



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Fluticasonum (Flixotide,
Flixotide Dysk) w leczeniu astmy i
przewlekłej obturacyjnej choroby
płuc.**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-269

Warszawa, wrzesień 2011

[REDACTED]

Osoby uczestniczące w pracach nad oceną raportu zadeklarowały brak konfliktu interesów.

W toku prac występowało o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

[REDACTED]

Zastosowane skróty:

Ustawa – Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. z 2009 r. nr 118 poz. 989)

Rozporządzenie – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (DZ.U. z 2009 r. nr 222 poz. 1773)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

AQLQ - (ang. *Asthma Quality of life Questionnaire*) Kwestionariusz jakości życia chorych z astmą

ASS – (ang. *Asthma Symptom Scale*) Kliniczna punktacja objawów astmy;

BDP - beklometazon

BUD – budezonid

CFC - (ang. Chlorofluorocarbon) Nośnik chlorofluorokarbonowy (freonowy)

CFC-MDI - Inhalator ciśnieniowy z dozownikiem oraz nośnikiem chlorofluorokarbonowym

CI95% -(ang. *Confidence Interval*) 95% przedział ufności

CIC - (ang. *Ciclesonide*) Cyklezonid

DPI- (ang. *Dry Powder Inhaler*) Inhalator suchego proszku

EMA - (ang. *European Medicines Agency*) Europejska Agencja ds. Leków

EQ-D5 (ang. *EuroQol five-dimension questionnaire*) Kwestionariusz oceny jakości życia

FEV1- (ang. *Forced Expiratory Volume in 1 second*) Natężona objętość wydechu pierwszosekundowa

FP – flutykazon

FVC - (ang. *Forced Vital Capacity*) Natężona pojemność życiowa

GINA - (ang. *Global Initiative For Asthma*) Światowa Inicjatywa Zwalczenia Astmy

GRADE – (ang. *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) skala do oceny jakości dowodów

HFA - (ang. *Hydrofluoroalkane*) Nośnik hydrofluoroalkanowy

HFA-MDI – Inhalator ciśnieniowy z dozownikiem oraz nośnikiem hydrofluoroalkanowym

ICS-MDI - (ang. *Inhaled Corticosteroids*) Wziewne kortykosteroidy

IS - Wynik (różnica) istotna statystycznie

ITT - Analiza zgodna z intencją leczenia

LABA - Długodziałający lek β 2-adrenergiczny/mimetyk (*Long-Acting Beta Agonist*)

LAMA – Długodziałający lek przeciwmuskarynowy/cholinolityczny (*Long-Acting Muscarinic Antagonist*)

MD - (ang. *Mean Difference*) Średnia różnica

mITT - Modyfikacja analizy zgodnej z intencją leczenia

NNH - (ang. *Number Needed to Harm*) Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego u jednego pacjenta w określonym czasie. Obliczana jako odwrotność bezwzględnego zwiększenia ryzyka ARI (1/ARI)

NNT - (ang. *Number Needed to Treat*) Liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednego z nich w określonym czasie. (1/ARR)

PEF - (ang. *Peak Expiratory Flow*) Szczytowy przepływ wydechowy

PLC – Placebo

RR - (ang. *Relative Risk*) Ryzyko względne

SABA - (ang. *Short Acting Beta-Agonists*) Krótko działające beta-2-mimetyki

SD - (ang. *Standard Deviation*) Odchylenie standardowe

SGRQ (ang. *St George's Respiratory Questionnaire*) Kwestionariusz oceny jakości życia u pacjentów ze schorzeniami układu oddechowego

WMD - (ang. *Weighted Mean Difference*) Średnia ważona różnica

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	6
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Problem zdrowotny.....	9
2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia.....	12
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej	12
2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli	12
2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych.....	12
2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej:	14
2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory	15
2.3.1. Interwencje	15
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne	15
2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane.....	16
2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioski.....	16
2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	16
2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	17
2.3.2. Komparatory	17
2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	17
2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję	17
2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	18
2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce.....	18
2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	18
2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	18
3. Opinie ekspertów	21
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej.....	23
4.1. Rekomendacje kliniczne	23
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	25
5. Finansowanie ze środków publicznych	27
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	27
5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	33
6. Wskazanie dowodów naukowych.....	34
6.1. Analiza kliniczna	34
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej.....	34
6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	36
6.1.3. Analiza kliniczna wykonana na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych.....	39
6.1.4. Wyniki analizy klinicznej	39
6.1.4.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna	39
6.1.4.1.1. Informacje z raportu	39

6.1.4.1.2.	Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej.....	40
6.1.4.1.3.	Inne odnalezione informacje.....	50
6.1.4.2.	Bezpieczeństwo	52
6.1.4.2.1.	Informacje z raportu	52
6.1.4.2.1.	Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej.....	52
6.1.4.2.2.	Inne odnalezione informacje.....	58
6.2.	Analiza ekonomiczna.....	58
6.2.1.	Metodologia analizy ekonomicznej.....	59
6.2.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	64
6.2.3.	Analiza ekonomiczna (na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych).....	67
6.2.4.	Skrócona analiza ekonomiczna (na podstawie dowodów wtórnych).....	67
6.2.5.	Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej.....	67
6.2.5.1.	Informacje z raportu	67
6.2.5.2.	Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej.....	72
6.2.5.3.	Inne odnalezione informacje.....	72
6.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	72
6.3.1.	Metodologia oceny	72
6.3.2.	Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM.....	73
6.3.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia wykonana w/dla AOTM.....	75
6.3.4.	Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia	75
6.3.4.1.	Informacje z raportu	75
6.3.4.2.	Informacje z analizy wpływu na system ochrony zdrowia wykonanej w/dla AOTM	76
6.3.4.3.	Informacje z innych źródeł	76
6.3.5.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne	76
7.	Podsumowanie.....	78
7.1.	Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę.....	78
7.2.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	78
8.	Piśmiennictwo	82
9.	Załączniki	86

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i
znak pisma zlecającego

2009-10-22 znak pisma: MZ-PLE-460-8365-91/GB/09

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra
Zdrowia (RR-MM-DD)

2011-09-30

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Fluticasonum (Flixotide, Flixotide Dysk)

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

- 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 (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- 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

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

Data sporządzenia wniosku

2009-10-21

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Wnioskowana technologia medyczna:

Fluticasonum (Flixotide[®] i Flixotide Dysk[®])

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

Astma i przewlekła obturacyjna choroba płuc

Wnioskodawca (pierwotny):

Ministerstwo Zdrowia

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

GlaxoSmithKline Export Ltd

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

Budesonidum

Budair[®] - TORREX CHIESI POLSKA SP. Z O.O., POLSKA
Horacort mite[®] - INST.FARMACEUTYCZNY, POLSKA
Miflonide[®] - NOVARTIS PHARMA GMBH, NIEMCY
Neplit Easyhaler[®] 100/200/400 - MENARINI INTERNATIONAL OPER. LUXEMBURG S.A., LUKSEMBURG
Pulmicort nebulisation[®] - ASTRAZENECA AB, SZWECJA
Pulmicort Turbohale[®] - ASTRAZENECA AB, SZWECJA
Ribuspir[®] TORREX - CHIESI POLSKA SP. Z O.O., POLSKA
Tafen novolizer[®] 200 - MEDA PHARMA GMBH & CO.KG, NIEMCY

Beclometasonum

Aldecin Inhaler[®] - SCHERING-PLOUGH LABO N.V., BELGIA
Cortare[®] - TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA
Beclazone[®] - EB NORTON WATERFORD.I.E, IRLANDIA
Baclocort forte[®] - GLAXO WELLCOME S.A., POLSKA
Clenil[®] - TORREX CHIESI PHARMA GMBH, AUSTRIA
Formodual[®] - TORREX CHIESI POLSKA SP. Z O.O., POLSKA
Fostex[®] - TORREX CHIESI POLSKA SP. Z O.O., POLSKA

Ciclesonidum

Alvesco[®] - NYCOMED GMBH, NIEMCY

2. Problem decyzyjny

Zlecenie Ministerstwa Zdrowia, dotyczące przygotowania „rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego: **fluticasonum (Flixotide[®], Flixotide Dysk[®]) w postaci aerozolu wziewnego, proszku do inhalacji, zawiesiny do inhalacji, zawiesiny do inhalacji w nebulizatorze we wskazaniu: astma oskrzelowa i przewlekła obturacyjna choroba płuc** oraz eozynofilowego zapalenia płuc – na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych” (Dz.U. z 2009 r., nr 118, poz. 989), otrzymano pismem z dnia 21.10.09 r., znak: MZ-PLE-460-8365-91/GB/09 i doprecyzowano pismem z dnia 17.11.09r., znak: MZ-PLE-460-8365-119/GB/09.

Agencja zwróciła się do Ministerstwa Zdrowia o ponowne doprecyzowanie zlecenia dotyczące kwestii wskazania. Ostatecznie Ministerstwo pismem z dnia 27.05.11r., znak: MZ-PLE-460-8365-427/GB/11 **usunęło część zlecenia dotyczącą eozynofilowego zapalenia oskrzeli.**

Ministerstwo zdrowia zwróciło się ponownie pismem znak: MZ-PLE-460-8365-448/GB/11 z dn. 13.07.11 r. z prośbą o wydanie rekomendacji Prezesa Agencji do dnia 30 września 2011 r. oraz o ustosunkowanie się w stanowisku Prezesa i Rady Konsultacyjnej do zasadności utworzenia wspólnej grupy limitowej dla wszystkich wziewnych sterydowych leków przeciwastmatycznych lub podgrup obejmujących poszczególne substancje czynne.

2.1. Problem zdrowotny

Astma oskrzelowa (łac. *asthma bronchiale*) jest przewlekłą chorobą zapalną dróg oddechowych, w której chroniczne zapalenie powoduje nadreaktywność oskrzeli, prowadzącą do napadów świszczącego oddechu, duszności, uczucia ściskania w klatce piersiowej i kaszlu, występujących szczególnie w nocy i nad ranem. Napadom tym zwykle towarzyszy rozłana obturacja oskrzeli o zmiennym nasileniu, często ustępująca samoistnie lub pod wpływem leczenia.

Z punktu widzenia etiologii astmy wyróżnia się:

- astmę uczuleniową (zewnątrzpochodną, alergiczną, atopową),
- astmę nieuczuleniową (wewnątrzpochodną, niealergiczną, nieatopową),
- postaci mieszane z komponentą zarówno uczuleniową, jak i niealergiczną.

Epidemiologia

Astma jest jedną z najczęstszych przewlekłych chorób układu oddechowego. Chorobowość w dorosłej populacji Polski szacuje się na 5,4%. Częściej chorują kobiety. Każdego roku z powodu astmy umiera w Polsce ok. 1500 osób.

Astma może przebiegać ze zróżnicowanym nasileniem. W poniższej tabeli przedstawiono klasyfikację przebiegu astmy opracowaną przez organizację GINA.

Tabela 1. Klasyfikacja ciężkości astmy na podstawie wytycznych GINA 2009.

Stopień ciężkości	Objawy dzienne	Objawy nocne	Czynność płuc	
			PEF lub FEV ₁	Zmienność PEF
Stopień 1 – astma sporadyczna	– <1 raz w tygodniu, zaostrzenie krótkotrwałe	≤2 razy w miesiącu	≥80%	<20%
Stopień 2 – astma przewlekła lekka	– > 1raz w tygodniu, ale < 1raz dziennie, zaostrzenia mogą zaburzać sen i utrudniać dzienną aktywność	>2 razy w tygodniu	≥80%	20-30%
Stopień 3 – astma przewlekła umiarkowana	– codzienne, konieczność inhalacji krótko działającego B2-mimetyku codziennie – zaostrzenia mogą zaburzać sen i utrudniać dzienną aktywność	>1 raz w tygodniu	60-80%	>30%
Stopień 4 – astma	– codzienne, częste zaostrzenia, ograniczenie	częste	≤60%	>30%

przewlekła ciężka	aktywności fizycznej			
-------------------	----------------------	--	--	--

FEV1- natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (ang. *Forced Expiratory Volume In 1 second*);

Czynniki ryzyka astmy można podzielić na osobnicze (wytwarzanie nadmiernej ilości przeciwciał klasy IgE, nadreaktywność oskrzeli, rasa czarna, płeć żeńska u dorosłych i męska u dzieci) oraz środowiskowe (alergeny, dieta, dym tytoniowy, status społeczny i ekonomiczny, zakażenia wirusowe i bakteryjne).

Objawy kliniczne mają zmienny charakter i są to: duszność głównie wydechowa o charakterze napadowym, najczęściej nad ranem, duszność odczuwana jako ucisk w klatce piersiowej, świszający oddech, suchy kaszel. W okresie objawowym stwierdza się: świsty (rozlane, obustronne, głównie wydechowe), furczenia, wydłużony wydech.

W przebiegu astmy dochodzi do zaostrzeń, które mogą się rozwijać stopniowo lub gwałtownie. Przyczyną jest najczęściej zakażenie układu oddechowego lub niepowodzenie po dotychczasowej terapii, a odpowiedź na leczenie jest powolna. W drugim przypadku objawy rozwijają się szybko (napady astmy) a odpowiedź na leczenie jest zwykle szybsza. Zaostrzenie może mieć charakter łagodny, umiarkowany lub ciężki, a nieleczone może doprowadzić do śmierci. Wieloletnia źle leczona astma z czasem prowadzi do postępującego, nieodwracalnego ograniczenia przepływu powietrza.

Leczenie astmy oskrzelowej

Leki stosowane w astmie podzielić można na 2 kategorie:

leki kontrolujące astmę - leki przyjmowane regularnie, codziennie, pozwalające uzyskać i utrzymywać kontrolę astmy przewlekłej głównie dzięki działaniu przeciwzapalnemu. Do tej kategorii zaliczane są glikokortykosteroidy podawane wziewnie lub ogólnoustrojowo, leki przeciwlukotrienowe, długodziałające beta-2-mimetyki wziewne w połączeniu z glikokortykosteroidami wziewnymi, teofilina o przedłużonym uwalnianiu, kromony oraz przeciwciała anti-IgE. **Najsukuteczniejsze w tej grupie są glikokortykosteroidy wziewne.**

leki doraźne, tzw. terapie ratunkowe astmy – stosowane w razie potrzeby, w celu szybkiego zniesienia skurczu oskrzeli i jego objawów podmiotowych. Należą tutaj: szybko działające beta2-mimetyki wziewne, wziewne leki przeciwcholinergiczne, krótko działające preparaty teofiliny oraz krótko działające beta2-mimetyki doustne.

Tabela 2. Dienne dawki ekwiwalentne dla wybranych wziewnych glikokortykosteroidów stosowanych u dorosłych chorych na astmę wg GINA 2010.

Nazwa leku	Niska dawka dzienna (µg)	Średnia dawka dzienna (µg)	Wysoka dawka dzienna (µg)*
Beklometazon (dipropionian)	200-500	>500-1000	>1000-2000
Budezonid	200-400	>400-800	> 800-1600
Cyklezonid	80-160	>160-320	>320-1280
Flutykazon (propionian)	100-250	>250-500	>500-1000

* porównanie oparte na danych dotyczących skuteczności

Źródło: Szczeklik 2010, AW-11,

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest schorzeniem charakteryzującym się ograniczeniem przepływu powietrza w drogach oddechowych, które nie jest w pełni odwracalne. Ograniczenie przepływu w drogach oddechowych zazwyczaj jest postępujące i wiąże się z nieprawidłową odpowiedzią zapalną płuc na uszkadzający wpływ niektórych pyłów lub gazów. (Według definicji GOLD ang. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*).

Czynniki ryzyka rozwoju POChP są m.in. palenie tytoniu, zanieczyszczenie środowiska pracy i powietrza atmosferycznego, infekcje układu oddechowego i palenie bierne we wczesnym dzieciństwie, nawracające infekcje oskrzelowo-płucne, uwarunkowania genetyczne, płeć, mała masa urodzeniowa, nadreaktywność oskrzeli oraz czynniki klimatyczne i społeczne.

Rozwój choroby prowadzi do trwałej utraty sprężystości płuc, zwężenia drobnych oskrzeli oraz zwłóknienia okołoskrzelikowego. Dochodzi do skurczu mięśni gładkich oskrzeli oraz obrzęku ich błony śluzowej, a także zwiększonego wydzielania śluzu. Pogorszeniu ulega wartość parametrów spirometrycznych. Wzrasta

liczba mediatorów procesu zapalnego, dochodzi do infekcji bakteryjnych i wirusowych, które są jedną z przyczyn występowania zaostrzeń.

Epizody zaostrzeń cechują się nasileniem duszności, kaszlu i odkrztuszania płwociny, mogą również prowadzić do niewydolności oddechowej, a w efekcie do hospitalizacji i zgonu. Zaostrzenia wpływają na jakość życia, wydolność czynnościową, przyspieszają pogarszanie się czynności płuc i odpowiadają za dużą część kosztów opieki zdrowotnej nad chorymi na POChP.

Utratę rezerw wentylacyjnych płuc mierzy się rocznym ubytkiem pierwszosekundowej natężonej objętości wydechowej (FEV1). U zdrowego człowieka roczny ubytek FEV1 wynosi 20-30 ml, natomiast u chorych na POChP – powyżej 40 ml, ale może sięgać 100 ml. Trafną korelację z przewidywaną długością życia wykazuje FEV1 wyrażona jako odsetek wartości należnej (FEV1% w.n.) zmierzona po podaniu leku rozszerzającego oskrzela. Nawet pojedynczy wynik FEV1 ma znaczenie prognostyczne.

Tabela 3. Spirometryczna klasyfikacja ciężkości POChP.

