.

W oparciu o analizę wyników typu MMRM i PMM [główny punkt końcowy badań]

Tabela 24. Ocena stopnia duszności w skali TDI w oparciu o analizę MMRM i PMM (populacja FAS); OLOres5µg vs FOR24µg; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

Badanie	I	N	Średnia [punkty na skali] (SE)	SD [^]	MD (95% CI)*	GRADE
W oparciu o analizę MMRM (analiza łączna), po 24 tygodniach						
1222.13 (Koch 2014) 1222.14 (Koch 2014)	OLOres5µg	433	1,9 (0,2)	4,16	0,1 (-0,45; 0,65)	Średnia
	FOR24µg	417	1,8 (0,2)	4,08		
W oparciu o analizę PMM (analiza łączna), po 24 tygodniach						
1222.13 (Koch 2014) 1222.14 (Koch 2014)	OLOres5µg	433	2,0 (0,2)	4,16	0,2 (-0,35; 0,75)	Średnia
	FOR24µg	417	1,8 (0,2)	4,08		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez autorów analiz wnioskodawcy, MMRM – model mieszany dla powtarzalnych pomiarów. PMM – modelowanie mieszane. [^]Obliczone według wzoru: SD=SE x √N.

Bez względu na rodzaj wykonanej analizy danych (MMRM czy PMM) pomiędzy analizowanymi grupami otrzymującymi OLOres w dawce 5 µg na dobę oraz FOR w dawce 24 µg na dobę nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie oceny stopnia duszności w skali TDI po 24 tygodniach leczenia.

Poprawa oceny stopnia duszności w skali TDI względem wartości początkowych

Tabela 25. Poprawa oceny stopnia duszności w skali TDI względem wartości początkowych (populacja FAS); OLOres5µg vs FOR24µg; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

Badanie	I	N	n	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
Po 24 tygodniach (analiza łączna)						
1222.13 (Koch 2014) 1222.14 (Koch 2014)	OLOres5µg	433	240 (55,4%)	1,03 (0,78; 1,36)	-	Średnia
	FOR24µg	417	228 (54,7%)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez autorów analiz wnioskodawcy.

Iloraz szans wystąpienia poprawy oceny stopnia duszności w skali TDI względem wartości początkowych dla porównania OLOres w dawce 5 µg na dobę oraz FOR w dawce 24 µg na dobę wskazuje na brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi interwencjami w okresie obserwacji równym 24 tygodnie (analiza łączna).

Zużycie leków ratunkowych

W publikacji Koch 2014 nie przedstawiono odnośnych danych, natomiast zaczerpnięto je z rejestrów badań klinicznych.

Tabela 26. Zużycie leków ratunkowych w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie (populacja FAS); OLOres5µg vs FOR24µg; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

Badanie	I	N	Średnia [liczba rozpyleń] (SE)	SD [^]	WMD (95% CI)*	GRADE
Ogółem***						
1222.13	OLOres5µg	212	2,399 (0,198)	2,88	-0,2 (-0,82; 0,43)	Średnia
	FOR24µg	221	2,917 (0,195)	2,90		
1222.14	OLOres5µg	228	2,470 (0,187)	2,82		
	FOR24µg	224	2,353 (0,190)	2,84		
Metaanaliza						
Wynik metaanalizy	Random effects (DerSimonian-Laird) Pooled wmd+ = -0,2 (95% CI = -0,82 to 0,43) Z (test wmd+ differs from 0) = -0,62 P = 0,5379					
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 2,72 (df = 1) P = 0,0989 Moment-based estimate of between studies variance = 0,13					
GRADE	Średnia (nie zachowano analizy ITT; przeprowadzone testy na heterogeniczność					

Badanie	I	N	Średnia [liczba rozpylenie] (SE)	SD [^]	WMD (95% CI)*	GRADE
wykazały heterogeniczność uzyskanych wyników)						
W ciągu dnia***						
1222.13	OLOres _{5μg}	212	0,961 (0,099)	1,44	-0,09 (-0,41; 0,23)	Średnia
	FOR _{24μg}	221	1,217 (0,097)	1,44		
1222.14	OLOres _{5μg}	228	1,036 (0,089)	1,34		
	FOR _{24μg}	224	0,967 (0,090)	1,35		
Metaanaliza						
Wynik metaanalizy	Random effects (DerSimonian-Laird) Pooled wmd+ = -0,09 (95% CI = -0,41 to 0,23) Z (test wmd+ differs from 0) = -0,55 P = 0,5852					
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 3 (df = 1) P = 0,0831 Moment-based estimate of between studies variance = 0,04					
GRADE	Średnia (nie zachowano analizy ITT; przeprowadzone testy na heterogeniczność wykazały heterogeniczność uzyskanych wyników)					
W ciągu nocy***						
1222.13	OLOres _{5μg}	212	1,449 (0,126)	1,83	-0,09 (-0,32; 0,14)	Średnia
	FOR _{24μg}	221	1,701 (0,124)	1,84		
1222.14	OLOres _{5μg}	228	1,435 (0,111)	1,68		
	FOR _{24μg}	224	1,393 (0,113)	1,69		
Metaanaliza						
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = -0,09 (95% CI = -0,32 to 0,14) Z (test wmd+ differs from 0) = -0,76 P = 0,4486					
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 1,54 (df = 1) P = 0,2151 Moment-based estimate of between studies variance = 0,02					
GRADE	Średnia (nie zachowano analizy ITT)					

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez autorów analiz wnioskodawcy, *** Dane z rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov, ^Obliczone według wzoru: SD=SE x √N.

W ramach przeprowadzonych agregacji wykazano, że bez względu na moment zastosowania leków ratunkowych (ogółem w ciągu doby, w ciągu dnia czy w ciągu nocy) pomiędzy analizowanymi grupami otrzymującymi OLOres w dawce 5 μg na dobę oraz FOR w dawce 24 μg na dobę brak jest istotnych statystycznie różnic w zakresie zużycia leków ratunkowych po 24 tygodniach leczenia.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Na podstawie badań pierwotnych

Poniżej przedstawiono zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównywanych interwencji na podstawie publikacji Koch 2014.

Tabela 27. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych

	Placebo, n (%)	Olodaterol 5μg, n (%)	Formoterol 12μg, n (%)
Study 1222.13			
Liczba pacjentów	225 (100,0)	227 (100,0)	227 (100,0)
Wszystkie zdarzenia niepożądane	153 (68,0)	160 (70,5)	149 (65,6)
Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	17 (7,6)	16 (7,0)	25 (11,0)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania	16 (7,1)	15 (6,6)	19 (8,4)
Poważne zdarzenia niepożądane, w tym:	31 (13,8)	33 (14,5)	33 (14,5)
Zgony	4 (1,8)	3 (1,3)	4 (1,8)
Zagrażające życiu	1 (0,4)	2 (0,9)	1 (0,4)
Wywołujące niepełnosprawność	1 (0,4)	0 (0,0)	3 (1,3)
Wymagające hospitalizacji	24 (10,7)	31 (13,7)	24 (10,6)
Wydłużające hospitalizację	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Inne	3 (1,3)	4 (1,8)	4 (1,8)
Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstotliwością > 3%			
Infekcje i zapalenia	78 (34,7)	77 (33,9)	69 (30,4)
Zapalenie nosogardła	15 (6,7)	22 (9,7)	23 (10,1)
Zapalenie górnych dróg oddechowych	15 (6,7)	17 (7,5)	11 (4,8)
Zapalenie oskrzeli	9 (4,0)	10 (4,4)	5 (2,2)

Zapalenie płuc	6 (2,7)	8 (3,5)	5 (2,2)
Zapalenie żołądka i jelit	7 (3,1)	5 (2,2)	8 (3,5)
Grypa	7 (3,1)	8 (3,5)	5 (2,2)
Zakażenie dróg moczowych	1 (0,4)	8 (3,5)	5 (2,2)
Zaburzenia układu nerwowego	19 (8,4)	15 (6,6)	11 (4,8)
Ból głowy	8 (3,6)	5 (2,2)	8 (3,5)
Zawroty głowy	6 (2,7)	3 (1,3)	3 (1,3)
Zaburzenia układu oddechowego	84 (37,3)	94 (41,4)	77 (33,9)
Zaostrzenie POChP	60 (26,7)	77 (33,9)	62 (27,3)
Kaszel	7 (3,1)	7 (3,1)	13 (5,7)
Duszność	11 (4,9)	9 (4,0)	6 (2,6)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	33 (14,7)	23 (10,1)	30 (13,2)
Biegunka	6 (2,7)	3 (1,3)	7 (3,1)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej	29 (12,9)	34 (15,0)	32 (14,1)
Ból pleców	8 (3,6)	9 (4,0)	9 (4,0)
Zaburzenia ogólne i w miejscu podania	19 (8,4)	20 (8,8)	14 (6,2)
Ból w klatce piersiowej	3 (1,3)	2 (0,9)	6 (2,6)
Study 1222.14			
Liczba pacjentów	235 (100,0)	232 (100,0)	233 (100,0)
Wszystkie zdarzenia niepożądane	173 (73,6)	169 (72,8)	169 (72,5)
Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	25 (10,6)	12 (5,2)	26 (11,2)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania	19 (8,1)	15 (6,5)	17 (7,3)
Poważne zdarzenia niepożądane, w tym:	48 (20,4)	34 (14,7)	36 (15,5)
Zgony	6 (2,6)	7 (3,0)	6 (2,6)
Zagrażające życiu	4 (1,7)	2 (0,9)	5 (2,1)
Wywołujące niepełnosprawność	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Wymagające hospitalizacji	42 (17,9)	28 (12,1)	28 (12,0)
Wydłużające hospitalizację	2 (0,9)	2 (0,9)	2 (0,9)
Inne	4 (1,7)	1 (0,4)	4 (1,7)
Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstotliwością > 3%			
Infekcje i zapalenia	83 (35,3)	100 (43,1)	78 (33,5)
Zapalenie nosogardła	22 (9,4)	37 (15,9)	23 (9,9)
Zapalenie górnych dróg oddechowych	19 (8,1)	14 (6,0)	21 (9,0)
Zapalenie oskrzeli	9 (3,8)	13 (5,6)	8 (3,4)
Zapalenie płuc	7 (3,0)	6 (2,6)	9 (3,9)
Zaburzenia układu nerwowego	24 (10,2)	17 (7,3)	20 (8,6)
Ból głowy	10 (4,3)	10 (4,3)	9 (3,9)
Zaburzenia układu oddechowego	102 (43,4)	77 (33,2)	99 (42,5)
Zaostrzenie POChP	69 (29,4)	54 (23,3)	69 (29,6)
Kaszel	16 (6,8)	6 (2,6)	14 (6,0)
Duszność	11 (4,7)	11 (4,7)	19 (8,2)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	27 (11,5)	33 (14,2)	25 (10,7)
Biegunka	5 (2,1)	9 (3,9)	4 (1,7)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej	29 (12,3)	29 (12,5)	35 (15,0)
Ból pleców	9 (3,8)	10 (4,3)	9 (3,9)
Ból mięśni	1 (0,4)	4 (1,7)	2 (0,9)
Zaburzenia ogólne i w miejscu podania	26 (11,1)	25 (10,8)	28 (12,0)
Gorączka	8 (3,4)	6 (2,6)	9 (3,9)

Źródło : Koch 2014

• Zgony

W badaniu o akronimie 1222.13 raportowano ogółem 26 zgonów (25 osób z populacji pacjentów leczonych oraz 1 osoba, która została zrandomizowana, ale nie była leczona).

W badaniu o akronimie 1222.14 raportowano łącznie 31 przypadków zgonów. U 25 osób zgon był wynikiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych w czasie okresu leczenia. Jeden z chorych otrzymujących olodaterol w dawce 5 µg zmarł z powodu działań niepożądanych, które występowały u niego w okresie leczenia oraz po zakończeniu badania, jednak jego zgon był liczony jako jeden w ogólnej liczbie zgonów.

Szczegóły odnośnie liczby zgonów przedstawia tabela poniżej.

Tabela 28. Zgony (populacja TS); OLOres5 μ g vs FOR24 μ g; (badania o akronimach 1222.13 oraz 1222.14)

Badanie	I	N	n	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
W czasie leczenia ogółem (ang. during treatment)						
1222.13 (Koch 2014)**	OLOres5 μ g	227	3 (1,3%)	1,00 (0,41; 2,43)	-	Wysoka
	FOR24 μ g	227	4 (1,8%)			
1222.14 (Koch 2014)**	OLOres5 μ g	232	7 (3,0%)			
	FOR24 μ g	233	6 (2,6%)			
Metaanaliza						
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 1 (95% CI = 0,41 to 2,43) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 0,05 P = 0,8261					
Ocena heterogeniczności	Breslow-Day = 0,23 (df = 1) P = 0,6325 Cochran Q = 0,23 (df = 1) P = 0,6334					
GRADE	Wysoka					
W okresie po leczeniu ogółem (ang. post-treatment)**						
1222.13	OLOres5 μ g	227	2 (0,9%)*	OR _{Peto} 1,00 (0,14; 7,15)	-	Wysoka
	FOR24 μ g	227	2 (0,9%)*			
1222.14	OLOres5 μ g	232	0 (0,0%)			
	FOR24 μ g	233	0 (0,0%)			
Metaanaliza						
Wynik metaanalizy	Peto odds ratio meta-analysis Pooled odds ratio = 1 (95% CI = 0,14 to 7,15) Z (test of odds ratio differs from 1) = 0 P > 0,9999					
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 0 (df = 0) P = * I ² (inconsistency) = *% (95% CI = *% to *%)					
GRADE	Wysoka					
W okresie po zakończeniu badania ogółem (ang. post-study)**						
1222.13	OLOres5 μ g	227	0 (0,0%)	OR _{Peto} 1,00 (0,06; 16,10)	-	Wysoka
	FOR24 μ g	227	0 (0,0%)			
1222.14	OLOres5 μ g	232	1 (0,4%)*			
	FOR24 μ g	233	1 (0,4%)*			
Metaanaliza						
Wynik metaanalizy	Peto odds ratio meta-analysis Pooled odds ratio = 1 (95% CI = 0,06 to 16,1) Z (test of odds ratio differs from 1) = 3,04E-03 P = 0,9976					
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 2,74E-34 (df = 0) P = * I ² (inconsistency) = *% (95% CI = *% to *%)					
GRADE	Wysoka					

Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy interwencją ocenianą a komparatorem w zakresie ilorazu szans wystąpienia zgonu w zakresie zgonów w czasie leczenia ogółem, w okresie po leczeniu ogółem i po zakończeniu badania. W okresie po leczeniu ogółem i po zakończeniu badania liczba zgonów w ramieniu interwencji i komparatora była taka sama; w czasie leczenia ogółem w zależności od badania występował o jeden więcej zgon w grupie komparatora (badanie 1222.13) lub interwencji ocenianej (badanie 1222.14).

• Inne zdarzenia niepożądane

W grupie interwencji ocenianej w badaniu 1222.13 częściej niż w grupie komparatora stwierdzano spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych: **infekcje i zapalenia (33,9% vs 30,4%)**, w tym zapalenia górnych dróg oddechowych (7,5% vs 4,8%), zapalenia oskrzeli (4,4% vs 2,2%) i płuc (3,5% vs 2,2%), grypę (3,5% vs 2,2%), zakażenia dróg moczowych (3,5% vs 0%); zaburzenia układu nerwowego (6,6% vs 4,8%); zaburzenia układu oddechowego (41,4% vs 33,9%), w tym **zaostżenia POChP (33,9% vs 27,3%) oraz duszność (4,0% vs 2,6%)**; zaburzenia kostno-szkieletowe i tkanki łącznej (15,0% vs 14,1%); zaburzenia ogólne (8,8% vs 6,2%).

W grupie interwencji ocenianej w badaniu 1222.14 częściej niż w grupie komparatora stwierdzano spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych: **infekcje i zapalenia (43,1% vs 33,5%)**, w tym zapalenia nosogardła (15,9% vs 9,9%), zapalenie oskrzeli (5,6% vs 3,4%); ponadto ból głowy (4,3% vs 3,9%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (14,2% vs 10,7%), w tym biegunka (3,9% vs 1,7%), ból pleców (4,3% vs 3,9%) oraz ból mięśni (1,7% vs 0,9%).

