



Agencja Oceny Technologii Medycznych

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Tiotropium (Spiriva®)

We wskazaniu:
leczenie Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc

Ocena świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-0247

Warszawa, wrzesień 2010

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej wzięli udział:

Agencja Oceny Technologii Medycznych:

W analizie wykorzystano opinie uzyskane od następujących ekspertów klinicznych, którzy na podstawie deklaracji konfliktu interesów zostali dopuszczeni przez Dyrektora Wydziału Oceny Technologii Medycznych do udziału w ocenie:

Stanowisko z dnia 18.08.2010r

Osoby uczestniczące w pracach nad analizą weryfikacyjną nie zadeklarowały żadnych konfliktów interesów.

Analizy złożone przez Wnioskodawcę:

- Tiotropium (Spiriva®) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Analiza problemu decyzyjnego. , Warszawa 2009
- Tiotropium (Spiriva®) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Analiza kliniczna. , Warszawa 2010
- Tiotropium (Spiriva®) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Analiza koszty-efektywność. , Warszawa 2010
- Tiotropium (Spiriva®) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. , Warszawa 2010

Zastosowane skróty:

GKS - glikokortykosteroidy

FOR - formoterol

FLU – flutykazon

SAL - salmeterol

TIO – tiotropium

IPRA – ipratropium

LABA – długo-działający β 2 agonista (mimetyk)

SABA – krótko-działający β 2 agonista (mimetyk)

LAAC – długo-działający lek przeciwcholinergiczny

SAAC – krótko-działający lek przeciwcholinergiczny

PLC - placebo

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	4
2. Problem decyzyjny	5
2.1.1. Problem zdrowotny	6
2.1.2. Zagadnienia rejestracyjne	8
2.1.3. Wskazania zarejestrowane	8
2.1.4. Wskazania, których dotyczy wnioski	8
2.1.5. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	9
2.1.6. Interwencja wnioskowana	9
2.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w zarejestrowanych wskazaniach	9
2.2.2. Interwencja, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną interwencję	10
2.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce	10
2.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce	10
2.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danym wskazaniu w Polsce	10
2.2.6. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	10
3. Opinie konsultantów krajowych i Prezesa NFZ	11
4. Rekomendacje technologii wnioskowanej	12
5. Finansowanie ze środków publicznych	14
5.1.1. Technologia wnioskowana	14
5.1.2. Komparatory	15
6. Wnioski z dowodów naukowych	17
6.1. Analiza efektywności klinicznej	17
6.1.1. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM	18
6.1.2. Wyniki	19
6.1.2.2.1. Informacje z wniosku	24
6.1.2.2.2. Informacje z innych źródeł	27
6.2.1. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM	33
6.2.2. Wyniki	34
6.3.1. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM	37
6.3.2. Wyniki	38
6.3.3. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne (wg wnioskodawcy)	40
7. Podsumowanie	41
7.1.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę	41
7.1.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	41
7.1.3. Kluczowe informacje i wnioski z analizy weryfikacyjnej	41
8. Pismienictwo	43
9. Załączniki	44

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM 09-10-21 znak: MZ-PLE-460-8365-93/GB/09
(RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego _____

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Spiriva – tiotropium – wskazania: astma oskrzelowa oraz POChP

Typ zlecenia:

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
 - w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ

Podstawa zlecenia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

2. Problem decyzyjny

Przygotowanie rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie **usunięcia** przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo **zmiany jego poziomu** lub **sposobu finansowania**, lub **warunków jego realizacji** w odniesieniu produktu leczniczego tiotropium (Spiriva®) – na podstawie art. 31e ust.1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych zostało zlecone AOTM:

Zlecenie MZ z dnia 01.02.2010 znak: MZ-PLE-460-8365-197/GB/10

„W nawiązaniu do pisma AOTM/274/OT/073/22/10/BO i innych proszę o zakończenie procesu oceny następujących technologii medycznych:

...- Spiriva (tiotropium) – zlecenie w ramach oceny wniosku refundacyjnego na zasadzie art. 39 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (zlecenie z art. 31 e przywołanej ustawy pozostaje aktualne)”

Zlecenie MZ z dnia 21.10.2009 znak: MZ-PLE-460-8365-93/GB/09

„W nawiązaniu do pisma MZ-PLE-460-8365-61/GB/09 dokonuję, modyfikacji zawartego tam zlecenia dotyczącego 9 technologii lekowych w ten sposób, iż na podstawie art. 31e ust. 1 oraz 31f ust. 5 oraz 31h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych wnoszę o przygotowanie rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia przedmiotowych świadczeń opiek zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany ich poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków ich realizacji w odniesieniu do świadczeń gwarantowanych:

...- Spiriva – tiotropium – wskazania: astma oskrzelowa oraz POChP”

Zlecenie MZ z dnia 01.09.2009 znak: MZ-PLE-460-8365-61/GB/09

„Na podstawie art. 31e ust. 1 oraz 31f ust. 5 ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych wnoszę o przygotowanie raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej w odniesieniu do następujących technologii medycznych:

...- Spiriva – tiotropium – wskazania: astma oskrzelowa oraz POChP”

2.1.1. Problem zdrowotny

Przewlekła Obturacyjna Choroba Płuc (POChP) jest chorobą poddającą się prewencji i leczeniu, z istotnymi zmianami pozapłucnymi, które mogą się przyczyniać do ciężkości stanu poszczególnych chorych. Zmiany płucne w POChP charakteryzują się niecałkowicie odwracalnym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe. Ograniczenie to jest zwykle postępujące i wiąże się z nieprawidłową odpowiedzią zapalną płuc na szkodliwe pyły lub gazy (najważniejszym czynnikiem etiologicznym jest dym tytoniowy).

Celem leczenia POChP jest zminimalizowanie objawów, poprawa jakości życia chorych, przeciwdziałanie pogarszaniu czynności płuc i tym samym zmniejszenie postępu choroby, spadek liczby zaostrzeń i hospitalizacji, wydłużenie życia.

Spirometryczna klasyfikacja ciężkości POChP oparta na wartościach FEV_1 po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela:

stadium I: lekka	$FEV_1/FVC < 0,70$ $FEV_1 \geq 80\%$ wartości należnej
stadium II: umiarkowana	$FEV_1/FVC < 0,70$ $50\% =_1 < 80\%$ wartości należnej
stadium III: ciężka	$FEV_1/FVC < 0,70$ $30\% =_1 < 50\%$ wartości należnej
stadium IV: bardzo ciężka	$FEV_1/FVC < 0,70$ $FEV_1 < 30\%$ wartości należnej lub $FEV_1 < 50\%$ wartości należnej i przewlekła niewydolność oddechowa

FEV_1 - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; FVC - natężona pojemność życiowa; niewydolność oddechowa

Stadium I: lekka POChP - charakteryzuje się niewielkim ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe ($FEV_1/FVC < 0,70$; $FEV_1 \geq 80\%$ wartości należnej). Może występować przewlekły kaszel i odkrztuszanie plwociny. W tym stadium chory zwykle jest jeszcze zwykle nieświadomy tego, że czynność jego płuc jest nieprawidłowa.

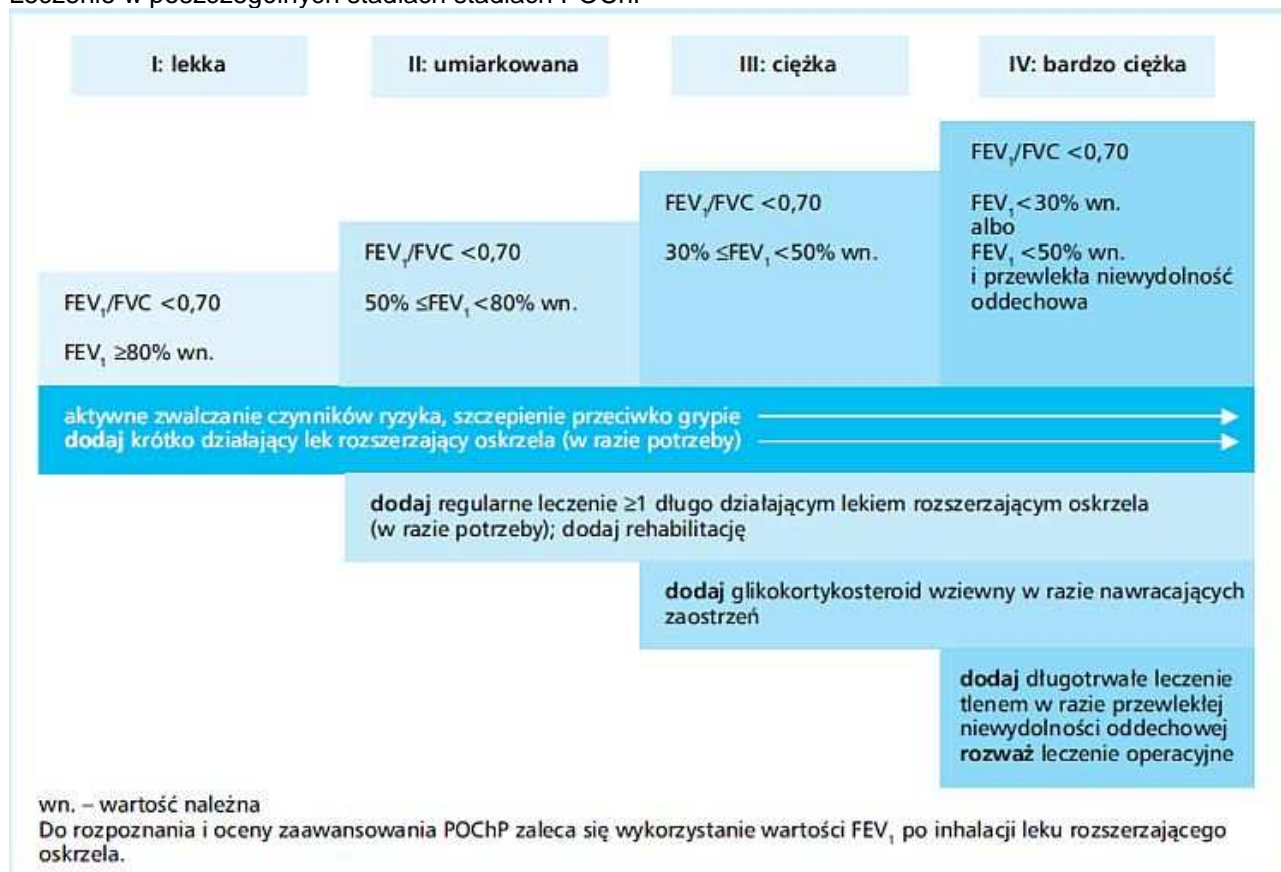
Stadium II: umiarkowana POChP - charakteryzuje się narastającym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe ($FEV_1/FVC < 0,70$; $50\% =_1 < 80\%$ wartości należnej), zwykle z dusznością wysiłkową; mogą też występować kaszel i odkrztuszanie plwociny. W tym stadium chorzy zwykle szukają pomocy lekarskiej z powodu przewlekłych objawów ze strony układu oddechowego lub zaostrzenia choroby.

Stadium III: ciężka POChP - charakteryzuje się jeszcze większym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe ($FEV_1/FVC < 0,70$; $30\% =_1 < 50\%$ wartości należnej), większym nasileniem duszności, mniejszą wydolnością wysiłkową, zmęczeniem i powtarzającymi się zaostrzeniami, które mają wpływ na jakość życia pacjenta.

Stadium IV: bardzo ciężka POChP - charakteryzuje się bardzo dużym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe ($FEV_1/FVC < 0,70$; $FEV_1 < 30\%$ wartości należnej lub $FEV_1 < 50\%$ wartości należnej i przewlekła niewydolność oddechowa). Niewydolność oddechową definiuje się jako spadek ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej (PaO_2) poniżej 8,0 kPa (60 mm Hg), któremu może towarzyszyć wzrost ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla we krwi tętniczej ($PaCO_2$) ponad 6,7 kPa (50 mm Hg) (wartości PaO_2 i $PaCO_2$ w czasie oddychania powietrzem atmosferycznym na poziomie morza). Niewydolność oddechowa może mieć również wpływ na

serce i powodować rozwój serca płucnego (niewydolności prawej komory). Objawy kliniczne serca płucnego obejmują wzrost ciśnienia w żyłach szyjnych i ciastowate obrzęki okolicy kostek. Jeżeli obecne są wymienione powikłania, chorzy mogą być w IV stadium (bardzo ciężka POChP), chociaż FEV_1 wynosi $>30\%$ wartości należnej. W tym stadium POChP jakość życia jest znacznie pogorszona, a zaostrzenia mogą zagrażać życiu.

Leczenie w poszczególnych stadiach stadiach POChP



Na powyższym schemacie podsumowano leczenie zalecane w poszczególnych stadiach zaawansowania POChP. U chorych z niewielkimi lub tylko okresowo występującymi objawami (stadium I: lekka POChP) wystarczą doraźne inhalacje krótko działających leków rozszerzających oskrzela w celu opanowania duszności. Jeżeli leki te nie są dostępne, to należy rozważyć regularne stosowanie teofiliny w postaci preparatu o przedłużonym uwalnianiu. U chorych w stadium od II (umiarkowana POChP) do IV (bardzo ciężka POChP), u których doraźne stosowanie krótko działających leków rozszerzających oskrzela nie wystarcza do opanowania duszności w czasie codziennej aktywności, zaleca się dołączenie długo działającego leku rozszerzającego oskrzela regularnie stosowanego (**jakość danych A**). Regularne stosowanie długo działających leków rozszerzających oskrzela jest skuteczniejsze i wygodniejsze niż stosowanie leków krótko działających (**jakość danych A**). Nie ma wystarczających danych świadczących o przewadze jednego długo działającego leku rozszerzającego oskrzela nad innymi lekami z tej grupy. U chorych przyjmujących regularnie długo działające leki rozszerzające oskrzela, którzy wymagają zwiększenia intensywności leczenia w celu opanowania objawów, dołączenie teofiliny może przynieść dodatkowe korzyści (**jakość danych B**). Chorzy w stadium od II (umiarkowana POChP) do IV (bardzo ciężka POChP), którzy regularnie przyjmują krótko lub długo działające leki rozszerzające oskrzela, mogą także doraźnie przyjmować lek rozszerzający oskrzela o krótkim czasie działania. Niektórzy chorzy mogą żądać regularnego stosowania leku rozszerzającego oskrzela w dużej dawce za pomocą nebulizatora, zwłaszcza jeśli odczuwają subiektywną poprawę po takim leczeniu podczas zaostrzeń. Nie ma przekonujących danych naukowych potwierdzających skuteczność takiego postępowania, ale

można ocenić zmianę średniej dobowej wartości PEF w ciągu 2 tygodni leczenia z użyciem nebulizatora w domu i kontynuować je, jeśli się stwierdzi znaczącą poprawę. Ogólnie rzecz biorąc, leczenie chorego na POChP w stanie stabilnym z użyciem nebulizatora nie jest wskazane, chyba że została u niego potwierdzona większa skuteczność takiego postępowania niż leczenia standardowymi dawkami.