Stadium	Kryterium spirometryczne (% FEV1 w stosunku do wartości należnej)*	Typowy obraz kliniczny
I lekka postać POChP	$\geq 80\%$	może występować przewlekły kaszel i odkrztuszanie płwociny
II umiarkowana postać POChP	$50 \leq FEV1 < 80\%$	zwykle występuje duszność wysiłkowa; może występować kaszel i odkrztuszanie płwociny
III Ciężka postać POChP	$30\% \leq FEV1 < 50\%$	nasilone objawy j.w., mniejsza wydolność wysiłkowa, częste zaostrzenia
IV bardzo ciężka postać POChP	$< 30\%$ lub $< 50\% +$ przewlekła niewydolność oddechowa	nasilone objawy j.w., zwykle duszność spoczynkowa, mogą występować objawy serca płucnego, zaostrzenia

FEV1- natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. *Forced Expiratory Volume In 1 second*); *FEV1/FVC<0,70

Rokowanie można też ustalać na podstawie czteroczynnikowego wskaźnika BODE, na który składają się: wskaźnik masy ciała (**body mass index**), stopień obturacji oskrzeli (**obturation**), duszność (**dyspnea**) oraz sprawność wysiłkowa (**exercise capacity**). Duży wpływ na rokowanie ma ogólny stan pacjenta, dieta, styl życia.

POChP jest najczęściej występującą przewlekłą chorobą płuc i czwartą najczęstszą przyczyną zgonów w Polsce. Badania epidemiologiczne wykazały, że na POChP choruje u nas około 10% dorosłej populacji. Liczba zgonów z powodu POChP i jej bezpośrednich powikłań (serce płucne) waha się między 14 a 15 tysięcy rocznie. Mężczyźni chorują 2-3 razy częściej od kobiet.

Leczenie POChP ma na celu: kontrolę i łagodzenie objawów, zahamowanie postępu choroby, zwiększenie tolerancji wysiłku, poprawę ogólnego stanu zdrowia, zapobieganie powikłaniom i ich leczenie, zapobieganie zaostrzeniom i ich leczenie oraz zmniejszenie śmiertelności.

Ogólna strategia leczenia stabilnej POChP polega na stopniowej intensyfikacji terapii w zależności od ciężkości choroby i stanu klinicznego pacjenta. Raz wprowadzonego elementu leczenia nie należy odstawić. Na poszczególne piętra tak tworzonej piramidy terapeutycznej składają się:

- zapobieganie postępowi choroby, np. zaprzestanie palenia tytoniu, szczepienia ochronne
- stosowanie leków rozszerzających oskrzela (cholinolityki i beta-2-mimetyki, teofilina)
- stosowanie glikokortykosteroidów (drogą wziewną lub w formie doustnej)
- stosowanie mukolityków i mukokinetyków
- leczenie operacyjne
- tlenoterapia
- rehabilitacja
- leczenie powikłań (niewydolność oddechowa, serce płucne)

Źródło: AW-17

oskrzelową dawkę początkową to 200 µg dwa razy na dobę, która w razie konieczności może zostać zwiększona do 600-800 µg na dobę przyjmowaną w 2-4 dawkach. Po uzyskaniu poprawy dawkę preparatu zmniejsza się do najmniejszej kontrolującej objawy kliniczne choroby. U dzieci dawkę początkową to 50 do 100 µg dwa razy na dobę, która w zależności od reakcji pacjenta na lek może być przyjmowana 2-4 razy na dobę lub alternatywnie dawki 100 µg lub 200 µg dwa razy na dobę.

Źródło: AW-1

Budezonid

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: R03B A02, inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych podawane wziewnie, glikokortykosteroidy.

Mechanizm działania: glikokortykosteroid wykazujący silne miejscowe działanie przeciwzapalne. Dokładny mechanizm działania nie został w pełni poznany, jednak uważa się, że decydującą rolę w procesie przeciwzapalnym odgrywa zahamowanie uwalniania mediatorów procesu zapalnego i zahamowania odpowiedzi immunologicznej zależnej od cytokin. Budezonid ze względu na działanie przeciwzapalne prowadzi do zmniejszenia skurczu oskrzeli zarówno w trakcie wczesnej jak i późnej reakcji alergicznej.

Wskazania do stosowania: astma oskrzelowa oraz przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP).

Dawkowanie i długość trwania terapii: podawany wziewnie a dawka dobierana jest indywidualnie w zależności od wcześniejszego leczenia astmy i wieku pacjenta. U pacjentów dorosłych dawka 200 do 800 µg na dobę, w 2-4 dawkach podzielonych. W ciężkich przypadkach dawka może zostać zwiększona do 1600 µg na dobę. Preparat może być podawany 1 raz na dobę pod warunkiem, że dawka dobową nie przekracza 400 µg na dobę. U dzieci w wieku 6 lat i starszych dawka od 100 do 800 µg na dobę, w 2-4 dawkach podzielonych. Preparat może być podawany 1 raz na dobę pod warunkiem, że dawka dobową nie przekracza 400 µg na dobę. Zaleca się stosowanie najmniejszej dawki kontrolującej objawy kliniczne choroby. Ze względu na specyfikę działania preparat nie powinien być stosowany w przypadkach nagłych napadów astmy oskrzelowej, gdyż jest przeznaczony do długotrwałego leczenia.

Źródło: ChPL Pulmicort Turbuhaler®

Cyklezonid

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: R03B A08 (Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, glikokortykosteroidy podawane wziewnie).

Mechanizm działania: Cyklezonid zawieszony jest w nośniku HFA-134a i etanolu tworząc roztwór aerozolu. W inhalatorze ciśnieniowym występuje w formie nieaktywnego proleku, czyli związku bez aktywności biologicznej charakteryzującego się niewielkim powinowactwem do receptora glikokortykosteroidowego. Cyklezonid podany wziewnie w wyniku konwersji enzymatycznej zachodzącej w płucach zostaje przekształcony w główny metabolit (C21-demetylopropionilo-cyklezonid) o działaniu przeciwzapalnym.

Wskazania do stosowania: cyklezonid zarejestrowano do leczenia osób dorosłych i młodzieży powyżej 12 lat, u których stwierdzono przewlekłą astmę oskrzelową.

Dawkowanie i długość trwania terapii: podawany wziewnie w dawce 200 µg raz na dobę – najlepiej wieczorem (dopuszczalne jest także stosowanie rano). U pacjentów z ciężką astmą dopuszcza się dawkę 800 µg na dobę, która, jak wykazały badania, prowadzi do zmniejszenia częstości zaostrzeń objawów, ale bez poprawy czynności płuc. U niektórych pacjentów dawki mniejsze, do 100 µg raz na dobę, mogą być stosowane jako lek podtrzymujący.

Źródło: ChPL Alvesco

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej:

a) We wskazaniu astma oskrzelowa

[...] astma oskrzelowa jest również chorobą populacyjną dotyczącą według najnowszych badań do **10% populacji**, a zgodnie z wytycznymi (GINA 2009) wziewne kortykosteroidy są bezwzględnie podstawą jej leczenia.”

[...] nie udzielił informacji na ten temat.

Wg danych **Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA)** oraz informacji zawartej we wstępie do Narodowego Programu Wczesnej Diagnostyki i Leczenia Astmy Polastma 2009 r. „**Częstość występowania astmy oskrzelowej w Polsce** oszacowano na poziomie **8,6%** (95% CI 7.7 – 9.6) **wśród dzieci** i **5,4%** (95% CI 5.0 – 5.8) **w grupie dorosłych [...]** **Hospitalizowanych z powodu astmy w ostatnim roku było 18%** badanych a blisko połowa była zmuszona korzystać z pomocy doraźnej. Blisko 50% chorych przyjmowało leki rozkurczowe, a zaledwie **27% było leczonych glikokortykosteroidami wziewnymi**. W Polsce w 2006 roku ok. 58 tys. przyjęć do szpitala było spowodowanych astmą, w tym w przypadku 5 tys. powodem był stan astmatyczny, który jest bezpośrednim stanem zagrożenia życia. Przeciętna długość hospitalizacji z powodu astmy trwa 8 dni, a z powodu stanu astmatycznego 12 dni. Polska zalicza się do krajów, gdzie współczynnik śmiertelności z powodu astmy wynosi 5-10 przypadków na 10 tys. chorych i jest to jeden z wyższych wskaźników w Europie.”

Źródło: AW-22

Tabela 4. Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD 10:J45 (astma oskrzelowa).

Rok	2009	2010
Liczba pacjentów (niepowtarzalne numery PESEL)	686 598	832 325

Źródło: załącznik AW-27;

b) We wskazaniu POChP

[...] POChP jest chorobą społeczną na którą choruje coraz więcej osób (**ok. 6% populacji**), rośnie też śmiertelność z jej powodu.”

[...] nie udzielił informacji na ten temat.

[...] „w Polsce mamy **1,6 mln chorych na POChP** (dane przeliczone na podstawie badań populacyjnych przeprowadzonych w Sieradzu (Thorax 2008;63:402–407), określających częstość schorzenia na 9,3% w populacji powyżej 40 roku życia). Biorąc pod uwagę fakt, że steroidy wziewne są wskazane w ciężkiej postaci choroby i z nawracającymi zaostrzeniami, **nie więcej niż 10-15% chorych ma wskazania do leczenia** w sytuacji wprowadzenia inhibitorów PDE-4 wskazania te zostaną z pewnością ograniczone.”

Źródło: AW-42

Tabela 5. Liczba pacjentów z POChP wg danych DGL NFZ

Klasyfikacja wg ICD-10	Liczba pacjentów ^a	
	kwiecień – grudzień 2009 ^b	styczeń – kwiecień 2010
J44 Inna przewlekła zaporowa choroba płuc	832 794	380 016

J44.0	Przewlekła Zaporowa Choroba Płuc Z Ostym Zakażeniem Dolnych Dróg Oddechowych	20 236	8 926
J44.1	Nieokreślona przewlekła zaporowa choroba płuc w okresie zaostrzenia	26 574	12 886
J44.8	Inna określona przewlekła zaporowa płuc	42 198	19 594
J44.9	Przewlekła zaporowa choroba płuc, nie określona	28 213	13 382
	<i>łącznie</i>	<i>950 015</i>	<i>434 804</i>

^a dane przekazane pismem NFZ/CF/DGL/2010/073/0312/W/17596/PIM z dnia 30.08.2010 r., uzyskane podczas oceny preparatu Spiriva® (tiotropium);

^b dane obejmują czas od zmiany sposobu refundacji tiotropium (marzec 2009 r.)

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

Flutykazon

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: R03B A05, inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych podawane wziewnie, glikokortykosteroidy.

Mechanizm działania: glikokortykosteroid podawany wziewnie wykazuje silne działanie przeciwzapalne w obrębie płuc, co prowadzi do zmniejszenia nasilenia objawów i częstości zaostrzeń astmy.

Wskazania do stosowania: astma oskrzelowa oraz przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP).

Dawkowanie i długość trwania terapii: podawany wziewnie, dawka uzależniona od stopnia nasilenia choroby. U dorosłych i dzieci powyżej 16 r.ż. dawka od 100 do 1000 µg 2 razy na dobę (astma łagodna – 100 do 250 dwa razy na dobę, astma umiarkowana – 250 do 500 µg dwa razy na dobę, astma ciężka – 500 do 1000 µg dwa razy na dobę). Po uzyskaniu poprawy stanu klinicznego należy zastosować najniższą skuteczną dawkę preparatu. U dzieci powyżej 4 r.ż. dawka 50 do 100 µg dwa razy na dobę. Jedna dawka leku flutykazon odpowiada w przybliżeniu dwóm dawkom beklometazonu lub budezonidu.

Działania niepożądane: bardzo częste, częste i niezbyt częste działania niepożądane to: kandydoza jamy ustnej i gardła, chrypka, bezgłos, skórne reakcje nadwrażliwości. Bardzo rzadkie działania niepożądane: obrzęk naczynioruchowy (głównie twarzy, jamy ustnej i gardła, duszność i/lub skurcz oskrzeli, reakcje anafilaktyczne, zespół Cushinga, wygląd twarzy w zespole Cushinga, supresja czynności kory nadnerczy, spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćma i jaskra, bóle stawów, niestrawność, niepokój, zaburzenia snu i zmiany w zachowaniu, w tym nadreaktywność i drażliwość (głównie dzieci). Po zastosowaniu preparatu możliwy paradoksalny skurcz oskrzeli.

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu.

Status refundacyjny: Lek w postaci wziewnej dla pacjentów z astmą dostępny jest za opłatą ryczałtową (Flixotide, Flixotide Disk).

W Polsce flutykazon podawany wziewnie dostępny jest pod następującymi nazwami handlowymi: Flixotide®, Flixotide Disk®.

Źródło: AW-6; AW-7;

2.3.1. Interwencje

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Pierwsze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski wydano:

- dla flutykazonu w proszku do inhalacji w dniu 27 marca 2000 roku pod nazwą handlową Flixotide Dysk®, które następnie odnowiono 25 kwietnia 2005 roku i 21 kwietnia 2010 roku; nr pozwolenia: 4846

- dla flutykazonu w postaci zawiesiny do inhalacji z nebulizatora w dniu 9 września 2002 roku pod nazwą handlową Flixotide®, które następnie odnowiono 18 czerwca 2007 roku; nr pozwolenia: 9565

- dla flutykazonu w postaci aerozolu inhalacyjnego w dniu 29 grudnia 2002 roku pod nazwą handlową Flixotide[®], które następnie odnowiono 17 października 2005 roku; nr pozwolenia: 8515

Źródło: AW-6; AW-7;

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Flixotide[®] zawiesina, aerozol inhalacyjny

Astma oskrzelowa – zapobiegawczo:

Astma łagodna – u pacjentów, którzy wymagają codziennego objawowego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela;

Astma umiarkowana – niestabilna lub nasilająca się astma, mimo regularnego stosowania leków zapobiegających napadom astmy lub tylko rozszerzających oskrzela;

Astma ciężka – u pacjentów z ciężką postacią przewlekłej astmy oskrzelowej oraz wymagających stosowania doustnych steroidów w celu opanowania objawów astmy. Rozpoczęcie stosowania flutykazonu propionianu u wielu osób pozwala zmniejszyć dawki albo całkowicie odstawić steroidy stosowane doustnie;

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

Objawowe leczenie POChP

Flixotide Dysk[®] proszek do inhalacji

j.w. dodatkowo u dzieci wymagających zapobiegawczego podawania leków, włącznie z pacjentami nieskutecznie leczonymi innymi dostępnymi lekami stosowanymi zapobiegawczo.

Flixotide[®] zawiesina do nebulizacji

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 16 lat:

Zapobiegawczo, w ciężkiej astmie oskrzelowej, u pacjentów wymagających stosowania dużych dawek steroidów wziewnych lub doustnych. Rozpoczęcie stosowania flutykazonu propionianu wziewnie u wielu osób pozwala zmniejszyć dawki albo całkowicie odstawić steroidy stosowane doustnie.

Dzieci w wieku od 4 do 16 lat:

Leczenie zaostrzenia astmy oskrzelowej.

Źródło: AW-6; AW-7

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioszek

Astma oskrzelowa i przewlekła obturacyjna choroba płuc.

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

„Flixotide powinien być finansowany ze środków publicznych oraz znajdować się w grupie limitowej obejmującej substancję czynną flutykazon **we wskazaniu POChP.**”

W astmie „Flixotide powinien być finansowany ze środków publicznych oraz znajdować się w grupie limitowej obejmującej nowoczesne kortykosteroidy wziewne (flutykazon, cyklezonid, mometazon), z uwzględnieniem w przeliczaniu dawek równoważnych rzędów dawek oraz koncepcji PDD. Podejście to nie jest do zastosowania w POChP ponieważ leki cyklezonid i mometazon nie są zarejestrowane w tym wskazaniu.”

nie udzielił odpowiedzi na to pytanie.

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące oceny preparatów Flixotide® oraz Flixotide Dysk® otrzymano pismem z dnia 21.10.09 r., znak: MZ-PLE-460-8365-91/GB/09. Wnioskowana technologia nie podlegała dotychczas ocenie w AOTM.

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/>

2.3.2. Komparatory

Komparatory dla flutykazonu wyznaczono w oparciu o wytyczne postępowania w POChP i polską praktyką medyczną.

Tabela 6. Komparatory dla flutykazonu

Komparator		Producent				Stanowisko eksperckie				Refundacja
		A	B	C	D	A	B	C	D	
LABA	formoterol			x	x			x		x
	salmeterol			x	x			x		x
SAMA	ipratropium			x	x		x	x	x	x
LAMA	tiotropium			x	x			x	x	x
ICS	budezonid		x/xx	x/xx	x/xx		xx			x
	beklometazon		x/xx	x/xx	x/xx			xx	xx	x
	cyklezonid			xx	xx					x
LABA+ICS						x				
XANT	teofilina									x
	brak					x				
	placebo									

A - interwencja, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną interwencję; B - najtańsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce; C - najskuteczniejsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce; D - interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danym wskazaniu; „x” – dana interwencja została wskazana jako komparator w POChP; „xx” – dana interwencja została wskazana jako komparator w astmie; LABA - długodziałające β_2 -mimetyki; SAMA - krótkodziałające leki przeciwmuskarynowe/ cholinolityczne; LAMA - długodziałające leki przeciwmuskarynowe/ cholinolityczne; ICS – glikokortykosteroidy wziewne;

2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

„Sterydy wziewne, beta mimetyki, metyloksantyny, bromek ipratropium, tiotropium.”