Na podstawie wyliczeń wnioskodawcy, stwierdzono różnice istotne statystycznie pomiędzy OLOres w dawce 5 µg na dobę oraz FOR w dawce 24 µg na dobę odnośnie następujących punktów końcowych:

a) na **niekorzyść** interwencji ocenianej w zakresie:

- szansa wystąpienia infekcji i zakażeń ogółem – OR = 1,34 (95% CI: 1,02;1,76), p = 0,04. Parametr NNH wyniósł 16 (95% CI: 8;236), co oznacza, że lecząc 16 pacjentów interwencją ocenianą zamiast komparatora w analizowanym okresie obserwacji równym 48 tygodni można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku infekcji i zakażeń ogółem (uwagę zwraca szeroki przedział ufności wskazujący na niepewność oszacowania);

- szansa wystąpienia infekcji dróg moczowych – OR = 7,62 (95% CI:1,89;30,82), p< 0,05 (uwagę zwraca szeroki przedział ufności wskazujący na niepewność oszacowania). Parametr NNH wyniósł 29 (95% CI: 15;56), co oznacza, że w okresie leczenia równym 48 tygodni można się spodziewać wystąpienia jednej dodatkowej infekcji dróg moczowych w przypadku leczenia 29 pacjentów interwencją ocenianą zamiast komparatora;

b) na **korzyść** interwencji ocenianej w zakresie:

- szansa wystąpienia kaszlu – OR = 0,47 (95% CI: 0,24;0,92), p = 0,04 (uwagę zwraca, że górna granica przedziału ufności zbliża się do 1). Parametr NNT wyniósł 33 (95% CI: 18;241), co oznacza, że lecząc 33 pacjentów przez 48 tygodni można się spodziewać uniknięcia jednego przypadku kaszlu jeśli stosuje się ocenianą interwencję zamiast komparatora (szeroki przedział ufności wskazuje na niepewność wystąpienia oszacowanej korzyści);

- szansa wystąpienia działań niepożądanych zaistniałych w czasie leczenia – OR = 0,52 (95% CI: 0,32;0,84), p = 0,01. Parametr NNT wyniósł 21 (95% CI: 12;73), co oznacza, że lecząc 21 pacjentów OLOres w dawce 5 µg na dobę w miejsce FOR w dawce 24 µg na dobę w ciągu 48 tygodni można spodziewać się uniknięcia jednego przypadku działania niepożądanego zaistniałego w czasie leczenia ogółem (uwagę zwraca wysoka górna granica przedziału ufności, co sugeruje niepewność wyniku);

- szansa wystąpienia ciężkich działań niepożądanych ogółem zaistniałych w czasie leczenia – OR = 0,13 (95% CI: 0,02;0,78), p< 0,05. Parametr NNT wyniósł 47 (95% CI:21;202), co sugeruje, że lecząc 47 osób interwencją ocenianą w miejsce komparatora przez 48 tygodni można spodziewać się uniknięcia jednego przypadku ciężkiego działania niepożądanego ogółem zaistniałego w czasie leczenia, ale bardzo wysoka górna granica przedziału ufności budzi wątpliwość co do tego oszacowania.

W pozostałym zakresie nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie, w tym odnośnie zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

McGarvey 2015

Opracowanie *McGarvey 2015* stanowi analizę zbiorczą (ang. *pooled analysis*) badań o akronimach 1222.11 i 1222.12 (*Ferguson 2014* – OLOres vs placebo) oraz 1222.13 i 1222.14 (*Koch 2014*) – badania RCT porównujące profil bezpieczeństwa OLOres w dawce 5 i 10 µg względem placebo i FOR w dawce 12 µg dwa razy na dobę u pacjentów z POChP. Autorzy powyższych badań są również autorami analizy zbiorczej, będącej analizą *pre-specified*, tj. zaplanowaną przed rozpoczęciem omawianych prób klinicznych.

Według Autorów omawianej analizy zbiorczej, olodaterol wykazał się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa już w ramach przeprowadzonych, krótkoterminowych badań klinicznych II fazy. W ramach analizy zbiorczej *McGarvey 2015* dokonano oceny profilu bezpieczeństwa m.in. OLOres_{5µg} i placebo w oparciu o 4 długoterminowe (48 tygodni), randomizowane badania kliniczne przeprowadzone na dużej populacji pacjentów z POChP (łącznie 3 104 osoby, w tym m.in.: 876 osób otrzymujących OLOres w dawce 5 µg i 885 osób otrzymujących placebo). Ogólna częstość występowania: zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia (71,2%), ciężkich zdarzeń niepożądanych (16,1%) oraz zgonów (1,7%) była porównywalna pomiędzy wszystkimi porównywanymi grupami. Zdarzenia oddechowe i sercowo-naczyniowe w tym również poważne sercowo-naczyniowe działania niepożądane były raportowane z podobną częstotliwością w grupach leczenia aktywnego, co w grupie otrzymującej placebo. Autorzy na podstawie przeprowadzonej analizy zbiorczej stwierdzili, że olodaterol (w obu dawkach 5 i 10 µg) dostarczany przez inhalator Respimat jest równie

bezpieczny co placebo w analizowanej populacji chorych (dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego POChP).

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

Informacje ze strony FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków), **URPL** (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych)

Nie zidentyfikowano danych na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Striverdi Respimat na stronach EMA, FDA czy URPL.

Informacje z ChPL Striverdi Respimat

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi przy stosowaniu dawki zalecanej były zapalenie nosa i gardła, zawroty głowy, nadciśnienie, wysypka oraz bóle stawów. Miały one zazwyczaj nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Częstości występowania przypisane poniżej wymienionym działaniom niepożądanym oparte są na nieskorygowanych częstościach występowania działań niepożądanych (tj. działań przypisanych olodaterolowi), zaobserwowanych w grupie przyjmującej olodaterol w dawce 5 mikrogramów (1035 pacjentów) na podstawie łącznej analizy 6 prowadzonych w grupach równoległych, kontrolowanych placebo badań klinicznych z okresami leczenia pacjentów z POChP wynoszącymi od 4 do 48 tygodni.

Częstość występowania działań niepożądanych określono za pomocą następującej konwencji: Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 29. Działania niepożądane [źródło: ChPL Striverdi Respimat]

Klasyfikacja układów i narządów (wg terminologii MedDRA)		Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie nosa i gardła	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów	Rzadko

Profil działań niepożądanych β_2 -mimetyków

Produkt leczniczy Striverdi Respimat należy do grupy terapeutycznej długo działających β_2 -mimetyków. Z tego względu należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia działań niepożądanych związanych z β -mimetykami, takich jak: tachykardia, arytmia, kołatanie serca, zawał mięśnia sercowego, dusznica bolesna, nadciśnienie lub niedociśnienie, drżenie mięśni, ból głowy, nerwowość, bezsenność, zawroty głowy, suchość w ustach, nudności, skurcze mięśni, zmęczenie, złe samopoczucie, hipokaliemia, hiperglikemia i kwasica metaboliczna.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania zawarte w ChPL Striverdi Respimat

Brak jest długoterminowych danych odnośnie bezpieczeństwa ocenianej interwencji. Jest ona oznaczona **symbolem czarnego, odwróconego trójkąta**, co wskazuje na konieczność dalszego, ścisłego monitorowania jej bezpieczeństwa.

4.3. Komentarz Agencji

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, na potrzeby analizy skuteczności klinicznej leku, włączono dwa (bliźniacze) randomizowane badania kliniczne o akronimach 1222.13 oraz 1222.14, które oceniały m.in. efektywność kliniczną olodaterolu w dawce 5 μg raz na dobę (OLOres5 μg), zgodnej z ChPL, względem formoterolu w dawce 12 μg dwa razy na dobę (FOR24 μg), zgodnej z ChPL, [komparator główny] u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni.

W badaniach uczestniczyli chorzy względnie jednorodni pod względem cech demograficznych i klinicznych. Występowały jednak różnice w stopniu zaawansowania choroby pacjentów w poszczególnych ramionach poszczególnych badań, a także w badaniu 1222.13 pacjenci przyjmowali na wstępie więcej leków z grupy SAMA i SABA niż w badaniu 1222.14. Natomiast w badaniu 1222.14 przed rozpoczęciem badania więcej osób przyjmowało leki z grupy LABA i wGKS niż w próbie 1222.13. Bardzo dużym ograniczeniem przedstawionych badań uniemożliwiającym jednoznaczne wnioskowanie odnośnie skuteczności klinicznej ocenianej interwencji względem komparatora jest **brak informacji odnośnie zużycia** leków stosowanych obok badanych interwencji w poszczególnych ramionach w trakcie trwania badania, podczas gdy w badaniach dopuszczono możliwość stosowania obok terapii badanych również terapii wspomagającej opartej o ksantynę lub leki z grup: SAMA, LAMA, wGKS, a także terapii ratunkowej w postaci salbutamolu. Ponadto, dalszym ograniczeniem dostępnych badań jest fakt, że względem aktywnego komparatora testowano hipotezę non-inferiority, a także nie zachowano zasady ITT. W badaniach zastosowano hierarchiczny model testowania hipotez, a więc wykazanie różnic istotnych statystycznie w punkcie innym niż pierwszorzędowy ma jedynie znaczenie opisowe.

Skuteczność kliniczna

W badaniach **nie oceniano wpływu** badanych interwencji **na przeżycie pacjentów**.

W zakresie poprawy jakości życia w oparciu o skalę St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy interwencją ocenianą a komparatorem w żadnym z badanych okresów obserwacji. Wnioskodawca wykonał także dodatkowe wyliczenia odnośnie szansy wystąpienia wzrostu oceny jakości życia w skali SGRQ względem wartości początkowych o co najmniej 4 jednostki, co według danych literaturowych oznacza minimalną zmianę, która ma znaczenie kliniczne. Oszacowany iloraz szans dla tego parametru wyniósł **1,57 (95% CI: 1,20-2,06; p < 0,05)** i wskazuje na istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupą interwencji ocenianej i komparatora na korzyść OLOres5µg. Obliczona korzyść względna wystąpienia wzrostu oceny jakości życia w skali SGRQ względem wartości początkowych o co najmniej 4 jednostki wynosi **RB=1,28 (95% CI: 1,11; 1,49)**. Parametr NNT wyniósł zaś **9 (95% CI: 6; 22)**, co oznacza, że lecząc 9 pacjentów OLOres5µg zamiast FOR24µg w ocenianym okresie obserwacji (24 tygodnie) można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego wzrostu oceny jakości życia w skali SGRQ względem wartości początkowych o co najmniej 4 jednostki. Należy jednak zwrócić uwagę, że w analizowanych badaniach ocena jakości życia w skali SGRQ była drugorzędowym punktem końcowym, w więc wskazywana różnica między interwencją ocenianą a komparatorem **ma jedynie znaczenie opisowe** (ponieważ testy rankowane wyżej nie wykazały istotności statystycznej). Poza tym, zgodnie z odnalezionymi przez analityków AOTMiT danymi literaturowymi, średnia zmiana wyniku w skali SGRQ o 4 jednostki ma znaczenie kliniczne, ale wiąże się z **leczeniem, które można uznać za nieznacznie skuteczne** (ang. slightly effective). Zmiana o 8 jednostek oznacza umiarkowane skuteczne leczenie, a dopiero zmiana o 12 jednostek bardzo skuteczne leczenie.

W pozostałym zakresie stwierdzone różnice istotne statystycznie pomiędzy OLOres5µg a FOR24µg ograniczają się do różnic na **niekorzyść** interwencji ocenianej:

- w zakresie średniej ważonej poprawy wartości FVC mierzonej przy szczytowym stężeniu leku w czasie 0-3h – FVCpeak0-3h w 12 tygodniu badania obliczona wartość WMD wyniosła **-0,06 (95% CI: -0,11; -3,32E-03), p=0,04;**

- w zakresie średniej ważonej poprawy wartości FVC mierzonej polem krzywej w czasie 0-3h - FVCAUC0-3h w 12 tygodniu badania obliczona wartość WMD wyniosła **-0,06 (95% CI: -0,11; -3,03E-03), p=0,04.**

Ponadto, średnia wartość FEV1 mierzona przy szczytowym stężeniu leku w czasie 0-3h – FEV1peak0-3h była niższa w ramieniu interwencji w obu badaniach w różnych okresach obserwacji, tym niemniej przeprowadzona agregacja wyników wykazała brak różnic istotnych statystycznie w średnich ważonych poprawach wartości FEV1peak0-3h pomiędzy OLOres5µg a FOR24µg po 12, 24 i 48 tygodniach leczenia.

Bezpieczeństwo

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono szerszy zakres danych niż w analizie skuteczności klinicznej leku, w tym publikację McGarvey 2015 oraz dane z ChPL.

Brak jest długoterminowych danych odnośnie bezpieczeństwa ocenianej interwencji. Jest ona oznaczona **symbolem czarnego, odwróconego trójkąta**, co wskazuje na konieczność dalszego, ścisłego monitorowania jej bezpieczeństwa.

W badaniu o akronimie 1222.13 raportowano ogółem 26 zgonów (25 osób z populacji pacjentów leczonych oraz 1 osoba, która została zrandomizowana, ale nie była leczona).

W badaniu o akronimie 1222.14 raportowano łącznie 31 przypadków zgonów. U 25 osób zgon był wynikiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych w czasie okresu leczenia. Jeden z chorych otrzymujących olodaterol w dawce 5 µg zmarł z powodu działań niepożądanych, które występowały u niego w okresie leczenia oraz po zakończeniu badania, jednak jego zgon był liczony jako jeden w ogólnej liczbie zgonów.

Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy interwencją ocenianą a komparatorem w zakresie ilorazu szans wystąpienia zgonu w zakresie zgonów w czasie leczenia ogółem, w okresie po leczeniu ogółem i po zakończeniu badania. W okresie po leczeniu ogółem i po zakończeniu badania liczba zgonów w ramieniu interwencji i komparatora była taka sama; w czasie leczenia ogółem w zależności od badania występował o jeden więcej zgon w grupie komparatora (badanie 1222.13) lub interwencji ocenianej (badanie 1222.14).

W grupie interwencji ocenianej w badaniu 1222.13 częściej niż w grupie komparatora stwierdzano spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych: **infekcje i zapalenia (33,9% vs 30,4%)**, w tym zapalenia górnych dróg oddechowych (7,5% vs 4,8%), zapalenia oskrzeli (4,4% vs 2,2%) i płuc (3,5% vs 2,2%), grypę (3,5% vs 2,2%), zakażenia dróg moczowych (3,5% vs 0%); zaburzenia układu nerwowego (6,6% vs 4,8%); zaburzenia układu oddechowego (41,4% vs 33,9%), w tym **zaostżenia POChP (33,9% vs 27,3%) oraz duszność (4,0% vs 2,6%)**; zaburzenia kostno-szkieletowe i tkanki łącznej (15,0% vs 14,1%); zaburzenia ogólne (8,8% vs 6,2%).

W grupie interwencji ocenianej w badaniu 1222.14 częściej niż w grupie komparatora stwierdzano spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych: **infekcje i zapalenia (43,1% vs 33,5%)**, w tym zapalenia nosogardła (15,9% vs 9,9%), zapalenie oskrzeli (5,6% vs 3,4%); ponadto ból głowy (4,3% vs 3,9%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (14,2% vs 10,7%), w tym biegunka (3,9% vs 1,7%), ból pleców (4,3% vs 3,9%) oraz ból mięśni (1,7% vs 0,9%).

Na podstawie wyliczeń wnioskodawcy, stwierdzono różnice istotne statystycznie pomiędzy OLOres w dawce 5 µg na dobę oraz FOR w dawce 24 µg na dobę odnośnie następujących punktów końcowych:

a) na **niekorzyść** interwencji ocenianej w zakresie:

- szansy wystąpienia infekcji i zakażeń ogółem – OR = 1,34 (95% CI: 1,02;1,76), p = 0,04. Parametr NNH wyniósł 16 (95% CI: 8;236), co oznacza, że lecząc 16 pacjentów interwencją ocenianą zamiast komparatora w analizowanym okresie obserwacji równym 48 tygodni można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku infekcji i zakażeń ogółem (uwagę zwraca szeroki przedział ufności wskazujący na niepewność oszacowania);

- szansy wystąpienia infekcji dróg moczowych – OR = 7,62 (95% CI:1,89;30,82), p < 0,05 (uwagę zwraca szeroki przedział ufności wskazujący na niepewność oszacowania). Parametr NNH wyniósł 29 (95% CI: 15;56), co oznacza, że w okresie leczenia równym 48 tygodni można się spodziewać wystąpienia jednej dodatkowej infekcji dróg moczowych w przypadku leczenia 29 pacjentów interwencją ocenianą zamiast komparatora;

b) na **korzyść** interwencji ocenianej w zakresie:

- szansy wystąpienia kaszlu – OR = 0,47 (95% CI: 0,24;0,92), p = 0,04 (uwagę zwraca, że górna granica przedziału ufności zbliża się do 1). Parametr NNT wyniósł 33 (95% CI: 18;241), co oznacza, że lecząc 33 pacjentów przez 48 tygodni można się spodziewać uniknięcia jednego przypadku kaszlu jeśli stosuje się ocenianą interwencję zamiast komparatora (szeroki przedział ufności wskazuje na niepewność wystąpienia oszacowanej korzyści);

- szansy wystąpienia działań niepożądanych zaistniałych w czasie leczenia – OR = 0,52 (95% CI: 0,32;0,84), p = 0,01. Parametr NNT wyniósł 21 (95% CI: 12;73), co oznacza, że lecząc 21 pacjentów OLOres w dawce 5 µg na dobę w miejsce FOR w dawce 24 µg na dobę w ciągu 48 tygodni można spodziewać się uniknięcia jednego przypadku działania niepożądanego zaistniałego w czasie leczenia ogółem (uwagę zwraca wysoka górna granica przedziału ufności, co sugeruje niepewność wyniku);

- szansy wystąpienia ciężkich działań niepożądanych ogółem zaistniałych w czasie leczenia – OR = 0,13 (95% CI: 0,02;0,78), p < 0,05. Parametr NNT wyniósł 47 (95% CI:21;202), co sugeruje, że lecząc 47 osób interwencją ocenianą w miejsce komparatora przez 48 tygodni można spodziewać się uniknięcia jednego przypadku ciężkiego działania niepożądanego ogółem zaistniałego w czasie leczenia, ale bardzo wysoka górna granica przedziału ufności budzi wątpliwość co do tego oszacowania.