U chorych, u których po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela FEV₁ wynosi <50% wartości należnej (stadium III: ciężka POChP lub stadium IV: bardzo ciężka POChP), z nawracającymi zaostrzeniami w wywiadach (np. 3 zaostrzenia w czasie ostatnich 3 lat), przewlekłe stosowanie glikokortykosteroidów wziewnych zmniejsza częstość zaostrzeń i poprawia stan zdrowia. U tych chorych należy dołączyć glikokortykosteroid wziewny do długo działającego wziewnego leku rozszerzającego oskrzela. Należy unikać przewlekłego stosowania glikokortykosteroidów doustnych.

Źródło: GOLD 2008

Epidemiologia

Według Światowej Organizacji Zdrowia, POChP zajmuje czwarte miejsce wśród najczęstszych przyczyn zgonów, za chorobami serca, udarem mózgu i zapaleniem płuc. W 2000 roku choroba ta spowodowała na całym świecie śmierć ponad 2,75 miliona ludzi. W Polsce ocenia się liczbę chorych na POChP na ponad 2 miliony, a rocznie umiera na nią blisko 15 tysięcy, co stanowi trzecią co do częstości przyczynę zgonów.

Międzynarodowe badania BOLD (Burden of Obstructive Lung Disease) przeprowadzone również w Polsce (Małopolska) dowodzą, iż częstość występowania przewlekłej obturacyjnej choroby płuc jest w naszym kraju znacznie większa niż dotąd uważano (ok. 10% badanych populacji w badaniach: Halbert i wsp., Niepsuj i wsp., Pływaczewski i wsp.). W grupie osób powyżej 40. roku życia, POChP w stadium I i wyższym wg GOLD stwierdzono u 22,1% (prawie 4 mln chorych w Polsce; 27,7% u mężczyzn i 16,6% u kobiet), a w stadium II i wyższym wg GOLD (powszechnie uznawane już za klinicznie istotną chorobę) występuje u 10,9% osób w tej grupie wiekowej (prawie 2 mln chorych w Polsce; 13,3% u mężczyzn i 8,6% u kobiet). Ryzyko wystąpienia POChP w stadium II i wyższym wzrasta wraz z wiekiem (ok. 2x/10 lat życia). Najistotniejszym czynnikiem ryzyka jest palenie papierosów. Palenie powoduje wzrost ryzyka zachorowania ok. 1-2 razy na każde 10 paczkolet.

2.1.2. Zagadnienia rejestracyjne

Produkt leczniczy Spiriva® został dopuszczony do obrotu w dniu 2.04.2003r.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9851

Produkt farmaceutyczny wg klasyfikacji ATC: R03BB04

Inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych podawane drogą wziewną. Leki przeciwcholinergiczne. Bromek tiotropium

2.1.3. Wskazania zarejestrowane

Środek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP)

Źródło: ChPL Spiriva

2.1.4. Wskazania, których dotyczy wniosek

W zleceniu MZ z dnia 01.02.2010r. znak: MZ-PL-460-8365-197/GB/10 nie podano informacji odnośnie wskazania w jakim ma zostać dokonana ocena leku Spiriva.

Natomiast w zleceniu MZ z dnia 21.10.2009 znak: MZ-PLE-460-8365-93/GB/09 wymieniono dwa wskazania: astma oskrzelowa* oraz POChP.

* Leczenie astmy oskrzelowej preparatem Spiriva jest niezgodne z ChPL.

Producent w przedstawionych AOTM raporcie HTA wnioskuje o finansowanie tiotropium w ramach wykazu leków refundowanych wydawanych po wniesieniu opłaty ryczałtowej w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc w grupie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby.

Źródło: ██████████ Tiotropium (Spiriva®) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, grudzień 2009.

2.1.5. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie [AOTM na podstawie stanowiska ekspertów]

██████████ Wskazaniem do zastosowania leku jest POChP począwszy od stadium umiarkowanego aż po stadium b. ciężkie jak i też ciężka astma, w której nie uzyskano poprawy wyników leczenia po zastosowaniu β 2-mimetyków. POChP dotyczy 8-10% osób powyżej 40 roku życia.

2.1.6. Interwencja wnioskowana

Tiotropium (Spiriva®) - kod ATC: R03BB04

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwcholinergiczne

Farmakodynamika

Bromek tiotropium jest długo działającym lekiem, wybiórczo hamującym receptor muskarynowy. Poprzez wiązanie się z receptorami muskarynowymi mięśni gładkich oskrzeli, bromek tiotropium hamuje cholinergiczny (zwiążający oskrzela) efekt działania acetylocholiny wydzielanej na zakończeniach nerwów w układzie przywspółczulnym. Wykazuje on podobne powinowactwo do poszczególnych podtypów receptora muskarynowego (od M1 do M5).

Farmakokinetyka

Bromek tiotropium jest czwartorzędowym związkami amoniowym, nie wykazującym izometrii optycznej, bardzo słabo rozpuszczalnym w wodzie. Stosowany jest w postaci proszku do inhalacji. Na ogół po podaniu wziewnym przeważająca część dostarczonej dawki osadza się w przewodzie pokarmowym, w mniejszym zaś stopniu w płucach.

Dawkowanie

Zaleca się inhalację zawartości jednej kapsułki jeden raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia, za pomocą aparatu HandiHaler®.

Źródło: ChPL Spiriva

2.2. Komparatory

2.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w zarejestrowanych wskazaniach

██████████ W leczeniu POChP stosuje się β 2 mimetyki krótko i długodziałające, cholinolityki krótko i długodziałające oraz leki złożone. Dla osiągnięcia lepszego efektu terapeutycznego zaleca się obecnie stosowanie długodziałającego cholinolityka i leku złożonego równocześnie. Dotyczy to chorych w ciężkiej i b. ciężkiej postaci choroby. W POChP stosuje się również teofilinę długodziałającą.

2.2.2. *Interwencja, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną interwencję*

obecnie nie ma innego leku cholinolitycznego o długim działaniu - nie ma alternatywy dla tego leku. Uzyskanie poprawy drożności oskrzeli uzyskuje się poprzez działania na układ cholinergiczny i adrenergiczny (różne mechanizmy działania – lepszy efekt terapeutyczny po zastosowaniu obydwu leków).

2.2.3. *Najtańsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce*

Inny lek cholinolityczny – ipratropium powinien być pobierany 4x dziennie (co 6 godzin) po 2-4 wdychy – trudno utrzymać chorym reżim terapeutyczny – stąd gorszy efekt leczenia).

2.2.4. *Najszybsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce*

stosowanie leków złożonych (LABA + GKS).

2.2.5. *Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danym wskazaniu w Polsce*

stosuje się cholinolityk lub LABA. Wybór leku zależy od lekarza i preferencji chorego. W przypadku braku poprawy dodatkowo te 2 leki równocześnie i preparaty teofiliny (Zalecenie Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc rozpoznawanie i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc).

2.2.6. *Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną*

Obecnie tiotropium w leczeniu POChP jest lekiem refundowanym w Polsce od 2008 (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 9 lipca 2008 r. w sprawie limitów cen leków i wyrobów medycznych wydawanych świadczeniobiorcom bezpłatnie, za opłatą ryczałtową lub częściową odpłatnością).

Lek jest refundowany i wydawany po wniesieniu opłaty ryczałtowej (do wysokości limitu ceny) we wskazaniu:

- ciężka postać przewlekłej obturacyjnej choroby płuc z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1 < 50% oraz ujemną próbą rozkurczową.
- dodatkowo lek jest refundowany i wydawany po wniesieniu opłaty w wysokości 30% ceny leku (do wysokości limitu ceny) poza powyższym wskazaniem.

3. Opinie konsultantów krajowych i Prezesa NFZ

Technologia powinna być finansowana ze środków publicznych dla leczenia chorych z POChP:

- Poprawa jakości życia
- Zmniejszenie duszności
- Poprawa czynności układu oddechowego
- Poprawa zdolności wysiłkowej
- Zmniejszenie częstości zaostrzeń choroby
- Zmniejszenie częstości hospitalizacji
- Zmniejszenie śmiertelności
- Lek bezpieczny

Przyjmowanie leku w sposób istotny poprawia przebieg POChP w przyczynach podanych powyżej. Poprawia czynność płuc, zmniejsza częstość zaostrzeń choroby i ich ciężkość poprawia zdolność wysiłkową w sposób istotny ogranicza ogólnoustrojowy proces zapalny wywołany przez chorobę co przekłada się nie tylko na korzystny przebieg choroby ale i na choroby towarzyszące (cukrzyca, serce itd.).

4. Rekomendacje technologii wnioskowanej

NICE 2010

GDG przyznał, że na podstawie ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych nie odnaleziono nowych doniesień naukowych dotyczących skuteczności klinicznej; jednakże odnaleziono zostały analizy ekonomiczne, w których wykazano większą opłacalność stosowania LAMA w porównaniu do SAMA.

Dowody naukowe dotyczące skuteczności klinicznej wskazują na większą skuteczność LAMA w porównaniu z SAMA. Stosowanie tej opcji terapeutycznej było także opłacalne. Ponadto, przedstawiciele pacjentów i ich opiekunów mocno poparli stosowanie terapii raz na dobę, która ma duże znaczenie w poprawie przestrzegania przez pacjentów zaleceń lekarza.

Nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy pomiędzy salmeterolem/fluticasone propionianu versus tiotropium w monoterapii dla:

- pierwszorzędnego punktu końcowego jakim była średnia liczba zaostrzeń wymagających podania doustnych kortykosteroidów lub antybiotyków lub hospitalizacji [umiarkowana jakość dowodów]

W porównaniu z tiotropium stosowanym w monoterapii, salmeterol/fluticasone propionianu znacznie:

- zwiększył średnią liczbę zaostrzeń wymagających zastosowania antybiotyków [niska jakość dowodów]
- obniżył średnią liczbę zaostrzeń wymagających zastosowania doustnych kortykosteroidów [niska jakość dowodów]
- polepszył związaną ze zdrowiem jakość życia (wyrażoną poprzez średnią zmianę wartości początkowych w całkowitym SGRQ) [niska jakość dowodów]
- obniżył ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny [niska jakość dowodów]
- zwiększył ryzyko wystąpienia zapalenia płuc [niska jakość dowodów]

Nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy między salmeterolem/fluticasone versus tiotropium w:

- częstości zaostrzeń wymagających hospitalizacji [niska jakość dowodów]
- zmianach w FEV1 po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela [umiarkowana jakość dowodów]
- dolegliwościach kosztnych [bardzo niska jakość dowodów]

MHRA 2009

Na podstawie analizy badań z wykorzystaniem tiotropium, dotyczących ryzyka zgonu, Grupa uznała, że nie ma wystarczających dowodów na potwierdzenie związku pomiędzy stosowaniem tiotropium a zwiększonym ryzykiem zgonu.

KCE, Belgia 2009

- Cena tiotropium wyższa niż cena alternatywnych terapii nie może być usprawiedliwiona aktualnymi dowodami.
- Jeżeli firma nie zgodzi się na obniżenie ceny, refundacja tego leku powinna zostać wstrzymana ponieważ istnieją tańsze alternatywy terapeutyczne.

HAS 2009

Formoterol, salmeterol i tiotropium mogą być zastosowane jako kontynuacja terapii bronchodilatorami dla zminimalizowania objawów POChP, kiedy te objawy się utrzymują pomimo stosowania bronchodilatorów o krótkim działaniu.

Szwecja 2008

Na podstawie przeprowadzonych analiz ekonomicznych stwierdzono, że tiotropium stanowi efektywną kosztowo alternatywę dla preparatów ipratropium oraz salmeterol.

Australia, Nowa Zelandia 2006

Guidelines for the management of COPD

Tiotropium 18 µg/dzień, w porównaniu z placebo oraz ipratropium, wykazuje większą redukcję występowania duszności, a także redukcję współczynnika zaostrzeń oraz wpływa na poprawę stanu zdrowia. Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego randomizowanych badań klinicznych zaobserwowano, że liczba pacjentów, którzy powinni być leczeni preparatem tiotropium przez okres jednego roku w celu uniknięcia jednego epizodu zaostrzenia choroby = 14 (95% CI 11; 22) oraz 30 (95% CI 22; 61) by uniknąć jednej hospitalizacji w porównaniu z placebo i ipratropium [poziom dowodów A]. Tiotropium wpływa ponadto na poprawę wskaźników duszności wysiłkowej oraz wytrzymałości poprzez redukcję hiperinflacji [poziom dowodów B].

HAS 2005

SPIRIVA wraz z innymi bronchodialatorami agonistami receptora beta długodziałającymi posiada małą dodatkową korzyść zdrowotną (IV) w terapii pacjentów z POChP.

Szkocja (SMC) 2002

W badaniach klinicznych, wykazano większą skuteczność tiotropium w porównaniu z ipratropium i salmeterolem w poprawie FEV1. Ogólnie, zaobserwowano większą skuteczność tiotropium w porównaniu z ipratropium i podobną skuteczność w porównaniu z salmeterolem w zmniejszeniu duszności, częstości zaostrzeń oraz hospitalizacji z powodu zaostrzeń.

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

5.1.1. Technologia wnioskowana

W Polsce obecnie tiotropium jest lekiem refundowanym, wydawanym:

- po wniesieniu opłaty ryczałtowej przez chorych z ciężką postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową (ciężka postać choroby),
- po wniesieniu opłaty wysokości 30% ceny leku przez pozostałych chorych (umiarkowana postać choroby*).

Spiriva (tiotropium) w ciężkiej i umiarkowanej* postaci POChP była refundowana po wniesieniu opłaty w wysokości 30% ceny leku w ramach wykazu chorób oraz wykazu leków i wyrobów medycznych, które ze względu na te choroby są za częściową odpłatnością (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 9 lipca 2008 r.).

Natomiast od 23 lutego 2009 Spiriva® jest refundowana w ciężkiej postaci POChP po wniesieniu opłaty ryczałtowej w ramach wykazu chorób oraz wykazu leków i wyrobów medycznych, które ze względu na te choroby za opłatą ryczałtową (Rozporządzenia MZ z dnia 23 lutego 2009 r.) oraz w umiarkowanej* postaci POChP po wniesieniu opłaty w wysokości 30% ceny leku w ramach wykazu leków uzupełniających (Rozporządzenie MZ z dnia 23 lutego 2009 r).