„wczesne rozpoznawanie choroby, doprowadzenie do zaprzestania palenia, leki rozszerzające oskrzela antycholinergiki, agoniści receptorów betaadrenergicznych krótko i długo działające, teofilina, rehabilitacja oddechowa, domowe leczenie tlenem, nieinwazyjna wentylacja, ostra i przewlekła.”

2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję

„Trudno jest zastąpić sterydy w leczeniu astmy i pochnp.”

„Biorąc pod uwagę, że chorzy na POChP, u których rozpoczęto leczenie za pomocą SW będą używali ten lek do końca życia należałoby promować stosowanie leku o mniejszych niż flutikazon działaniach niepożądanych.”

Argument dotyczący bezpieczeństwa został przedstawiony w opinii dotyczącej stosowania flutykazonu w **astmie oskrzelowej**: „... należy dokonywać wyboru i promować SW o możliwie małych objawach niepożądanych.”

2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

„zarówno w astmie jak i POChP „najtańszy będzie fluticason w formie generycznej.”

„w POChP jest nią stosowanie krótkodziałającego leku antycholinergicznego, niestety nie jest on tak skuteczny jak lek antycholinergiczny długodziałający. W astmie prawdopodobnie budezonid.”

2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

„Najskuteczniej działa połączenie sterydów wziewnych i beta mimetyków w astmie. W POChP porównywania terapia tiotropium.”

„długodziałające leki antycholinergiczne (skuteczność i bezpieczeństwo), długodziałające leki z grupy agonistów receptorów betaadrenergicznych.”

2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Astma- terapia skojarzona steryd i betamimetyk. POChP- I-II terapia betamimetyk w połączeniu z tiotropium II-IV terapia łączona steryd, betamimetyk i tiotropium.”

„w POChP są to leki rozszerzające oskrzela z grupy antycholinergików, w astmie – steroidy wziewne.”

2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Tabela 7. Rekomendacje Rady Konsultacyjnej AOTM dotyczące technologii lekowych stosowanych w astmie.

Uchwała Rady Konsultacyjnej	Treść
Rekomendacja RK dotycząca finansowania ze środków publicznych omalizumabu (Xolair®) w leczeniu astmy alergicznej o ciężkim przebiegu	Działając na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych preparatu omalizumab w leczeniu astmy alergicznej o ciężkim przebiegu. Uzasadnienie rekomendacji: Dostępne dowody naukowe dotyczące efektywności klinicznej omalizumabu w astmie alergicznej o ciężkim przebiegu (populacja określona w proponowanym programie terapeutycznym), są niskiej jakości i wiarygodności, przy braku oceny wpływu na śmiertelność. Szerokie i mało precyzyjne kryteria w proponowanym programie terapeutycznym stosowania omalizumabu w leczeniu ciężkiej astmy zwiększają ryzyko niekontrolowanych nakładów. Brak wiarygodnego oszacowania kosztu uzyskania QALY dla warunków polskich, odpowiadającego proponowanemu programowi terapeutycznemu.
Stanowisko nr 7/02/2009 z dnia 19 stycznia 2009 r. w sprawie	Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych omalizumabu (Xolair®) w leczeniu astmy oskrzelowej o ciężkim przebiegu,

Uchwała Rady Konsultacyjnej	Treść
finansowania omalizumabu (Xolair [®]) w leczeniu astmy oskrzelowej o ciężkim przebiegu odpornej na leczenie	opornej na leczenie, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ, zgłoszonego przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie alergologii. Uzasadnienie rekomendacji: Omalizumab jest jedynym skutecznym preparatem w leczeniu IgE-zależnej astmy oskrzelowej odpornej na leczenie. Umożliwia on poprawę stanu i jakości życia wąskiej grupy pacjentów z astmą oskrzelową, u których standardowe metody leczenia są nieskuteczne. Niezbędne jest ściśle przestrzeganie wskazań do stosowania omalizumabu oraz monitorowanie skuteczności leczenia. Wobec tego lek ten powinien być finansowany ze środków publicznych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ.
Stanowisko nr 2/01/2009 z dnia 5 stycznia 2009 r. w sprawie finansowania furoinianu mometazonu (Asmanex Twisthaler [®]) w leczeniu podtrzymującym astmy oskrzelowej u osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat	Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych furoinianu mometazonu (Asmanex Twisthaler [®]) w leczeniu podtrzymującym astmy oskrzelowej u osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat, w ramach wykazu leków refundowanych wydawanych za opłatą ryczałtową w chorobach przewlekłych, pod warunkiem zapewnienia kosztowo efektywnego sposobu finansowania (obniżenia ceny leku poniżej ceny najtańszego leku w tej grupie terapeutycznej i w tej postaci farmaceutycznej). Uzasadnienie rekomendacji: Efektywność kliniczna furoinianu mometazonu jest porównywalna z innymi lekami z tej grupy znajdującymi się w wykazie leków refundowanych. Również podobny jest poziom bezpieczeństwa. Lek mógłby być dostępny chorym na astmę oskrzelową pod warunkiem uzyskania korzystnej ceny, zapewniającej lepszą efektywność kosztową w porównaniu z lekami dostępnymi obecnie.
Uchwała nr 49/12/2008 z dnia 10 września 2008 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych propionianu flutykazonu z salmeterolem (Seretide [®]) w leczeniu astmy oskrzelowej u pacjentów, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających β2-mimetyków	Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie propionianu flutykazonu z salmeterolem (Seretide [®]) w leczeniu astmy oskrzelowej u pacjentów, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających β2-mimetyków poprzez umieszczenie w wykazie leków refundowanych, pod warunkiem uzyskania korzystnej ceny (cena preparatu złożonego powinna być wyraźnie mniejsza niż suma cen obu preparatów oddzielnie). Uzasadnienie rekomendacji: Lek kombinowany Seretide [®] może być stosowany w miejsce terapii wziewnej osobno inhalowanymi preparatami propionian flutykazonu i salmeterol u pacjentów, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających β2-mimetyków. Cechuje go skuteczność i profil bezpieczeństwa analogiczne do obu leków stosowanych osobno (w postaci kolejnych inhalacji). Zasadniczą zaletą kombinacji dwóch leków w jednym inhalatorze jest większy komfort pacjenta.
Uchwała 6/02/2008 z dnia 19 lutego 2008 r. sprawie finansowania ze środków publicznych budezonidu z formoterolem (Symbicort Turbuhaler [®]) w leczeniu astmy oskrzelowej.	Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje Ministrowi Zdrowia finansowanie budezonidu z formoterolem (Symbicort Turbuhaler) w leczeniu astmy u pacjentów, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających β2-mimetyków, pod warunkiem uzyskania korzystnej ceny (cena preparatu złożonego powinna być wyraźnie mniejsza niż suma cen obu preparatów oddzielnie). Uzasadnienie rekomendacji: Lek kombinowany Symbicort Turbuhaler może być stosowany w miejsce terapii wziewnej osobno inhalowanymi lekami Symbicort i Turbuhaler u pacjentów, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających β2-mimetyków. Cechuje go skuteczność i profil bezpieczeństwa analogiczne do obu leków stosowanych osobno (w postaci kolejnych inhalacji). Zasadniczą zaletą kombinacji dwóch leków w jednym inhalatorze jest zwiększona wygoda pacjenta.

Tabela 8. Rekomendacje Rady Konsultacyjnej AOTM dotyczące preparatów stosowanych w POChP.

Stanowisko Rady Konsultacyjnej	Treść rekomendacji
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 67/20/2010 z dnia 20 września 2010r w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń	Rada Konsultacyjna uznała za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „Spiriva [®] ”, ani zmianę w zakresie poziomu lub sposobu, czy warunków jego realizacji.

Stanowisko Rady Konsultacyjnej	Treść rekomendacji
<p>gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia „Spiriva®” (tiotropium bromide) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.</p>	<p>Uzasadnienie stanowiska: Zdaniem Rady, obecny sposób finansowania produktu leczniczego Spiriva® zapewnia dostęp do leczenia pacjentom najbardziej potrzebującym jednocześnie ograniczając obciążenia dla budżetu płatnika publicznego. Rada uważa, że przedstawione dane nie uzasadniają potrzeby zmiany dotychczasowego sposobu finansowania produktu leczniczego Spiriva® ze środków publicznych.</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 75/23/2010 z dnia 8 listopada 2010r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku Onbrez Breezhaler® (maleinian indakaterolu) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc oraz w ciężkiej postaci przewlekłej obturacyjnej choroby płuc udokumentowanej badaniem spirometrycznym z wartością FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową, jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p>Rada Konsultacyjna uznaje za niezasadne zakwalifikowanie, jako świadczenia gwarantowanego, leku Onbrez Breezhaler® (indacaterol maleate): w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP); w leczeniu ciężkiej postaci POChP udokumentowanej badaniami spirometrycznymi z wartością wskaźnika FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Rada uznała, że indacaterol jest lekiem nowym, obiecującym, ale jeszcze niewystarczająco przebadanym, zwłaszcza pod kątem bezpieczeństwa stosowania. Biorąc pod uwagę brak wyraźnej przewagi skuteczności indakaterolu nad komparatorami oraz fakt szerokiego dostępu pacjentów do leków stosowanych w POChP, Rada nie uznała za zasadne zakwalifikowanie preparatu Onbrez Breezhaler® jako świadczenia gwarantowanego.</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 88/27/2010 z dnia 20 grudnia 2010r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku Daxas® (roflumilast) u osób dorosłych w leczeniu podtrzymującym ciężkiej (FEV1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela poniżej 50% wartości należnej), przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), z towarzyszącym przewlekłym zapaleniem oskrzeli, z częstymi zaostrzeniami w wywiadzie, jako uzupełnienie leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela, jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p>Rada Konsultacyjna uznaje za niezasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku „Daxas” (roflumilast) u osób dorosłych w leczeniu podtrzymującym ciężkiej (FEV1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela poniżej 50% wartości należnej), przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) z towarzyszącym przewlekłym zapaleniem oskrzeli, z częstymi zaostrzeniami w wywiadzie, jako uzupełnienie leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Roflumilast jest lekiem z nowej grupy stosowanej w POChP, zmniejszającym ryzyko wystąpienia zaostrzeń choroby, ale bez wpływu na śmiertelność i jakość życia pacjentów. Brak jest długofalowych badań, jednoznacznie wskazujących na akceptowalne bezpieczeństwo stosowania tego leku. Finansowanie roflumilastu wiązałoby się z istotnym wzrostem wydatków płatnika publicznego, co nie znajduje uzasadnienia w efektywności klinicznej i bezpieczeństwie, wobec czego Rada nie uważa za zasadne finansowanie tego leku ze środków publicznych.</p>

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl>

3. Opinie ekspertów

Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:

[redacted] dotycząca wskazania **POChP** : „zasadne wydaje się, refundowanie produktu leczniczego Flixotide w ramach oddzielnej grupy limitowej obejmującej flutykazon jako substancję czynną ze względu na wnioski płynące z badania TORCH (publikacja oryginalna Calverley NEJM 2007 oraz analizy post hoc Celli AJRCCM 2008 i metanalizy Nannini Cochrane 2008), które sugerują, że flutykazon jako jedyny wziewny kortykosteroid w 3-letniej obserwacji: podawany łącznie z salmeterolem zmniejszył tempo spadku FEV1 (spowolnił postęp choroby), zmniejszył śmiertelność u chorych na POChP, stosowany samodzielnie zmniejszył tempo spadku FEV1 (spowolnił postęp choroby). Cechy te wyróżniają flutykazon wśród innych kortykosteroidów wziewnych w leczeniu POChP.”

Dodatkowo w stanowisku własnym Pan Doktor stwierdził, iż: „POChP jest chorobą społeczną na którą choruje coraz więcej osób (ok. 6% populacji), rośnie też śmiertelność z jej powodu. Dodatkowo można wziąć pod uwagę fakt, że flutykazon w połączeniu z salemeterolem wpływa na spowolnienie tempa rozwoju choroby oraz na poprawę jakości życia chorych na POChP, co skutkuje wydłużeniem okresu, w którym chorzy są samodzielni i zdolni do pracy. Chorzy z POChP często wybierają leczenie fluticasonem z powodu małej ilości powikłań a także skuteczności terapii wziewnej (niskooporowy inhalator, dogodny osprzęt przy stosowaniu terapii z pMDI, duże dawki nebulizacji obniżające koszty leczenia).”

[redacted] dotycząca wskazania **astma oskrzelowa**: „zasadne wydaje się po pierwsze dokonanie podziału na kortykosteroidy nowsze i starsze, co związane jest z selektywnością w stosunku do receptora oraz biodostępnością, co z kolei wpływa na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia – w tym ujęciu flutykazon mógłby znaleźć się w jednej grupie limitowej z cyklezonidem i mometazonem (druga grupa to budezonid i beklometazon). Po drugie zastosowane powinny zostać właściwe zasady przeliczania dawek – w oparciu o ich rzeczywista równoważność kliniczną, różną od tej wynikającej z DDD (najnowsze opracowanie tej materii w pracy Stoloff i wsp. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology 2011 – rzędy dawek i kryteria PDD).”

[redacted] dotycząca wskazania **POChP** : „...uważam, że przy obecnie istniejącej realnej sytuacji, kiedy ponad 60% chorych na POChP w Polsce jest leczonych SW nie można wyczołfać ich finansowania ze środków publicznych. Istnieje wiele dowodów, że zaprzestanie długotrwałego przyjmowania SW powoduje pogorszenie w stanie chorych na POChP. Chorzy na POChP należą do najsłabiej wykształconej i najuboższej ekonomicznie części społeczeństwa polskiego (tak jest na całym świecie z wyjątkiem Francji). Biorąc pod uwagę, że chorzy na POChP, u których rozpoczęto leczenie za pomocą SW będą używali ten lek do końca życia należałoby promować stosowanie leku o mniejszych niż flutikazon działaniach niepożądanych. Duże dawki SW wywołują osteoporozę w tym samym stopniu co ekwipotencjalne dawki steroidów systemowych. Są przesłanki, że flutikazon zwiększa ryzyko złamania kości częściej niż inne SW. W dużej metaanalizie obejmującej 17 513 chorych na POChP stwierdzono zwiększone ryzyko złamania kości po długotrwałym leczeniu steroidami wziewnymi. Analizie poddano 14 prac, w których stosowano flutikazon i 2 prace, w których stosowano budezonid. Stwierdzono związek między dawką steroidu a ryzykiem złamań (10). Jeszcze bardziej niepokojące jest stwierdzenie, że stosowanie flutikazonu w wielkim, długotrwałym RCT „TORCH” zwiększa ryzyko zapalenia płuc. Zapalenie płuc jest jedną z częstszych przyczyn zgonu u chorych na POChP .”

[redacted] dotycząca wskazania **astma oskrzelowa**: „Steroidy wziewne, podstawowe leki w leczeniu astmy, muszą być finansowane ze środków publicznych. Jednak należy dokonywać wyboru i promować SW o możliwie małych objawach niepożądanych. Flutikazon, szczególnie stosowany w dużych dawkach, powoduje u chorych na astmę zespół Cushinga, ustępujący po zmianie flutikazonu na budezonid. Flutikazon jest steroidem o silnym działaniu supresyjnym na czynność nadnerczy. U dzieci chorych na astmę leczonych flutikazonem w dawce >0,4mg dziennie rozwija się ciężka miopatia, ustępująca po zastąpieniu flutikazonu mniej agresywnym wziewnym steroidem (14).

Wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych:

█ w opinii własnej stwierdził dotyczącej wskazania - **POChP**: „Flutikazon nie powinien być finansowany ze środków publicznych ponieważ nie przynosi korzyści zdrowotnych, których nie można osiągnąć innymi lekami. Przy dłuższym stosowaniu wywołuje poważne skutki niepożądane. Najpoważniejsze z nich to zwiększona łamliwość kości i zapalenia płuc. U chorych już otrzymujących flutikazon powinien on być zastępowany przez inny SW z pełną refundacją.”

W stanowisku własnym dotyczącym wskazania **astma oskrzelowa** Pan Profesor stwierdził: „Stosowanie Flutikazonu powinno być ograniczane i zastępowane steroidem wziewnym o mniejszych działaniach niepożądanych.”

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

Tabela 9. Wykaz odnalezionych rekomendacji dla wskazania astma oskrzelowa.

Kraj / region	Organizacja	Rok wydania rekomendacji	Rekomendacja			Uwagi
			pozytywna	pozytywna z ograniczeniami	negatywna	
Rekomendacje kliniczne						
Świat	GINA	2010	x			
UK Szkocja	SIGN	2011	x			
Australia	NAC	2006	x			
Rekomendacje finansowe						
UK Anglia	NICE	2008	x			
	ELMMB	2011	x			
Szwecja	TLV	2008		x		Wysoka cena
Francja	HAS	2007	x			

Tabela 10. Wykaz odnalezionych rekomendacji dla wskazania przewlekła obturacyjna choroba płuc.