W pozostałym zakresie nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie, w tym odnośnie zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W ramach analizy zbiorczej McGarvey 2015 dokonano oceny profilu bezpieczeństwa m.in. OLOres_{5µg} i placebo w oparciu o 4 długoterminowe (48 tygodni), randomizowane badania kliniczne przeprowadzone na dużej populacji pacjentów z POChP (łącznie 3 104 osoby, w tym m.in.: 876 osób otrzymujących OLOres w dawce

5 µg i 885 osób otrzymujących placebo). Ogólna częstość występowania: zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia (71,2%), ciężkich zdarzeń niepożądanych (16,1%) oraz zgonów (1,7%) była porównywalna pomiędzy wszystkimi porównywanymi grupami. Zdarzenia oddechowe i sercowo-naczyniowe w tym również poważne sercowo-naczyniowe działania niepożądane były raportowane z podobną częstotliwością w grupach leczenia aktywnego, co w grupie otrzymującej placebo. Autorzy na podstawie przeprowadzonej analizy zbiorczej stwierdzili, że olodaterol (w obu dawkach 5 i 10 µg) dostarczany przez inhalator Respimat jest równie bezpieczny co placebo w analizowanej populacji chorych (dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego POChP).

Produkt leczniczy Striverdi Respimat należy do grupy terapeutycznej długo działających β_2 -mimetyków. Z tego względu należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia działań niepożądanych związanych z β -mimetykami, takich jak: tachykardia, arytmia, kołatanie serca, zawał mięśnia sercowego, dusznica bolesna, nadciśnienie lub niedociśnienie, drżenie mięśni, ból głowy, nerwowość, bezsenność, zawroty głowy, suchość w ustach, nudności, skurcze mięśni, zmęczenie, złe samopoczucie, hipokaliemia, hiperglikemia i kwasica metaboliczna.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi odnotowanymi w ChPL Striverdi Respimat przy stosowaniu dawki zalecanej olodaterolu były: zapalenie nosa i gardła, zawroty głowy, nadciśnienie, wysypka oraz bóle stawów. Miały one zazwyczaj nasilenie łagodne do umiarkowanego.

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

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Striverdi Respimat (olodaterol w dawce 2,5 µg, w postaci roztworu do inhalacji) stosowanego jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Ocenę opłacalności przeprowadzono w porównaniu z formoterolem, lekiem z tej samej grupy długo działających β_2 -mimetyków (LABA).

Komentarz analityka AOTMiT:

Nie dokonano porównania z lekami zawierającymi substancje czynne salmeterol oraz indakaterol, które refundowane są w ramach tej samej grupy limitowej co leki zawierające formoterol i do której ma zostać włączony wnioskowany lek – 198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe. Pominięcie tych leków stanowi pewne ograniczenie niniejszej analizy.

W analizie ekonomicznej wykorzystano wyniki analizy klinicznej, z której zaczerpnięto dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa porównywanych technologii medycznych. W wyniku wspomnianej analizy nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pod względem efektywności klinicznej – z tego powodu wykonano analizę minimalizacji kosztów.

Komentarz analityka AOTMiT:

Należy zwrócić uwagę na niejednoznaczne wyniki badań włączonych do analizy klinicznej. Generalnie olodaterol wykazywał wyższą skuteczność w badaniu o akronimie 1222.14, ale gorszą w badaniu o akronimie 1222.13 – różnice te jednak nie wykazywały istotności statystycznej. Niejednoznaczne wyniki analizy klinicznej stanowią pewne ograniczenie wiarygodności niniejszej analizy, jednak zdaniem analityków przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w rozpatrywanym przypadku jest zasadne.

Analizę przeprowadzono w dożywnym horyzoncie czasowym. Zgodnie z opisem wnioskodawcy: „w związku z faktem, że POChP jest chorobą przewlekłą, horyzont dożywni pozwolił uwzględnić wszystkie potencjalne różnice (w kosztach i wynikach zdrowotnych) pomiędzy zastosowaniem interwencji i komparatora”. W związku z tak przyjętym horyzontem czasowym uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% oraz dyskontowanie efektów na poziomie 3,5%.

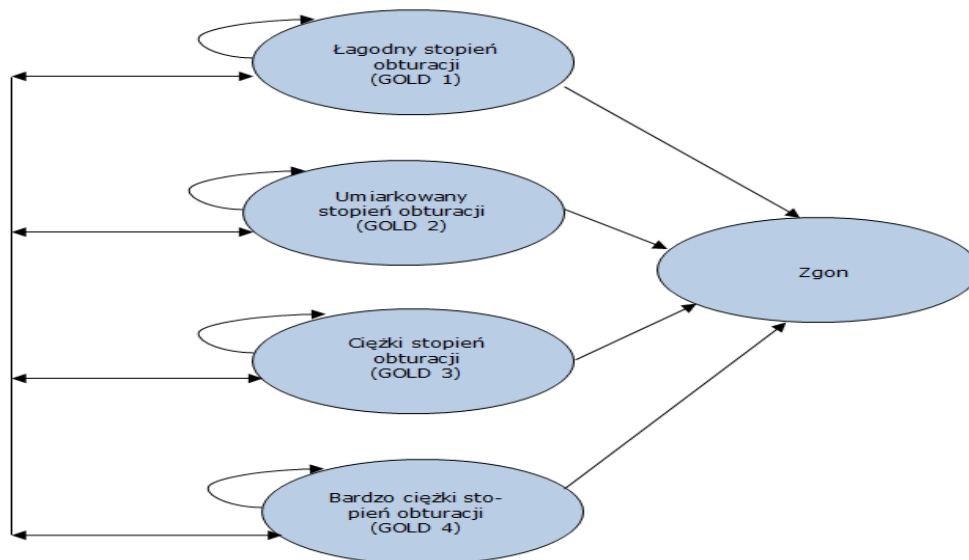
Komentarz analityka AOTMiT:

W związku z przyjętą przez autorów techniką analityczną – analiza minimalizacji kosztów – która zakłada brak różnic pod względem efektywności klinicznej nie należy spodziewać się ujawnienia jakichkolwiek różnic w wynikach zdrowotnych, nie powinno to więc stanowić argumentu za tak przyjętym horyzontem czasowym. Dodatkowo w ramach niniejszej analizy uwzględniono jedynie koszty leków, więc dłuższy horyzont czasowy nie służy również ujawnieniu się potencjalnych kosztów różnicujących porównywane terapie, więc również potencjalne ujawnienie się kosztów różniących nie powinno stanowić argumentu za dożywnym horyzontem czasowym analizy. Należy zwrócić uwagę na fakt, że horyzont czasowy badań włączonych do analizy klinicznej wynosił 48 tygodni. W związku z powyższym przyjęcie horyzontu czasowego jako horyzont dożywni nie jest niczym poparte i może nieść za sobą jedynie niepewność związaną z ekstrapolacją wyników zdrowotnych poza okres obserwacji włączonych badań (zwłaszcza w świetle widocznego spadku skuteczności leków w czasie leczenia – patrz poprawa wartości FEV1 – tabela 15-17 AKL).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy poszerzonej – NFZ + pacjent.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelowania, którego wynikami były koszty oraz lata życia skorygowane o jakość (QALY) u jednego „uśrednionego„ chorego. Przeprowadzono m krosymulacje w ramach,

których losowano wartości dotyczące charakterystyki pacjentów oraz wartości dotyczące skuteczności klinicznej. W ramach modelowania przeprowadzono symulację przebiegu choroby u 500 pacjentów z POChP. W modelu uwzględniono stany chorobowe według klasyfikacji stopnia ciężkości POChP: GOLD 1, GOLD 2, GOLD 3, GOLD 4. Pacjent przechodzi pomiędzy stanami zgodnie ze zmianami w ocenie funkcji płuc (parametr *trough* FEV1) wyznaczonymi w oparciu o skuteczność leczenia oraz naturalną progresją choroby. Wielkości QALY zostały wyznaczone z wykorzystaniem użyteczności odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego użyteczności. Poniżej przedstawiono schemat modelu.



Rysunek 1. Schemat wykorzystanego przez wnioskodawcę modelu

Przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której uzyskano wyniki przy alternatywnych wartościach danych wejściowych do analizy (parametry kosztowe oraz parametry dotyczące efektywności klinicznej).

Komentarz analityka AOTMiT:

Należy zwrócić uwagę, że ze względu na przyjętą technikę analityczną wszystkie parametry modelu poza kosztami leków przyjmowano na takim samym poziomie dla obu porównywanych ramion, zarówno w ramach analizy podstawowej jak i analizy wrażliwości. W rozpatrywanym przypadku modelowanie sprowadzało się do ustalenia ilości dawek przyjętych przez średniego pacjenta w dożywotnym horyzoncie czasowym – ilość dawek była taka sama dla obu porównywanych technologii. Jedynym różnicującym porównywane technologie parametrem była cena poszczególnych leków.

Przeprowadzono analizę progową, w ramach której wyznaczono cenę zbytu netto produktu leczniczego Striverdi Respimat, przy której koszt stosowania OLOres równy jest kosztowi stosowania technologii o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. W ramach analizy progowej uwzględniono wszystkie leki refundowane w ramach grupy limitowej 198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe, więc obok leków zawierających formoterol również leki zawierające salmeterol oraz indakaterol.

Produkt leczniczy Striverdi Respimat miałby być finansowany ze środków publicznych w ramach kategorii dostępności refundacyjnej Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Wnioskowane jest włączenie go do istniejącej grupy limitowej - 198.0 Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe. Uzasadnienie włączenia do wspólnej grupy limitowej: „Produkt leczniczy Striverdi Respimat (olodaterol) jest przedstawicielem długo działających β_2 -mimetyków (LABA). Leki z grupy LABA (formoterol, salmeterol, indakaterol) w różnych postaciach farmaceutycznych, w tym technologia opcjonalna do ocenianej (formoterol) są refundowane w ramach grupy limitowej 198.0 Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe w tym samym wskazaniu, w jakim produkt leczniczy Striverdi Respimat ubiega się o refundację (POChP). Ponadto analiza efektywności klinicznej wykazała, że substancje czynne olodaterol i formoterol są jednakowo skutecznie i posiadają zbliżony profil bezpieczeństwa. Zatem spełnione są kryteria, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania z art. 15 ust. 3 pkt 2 Ustawy o refundacji, zgodnie z którymi

produkt leczniczy Striverdi Respimat (olodaterol) w przypadku refundacji może zostać zakwalifikowany do grupy limitowej 198.0”.

Proponowana cena zbytu netto za opakowanie jednostkowe to [REDACTED].

Wnioskowany lek ma być wydawany pacjentowi z 30% odpłatnością do limitu finansowania w danej grupie limitowej. Kategoria odpłatności wyznaczona została w ramach grupy limitowej 198.0 w oparciu o mechanizm wyznaczania kategorii odpłatności zapisany w art. 14 Ustawy o refundacji.

Wnioskodawca zobowiązał się, w ramach instrumentu podziału ryzyka (RSS), [REDACTED]

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Na podstawie przeprowadzonej analizy klinicznej stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic pod względem efektywności klinicznej, z tego powodu dla obu porównywanych technologii wykorzystano dokładnie takie same dane. To samo tyczy się użyteczności stanów zdrowia. Jedynymi danymi różnicującymi porównywane technologie to dane kosztowe. Przyjęta przez wnioskodawcę technika analityczna, a tym samym uwzględnione dane wejściowe podważają zasadność przeprowadzania modelowania, które w tym konkretnym przypadku nie przynosi pozytywnego wkładu w analizę. Wyniki analizy sprowadzają się do porównania kosztów uwzględnionych technologii - wynik modelowania można sprowadzić do oszacowania ilości zużytych dawek (identyczna ilość dla obu porównywanych technologii).

Komentarz analityka AOTMiT:

Należy zwrócić uwagę na niejednoznaczne wyniki badań włączonych do analizy klinicznej. Generalnie olodaterol wykazywał wyższą skuteczność w badaniu o akronimie 1222.14, ale gorszą w badaniu o akronimie 1222.13 – różnice te jednak nie wykazywały istotności statystycznej. Niejednoznaczne wyniki analizy klinicznej stanowią pewne ograniczenie wiarygodności niniejszej analizy, jednak zdaniem analityków przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w rozpatrywanym przypadku jest zasadne.

W analizie przyjęto wartość *compliance* na poziomie 95,05% (założenie to testowano w ramach analizy wrażliwości, gdzie przyjęto wartość 57%).

W ramach niniejszej analizy uwzględniono jedynie koszty leków – olodaterolu oraz formoterolu.

Koszt formoterolu, w ramach analizy podstawowej, przyjęto na poziomie średniego, ważonego udziałami w rynku, kosztu za DDD formoterolu, uwzględniając refundowane produkty lecznicze zawierające formoterol (1,85 PLN). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono również alternatywne koszty formoterolu: najniższy koszt za DDD (1,68 PLN), oraz wartość limitu finansowania (1,89 PLN). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Koszt formoterolu

Produkt leczniczy	Kod EAN	LDD [µg]	Liczba LDD w opak.	Koszt za DDD [PLN]		Liczba DDD zrefundowanych w POChP	Udział w POChP
				perspektywa NFZ	perspektywa pacjenta		
Atimos	5909990620777	24	60	1,89	0,11	2 959 069	6,5%
Foradil	5909990792924	24	30	1,89	0,44	2 057 193	4,5%
Foramed	5909991109523	24	30	1,88	0,11	16 807	0,0%
Forastmin	5909990614400	24	30	1,89	0,11	2 972 596	6,5%
Formoterol Easyhaler	5909990337446	24	60	1,82	0,11	1 615 171	3,5%
Oxis Turbuhaler	5909990445219	18	15	1,79	0,93	103 395	0,2%
Oxis Turbuhaler (najniższy koszt za DDD)	5909990445318	18	30	1,68	0,11	1 002 369	2,2%
Oxodil PPH	5909990849000	24	30	1,89	0,12	10 033 149	22,0%

Produkt leczniczy	Kod EAN	LDD [µg]	Liczba LDD w opak.	Koszt za DDD [PLN]		Liczba DDD zrefundowanych w POChP	Udział w POChP
				perspektywa NFZ	perspektywa pacjenta		
Oxodil PPH	5909990996681	24	60	1,80	0,11	6 080 539	13,4%
Zafiron	5909990937981	24	60	1,80	0,11	10 645 737	23,4%
Zafiron	5909990975914	24	30	1,89	0,13	8 035 649	17,7%
Łącznie						45 521 674	100,0%
Kosz średni ważony udziałami w liczbie DDD zrefundowanych w POChP – analiza podstawowa				1,85	0,13	-	-

Komentarz analityka AOTMiT:

Udziały poszczególnych produktów leczniczych przyjęto na podstawie szacunków analizy wpływu na budżet – prognoza sprzedaży w scenariuszu istniejącym, co stanowi pewne ograniczenie analizy (prognoza ta może być obarczone pewnym błędem). Przyjęcie takiego założenia nie wpływa negatywnie na wiarygodność niniejszej analizy.

Koszt olodaterolu oszacowano zgodnie z wnioskiem refundacyjnym oraz ustawą refundacyjną. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Koszt olodaterolu

Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu	Opis składowej wyznaczenia kosztu
Nazwa, postać i dawka produktu leczniczego	Striverdi Respimat 2,5 mikrogramów/dawkę dostarczoną, roztwór do inhalacji
Kod EAN	5909991099640
Liczba DDD w opakowaniu	30
Cena zbytu netto	
Urzędowa cena zbytu	
Cena hurtowa	
Czy lek stanowi podstawę limitu?	NIE
Marża detaliczna/ opakowanie jednostkowe	
Cena detaliczna – wspólna gr. Limitowa 198.0	
Czy lek stosowany jest dłużej niż 30 dni?	tak (lek stosowany w chorobie przewlekłej)
Odniesienie do płacy minimalnej* (5% minimalnego wynagrodzenia za pracę)	87,50 PLN
Czy miesięczny koszt stosowania przy odpłatności 30% limitu finansowania przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę?	NIE
Wysokość limitu finansowania w grupie 198.0	60,01 PLN
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy	30% do wysokości limitu
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	
Kwota refundacji NFZ	
Koszt jednostkowy olodaterolu – perspektywa pacjenta	
Koszt jednostkowy olodaterolu – perspektywa NFZ	

* wysokość minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2015 r. wynosi 1 750 PLN;

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Należy zwrócić uwagę, że przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza to analiza minimalizacji kosztów, więc podczas modelowania przyjęto dla obu ramion dokładnie takie same dane wejściowe odnośnie efektywności klinicznej, stąd nie należy spodziewać się żadnych różnic w wynikach zdrowotnych.

Tabela 32. Wyniki analizy ekonomicznej (minimalizacja kosztów), porównanie OLOres vs FOR w dożywotnim horyzoncie czasowym

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna NFZ+pacjent	
	OLOres	FOR	OLOres	FOR
Wariant z RSS				
Koszt leczenia [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekt [QALY]	4,48 QALY	4,48 QALY	4,48 QALY	4,48 QALY
Efekt inkrementalny [QALY]	0,00 QALY		0,00 QALY	
Wariant bez RSS				
Koszt leczenia [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]	-1 370,45 PLN		6 329,08 PLN	
Efekt [QALY]	4,48 QALY	4,48 QALY	4,48 QALY	4,48 QALY
Efekt inkrementalny [QALY]	0,00 QALY		0,00 QALY	

Stosowanie olodaterolu w miejsce formoterolu, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), w dożywotnim horyzoncie czasowym jest tańsze o 1 370,45 PLN bez RSS (z RSS). Natomiast z perspektywy poszerzonej NFZ + pacjent stosowanie olodaterolu w miejsce formoterolu jest droższe o 6 329,08 PLN bez RSS (z RSS).