* zakłada się że finansowanie będzie dotyczyć tylko umiarkowanej postaci bo od umiarkowanej postaci wskazane jest leczenie farmakologiczne lekami długodziałającymi zgodnie z wytycznymi GOLD 2008

Stanowisko MZ przed wprowadzeniem leku na listy z dnia 2008-11-24:

„Ciężka postać POChP dla pacjentów z udokumentowaną badaniem spirometrycznym wartością wskaźnika FEV< 50% i ujemną próbą rozkurczową”. Do jednostki zostanie przypisany produkt leczniczy **Spiriva** - za odpłatnością ryczałtową. Lek Spiriva zostanie dopisany również do listy uzupełniającej za odpłatnością 30%. Szacuje się, iż przy zakładanej populacji 25 % ogółu pacjentów przedmiotowa zmiana spowoduje wzrost wydatków NFZ o **ok. 2,2 mln zł.**

Źródło: <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=0&ma=011763>

Tabela. Dane liczbowe odnośnie kosztów refundacji za okres 04.2009-04.2010

Rok	Miesiąc	Liczba pacjentów	Liczba opakowań	Kwota refundacji
2009	4	██████	██████	██████
2009	5	██████	██████	██████
2009	6	██████	██████	██████
2009	7	██████	██████	██████
2009	8	██████	██████	██████
2009	9	██████	██████	██████

2009	10			
2009	11			
2009	12			
2010	1			
2010	2			
2010	3			
2010	4			

Źródło: Pismo NFZ znak: NFZ/CF/DGL/2010/073/0312/W/17598/PIM z dn 30.08.2010

5.1.2. Komparatory

Tabela. Wykaz substancji czynnych finansowanych w POChP

Nazwa chemiczna leku	Grupa leków	Rodzaj odpłatności	Nazwy jednostek chorobowych, dla których obowiązuje odpłatność ulgowa ...
<i>Lista na której znajdują się leki z wykazu leków i wyrobów medycznych stosowanych w niektórych chorobach przewlekłych, które ze względu na te choroby są przepisywane bezpłatnie, za opłatą ryczałtową lub za częściową odpłatnością.....</i>			
Salmeterolum Formoterolum	β_2 -mimetyki długo działające	Ryczałt	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli
Ipratropii bromidum	Leki przeciwcholinergiczne krótko działające	Ryczałt	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli
Aminophyllinum	Pochodne puryny (Metyloksantyny)	Ryczałt	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli
Acidum cromoglicicum	Preparaty przeciwalergiczne (z wyłączeniem kortykosteroidów)	Ryczałt	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli
Fluticasonum Budesonidum Beclometasonum Ciclesonidum	Glikokortykosteroidy wziewne	Ryczałt	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli
-Ipratropii bromidum, Fenoteroli hydrob	Preparaty złożone, zawierające w jednym inhalatorze β_2 -mimetyk krótko działający i lek przeciwcholinergiczny	Ryczałt	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli
- Fluticasoni propionas, Salmeterolum - Budesonidum, Formoterolum - Beclometason, Formoterolum - Fluticasonum, Salmeterolum	Preparaty złożone, zawierające w jednym inhalatorze β_2 -mimetyk długo działający i glikokortykosteroid	Ryczałt	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli
Montelukastum Zafirlukastum	Antagoniści receptora leukotrienowego	Odpłatność pacjenta 30%	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe

			zapalenie oskrzeli
--	--	--	--------------------

Źródło: http://bil.aptek.pl/servlet/bil/ref_start

Tabela. Koszt dziennej terapii

Lek	Postać	Koszt opakowania dla nfz [PLN]	Dzienna dawka [μ g]	Koszt dzienny terapii dla nfz [PLN]	refundacja
tiotropium	30 kaps. a 18 μ g	143,56-3,2=140,36	18	4,678667	Ryczałt – ciężka postać pochnp
tiotropium	30 kaps. a 18 μ g	143,56-44,83=104,61	18	3,487	30% - lista uzup.
ipratropium	aerozol wziewny, 200 dawek po 20 μ g	25,92-3,2=22,72	160	0,9088	Ryczałt – astma, pochnp
salmeterol	60 kaps. a 50 μ g	62-3,2=58,8	100	1,96	Ryczałt – astma, pochnp
formoterol	aerozol wziewny, 120 dawek po 12 μ g	124-3,2=120,8	24	2,0133	Ryczałt+dopłata – astma, pochnp

Źródło: http://bil.aptek.pl/servlet/bil/ref_start

5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Refundacja:

Austria - 100%

Słowacja – 93%

Węgry – 90%

Rumunia – 50% ceny detalicznej

Bułgaria – 75%

Litwa – 80%

Czechy – 100%

Słowenia – 100%

Chorwacja – 81%

6. Wnioski z dowodów naukowych

6.1. Analiza efektywności klinicznej

Wnioskodawca przedstawił analizę kliniczną: „Tiotropium (Spiriva®) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Analiza kliniczna. ██████████ ██████████ Warszawa 2010”

Celem przeprowadzonej analizy klinicznej była ocena skuteczności preparatu Spiriva® (tiotropium) w leczeniu pacjentów z ciężką i umiarkowaną postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

Tabela. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Badanie	Populacja	Interwencja	Punkty końcowe pierwszorzędowe
Aumann 2000	Chorzy z POChP, FEV1 ≤65% N=247	<ul style="list-style-type: none"> TIO 18µg (1d), n=165 IPRA 40µg (4d), n=82 	<ul style="list-style-type: none"> Zmiana wartości FEV1 po 13 tygodniach leczenia przed podaniem kolejnej dawki (średnia z 2 pomiarów)
Hsu 2006	Chorzy z POChP, FEV1 ≤65% N=132	<ul style="list-style-type: none"> TIO 18µg (1d), n=67 IPRA 40µg (4d), n=65 	<ul style="list-style-type: none"> Zmiana wartości FEV1 po 4 tygodniach leczenia przed podaniem kolejnej dawki
van Noord 2000	Chorzy z umiarkowaną i ciężką POChP, FEV1 <65% N=288	<ul style="list-style-type: none"> TIO 18µg (1d), n=191 IPRA 40µg (4d), n=97 	<ul style="list-style-type: none"> Zmiana wartości FEV1 (w stosunku do wartości początkowej) po 13 tygodniach leczenia przed podaniem kolejnej dawki
Aalbers 2001	Chorzy z POChP, FEV1 <60% N=584	<ul style="list-style-type: none"> TIO 18µg (1d), n=193 SAL 50µg (2d), n=192 	<ul style="list-style-type: none"> Zmiana wartości FEV1 po 6 miesiącach leczenia przed podaniem kolejnej dawki (średnia z 2 pomiarów)
Briggs 2005	Chorzy z POChP, FEV1 ≤60% N=653	<ul style="list-style-type: none"> TIO 18µg (1d), n=328 SAL 50µg (2d), n=325 	<ul style="list-style-type: none"> Średnia (w ciągu 12 h od inhalacji leku) i szczytowa wartość FEV1 na koniec 12 tygodnia
Donohue 2002	Chorzy z umiarkowaną i ciężką POChP, FEV1 ≤60% N=422	<ul style="list-style-type: none"> TIO 18µg (1d), n=209 SAL 50µg (2d), n=213 	<ul style="list-style-type: none"> Wartości FEV1 i FVC w ciągu 12h od inhalacji leku (szczytowe i średnie) oraz przed podaniem kolejnej dawki leku po 24 tygodniach leczenia; Zmiany wartości PEFR; ocena jakości życia wg SGRQ; Ocena duszności wg skal BDI i TDI; Tygodniowe zużycie salbutamolu;

			<ul style="list-style-type: none"> • Działania niepożądane
Tashkin 2009	Chorzy z umiarkowaną i ciężką POChP, FEV1 ≤65% N=156	<ul style="list-style-type: none"> • TIO 18µg (1d), n=80 • AFOR 15µg (2d), n=76 	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana pola pod krzywą dla FEV1 między 0-24 godz. po 14 dniach leczenia
Bateman 2008	Chorzy z umiarkowaną i ciężką POChP, FEV1 <80% N=107	<ul style="list-style-type: none"> • TIO 18µg (1d), n=56 • SAL 50µg (2d)/FLU 250µg (2d), n=51 	<ul style="list-style-type: none"> • Częstość zaostrzeń POChP (zaostrzenie wymagające leczenia GKS i/lub antybiotykami lub wymagające hospitalizacji)
Cazolla 2007	Chorzy z ciężką POChP, FEV1 <50% N=60	<ul style="list-style-type: none"> • TIO 18µg (1d), n=30 • SAL 50µg (2d)/FLU 500µg (2d), n=30 	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana pola pod krzywą dla FEV1 między 0-12 godz. od podania dawki leku po 6 tyg. terapii
INSPIRE	Chorzy z ciężką POChP, FEV1 <50% N=1323	<ul style="list-style-type: none"> • TIO 18µg (1d), n=665 • SAL 50µg (2d)/FLU 500µg (2d), n=658 	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana FEV1 przed podaniem dawki leku
Rabe 2008	Chorzy z umiarkowaną i ciężką POChP, FEV1 <80% N=605	<ul style="list-style-type: none"> • TIO 18µg (1d)/FOR 12 µg (2d), n=304 • SAL 50µg (2d)/FLU 500µg (2d), n=301 	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana pola pod krzywą dla FEV1 między 0-12 godz. od podania dawki leku po 6 tyg. terapii; • Zmiana FEV1 po podaniu dawki leku
Perng 2009	Chorzy z umiarkowaną i ciężką POChP, FEV1 <80% N=65	<ul style="list-style-type: none"> • TIO 18µg (1d) + FLU 500µg (2d), n=32 • SAL 50µg (2d) + FLU 500µg (2d), n=33 	<ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszenie stężenia interleukiny 8 w płwocinie indukowanej

6.1.1. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Ograniczenia

Bardzo krótki okres obserwacji w badaniach Tashkin 2009 (2 tygodnie) oraz Hsu 2006 (4 tygodnie).

Badania włączone do analizy charakteryzowały się ograniczoną jakością; łącznie 2,8 pkt w skali Jadad (w części badań brak opisu metod randomizacji i zaślepienia oraz opisu pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania).

Większość z włączonych do analizy badań było sponsorowanych przez firmę Boehringer Ingelheim.

W badaniach Perng 2009, Cazolla 2007 oraz Batman 2008 małe liczebności próby.

Średni czas trwania POChP u pacjentów różni się w poszczególnych badaniach.

Brak szczegółowych danych dotyczących charakterystyki pacjentów w niektórych badaniach, m.in. paczkołat.

Zmiana FEV1 określana po upływie różnych okresów czasu.

Różnice w dawkowaniu salmeterolu w badaniach Bateman 2008, Cazzola 2007 oraz INSPIRE 2007 (2x50µg/dobę lub 1x 100µg/dobę); pomimo to badana analizowano łącznie.

Mała liczba badan włączonych dla poszczególnych porównań.

Brak uzasadnienia liczebności próby (badania Hsu 2006, van Noord 2000, Briggs 2005, Donohue 2002, Bateman 2008, Cazolla 2007).

Brak możliwości wyodrębnienia subpopulacji chorych z ciężką i umiarkowaną POChP (poza badaniami Cazolla 2007 – subpopulacja z ciężką POChP oraz Rabe 2008 – subpopulacje z umiarkowaną, ciężką oraz bardzo ciężką POChP).

W badaniu Bateman 2008 $FEV_1 < 80\%$.

Dodatkowe ograniczenia wskazane przez Wnioskodawcę:

Brak badań przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby porównujących TIO+GKS z LABA+GKS. Nie ma również badań w toku dotyczących tego porównania. Stąd do analizy włączono badanie z niższego poziomu wiarygodności – badanie Perng 2009, które jest badaniem przeprowadzonym bez zaślepienia.

W niektórych przypadkach brak szczegółowych danych i konieczność odczytywania wyników z wykresu, co może wiązać się z obniżeniem precyzji oszacowań.

W wielu badaniach brakuje wyraźnego sformułowania hipotezy badawczej (superiority, non-inferiority).

W badaniu Donohue 2002 nie zdefiniowano pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych.

W części badań autorzy nie wskazali, dla jakiej liczebności populacji oceniano część punktów końcowych (Hsu 2006, van Noord 2000, Briggs 2005, Aumann 2000, Aalbers 2001), co może budzić zastrzeżenia w kontekście analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem.

Pacjenci włączeni do badania INSPIRE przed rozpoczęciem leczenia byli leczeni glikokortykosteroidami. Ich odstawienie i przejście na podawanie samego tiotropium mogło istotnie wpłynąć na wyniki.

6.1.2. Wyniki

6.1.2.1. Efektywność kliniczna

TIO vs IPRA (tiotropium 18 µg/d vs ipratropium 160µg/d)

W ocenie jakości życia za pomocą SGRQ grupa leczona TIO miała większe wyniki we wszystkich domenach kwestionariusza (za wyjątkiem aktywności fizycznej) w porównaniu z grupą leczoną IPRA; skumulowane wyniki dla dwóch badań (publikacja Vincken 2002) wskazują na istotnie większy odsetek chorych, u których obserwowano poprawę w grupie TIO w porównaniu z IPRA: (RR=1,48 [95%CI: 1,18; 1,84], p=0,0006, RD=0,17 [95%CI: 0,08; 0,25], p=0,0002); brak statystycznie istotnych różnic w ocenie jakości życia za pomocą SF-33.

Objawy choroby – ocena na podstawie badań Hsu 2006 i Aumann 2000; punktacja na podstawie indeksu przejściowego nasilenia duszności w trzech kategoriach: pogorszenia sprawności, rodzaju czynności potrzebnej do wywołania duszności i intensywności wysiłku potrzebnego do wywołania duszności; w badaniu Aumann 2000 łączna punktacja była istotnie statystycznie większa na korzyść TIO; skumulowane wyniki (Vincken 2002) także wskazują na istotnie stat. większy odsetek chorych, u których obserwowano poprawę TDI w grupie TIO w porównaniu z IPRA: (RR=1,73 [95%CI: 1,22; 2,45], p=0,002, RD=0,13 [95%CI: 0,06; 0,20], p=0,0005).

Leczenie doraźne – ocena przedstawiona jako liczba inhalacji salbutamolu; wyniki badania van Noord 2000 wskazują na większą liczbę inhalacji SAL w grupie chorych przyjmujących IPRA w porównaniu z TIO: WMD=-0,55 [95% CI:-0,98, -0,12], p=0,01.