Kraj / region	Organizacja	Rok wydania rekomendacji	Rekomendacja			Uwagi
			pozytywna	pozytywna z ograniczeniami	negatywna	
Rekomendacje kliniczne						
Świat	GOLD	2011		x		FEV1 < 50% wartości należnej, powtarzające się zaostrzenia (ciężki oraz bardzo ciężki stopień nasilenia choroby)
Polska	PTChP	2010		x		Pacjenci w III i IV stadium, powyżej 3 zaostrzeń w ciągu roku, ryzyko zapalenia płuc
Francja	Prescrire	2007			x	Ryzyko zapalenia płuc
USA	ICSI	2011		x		Ryzyko zapalenia płuc, brak zmniejszenia śmiertelności
Rekomendacje finansowe						
UK Anglia	NICE	2010		x		FEV1 < 50% wartości należnej, powtarzające się zaostrzenia (ciężki oraz bardzo ciężki stopień nasilenia choroby)
	ELMMB	2011		x		
Szwecja	TLV	2008		x		

Zródło: AW-17-25; 37-38;

4.1. Rekomendacje kliniczne

Rekomendacje kliniczne dla zastosowania flutykazonu w astmie

Świat: Global Initiative for Asthma (GINA) - 2010

Glikokortykosteroidy wziewne są obecnie najskuteczniejszymi lekami przeciwzapalnymi stosowanymi w leczeniu przewlekłej astmy. Badania dowodzą, że redukują one objawy choroby, poprawiają jakość życia oraz funkcjonowanie płuc, zmniejszają nadreaktywność dróg oddechowych, kontrolują stan zapalny, redukują częstość i „siłę” zaostrzeń oraz obniżają śmiertelność. Kilka badań wykazało, że **flutykazon**,

cyklezonid, budezonid mają mniej działań niepożądanych od pozostałych leków tej grupy. W dawkach wysokich flutykazonu (500-1000µg) zaleca się terapię kombinowaną (z lekami innych grup terapeutycznych) z uwagi na wysokie ryzyko działań niepożądanych (dot. również pozostałych glikokortykosteroidów).

Wielka Brytania - Szkocja: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) - 2011

Wziewne glikokortykosteroidy są najbardziej efektywnymi lekami umożliwiającymi pełną kontrolę astmy. **Flutykazon wykazuje porównywalną efektywność kliniczną do budezonidu** jednocześnie niewiele jest dowodów świadczących, iż powoduje on mniej działań niepożądanych.

Australia: National Asthma Council Australia (NAC) – 2006

Wziewne glikokortykosteroidy (ICS) są podstawowymi lekami umożliwiającymi kontrolowanie choroby u dorosłych i dzieci z przewlekłą astmą oskrzelową. Zmniejszają one śmiertelność wśród chorych, redukują liczbę hospitalizacji, poprawiają jakość życia. Podane we wczesnym okresie choroby zapobiegają nieodwracalnemu ograniczeniu przepływu powietrza w płucach. **Flutykazon** został wymieniony obok beklometazonu, budezonidu i cyklezonidu jako **lek rekomendowany do długotrwałego stosowania u pacjentów z astmą w celu zmniejszenia objawów choroby oraz zapobiegania zaostrzeniom.**

Rekomendacje kliniczne dla zastosowania flutykazonu w POChP

Polska

Polska: Polskie Towarzystwo Chorób Płuc (PTChP) - 2010

Leki te nie mają takiego znaczenia w leczeniu POChP jak w astmie. Wynika to z różnego charakteru zapalenia w tych chorobach. Jednak wyniki metaanalizy kilku randomizowanych badań klinicznych dokonanej w 2002 roku przez Alsaeedi i wsp., która obejmowała 3976 chorych na POChP, wykazały mniejsze ryzyko wystąpienia zaostrzenia u osób leczonych dużymi dawkami glikokortykosteroidów wziewnych w porównaniu z otrzymującymi placebo. **Długotrwałe, regularne stosowanie glikokortykosteroidów wziewnych przynosi korzyści chorym z POChP w III i IV stopniu zaawansowania, u których dodatkowo występują częste (tzn. ≥ 3 na rok) zaostrzenia choroby. Takie leczenie zmniejsza ich częstość i poprawia jakość życia w chorobie, ale nie zmniejsza rocznego ubytku FEV1 ani umieralności ogólnej.** Wyniki te potwierdzono w zakończonym w 2007 roku badaniu *Toward the Revolution in COPD Health* (TORCH), największym tego typu prospektywnym badaniu klinicznym u chorych na POChP. **Stwierdzono w nim mniejszą częstość zaostrzeń choroby w grupie leczonej flutykazonem jako jedynym lekiem w stosunku do placebo. Takie leczenie wiązało się jednak z większym ryzykiem zapalenia płuc niż w grupie otrzymującej placebo.** Wyniki badania TORCH wskazują, że monoterapia wziewnym glikokortykosteroidem nie jest polecanym sposobem postępowania w POChP, ponieważ takie leczenie powodowało też mniejszą poprawę FEV1 niż stosowanie samego salmeterolu. W leczeniu POChP stosuje się duże dawki flutykazonu (0,5 mg 2 razy na dobę) lub budezonidu (0,4–0,8 mg 2 razy na dobę). Odległe bezpieczeństwo leczenia wziewnymi glikokortykosteroidami chorych na POChP nie zostało dobrze poznane. Ujawniono jednak większą częstość zapaleń płuc oraz nasilenie osteoporozy przy stosowaniu dużych dawek.

Francja: Prescrire 2007

Flutykazon **nie jest optymalnym** wziewnym sterydem gdyż **powoduje więcej miejscowych działań niepożądanych od beklometazonu. Zwiększa również ryzyko zapalenia płuc** u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc.

Inne kraje

Świat: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) - 2010

Terapia kortykosteroidami wziewnymi dodanymi do długo działających bronchodylatorów oraz stosowanych doraźnie leków o krótkim działaniu wskazana jest u pacjentów, u których stwierdzono FEV1 < 50% wartości należącej oraz w przypadku powtarzających się zaostrzeń (ciężki oraz bardzo ciężki stopień

nasilenia choroby). W przypadku stabilnej postaci choroby nie zaleca się stosowania kortykosteroidów systemowych.

USA: Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) - 2011

Regularne stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów nie prowadzi do poprawy FEV1. Stwierdzono jednak zmniejszenie częstości zaostrzeń i poprawę jakości życia u pacjentów z FEV1 poniżej 50% wartości normalnej i z częstymi zaostrzeniami w wywiadzie. Szczególnie zaleca się stosowanie u tych chorych preparatów będących połączeniem sterydu z beta-2-agonistami. Należy jednak pamiętać że stosowanie glikokortykosteroidów nie zmniejsza śmiertelności i powoduje wzrost ryzyka częstego zapalenia płuc.

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Rekomendacje finansowe dla zastosowania flutykazonu w astmie

Wielka Brytania - Anglia: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) - 2008

Flutykazon jest jednym z pięciu wziewnych glikokortykosteroidów **zalecanych w astmie**. Uważa się że połączenie fluticasonu z salmeterolem daje znamienne zmniejszenie objawów astmy oraz zmniejszenie terapii ratunkowych a także poprawę parametrów spirometrycznych w porównaniu do monoterapii tym lekiem. Wszystkie wziewne sterydy charakteryzują się porównywalną efektywnością kliniczną zarówno w zakresie niskich jak i wysokich dawek.

Wielka Brytania: East Lancashire Medicines Management Board (ELMMB) – 2011

Wziewne glikokortykosteroidy, a wśród nich flutykazon są refundowane ze środków publicznych u pacjentów z przewlekłą astmą oskrzelową do regularnego, profilaktycznego stosowania.

Szwecja: Läkemedelsförmånsnämnden (TLV) – 2008

Uznano iż wziewne sterydy: budezonid, beklometazon, flutykazon w dawkach równoważnych mają porównywalną efektywność kliniczną istotnie wpływają na poprawę jakości życia pacjentów oraz zmniejszają nakłady z powodu hospitalizacji w wyniku nagłego pogorszenia się stanu pacjentów.

Jako leki o udokumentowanej skuteczności w leczeniu astmy pozostają na liście refundacyjnej gdyż są efektywne kosztowo w dawkach niskich i średnich. Ciężko oszacować natomiast efektywność kosztową stosowania wysokich dawek GSK gdyż oceniano jedynie flutykazon stosowany u pacjentów w stadium ciężkim leczonych przez rok. Zaobserwowano istotne statystycznie poprawę funkcji płuc, zmniejszenie objawów astmy, zmniejszenie częstości stosowania terapii ratunkowych, oraz redukcję dawki doustnych glikokortykosteroidów. **Preparat Flutide Diskus oraz Flutide Evohaler zawierające flutykazon są efektywne kosztowo.**

Źródło:

Francja: Haute Autorite de Sante (HAS) - 2007

Astma oskrzelowa wiąże się ze znacznym pogorszeniem jakości życia i może prowadzić do niepełnosprawności pacjenta. W porównaniu do innych dostępnych wziewnych glikokortykosteroidów. Po uwzględnieniu nowych danych dotyczących preparatu Flixotide i Flixotide Dysk uznano, iż zostaje utrzymany poziom refundacji dla niniejszego preparatu na poziomie 65%, jako leku wydawanego na podstawie recepty lekarskiej chorym na przewlekłą astmę oskrzelową.

Rekomendacje finansowe dla zastosowania flutykazonu w POChP

Wielka Brytania - Anglia: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)- 2010

W grupie leków zalecanych przez NICE do stosowania w przebiegu POChP znajdują się krótko i długo działające bronchodylatory (cholinolityki i β 2-mimetyki) oraz teofilina. Cholinolityki oraz β 2-mimetyki

traktowane są przez wytyczne jako leki równorzędne, natomiast teofilina określana jest jako lek ostatniego rzutu, którego włączenie uzasadnione jest dopiero po niepowodzeniu terapii innymi lekami rozkurczającymi oskrzela. Schemat podawania leków uzależniony jest od stopnia rozwoju choroby. Pacjenci z łagodną postacią choroby powinni w pierwszej kolejności zostać wytypowani do stosowania krótko działających bronchodylatorów na żądanie. Jeżeli objawy choroby nie są prawidłowo kontrolowane należy dołączyć regularne leczenie preparatami o wydłużonym działaniu. W przypadku chorych z POChP, u których utrzymuje się duszność oraz występują zaostrzenia a $FEV1 \geq 50\%$ wartości należytnej, należy dokonać wyboru pomiędzy długodziałającymi β 2-mimetykami (LABA) lub długodziałającymi lekami cholinolitycznymi (LAMA), jeżeli $FEV1 < 50\%$ zaleca się LABA w połączeniu z wziewnymi glikokortykosteroidami (ICS) podawanymi w jednym inhalatorze lub LAMA, LAMA w połączeniu z LABA oraz ICS, niezależnie od wartości $FEV1$, w przypadku pacjentów którzy doświadczają duszności oraz zaostrzeń pomimo stosowania LABA w połączeniu z ICS.

Stosowanie kortykosteroidów wziewnych dodanych do preparatu o wydłużonym działaniu jest zasadne jedynie u pacjentów, którzy nie osiągają prawidłowej kontroli leczenia i których wartości $FEV1$ nie przekraczają 50 % wartości należytnej (ciężka postać choroby). Jeżeli terapia wziewnymi kortykosteroidami nie przynosi oczekiwanych efektów po 4 tygodniach od jej rozpoczęcia, należy przerwać stosowanie sterydów. Stosowanie kortykosteroidów systemowych, nie jest rekomendowane w przypadku choroby stabilnej. Flutykazon jest rekomendowany w wytycznych szczególnie jako preparat łączony z salmeterolem. Wykazano że u chorych z $FEV1$ poniżej 50% redukuje znamienne ryzyko zaostrzeń i redukuje liczbę hospitalizacji. Uważa się że ryzyko zapalenia płuc ze skutkiem śmiertelnym jest niewielkie.

Wielka Brytania : East Lancashire Medicines Management Board (ELMMB) – 2011

Wziewne glikokortykosteroidy są refundowane ze środków publicznych u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc gdzie $FEV1 \leq 50\%$ i u których występują przynajmniej 2 zaostrzenia w ciągu roku (wymagające zastosowania antybiotyków lub doustnych glikokortykosteroidów) jako leczenie profilaktyczne wraz z długodziałającymi lekami rozszerzającymi oskrzela. Leczenie to podlega ewentualnej zmianie w ciągu ośmiu tygodni. **Flutykazon jest rekomendowany gdy wskazane jest zastosowanie terapii wysokodawkowej i gdy monoterapia nie jest wystarczająco skuteczna.** Zaleca się wówczas połączenie z długodziałającymi beta-2-agonistami. W przypadku braku korzyści (poprawa jakości życia, zmniejszenie objawów, poprawy wydajności i wydolności płuc) należy odstawić preparat po 4 tygodniach.

Szwecja: Läkemedelsförmånsnämnden (TLV) – 2008

Flutykazon jest rekomendowany do stosowania w umiarkowanej i ciężkim stadium przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc u pacjentów z nawracającymi zaostrzeniami i pogarszającym się stanem. Niewiele jest jednak danych dotyczących efektywności kosztowej w POChP. Zwrócono uwagę na wysoką cenę preparatu w porównaniu do innych leków tej grupy dlatego zaleca się w pierwszej kolejności rozważenie tańszych preparatów.

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Preparat Flixotide[®] (*fluticasonum*) oraz Flixotide Dysk[®] (*fluticasonum*) znajduje się na wykazie leków refundowanych, wydawanych po wniesieniu opłaty ryczałtowej we wskazaniach: „Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli”.

Tabela 11. Poziom odpłatności pacjenta i NFZ [PLN].

Nazwa leku	Postać leku	Dawka w opakowaniu	Odpłatność pacjenta	Odpłatność NFZ	Cena na DDD	Cena detaliczna	Limit
Flixotide [®]	aeroszol wziewny, inhalacja	0,05 mg/dawkę 1 poj.(120 daw.)	6,40	46,51	5,29	52,91	52,91
Flixotide [®]		0,125 mg/dawkę 1 poj.(60 daw.)	3,20	60,59	5,1	63,79	63,79
Flixotide [®]		0,125 mg/daw. 1 poj.(120 daw.)	6,40	106,88	4,53	113,28	113,28
Flixotide [®]		0,25 mg/dawkę 1 poj.(60 daw.)	3,20	77,05	3,21	80,25	80,25
Flixotide [®]		0,25 mg/dawkę 1 poj.(120 daw.)	6,40	135,89	2,85	142,29	142,29
Flixotide [®]	Zawiesina do inhalacji z nebulizatorem	0,5 mg/2 ml 10 poj. a 2 ml	3,20	99,22	30,73	102,42	102,42
Flixotide [®]		2 mg/2 ml 10 poj. a 2 ml	3,20	146,22	11,21	149,42	149,42
Flixotide Dysk [®]	Proszek do inhalacji	0,05 mg/dawkę 1 poj.(60 daw.)	3,20	26,67	5,97	29,87	29,87
Flixotide Dysk [®]		0,1 mg/dawkę 1 poj.(60 daw.)	3,20	42,19	4,54	45,39	45,39
Flixotide Dysk [®]		0,25 mg/dawkę 1 poj.(60 daw.)	3,20	82,72	3,44	85,92	85,92
Flixotide Dysk [®]		0,5 mg/dawkę 1 poj.(60 daw.)	3,20	136,11	2,79	139,31	139,31

Źródło: http://bil.aptek.pl/servlet/specjalista_l/list?newSearch=true (stan na: 08.03.2011r.)

Preparaty zawierające (*fluticasonum*): Fanipos (Flix), Flixonase, Flixonase Nasule, występujące w postaci: aeroszol do nosa, krople do nosa finansowane są w ramach wykazu leków uzupełniających wydawanych za odpłatnością w wysokości 30% ceny leku.

Pozostałe preparaty zawierające (*fluticasonum*): Cutivate występujący w postaci kremu i maści finansowane są w ramach wykazu leków uzupełniających wydawanych za odpłatnością w wysokości 50% ceny leku.

Źródło: <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=16555>

Refundacja**Tabela 12. Koszt refundacji leczenia produktem leczniczym Flixotide i Flixotide Dysk.**

Kategorie wiekowe/Rok	2010		I-V.2011*	
	Flixotide	Flixotide Dysk	Flixotide	Flixotide Dysk
Refundacja [PLN]	51 080 692	110 352 612	21 531 863	41 336 847
Suma [PLN]	161 433 303		62 868 710	
Ilość wydanych opakowań leku	638 670	1 232 525	269 235	458 325
Suma	1 871 195		727 560	

* wartość refundacji za okres styczeń - maj 2011; Źródło:AW-30;

Wśród 25 pierwszych substancji, których refundacja pociąga za sobą największe wydatki (39,97% ogólnej kwoty refundacji) NFZ znajdują się między innymi: leki stosowane w leczeniu astmy – fluticasoni propionas– poz. 7, budesonidum – poz. 8, formoterolum– poz. 13, tiotropii bromidum poz. 15, ciclesonidum – poz. 19, salmeterolum – poz. 23 (8,03 % ogólnej kwoty refundacji).

Analizując refundację poszczególnych produktów leczniczych, największe wydatki na refundację przeznaczone są na refundację:

- Clexane (enoxaparinum) – lek p/zakrzepowy - (3,11% ogólnej kwoty refundacji, blisko 5,07 mln opakowań),
- Flixotide Dysk (fluticasonum) – lek stosowany w leczeniu astmy - (1,30% ogólnej kwoty refundacji, blisko 1,24 mln opakowań),
- Spiriva (tiotropii bromidum) – lek stosowany w leczeniu astmy - (1,09% ogólnej kwoty refundacji, blisko 678 tys. opakowań),
- Ins. Mixtard 30HM Penfill (insulinum) – lek p/cukrzycowy - (1,18% ogólnej kwoty refundacji, ponad 1 mln. opakowań),
- Pulmicort Nebulisation (budesonidum) – lek stosowany w leczeniu astmy - (1,00% ogólnej kwoty refundacji, blisko 986 tys. opakowań),
- Alvesco 160 (ciclesonidum) – lek stosowany w leczeniu astmy - (0,95% ogólnej kwoty refundacji, blisko 523 tys. opakowań);

Źródło: http://www.nfz.gov.pl/new/art/4487/refundacja_2010.pdf

Limit

Limit dla preparatów zawierających „*fluticasonum*” jest ustalany oddzielnie na każdą postać i dawkę leku. Podstawą prawną wyznaczania limitu jest Ustawa z dn. 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Nr 210, poz. 2135) pkt 1. i 2 art. 38.:

- Wprowadza się limity cen leków zawartych w wykazach, o których mowa w art. 36 ust. 5 pkt 1 oraz art. 37 ust. 2 pkt 2, posiadających tę samą nazwę międzynarodową albo różne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne.
- Jednakowy limit ceny leku dotyczy leków, o których mowa w ust. 1, o tej samej dawce, wielkości opakowania i drodze podania.”