Oszczędności płatnika publicznego wynikają z faktu, że olodaterol ma być dostępny w refundacji z 30% odpłatnością pacjenta, natomiast komparator dostępny jest z odpłatnością ryczałtową, wiąże się to jednak ze znacznym wzrostem kosztów po stronie pacjenta.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej.

Niemożliwe jest wyznaczenie ceny maksymalnej z perspektywy NFZ ponieważ dla każdej ceny zbytu netto (CZN) opakowania jednostkowego Striverdi Respimat mniejszej od 105,79 PLN kwota refundacji za 1 DDD wynosi co najwyżej 1,40 PLN, natomiast dla każdej CZN wyższej od 105,78 PLN, kwota refundacji za 1 DDD wynosi 1,89 PLN. Powyższe kwoty refundacji wynikają z faktu, że dla CZN opakowania jednostkowego Striverdi Respimat mniejszej od 105,79 PLN kategoria odpłatności za opakowanie jednostkowe wynosi 30% do wysokości limitu finansowania, natomiast dla każdej CZN wyższej od 105,78 PLN kategorią odpłatności jest odpłatność ryczałtowa. Kwota refundacji za 1 DDD olodaterolu może więc wynosić albo co najwyżej 1,40 PLN albo 1,89 PLN. Z powyższych przyczyn nie istnieje również CZN, dla której kwota refundacji za 1 DDD olodaterolu równa jest minimalnej kwocie refundacji za 1 DDD formoterolu (1,68 PLN). Natomiast dla każdej CZN wyższej od 105,78 PLN kwota refundacji za 1 DDD olodaterolu wynosi 1,89 PLN, co zrównuje kwotę refundacji 1 DDD olodaterolu z maksymalną kwotą refundacji za 1 DDD formoterolu. Natomiast uwzględniając RSS dla każdej ceny zbytu netto (CZN) opakowania jednostkowego Striverdi Respimat mniejszej od 105,79 PLN kwota refundacji za 1 DDD wynosi co najwyżej , natomiast dla każdej CZN wyższej od 105,78 PLN, kwota refundacji za 1 DDD wynosi . Zarówno wartość są wartościami mniejszymi od kosztu za 1 DDD dla każdej z opcjonalnych technologii medycznych.

Cena maksymalna z perspektywy poszerzonej NFZ + pacjent – lekiem o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania jest Oxis Turbuhaler (formoterol), proszek do inhalacji, 9 µg/dawkę (EAN: 5909990445318). Maksymalna cena zbytu netto wnioskowanego leku, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania wyżej wspomnianego leku wynosi [redacted] bez RSS ([redacted] z RSS), natomiast maksymalna urzędowa cena zbytu wynosi [redacted] bez RSS ([redacted] z RSS). Powyższa cena uzyskana została przy uwzględnieniu dożywotnego horyzontu czasowego.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ następujących parametrów modelu: odsetek kobiet, wiek, wzrost, wartość FEV1 na początku modelowania, zmiana wartości FEV1, **długość horyzontu czasowego**, dyskontowanie, **koszty formoterolu**, wartość *compliance* oraz wartości użyteczności. W przypadku wszystkich, oprócz kosztów komparatora, parametrów przyjmowano identyczne ich wartości w obu porównywanych ramionach.

Wyniki analizy wrażliwości wykazały stabilność modelu w ramach przyjętego zakresu zmienności wartości parametrów wejściowych do modelu: wnioski z otrzymanych wyników są zgodne z wnioskami płynącymi z analizy podstawowej – z perspektywy NFZ stosowanie OLOres generuje mniejsze koszty, natomiast z perspektywy poszerzonej NFZ + pacjent stosowanie OLOres generuje większe koszty w porównaniu z FOR.

Należy zwrócić uwagę, że w związku z przyjętą techniką analityczną oraz uwzględnionymi w ramach analizy kosztami parametrem, który może mieć rzeczywisty wpływ na zmianę wnioskowania z AWA może być jedynie koszt komparatora.

Przyjmując koszt komparatora na minimalnym poziomie koszt stosowania OLOres w miejsce FOR, w dożywotnym horyzoncie czasowym, z perspektywy NFZ jest mniejszy o 847,26 PLN bez RSS ([redacted] z RSS). Natomiast z perspektywy poszerzonej NFZ + pacjent koszt ten jest większy o 6 923,38 PLN bez RSS ([redacted] z RSS).

Przyjmując koszt komparatora na maksymalnym poziomie koszt stosowania OLOres w miejsce FOR, w dożywotnym horyzoncie czasowym, z perspektywy NFZ jest mniejszy o 1 503,54 PLN bez RSS ([redacted] z RSS). Natomiast z perspektywy poszerzonej NFZ + pacjent koszt ten jest większy o 3 758,84 PLN bez RSS ([redacted] z RSS).

Przyjęcie kosztów komparatora na minimalnym oraz maksymalnym poziomie nie zmienia wnioskowania z AWA.

Parametrem mającym największy wpływ na wyniki analizy była długość horyzontu czasowego. Przyjmując roczny horyzont czasowy można stwierdzić, że koszt stosowania OLOres w miejsce FOR, z perspektywy NFZ jest mniejszy o [redacted] bez RSS ([redacted] z RSS). Natomiast z perspektywy poszerzonej NFZ + pacjent koszt ten jest większy o [redacted] bez RSS ([redacted] z RSS).

Przyjmowanie współczynnika *compliance* na niższym poziomie ma efekt analogiczny do skracania horyzontu czasowego – im niższy współczynnik *compliance* tym mniejsze różnice kosztów porównywanych technologii.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK / ?	Należy zauważyć, że obok formoterolu, w ramach leków z grupy LABA, w Polsce refundowane są jeszcze salmeterol i indakaterol. W ramach analizy progowej uwzględniono jednak leki zawierające wszystkie powyższe substancje czynne. Brak porównania z salmeterolem oraz indakaterolem stanowi ograniczenie niniejszej analizy.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	W ramach analizy klinicznej nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pod względem efektywności klinicznej pomiędzy OLOres a FOR. Szczegóły patrz „Ocena analizy klinicznej”. Należy jednak zwrócić uwagę na niejednoznaczne wyniki badań włączonych do analizy klinicznej, co stanowi pewne ograniczenie wiarygodności niniejszej analizy, jednak zdaniem analityków przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w rozpatrywanym przypadku jest zasadne
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK / ?	Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów w dożywotnym horyzoncie czasowym. W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki w rocznym horyzoncie czasowym, który w przypadku analizy minimalizacji kosztów wydaje się poprawny. W ramach obliczeń własnych analitycy AOTMiT przedstawili wyniki dla 1 oraz 30 dni terapii.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Ze względu na przyjętą technikę analityczną przegląd taki nie był wymagany, jednak autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili pełne modelowanie z uwzględnieniem użyteczności stanów zdrowia. Przegląd użyteczności został wykonany poprawnie.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Na podstawie analizy klinicznej, w której stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy olodaterolem a formoterolem, jako technikę analityczną wybrano analizę minimalizacji kosztów. Należy jednak zwrócić uwagę na niejednoznaczne wyniki badań włączonych do analizy klinicznej. Generalnie olodaterol wykazywał wyższą skuteczność w badaniu o akronimie 1222.14, ale gorszą w badaniu o akronimie 1222.13 – różnice te jednak nie wykazywały istotności statystycznej. Niejednoznaczne wyniki analizy klinicznej stanowią pewne ograniczenie wiarygodności niniejszej analizy, jednak zdaniem analityków przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów, w rozpatrywanym przypadku, jest zasadne. W świetle powyższego przeprowadzanie tak skomplikowanego technicznie modelowania, jakie zastosowano w przypadku niniejszej analizy, wydaje się zbędne. W przypadku niniejszej analizy kluczowym wynikiem modelowania była ilość zużytych dawek substancji czynnej – zawsze identyczna dla obu porównywanych ramion. W następstwie przyjęcia identycznych wartości odnośnie

efektywności klinicznej porównywanych terapii nie należało spodziewać się żadnych różnic w wyniku przeprowadzonego modelowania. Jedynymi parametrami różnicującymi porównywane interwencje były parametry kosztowe, czyli koszt substancji czynnej – jedyny koszt uwzględniony w niniejszej analizie. Zdaniem analityków przeprowadzenie modelowania z wykorzystaniem mikrosymulacji nie było, w rozpatrywanym przypadku, konieczne.

Przyjęcie dożywnotnego horyzontu czasowego, w świetle przyjętych pozostałych założeń, nie jest uzasadnione – wprowadza niepewność związaną z ekstrapolacją wyników klinicznych nie dając dodatkowych danych pomocnych podczas wnioskowania (nie ujawnia odległych kosztów ani efektów zdrowotnych).

Dodatkowe ograniczenie stanowi fakt pominięcia salmeterolu oraz indakaterolu jako komparatorów.

Należy jednak stwierdzić, że przeprowadzona walidacja modelu wnioskodawcy poprzez:

- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy;
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne ze stanem faktycznym aktualnym na dzień złożenia wniosku oraz na dzień przekazywania AWA;
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami,

wykazała, że w powyższym zakresie model jest prawidłowy, a ponadto nie zawiera błędów w użytych w nim formułach, więc wyniki uzyskane za jego pomocą można uznać za wiarygodne.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Przeprowadzona walidacja danych wejściowych wprowadzonych do modelu nie ujawniła żadnych błędów w tej materii. Kluczowe dla wyników niniejszej analizy koszty zostały wybrane i wprowadzone do modelu poprawnie. Koszty, poziomy odpłatności i limity finansowania uwzględnione przez autorów AE wnioskodawcy są zgodne z Obwieszczeniem MZ aktualnym na dzień przekazywania AWA (obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; Dz. U. Min. Zdr. 2015.66.; <http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html?year=2015&act=66>).

Nie odnaleziono również błędów pod względem doboru, drugorzędnych dla wiarygodności niniejszej analizy, danych związanych z efektywnością kliniczną oraz użytecznościami stanów zdrowia.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Co do poprawności wprowadzonych danych wejściowych również nie zidentyfikowano błędów.

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych uwzględniających porównanie olodaterolu z formeterolem, więc nie możliwa jest weryfikacja przyjętych założeń. Odnaleziono natomiast publikacje, w której porównywano olodaterol z salmeterolem (innym lekiem z grupy LABA), w publikacji tej również przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, jednak jako ograniczenie wskazano brak bezpośredniego porównania olodaterolu z salmeterolem w ramach analizy klinicznej.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Poniżej przedstawiono wyniki analizy uwzględniające koszty dla 1 dnia terapii oraz koszty 30-dniowej terapii. Jako koszt formeterolu przyjęto wartość średnią, ważoną udziałami, kosztu leków zawierających formeterol – podejście zgodne z analizą podstawową wnioskodawcy. Poniższe wyniki uwzględniają 100% *compliance* i nie uwzględniają dyskontowania.

Tabela 34. Zestawienie kosztów terapii OLOres vs FOR dla 1-dniowej oraz 30-dniowej terapii

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna NFZ+pacjent	
	OLOres	FOR	OLOres	FOR
1 dzień terapii				
Koszt leczenia [PLN]*		1,85		1,98
Koszt inkrementalny [PLN]*				
30 dni terapii				
Koszt leczenia [PLN]*		55,50		59,40
Koszt inkrementalny [PLN]*				

* wartości bez RSS / z RSS

Obliczenia Agencji świadczą, że koszt 30-dniowej terapii olodaterolem w miejsce terapii formoterolem, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), jest tańszy o [redacted] bez RSS ([redacted] z RSS). Natomiast z perspektywy poszerzonej NFZ + pacjent stosowanie olodaterolu w miejsce formoterolu jest droższe o [redacted] bez RSS ([redacted] z RSS).

Oszczędności płatnika publicznego wynikają z faktu, że olodaterol ma być dostępny w refundacji z 30% odpłatnością pacjenta, natomiast komparator dostępny jest z odpłatnością ryczałtową, wiąże się to jednak ze znacznym wzrostem kosztów po stronie pacjenta.

5.4. Komentarz Agencji

Na podstawie analizy klinicznej, w której stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy olodaterolem a formoterolem, jako technikę analityczną wybrano analizę minimalizacji kosztów. Należy jednak zwrócić uwagę na niejednoznaczne wyniki badań włączonych do analizy klinicznej. Generalnie olodaterol wykazywał wyższą skuteczność w badaniu o akronimie 1222.14, ale gorszą w badaniu o akronimie 1222.13 – różnice te jednak nie wykazywały istotności statystycznej. Niejednoznaczne wyniki analizy klinicznej stanowią pewne ograniczenie wiarygodności niniejszej analizy, jednak zdaniem analityków przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w rozpatrywanym przypadku jest zasadne.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy poszerzonej – NFZ + pacjent w dożywotnim horyzoncie czasowym. Przyjęcie dożywotniego horyzontu czasowego, w świetle przyjętych pozostałych założeń, nie jest do końca uzasadnione – wprowadza niepewność związaną z ekstrapolacją wyników klinicznych nie dając dodatkowych danych pomocnych podczas wnioskowania (nie ujawnia odległych kosztów ani efektów zdrowotnych).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelowania, którego wynikami były koszty oraz lata życia skorygowane o jakość (QALY) u jednego „uśrednionego” chorego. Przeprowadzono mikrosymulacje w ramach, których losowano wartości dotyczące charakterystyki pacjentów oraz wartości dotyczące skuteczności klinicznej. Jako, że wybrano technikę minimalizacji kosztów przeprowadzanie tak skomplikowanego technicznie modelowania, jakie zastosowano w przypadku niniejszej analizy, wydaje się zbędne. W przypadku niniejszej analizy kluczowym wynikiem modelowania była ilość zużytych dawek substancji czynnej – zawsze identyczna dla obu porównywanych ramion. W następstwie przyjęcia identycznych wartości odnośnie efektywności klinicznej porównywanych terapii nie należało spodziewać się żadnych różnic w wyniku przeprowadzonego modelowania. Jedynymi parametrami różnicującymi porównywane interwencje były parametry kosztowe – koszt substancji czynnej. Zdaniem analityków przeprowadzenie modelowania z wykorzystaniem mikrosymulacji nie było w rozpatrywanym przypadku konieczne.

Ograniczenie niniejszej analizy stanowi fakt pominięcia salmeterolu oraz indakaterolu jako komparatorów.

Przeprowadzono analizę progową, w ramach której wyznaczono cenę zbytu netto produktu leczniczego Striverdi Respimat, przy której koszt stosowania OLOres równy jest kosztowi stosowania technologii o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. W ramach analizy progowej uwzględniono wszystkie leki refundowane w ramach grupy limitowej 198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe, więc obok leków zawierających formoterol (komparator

uwzględniony w niniejszej analizie) również leki zawierające salmeterol oraz indakaterol (leków tych nie uwzględniono w ramach analizy klinicznej).

Produkt leczniczy Striverdi Respimat miałby być finansowany ze środków publicznych w ramach kategorii dostępności refundacyjnej Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Wnioskowane jest włączenie go do istniejącej grupy limitowej - 198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe. Proponowana cena zbytu netto za opakowanie jednostkowe to [REDACTED]. Lek ma być wydawany pacjentowi z 30% odpłatnością do limitu finansowania w danej grupie limitowej.

Wnioskodawca zobowiązał się, w ramach instrumentu podziału ryzyka (RSS), [REDACTED]

Wyniki:

Stosowanie olodaterolu w miejsce formoterolu, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), w dożywotnim horyzoncie czasowym jest tańsze o 1 370,45 PLN bez RSS ([REDACTED] z RSS). Natomiast z perspektywy poszerzonej NFZ + pacjent stosowanie olodaterolu w miejsce formoterolu jest droższe o 6 329,08 PLN bez RSS ([REDACTED] z RSS).

Oszczędności płatnika publicznego wynikają z faktu, że olodaterol ma być dostępny w refundacji z 30% odpłatnością pacjenta, natomiast komparator dostępny jest z odpłatnością ryczałtową, wiąże się to jednak ze znacznym wzrostem kosztów po stronie pacjenta.

Wyniki analizy wrażliwości wykazały stabilność modelu w ramach przyjętego zakresu zmienności wartości parametrów wejściowych do modelu: wnioski z otrzymanych wyników są zgodne z wnioskami płynącymi z analizy podstawowej – z perspektywy NFZ stosowanie OLOres generuje mniejsze koszty, natomiast z perspektywy poszerzonej NFZ + pacjent stosowanie OLOres generuje większe koszty w porównaniu z FOR.

Należy zwrócić uwagę, że w związku z przyjętą techniką analityczną parametrem, który może mieć rzeczywisty wpływ na zmianę wnioskowania z AWA może być jedynie koszt komparatora.

Przyjmując koszt komparatora na minimalnym poziomie koszt stosowanie OLOres w miejsce FOR, w dożywotnim horyzoncie czasowym, z perspektywy NFZ jest mniejszy o 847,26 PLN bez RSS ([REDACTED] z RSS). Natomiast z perspektywy poszerzonej NFZ + pacjent koszt ten jest większy o 6 923,38 PLN bez RSS ([REDACTED] z RSS).