Parametry spirometryczne :

wartość FEV_1

a) wartość FEV_1 po podaniu kolejnej dawki leku – ocena dokonana na podstawie wszystkich badań włączonych do analizy; w badaniu Aumann 2000 wartość parametru FEV_1 po podaniu kolejnej dawki leku była statystycznie istotnie większa w grupie lezonej TIO, brak szczegółowych danych, wyniki metaanalizy nieistotne stat.

b) wartość FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki leku – ocena dokonana na podstawie wszystkich badań włączonych do analizy; na podst. metaanalizy wyników badań Hsu 2006 oraz van Noord 2000 w grupie chorych leczonych TIO wykazano ist. stat. większą poprawę parametru FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki leku niż w grupie chorych przyjmujących IPRA; wyniki badań analizowanych niezależnie były spójne z wynikami metaanalizy;

c) wartość średnia FEV₁ w ciągu 6h od podania kolejnej dawki leku – na podst. badania van Noord 2000, wykazano ist. stat. większą poprawę średniej wartości parametru FEV₁ w grupie TIO w porównaniu z IPRA: WMD=0,08 [0,02; 0,14], p=0,05.

wartość FVC

a) wartość FVC po podaniu kolejnej dawki leku – ocena dokonana na podst. wszystkich badań włączonych do analizy; w badaniu Aumann 2000 wykazano większą różnicę parametru FVC w grupie TIO w porównaniu z IPRA, wynik na granicy ist stat;

b) wartość FVC przed podaniem kolejnej dawki leku – ocena na podst. wszystkich badań włączonych do analizy; wyniki metaanalizy wskazały na istotną stat. większą poprawę parametru FVC w grupie chorych przyjmujących TIO w porównaniu z IPRA: WMD=0,22 [95%CI: 0,12; 0,31], p<0,00001); analiza badań niezależnie spójna z wynikami metaanalizy

c) wartość średnia FVC w ciągu 6h od podania kolejnej dawki leku: na podst. badania van Noord 2000, brak stat. ist. różnicy.

Wartość PEF

Ocena na podstawie badań van Noord 2000 oraz Aumann 2000.

a) wartość PEF rano - wartość PEF mierzona rano w grupie chorych leczonych TIO była istotnie statystycznie większa w porównaniu z wartością w grupie chorych przyjmujących IPRA (WMD=9,41 l/min [95%CI: 1,10; 17,72], p=0,03).

b) wartość PEF wieczorem – brak stat. ist. różnic.

TIO vs długo działające β₂mimetyki (tiotropium 18 µg/d vs długo działające β₂-mimetyki: salmeterol 100 µg/d lub arformoterol 30 µg/d)

Jakość życia – ocena na podst. dwóch badań; w badaniu Donohue 2002 w grupie TIO wykazano większą poprawę jakości życia niż w grupie SAL (wynik nieistotny stat.); odsetek pacjentów, u których stwierdzono klinicznie istotną zmianę w punktacji całkowitej w SGRQ (tj. ≥4 pkt.) wyniósł 51 i 40%, odpowiednio dla grupy przyjmującej TIO lub SAL. Różnica na korzyść TIO (p<0,05); jednak brak danych dotyczących liczebności populacji, u której oceniano dany punkt końcowy.

Objawy choroby – ocena na podstawie dwóch badań (Donohue 2002 i Aalbers 2001); analizowano nasilenie duszności mierzone za pomocą indeksu przejściowego nasilenia duszności; w badaniu Donohue wykazano ist. stat. większą poprawę parametru w grupie pacjentów leczonych TIO niż SAL: różnica 0,78 U, p<0,05).

Parametry spirometryczne:

wartość FEV₁

a) wartość FEV₁ po podaniu kolejnej dawki leku – ocena na podst. wszystkich badań włączonych do analizy; w badaniu Aalbers 2001 w końcowym dniu badania uzyskano stat. ist. różnice w wartościach FEV₁ na korzyść TIO; w badaniu Donohue 2002 w grupie chorych leczonych TIO wykazano ist. stat. większą poprawę parametru FEV₁ po podaniu kolejnej dawki leku niż w grupie chorych leczonych SAL (różnica 0,08 l, SD 0,33, p=0,0004).

W metaanalizie wyników badań Briggs 2005 i Tashkin 2009 w grupie chorych leczonych TIO wykazano większą poprawę parametru FEV₁ po podaniu kolejnej dawki leku niż w grupie leczonej LABA – SAL lub AFRO – wynik na granicy istotności statystycznej (WMD=0,036 I [95%CI: 0,004; 0,068], p=0,03).

b) wartość FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki leku na podst. wszystkich badań włączonych do analizy; W badaniu Donohue 2002 w grupie chorych leczonych TIO wykazano istotną statystycznie większą poprawę parametru FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki leku niż w grupie leczonej SAL (różnica 0,05 I, SD 0,35, p=0,009).

W metaanalizie wyników badań Brusasco 2003, Briggs 2005 i Tashkin 2009 w grupie chorych leczonych TIO wykazano większą poprawę parametru FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki leku niż w grupie leczonej LABA – SAL lub AFOR (WMD=0,03 I [95%CI: 0,01; 0,04], p<0,0001).

c) wartość średnia FEV₁ w ciągu 12 h od podania kolejnej dawki leku – oceniana w dwóch badaniach (Briggs 2005 i Donohue 2002); w badaniu Donohue 2002 w grupie chorych leczonych TIO wykazano istotną statystycznie większą poprawę średniej wartości parametru FEV₁ w porównaniu z grupą chorych otrzymujących SAL (różnica 0,08 I, SD 0,31, p=0,0004). W badaniu Briggs 2005 w grupie chorych leczonych TIO wykazano większą poprawę średniej wartości parametru FEV₁ (AUC₀₋₁₂) w porównaniu z grupą chorych otrzymujących SAL – wynik na granicy istotności statystycznej (WMD=0,037 I [95%CI: 0,004; 0,070], p=0,03).

d) Wartość średnia FEV₁ w ciągu 6h od podania kolejnej dawki leku – na podst. badania Briggs 2005; W grupie chorych leczonych TIO wykazano istotny statystycznie większy wzrost średniej wartości parametru FEV₁ (AUC₀₋₆) w porównaniu z grupą chorych otrzymujących SAL (WMD=0,03 I [95%CI: 0,01; 0,06], p=0,02).

Wartość FVC

a) wartość FVC po podaniu kolejnej dawki leku – ocena na podstawie wszystkich badań włączonych do analizy; w badaniu Donohue 2002 w grupie chorych leczonych TIO wykazano istotną statystycznie większą poprawę parametru FVC po podaniu kolejnej dawki leku niż w grupie leczonej SAL (różnica 0,17 I, SD 0,62, p=0,0002). W badaniu Briggs 2005 również wykazano istotną statystycznie większą poprawę parametru FVC po podaniu kolejnej dawki leku w grupie chorych leczonych TIO w porównaniu z grupą leczoną SAL (WMD=0,12 I [95%CI 0,05; 0,19], p=0,0008).

b) wartość FVC przed podaniem kolejnej dawki leku – ocena na podst. wszystkich badań włączonych do analizy; w badaniu Donohue 2002 w grupie chorych leczonych TIO wykazano istotną statystycznie większą poprawę parametru FVC przed podaniem kolejnej dawki leku niż w grupie leczonej SAL (różnica 0,11 I, SD 0,54, p=0,003).

c) wartość średnia FVC w ciągu 12 h od podania kolejnej dawki leku – na podst. badań Donohue 2002 oraz Briggs 2005; w badaniu Donohue 2002 w grupie chorych leczonych TIO wykazano istotną statystycznie większą poprawę średniej wartości parametru FVC od podania kolejnej dawki leku niż w grupie leczonej SAL (różnica 0,16 I, SD 0,58, p=0,0001).

W badaniu Briggs 2005 w grupie chorych leczonych TIO wykazano istotny statystycznie większy wzrost średniej wartości parametru FVC w ciągu 12h od podania kolejnej dawki leku w porównaniu z grupą chorych otrzymujących SAL (WMD=0,10 I [95%CI: 0,04; 0,17], p=0,002).

d) wartość średnia FVC w ciągu 6h od podania kolejnej dawki leku - wartość średnia FVC w ciągu 6h od podania kolejnej dawki leku została oceniona jedynie w badaniu Briggs 2005. W grupie chorych leczonych TIO wykazano istotny statystycznie większy wzrost średniej wartości parametru FVC w ciągu 6h od podania kolejnej dawki leku w porównaniu z grupą chorych otrzymujących SAL (WMD=0,10 I [95%CI: 0,05; 0,16], p=0,0004).

Wartość PEF wieczorem - w grupie chorych leczonych TIO wykazano istotną statystycznie większą poprawę parametru PEF mierzonego wieczorem w porównaniu z wartością PEF w grupie chorych przyjmujących SAL (odpowiednio 280,5 vs 262,6 l/min, $p < 0,05$).

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w ocenie następujących punktów końcowych: leczenie doraźne (wyniki przedstawiono w postaci liczny inhalacji SAL lub levalbuterolu), wartość PEF rano, wartość FEV₁ AUC₀₋₂₄.

TIO vs flutykazon + salmeterol (tiotropium 18 µg/d vs flutykazon µg/d + salmeterol 100 µg/d)

Ocena dokonana na podstawie wyników trzech badań: Bateman 2008, Cazzola 2007 oraz INSPIRE. W badaniach Cazzola 2007 i INSPIRE analizowano stosowanie TIO vs FLU + SAL u chorych z ciężką i bardzo ciężką postacią POChP. W badaniu Bateman 2008 analizowano łącznie pacjentów z ciężką i umiarkowaną POChP.

Jakość życia – ocena na podstawie badania INSPIRE, za pomocą Kwestionariusza Szpitala Świętego Jerzego w badaniu otrzymano wynik istotny statystycznie na korzyść grupy chorych leczonych FLU + SAL w porównaniu z chorymi leczonymi TIO (-1,70 vs + 0,37 pkt; WMD=-2,07 [95%CI: -4,02; -0,12], $p=0,038$).

W porównaniu nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w ocenie objawów choroby, leczenia doraźnego oraz wszystkich analizowanych parametrów spirometrycznych.

TIO + formoterol vs flutykazon + salmeterol (tiotropium 18 µg/d w + formoterolem 24 µg/d vs salmeterol 100 µg/d + flutykazon 1000 µg/d)

Porównanie na podstawie wyników badania Rabe 2008.

W porównaniu nie wykazano statystycznie istotnej różnicy dla punktu końcowego: leczenie doraźne, a także dla wartości FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki leku i FVC przed podaniem kolejnej dawki leku. Wyniki dla pozostałych ocenianych parametrów spirometrycznych są następujące:

Wartość FEV₁ po podaniu kolejnej dawki leku - w grupie chorych leczonych TIO + FOR zaobserwowano istotnie statystycznie większą wartość parametru FEV₁ po podaniu kolejnej dawki leku w porównaniu z grupą chorych otrzymujących FLU + SAL (WMD=0,11 l [95%CI: 0,05; 0,17], $p=0,0001$).

Wartość FEV₁ AUC₀₋₁₂ - w grupie chorych leczonych TIO + FOR zaobserwowano większą wartość parametru FEV₁ AUC₀₋₁₂ w porównaniu z grupą chorych otrzymujących FLU + SAL (WMD=0,08 l [95%CI: 0,02; 0,14], $p=0,005$).

Wartość FVC po podaniu kolejnej dawki leku - w grupie chorych leczonych TIO + FOR zaobserwowano większą wartość parametru FVC po podaniu kolejnej dawki leku w porównaniu z grupą chorych otrzymujących FLU + SAL (WMD=0,22 l [95%CI: 0,14; 0,30], $p < 0,00001$).

Wartość FVC AUC₀₋₁₂ - w grupie chorych leczonych TIO + FOR zaobserwowano większą wartość parametru FVC AUC₀₋₁₂ w porównaniu z grupą chorych otrzymujących FLU + SAL (WMD=0,17 l; [95%CI: 0,09; 0,25], $p < 0,0001$).

Wartość PEF - różnica w wartości PEF mierzonego wieczorem wyniosła w 5 tyg. trwania badania 6,6 l/min ([95%CI: 0,2; 13,0], $p < 0,05$) na korzyść TIO + FOR. W przypadku PEF mierzonego rano nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami ($p=ns$, brak szczegółowych danych).

TIO + flutykazon vs salmeterol + flutykazon (tiotropium 18 µg/d + flutykazonem 1000 µg/d vs salmeterol 100 µg/d + flutykazonem 1000 µg/d)

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi schematami leczenia w ocenie wszystkich analizowanych punktów końcowych: jakości życia oraz parametrów spirometrycznych (wartości średnie FEV₁ oraz FVC).

Dodatkowe badania odnalezione w toku przeszukiwania medycznych baz danych (Medline, EMBASE, Cochrane), które nie zostały uwzględnione w analizie Wnioskodawcy.

Data ostatniego wyszukiwania: 1 września 2010r.

Pukhta et al. 2010

Badanie randomizowane, w którym dokonano porównania terapii tiotropium (n=30) vs tiotropium w skojarzeniu z formoterolem (n=30) u pacjentów z POChP. Dokonano porównania początkowych wielkości analizowanych parametrów z wielkościami po dwóch tygodniach leczenia. Oceniane parametry spirometryczne: FVC oraz FEV₁.

Wyniki

Średnia wartość FEV₁ wyniosła 1,0963±0,3826 oraz 1,1657±0,3701 vs 1,1227±0,4129 oraz 1,2260±0,3830 przed rozpoczęciem leczenia oraz po dwóch tygodniach terapii odpowiednio dla grupy tiotropium i tiotropium + formoterol. Statystycznie istotna poprawa była obserwowana jedynie dla FEV₁ (p<0,05 oraz p<0,001).

Najczęściej występujące działania niepożądane w obu grupach to suchość w ustach oraz ból głowy. W grupie leczonej TIO wystąpiły dodatkowo zawroty głowy, natomiast w grupie TIO+FOR drgawki oraz kołatania serca. Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w występowaniu działań niepożądanych.

van Noord et al. 2010

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, 4-ramienne, 6 tygodniowe badanie typu crossover, w którym dokonano porównania skuteczności terapii tiotropium (18µg/d)+ salmeterol (50µg 2xd) vs monoterapia lub placebo u pacjentów z POChP.

Wyniki

Wyniki porównania wskazują na lepszy efekt terapii z zastosowaniem TIO+SAL w porównaniu z monoterapią. Zaobserwowano zmniejszenie duszności oraz poprawę w przepływie powietrza.