Limity z projektu rozporządzenia

W Projekcie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 12.07.2011 roku w sprawie limitów cen leków i wyrobów medycznych wydawanych świadczeniobiorcom bezpłatnie, za opłatą ryczałtową lub częściową odpłatnością limit dla preparatu Flixotide i Flixotide Dysk zmianie uległy limity.

Projekt rozporządzenia Ministra Zdrowia					Obowiązujące ceny i limity
Substancja czynna	Nazwa handlowa	Opakowanie i dawka	Kod EAN	Limit na op. [PLN]	Limit na op. [PLN]
Fluticasonum	Flixotide Dysk; proszek do inhalacji; 0,05 mg/dawkę	1 szt. (60 dawek)	5909990484522	26,45	■
Fluticasonum	Flixotide Dysk; proszek do inhalacji; 0,1 mg/dawkę	1 szt. (60 dawek)	5909990484621	45,39	45,39
Fluticasonum	Flixotide Dysk; proszek do inhalacji; 0,25 mg/dawkę	1 szt. (60 dawek)	5909990484720	64,97	■
Fluticasonum	Flixotide Dysk; proszek do inhalacji; 0,5 mg/dawkę	1 szt. (60 dawek)	5909990484829	105,46	■
Fluticasonum	Flixotide; aerozol wziewny; 0,05 mg/dawkę	1 szt. (120 dawek)	5909990851317	52,91	52,91
Fluticasonum	Flixotide; aerozol wziewny; 0,125 mg/dawkę	1 szt. (120 dawek)	5909990851423	113,28	113,28
Fluticasonum	Flixotide; aerozol wziewny; 0,125 mg/dawkę	1 szt. (60 dawek)	5909990851416	56,64	■
Fluticasonum	Flixotide; aerozol wziewny; 0,25 mg/dawkę	1 szt. (120 dawek)	5909990851522	129,94	■
Fluticasonum	Flixotide; aerozol wziewny; 0,25 mg/dawkę	1 szt. (60 dawek)	5909990851515	64,97	■
Fluticasonum	Flixotide; zawiesina do inhalacji z nebulizatorem; 0,5 mg/2 ml	10 pojemników à 2 ml	5909990956517	102,42	102,42
Fluticasonum	Flixotide; zawiesina do inhalacji z nebulizatorem; 2 mg/2 ml	10 pojemników à 2 ml	5909990956616	149,42	149,42

W projekcie rozporządzenia limit dla preparatów zawierających „fluticasonum” stanowi najniższa cena za DDD dla preparatu zawierającego określoną dawkę w opakowaniu, z podziałem na postać leku Flixotide. Postać leku „aerozol wziewny, inhalacja” i proszek do inhalacji mają wspólny limit przy tej samej dawce.

Dodatkowo w projekcie wpisano nową postać leku zawierającą fluticasonum:

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Opakowanie i dawka	Kod EAN	Limit na opakowanie [PLN]
Fluticasonum	Flutixon; proszek do inhalacji; 0,125 mg	60 kaps.	5909990785858	64,97
Fluticasonum	Flutixon; proszek do inhalacji; 0,250 mg	60 kaps.	5909990785889	105,46

Limity dla preparatów zawierających *beclometasonum* i *budesonidum* zaproponowane w projekcie rozporządzenia nie uległy zmianie w stosunku do obecnie obowiązujących limitów.

Limit dla produktów leczniczych *beclometasonum* i *budesonidum* ustalany jest na w oparciu o najniższy koszt za DDD w określonej dawce.

Źródło: <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=382&ml=pl&mi=382&mx=0&mt=&my=131&ma=018098>

Nowe limity powinny być ustanawiane zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z dnia 13 czerwca 2011 r.)

Art. 15. 1. Minister właściwy do spraw zdrowia ustala grupy leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, w ramach których wyznacza się podstawę limitu. Grup limitowych nie tworzy się w odniesieniu do leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, o których mowa w art. 6 ust. 1 pkt 4.

2. Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
- 2) podobnej skuteczności.

3. Po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, opierającej się w szczególności na porównaniu wielkości kosztów uzyskania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego, dopuszcza się tworzenie:

- 1) odrębnej grupy limitowej, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny;
- 2) wspólnej grupy limitowej, w przypadku gdy podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny uzyskiwany jest pomimo odmiennych mechanizmów działania leków;
- 3) odrębnej grupy limitowej dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, jeżeli zawartość składników odżywczych w istotny sposób wpływa na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny.

4. Podstawę limitu w danej grupie limitowej leków stanowi najwyższa spośród najniższych cen hurtowych za DDD leku, który dopełnia 15% obrotu ilościowego, liczonego według DDD, zrealizowanego w tej grupie limitowej w miesiącu poprzedzającym o 3 miesiące ogłoszenie obwieszczenia, o którym mowa w art. 37.

5. Podstawę limitu w przypadku:

- 1) środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego - stanowi najniższy koszt 30 dniowego stosowania według cen hurtowych;
- 2) wyrobu medycznego - stanowi najwyższa spośród najniższych cen hurtowych za jednostkę tego wyrobu medycznego, który dopełnia 15% obrotu ilościowego zrealizowanego w tej grupie limitowej w miesiącu poprzedzającym o 3 miesiące ogłoszenie obwieszczenia, o którym mowa w art. 37.

6. Jeżeli cena detaliczna jest niższa niż limit finansowania, limit finansowania ulega obniżeniu do wysokości ceny detalicznej tego leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego.

7. W przypadku wydania decyzji o objęciu refundacją pierwszego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu podstawą limitu w grupie limitowej jest cena hurtowa za DDD tego odpowiednika. W przypadku objęcia refundacją kolejnych odpowiedników podstawa limitu nie może być wyższa niż cena hurtowa za DDD pierwszego odpowiednika.

8. Jeżeli informacje o obrocie ilościowym, o którym mowa w ust. 4 i 5, nie są dostępne, wykorzystuje się informacje najbardziej aktualne.

9. Wysokość limitu finansowania za opakowanie jednostkowe jest równa iloczynowi kosztu DDD podstawy limitu i liczby DDD w opakowaniu jednostkowym, z uwzględnieniem urzędowej marży detalicznej. W przypadku gdy DDD nie jest określone do wyliczenia limitu finansowania przyjmuje się koszt terapii dziennej i ilość terapii dziennej w danym opakowaniu.

10. W przypadku środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego wysokość limitu finansowania jest równa iloczynowi kosztu jednostki podstawy limitu i ilości jednostek w danym opakowaniu.

11. Podstawę limitu w danej grupie limitowej leków, o których mowa w art. 6 ust. 1 pkt 2 i 3 stanowi najwyższa spośród najniższych cen hurtowych za DDD leku, który według deklaracji złożonej we wniosku o objęcie refundacją dopełnia 110% obrotu ilościowego, liczonego według DDD, zrealizowanego w tej grupie limitowej w roku poprzedzającym rok ustalenia podstawy albo 100% szacowanego zapotrzebowania w przypadku leku, dla którego zostanie utworzona nowa grupa limitowa.

12. Wysokość limitu finansowania leków, o których mowa w art. 6 ust. 1 pkt 2 i 3, świadczeniodawcom jest równa iloczynowi kosztu DDD podstawy limitu i liczby DDD podanych świadczeniobiorcom w ramach realizacji umowy o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej.

13. Przepisy ust. 11 i 12 stosuje się odpowiednio w przypadku:

- 1) leków, dla których DDD nie zostało określone,
- 2) środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego - o których mowa w art. 6 ust. 1 pkt 2 i 3.

14. W przypadku, gdy DDD jest niższe od najczęściej stosowanej dobowo dawki leku (PDD) podstawę limitu minister właściwy do spraw zdrowia może wyznaczyć na podstawie PDD.

Opinie ekspertów dotyczące zasadności utworzenia wspólnej grupy limitowej dla wszystkich wziewnych sterydowych leków przeciwastmatycznych lub podgrup obejmujących poszczególne substancje czynne.

„Wyważona i rozsądna odpowiedź uwzględniająca całe spectrum tego zagadnienia z uwzględnieniem nabytych praw chorych powinna brzmieć nie można, ponieważ wziewne glikokortykosteroidy to leki o różnej skuteczności (lek-formulacja-inhalator), różnym profilem bezpieczeństwa i różnym klinicznym zastosowaniu w leczeniu astmy oskrzelowej. Istnieje wysokie prawdopodobieństwo, że połączenie wGKS we wspólną grupę, o podstawie limitu ustalonej przez jedną ze starszych cząsteczek tej grupy leków stosowanej u bardzo nielicznej grupy chorych, skutkować będzie istotną dopłatą do leczenia dla ok. 80% chorych leczonych obecnie tymi lekami z powodu astmy, jest to grupa kilku milionów chorych w tym znaczna część to dzieci i młodzi aktywni zawodowo ludzie. Z uwagi na podstawową rolę, jaką pełnią wGKS w leczeniu astmy oskrzelowej - taka sytuacja wydaje się niezwykle groźna dla tych chorych i może się przyczynić do istotnych protestów środowisk pacjentów. Dodatkowym elementem jest fakt, że obecnie w trakcie Prezydencji Polskiej w Unii Europejskiej jednym z priorytetów zdrowotnych dla całej Unii Europejskiej proponowanym i wdrażanym przez Ministerstwo Zdrowia jest astma oskrzelowa i przewlekłe choroby układu oddechowego u dzieci. Istnieje tu znaczna sprzeczność pomiędzy polityką europejską polskiego rządu i wewnętrznymi regulacjami niezgodnymi z tą polityką. **Wydaje się zatem, że znacznie słuszniejsze będzie wydzielenie podgrup obejmujących poszczególne substancje czynne.**”

Źródło: AW-36

dotycząca zasadności utworzenia wspólnej grupy limitowej dla wszystkich wziewnych sterydowych leków przeciwastmatycznych lub podgrup obejmujących poszczególne substancje czynne.

„Glikokortykosteroidy wziewne są i pozostaną w najbliższych latach podstawową terapią przewlekłą w astmie oskrzelowej i istotną terapią w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc [...] Substancje te cechują się istotnym działaniem przeciwzapalnym mediowanym przez wewnątrzplazmatyczny wspólny grupowo receptor. Z tego względu wszystkie ich działania są działaniami grupowymi (nie są znane istotne działania pozareceptorowe poszczególnych wGKS) i różnice działania między cząsteczkami mają charakter raczej ilościowy niż jakościowy [...] Ustalając limity w grupie tych leków należy uwzględnić następujące elementy:

1. wGKS działają przez ten sam receptor, są dopuszczone przez GINA do terapii w ustalonych dawkach o porównywalnej skuteczności ergo w dawkach ekwiwalentnych wywierają podobny efekt kliniczny.
2. Należy zdecydować jak długo cząsteczka powinna być traktowana jako innowacyjna i w związku z tym korzystać z preferencyjnego finansowania (poziomu refundacji). Jeżeli pojawią się jej postacie generyczne absolutnie nie można utrzymywać statusu innowacyjności i tolerować limitowania „na sobie samym”.
3. Sam czas od rejestracji (np. 5-7 lat) powinien świadczyć o tym, że lek przestał być innowacyjny.
4. W uzasadnionych przypadkach można uwzględniać wyjątkowe cechy danej substancji różniące ją od pozostałych w grupie w kwestii siły działania terapeutycznego i/lub bezpieczeństwa.
5. W przypadku pozostawiania jakiegokolwiek cząsteczki poza grupą limitowa powinno się ustalać dla niej limit odrębny ale różniący się od grupy o nie więcej niż 10-15%. Limit ten powinien obowiązywać przez precyzyjnie określony (z uwzględnieniem punktów 2 i 3) okres czasu. Dopiero cząsteczka przełomowa, zmieniająca jakościowo terapię wGKS może stanowić podstawę do stworzenia nowej grupy [...]

Wszystkie obecnie dostępne na polskim rynku wGKS powinny trafić do jednej grupy limitowej. Dokładniejszej analizy wymagać może jedynie cyklezonid, ze względu na szczególne bezpieczeństwo w kontekście miejscowych działań ubocznych.”

Źródło: AW-34

brak jest argumentów przemawiających za finansowaniem flutykazonu w POChP i włączeniu go do wspólnej grupy limitowej wraz z innymi wziewnymi glikokortykosteroidami: „Od czasu wprowadzenia SW firmy farmaceutyczne próbowały udowodnić, że SW (wziewne sterydy) hamują postęp POChP. Żaden lek tej grupy nie okazał się skuteczny. SW także nie wydłużają życia. Chronią przed zaostrzeniami POChP ale leki rozszerzające oskrzela mają takie same działanie. Poprawiają jakość życia ale to typowe wczesne działanie steroidów na organizm ludzki i można go uzyskać stosując bezpieczne leki rozszerzające oskrzela. W sierpniu br. opublikowano uwspółcześnienie zaleceń rozpoznawania i leczenia POChP przygotowane przez największe amerykańskie i europejskie towarzystwa chorób płuc, w tym European Respiratory Society. Zalecenia te silnie rekomendują stosowanie leków rozszerzających oskrzela. Rekomendacja stosowania SW ma stopień słaby. Zalecenia ostrzegają przed działaniami ubocznymi steroidów wziewnych (osteoporoza, grzybica jamy ustnej, skłonność do siniaków).

Podręczniki sugerują, że dla zapobiegania zaostrzeniom POChP należy stosować duże dawki SW. Było tylko kwestią czasu aby okazało się, że SW powodują podobne objawy niepożądane jak steroidy systemowe tylko wolniej. Niekiedy działania niepożądane nie są badane lub nie raportowane. Częstość występowania objawów niepożądanych opisanych w RCT zależy od źródła finansowania pracy. Przeprowadzono porównanie 275 badań nad lekami finansowanych przez firmy farmaceutyczne z 225 badaniami finansowanymi przez niezależne instytucje. Działania niepożądane opisano w 34% badań prowadzonych przez firmy farmaceutyczne w porównaniu z 65% badań niezależnych. W literaturze zastrzeżenia do stosowanych metod badań nad lekami dotyczą flutykazonu.

Niepożądane efekty SW są zależne od dawki i długości trwania leczenia. W pracy obejmującej 982 chorych przyjmujących SW średnio 600 µg/dobę przez średnio 9,4 lata wykazało istotny wzrost ryzyka złamania kości.

Źródło: AW-11

dotycząca wskazania POChP : „zasadne wydaje się, refundowanie produktu leczniczego Flixotide w ramach oddzielnej grupy limitowej obejmującej flutykazon jako substancję czynną.”

Źródło: AW-12

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

Tabela 13. Poziom refundacji preparatu Flixotide w innych krajach (dane Producenta z dn. 19.09.2011 r.)

Lp.	Kraj	Refundacja	Poziom refundacji	Ograniczenia refundacyjne
1	Austria	TAK	100%	NIE
2	Belgia	TAK	75% , 85% (VIPO -wdowy, niepełnosprawni, emeryci, niemowlęta)	Astma i POChP
3	Bułgaria	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY
4	Cypr	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY
5	Czechy	TAK	50%	NIE
6	Dania	TAK	85%	NIE
7	Estonia	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY
8	Finlandia	TAK	72%	NIE
9	Francja	TAK	65%	NIE
10	Grecja	TAK	75%	NIE
11	Hiszpania	TAK	90%	Astma i POChP
12	Holandia	TAK	100%	NIE
13	Irlandia	TAK	100%	NIE
14	Islandia	TAK	BRAK DANYCH	BRAK DANYCH
15	Litwa	TAK	100%	NIE
16	Luksemburg	TAK	100%	NIE
17	Liechtenstein	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY
18	Łotwa	TAK	100,75,50%	lek przypisywany przez specjalistę, stopień refundacji zależy od ciężkości choroby
19	Malta	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY
20	Niemcy	TAK	100%	NIE
21	Norwegia	TAK	62%, 100% dzieci poniżej 16 roku życia i emeryci z niskimi dochodami	Astma oskrzelowa - rozpoznanie musi być zweryfikowane przez spirometrię, Mukowiscydoza
22	Portugalia	TAK	69%	NIE
23	Rumunia	TAK	50%	NIE
24	Słowacja	TAK	99%	NIE
25	Słowenia	TAK	75%	NIE
26	Szwajcaria	TAK	100%	NIE
27	Szwecja	TAK	100%	NIE
28	Węgry	TAK	25%, 90%	NIE
29	Wielka Brytania	TAK	100%	NIE
30	Włochy	TAK	100%	NIE

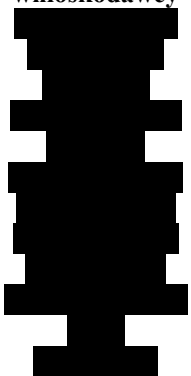
Źródło: AW-26

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Tabela 14. Zestawienie metodyki analizy efektywności klinicznej flutykazonu w astmie (wg Analizy Producenta).