Przyjmując koszt komparatora na maksymalnym poziomie koszt stosowanie OLOres w miejsce FOR, w dożywotnim horyzoncie czasowym, z perspektywy NFZ jest mniejszy o 1 503,54 PLN bez RSS ([REDACTED] z RSS). Natomiast z perspektywy poszerzonej NFZ + pacjent koszt ten jest większy o 3 758,84 PLN bez RSS ([REDACTED] z RSS).

Przyjęcie kosztów komparatora na minimalnym oraz maksymalnym poziomie nie zmienia wnioskowania z AWA.

Parametrem mającym największy wpływ na wyniki analizy była długość horyzontu czasowego. Przyjmując roczny horyzont czasowy można stwierdzić, że koszt stosowanie OLOres w miejsce FOR, z perspektywy NFZ jest mniejszy o [REDACTED] bez RSS ([REDACTED] z RSS). Natomiast z perspektywy poszerzonej NFZ + pacjent koszt ten jest większy o [REDACTED] bez RSS ([REDACTED] z RSS).

Obliczenia Agencji świadczą, że koszt 30-dniowej terapii olodaterolem w miejsce terapii formoterolem, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), jest tańszy o [REDACTED] bez RSS ([REDACTED] z RSS). Natomiast z perspektywy poszerzonej NFZ + pacjent stosowanie olodaterolu w miejsce formoterolu jest droższe o [REDACTED] bez RSS ([REDACTED] z RSS).

W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej.

Nieemożliwe jest wyznaczenie ceny maksymalnej z perspektywy NFZ ponieważ dla każdej ceny zbytu netto (CZN) opakowania jednostkowego Striverdi Respimat mniejszej od 105,79 PLN kwota refundacji za 1 DDD wynosi co najwyżej 1,40 PLN, natomiast dla każdej CZN wyższej od 105,78 PLN, kwota refundacji za 1 DDD wynosi 1,89 PLN. Powyższe kwoty refundacji wynikają z faktu, że dla CZN opakowania jednostkowego Striverdi Respimat mniejszej od 105,79 PLN kategoria odpłatności za opakowanie jednostkowe wynosi 30% do wysokości limitu finansowania, natomiast dla każdej CZN wyższej od 105,78 PLN kategorią odpłatności jest odpłatność ryczałtowa. Kwota refundacji za 1 DDD olodaterolu może więc wynosić albo co najwyżej 1,40 PLN albo 1,89 PLN. Z powyższych przyczyn nie istnieje również CZN, dla której kwota refundacji za 1 DDD

olodaterolu równa jest minimalnej kwocie refundacji za 1 DDD formoterolu (1,68 PLN). Natomiast dla każdej CZN wyższej od 105,78 PLN kwota refundacji za 1 DDD olodaterolu wynosi 1,89 PLN, co zrównuje kwotę refundacji 1 DDD olodaterolu z maksymalną kwotą refundacji za 1 DDD formoterolu. Natomiast uwzględniając RSS dla każdej ceny zbytu netto (CZN) opakowania jednostkowego Striverdi Respimat mniejszej od 105,79 PLN kwota refundacji za 1 DDD wynosi co najwyżej [REDACTED], natomiast dla każdej CZN wyższej od 105,78 PLN, kwota refundacji za 1 DDD wynosi [REDACTED]. Zarówno wartość [REDACTED] są wartościami mniejszymi od kosztu za 1 DDD dla każdej z opcjonalnych technologii medycznych.

Cena maksymalna z perspektywy poszerzonej NFZ + pacjent – lekiem o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania jest Oxis Turbuhaler (formoterol), proszek do inhalacji, 9 µg/dawkę (EAN: 5909990445318). Cena zbytu netto wnioskowanego leku, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania wyżej wspomnianego leku wynosi [REDACTED] bez RSS ([REDACTED] z RSS), natomiast urzędowa cena zbytu wynosi [REDACTED] bez RSS ([REDACTED] z RSS). Powyższa cena uzyskana została przy uwzględnieniu dożywnotnego horyzontu czasowego.

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 (BIA) i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Striverdi Respimat (olodaterol) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

W analizie przyjęto, że populację docelową stanowią dorośli¹³ pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Populacja docelowa jest zgodna ze wskazaniem do stosowania produktu leczniczego Striverdi Respimat zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Leczenie POChP przy użyciu leków z grupy LABA (w Polsce refundowane trzy substancje: salmeterol, indakaterol, formoterol) finansowane jest ze środków publicznych w Polsce w ramach refundacji aptecznej (grupa limitowa 198.0), natomiast leczenie zaostrzeń POChP finansowane jest w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (świadczenie nr 5.51.01.0004046, grupa o kodzie D46). Aktualnie preparat Striverdi Respimat (olodaterol) nie jest refundowany ze środków publicznych w Polsce.

Analizę wpływu na budżet wnioskodawcy przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów jednostkowych w postaci kosztu za DDD poszczególnych preparatów zawierających formoterol, salmeterol i indakaterol. Dane dotyczące wielkości DDD powyższych substancji czynnych zaczerpnięto z serwisu internetowego WHO¹⁴.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia preparatów z grupy LABA.

Wnioskodawca wnioskuje o zakwalifikowanie leku Striverdi Respimat do istniejącej grupy limitowej „198.0, wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe”. W przypadku większości preparatów zawartych w tej grupie limitowej (wszystkie leki zawierające substancje formoterol i salmeterol) zakres wskazań objętych refundacją wykracza poza wskazanie rozważane w niniejszej analizie¹⁵, natomiast liczbę pacjentów stosujących poszczególne produkty lecznicze wyznaczono w analizie w oparciu o dostarczone przez Wnioskodawcę dane *IMS Medical Index*.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) oraz z perspektywy pacjenta. W analizie założono, że kategoria odpłatności świadczeniobiorcy (pacjenta) będzie wynosić 30% (do wysokości limitu finansowania). Przy takiej odpłatności dopłata świadczeniobiorcy wynosić będzie [redacted], natomiast koszt dla NFZ wyniesie [redacted] ([redacted]).

Analiza została przeprowadzona w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu roku 2016 jako pierwszego roku horyzontu, w którym prognozowane jest wprowadzenie produktu leczniczego Striverdi Respimat na wykaz leków refundowanych.

¹³ Według ChPL: „Stosowanie produktu Striverdi Respimat u dzieci i młodzieży (poniżej 18 r. ż.) nie jest właściwe.”

¹⁴ ATC/DDD Index 2015. http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=R03AC13 (formoterol); http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=R03AC12 (salmeterol); http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=R03AC18 (indakaterol).

¹⁵ Leki stosowane także w leczeniu astmy oraz eozynofilowego zapalenia oskrzeli.

W BIA wnioskodawcy porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach:

- 1) **scenariusz istniejący**, zakładający brak produktu leczniczego Striverdi Respimat w wykazie leków refundowanych oraz utrzymanie aktualnej sytuacji w grupie limitowej 198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe,
- 2) **scenariusz nowy**, zakładający umieszczenie wnioskowanego produktu leczniczego Striverdi Respimat w wykazie leków refundowanych zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją. Przyjęto, że refundacja preparatu Striverdi Respimat wpłynie na poziom sprzedaży terapii jednoskładnikowych LABA – produktów leczniczych zawierających formoterol.

Wnioskodawca oprócz analizy podstawowej (oraz analizy scenariuszy skrajnych) przedstawił także **wariant dodatkowy** – w którym założył, że zastępowane będą także terapie z udziałem salmeterolu i indakaterolu. W analizie wnioskodawcy przyjęto proporcjonalny do ich udziałów rozkład przejścia udziałów poszczególnych leków z grupy limitowej 198.0 przez preparat Striverdi Respimat. W analizie podstawowej założono przejmowanie przez olodaterol wyłącznie udziałów w rynku leków zawierających substancje formoterol, a w analizie dodatkowej także leków zawierających indakaterol i salmeterol.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Oszacowana na podstawie danych epidemiologicznych populacja docelowa w analizie wnioskodawcy nie została wykorzystana do uzyskania wyników analizy wpływu na budżet. Do wszystkich obliczeń wykorzystano populację oszacowaną na podstawie prognozowanej rocznej liczby zużytych DDD refundowanych produktów leczniczych z grupy limitowej 198.0 w kolejnych latach horyzontu czasowego (estymowanych na podstawie danych NFZ – Komunikatów DGL dotyczących łącznej sprzedaży leków w aptekach wg kodów EAN za okres od stycznia 2013 r. do marca 2015 r.). Wyniki przeliczeń przedstawiono w postaci liczby rocznych pacjentoterapii (1 roczna pacjentoterapia równoznaczna jest z terapią jednego pacjenta trwającą jeden rok).

Do produktów leczniczych obecnie stosowanych we wnioskowanym wskazaniu wnioskodawca zaliczył leki z grupy LABA zawierające substancję czynną: formoterol (produkty lecznicze: Atimos, Foradil, Foramed, Forastmin, Formoterol Easyhaler, Oxis Turbuhaler, Oxodil PPH, Zafiron), indakaterol (produkty lecznicze: Onbrez Breezhaler) oraz salmeterol (produkty lecznicze: Pulmoterol, Pulverin, Serevent, Serevent Dysk). Wszystkie leki wskazane przez wnioskodawcę są obecnie objęte refundacją w ramach grupy limitowej 198.0.

W analizie podstawowej wnioskodawca przyjął arbitralną wielkość sprzedaży wnioskowanego leku w horyzoncie analizy – 10 tysięcy opakowań w roku pierwszym oraz 15 tysięcy w roku drugim. Opierając się na tych wartościach oraz prognozowanej rocznej liczbie zużytych DDD refundowanych produktów leczniczych w grupie 198.0 (na podstawie Komunikatów DGL), oraz odsetka wykorzystania tych leków w POChP na podstawie danych IMS, wnioskodawca wyliczył procentowy udział leku Striverdi Respimat w rynku leków refundowanych w grupie limitowej 198.0 – dla pierwszego roku udział wyniósł [redacted], a dla drugiego – [redacted].

W ramach aktualizacji analityk AOTMiT dokonał przeliczeń wykorzystując model wnioskodawcy uwzględniając najnowsze Komunikaty DGL (za okres od kwietnia do lipca 2015 r.). W wyniku przeliczeń udział w rynku preparatu Striverdi Respimat wzrósł o 0,01% zarówno w pierwszym jak i w drugim roku analizy. Zmiana ta nie wpływa na wnioskowanie.

Na podstawie wyznaczonej przez wnioskodawcę liczby zrefundowanych (w horyzoncie analizy) opakowań leku Striverdi Respimat wnioskodawca wyliczył liczbę rocznych pacjentoterapii jako iloraz liczby zrefundowanych opakowań oraz wartości '365/liczba DDD w opakowaniu jednostkowym', gdzie wartość '365/liczba DDD w opakowaniu jednostkowym' jest liczbą opakowań jednostkowych przypadających na jeden rok kalendarzowy leczenia. W wariancie podstawowym dla leku Striverdi Respimat liczba ta wyniosła 822 pacjentoterapii w roku pierwszym oraz 1 233 w roku drugim – oszacowane na podstawie arbitralnego założenia o sprzedaży 10 tys. opakowań leku w pierwszym roku i 15 tys. opakowań leku w drugim roku horyzontu czasowego analizy.

Wnioskowana kategoria odpłatności tj. 30% w analizie jest zgodna z wnioskiem i spełnia kryteria ustawowe określone dla tej kategorii odpłatności w art. 14 ustawy o refundacji (szczegóły w rozdziale 6.1.1 Opis modelu wnioskodawcy).

Przyjęto, że lek zostanie włączony do istniejącej grupy limitowej 198.0 – uzasadnienie przedstawiono w rozdziale 6.1.1 Opis modelu wnioskodawcy, biorąc pod uwagę przepisy art. 15 ustawy o refundacji.

Założenia, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji:

- W celu wyznaczenia liczebności populacji docelowej wykorzystano dane epidemiologiczne z polskiego piśmiennictwa dotyczące częstości występowania POChP. Najczęściej podawaną wartością jest około 10% w populacji po 40 roku życia. W oparciu o tą informację w BIA wnioskodawcy przyjęto podział na dwie populacje: dorosłych (powyżej 18 roku życia) oraz populację powyżej 40 roku życia. Następnie populację chorych na POChP (zarówno dla subpopulacji powyżej 40 roku życia jak i populacji dorosłych) oszacowano jako iloczyn chorobowości oraz liczebności populacji, której dotyczy chorobowość (w oparciu o prognozy GUS¹⁶).
Komentarz analityka AOTMiT: brak możliwości sprawdzenia podstaw oszacowania populacji powyżej 40 roku życia. Prognozy GUS nie przedstawiają takiego podziału. Weryfikacja danych dla roku 2014 r. wykazała różnice rzędu 0,5% pomiędzy szacunkową wielkością populacji powyżej 40 r.ż. przedstawioną przez wnioskodawcę, a danymi GUS z 2014 r. Różnica ta nie wpływa na ostateczne wnioskowanie.
- Wnioskodawca zaznaczył następnie, iż według aktualnych wytycznych klinicznych PTChP 2014 zależnie od kategorii zaawansowania choroby zalecane jest stosowanie jednego preparatu (np. monoterapia LABA czy LAMA) lub kombinacji leków z różnych grup (np. terapia skojarzona wGKS+LABA). Wybór leku uwarunkowany jest decyzją lekarza i preferencjami chorego. W związku z powyższym rzeczywistą liczbą pacjentów, u których wnioskowana technologia może zostać zastosowana stanowią pacjenci z POChP dotychczas stosujący w leczeniu podtrzymującym produkty z grupy leków LABA. Ze względu na ww. indywidualny dobór terapii czy też zmiany zaawansowania choroby w analizie wnioskodawcy uznano dalsze oszacowania w oparciu o dane epidemiologiczne za mało wiarygodne. Z kolei dane NFZ dotyczące wielkości sprzedaży leków LABA, z wykorzystaniem pewnych przeliczeń, według wnioskodawcy pozwalają na przeprowadzenie oszacowań epidemiologicznych, tj. na podstawie liczby zrefundowanych opakowań produktów leczniczych możliwe jest wyznaczenie liczby pacjentów stosujących rozważane produkty lecznicze.
Komentarz analityka AOTMiT: dane NFZ uwzględniają liczbę zrefundowanych opakowań produktów leczniczych w Polsce bez podziału na wskazania. W celu podziału zrefundowanej rocznej wielkości sprzedaży (w liczbie jednostek) na sprzedaż przypadającą na leczenie pacjentów z POChP wykorzystano w BIA dane *IMS Medical Index* dostarczone przez wnioskodawcę. Nie ma możliwości weryfikacji tych danych.
- W analizie wnioskodawcy przyjęto, że wprowadzenie leku Striverdi Respimat wpłynie jedynie na poziom sprzedaży terapii jednoskładnikowych LABA (wariant podstawowy – wypierane produkty lecznicze zawierające substancję formoterol, natomiast w analizie dodatkowej – formoterol, salmeterol i indakaterol).
- Liczba dawek w zależności od wskazania oszacowano przyjmując schematy dawkowania zgodne z ChPL.
- W przypadku produktów leczniczych Oxis Turbuhaler przyjęto, że w opakowaniu znajduje się więcej dawek niż wynika to z kalkulacji na podstawie DDD wg WHO (30 zamiast 22,5 w przypadku dawki 9 µg oraz 15 zamiast 11,25 w przypadku dawki 4,5 µg) – DDD dla substancji formoterol wynosi 24 µg, jednak w przypadku leków Oxis Turbuhaler rzeczywista dobową dawkę wyniesie 18 µg (ponieważ pojedyncze dawki leku to 9 µg lub 4,5 µg). Przyjęte wartości znajdują potwierdzenie w porównaniu cen uzyskanych w wyniku kalkulacji z cenami zawartymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia.
- Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich (*compliance*) i pominięto ten współczynnik.

W poniższej tabeli przedstawiono poszczególne dane wykorzystane podczas szacowania wielkości populacji docelowej.