Brusasco et al. 2006

Metaanaliza dwóch badań, w których dokonano porównania tiotropium (18µg/d) z salmeterolem (50µg 2xd) i placebo.

Wyniki

TIO znacznie wydłuża czas do wystąpienia zaostrzenia POChP w porównaniu do PLC (p≤0,01). Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano co najmniej jeden epizod zaostrzenia choroby wynosił 32%, 35% oraz 39% odpowiednio dla TIO, SAL oraz PLC (p>0,05). Pacjenci leczeni TIO mieli znacząco mniej zaostrzeń POChP w ciągu roku w porównaniu z PLC (p<0,05). Różnica pomiędzy SAL i PLC nie była statystycznie istotna.

Po zastosowaniu pierwszej dawki leków zaobserwowano porównywalną skuteczność terapii TIO oraz SAL w porównaniu z PLC w wartościach FEV₁. Po zastosowaniu większej liczby dawek, TIO okazał się bardziej skuteczny niż SAL.

Kurashima 2009

Badanie randomizowane, otwarte, typu crossover, w którym porównywano skuteczność terapii z zastosowaniem TIO (18µg/d) vs salmeterol (50µg 2xd) + fluticasone (200 µg 2xd). Skuteczność oceniana za pomocą parametrów spirometrycznych. Czas trwania badania=4 miesiące, po upływie których pacjenci byli proszeni dokonanie wyboru dalszej terapii i uzasadnienie tego wyboru.

Wyniki

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w początkowej fazie leczenia w odniesieniu do czynności płuc oraz punktacji w SGRQ. Zarówno po terapii TIO jak i leczeniu SAL+FLU zaobserwowano poprawę w wartościach FVC oraz FEV₁.

Porównywalna liczba pacjentów wybrała dalsze leczenie TIO (n=24) jak SAL+FLU (n=28). 6 pacjentów (7,7%) wybrało SAL+FLU z uwagi na poprawę w odkształcaniu płuc, a 5 (6,4%) pacjentów odczuło trudności w odkształcaniu podczas leczenia TIO.

Richter 2006

Randomizowane, otwarte badanie typu crossover, porównujące leczenie 7dniowe formoterolem (12 µg/d) z tiotropium (18 µg/d).

Wyniki

Rezultaty badania sugerują, że formoterol jest skuteczniejszy niż tiotropium w rozszerzaniu oskrzeli (FEV1-AUC10-120min) w ciągu pierwszych 2h po inhalacji leku.

Decramer 2009 (subgrupa z UPLIFT)

Subgrupa odpowiadająca stadium II POChP wg GOLD.

Wyniki

46% pacjentów włączonych do badania miało stadium choroby II wg GOLD. Postbronchodilator FEV1 były niższe w grupie tiotropium niż w grupie placebo. FVC oraz SVC nie różniły się pomiędzy grupami.

Wu 2009

Meta analiza badań porównujących efektywność tiotropium z placebo i ipratropium u pacjentów ze stabilną POChP.

Wyniki

Tiotropium okazało się bardziej efektywne zarówno od placebo jak i od ipratropium w FEV1; FEV1%; poprawie symptomów choroby; zaostrzeń choroby.

Niewoehner 2009

Badanie randomizowane, porównujące terapię tiotropium versus ipratropium/albuterol przez 84 dni.

Wyniki

Średnia zmiana FEV1 w porównaniu do wyjściowej była większa w grupie tiotropium. Średnia ocena zdrowia pacjentów była lepsza w grupie tiotropium w dniu 42 ale nie w 84.

6.1.2.2. Bezpieczeństwo

6.1.2.2.1. Informacje z wniosku

W ocenie bezpieczeństwa wzięto pod uwagę następujące punkty końcowe: zgony, działania niepożądane łącznie, ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane powodujące przerwanie leczenia, zaostrzenie POChP, ciężkie zaostrzenie POChP, zakażenie nosogardła, ból gardła, grzybicę, suchość w jamie ustnej, infekcje GDO, duszność, zapalenie płuc.

Wyniki badania INSPIRE posłużyły do oceny bezpieczeństwa stosowania tiotropium w długim okresie czasu.

Tabela. Zestawienie porównywanych punktów końcowych.

Porównanie	Badania włączone	Oceniane punkty końcowe
TIO vs IPRA	<ul style="list-style-type: none"> • Aumann 2000 • Hsu 2006 • van Noord 2000 	<ul style="list-style-type: none"> • zgony • działania niepożądane łącznie • ciężkie działania niepożądane • działania niepożądane powodujące przerwanie leczenia • zaostrzenia POChP • zakażenia nosogardła • suchość w jamie ustnej • infekcje GDO • zapalenie płuc
TIO vs LABA	<ul style="list-style-type: none"> • Aalbers 2001 • Briggs 2005 • Donohue 2002 • Tashkin 2009 	<ul style="list-style-type: none"> • zgony • działania niepożądane łącznie • ciężkie działania niepożądane • działania niepożądane powodujące przerwanie leczenia • zaostrzenia POChP • ciężkie zaostrzenia POChP • suchość w jamie ustnej • infekcje GDO • duszność
TIO vs SAL + FLU	<ul style="list-style-type: none"> • Bateman 2008 • Cazzola 2007 • INSPIRE 2007 	<ul style="list-style-type: none"> • zgony • działania niepożądane łącznie • ciężkie działania niepożądane • zaostrzenia POChP • zakażenia nosogardła • ból gardła • grzybica • suchość w jamie ustnej • zapalenie płuc
TIO + FOR vs FLU + SAL	<ul style="list-style-type: none"> • Rabe 2008 	<ul style="list-style-type: none"> • zgony • działania niepożądane • ciężkie działania niepożądane • zaostrzenia POChP • zakażenia nosogardła • suchość w jamie ustnej
TIO + FLU vs SAL + FLU	<ul style="list-style-type: none"> • Perng 2009 	<ul style="list-style-type: none"> • działania niepożądane powodujące przerwanie leczenia.

TIO vs IPRA

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy TIO a IPRA w odniesieniu do następujących punktów końcowych: zgony, działania niepożądane łącznie, ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane powodujące przerwanie leczenia, infekcje GDO, zapalenie płuc, zakażenie nosogardła.

Zaostrzenia POChP obserwowano w dwóch badaniach. Wyniki metaanalizy wskazały na brak statystycznie istotnych różnic; w jednym z badań oceniono epizody zaostrzeń jako parametr skuteczności w populacji chorych randomizowanych z pełną dokumentacją stanu klinicznego po pierwszym tygodniu badania: zaobserwowano istotnie mniejszy odsetek pacjentów z co najmniej 1 zaostrzeniem POChP, liczbę zaostrzeń POChP i czas ich trwania, a także korzystne wydłużenie okresu do pojawienia się pierwszego zaostrzenia w grupie leczonej TIO w porównaniu z grupą stosującą IPRA.

Liczba chorych z zaostrzeniami POChP została oceniona łącznie w badaniach Aumann 2000 i van Noord 2000 (Vincken 2002) i była istotnie statystycznie mniejsza w grupie TIO w porównaniu z IPRA; średnia roczna liczba zaostrzeń była także istotnie statystycznie mniejsza w grupie TIO w porównaniu z IPRA.

TIO vs długo działające β_2 mimetyki (LABA)

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy TIO a długo działającym β_2 mimetykiem (LABA) w odniesieniu do następujących punktów końcowych: zgony, działania niepożądane łącznie, działania niepożądane powodujące przerwanie leczenia, infekcje GDO, zaostrzenia POChP, ciężkie zaostrzenia POChP.

Ciężkie działania niepożądane raportowano w trzech badaniach. Wynik metaanalizy wskazuje na mniejszą liczbę ciężkich działań niepożądanych obserwowaną w grupie TIO w porównaniu do LABA, RR [95% CI (0,57[0,35; 0,92]; w niezależnej analizie, w badaniu Briggs 2005 zaobserwowano wynik na granicy istotności statystycznej, RR [95% CI (0,44 [0,19;1,00]).

Przyjęcia do szpitala – średnią roczną liczbę zaostrzeń powodujących przyjęcie do szpitala w przeliczeniu na chorego określono w badaniu Brusasco 2003 (skumulowane wyniki z badania Aalbers 2001 i Donohue 2002) na 0,10 w grupie leczonej TIO i 0,17 w grupie leczonej SAL, a łączna liczba hospitalizacji niezależnie od przyczyny wyniosła odpowiednio 0,43 hosp./pacjent/rok i 0,65 hosp./pacjent/rok.

Suchość w jamie ustnej – metaanaliza dla trzech badań; brak wyników dla badania Tashkin 2009). W grupie leczonej TIO częstość występowania suchości w jamie ustnej była większa niż w grupie leczonych SAL (RR=4,46 [95%CI: 2,34; 8,51], p<0,001, RD=0,05 [95%CI: 0,03; 0,07], p=0,0002, NNH=20 [95%CI: 15; 34]); wyniki dla badań analizowanych niezależnie były spójne z wynikami metaanalizy.

TIO vs salmeterol +flutykazon

W porównaniu TIO z terapią skojarzoną salmeterol+flutykazon, nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w odniesieniu do następujących punktów końcowych: działania niepożądane łącznie, działania niepożądane powodujące przerwanie leczenia, zaostrzenia POChP, zakażenia nosogardła, ból gardła, suchość w jamie ustnej.

Zgony – analiza na podstawie badania INSPIRE; w grupach leczonych TIO liczba zgonów była większa w porównaniu z grupą i leczonymi FLU + SAL (RR=1,79; [95%CI: 1,06; 3,02], p=0,03; RD=0,025; [95%CI: 0,001; 0,047], p=0,03; NNH=40 [21; 328]). Parametr bezwzględny na granicy istotności statystycznej. zgony głównie na skutek chorób serca; (9 vs 19 przypadków) i nowotworów (złośliwych i niezłośliwych łącznie: (2 vs 7 przypadków).

Grzybica – wyniki metaanalizy wskazały na istotną statystycznie mniejszą częstość występowania grzybicy w grupach leczonych TIO w stosunku do grup leczonych FLU + SAL (RR=0,49 [95%CI: 0,29; 0,82], p=0,007, RD=-0,03 [95%CI: -0,05; -0,01], p=0,005, NNH=na). W populacji chorych z ciężką POChP wyniki były zbliżone. W badaniu Bateman 2008 analizowanym niezależnie wynik nie osiągnął istotności statystycznej.

Zapalenie płuc – na podstawie badania INSPIRE; Częstość występowania zapalenia płuc była istotnie statystycznie mniejsza w grupie leczonej TIO w porównaniu z grupą leczoną FLU + SAL (RR=0,47 [95%CI: 0,30; 0,76], p=0,002; RD=-0,04 [95%CI: -0,06; -0,02], p=0,002; NNH=na).

TIO + formoterol vs flutykazon+ salmeterol

Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w odniesieniu do wszystkich analizowanych punktów końcowych.

TIO+ flutykazon vs salmeterol + flutykazon

Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w odniesieniu do wszystkich analizowanych punktów końcowych.

Pozostałe działania niepożądane obserwowane w analizowanych badaniach przedstawia poniższa tabela.

Tabela. Ocena bezpieczeństwa: tiotropium vs ipratropium. Pozostałe działania niepożądane.

Działanie niepożądane	Badanie	N	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p
ból głowy	van Noord 2000	288	0,51 [0,22; 1,18]	ns	-0,05 [-0,12; 0,02]	ns
ból w klatce piersiowej	van Noord 2000	288	5,61 [0,31; 100,50]	ns	0,03 [0,00; 0,05]	ns
zmęczenie	van Noord 2000	288	2,03 [0,23; 17,93]	ns	0,01 [-0,02; 0,04]	ns
objawy grypopodobne	van Noord 2000	288	0,38 [0,14; 1,07]	ns	-0,05 [-0,11; 0,01]	ns
nieumiejscowiony specyficznym bólem	van Noord 2000	288	2,03 [0,23; 17,93]	ns	0,01 [-0,02; 0,04]	ns
kaszel	van Noord 2000	288	0,51 [0,15; 1,71]	ns	-0,03 [-0,07; 0,02]	ns
schorzenia płuc	Hsu 2006	132	1,46 [0,25; 8,43]	ns	0,01 [-0,05; 0,08]	ns
dna moczanowa	Hsu 2006	132	4,85 [0,24; 99,19]	ns	0,03 [-0,02; 0,08]	ns
zaparcia	Hsu 2006	132	0,19 [0,01; 3,97]	ns	-0,03 [-0,08; 0,02]	ns
zawroty głowy	Hsu 2006	132	0,19 [0,01; 3,97]	ns	-0,03 [-0,08; 0,02]	ns

6.1.2.2.2. Informacje z innych źródeł

Charakterystyka produktu leczniczego

W trakcie trwających 1 rok badań klinicznych z udziałem 906 pacjentów otrzymujących bromek tiotropium, najczęściej opisywanym działaniem niepożądanym była suchość w jamie ustnej, zazwyczaj o charakterze łagodnym, często ustępująca w dalszym okresie leczenia. Występowała ona u około 14% pacjentów.

Tabela. Działania niepożądane na podstawie doniesień z badań klinicznych z udziałem pacjentów leczonych bromkiem tiotropium w okresie do 1 roku (zgodnie z klasyfikacją WHO System Organ Class)

Rodzaje zaburzeń	Częstość występowania*
Ogólne: reakcje alergiczne	Rzadko
Zaburzenia ze strony układu żołądkowo-jelitowego: suchość w jamie ustnej zaparcia	Bardzo często Często**
Częstość akcji serca i zaburzenia rytmu: tachykardia	Rzadko
Zaburzenia mechanizmu odporności: kandydoza	Często**
Zaburzenia ze strony układu oddechowego: zapalenie zatok zapalenie gardła	Często** Często**
Zaburzenia ze strony układu moczowego: trudność w oddawaniu moczu zatrzymanie moczu	Rzadko Rzadko

*bardzo często: >1/10; często>1/100, <1/10; rzadko >1/1000, <1/100

**wszystkie działania opisane jako częste występowały z częstością większą o 1% do 2% niż w przypadku placebo

Najczęściej występujący u pacjentów z POChP objaw niepożądany, suchość w jamie ustnej, związany jest z przeciwcholinergicznym działaniem lek. W większości przypadków suchość w jamie ustnej występowała w stopniu umiarkowanym. zazwyczaj pojawiała się pomiędzy 3 i 5 tygodniem leczenia i z czasem ustępowała w trakcie leczenia.