Autorzy i rok publikacji	Cel opracowania	Czas objęty wyszukiwaniem	Kryteria włączenia dowodów naukowych	Włączone badania
<p>Analiza wnioskodawcy</p> 	<p>Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa flutykazonu z budezonidem, beklometazonem i cyklezonidem w terapii pacjentów z przewlekłą astmą oskrzelową.</p>	<p>Do Styczeń 2010</p>	<p>Populacja: Chorzy na astmę bez względu na stopień ciężkości, Interwencja: flutykazon w monoterapii Komparatory: budezonid, beklometazon oraz cyklezonid Punkty końcowe: zmiana wartości FEV1, zmiana w wartości porannej PEF, zaostrzenie astmy, zmiany wyniku w skali ASS, odsetek dni i nocy wolnych od objawów choroby, częstość stosowania doraźnego bronchodylatorów, zmiana wyniku w skali oceny jakości życia wg kwestionariusza AQLQ, Bezpieczeństwo: utrata z badania z powodu zaostrzeń astmy, utrata pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych, działania niepożądane ogółem, chrypka, kandydoza, zapalenie gardła, dysfonia, katar, kaszel, bóle głowy, zapalenie górnych dróg oddechowych, nasilenie objawów astmy.</p>	<p>59 badań RCT 25 badań – FP vs BUD 25 badań – FP vs BDP, 9 badań – FP vs CIC</p>

FP – flutykazon, BUD – budezonid; BDP – beclometazon; PLC – placebo; ASS- (ang. *Asthma Symptom Score*); AQLQ - (ang. *Asthma Quality of life Questionnaire*) kwestionariusz jakości życia chorych z astmą;

Analiza skuteczności flutykazonu we wskazaniu astma oskrzelowa została przeprowadzona w oparciu o wyniki następujących pierwotnych randomizowanych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego:

badania porównujące FP vs BUD - Agertoft 1996b, Agertoft 1997a, Ayres 1995, Backman 2001, Basran 1997, Connolly 1995, Ferguson 1999, Ferguson 2007, FLPB0145, FLUTI/AH89/J78, Harrison 2001, Heinig 1999, Hoekx1996, Kannisto 2002, Kuna 2003, Langdon 1994a, Langdon 1994b, Molimard 2005, Nielsen 2000, Parakh 2004, Philips 2004, Ringdal 1996, Stallberg 2006, Steinmetz 1998, Williams 1997.

badania porównujące FP vs BDP – Aubier 2001, Barnes 1993, Boe 1994, Dahl 1993, De Benedictis 2001, Egan 1999, Fabbri 1993, Fitzgerald 1998, FLIP01, FLIT37, FLTB3013, Gustafsson 1993, Ige 2002, Leblanc 1994, Lorentzen 1996, Lunback 1993, Medici 2000, Nong 2001, Parakh 2004, Prasad 2004, Rao 1999, Raphael 1999, Szefler 2002, Wolfe 2000, Wolfe 2000 SABA,

badania porównujące FP vs CIC – Bateman 2008, Boulet 2007, Buhl 2006, BY9010/M1-142, Dusser 2006, Hoshino 2010, Lee 2004, Magnussen 2007, Zietkowski 2006.

Oprócz analizy podstawowej przeprowadzono także analizę w warstwach w zależności od wieku pacjentów (dorośli, dzieci) oraz wysokości dawek ICS (wysokie, niskie). W tabelach nie ujęto wyników dla niniejszej analizy. W większości przypadków różnice pomiędzy interwencjami nie były istotne statystycznie lub nie różniły się od wyników z analizy podstawowej zarówno w grupach uwzględniających podział w zależności od wieku jak również wg podziału w zależności od wielkości stosowanych dawek. W niektórych przypadkach analiza w warstwach nie była możliwa gdyż wszystkie badania przeprowadzono dla takiej samej grupy wiekowej i/lub takich samych wielkości dawek. Jeśli wyniki istotnie różniły się od wyników z analizy podstawowej uwzględniono to w części opisowej i legendzie pod tabelami.

Oprócz 59 badań włączonych do analizy dodatkowo wyniki zestawiono z wynikami dostępnych publikacji wtórnych, z których wnioski opisano w Aneksie Analizy Producenta (Currie 2003, Dyer 2006, Manning 2008a, Manning 2008b).

Tabela 15. Zestawienie metodyki analizy efektywności klinicznej flutykazonu w POChP (wg Analizy Producenta).

Autorzy i rok publikacji	Cel opracowania	Czas objęty wyszukiwaniem	Kryteria włączenia dowodów naukowych	Włączone badania
Analiza wnioskodawcy	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa flutykazonu z wybranymi opcjami terapeutycznymi stosowanymi u pacjentów z POChP.	Do lutego 2010	<p>Populacja: Chorzy na POChP</p> <p>Interwencja: flutykazon w monoterapii lub z beta-2- mimetykami</p> <p>Komparatory: budezonid, beklometazon, PLC</p> <p>Punkty końcowe: Zgony, zaostrzenia POChP, hospitalizacja ogółem, hospitalizacja związana z zaostrzeniami, nasilenie objawów (SGRQ), jakość życia (SGRQ), nasilenie duszności, doraźne stosowanie bronchodylatorów, poprawa parametrów spirometrycznych (FEV1, PEF),</p> <p>Bezpieczeństwo: działania niepożądane ogółem, utrata z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych, zapalenie płuc, kandydoza jamy ustnej i/lub gardła.</p>	41 badań RCT 23 badań – FP vs PLC 14 badań – BUD vs PLC 4 badania – BDP vs PLC

FP – flutykazon, BUD – budezonid; BDP – beclometazon; PLC – placebo; AQLQ - (ang. *Asthma Quality of life Questionnaire*) kwestionariusz jakości życia chorych z astmą;

Analiza efektywności flutykazonu we wskazaniu przewlekła obturacyjna choroba płuc została przeprowadzona w oparciu o wyniki pierwotnych randomizowanych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego. **Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących technologię wnioskowaną z komparatorami** w związku z czym przeprowadzono porównanie **metodą pośrednią** (Buchera) na podstawie 37 badań. Porównanie to nie było możliwe dla beklometazonu ze względu na małą liczbę badań. W Aneksie załączono dodatkowo charakterystykę i wyniki 7 opracowań wtórnych (Alsaedi 2002, Drummond 2008, Sobieraj 2008, Van Grunsven 1999, Wilt 2007, Highland 2003).

W ramach **porównania flutykazonu (FP) z placebo (PLC) analizy efektywności klinicznej** oceniano następujące punkty końcowe: względną i bezwzględną zmianę FEV1, zmianę FEV1 przed i po zastosowaniu bronchodylatora, zmianę porannego PEF, zmianę w doraźnym stosowaniu bronchodylatorów, nasilenie objawów POChP, nasilenie duszności, odsetek pacjentów z zaostrzeniami, odsetek pacjentów hospitalizowanych z powodu zaostrzeń, odsetek hospitalizacji ogółem,

W ramach porównania **FP z PLC analizy bezpieczeństwa** oceniano następujące punkty końcowe: działania niepożądane ogółem, utrata z powodu działań niepożądanych, ciężkie działania niepożądane, zapalenie płuc, kandydoza jamy ustnej oraz jakość życia.

W ramach **porównania pośredniego FP z BUD analizy efektywności klinicznej** oceniano następujące punkty końcowe: zgony, zaostrzenia POChP, nasilenie objawów (SGRQ), jakość życia (SGRQ), zmianę parametrów spirometrycznych (FEV1, PEF).

W ramach porównania **pośredniego FP z BUD analizy bezpieczeństwa** oceniano następujące punkty końcowe: ciężkie działania niepożądane, wycofanie z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych, zapalenie płuc, kandydoza.

Tabela 16. Zestawienie badań włączonych do porównania pośredniego flutykazonu z budezonidem

Punkt końcowy	Badania	
	FP vs PLC	BUD vs PLC
Bezwzględna zmiana wyniku FEV1 (L) przed podaniem bronchodylatora	<i>Calverley 2003 (TRISTAN), FLTA3025, Hanania 2003, Mahler 2002, Reid 2008, van Grunsven 2003 (DIMCA), Verhoeven 2002</i>	<i>Rutgers 1998, Tashkin 2008a, Tashkin 2008b,</i>
Bezwzględna zmiana wyniku FEV1 (L) po podaniu bronchodylatora	<i>Burge 2000 (ISOLDE), Calverley 2003 (TRISTAN), Calverley 2007 (TORCH), Hanania 2003, Mahler 2002, Reid 2008, van der Valk 2002(COPE), van Grunsven 2003 (DIMCA), Verhoeven 2002</i>	<i>Ozol 2005, Rutgers 1998, Tashkin 2008a, Tashkin 2008b,</i>
Bezwzględna zmiana wyniku FEV1 (L)	<i>Burge 2000 (ISOLDE), Calverley 2007 (TORCH), Lapperre 2009, Schermer 2009, van Grunsven 2003 (DIMCA),</i>	<i>Auffarth 1991, Calverley 2003, Mirici 2001, Szafranski 2003,</i>
Zmiana wyniku porannego PEF (L/min)	<i>Choudhury 2007, FCO 30002, Llewelyn-Jones 1996, Paggiaro 1998</i>	<i>Rutgers 1998, Tashkin 2008a, Tashkin 2008b, Szafranski 2003, Engel 1989, Auffarth 1991</i>
Nasilenie objawów w SGRQ (punkty)	<i>Burge 2000 (ISOLDE), van der Valk 2002(COPE),</i>	<i>Rutgers 1998, Tashkin 2008a, Tashkin 2008b,</i>
Jakość życia w SGRQ (punkty)	<i>Burge 2000 (ISOLDE), van der Valk 2002(COPE), Calverley 2003 (TRISTAN), Calverley 2007 (TORCH), Choudhury 2007, Reid 2008</i>	<i>Calverley 2003, Tashkin 2008a, Tashkin 2008b, Yildiz 2004,</i>

SGRQ (ang. *St George's Respiratory Questionnaire*) Kwestionariusz oceny jakości życia u pacjentów ze schorzeniami układu oddechowego; **PEF** - (ang. *Peak Expiratory Flow*) Szczytowy przepływ wydechowcy; **FEV1**-pomiar natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej;

Badania, na podstawie których dokonano porównania pośredniego były randomizowane, uzyskały od 2 do 5 punktów w skali Jadad. Dawka dobową w badaniach dotyczących flutykazonu wahała się od 500 do 2000 µg/dobę a w pracach dotyczących budezonidu od 640 do 1600 µg/dobę. Okres interwencji wahał się od 1 do 36 miesięcy w badaniach dotyczących flutykazonu oraz 1,5 do 48 miesięcy dla budezonidu. Należy jednak pamiętać, że badania te różniły się między sobą co może wpłynąć na wnioskowanie (w grupie BUD więcej było badań dotyczących postaci lekkiej i umiarkowanej, różny czas obserwacji efektów klinicznych).

6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytocznymi

Ograniczenia z analizy wnioskodawcy dotyczącej wskazania: przewlekła obturacyjna choroba płuc:

- 1) „Zgodnie z wytycznymi GOLD wziewne kortykosteroidy zalecane są w stadium III i IV, czyli w ciężkiej i bardzo ciężkiej POChP, a zatem tylko jednym badaniu populacja była w pełni zgodna z wymogami (uczestniczyło w nim tylko 17 pacjentów – Llewelyn-Jones 1996), a zatem wyniki tego badania nie pozwalają na wnioskowanie odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa flutykazonu w POChP. W części badań populacja była całkowicie niezgodna z zaleceniami wytycznych (lekka, umiarkowana, od lekkiej umiarkowanej), natomiast większość prac dotyczyła populacji mieszanej, częściowo pokrywającej się ze wskazaniami (od umiarkowanej do ciężkiej, od umiarkowanej do bardzo ciężkiej, od lekkiej do ciężkiej).”
- 2) Ograniczenia wynikające z zastrzeżeń metodycznych do 2 badań włączonych do analizy klinicznej które uzyskały 2 pkt. W skali Jadad;
- 3) Przeliczanie wartości zaczerpniętych z doniesień naukowych celem przeprowadzenia metaanalizy i dokonywane przybliżenia mogą odbiegać od wartości prawdziwych (uzyskane na podstawie danych niezagregowanych);
- 4) Dla części punktów końcowych nie była możliwa kumulacja ilościowa (różna prezentacja danych w badaniach) co może prowadzić do błędu systematycznego wynikającego z niekompletności danych;
- 5) Porównanie pośrednie przez wspólną grupę referencyjną co może prowadzić do niepewności wnioskowania;


Ograniczenia z analizy wnioskodawcy dotyczącej wskazania: przewlekła astma oskrzelowa

- 1) Ograniczenia wynikające z zastrzeżeń metodycznych do niektórych badań włączonych do analizy klinicznej które uzyskały 1,2 pkt. W skali Jadad;
- 2) Tylko w 5 badaniach oceniano skuteczność w co najmniej rocznym horyzoncie czasowym;
- 3) Przeliczanie wartości zaczerpniętych z doniesień naukowych celem przeprowadzenia metaanalizy i dokonywane przybliżenia mogą odbiegać od wartości prawdziwych (uzyskane na podstawie danych niezagregowanych);
- 4) Dla punktu końcowego „odsetek dni wolnych od objawów choroby” (porównanie flutykazonu z cykлезonidem) wyniki zostały odczytane z wykresów gdyż nie były przedstawione w postaci liczb i w związku z tym mogą być obarczone większą niepewnością.
- 5) Poddano kumulacji wyniki badań (FP vs BUD, FP vs BDP), w których w różny sposób definiowano zaostrzenie lub też wogóle nie zdefiniowano. Zwiększenie liczebne próby przyczyniło się do wskazania różnic pomiędzy interwencjami (wyniki odbiegają od przeglądu Adams 2007) na korzyść flutykazonu. Należy z ostrożnością traktować niniejsze wyniki gdyż mogą się one wiązać z ryzykiem błędu.
- 6) Zbyt mała liczba badań dotyczących porównania FP vs CIC uniemożliwiła wykrycie różnic dla porównania dawek w stosunku 2:1.

Dodatkowe ograniczenia z analizy dotyczącej wskazania: przewlekła obturacyjna choroba płuc

- 1) Należałoby się zastanowić nad zasadnością włączania badań dotyczących pacjentów z POChP w stadium lekkim i/lub umiarkowanym gdyż włączenie wziewnych glikokortykosteroidów według wytycznych następuje w stadium III /IV choroby. Mimo iż wykonano analizę z wyłączeniem badań dotyczących pacjentów w stadium wyłącznie lekkim i umiarkowanym to dotyczyło ono wyłącznie porównania flutykazonu z placebo.

2)

- 
- 3) Brak kryteriów włączenia badań do analizy bezpieczeństwa lub uzasadnienia jej zakresu. Brak np. włączenia badań obserwacyjnych, prowadzonych na dużej populacji i wynikająca z tego konieczność ograniczenia analizy bezpieczeństwa do działań niepożądanych raportowanych w warunkach próby klinicznej. Co uzasadniono tym, że „badania RCT są wystarczające do dobrej porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa.” Nie można jednak wykluczyć, że w praktyce klinicznej zaobserwowane zostaną inne zdarzenia niepożądane. Wiadomo że w długim horyzoncie czasowym stosowanie wziewnych sterydów powoduje m.in. osteoporozę, powoduje supresję kory nadnerczy (autorzy wspomnieli jedynie w rozdziale Dyskusja).
 - 4) Brak porównania dla istotnego punktu końcowego jakim jest liczba zastrzeżeń.
 - 5) Zastrzeżenia budzi również fakt, że w porównaniu pośrednim nie uwzględniono stosunku dawek flutykazonu i budezonidu.

Dodatkowe ograniczenia z analizy dotyczącej wskazania: przewlekła astma oskrzelowa

- 6) Liczne różnice dotyczące populacji, interwencji, długości okresu obserwacji czy metodyki wg autorów analizy „wydają się odzwierciedlać różnorodność jednostki chorobowej i nie stanowią przeszkody przy kumulacji wyników.”
- 7) W analizie nie przedstawiono wyników dla zmiany jakości życia wyrażonej w skali AQLQ, które raportowano w badaniu Bateman 2008, Boulet 2007, oraz Dusser 2006 włączonych do analizy klinicznej dla porównania flutykazonu z cyklezonidem w stosunku dawek 1:1. Analiza kliniczna przygotowana przez tę samą firmę HTA dla innego podmiotu odpowiedzialnego (preparat Alvesco) wykazała istotną statystycznie przewagę cyklezonidu nad flutykazonem w odniesieniu do tego punktu końcowego.
- 8) W tabeli przedstawiającej wyniki metaanalizy dla porównania skuteczności flutykazonu z budezonidem znalazł się wynik dotyczący „odsetka dni wolnych od objawów choroby” dla leków w stosunku dawek 1:1, tymczasem w analizie brak informacji dotyczącej obliczeń dla tego punktu końcowego. (Analiza Wnioskodawcy - Tab.107 s. 128 vs Tab. 74 s.101). Wyniki podane w Tab. 127 s. 145 odbiegają nieco od wyników podanych w Tab. 162 s. 170 podsumowującej wyniki metaanalizy dla wszystkich analizowanych punktów końcowych co jednak nie wpływa na poprawność wnioskowania. Wyniki podane w tabeli podsumowującej analizę bezpieczeństwa (Tab. 242 s. 230) dla porównania flutykazonu z budezonidem nie przedstawiono istotnej statystycznie różnicy w występowaniu kandydozy za pomocą parametru NNH, a wyniki z dotyczące dysfonii odbiegają nieco od wyników podanych w Tab. 234 s. 225. Nieścisłości te nie wpływają jednak na ogólne wnioski z analizy.
- 9) W tabeli 259 s.241 podano błędne informacje dotyczącą względnej zmiany wyniku PEF. Zgodnie z wcześniejszym opisem na s. 233 analizy dane liczbowe podane w niniejszej tabeli dotyczą względnej zmiany wyniku FEV1.
- 10) Zastrzeżenia budzi także pominięcie analizy niektórych punktów końcowych w analizie bezpieczeństwa. W badaniach *Boulet 2007* oraz *Dusser 2006* włączonych do analizy klinicznej oraz analizy bezpieczeństwa dla porównania flutykazonu z cyklezonidem raportowano odsetek pacjentów u których wystąpiły działania niepożądane związane z interwencją. Metaanaliza wyników dla tego punktu końcowego w innym raporcie wykonanym przez tę samą firmę wykazała istotną statystycznie różnicę na niekorzyść flutykazonu.
- 11) W analizie bezpieczeństwa nie wspomniano o istotnym wpływie glikokortykosteroidów na poziom kortyzolu w moczu i surowicy (*Derom 2005, Lee 2005, Lipworth 2005*), zmianę stężenia adenozyliny (*Lee 2004, Derom 2005, Lee 2005*) czy wydychanego tlenu azotu (*Ziętkowski 2006*), raportowanych.