¹⁶ Główny Urząd Statystyczny. Prognoza ludności na lata 2014-2050.
<http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Prognoza.aspx>

Tabela 35. Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji

Parametr		Źródło	Wartość lub Prognoza	
Chorobowość			Wartość	
Populacja >18 r.ż.		średnia odsetków z badań epidemiologicznych: Siatkowska 2010 (6,04%) i Niepsuj 2002 (10,2%*)	8,12%	
Populacja >40 r.ż.		średnia odsetków z badań epidemiologicznych: Siatkowska 2010 (8,1%), Bednarek 2008 (9,34%), Pływaczewski 2003 (10,7%**)	9,38%	
Liczebność populacji docelowej			Prognoza 2016 r.	Prognoza 2017 r.
Populacja dorosłych (>18 r.ż.) w Polsce		prognozy GUS	31 535 455	31 515 226
Liczba chorych na POChP (>18 r.ż.)		iloczyn chorobowości (dane literaturowe – wymienione powyżej) oraz liczby osób w danym wieku (prognozy GUS)	2 560 679	2 559 036
Liczba chorych na POChP, u których uzasadnione jest włączenie terapii podtrzymującej (>18 r.ż.)		Zgodnie z NPZ ¹⁷ "tylko około 1/3 spośród wszystkich chorych na POChP (ok. 2 mln osób) jest zdiagnozowana".	853 560	853 012
		AOTM-OT-4350-28/2013 – opinia eksperta (prof. dr. hab. n. med. Ryszardy Chazan) ¹⁸	około 500-600 tys.	
Populacja osób >40 r.ż. w Polsce		GUS	19 335 179	19 555 976
Liczba chorych na POChP >40 r.ż.		iloczyn chorobowości (dane literaturowe) oraz liczby osób w danym wieku (prognozy GUS)	1 813 640	1 834 351
Liczba chorych na POChP, u których uzasadnione jest włączenie terapii podtrzymującej (>40 r.ż.)		NPZ	604 547	611 450
Udziały leków w grupie limitowej 198.0 (scenariusz istniejący)			Prognoza 2016 r.	Prognoza 2017 r.
Scenariusz istniejący	Udziały leków zawierających formoterol	Obliczenia własne wnioskodawcy w oparciu o dane NFZ (Komunikaty DGL obejmujące okres od stycznia 2013 r. do marca 2015 r.) oraz dane <i>IMS Medical Indeks</i>	■	■
	Udziały leków zawierających indakaterol		■	■
	Udziały leków zawierających salmeterol		■	■

* osoby w wieku 19-69 lat; ** osoby w wieku 41-72 lat; # wartości zdecydowanie odstających od innych odnalezionych danych epidemiologicznych nie rozważano w BIA wnioskodawcy; ^ - indakaterol refundowany jedynie w POChP; **GUS** – Prognoza ludności na lata 2014-2050; **NPZ** – Narodowy Program Zdrowia na lata 2007-2015.

¹⁷ Załącznik do Uchwały Nr 90/2007 Rady Ministrów z dnia 15 maja 2007 r. Narodowy Program Zdrowia na lata 2007-2015. http://www.mz.gov.pl/data/assets/pdf_file/0020/12494/zal_urm_npz_90_15052007p.pdf

¹⁸ Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Onbrez Breezhaler (indakaterolu maleinian), w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-OT-4350-28/2013 http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/331/AWA/331_AWA_OT_4350_28_Onbrez_Breezhaler_150mcg_300mcg_2013.12.27.pdf

W scenariuszu maksymalnym wnioskodawca przyjął arbitralnie roczną liczbę zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Striverdi Respimat na 27 100 w roku 2016 i 40 000 w roku 2017.

W scenariuszu minimalnym założono, że sprzedaż leku Striverdi Respimat kształtować się będzie na poziomie sprzedaży preparatu Onbrez Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 150 µg, 30 kaps. + inhalator. – tj. [redacted] w roku pierwszym oraz [redacted] w roku drugim, co przekłada się na odpowiednio [redacted] zrefundowanych opakowań odpowiednio w roku pierwszym i drugim.

W poniższej tabeli przedstawiono wartości poszczególnych parametrów testowanych w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 36. Parametry testowane w ramach analizy wrażliwości

Parametr	Źródło	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		
			2016	2017	
Liczba zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Striverdi Respimat	prognoza sprzedaży dostarczona przez wnioskodawcę	A0 (podstawowy)	[redacted]	[redacted]	
	prognoza sprzedaży Striverdi Respimat kształtująca się na poziomie sprzedaży preparatu Onbrez Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 150 µg, 30 kaps. + inhalator	A1 (minimalny)	[redacted]	[redacted]	
	prognoza sprzedaży dostarczona przez wnioskodawcę	A2 (maksymalny)	[redacted]	[redacted]	
Udziały leków LABA w grupie limitowej 198.0 (scenariusz nowy)	Obliczenia własne wnioskodawcy w oparciu o dane NFZ (Komunikaty DGL) oraz dane IMS Medical Indeks	B0 (podstawowy)	Udziały wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]
			Udziały leków zawierających formoterol	[redacted]	[redacted]
			Udziały leków zawierających indakaterol	[redacted]	[redacted]
			Udziały leków zawierających salmeterol	[redacted]	[redacted]
		B1 (dodatkowy)	Udziały wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]
			Udziały leków zawierających formoterol	[redacted]	[redacted]
			Udziały leków zawierających indakaterol	[redacted]	[redacted]
			Udziały leków zawierających salmeterol	[redacted]	[redacted]

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	2016	2017
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	170 378	169 377
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

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

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – perspektywa NFZ

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [PLN]	
	2016	2017	2016	2017
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty leków zawierających formoterol	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty leków zawierających indakaterol	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty leków zawierających salmeterol	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-)	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty leków zawierających formoterol	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty leków zawierających indakaterol	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty leków zawierających salmeterol	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-)	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty leków zawierających formoterol	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty leków zawierających indakaterol	■	■	■	■
Koszty leków zawierających salmeterol	■	■	■	■
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-)	-133 775	-198 068	■■■■■	■■■■■

W scenariuszu podstawowym oszczędności płatnika publicznego oszacowano na 134 tys. PLN bez RSS (■■■■■) oraz 198 tys. PLN bez RSS (■■■■■) odpowiednio w I i II roku analizy.

Oszczędności płatnika publicznego (NFZ) wynikają z faktu, iż produkt leczniczy Striverdi Respimat przejmie część udziałów w rynku leków zawierającym formoterol (formoterol wydawany jest za odpłatnością ryczałtową do wysokości limitu), sam wnioskowany lek dostępny będzie z 30% odpłatnością świadczeniobiorcy. Objęcie refundacją olodaterolu spowoduje wyraźny wzrost kosztów, które będą musieli ponieść pacjenci – szczegóły przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – perspektywa pacjenta

Kategoria kosztów	Perspektywa pacjenta [PLN]	
	2016	2017
Scenariusz istniejący		
Koszty wnioskowanego leku	■	■
Koszty leków zawierających formoterol	■■■■■	■■■■■
Koszty leków zawierających indakaterol	■■■■■	■■■■■
Koszty leków zawierających salmeterol	■■■■■	■■■■■

Kategoria kosztów	Perspektywa pacjenta [PLN]	
	2016	2017
Całkowite wydatki (+)/oszczędności (-)		
Scenariusz nowy		
Koszty wnioskowanego leku		
Koszty leków zawierających formoterol		
Koszty leków zawierających indakaterol		
Koszty leków zawierających salmeterol		
Całkowite wydatki (+)/oszczędności (-)		
Koszty inkrementalne		
Koszty wnioskowanego leku		
Koszty leków zawierających formoterol		
Koszty leków zawierających indakaterol		
Koszty leków zawierających salmeterol		
Całkowite wydatki (+)/oszczędności (-)	758 497	1 139 046

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją olodaterolu (produkt leczniczy Striverdi Respimat) wydatki NFZ spadną o 0,134 mln PLN bez RSS () w roku 2016 oraz o 0,198 mln PLN bez RSS () w roku 2017. Natomiast wydatki z perspektywy pacjenta wzrosną o 0,758 mln PLN w roku 2016 i 1,139 mln PLN w roku 2017.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. 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	Szacunki odnośnie liczby pacjentów z POChP oparto na danych NFZ (w postaci komunikatów DGL) oraz danych wnioskodawcy (dane IMS).
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	
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	W modelu odnaleziono błędną wartość parametru „Dopłata pacjenta” w odniesieniu do leku Oxis Turbuhaler, kod EAN: 5909990445219 – 13,95 PLN w modelu wnioskodawcy, natomiast w Obwieszczeniu MZ – 13,94 PLN. Różnica ta wynika ze sposobu przeprowadzenia obliczeń (zaokrąglenia do drugiego miejsca po przecinku) i nie ma wpływu na wnioskowanie.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK / ?	W analizie podstawowej wnioskodawca przyjął arbitralną wielkość sprzedaży wnioskowanego leku. Opierając się na tych wartościach oraz prognozowanej rocznej liczbie zużytych DDD refundowanych produktów leczniczych w grupie 198.0 (na podstawie Komunikatów DGL) wnioskodawca wyliczył procentowy udział leku Striverdi Respimat w rynku leków refundowanych w grupie limitowej 198.0 – dla pierwszego roku udział wyniósł [] a dla drugiego – []. W analizie wnioskodawcy przyjęto proporcjonalny do ich udziałów rozkład przejęcia udziałów poszczególnych leków z grupy limitowej 198.0 przez preparat Striverdi Respimat. W analizie podstawowej założono przejmowanie przez olodaterol wyłącznie udziałów w rynku leków zawierających substancje formoterol, a w analizie dodatkowej także leków zawierających indakaterol i salmeterol.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	W AKL wnioskodawcy wskazano formoterol jako główny komparator (oraz tiotropium jako komparator dodatkowy). W BIA wnioskodawcy przyjmuje się przejmowanie rynku substancji formoterol w pierwszej kolejności, natomiast w analizie dodatkowej – także salmeterol i indakaterol.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK / ?	Brak danych NFZ dla leku Striverdi Respimat; ponieważ oceniany produkt leczniczy nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Prognoza sprzedaży zawarta w wariancie podstawowym analizy pokrywa się określoną przez wnioskodawcę w ramach wniosku refundacyjnego roczną wielkość dostaw leku w przypadku objęcia refundacją.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Omówione w rozdziale: 6.1.1 Opis modelu wnioskodawcy.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Omówione w rozdziale: 6.1.1 Opis modelu wnioskodawcy.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Omówione w rozdziale: 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W modelu odnaleziono błędną wartość parametru „Dopłata pacjenta” w odniesieniu do leku Oxis Turbuhaler, kod EAN: 5909990445219 – 13,95 PLN w modelu wnioskodawcy, natomiast w Obwieszczeniu MZ – 13,94 PLN. Różnica ta wynika ze sposobu przeprowadzenia obliczeń (zaokrąglenia do drugiego miejsca po przecinku) i nie ma wpływu na wnioskowanie. Pozostałe dane wykorzystane w analizie zgodne są z Obwieszczeniem MZ aktualnym na dzień złożenia wniosku¹⁹ oraz nie uległy zmianie i są tożsame z aktualnym Obwieszczeniem MZ²⁰.

¹⁹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.27)

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Scenariusz minimalny i maksymalny

W analizie wnioskodawcy przyjęto, iż wielkość sprzedaży leku Striverdi Respimat stanowi kluczową zmienną powodującą znaczny wzrost lub spadek wydatków inkrementalnych z perspektywy NFZ.

W scenariuszu maksymalnym roczna liczba zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Striverdi Respimat wynosi [redacted] w roku 2016 i [redacted] w roku 2017.

W scenariuszu minimalnym założono, że sprzedaż leku Striverdi Respimat kształtować się będzie na poziomie sprzedaży preparatu Onbrez Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 150 µg, 30 kaps. + inhalator. – tj. [redacted] w roku pierwszym oraz [redacted] w roku drugim, co przekłada się na odpowiednio [redacted] i [redacted] zrefundowanych opakowań odpowiednio w roku pierwszym i drugim.

Komentarz analityka AOTMiT:

Przyjęta wartość wariantu zarówno podstawowego jak i maksymalnego jest arbitralna i nie można ich zweryfikować. Zważając jednak na fakt iż refundacja leku Striverdi Respimat będzie się wiązać z oszczędnościami Narodowego Funduszu Zdrowia (oraz znacznym wzrostem wydatków z perspektywy pacjenta) przy założeniu wyższej sprzedaży niż ta wskazana przez wnioskodawcę należy spodziewać się pogłębiania tej tendencji.

Natomiast w przypadku wariantu minimalnego, założenie wskazane przez wnioskodawcę wydaje się poprawne. Wskazany lek (Onbrez Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 150 µg, 30 kaps. + inhalator) jest także finansowany w ramach grupy limitowej 198.0 z odpłatnością pacjenta 30% (do wysokości limitu finansowania) wyłącznie w jednym wskazaniu (leczenie POChP). Aktualnie lek ten ma najwyższą dopłatę ponoszą przez pacjenta (70,42 PLN) ze wszystkich leków finansowanych w ramach grupy limitowej 198.0. Natomiast dopłata pacjenta w przypadku wnioskowanego leku Striverdi Respimat wynosić będzie [redacted].

Scenariusz dodatkowy

Zgodnie z APD wnioskodawcy głównym komparatorem dla ocenianej interwencji jest formoterol (lek z tej samej grupy LABA oraz będący w tej samej grupie limitowej 198.0). W analizie podstawowej przyjęto, że objęcie refundacją produktu leczniczego Striverdi Respimat spowoduje spadek liczby zrefundowanych opakowań produktów leczniczych zawierających formoterol. Można jednak oczekiwać, że refundacja preparatu Striverdi Respimat wpłynie na poziom sprzedaży leków zawierających pozostałe substancje z grupy LABA refundowane w Polsce (indakaterol i salmeterol). W związku z tym, w ramach wariantu dodatkowego BIA wnioskodawcy oszacowano skutki dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia oraz pacjenta wystąpienia sytuacji, w której objęcie refundacją produktu leczniczego Striverdi Respimat spowoduje spadek liczby zrefundowanych opakowań produktów leczniczych zawierających formoterol, salmeterol i indakaterol. Rozkład przejęcia udziałów poszczególnych leków przez preparat Striverdi Respimat przyjęto za proporcjonalny do ich udziałów w grupie limitowej 198.0.

Wyniki analizy wrażliwości

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej przez autorów BIA wnioskodawcy.

Oszczędności płatnika publicznego (NFZ) wynikają z faktu, iż produkt leczniczy Striverdi Respimat przejmie część udziałów w rynku leków zawierającym formoterol (formoterol wydawany jest za odpłatnością ryczałtową do wysokości limitu, natomiast odpłatności pacjenta w przypadku olodaterolu będzie wynosić 30%). Objęcie refundacją olodaterolu spowoduje wyraźny wzrost kosztów, które będą musieli ponieść pacjenci – szczegóły przedstawione w tabeli poniżej.

²⁰ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu zrefundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.66)

Tabela 41. Wyniki inkrementalne analizy wrażliwości

Wariant	Kategoria kosztów (leki zawierające substancje dane czynne)	Wartość w kolejnych latach [PLN]			
		Perspektywa NFZ		Perspektywa pacjenta	
		2016	2017	2016	2017
Analiza podstawowa	OLOres				
	FOR				
	INDA				
	SAL				
	Całkowite wydatki(+) /oszczędności (-)	-133 775 / *	-198 068 / *	758 497	1 139 046
Wariant A1 (minimalny)	OLOres				
	FOR				
	INDA				
	SAL				
	Całkowite wydatki(+) /oszczędności (-)	-53 831 / *	-92 934 / *	305 219	534 440
Wariant A2 (maksymalny)	OLOres				
	FOR				
	INDA				
	SAL				
	Całkowite wydatki(+) /oszczędności (-)	-362 531 / *	-528 182 / *	2 055 528	3 037 455
Wariant B1 (dodatkowy)	OLOres				
	FOR				
	INDA				
	SAL				
	Całkowite wydatki(+) /oszczędności (-)	-126 238 / *	-185 879 / *	742 697	1 112 872

OLOres – olodaterol Respimat; **FOR** – formoterol; **INDA** – indakaterol; **SAL** – salmeterol;

* wyniki bez RSS / z RSS

W scenariuszu minimalnym oszczędności płatnika publicznego oszacowano na 0,054 mln PLN bez RSS () oraz 0,093 mln PLN bez RSS () odpowiednio w I i II roku analizy. Natomiast wydatki z perspektywy pacjenta wzrosną o 0,305 mln PLN w roku pierwszym i 0,534 mln PLN w roku drugim analizy.

W scenariuszu maksymalnym oszczędności płatnika publicznego oszacowano na 0,363 mln PLN bez RSS () oraz 0,528 mln PLN bez RSS () odpowiednio w I i II roku analizy. Natomiast wydatki z perspektywy pacjenta wzrosną o 2,055 mln PLN w roku pierwszym i 3,037 mln PLN w roku drugim analizy.

Największy wpływ na wielkość oszczędności inkrementalnych płatnika publicznego ma wielkość sprzedaży wnioskowanego leku – uzyskane oszczędności inkrementalne spadają o 53-60% (wariant minimalny/A1) lub wzrastają o 167-171% (wariant maksymalny/A2) w horyzoncie czasowym analizy. Zmiana założenia dotyczącego przejmowania udziałów w rynku grupy LABA (wariant B1) spowoduje spadek oszczędności NFZ o 3-6% w porównaniu do scenariusza podstawowego. Z perspektywy pacjenta wydatki w porównaniu do

scenariusza podstawowego: spadają o 53-60% (w scenariuszu minimalnym/A1) lub wzrastają o 167-171% (w scenariuszu maksymalnym/A2) i o 2% (w wariancie B1).

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

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. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków NFZ w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Striverdi Respimat (olodaterol) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Oszacowana na podstawie danych epidemiologicznych populacja docelowa dorosłych pacjentów z POChP w analizie wnioskodawcy nie została wykorzystana do uzyskania wyników analizy wpływu na budżet. Do wszystkich obliczeń wykorzystano szacunki na podstawie prognozowanej rocznej liczby zrefundowanych opakowań produktów leczniczych z grupy limitowej 198.0 (estymowanych na podstawie danych NFZ – Komunikatów DGL dotyczących łącznej sprzedaży leków w aptekach wg kodów EAN za okres od stycznia 2013 r. do marca 2015 r.), natomiast liczbę pacjentów stosujących poszczególne produkty lecznicze w rozpatrywanym wskazaniu (POChP) w oparciu o dostarczone przez Wnioskodawcę dane *IMS Medical Index*. Wyniki przeliczeń przedstawiono w postaci liczby rocznych pacjentoterapii (1 roczna pacjentoterapia równoznaczna jest z terapią jednego pacjenta trwającą jeden rok).