U 3 z 906 pacjentów (0,3% leczonych pacjentów) suchość w jamie ustnej była przyczyną przerwania terapii.

W rocznych badaniach klinicznych opisywano w pojedynczych przypadkach zatrzymanie moczu i zaparcia jako ciężkie objawy niepożądane związane z przeciwcholinergicznym działaniem leku. Zatrzymanie moczu występowało tylko u mężczyzn w podeszłym wieku, u których istniały czynniki predysponujące (np. rozrost gruczołu krokowego).

Dane z FDA

Na stronie FDA (<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/021395s008s015lbl.pdf>) odnaleziono informacje na temat bezpieczeństwa preparatu Spiriva <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/safety08.htm>

FDA ostrzega, że tiotropium nie jest wskazane jako leczenie początkowe w ostrych epizodach skurczu oskrzeli, tzw. terapii ratującej. Nagłe reakcje nadwrażliwości włączając w to obrzęk naczyniowy mogą się pojawić.

Leki wziewne włączając w to tiotropium mogą powodować paradoksalne skurcze oskrzeli.

TIO vs placebo

Badanie UPLIFT (Mortality in the 4 year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with COPD. B. Celli, M. Decramer, S. Kesten i wsp. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2009)

Po 4 latach obserwacji stwierdzono, że w trakcie okresu rzeczywistego leczenia w grupie tiotropium ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny było mniejsze (RRR 15%; NNT 49). Po 1440 dniach obserwacji (okres leczenia zdefiniowany w protokole badania) ryzyko zgonu było mniejsze w grupie tiotropium (RRR 12%; NNT 52), natomiast po 1470 dniach obserwacji (przez dodatkowe 30 dni wszyscy chorzy otrzymywali ipratropium zamiast tiotropium/placebo) ryzyko to było podobne w obu grupach.

Wnioski

TIO w dawce 18 µg/g charakteryzuje się istotnie statystycznie większą lub porównywalną skutecznością do pozostałych analizowanych alternatywnych terapii farmakologicznych.

W przypadku porównania TIO z krótko działającym lekiem przeciwcholinergicznym zaobserwowano przewagę TIO w odniesieniu do ceny jakości życia, objawów choroby, zastosowanego leczenia doraźnego, a także w odniesieniu do poprawy ocenianych parametrów spirometrycznych.

W przypadku porównania TIO z długo działającymi β₂-mimetykami, TIO wykazuje istotną statystyczną przewagę w skuteczności przez poprawę jakości życia, zmniejszenie duszności w skali TDI oraz poprawę parametrów spirometrycznych m.in. FEV₁ i FVC po podaniu kolejnej dawki leku.

Zaobserwowano większą poprawę w ocenie jakości życia u pacjentów, u których zastosowano schemat terapeutyczny długo działający β₂ agonista+glikokortykosteroid w porównaniu z TIO. Nie wykazano natomiast różnicy w ocenie objawów choroby, leczenia doraźnego oraz wszystkich analizowanych parametrów spirometrycznych.

Większość z analizowanych punktów końcowych w porównaniu TIO+FOR vs SAL+FLU oceniona została na korzyść schematu terapeutycznego, w którym zastosowano TIO.

Nie zaobserwowano różnic pomiędzy TIO stosowanego w skojarzeniu z glikokortykosteroidem (FLU) w porównaniu z glikokortykosteroidem w skojarzeniu z β 2 agonistą w ocenie wszystkich analizowanych punktów końcowych: jakości życia oraz parametrów spirometrycznych (wartości średnie FEV1 oraz FVC).

Profil bezpieczeństwa TIO wskazują na przewagę leku nad długo działającymi β 2-mimetykami w odniesieniu do mniejszej częstości raportowanych ciężkich działań niepożądanych.

W przypadku porównania TIO w monoterapii ze skojarzeniem LABA + GKS zaobserwowano większą liczbę zgonów związanych głównie z powikłaniami sercowo-naczyniowymi w grupie pacjentów leczonych TIO.

W pozostałych przypadkach (porównanie TIO vs krótkodziałający lek przeciwcholinergiczny, TIO+FOR vs FLU+SAL, a także TIO+FLU vs SAL+FLU) profil bezpieczeństwa analizowanych terapii był porównywalny.

Zdaniem Wnioskodawcy należy mieć na uwadze fakt, że ocena porównania terapii tiotropium + GKS vs LABA + GKS oparta jest tylko na jednym badaniu otwartym, wyniki wskazujące na porównywalny profil bezpieczeństwa analizowanych terapii należy zatem interpretować ostrożnie. Brak danych dotyczących częstości działań niepożądanych uniemożliwia przeprowadzenie oceny bezpieczeństwa w sposób wiarygodny.

6.2. Analiza farmakoekonomiczna

Tiotropium (Spiriva®) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Analiza koszty-efektywność. Opracowana przez firmę [REDAKTOWANE] (maj 2010)

Celem niniejszego opracowania jest oszacowanie uzasadnienia kosztów i efektów stosowania preparatu tiotropium (Spiriva®) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) w porównaniu z ipratropium i salmeterolem z perspektywy płatnika publicznego w Polsce.

Wynikiem analizy modelu są wartości oczekiwane zdyskontowanych kosztów i efektów związanych ze stosowaniem rozważanej interwencji lub komparatorów. Jako miarę efektów wykorzystano QALY. Dodatkowo przedstawiono wyniki dla uzyskanych lat życia (LYG) oraz liczby miesięcy bez zaostrzeń.

Założenia

Analiza z perspektywy płatnika publicznego w 5-letni horyzoncie czasu

Analiza w oparciu o model Markowa

W modelu Markowa uwzględniono stany zdrowia odpowiadające natężeniu POChP (według klasyfikacji GOLD):

- umiarkowana POChP – ($50\% \leq FEV1 < 80\%$),
- ciężka POChP – ($30\% \leq FEV1 < 50\%$),
- bardzo ciężka POChP – ($FEV1 < 30\%$)

Strukturę populacji w modelu:

- umiarkowana POChP – 59,5%;
- ciężka POChP – 32,9%;
- bardzo ciężka POChP – 7,6%.

Na podstawie:

Mejza F., Niżankowska-Mogilnicka E., Kurzawa R., Górski P., Wirkijowski B., Jaeschke R., “Outpatients specialist care of chronic obstructive pulmonary disease patients in Poland – results of the KOMPAS study”, *Pneumonologia i Alergologia Polska*, 2009, 77(6), s. 507-516;

W analizie nie uwzględniono działań niepożądanych, a prawdopodobieństwo zgonu przyjęto na podstawie badań śmiertelności wśród pacjentów z POChP w Hiszpanii

Długości pierwszego cyklu w modelu wynosi 8 dni i pozostałych jeden miesiąc (dokładnie 365/12≈30,42 dni). [zróznicowano długość cykli aby uwzględnić w modelu możliwość wystąpienia poprawy po rozpoczęciu terapii]

Skuteczność kliniczna (prawdopodobieństwo przejść między stanami i prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzeń przyjęto) na podstawie modeli ekonomicznych:

- Rutten-van Mólken M.P.M.H., Oostenbrink J.B., Miravittles M., Monz B.U., “Model-ling the 5-year cost effectiveness of tiotropium, salmeterol and ipratropium for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in Spain”, *European Journal of Health Economics*, 2007, 8, 123-135;
- Oostenbrink J.B., Rutten-van Mólken M.P.M.H., Monz B.U., FitzGerald J.M., “Probabilistic Markov Model to Assess the Cost-Effectiveness of Bronchodilator Therapy in COPD Patients in Different Countries”, *Value in Health*, 2005, 8(1), 32-46;

Koszty

W analizie uwzględniono koszty bezpośrednie, uwzględniające następujące trzy kategorie:

- koszt analizowanego leku lub komparatorów;
- koszt leczenia stabilnej postaci POChP, w tym:
 - koszty procedur medycznych (specjalistyczna opieka ambulatoryjna, hospitalizacje, tlenoterapia w warunkach domowych),
 - koszty farmakoterapii (leki inne niż analizowany i komparatory) w warunkach ambulatoryjnych;
- koszty leczenia zaostrzeń POChP, w tym:
 - koszty procedur medycznych (opieka ambulatoryjna i hospitalizacje),
 - koszty dodatkowo stosowanych leków w warunkach ambulatoryjnych.

Koszty leczenia stabilnej postaci choroby i zaostrzeń związane ze stosowanymi procedurami oszacowano na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród 3 ekspertów-klinicyistów.

Koszy farmakoterapii (innych leków niż porównywane) w czasie leczenia stabilnej postaci POChP przyjęto na podstawie badania KOMPAS przeprowadzonego w Polsce.

Koszy farmakoterapii w czasie leczenia zaostrzeń przyjęto na podstawie wytycznych GOLD.

Koszty analizowanych leków przyjęto na podstawie limitów refundacyjnych z uwzględnieniem ryczałtu płaconego przez pacjenta. Dla tiotropium przyjęto, że niezależnie od stadium POChP pacjent ponosi jedynie opłatę ryczałtową (3,20 PLN).

Tabela. Zestawienie kosztów leczenia stabilnej postaci POChP i zaostrzeń [PLN].

	tiotropium	ipratropium	salmeterol
dzienny koszt leku	■	■	■
Koszt leczenia stabilnej POChP (rocznie)			

Procedury			
umiarkowana POChP	■	■	■
ciężka POChP	■	■	■
bardzo ciężka POChP	■	■	■
Farmakoterapia			
umiarkowana POChP	■	■	■
ciężka POChP	■	■	■
bardzo ciężka POChP	■	■	■
Koszty leczenia lekkich zaostrzeń (na zaostrzenie)			
Procedury			
umiarkowana POChP	■	■	■
ciężka POChP	■	■	■
bardzo ciężka POChP	■	■	■
Farmakoterapia			
umiarkowana POChP	■	■	■
ciężka POChP	■	■	■
bardzo ciężka POChP	■	■	■
Koszty leczenia ciężkich zaostrzeń (na zaostrzenie)			
procedury			
umiarkowana POChP	■	■	■
ciężka POChP	■	■	■
bardzo ciężka POChP	■	■	■
Farmakoterapia			
umiarkowana POChP	■	■	■
ciężka POChP	■	■	■
bardzo ciężka POChP	■	■	■

* Koszt farmakoterapii dla bardzo ciężkiej POChP jest niższy niż dla ciężkiej postaci, ponieważ większa część tych kosztów została już zawarta w kosztach hospitalizacji, tzn. większa jest redukcja celem uniknięcia podwójnego zliczania tych samych kosztów.

** Koszt procedur stosowanych w czasie lekkiego zaostrzenia dla bardzo ciężkiej POChP jest niższy niż dla ciężkiej POChP ze względu na większy koszt farmakoterapii, a zatem i większą redukcję – nie oznacza to, że sumaryczny koszt jest także niższy.

Źródło: Tiotropium (Spiriva®) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Analiza koszty-efektywność.

Użyteczność

W analizie przyjęto użyteczność dla różnych stopni ciężkości POChP za autorami adaptowanego modelu na podstawie badania jakości życia formularzem EQ-5D pacjentów włączanych do badania UPLIFT po przeliczeniu wg hiszpańskich norm użyteczności ze względu na brak szczegółowych danych nie zastosowano norm polskich).

Dyskontowanie

W modelowaniu przyjęto stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów w analizie podstawowej. Dodatkowo w analizie wrażliwości przeanalizowano trzy scenariusze, przyjmując odpowiednio: po 5%, po 0%, 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

Analiza wrażliwości

Metodą Monte Carlo przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości, generując losowo wartości parametrów wokół wartości średniej użytej w analizie podstawowej. Przy doborze rozkładów zastosowano podejście autorów modelu Oostenbrink J.B. 2005.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: Tiotropium w porównaniu do ipratropium w 28,8% symulacji było terapią dominującą (tańszą i bardziej efektywną ze względu na QALY), zaś w 18,1% – zdominowaną. W porównaniu z salmeterolem tiotropium było terapią dominującą w 35,4%, zaś zdominowaną – w 10,7%.

W analizie wrażliwości przeanalizowano alternatywne zestawy parametrów wejściowych, wynikające z przyjęcia jakościowo innych założeń (np. innych preferencji czasowych, wpływających na współczynniki dyskonta).

Tabela. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości

	tiotropium	ipratropium	salmeterol	tiotropium vs	
				ipratropium	salmeterol
<i>Scenariusz A – jednakowe dyskontowanie kosztów i efektów stopą 5%</i>					
LYG	■	■	■	■	■
QALY	■	■	■	■	■
C/E & ICER:					
dla LYG	■	■	■	■	■
dla QALY	■	■	■	■	■
<i>Scenariusz B – brak dyskontowania kosztów i efektów</i>					
LYG	■	■	■	■	■
QALY	■	■	■	■	■
C/E & ICER:					
dla LYG	■	■	■	■	■
dla QALY	■	■	■	■	■
<i>Scenariusz C – dyskontowanie jedynie kosztów stopą 5%</i>					
LYG	■	■	■	■	■
QALY	■	■	■	■	■
C/E & ICER:					
dla LYG	■	■	■	■	■
dla QALY	■	■	■	■	■
<i>Scenariusz D – alternatywna struktura początkowa</i>					
LYG	■	■	■	■	■
QALY	■	■	■	■	■
C/E & ICER:					
dla LYG	■	■	■	■	■
dla QALY	■	■	■	■	■
<i>Scenariusz E – alternatywne użyteczności stanów zdrowia</i>					
LYG	■	■	■	■	■
QALY	■	■	■	■	■
C/E & ICER:					

dla LYG	■	■	■	■	■
dla QALY	■	■	■	■	■
<i>Scenariusz F – scenariusz optymistyczny ekstrapolacji wyników badań</i>					
LYG	■	■	■	■	■
QALY	■	■	■	■	■
C/E & ICER:					
dla LYG	■	■	■	■	■
dla QALY	■	■	■	■	■
<i>Scenariusz G – scenariusz pesymistyczny ekstrapolacji wyników badań</i>					
LYG	■	■	■	■	■
QALY	■	■	■	■	■
C/E & ICER:					
dla LYG	■	■	■	■	■
dla QALY	■	■	■	■	■
<i>Scenariusz H – alternatywne koszty zaoszczędzeń</i>					
LYG	■	■	■	■	■
QALY	■	■	■	■	■
C/E & ICER:					
dla LYG	■	■	■	■	■
dla QALY	■	■	■	■	■
<i>Scenariusz I – dawka ipratropium wg DDD</i>					
LYG	■	■	■	■	■
QALY	■	■	■	■	■
C/E & ICER:					
dla LYG	■	■	■	■	■
dla QALY	■	■	■	■	■

W scenariuszu A, B, C, D, E, F, H tiotropium pozostało rozwiązaniem dominującym w stosunku zarówno do ipratropium, jak i do salmeterolu, tzn. stosowanie tiotropium wiąże się z niższym oczekiwanym kosztem i wyższą oczekiwaną efektywnością (zarówno ze względu na QALY, jak i na LYG). Natomiast w scenariuszu G wartość ICUR wynosi ■ PLN/QALY dla porównania z ipratropium i ok. ■ PLN/QALY dla porównania z salmeterolem, a w scenariuszu I wartość ICUR wynosi ■ PLN/QALY dla porównania z ipratropium, a dla porównania z salmeterolem tiotropium jest terapią dominującą.