6.1.3. Analiza kliniczna wykonana na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych

6.1.4. Wyniki analizy klinicznej

6.1.4.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

6.1.4.1.1. Informacje z raportu

6.1.4.1.2. Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej

Wyniki analizy efektywności klinicznej dla porównania flutykazonu z budezonidem u chorych na astmę

Odnaleziono 11 badań, w których porównywano flutykazon z budezonidem w stosunku dawek 1:1. W 4 badaniach uczestniczyły dzieci, natomiast w 7 dorośli. W 8 badaniach stosowano wysokie dawki ICS, a w 3 zarówno wysokie, jak i niskie. W 15 badaniach, porównywano flutykazon z budezonidem w stosunku dawek 1:2. W 4 z nich uczestniczyły dzieci, natomiast w 11 dorośli. W 13 badaniach stosowano wysokie dawki, a w 2 niskie dawki ICS.

Tabela 17. Wyniki metaanalizy dla porównania skuteczności flutykazonu z budezonidem u pacjentów z astmą oskrzelową.

Badany parametr	N	Liczba włączonych badań i czas obserwacji	Rodzaj parametru	Wartość parametru [CI 95%]	GRADE	N	Liczba włączonych badań i czas obserwacji	Rodzaj parametru	Wartość parametru [CI 95%]	GRADE
Bezwzględna zmiana wartości FEV1 [L]	2528	Ayres 1995, Backman 2001, Ferguson 2007, Langdon 1994b, Molimard 2005, Parakh 2004, Ringdal 1996, Stallberg 2007, Steinmetz 1997 Okres: 2-52 tyg.	WMD	0,04 [-0,01; 0,10]*	niski	2528	Agertoft 1997, Ayres 1995, Basran 1997, FLUTI/AH89/J78, Harrison 2001, Heinig 1999, Kuna 2003 Okres: 4-24 tyg.	WMD	0,02 [-0,05; 0,10]	niski
Względna zmiana wartości naleźnej FEV1 [%]	760	Ayres 1995, Backman 2001, Kannisto 2002 Okres: 4-8 tyg.	WMD	0,64 [-2,46; 3,74]	średni	760	Ayres 1995, Kuna 2003 Okres: 5-6 tyg.	WMD	2,84 [0,80; 4,89] ²	średni
Bezwzględna zmiana wartości PEF [L/min]	3376	Ayres 1995, Backman 2001, Connolly 1995, Ferguson 1999, Ferguson 2007, Langdon 1994a/b, Nielsen 2000, Ringdal 1996, Stallberg 2007, Steinmetz 1997, Williams 1997 Okres: 2-52 tyg.	WMD	8,02 [5,20; 10,85]**	średni	3376	Agertoft 1997, Ayres 1995, Basran 1997, FLPB0145, FLUTI/AH89/J78, Harrison 2001, Heinig 1999, Hoekx 1996, Kuna 2003 Okres: 4-24 tyg.	WMD	7,55 [4,36; 10,75]	średni
Względna zmiana wartości naleźnej PEF [L/min]	1288	Ayres 1995a, Ferguson 1999, Ringdal 1996 Okres: 6-20 tyg.	WMD	2,37 [0,84; 3,91]	średni	1288	Ayres 1995, Hoekx 1996 Okres: 6-8 tyg.	WMD	3,00 [1,59; 4,41]	średni
Zaostrzenia	2142	Ayres 1995, Ferguson 1999, Ferguson 2007, Nielsen 2000, Ringdal 1996, Stallberg 2007, Williams 1997 Okres: 2-52 tyg.	RR	0,75 [0,61; 0,92]	średni	2142	Ayres 1995, FLUTI/AH89/J78, Heinig 1999 Okres: 6-24 tyg.	RR	0,97 [0,77; 1,23]	średni
			NNT	23,79 [14,07; 76,96]	średni			NNT	Ns	średni
Zmiana wartości AQLQ	301	Molimard 2005 Okres: 12 tyg.	MD	0,0 [-0,21; 0,21]	średni	301	-	MD	-	średni

Badany parametr	N	Liczba włączonych badań i czas obserwacji	Rodzaj parametru	Wartość parametru [CI 95%]	GRADE	N	Liczba włączonych badań i czas obserwacji	Rodzaj parametru	Wartość parametru [CI 95%]	GRADE
Zmiana odsetka dni wolnych od objawów choroby w porównaniu do okresu run-in (%)	457	Steinmetz 1997 Okres: 6 tyg.	MD	8,00 [2,00; 14,00]	średni	457	Heining 1999 Okres: 24 tyg.	MD	8,7 p=0,02^a	Średni
odsetek dni wolnych od objawów choroby w porównaniu do okresu run-in (%)	457	Steinmetz 1997 Okres: 6 tyg.	MD	6,00 [-1,15; 13,15]	średni	457	-			
Zmiana dobowego nasilenia objawów choroby (ASS)	351	Langdon 1994b, Stallberg 2007, Okres: 8-12 tyg.	WMD	-0,24 [-0,52; 0,03]		351	Kuna 2003 Okres: 5 tyg.	WMD	-0,06 [-0,18; 0,06]	Wysoki
Zmiana dziennego nasilenia objawów astmy (ASS)	66	Nielsen 2000 Okres: 2 tyg.	MD	0,10 [-0,18; 0,38]		66	Agertoft 1997, Basran 1997, FLUTI/AH89/J78, Kuna 2003 Okres: 5-12 tyg.	MD	-0,04 [-0,11; 0,04]	Wysoki
Zmiana nocnego nasilenia objawów astmy (ASS)	66	Nielsen 2000 Okres: 2 tyg.	MD	0,20 [-0,08; 0,48]	średni	66	Agertoft 1997, Basran 1997, FLUTI/AH89/J78, Kuna 2003 Okres: 5-12 tyg.	MD	-0,02 [-0,08; 0,05]	Wysoki
Zmiana częstości doraźnego stosowania bronchodylatorów w ciągu doby (wziewy/doba)	218	Stallberg 2007 Okres: 12 tyg.	MD	-0,11 [-0,64; 0,42]	Wysoki	218	FLUTI/AH89/J78, FLPB0145, Okres: 4-12 tyg.	MD	-0,66 [-1,33; 0,02]	średni
Zmiana częstości doraźnego stosowania bronchodylatorów w ciągu dnia (wziewy/doba)	66	Nielsen 2000 Okres: 2 tyg.	MD	0,00 [-0,28; 0,28]	średni	66	Agertoft 1997, Basran 1997, Kuna 2003 Okres: 5-8 tyg.	MD	-0,04 [-0,11; 0,04]	Wysoki
Zmiana w doraźnym stosowaniu bronchodylatorów w ciągu nocy (wziewy/doba)	66	Nielsen 2000 Okres: 2 tyg.	MD	0,1 NS	średni	66	Basran 1997, Kuna 2003 Okres: 5-8 tyg.	MD	-0,03 [-0,13; 0,08]	Wysoki
Częstość doraźnego stosowania bronchodylatorów w ciągu doby (wziewy/doba)	60	Kannisto 2002 Okres: 8 tyg.	MD	-2,05 [-5,00; 0,90] ¹	średni	60	FLUTI/AH89/J78, Okres: 12 tyg.	MD	-0,40 [-1,26; 0,46]	Wysoki

FP – flutykazon; BUD – budezonid; WMD - (ang. *Weighted Mean Difference*) średnia ważona różnica; MD - (ang. *Mean Difference*) średnia różnica; FL – flutykazon; FEV1-pomiar natężonej objętości wydechu w pierwszej sekundzie; RR – (ang. *Relative Risk*) ryzyko względne; GRADE – (ang. *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) skala do oceny jakości dowodów; AQLQ - (ang. *Asthma Quality of life Questionnaire*) Kwestionariusz jakości życia chorych z astmą; ASS – (ang. *Asthma Symptom Scale*) Kliniczna punktacja objawów astmy;

*analiza w podgrupach wykazała istotne statystycznie różnice w podgrupie dorosłych na korzyść flutykazonu w poprawie FEV1; **analiza w podgrupach nie wykazała znamienych różnic pomiędzy interwencjami przy stosowaniu małych dawek flutykazonu; ¹analiza w populacji dzieci; ²stosowano wysokie dawki leków; ^aoceniano efektywność wysokich dawek u dorosłych;

Analiza kliniczna wykazała, że **flutykazon w porównaniu z budezonidem w stosunku dawek 1:2** **znamiennie redukuje ryzyko zaostrzeń** (stosując u 24 pacjentów flutykazon zamiast budezonidu przez okres 2-52 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć zaostrzenia astmy; różnica w sile działania między lekami wydaje się być umiarkowana – stosunkowo szeroki przedział ufności dla parametru NNT), **poprawia wartości PEF** oraz **zwiększa znamiennie zmianę odsetka dni wolnych od objawów choroby** (ale odsetek dni wolnych od objawów choroby był porównywalny w obu grupach). Porównywane interwencje nie różniły się istotnie statystycznie w odniesieniu do: zmiany wartości FEV1, jakości życia (AQLQ), zmiany nasilenia objawów astmy jak również zmiany częstości doraźnego stosowania bronchodylatorów. Dla porównania **flutykazon vs budezonid w stosunku dawek 1:1** zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść flutykazonu w odniesieniu do **względnej zmiany wartości należnej FEV1, zmiany wartości PEF oraz zmiany odsetka dni wolnych od objawów choroby w porównaniu do okresu run-in**. W odniesieniu do pozostałych punktów końcowych (bezwzględna zmiana wartości FEV1, zaostrzenia, odsetek dni wolnych od objawów choroby w porównaniu do okresu run-in, zmiana częstości doraźnego stosowania bronchodylatorów, częstość doraźnego stosowania bronchodylatorów w ciągu doby zmiana nasilenia objawów choroby) nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy interwencjami.

Wyniki analizy efektywności klinicznej dla porównania flutykazonu z beklometazonem.

Odnaleziono 10 badań, w których porównywano flutykazon z beklometazonem w stosunku dawek 1:1. W jednym badaniu uczestniczyły dzieci, a w 8 dorośli; w jednym badaniu (FLIP01) autorzy nie podali danych dotyczących wieku populacji. W 7 badaniach stosowano wysokie dawki, natomiast w jednym niskie dawki ICS. W 2 badaniach podawano zarówno wysokie jak i niskie dawki leków. Dla porównania flutykazonu z beklometazonem w stosunku dawek 1:2 odnaleziono 18 badań – w 4 uczestniczyły dzieci, natomiast w 14 dorośli. W 10 badaniach stosowano wysokie dawki ICS, w 6 niskie, a w dwóch podawano zarówno wysokie, jak i niskie dawki leków

Tabela 18. Wyniki metaanalizy dla porównania skuteczności flutykazonu z beklometazonem u pacjentów z astmą.

Badany parametr	N	Liczba włączonych badań i czas obserwacji	Rodzaj parametru	Wartość parametru [95% CI]	GRADE	FP vs BDP w stosunku dawek 1:2				
						N	Liczba włączonych badań i czas obserwacji	Rodzaj parametru	Wartość parametru [95% CI]	GRADE
Bezwzględna zmiana wartości FEV1 [L]	2056	Dahl 1993, Egan 1999, Gustafsson 1993, Ige 2002, Leblanc 1994, Lundback 1993, Nong 2001, Parakh 2004, Raphael 1999a/b, Szeffler 2002, Wolfe 2000 ICS/SABA Okres: 4-104 tyg.	WMD	0,07 [-0,01; 0,15]	niski	FP vs BDP w stosunku dawek 1:1				
						1578	Aubier 2001, de Benedictis 2001, Dahl 1993, Fabbri 1993, FLTB3013, Raphael 1999c Okres: 4-52 tyg.	WMD	0,07 [0,01; 0,13] ^f	niski
Względna zmiana wartości należnej FEV1 [%]	1513	Dahl 1993, Gustafsson 1993, Leblanc 1994, Lundback 1993, Prasad 2004, Rao 1999, Wolfe 2000 SABA Okres: 4-80 tyg.	WMD	0,15 [-0,99; 1,29]	Średni	496	Dahl 1993, Fabbri 1993, Okres: 4-12 tyg.	WMD	2,17 [0,16; 4,18] ^g	średni

Badany parametr	N	Liczba włączonych badań i czas obserwacji	Rodzaj parametru	Wartość parametru [95% CI]	GRADE	FP vs BDP w stosunku dawek 1:2					FP vs BDP w stosunku dawek 1:1				
						N	Liczba włączonych badań i czas obserwacji	Rodzaj parametru	Wartość parametru [95% CI]	GRADE	N	Liczba włączonych badań i czas obserwacji	Rodzaj parametru	Wartość parametru [95% CI]	GRADE
Bezwzględna zmiana wartości PEF [L/min]	1943	Dahl 1993, Gustafsson 1993, Leblanc 1994, Lundback 1993, Raphael 1999a/b, Wolfe 2000 ICS/SABA Okres: 4-12 tyg.	WMD	5,05 [1,68; 8,41] ^a	Średnia	1717	Aubier 2001, de Benedictis 2001, Boe 1994 Dahl 1993, Fabbri 1993, FLTB3013, Raphael 1999c Okres: 4-52 tyg.	WMD	6,78 [0,35; 13,21] ^b	niski					
Względna zmiana wartości należącej PEF [L/min]	1276	Dahl 1993, Gustafsson 1993, Leblanc 1994, Lundback 1993, Okres: 4-6 tyg.	WMD	0,99 [0,17; 1,80]	Wysoki	521	Dahl 1993, Fabbri 1993, Okres: 4-52 tyg.	WMD	1,57 [0,09; 3,06] ⁱ	średni					
Zaostrzenia astmy	632	Barnes 1993, Dahl 1993, Lorentz 1996, Okres: 4-52 tyg.	RR	0,88 [0,64; 1,19]	Wysoki	1312	De Benedictis 2001, Dahl 1993, Fabbri 1993, FLIT37, FLTB3013, Okres: 4-52 tyg.	RR	0,67 [0,51; 0,87] ^e	wysoki					
			NNT	ns				NNT	17,03 [10,37; 47,68]						
Zmiana odsetka dni wolnych od objawów choroby w porównaniu do okresu run-in (%)	399	Raphael 1999a, Raphael 1999b Okres: 12 tyg.	WMD	6,43 [0,47; 12,39] ^b	Wysoki	205	Raphael 1999c Okres: 12 tyg.	MD	3,80 [-4,59; 12,19]	wysoki					
odsetek dni wolnych od objawów choroby w porównaniu do okresu run-in (%)	142	Dahl 1993 Okres: 4 tyg.	MD	3,10 [-6,07; 12,27]	Wysoki	239	Dahl 1993 Okres: 4 tyg.	MD	4,00 [-5,73; 13,73]	wysoki					
Odsetek nocy wolnych od objawów choroby (%)	155	Dahl 1993 Okres: 4 tyg.	MD	2,60 [-3,75; 8,95]	Wysoki	256	Dahl 1993 Okres: 4 tyg.	MD	8,30 [[1,95; 14,65]	średni					
Zmiana dobowego nasilenia objawów astmy (ASS)	681	Raphael 1999a, Raphael 1999b, Wolfe 2000 ICS/SABA Okres: 12 tyg.	WMD	-0,11 [-0,19; -0,03] ^c	■	205	Raphael 1999c Okres: 12 tyg.	MD	-0,21 [-0,37; -0,05]	średni					
Zmiana dziennego nasilenia objawów astmy (ASS)	55	Nong 2001 Okres: 8 tyg.	MD	0,02 [-0,14; 0,18]	średni	116	Boe 1994 Okres: 12 tyg.	MD	-0,01 [-0,35; 0,33]	wysoki					