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz z perspektywy pacjenta w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Rozpatrywano następujące scenariusze:

- 1) **istniejący**, zakładający brak produktu leczniczego Striverdi Respimat w wykazie leków refundowanych oraz utrzymanie aktualnej sytuacji w grupie limitowej 198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe;
- 2) **nowy**, zakładający umieszczenie wnioskowanego produktu leczniczego Striverdi Respimat w wykazie leków refundowanych zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją. Przyjęto, że refundacja preparatu Striverdi Respimat wpłynie na poziom sprzedaży produktów leczniczych zawierających formoterol.

Wnioskodawca przedstawił także **wariant dodatkowy** – w którym założył, że zastępowane będą także terapie z udziałem salmeterolu i indakaterolu. W analizie wnioskodawcy przyjęto proporcjonalny do ich udziałów rozkład przejęcia udziałów poszczególnych leków z grupy limitowej 198.0 przez preparat Striverdi Respimat. W analizie podstawowej założono przejmowanie przez olodaterol wyłącznie udziałów w rynku leków zawierających substancje formoterol, a w analizie dodatkowej także leków zawierających indakaterol i salmeterol.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia preparatów z grupy LABA – w Polsce finansowane jest ze środków publicznych w ramach refundacji aptecznej są trzy substancje: salmeterol, indakaterol, formoterol (grupa limitowa 198.0), natomiast leczenie zaostrzeń POChP finansowane jest w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (świadczenie nr 5.51.01.0004046, grupa o kodzie D46). Aktualnie preparat Striverdi Respimat (olodaterol) nie jest refundowany ze środków publicznych w Polsce.

Produkt leczniczy Striverdi Respimat miałby być finansowany ze środków publicznych w ramach kategorii dostępności refundacyjnej Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Wnioskowane jest włączenie go do istniejącej grupy limitowej - 198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe. Proponowana cena zbytu netto za opakowanie jednostkowe to [REDACTED]. Lek ma być wydawany pacjentowi z 30% odpłatnością do limitu finansowania w danej grupie limitowej.

Wnioskodawca zobowiązał się, w ramach instrumentu podziału ryzyka (RSS), [REDACTED]

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Striverdi Respimat będzie się wiązało z oszczędnościami po stronie płatnika publicznego (NFZ). Oszczędności te wynikają z częściowego (mniej niż 1%) przejęcia udziałów leków, które refundowane są z odpłatnością ryczałtową (odpłatności pacjenta w przypadku wnioskowanego leku ma wynosić 30%). Zmiana ta wpłynie na znaczny wzrost kosztów po stronie pacjentów (średnia dopłata pacjenta przy zakupie leku zawierających substancję formoterol – 6,37 PLN, natomiast w przypadku wnioskowanego produktu leczniczego zawierającego olodaterol – [redacted]). W dwuletnim horyzoncie analizy podstawowej oszczędności płatnika (NFZ) szacuje się na 331 843 PLN bez RSS ([redacted]), natomiast z perspektywy pacjenta wzrost wydatków wyniesie 1 897 543 PLN.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

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

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Striverdi Respimat (olodaterol) we wskazaniu zgodnym z ChPL 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 6-7 października 2015 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego olodaterol. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych i 2 rekomendacji negatywnych. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 42. Propozycje zmian zapisów wnioskowanego programu lekowego

Organizacja, rok	Rekomendacja
SMC 2014.07	<p>Rekomendacja negatywna</p> <p>Wskazanie: podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc</p> <p>Uzasadnienie: Wnioskodawca nie przedstawił wystarczająco wiarygodnych analiz klinicznej i ekonomicznej, aby uzyskać pozytywną rekomendację.</p>
SMC 2014.12	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Uzasadnienie: po ponownym złożeniu wniosku z analizami uzupełnionymi o wymagane komparatory, Striverdi Respimat został zaakceptowany przez NHS Scotland.</p>
AWMSG 2015	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Wskazanie: podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc</p>
HC 2014	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Wskazanie: długotrwałe podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc</p> <p>Rekomendacja oparta o wyniki badań RCT (1222.11 i 1222.12 oraz studies 1222.13 i 1222.14) oceniających skuteczność olodaterolu w dawce 5 µg i 10 µg. Ponieważ nie zaobserwowano dodatkowej korzyści ze stosowania dawki 10 µg, tylko dawka 5 µg została zaakceptowana przez Health Canada.</p>

Organizacja, rok	Rekomendacja
HAS 2015	<p style="text-align: center;">Rekomendacja pozytywna</p> <p style="text-align: center;">Wskazanie: leczenie objawowe pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Proponowany poziom odpłatności: 30%</p>
G-BA 2014	<p style="text-align: center;">Rekomendacja pozytywna</p> <p style="text-align: center;">Wskazanie: leczenie pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc</p>
ZiN 2014	<p style="text-align: center;">Rekomendacja pozytywna</p> <p style="text-align: center;">Wskazanie: leczenie pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc</p>
PBAC 2014	<p style="text-align: center;">Rekomendacja negatywna</p> <p style="text-align: center;">Wskazanie: leczenie pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc Uzasadnienie: PBAC nie zaakceptował (wskazanego przez wnioskodawcę) tiotropium jako odpowiedniego komparatora. Natomiast dowody kliniczne nie potwierdzają, że olodaterol jest nie-groszy (non-inferior) w stosunku do indakaterolu.</p>

SMC – Scottish Medicines Consortium, **AWMSG** – All Wales Medicines Strategy Group, **HC** – Health Canada, **HAS** – Haute Autorité de Santé, **G-BA** – Der Gemeinsame Bundesausschuss (German Federal Joint Committee), **ZiN** – Zorginstituut Nederland (Holenderski Instytut Opieki Zdrowotnej), **PBAC** – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 43. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	RSS
Austria	lek nierefundowany	nie dotyczy	nie dotyczy
Belgia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Bulgaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	lek nierefundowany	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Estonia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	35%	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Grecja	lek nierefundowany	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	90%	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Irlandia	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Łotwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Norwegia	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Portugalia	69%	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	96%	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	90%	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Węgry	90%	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	100%	nie dotyczy	nie dotyczy

Źródło: wniosek refundacyjny – stan na 20.08.2015 r.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Striverdi Respimat (olodaterol) jest finansowany w 14 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100% (w Danii, Holandii, Irlandii, Niemczech, Norwegii, Szwecji, Wielkiej Brytanii, Włoszech), natomiast w Hiszpanii, Szwajcarii i na Węgrzech poziom refundacji wynosi 90%, Słowacji – 96%, Portugalii – 69%, Finlandii – 35%.

Rozpatrywany lek jest finansowany w 3 krajach (Portugalia, Słowacja i Węgry) o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*²¹ (w tabeli oznaczone czcionką **bold**, brak danych odnośnie Chorwacji).

W żadnym kraju w którym lek jest refundowany nie ma ograniczeń refundacji, ani nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji przedstawiono w tabeli powyżej.

²¹ <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 7 ekspertów klinicznych. Do dnia 05.11.2015 nie otrzymano żadnej opinii.

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Wystąpiono o opinię do jednego stowarzyszenia. Do dnia 05.11.2015 nie otrzymano opinii.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Striverdi Respimat (olodaterol), roztwór do inhalacji, 2,5 mikrogramów/dawkę dostarczaną, EAN: 5909991099640 we wskazaniu: podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) wpłynął do AOTMiT dnia 08.09.2015 r., pismem znak: znak PLR.4600.2343.2015.1.KB, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych.

Problem zdrowotny

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest powszechnie występującą, przewlekłą chorobą poddającą się profilaktyce i leczeniu. Cechuje się utrwalonym, zwykle postępującym ograniczeniem przepływu powietrza w drogach oddechowych, które jest związane z nadmierną reakcją zapalną w oskrzelach i płucach w odpowiedzi na szkodliwe działanie gazów (głównie dym tytoniowy) i pyłów. Do ogólnej ciężkości choroby u poszczególnych pacjentów przyczyniają się zaostrzenia i choroby współistniejące.

Alternatywne technologie medyczne

Zależnie od kategorii zaawansowania choroby zalecane jest stosowanie jednego lub kombinacji leków z poniższych grup: SABA, SAMA, LABA, LAMA, wGKS + LABA, PDE4-inh. Olodaterol należy do grupy LABA. W Polsce obecnie refundowane są następujące długodziałające leki rozszerzające oskrzela z grupy LABA: salmeterol, formoterol i indakaterol. Komparatorem wskazanym przez wnioskodawcę jest formoterol.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W badaniach **nie oceniano wpływu** badanych interwencji **na przeżycie pacjentów**.

W zakresie poprawy jakości życia w oparciu o skalę St. George's Respiratory Questionnaire nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy interwencją ocenianą a komparatorem w żadnym z badanych okresów obserwacji. Wnioskodawca wykonał także dodatkowe wyliczenia odnośnie szansy wystąpienia wzrostu oceny jakości życia w skali SGRQ względem wartości początkowych o co najmniej 4 jednostki, co według danych literaturowych oznacza minimalną zmianę, która ma znaczenie kliniczne. Oszacowany iloraz szans dla tego parametru wyniósł **1,57 (95% CI: 1,20-2,06; p < 0,05)** i wskazuje na istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupą interwencji ocenianej i komparatora na korzyść OLOres5µg. Obliczona korzyść względna wystąpienia wzrostu oceny jakości życia w skali SGRQ względem wartości początkowych o co najmniej 4 jednostki wynosi **RB=1,28 (95% CI: 1,11; 1,49)**. Parametr NNT wyniósł zaś **9 (95% CI: 6; 22)**, co oznacza, że lecząc 9 pacjentów OLOres5µg zamiast FOR24µg w ocenianym okresie obserwacji (24 tygodnie) można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego wzrostu oceny jakości życia w skali SGRQ względem wartości początkowych o co najmniej 4 jednostki. Należy jednak zwrócić uwagę, że w analizowanych badaniach ocena jakości życia w skali SGRQ była drugorzędowym punktem końcowym, w więc wskazywana różnica między interwencją ocenianą a komparatorem **ma jedynie znaczenie opisowe** (ponieważ testy rankowane wyżej nie wykazały istotności statystycznej). Poza tym, zgodnie z odnalezionymi przez analityków AOTMiT danymi literaturowymi, średnia zmiana wyniku w skali SGRQ o 4 jednostki ma znaczenie kliniczne, ale wiąże się z **leczeniem, które można uznać za nieznacznie skuteczne** (ang. slightly effective). Zmiana o 8 jednostek oznacza umiarkowanie skuteczne leczenie, a dopiero zmiana o 12 jednostek bardzo skuteczne leczenie.

W pozostałym zakresie stwierdzone różnice istotne statystycznie pomiędzy OLOres5µg a FOR24µg ograniczają się do różnic na **niekorzyść** interwencji ocenianej:

- w zakresie średniej ważonej poprawy wartości FVC mierzonej przy szczytowym stężeniu leku w czasie 0-3h – FVCpeak0-3h w 12 tygodniu badania obliczona wartość WMD wyniosła **-0,06 (95% CI: -0,11; -3,32E-03), p=0,04;**

- w zakresie średniej ważonej poprawy wartości FVC mierzonej polem krzywej w czasie 0-3h - FVCAUC0-3h w 12 tygodniu badania obliczona wartość WMD wyniosła **-0,06 (95% CI: -0,11; -3,03E-03), p=0,04.**

Ponadto, średnia wartość FEV1 mierzona przy szczytowym stężeniu leku w czasie 0-3h – FEV1peak0-3h była niższa w ramieniu interwencji w obu badaniach w różnych okresach obserwacji, tym niemniej przeprowadzona agregacja wyników wykazała brak różnic istotnych statystycznie w średnich ważonych poprawach wartości FEV1peak0-3h pomiędzy OLOres5µg a FOR24µg po 12, 24 i 48 tygodniach leczenia.

Analiza bezpieczeństwa

Brak jest długoterminowych danych odnośnie bezpieczeństwa ocenianej interwencji. Jest ona oznaczona **symbolem czarnego, odwróconego trójkąta**, co wskazuje na konieczność dalszego, ścisłego monitorowania jej bezpieczeństwa.

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono szerszy zakres danych niż w analizie skuteczności klinicznej leku, w tym publikację McGarvey 2015 oraz dane z ChPL.

W badaniu o akronimie 1222.13 raportowano ogółem 26 zgonów (25 osób z populacji pacjentów leczonych oraz 1 osoba, która została zrandomizowana, ale nie była leczona). W badaniu o akronimie 1222.14 raportowano łącznie 31 przypadków zgonów. U 25 osób zgon był wynikiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych w czasie okresu leczenia. Jeden z chorych otrzymujących olodaterol w dawce 5 µg zmarł z powodu działań niepożądanych, które występowały u niego w okresie leczenia oraz po zakończeniu badania, jednak jego zgon był liczony jako jeden w ogólnej liczbie zgonów. Nie stwierdzono jednak różnic istotnych statystycznie pomiędzy interwencją ocenianą a komparatorem w zakresie ilorazu szans wystąpienia zgonu w zakresie zgonów w czasie leczenia ogółem, w okresie po leczeniu ogółem i po zakończeniu badania. W okresie po leczeniu ogółem i po zakończeniu badania liczba zgonów w ramieniu interwencji i komparatora była taka sama; w czasie leczenia ogółem w zależności od badania występował o jeden więcej zgon w grupie komparatora (badanie 1222.13) lub interwencji ocenianej (badanie 1222.14).

W grupie interwencji ocenianej w badaniu 1222.13 częściej niż w grupie komparatora stwierdzano spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych: **infekcje i zapalenia (33,9% vs 30,4%)**, w tym zapalenia górnych dróg oddechowych (7,5% vs 4,8%), zapalenia oskrzeli (4,4% vs 2,2%) i płuc (3,5% vs 2,2%), grypę (3,5% vs 2,2%), zakażenia dróg moczowych (3,5% vs 0%); zaburzenia układu nerwowego (6,6% vs 4,8%); zaburzenia układu oddechowego (41,4% vs 33,9%), w tym **zaostżenia POChP (33,9% vs 27,3%) oraz duszność (4,0% vs 2,6%)**; zaburzenia kostno-szkieletowe i tkanki łącznej (15,0% vs 14,1%); zaburzenia ogólne (8,8% vs 6,2%). Natomiast w badaniu 1222.14 częściej niż w grupie komparatora stwierdzano spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych: **infekcje i zapalenia (43,1% vs 33,5%)**, w tym zapalenie nosogardła (15,9% vs 9,9%), zapalenie oskrzeli (5,6% vs 3,4%); ponadto ból głowy (4,3% vs 3,9%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (14,2% vs 10,7%), w tym biegunka (3,9% vs 1,7%), ból pleców (4,3% vs 3,9%) oraz ból mięśni (1,7% vs 0,9%).

Na podstawie wycień wnioskodawcy, stwierdzono różnice istotne statystycznie pomiędzy OLOres w dawce 5 µg na dobę oraz FOR w dawce 24 µg na dobę odnośnie następujących punktów końcowych:

a) na **niekorzyść** interwencji ocenianej w zakresie:

- szansy wystąpienia infekcji i zakażeń ogółem – OR = 1,34 (95% CI: 1,02;1,76), p = 0,04. Parametr NNH wyniósł 16 (95% CI: 8;236), co oznacza, że lecząc 16 pacjentów interwencją ocenianą zamiast komparatora w analizowanym okresie obserwacji równym 48 tygodni można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku infekcji i zakażeń ogółem (uwagę zwraca szeroki przedział ufności wskazujący na niepewność oszacowania);

- szansy wystąpienia infekcji dróg moczowych – OR = 7,62 (95% CI:1,89;30,82), p< 0,05 (uwagę zwraca szeroki przedział ufności wskazujący na niepewność oszacowania). Parametr NNH wyniósł 29 (95% CI: 15;56), co oznacza, że w okresie leczenia równym 48 tygodni można się spodziewać wystąpienia jednej dodatkowej infekcji dróg moczowych w przypadku leczenia 29 pacjentów interwencją ocenianą zamiast komparatora;

b) na **korzyść** interwencji ocenianej w zakresie:

- szansy wystąpienia kaszlu – OR = 0,47 (95% CI: 0,24;0,92), p = 0,04 (uwagę zwraca, że górna granica przedziału ufności zbliża się do 1). Parametr NNT wyniósł 33 (95% CI: 18;241), co oznacza, że lecząc 33 pacjentów przez 48 tygodni można się spodziewać uniknięcia jednego przypadku kaszlu jeśli stosuje się ocenianą interwencję zamiast komparatora (szeroki przedział ufności wskazuje na niepewność wystąpienia oszacowanej korzyści);

- szansy wystąpienia działań niepożądanych zaistniałych w czasie leczenia – OR = 0,52 (95% CI: 0,32;0,84), p = 0,01. Parametr NNT wyniósł 21 (95% CI: 12;73), co oznacza, że lecząc 21 pacjentów OLOres w dawce 5 µg na dobę w miejsce FOR w dawce 24 µg na dobę w ciągu 48 tygodni można się spodziewać się uniknięcia jednego przypadku działania niepożądanego zaistniałego w czasie leczenia ogółem (uwagę zwraca wysoka górna granica przedziału ufności, co sugeruje niepewność wyniku);

- szansy wystąpienia ciężkich działań niepożądanych ogółem zaistniałych w czasie leczenia – OR = 0,13 (95% CI: 0,02;0,78), p< 0,05. Parametr NNT wyniósł 47 (95% CI:21;202), co sugeruje, że lecząc 47 osób interwencją ocenianą w miejsce komparatora przez 48 tygodni można się spodziewać się uniknięcia jednego przypadku

ciężkiego działania niepożądanego ogółem zaistniałego w czasie leczenia, ale bardzo wysoka górna granica przedziału ufności budzi wątpliwość co do tego oszacowania.