6.2.1. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Analiza niezgodna z wytycznymi AOTM:

W analizie nie wyróżniono odpowiednich kategorii kosztów zgodnie z pkt. 4.7.1 Wytycznych

Ograniczenia analizy ekonomicznej:

Nie podano odpowiedzi na badanie ankietowe przeprowadzone wśród 3 ekspertów-klinicystów. Brak dostępu do modelu ekonomicznego.

6.2.2. Wyniki

Analiza koszty-konsekwencje

Tabela Wyniki podstawowej analizy koszty-konsekwencje.

	tiotropium	ipratropium	salmeterol	tiotropium vs	
				ipratropium	salmeterol
Koszty [PLN]:					
całkowite, w tym:					
analizowanego leku					
leczenia stabilnej POChP					
zaostrzeń					
Efekty:					
LYG					
QALY					

Źródło: Tiotropium (Spiriva®) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Analiza koszty-efektywność.

Analiza koszty-efektywność i koszty-użyteczność

Tabela Wyniki podstawowej analizy koszty-efektywność.

	tiotropium	ipratropium	salmeterol	tiotropium vs	
				ipratropium	salmeterol
C/E & ICER:					
dla LYG					
dla QALY					

Źródło: Tiotropium (Spiriva®) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Analiza koszty-efektywność.

Wnioski:

Analiza podstawowa wskazuje, że stosowanie tiotropium jest rozwiązaniem dominującym zarówno w porównaniu z ipratropium, jak i z salmeterolem, tzn. stosowanie tiotropium wiąże się z niższym oczekiwanym kosztem i wyższą oczekiwaną efektywnością (zarówno ze względu na QALY, jak i na LYG).

Bezwzględne oszczędności wynikające ze stosowania tiotropium w horyzoncie pięciu lat są niewielkie i wynoszą: ████████ PLN w porównaniu do ipratropium i ████████ PLN w porównaniu do salmeterolu. Stosowanie tiotropium pozwala na uzyskanie w horyzoncie pięciu lat dodatkowego efektu: ████████ LYG/████████ QALY w porównaniu do ipratropium i ████████ LYG ████████ QALY w porównaniu do salmeterolu.

Wyniki innych analiz ekonomicznych

Tabela. Zestawienie wyników analiz ekonomicznych

Analiza	ICER			Horyzont analizy	Sponsor analiz
	Koszt unikniętych pogorszeń	Koszt na osobę obniżenia ≥4 pkt. w SGRQ	Koszt za QALY		
Friedman et al. 2004 TI vs PL	N/A	N/A	N/A	1 rok	Boehringer Ingelheim

Sanz-Martinez and Perez-Maroto et al. 2004 TI vs SA TI vs IP	7097 3523	3735 2280	N/A N/A	1 rok	Nieokreślony
Ramos et al. 2004 TI vs IP	1189	1933	N/A	1 rok	Boehringer Ingelheim
Oostenbrink et al. 2004 TI vs IP	67	1084	N/A	1 rok	Boehringer Ingelheim
Sicras-Mainar et al. 2004 schemat+TI vs bez TI	N/A	N/A	N/A	1 rok	Boehringer Ingelheim
Oostenbrink et al. 2005 (Holandia) TI vs SA TI vs IP	TI dominant TI dominant	N/A N/A	TI dominant TI dominant	1 rok	Boehringer Ingelheim
Garcia Ruiz et al. 2005 TI vs SA TI vs IP	N/A N/A	75 Euro 192 Euro	N/A N/A	1r.: TI vs IP, 6mc: TI vs SA	Boehringer Ingelheim
Oostenbrink et al. 2005 (Kanada) TI vs SA TI vs IP	17,65 Can\$ 6,9 Can\$	N/A N/A	144,23 Can\$ 77,52 Can\$	1 rok	Boehringer Ingelheim
Schramm et al. 2005 TI vs SA TI vs IP TI vs ST	TI dominant TI dominant TI dominant	N/A N/A N/A	N/A N/A N/A	1 rok	Boehringer Ingelheim
Maniatakis et al. 2006 TI vs SA	TI dominant	N/A	TI dominant	1 rok	Boehringer Ingelheim
Reynoso et al. 2006 SB + TI vs SB + IP	TI dominant	N/A	N/A	1 rok	Boehringer Ingelheim
Rutten-van Molken et al. 2007 TI vs SA TI vs IP	838 Euro 1027 Euro	N/A N/A	4118 Euro 8287 Euro	5 lat	Boehringer Ingelheim, Pfizer
Oba et al 2007 TI vs PL TI vs IP	N/A N/A	N/A N/A	26094 TI dominant	1 rok	Nieokreślony
Onukwugha et al. 2008 TI vs IP	2360\$	N/A	N/A	1 rok	Pharma Foundation
Drescher et al. 2008 Protokół +TI vs protokół bez TI	N/A	N/A	N/A	Pobyt w szpitalu	Nieokreślony, Jeden współautor podał konflikt z BI, GSK, Pfizer
Oostenbrink et al. 2008 TI vs SA TI vs IP	N/A N/A	N/A N/A	TI dominant TI dominant	5 lat	Boehringer Ingelheim, Pfizer
Najafzadeh et al. 2008 TI vs TI + SA TI + FL/SA vs TI	TI dominant 6510 Can\$	N/A N/A	TI dominant 243 180 Can\$	1 rok	Niezależne finansowana analiza
Dalal et al. 2009 FI + SA vs TI	FL+SA dominant	N/A	N/A	1 rok	GSK
Gani et al. 2010 TI vs SA TI vs IP	N/A N/A	N/A N/A	TI dominant TI dominant*	1 rok	Boehringer Ingelheim

TI – tiotropium; PL – placebo; IP – ipratropium; SA – salmeterol; FL – fluticasone; SB – salbutamol; N/A – nie dotyczy; TI/FL+SA dominant – leczenie TI/SA+FL kosztuje mniej i dostarcza więcej korzyści niż leczenie komparatorem; * w podziale na st. zaawansowania choroby (ciężka postać POChP) koszt za QALY dla TI vs IP 1 600 £ albo 3 450 £; W analizie Oostenbrink et al. 2005 koszty zostały ustalone z perspektywy Holandii oraz Kanady;

Zestawienie na podstawie:

- Mauskopf J. A. et al. Review article. Cost effectiveness of tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of the evidence. *Journal of Medical Economics* vol 13, no 3, 2010, 403-417
- i Ray Gani et al. Economic analyses comparing tiotropium with ipratropium or salmeterol in patients with COP. *Primary Care Respiratory J.* 2010, (19)1:68-74

Podsumowanie zestawienia analiz ekonomicznych:

Na 7 analiz wynikiem których był koszt za QALY, w 4 (Gani et al. 2010, Oostenbrink et al. 2008, Maniadaklis et al. 2006, Oostenbrink et al. 2005: Holandia) tiotropium okazał się terapią dominującą w porównaniu z salmeterolem oraz w 4 (Gani et al. 2010, Oostenbrink et al. 2008, Oba et al. 2007, Oostenbrink et al. 2005: Holandia) tiotropium okazał się terapią dominującą w przypadku porównania z ipratropium.

W dwóch analizach (Rutten-van Molken et al. 2007, Oostenbrink et al. 2005: Kanada) porównujących tiotropium z salmeterolem, koszt QALY dla tiotropium oszacowano na poziomie 4118 Euro i 144,23\$Can, a w przypadku porównania tiotropium z ipratropium, koszt QALY dla tiotropium oszacowano na 8287 Euro i 77,52\$Can w zależności z perspektywy jakiego kraju ustalano koszty.

W jednej z analiz (Najafzadeh et al. 2008), tiotropium okazał się terapią dominującą w porównaniu do tiotropium w skojarzeniu z salmeterolem, natomiast koszt QALY dla terapii tiotropium skojarzonym z SA+FL wyniósł 243 180 Can\$.

Większość badań była finansowana przez firmę Boehringer Ingelheim (producenta leku Spiriva), natomiast nie ma niezależnie finansowanych analiz farmakoekonomicznych wykonanych w perspektywie co najmniej 5 lat.

6.3. Analiza wpływu na system opieki zdrowotnej

Założenia analizy:

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), zmiany sposobu finansowania ze środków publicznych stosowania tiotropium (Spiriva®) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) w stopniu umiarkowanym lub ciężkim.

Analizę kosztów przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w 3-letnim horyzoncie czasowym. W analizie wykorzystano historyczne dane IMS z lat 2002-2009 dotyczące sprzedaży leków w Polsce i innych krajach Europy Środkowej.

Analizę wpływu na budżet oparto na dostępnych danych z innych krajów europejskich (dane z 10 krajów), w których tiotropium ma ugruntowaną pozycję na rynku oraz na podstawie polskich danych sprzedażowych od grudnia 2009 roku.

W istniejącym scenariuszu określono obciążenia płatnika i pacjenta związane z refundacją leku w ramach leków wydanych za opłatą ryczałtową (ciężka postać POChP) oraz po wniesieniu opłaty w wysokości 30% ceny leku (umiarkowana postać POChP). Udział w rynku oszacowano na ██████████ DDD. Na podstawie badań rynku, udział poszczególnych sposobów finansowania przyjęto odpowiednio na 85% i 15%.

W nowym scenariuszu docelowy wyrost udziału tiotropium w rynku leków R03 (tj. leków stosowanych w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych) przyjęto na poziomie najwyższym w krajach Europy Środkowej, to jest Węgier [REDACTED]

Średni roczny udział tiotropium w rynku w 2009 r. wynosił [REDACTED] i stabilizuje się na poziomie ok. [REDACTED] DDD miesięcznie [REDACTED] całego rynku R03).

W analizie podstawowej przyjęto, że pomimo obserwowanej stabilizacji rynku leków z grupy R03, przewidywany wzrost udziału nie będzie związany z rezygnacją pacjentów z dotychczasowego leczenia i przejmowaniem przez tiotropium rynku innych leków.

Zakładany wzrost stosowania tiotropium, z [REDACTED] (scenariusz istniejący) do [REDACTED] udziału w rynku leków R03, wynika z istniejącej praktyki klinicznej i stosowania leku pomimo ograniczeń w pełnej refundacji. Dodatkowo założono, że wzrost ten będzie proporcjonalny, a udział w rynku na poziomie [REDACTED] zostanie osiągnięty w 3 roku refundacji.

Scenariusz istniejący i przyszły

Scenariusz istniejący

- wydawanie leku za opłatą ryczałtową w ciężkiej postaci POChP
- wydanie leku za odpłatnością 30% ceny w umiarkowanej postaci POChP
- udział tiotropium w rynku leków z grupy RO3 na poziomie [REDACTED]

Scenariusz nowy

- wydawanie leku za opłatą ryczałtową w umiarkowanej i ciężkiej postaci POChP bez przejmowania rynku innych leków
- udział tiotropium w rynku leków z grupy RO3 na poziomie [REDACTED]

Liczba pacjentów oraz Wydatki NFZ na refundację preparatu Spiriva

Rok	Miesiąc	Liczba pacjentów	Liczba opakowań	Kwota refundacji
2009	4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2009	5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2009	6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2009	7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2009	8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2009	9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2009	10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2009	11	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2009	12	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2010	1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2010	2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2010	3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2010	4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Suma rocznie		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6.3.1. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Koszty bezpośrednie niemedyczne, pośrednie

Niedoszacowane wydatki na refundację preparatu Spiriva w scenariuszu istniejącym o ok. █████ zł

6.3.2. Wyniki

Średnie obciążenia budżetowe związane z finansowaniem leczenia tiotropium przez NFZ skorygowane o udział w rynku poszczególnych typów refundacji oszacowano na █████ PLN w przeliczeniu na DDD (█████ PLN/DDD z perspektywy pacjenta).

Dopłatę chorych do tiotropium oszacowano na █████ PLN rocznie, z czego █████ PLN przypada na leki wydawane za opłatą ryczałtową, a █████ PLN na dopłatę do leków w wysokości 30% ceny leku.

Scenariusz istniejący, dane roczne

Perspektywa	Średni koszt, PLN/DDD	Liczba DDD	Koszt całkowity, PLN
NFZ	█████	█████	█████
Pacjent	█████		█████

W nowym scenariuszu średnie obciążenia budżetowe związane z finansowaniem leczenia tiotropium przez NFZ oszacowano na █████ PLN w przeliczeniu na DDD oraz █████ PLN/DDD z perspektywy pacjenta.

Liczbę DDD, uwzględniającą zwiększenie udziału tiotropium w rynku, oszacowano na █████ DDD, █████ DDD i █████ DDD w kolejnych latach, co odpowiada procentowemu udziałowi tiotropium w rynku RO3 odpowiednio na poziomie █████%, █████% i docelowo █████% w trzecim roku.

Nowy scenariusz

Perspektywa	Koszt DDD; PLN	Rok	Liczba DDD	Koszt całkowity, PLN
NFZ	█████	1	█████	█████
		2	█████	█████
		3	█████	█████
Pacjent	█████	1	█████	█████
		2	█████	█████
		3	█████	█████

Dodatkowe zużycie tiotropium w DDD

Scenariusz	1 rok	2 rok	3 rok	Łącznie
Istniejący	█████	█████	█████	█████
Nowy	█████	█████	█████	█████
Zmiana	█████	█████	█████	█████

Zestawienie kosztów z perspektywy NFZ w PLN

Scenariusz	1 rok	2 rok	3 rok	Łącznie
Istniejący	█████	█████	█████	█████
Nowy	█████	█████	█████	█████
Zmiana	█████	█████	█████	█████

Zestawienie kosztów z perspektywy pacjenta w PLN

Scenariusz	1 rok	2 rok	3 rok	Łącznie
Istniejący	████████	████████	████████	████████
Nowy	████████	████████	████████	████████
Zmiana	████████	████████	████████	████████

Zgodnie z przyjętymi założeniami w kolejnych latach wzrost zużycia tiotropium oszacowano na █████ tys. DDD, █████ tys. DDD oraz █████ tys. DDD. Zwiększenie zużycia leku oraz zmiana sposobu finansowania skutkują zwiększeniem obciążeń budżetowych płatnika o █████ mln PLN w pierwszym roku i █████ mln PLN oraz █████ mln PLN w kolejnych latach

Zmniejszenie współpłacenia chorych, wynikające z braku dopłaty do leku na poziomie 30% jego ceny, oszacowano na █████ mln PLN, █████ mln PLN i █████ mln PLN w kolejnych latach.

Analiza wrażliwości

Analizę scenariuszy oparto o zmianę udziału tiotropium w rynku leków R03. Dodatkowo w scenariuszach alternatywnych przyjęto założenie o przejmowaniu rynku długo działających beta-adrenolityków przez dodatkową liczbę zużytych dawek tiotropium. Charakterystykę zmodyfikowanych parametrów analizy przedstawiono poniżej:

scenariusz minimalny – udział tiotropium w rynku leków R03 na dotychczasowym poziomie – █████

scenariusz maksymalny – udział tiotropium w rynku leków R03 na poziomie █████ który odpowiada udziałowi w Austrii (najwyższe zużycie w regionie, na podstawie danych producenta),

scenariusze alternatywne – założenia zgodne ze scenariuszem podstawowym, minimalnym i maksymalnym skorygowane o przejmowanie przez tiotropium rynku leków z grupy LABA.

W scenariuszu minimalnym (udział tiotropium w rynku leków R03 na dotychczasowym poziomie – █████) dodatkowe roczne obciążenie budżetowe płatnika związane z pełną refundacją tiotropium oszacowano na █████ mln PLN, co odpowiada zmniejszeniu współpłacenia chorego o █████ mln PLN.

W scenariuszu maksymalnym (udział tiotropium w rynku leków R03 na poziomie █████) co odpowiada udziałowi w rynku w Austrii) dodatkowe roczne obciążenie budżetowe płatnika związane z pełną refundacją tiotropium oszacowano na █████ mln PLN, █████ mln PLN i █████ mln PLN w trzech kolejnych latach. Z perspektywy pacjenta zmniejszenie współpłacenia chorego oszacowano na █████ mln PLN, █████ mln PLN i █████ mln PLN w kolejnych latach.

W scenariuszach alternatywnych uwzględniających zmniejszenie zużycia leków z grupy długo działających betaadrenolityków obciążenia budżetowe NFZ oszacowano w zakresie:

o I rok: █████ mln PLN,

o II rok: █████ mln PLN,

o III rok: █████ mln PLN.

w tym oszczędności NFZ związane ze zmniejszeniem zużycia i refundacji leków z grupy długo działających betaadrenolityków oszacowano w zakresie:

o I rok: █████ mln PLN,

o II rok: █████ mln PLN,

o III rok: █████ mln PLN.

Oszczędności z perspektywy pacjenta oszacowano odpowiednio na:

o I rok: █████ mln PLN,

o II rok: [REDACTED] mln PLN,

o III rok: [REDACTED] mln PLN.

6.3.3. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne (wg wnioskodawcy)

„Nie zidentyfikowano dziedziny życia społecznego, która mogłaby ponieść straty związane ze zmianą sposobu finansowania tiotropium. Szerokie udostępnienie opcji terapeutycznej w ramach wykazu leków refundowanych wydawanych za opłatą ryczałtową nie wydaje się wywoływać dylematów moralnych. Przeciwnie, umożliwi chorym z umiarkowaną postacią choroby łatwiejszy dostęp do leczenia, podobnie jak to jest obecnie w grupie chorych z ciężką postacią choroby. Pozytywna decyzja o zmianie sposobu refundacji w leczeniu umiarkowanej postaci POChP może podnieść poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej.

Należy podkreślić, że zaprzestanie finansowania tiotropium nie pozostawi chorych bez leczenia (chorzy będą mogli otrzymywać leki z grupy LABA), ale w świetle wytycznych i praktyki klinicznej istotnie ograniczy możliwości terapeutyczne leczenia POChP długo działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela. Ograniczenie opcji terapeutycznych tylko do jednej grupy leków, niesie za sobą ryzyko braku dostępu do alternatywnego sposobu leczenia i przez to niewystarczającej kontroli choroby, szczególnie u tych chorych, u których leki są nietolerowane lub wystąpiły działania niepożądane.

Jak każde leczenie, również terapia tiotropium może nie być zaakceptowana przez poszczególnych chorych. Zastosowanie terapii powinno być poprzedzone szczegółową informacją dla pacjenta o potencjalnych korzyściach i ryzyku jej stosowania.

Nie zidentyfikowano żadnych obowiązujących regulacji prawnych, które wymagałyby korekty w związku z upowszechnieniem analizowanej opcji terapeutycznej.”

7. Podsumowanie

7.1.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

BRAK

7.1.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Technologia powinna być finansowana ze środków publicznych dla leczenia chorych z POChP:

- Poprawa jakości życia
- Zmniejszenie duszności
- Poprawa czynności układu oddechowego
- Poprawa zdolności wysiłkowej
- Zmniejszenie częstości zaostrzeń choroby
- Zmniejszenie częstości hospitalizacji
- Zmniejszenie śmiertelności
- Lek bezpieczny

Przyjmowanie leku w sposób istotny poprawia przebieg POChP w przyczynach podanych powyżej. Poprawia czynność płuc, zmniejsza częstość zaostrzeń choroby i ich ciężkość poprawia zdolność wysiłkową w sposób istotny ogranicza ogólnoustrojowy proces zapalny wywołany przez chorobę co przekłada się nie tylko na korzystny przebieg choroby ale i na choroby towarzyszące (cukrzyca, serce itd.)

7.1.3. Kluczowe informacje i wnioski z analizy weryfikacyjnej

Analiza efektywności klinicznej

TIO w dawce 18 µg/g charakteryzuje się istotnie statystycznie większą lub porównywalną skutecznością do pozostałych analizowanych alternatywnych terapii farmakologicznych.

W przypadku porównania TIO z krótko działającym lekiem przeciwcholinergicznym zaobserwowano przewagę TIO w odniesieniu do ceny jakości życia, objawów choroby, zastosowanego leczenia doraźnego, a także w odniesieniu do poprawy ocenianych parametrów spirometrycznych.

W przypadku porównania TIO z długo działającymi β₂-mimetykami, TIO wykazuje istotną statystyczną przewagę w skuteczności przez poprawę jakości życia, zmniejszenie duszności w skali TDI oraz poprawę parametrów spirometrycznych m.in. FEV₁ i FVC po podaniu kolejnej dawki leku.

Zaobserwowano większą poprawę w ocenie jakości życia u pacjentów, u których zastosowano schemat terapeutyczny długo działający β₂ agonista+glikokortykosteroid w porównaniu z TIO. Nie wykazano natomiast różnicy w ocenie objawów choroby, leczenia doraźnego oraz wszystkich analizowanych parametrów spirometrycznych.

Większość z analizowanych punktów końcowych w porównaniu TIO+FOR vs SAL+FLU oceniona została na korzyść schematu terapeutycznego, w którym zastosowano TIO.

Nie zaobserwowano różnic pomiędzy TIO stosowanego w skojarzeniu z glikokortykosteroidem (FLU) w porównaniu z glikokortykosteroidem w skojarzeniu z β₂ agonistą w ocenie wszystkich analizowanych punktów końcowych: jakości życia oraz parametrów spirometrycznych (wartości średnie FEV₁ oraz FVC).

Analiza bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa TIO wskazują na przewagę leku nad długo działającymi β 2-mimetykami w odniesieniu do mniejszej częstości raportowanych ciężkich działań niepożądanych.

W przypadku porównania TIO w monoterapii ze skojarzeniem LABA + GKS zaobserwowano większą liczbę zgonów związanych głównie z powikłaniami sercowo-naczyniowymi w grupie pacjentów leczonych TIO.

W pozostałych przypadkach (porównanie TIO vs krótkodziałający lek przeciwcholinergiczny, TIO+FOR vs FLU+SAL, a także TIO+FLU vs SAL+FLU) profil bezpieczeństwa analizowanych terapii był porównywalny.

Zdaniem Wnioskodawcy należy mieć na uwadze fakt, że ocena porównania terapii tiotropium + GKS vs LABA + GKS oparta jest tylko na jednym badaniu otwartym, wyniki wskazujące na porównywalny profil bezpieczeństwa analizowanych terapii należy zatem interpretować ostrożnie. Brak danych dotyczących częstości działań niepożądanych uniemożliwia przeprowadzenie oceny bezpieczeństwa w sposób wiarygodny.

Analiza ekonomiczna

Analiza podstawowa wskazuje, że stosowanie tiotropium jest rozwiązaniem dominującym zarówno w porównaniu z ipratropium, jak i z salmeterolem, tzn. stosowanie tiotropium wiąże się z niższym oczekiwanym kosztem i wyższą oczekiwaną efektywnością (zarówno ze względu na QALY, jak i na LYG).

Bezwzględne oszczędności wynikające ze stosowania tiotropium w horyzoncie pięciu lat są niewielkie i wynoszą: █████ PLN w porównaniu do ipratropium i █████ PLN w porównaniu do salmeterolu. Stosowanie tiotropium pozwala na uzyskanie w horyzoncie pięciu lat dodatkowego efektu: █████ LYG/█████ QALY w porównaniu do ipratropium █████ LYG/█████ QALY w porównaniu do salmeterolu.

Analiza wpływu na budżet

Firma Boehringer Ingelheim, założyła w BIA zmianę dotychczasowego sposobu finansowania leku Spiriva, zmiana polegałaby na finansowaniu tiotropium w ramach jednego wykazu leków refundowanych wydawanych po wniesieniu opłaty ryczałtowej w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc w grupie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby.

Zgodnie z przyjętymi założeniami w kolejnych latach wzrost zużycia tiotropium oszacowano na █████ tys. DDD, █████ tys. DDD oraz █████ tys. DDD. Zwiększenie zużycia leku oraz zmiana sposobu finansowania skutkują zwiększeniem obciążeń budżetowych płatnika o █████ mln PLN w pierwszym roku i █████ mln PLN oraz █████ mln PLN w kolejnych latach.

Zmniejszenie współpłacenia chorych, wynikające z braku dopłaty do leku na poziomie 30% jego ceny, oszacowano na █████ mln PLN, █████ mln PLN i █████ mln PLN w kolejnych latach.

8. Piśmiennictwo

1. Bateman ED, van Dyk M, Sagriotis A. Comparable spirometric efficacy of tiotropium compared with salmeterol plus fluticasone in patients with COPD: a pilot study. *Pulm Pharmacol Ther* 2008;21:20e5.
2. Wedzicha JA, Calverley PMA, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:19e26.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego – Spiriva (URPL)
4. vanNoord JA, Bantje TA, Eland ME, Korducki L, Cornelissen PJ. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. The Dutch Tiotropium Study Group. *Thorax* 2000;55(4):289–94.
5. Mauskopf J. A. et al. Review article. Cost effectiveness of tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of the evidence. *Journal of Medical Economics* vol 13, no 3, 2010, 403-417.
6. Ray Gani et al. Economic analyses comparing tiotropium with ipratropium or salmeterol in patients with COP. *Primary Care Respiratory J.* 2010, (19)1:68-74.
7. Hsu Jeng-Yuan, Reury-Peng Perng, Jau-Yeong Lu, Chin-Pyng Wu, Ming-Shyan Huang, Kwen-Tay Luh, Pan-Chyr Yang Double-blind Randomized Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Tiotropium and Ipratropium in the Treatment of COPD Patients in Taiwan, *J Formos Med Assoc*, 2006 Vol 105 No 9; pp.708-714.
8. Perng D-W., C-W. Tao, K-C. Su, C-C. Tsai, L-Y. Liu and Y-C. Lee Anti-inflammatory effects of salmeterol/fluticasone, tiotropium/fluticasone or tiotropium in COPD, *Eur Respir J* 2009; 33: 778–784.
9. Rabe Klaus F., Wolfgang Timmer, Alexandros Sagkriotis and Klaus Viel Comparison of a Combination of Tiotropium Plus Formoterol to Salmeterol Plus Fluticasone in Moderate COPD, 2008;134:255-262; Prepublished online April 10, 2008; *Chest* DOI 10.1378/chest.07-2138
10. Cazzola Mario, Filippo Ando` b, Pierachille Santusc, Paolo Ruggerib, Fabiano Di Marcoc, Alessandro Sanduzzid, Maria D'Amatoe A pilot study to assess the effects of combining fluticasone propionate/salmeterol and tiotropium on the airflow obstruction of patients with severe-to-very severe COPD, *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 20 (2007) 556–561.
11. Tashkin D.P. , J.F. Donohue, D.A. Mahler, H. Huang, E. Goodwin, K. Schaefer, J.P. Hanrahan, W.T. Andrews Effects of arformoterol twice daily, tiotropium once daily, and their combination in patients with COPD, *Respiratory Medicine* (2009) 103, 516e524.
12. Donohue H.H., vanNoord J.A., Bateman E.D., Langley S.J., Lee A., Witek J., Kesten Jr S., Towse L A 6-Month, Placebo-Controlled Study Comparing Lung Function and Health Status Changes in COPD Patients Treated With Tiotropium or Salmeterol, *Chest* 2002; 122:47-55.
13. Briggs D.D. Jra, H. Covelli, R. Lapidus, S. Bhattacharya, S. Kesten, C. Cassino Improved daytime spirometric efficacy of tiotropium compared with salmeterol in patients with COPD, *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 18 (2005) 397–404.

9. Załączniki

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego – Spiriva

[REDACTED]

3. Tiotropium (Spiriva®) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Analiza problemu decyzyjnego. [REDACTED], Warszawa 2009
4. Tiotropium (Spiriva®) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Analiza kliniczna. [REDACTED] Warszawa 2010
5. Tiotropium (Spiriva®) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Analiza koszty efektywność. [REDACTED] Warszawa 2010
6. Tiotropium (Spiriva®) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia [REDACTED] Warszawa 2010
7. Pisma zlecające MZ, znak: MZ-PLE-460-8365-197/GB/10 z dn. 01.02.2010; MZ-PLE-460-8365-93/GB/09 z dn. 21.10.2009; MZ-PLE-460-8365-61/GB/09 z dn. 01.09.2009
8. Strategia wyszukiwania (Medline, Cochrane Library, EMBASE)
9. AW-Spiriva: ocena zgodności z wytycznymi
10. Pismo NFZ znak: NFZ/CF/DGL/2010/073/0312/W/17598/PIM z dn. 30.08.2010
11. Rekomendacje