W pozostałym zakresie nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie, w tym odnośnie zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W ramach analizy zbiorczej McGarvey 2015 dokonano oceny profilu bezpieczeństwa m.in. OLOres_{5µg} i placebo w oparciu o 4 długoterminowe (48 tygodni), randomizowane badania kliniczne przeprowadzone na dużej populacji pacjentów z POChP (łącznie 3 104 osoby, w tym m.in.: 876 osób otrzymujących OLOres w dawce 5 µg i 885 osób otrzymujących placebo). Ogólna częstość występowania: zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia (71,2%), ciężkich zdarzeń niepożądanych (16,1%) oraz zgonów (1,7%) była porównywalna pomiędzy wszystkimi porównywanymi grupami. Zdarzenia oddechowe i sercowo-naczyniowe w tym również poważne sercowo-naczyniowe działania niepożądane były raportowane z podobną częstotliwością w grupach leczenia aktywnego, co w grupie otrzymującej placebo. Autorzy na podstawie przeprowadzonej analizy zbiorczej stwierdzili, że olodaterol (w obu dawkach 5 i 10 µg) dostarczany przez inhalator Respimat jest równie bezpieczny co placebo w analizowanej populacji chorych (dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego POChP).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi odnotowanymi w ChPL Striverdi Respimat przy stosowaniu dawki zalecanej olodaterolu były zapalenie nosa i gardła, zawroty głowy, nadciśnienie, wysypka oraz bóle stawów. Miały one zazwyczaj nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Obliczenia Agencji świadczą, że koszt 30-dniowej terapii olodaterolem w miejsce terapii formoterolem, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), jest tańszy o [redacted] bez RSS ([redacted] z RSS). Natomiast z perspektywy poszerzonej NFZ + pacjent stosowanie olodaterolu w miejsce formoterolu jest droższe o [redacted] bez RSS ([redacted] z RSS).

W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust 3 ustawy refundacyjnej.

Niemożliwe jest wyznaczenie ceny maksymalnej z perspektywy NFZ ponieważ dla każdej ceny zbytu netto (CZN) opakowania jednostkowego Striverdi Respimat mniejszej od 105,79 PLN kwota refundacji za 1 DDD wynosi co najwyżej 1,40 PLN, natomiast dla każdej CZN wyższej od 105,78 PLN, kwota refundacji za 1 DDD wynosi 1,89 PLN. Powyższe kwoty refundacji wynikają z faktu, że dla CZN opakowania jednostkowego Striverdi Respimat mniejszej od 105,79 PLN kategoria odpłatności za opakowanie jednostkowe wynosi 30% do wysokości limitu finansowania, natomiast dla każdej CZN wyższej od 105,78 PLN kategorią odpłatności jest odpłatność ryczałtowa. Kwota refundacji za 1 DDD olodaterolu może więc wynosić albo co najwyżej 1,40 PLN albo 1,89 PLN. Z powyższych przyczyn nie istnieje również CZN, dla której kwota refundacji za 1 DDD olodaterolu równa jest minimalnej kwocie refundacji za 1 DDD formoterolu (1,68 PLN). Natomiast dla każdej CZN wyższej od 105,78 PLN kwota refundacji za 1 DDD olodaterolu wynosi 1,89 PLN, co zrównuje kwotę refundacji 1 DDD olodaterolu z maksymalną kwotą refundacji za 1 DDD formoterolu. Natomiast uwzględniając RSS dla każdej ceny zbytu netto (CZN) opakowania jednostkowego Striverdi Respimat mniejszej od 105,79 PLN kwota refundacji za 1 DDD wynosi co najwyżej [redacted], natomiast dla każdej CZN wyższej od 105,78 PLN, kwota refundacji za 1 DDD wynosi [redacted]. Zarówno wartość [redacted] są wartościami mniejszymi od kosztu za 1 DDD dla każdej z opcjonalnych technologii medycznych.

Cena maksymalna z perspektywy poszerzonej NFZ + pacjent – lekiem o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania jest Oxis Turbuhaler (formoterol), proszek do inhalacji, 9 µg/dawkę (EAN: 5909990445318). Cena zbytu netto wnioskowanego leku, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania wyżej wspomnianego leku wynosi [redacted] bez RSS ([redacted] z RSS), natomiast urzędowa cena zbytu wynosi [redacted] bez RSS ([redacted] z RSS). Powyższa cena uzyskana została przy uwzględnieniu dożywotniego horyzontu czasowego.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W dwuletnim horyzoncie analizy podstawowej oszczędności płatnika (NFZ) szacuje się na 331 843 PLN bez RSS ([redacted]), natomiast z perspektywy pacjenta wzrost wydatków wyniesie 1 897 543 PLN. Oszczędności płatnika wynikają z faktu, że proponowany produkt leczniczy, dostępny z 30% odpłatnością pacjenta (do wysokości limitu finansowania), zastąpi częściowo produkty dostępne z odpłatnością ryczałtową, jednocześnie w związku z tym wzrosną wydatki po stronie pacjenta (średnia dopłata pacjenta przy zakupie leków zawierających substancję formoterol – 6,37 PLN, natomiast w przypadku wnioskowanego produktu leczniczego zawierającego olodaterol – [redacted]).

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Produkt leczniczy Striverdi Respimat (olodaterol) uzyskał pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych w 2014 i 2015 roku od instytucji: szkockiej (SMC), walijskiej (AWMSG), kanadyjskiej (HC), francuskiej (HAS), niemieckiej (G-BA), holenderskiej (ZiN). Jedynie rekomendacja australijska (PBAC) odnosiła się negatywnie (w 2014 r.) do włączenia Striverdi Respimat na listę leków refundowanych.

13. Źródła

Badania pierwotne	
	Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, Hart L, Korducki L, Salvo MC. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat® versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2014;9:697-714.
	Raport ClinicalTrials.gov do badania 1222.13 (NCT00793624): https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00793624
Koch 2014 1222.13 oraz 1222.14	Raport Boehringer Ingelheim Trial No.: 1222.13 http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/1222/1222.13_U10-3194-01-DS.pdf
	Raport ClinicalTrials.gov do badania 1222.14 (NCT00796653): https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00796653
	Raport Boehringer Ingelheim Trial No.: 1222.14 - http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/1222/1222.14_U10-3195-01-DS.pdf
McGarvey 2015	McGarvey L, Niewoehner D, Magder S, Sachs P, Tetzlaff K, Hamilton A, et al. One-Year Safety of Olodaterol Once Daily via Respimat(R) in Patients with GOLD 2-4 Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results of a Pre-Specified Pooled Analysis. COPD 2015 Feb 18. McGarvey L, Koch A, Sachs P i wsp. 48week administration of olodaterol QD via Respimat® vs placebo and formoterol BID in patients with COPD: Pooled safety analysis. European Respiratory Journal 2013 42 SUPPL. 57.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AWMSG 2015	olodaterol (as hydrochloride) (Striverdi® Respimat®). Reference No. 1537. http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1537
G-BA 2014	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olodaterol https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/114/
HAS 2015	STRIVERDI RESPIMAT (olodaterol), bronchodilatateur. 18 mars 2015. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2027374/fr/striverdi-respimat-olodaterol-bronchodilatateur
HC 2014	STRIVERDI RESPIMAT. Updated: 2014/06/17. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2013_striverdi_respimat_155649-eng.php
PBAC 2014	OLODATEROL, 2.5 microgram/actuation inhalation: solution for, 60 actuations, Striverdi® Respimat® http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/olodaterol-psd-07-2014.pdf
SMC 2014.07	olodaterol 2.5 microgram solution for inhalation (Striverdi® Respimat®) SMC No. (974/14) 06 June 2014 (Issued 04 July 2014). http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/M_Scottish_Medicine_Consortium_Web_Data_Audit_advice_Advice_by_Year_2014_No_8_-_August_2014_olodaterol_Striverdi_Respimat_FINAL_June_2014_for_website.pdf
SMC 2014.12	Re-Submission olodaterol 2.5 microgram solution for inhalation (Striverdi® Respimat®) SMC No. (974/14) 05 December 2014. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/olodaterol_respimat_Striverdi_Respimat_RESUBMISSION_FINAL_Dec_2014_for_website.pdf
TSANZ 2015	The COPD-X Plan: Australian and New Zealand Guidelines for the management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2015 http://www.thoracic.org.au/imagesDB/wysiwyg/COPDX-V2-42_final_270815.pdf
ZiN 2014	GVS-rapport Olodaterol (Striverdi Respimat). Datum 7 februari 2014 https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2014/1402-olodaterol-striverdi-respimat/1402-olodaterol-striverdi-respimat/olodaterol+%28Striverdi+Respimat%29.pdf

Pozostałe publikacje	
----------------------	--

- | | |
|------------------------------------|---|
| Bednarek 2008 | Bednarek M, Maciejewski J, Wozniak M, Kuca P, Zielinski J. Prevalence, severity and underdiagnosis of COPD in the primary care setting. <i>Thorax</i> . 2008 May;63(5):402-7. doi: 10.1136/thx.2007.085456. Epub 2008 Jan 30. |
| Budweiser 2007 | Budweiser S., Jorres R.A., Riedl T. i wsp. Predictors of survival in COPD patients with chronic hypercapnic respiratory failure receiving noninvasive home ventilation. <i>Chest</i> 2007; 131: 1650–1658. |
| Buist 2007 | Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, Menezes AM, Sullivan SD, Lee TA, Weiss KB, Jensen RL, Marks GB, Gulsvik A, Nizankowska-Mogilnicka E; BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. <i>Lancet</i> . 2007 Sep 1;370(9589):741-50. |
| Casanova 2005 | Casanova C., Cote C., de Torres J.P. i wsp. Inspiratory-to total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive respiratory disease. <i>AJRCCM</i> 2005; 171: 591–597. |
| De Voogd 2009 | De Voogd J.N., Wempe J.B., Koeter G.H. i wsp. Depressive symptoms as predictors of mortality in patients with COPD. <i>Chest</i> 2009; 135: 619–625. |
| Jassem 2009 | Jassem E, Górecka D. Ciężka i terminalna postać przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. <i>Pneumonol. Alergol. Pol.</i> 2009; 77: 411–416. |
| Jassem 2014 | Jassem E. Chory na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) w opiece lekarza rodzinnego. <i>Pneumonol. Alergol. Pol.</i> 2014; 82, supl. 2: 11–21. |
| Maciejewski 2008 | Maciejewski J. Częstość POChP w praktyce lekarza rodzinnego. <i>Prob. Med. Rodz.</i> 2008; 10: 7–14. (abstrakt). |
| Niepsuj 2002 | Niepsuj G., Kozielski J., Niepsuj K., et al. Chronic obstructive pulmonary disease in inhabitants of Zabrze. <i>Wiad Lek.</i> 2002; 55: 354-359 (abstrakt) |
| Nizankowska-Mogilnicka 2007 | Nizankowska-Mogilnicka E, Mejza F, Buist AS i wsp. Prevalence of COPD and tobacco smoking in Malopolska region - results from the BOLD study in Poland. <i>Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej</i> , 2007; 117 (9): 402-410. |
| Pływaczewski 2003 | Pływaczewski R., Bednarek M., Jonczak L., Zieliński J. Prevalence of COPD in Warsaw population. <i>Pneumonol Alergol Pol.</i> 2003; 71: 329-335 (abstrakt). |
| PTChP 2014 | Śliwiński P, Górecka D, Jassem E, Pierzchała W. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). <i>Pneumonol. Alergol. Pol.</i> 2014; 82 (3): 227-263. |
| Rizkallah 2009 | Rizkallah J., Man S.F.P., Sin D.D. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. <i>Chest</i> 2009; 135: 786–793. |
| Siatkowska 2010 | Siatkowska H, Kozielski J, Ziara D. Chorzy na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc w praktyce lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. <i>Pneumonol. Alergol. Pol.</i> 2010; 78 (2): 112–120. |
| Tantucci 2008 | Tantucci C., Donati P., Nicosia E. i wsp. Inspiratory capacity predicts mortality in patients with chronic obstructive respiratory disease. <i>Respir. Med.</i> 2008; 102: 613–619. |
| Zieliński 2005 | Zieliński J, Bednarek M, Górecka D. Narodowy program wczesnego rozpoznawania i profilaktyki POChP w latach 2000-2002. <i>Pneumonol. Alergol. Pol.</i> 2005, 73, 116:121. |
| Zieliński 2010 | Zieliński J. Czy wskaźnik FEV1/FVC < 70% może być nadal używany jako cecha obturacji oskrzeli przy rozpoznawaniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc? <i>Przew Lek</i> 2010; 1: 21-25. |

14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji (Striverdi Respimat), jako leku rozszerzającego oskrzela w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), [redacted] Instytut Arcana Sp. z o.o., Kraków 2015;
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji (Striverdi Respimat) jako leku rozszerzającego oskrzela w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), [redacted] Instytut Arcana Sp. z o.o., Kraków 2015;
- Załącznik 3. Produkt leczniczy Striverdi Respimat (olodaterol) stosowany jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Analiza ekonomiczna. [redacted] Instytut Arcana Sp. z o.o., Kraków 2015;
- Załącznik 4. Produkt leczniczy Striverdi Respimat (olodaterol) stosowany jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Analiza wpływu na budżet płatnika. [redacted] Instytut Arcana Sp. z o.o., Kraków 2015;
- Załącznik 5. Aktualny stan finansowania produktów leczniczych z grupy limitowej 198.0

Tabela 44. Aktualny stan finansowania produktów leczniczych z grupy limitowej 198.0 [Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r.]

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	WDS [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]
Formoterolum	Atimos, aerozol inhalacyjny, roztwór, 12 µg	1 poj.a 120 daw.	5909990620777	101,52	106,60	120,15	120,02	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,53	113,62
	Foradil, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	60 kaps.	5909990792924	57,67	60,55	70,09	60,01	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	13,28	56,81
	Foramed, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	60 kaps. (+ inh.)	5909991109523	47,52	49,90	59,45	59,45	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20	56,25
	Forastmin, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	60 kaps. (+ inh.)	5909990614400	48,06	50,46	60,01	60,01	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20	56,81

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	WDŚ [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]
Formoterolum	Formoterol Easyhaler, proszek do inhalacji, 12 mcg	1 poj. (120 daw.) (+ op. ochr.)	5909990337446	97,09	101,94	115,49	115,49	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,40	109,09
	Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 4,5 µg/dawkę	1 szt. (60 daw.)	5909990445219	32,83	34,47	40,75	30,01	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	13,95	26,81
	Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 9 µg/dawkę	1 szt. (60 daw.)	5909990445318	41,90	44,00	53,55	53,55	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20	50,35
	Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 kaps. (+ inh.)	5909990849000	48,57	51,00	60,55	60,01	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,74	56,81
	Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	120 szt.	5909990996681	96,11	100,92	114,47	114,47	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,40	108,07
	Zafiron, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	120 kaps.	5909990937981	96,12	100,93	114,48	114,48	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,40	108,08
	Zafiron, proszek do inhalacji w kaps., 12 µg	60 kaps.	5909990975914	48,58	51,01	60,56	60,01	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,75	56,81
Indacaterolum	Onbrez Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 150 µg	30 kaps. + inhalator	5909990738397	97,98	102,88	112,43	60,01	Przewlekła obturacyjna choroba płuc – leczenie podtrzymujące u pacjentów powyżej 18 roku życia	30%	70,42	42,01
	Onbrez Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 300 µg	30 kaps. + inhalator	5909990738472	97,98	102,88	116,43	116,43	Przewlekła obturacyjna choroba płuc – leczenie podtrzymujące u pacjentów powyżej 18 roku życia	30%	34,93	81,50

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	WDŚ [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]
Salmeterolum	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps., 0,05 mg	60 kaps. (+ inh.)	5909991109424	49,03	51,48	61,03	60,01	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	4,22	56,81
	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps., 0,05 mg	90 kaps. (+ inh.)	5909991109431	73,55	77,23	89,30	89,30	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	4,80	84,50
	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, 50 µg	120 szt. (12 blist.po 10 szt. + inhalator)	5909991206390	97,20	102,06	115,61	115,61	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,40	109,21
	Pulveril, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 25 µg/dawkę	120 dawek	5909990867653	52,02	54,62	64,17	60,01	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	7,36	56,81
	Serevent, aerozol wziewny, zawiesina, 25 µg	1 szt. (120 daw.)	5909990623099	69,36	72,83	82,39	60,01	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	25,58	56,81
	Serevent Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg	1 szt. (60 daw.)	5909990437825	71,32	74,89	84,44	60,01	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	27,63	56,81

UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.