Badany parametr	N	Liczba włączonych badań i czas obserwacji	Rodzaj parametru	Wartość parametru [95% CI]	GRADE	FP vs BDP w stosunku dawek 1:2					FP vs BDP w stosunku dawek 1:1				
						N	Liczba włączonych badań i czas obserwacji	Rodzaj parametru	Wartość parametru [95% CI]	GRADE	N	Liczba włączonych badań i czas obserwacji	Rodzaj parametru	Wartość parametru [95% CI]	GRADE
Zmiana nocnego nasilenia objawów astmy (ASS)	56	<i>Nong 2001</i> Okres: 8 tyg.	MD		średni	116	Boe 1994 Okres: 12 tyg.	MD	0,05 [-0,18; 0,28]	wysoki					
Zmiana częstości doraźnego stosowania bronchodylatorów w ciągu doby (wziewy/doba)	681	<i>Raphael 199a, Raphael 1999b, Wolfe 2000 ICS/SABA</i> Okres: 12 tyg.	WMD	-0,36 [-0,65; -0,07] ^d	Wysoki	205	Raphael 1999c Okres: 12 tyg.	MD	-0,05 [-1,05; 0,05]	wysoki					
Zmiana częstości doraźnego stosowania bronchodylatorów w ciągu dnia (wziewy/doba)	74	<i>Prasad 2004</i> Okres: 12 tyg.	MD	0,04 [-0,45; 0,53]	średni	116	Boe 1994 Okres: 12 tyg.	MD	0,06 [-0,65; 0,77]	wysoki					
Zmiana w doraźnym stosowaniu bronchodylatorów w ciągu nocy (wziewy/doba)	-	-	-	-	-	116	Boe 1994 Okres: 12 tyg.	MD	0,21 [-0,14; 0,56]	wysoki					
Częstość doraźnego stosowania bronchodylatorów w ciągu dnia (wziewy/doba)	-	-	-	-	-	116	Boe 1994 Okres: 12 tyg.	MD	-0,11 [-0,79; 0,57]	wysoki					
Częstość doraźnego stosowania bronchodylatorów w ciągu nocy (wziewy/doba)	-	-	-	-	-	116	Boe 1994 Okres: 12 tyg.	MD	0,22 [-0,11; 0,55]	wysoki					

WMD - (ang. *Weighted Mean Difference*) średnia ważona różnica; MD - (ang. *Mean Difference*) średnia różnica; BDP – beklometazon; FP – flutykazon;); FEV1-pomiar natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej; RR – (ang. *Relative Risk*) ryzyko względne; PEF - (ang. *Peak Expiratory Flow*) Szczytowy przepływ wydechowy;

^aanaliza w podgrupach wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść flutykazonu w podgrupie dorosłych pacjentów, natomiast u dzieci różnica nie była znamienne. W analizie w warstwach w zależności od wielkości stosowanych dawek wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść wysokich dawek flutykazonu w porównaniu z niskimi dawkami beklometazonu. Nie zaobserwowano natomiast znamienych statystycznie różnic w przypadku, gdy leki porównywane były względem siebie w dawkach równoważnych (wysokie vs wysokie lub niskie vs niskie);

^bAnaliza w warstwach w zależności od wielkości stosowanych dawek wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy lekami na korzyść flutykazonu w podgrupie, gdzie stosowano niskie dawki leków, natomiast nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w podgrupie, gdzie stosowano wysoką dawkę flutykazonu i niską dawkę beklometazonu;

^cAnaliza w warstwach w zależności od wielkości stosowanych dawek ICS, w odniesieniu do objawów dobowych w skali ASS nie wykazała istotnych statystycznie różnic w przypadku porównania wysokiej dawki flutykazonu z niską dawką beklometazonu, natomiast w podgrupie niskich dawek obu leków stwierdzono znamienne różnice na korzyść flutykazonu;

^dAnaliza w warstwach w zależności od wielkości dawek ICS nie wykazała istotnych statystycznie różnic w żadnej z podgrup;

^eanaliza w warstwach w zależności od wieku pacjentów (dorośli, dzieci), wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść flutykazonu w populacji dorosłych oraz brak różnic w podgrupie dzieci. Analiza w warstwach w zależności od wielkości stosowanych dawek wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść flutykazonu zarówno w podgrupie dawek wysokich oraz w przypadku porównania wysokiej dawki flutykazonu z niską dawką beklometazonu;

^fstwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść flutykazonu w podgrupie dzieci oraz brak różnic pomiędzy lekami u dorosłych. Analiza w warstwach w zależności od wielkości stosowanych dawek ICS (wysokie, niskie) nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w żadnej z analizowanych podgrup;

^g stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść wysokiej dawki flutykazonu w porównaniu z wysoką dawką beklometazonu, natomiast nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy wysoką dawką flutykazonu i niską dawką beklometazonu;

^hstwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść flutykazonu w podgrupie dzieci, natomiast nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami dla populacji dorosłych.

ⁱstwierdzając istotne statystycznie różnice na korzyść wysokiej dawki flutykazonu w porównaniu z wysoką dawką beklometazonu, natomiast nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy wysoką dawką flutykazonu i niską dawką beklometazonu;

Flutykazon w porównaniu z beklometazonem w stosunku dawek 1:2 zwiększa znamienne odsetek dni wolnych od objawów choroby w porównaniu do okresu run-in, poprawia wartości PEF, zmniejsza konieczność doraźnego zastosowania bronchodylatorów, a także znamienne zmniejsza nasilenie objawów astmy (ASS). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do: ryzyka wystąpienia zaostrzeń, zmiany częstości doraźnego stosowania bronchodylatorów w ciągu dnia, zmiany dziennego i nocnego nasilenie objawów astmy (ASS), odsetka dni i nocy wolnych od objawów choroby, poprawy FEV1.

W analizie stwierdzono również, że **flutykazon w porównaniu z beklometazonem w stosunku dawek 1:1 istotnie statystycznie redukuje ryzyko zaostrzeń** (stosując u 18 pacjentów flutykazon zamiast beklometazonu przez okres 4-52 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć zaostrzenia astmy), **poprawia wartości parametru FEV1 oraz wartości PEF, a także zmniejsza nasilenie objawów choroby w ciągu doby oraz zwiększa znamienne odsetek nocy wolnych od objawów choroby.** Porównywane interwencje nie różniły się istotnie statystycznie w odniesieniu do punktów końcowych: zmiana odsetka dni wolnych od objawów choroby w porównaniu do okresu run-in, zmiana częstości doraźnego stosowania bronchodylatorów w ciągu doby, dnia oraz w ciągu nocy, częstość doraźnego stosowania bronchodylatorów w ciągu dnia, zmiana dziennego i nocnego nasilenia objawów astmy (ASS).

Wyniki analizy efektywności klinicznej dla porównania flutykazonu z cyklezonidem.

Odnaleziono 8 badań, w których porównywano flutykazon z cyklezonidem w stosunku dawek 1:1. We wszystkich badaniach brali udział pacjenci powyżej 12. roku życia, cierpiący na astmę łagodną do ciężkiej. Okres obserwacji zawierał się w przedziale od 4 do 24 tyg. Dla porównania flutykazonu z cyklezonidem w stosunku dawek 2:1 odnaleziono 3 badania, w których brali udział pacjenci powyżej 12 roku życia, cierpiący na astmę łagodną do umiarkowanej w okresie od 12 do 24 tyg.

Tabela 19. Wyniki metaanalizy dla porównania skuteczności flutykazonu z cyklezonidem u pacjentów z astmą oskrzelową.

Badany parametr	N	Liczba włączonych badań i czas obserwacji	Rodzaj parametru	Wartość parametru [95% CI]	GRADE	FP vs CIC w stosunku dawek 2:1				
						N	Liczba włączonych badań i czas obserwacji	Rodzaj parametru	Wartość parametru [95% CI]	GRADE
Bezwzględna zmiana wartości FEV1 [L]	983	BY9010/M1-142, Magnussen 2007, Zietkowski 2006 Okres: 12-24 tyg.	WMD	0,04 [-0,01; 0,10]	wysoki	2090	Bateman 2008, Boulet 2007, Buhl 2006, Lee 2004, Magnussen 2007, Zietkowski 2006 Okres: 8-24 tyg.	WMD	0,02 [-0,02; 0,05]	wysoki
Względna zmiana wartości naleźnej FEV1 [%]	23	Zietkowski 2006 Okres: 12 tyg.	WMD	5,08 [-1,52; 11,68]	niski	491	Boulet 2007, Lee 2004, Okres: 8-12 tyg.	WMD	0,27 [-1,95; 2,49]	średni
Bezwzględna zmiana wartości PEF [L/min]	-	-	-	-	-	1524	Bateman 2008, Boulet 2007, Buhl 2006, Lee 2004, Okres: 8-24 tyg.	WMD	-6,25 [-15,88; 3,39]	średni
Zaostrzenia	1040	BY9010/M1-142, Magnussen 2007, Zietkowski 2006 Okres: 12-24 tyg.	RR	0,89 [0,31; 2,51]	średni	2055	Bateman 2008, Boulet 2007, Dusser 2006, Magnussen 2007, Zietkowski 2006, Okres: 12-24 tyg.	RR	1,17 [0,62; 2,20]	średni
Odsetek dni wolnych od objawów choroby w porównaniu do okresu run-in (%)	-	-	-	-	-	-	Bateman 2008, Boulet 2007, Buhl 2006, Magnussen 2007 Okres: 12-24 tyg.	-	ns	-
Zmiana dobowego nasilenia objawów choroby (ASS)	537	Magnussen 2007 Okres: 12 tyg.	MD	-0,03 [-0,16; 0,10]	niski	1058	Buhl 2006, Magnussen 2007, Okres: 12 tyg.	WMD	-0,10 [-0,34; 0,13]	wysoki
Zmiana porannego nasilenia objawów astmy (ASS)	-	-	-	-	-	19	Lee 2004 Okres: 8 tyg.	WMD	0,20 [-0,12; 0,52]	niski
Zmiana wieczornego nasilenia objawów astmy (ASS)	-	-	-	-	-	19	Lee 2004 Okres: 8 tyg.	WMD	0,20 [-0,10; 0,50]	niski

Badany parametr	N	Liczba włączonych badań i czas obserwacji	Rodzaj parametru	Wartość parametru [95% CI]	GRADE	FP vs CIC w stosunku dawek 2:1					FP vs CIC w stosunku dawek 1:1				
						N	Liczba włączonych badań i czas obserwacji	Rodzaj parametru	Wartość parametru [95% CI]	GRADE	N	Liczba włączonych badań i czas obserwacji	Rodzaj parametru	Wartość parametru [95% CI]	GRADE
Zmiana częstości doraźnego stosowania bronchodylatorów w ciągu doby (wziewy/doba)	537	Magnussen 2007 Okres: 12 tyg.	MD	0,01 [-0,01; 0,03]	niski	1058	Buhl 2006, Magnussen 2007, Okres: 4-12 tyg.	WMD	-0,04 [-0,17; 0,08]	wysoki					
Zmiana częstości doraźnego stosowania bronchodylatorów rano (wziewy/doba)	-	-	-	-	-	19	Lee 2004 Okres: 8 tyg.	WMD	0,2 [-0,22; 0,62]	niski					
Zmiana w doraźnym stosowaniu bronchodylatorów wieczorem (wziewy/doba)	-	-	-	-	-	19	Lee 2004 Okres: 8 tyg.	WMD	0,2 [-0,12; 0,52]	niski					
Częstość doraźnego stosowania bronchodylatorów w ciągu doby (wziewy/doba)	23	Zietkowski 2006 Okres: 12 tyg.*	MD	0,06 [-0,42; 0,54]*	niski	23	Zietkowski 2006 Okres: 12 tyg.	MD	0,04 [-0,38; 0,46]	niski					

FP – flutykazon; CIC – cyklezonid; WMD - (ang. *Weighted Mean Difference*) średnia ważona różnica; MD - (ang. *Mean Difference*) średnia różnica; FEV1-pomiar natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej; PEF - (ang. *Peak Expiratory Flow*) Szczytowy przepływ wydechowy; RR – (ang. *Relative Risk*) ryzyko względne; GRADE – (ang. *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) skala do oceny jakości dowodów; ASS – (ang. *Asthma Symptom Scale*) Kliniczna punktacja objawów astmy; *dotyczy dnia;

Analiza skuteczności flutykazonu w porównaniu do cyklezonidu dla stosunku dawek 1:1 oraz 2:1 nie wykazała istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka zaostrzeń astmy, zmiany odsetka dni wolnych od objawów choroby, poprawy parametrów spirometrycznych, zmian w częstości stosowania doraźnych bronchodylatorów w ciągu doby, rano i wieczorem, częstości doraźnego stosowania bronchodylatorów w ciągu doby, jak również zmian dobowego, porannego i wieczornego nasilenia objawów astmy mierzonych w skali ASS.

Wyniki analizy klinicznej flutykazonu w porównaniu do aktywnych komparatorów w terapii POChP**Wyniki oceny efektywności klinicznej flutykazonu względem placebo**

Stosowanie flutykazonu u pacjentów z POChP prowadzi do istotnego statystycznie zmniejszenia nasilenia objawów POChP, zmniejszenia nasilenia duszności, redukcji zużycia doraźnych bronchodylatorów, a także poprawia jakość życia ocenianą w skalach specyficznych dla choroby (SGRQ, CRDQ) oraz w kwestionariuszach ogólnych (EQ-D5 i SF-36). Jednakże za klinicznie istotną poprawę jakości życia uznaje się zmianę w skali SGRQ o co najmniej 4 punkty procentowe, tymczasem średnia różnica pomiędzy flutykazonem a placebo wynosi 2,5 punktów. (Redelmeier 1996)

Flutykazon powoduje znamienne statystycznie poprawę parametrów spirometrycznych, (analiza w okresie powyżej 12 m-cy nie wykazała istotnej statystycznie różnicy w bezwzględnej zmianie wartości FEV1 oraz bezwzględnej zmianie wartości FEV1 przed podaniem bronchodylatora) przy czym różnice względem placebo mają ograniczone znaczenie klinicznie, gdyż bezwzględna poprawa FEV1 była niższa od minimalnej wartości uznawanej za istotną klinicznie (112 ml lub 4%). W przypadku względnej poprawy FEV1 uzyskano wprawdzie istotną z klinicznego punktu widzenia różnicę, lecz wyniki pochodzą z badań przeprowadzonych na małej liczbie próbie, stąd ich wiarygodność należy uznać za ograniczoną.

Flutykazon powoduje wzrost częstości występowania kandydozy jamy ustnej i/lub gardła oraz zapalenia płuc, ale zmniejsza ryzyko utraty z powodu wystąpienia działań niepożądanych, co prawdopodobnie związane jest z faktem, że w niektórych badaniach do działań niepożądanych zaliczano również zaostrzenia POChP. Flutykazon nie powoduje wzrostu częstości występowania działań niepożądanych ogółem (analiza w zależności od długości okresu interwencji wykazała większe ryzyko dla flutykazonu w okresie 3-12 m-cy), ciężkich działań niepożądanych, a także nie ma wpływu na ryzyko zgonu ani ryzyko hospitalizacji z powodu zaostrzeń. Analiza **nie wykazała istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zaostrzeń** flutykazonu w porównaniu z placebo.

Analiza w warstwach w zależności od stadium zaawansowania POChP (wyłączając badania w których uczestniczyli pacjenci z wyłącznie lekką lub umiarkowaną postacią wykazała różnice w porównaniu z analizą główną wyłącznie w odniesieniu do **bezwzględnej rocznej zmiany FEV1** (istotna statystycznie różnica na korzyść flutykazonu).

Wyniki oceny efektywności klinicznej flutykazonu względem budezonidu.

Tabela 20. Wyniki porównania pośredniego FP z BUD przez wspólną grupę referencyjną dla punktów końcowych ciągłych

Punkt końcowy	WMD [CI 95%]		FP vs BUD	
	FP vs PLC	BUD vs PLC	WMD [95%CI]	GRADE
Bezwzględna zmiana wyniku FEV1 (L) przed podaniem bronchodylatora	0,07 [0,04; 0,10]	0,02 [-0,01; 0,04]	0,05 [0,01; 0,09]	niski
Bezwzględna zmiana wyniku FEV1 (L) po podaniu bronchodylatora	0,06 [0,03; 0,10]*	0,01 [-0,01; 0,04]	0,05 [0,01; 0,09]	niski
Bezwzględna zmiana wyniku FEV1 (L)	0,08 [0,01; 0,15]*	0,03 [0,01; 0,05]	0,05 [-0,02; 0,12]	niski
Zmiana wyniku porannego PEF (L/min)	13,11 [9,60; 16,61]	7,03 [4,00; 10,07]	6,08 [1,44; 10,72]	niski
Nasilenie objawów w SGRQ (punkty)	-2,50 [-5,58; 0,59]	-0,12 [-0,24; -0,01]	-2,38 [-5,47; 0,71]	niski
Jakość życia w SGRQ (punkty)	-1,83 [-2,38; -1,28]	-2,88 [-5,44; -0,31]	1,05 [-1,57; 3,67]	niski

FP – flutykazon; BUD – budezonid; PLC – placebo; WMD – średnia ważona różnica (ang. *Weighted Mean Difference*); FEV1 – (ang. *Prebronchodilator Forced Expiratory Volume In 1 second*) pomiar natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (tu wykonany przed podaniem leku rozszerzającego drogi oddechowe); PEF – (ang. *Peak Expiratory Flow*) Szczytowy przepływ wydechowy; SGRQ – Kwestionariusz oceny jakości życia u pacjentów ze schorzeniami układu oddechowego (ang. *St George's Respiratory Questionnaire*); GRADE – skala do oceny jakości dowodów; *różnice w wartościach względnych nie przekroczyły wartości progowej (112 ml – 4% wartości należnej uznaje się za istotne klinicznie Redelmeier 1996)

Terapia flutykazonem w porównaniu do budezonidu pozwala uzyskać **istotnie statystycznie większy wzrost bezwzględnej wartości FEV1 (L) przed podaniem bronchodylatora**, jak i **po jego podaniu, istotną statystycznie poprawę porannego PEF**, jednocześnie nie wpływa na bezwzględną wartość FEV1 (czas pomiaru nieznan). **Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic** między porównywanymi lekami w odniesieniu do poprawy **jakości życia** mierzonej za pomocą skali SGRQ oraz zmniejszenia nasilenia objawów mierzonych za pomocą skali SGRQ

6.1.4.1.3. Inne odnalezione informacje

Tabela 21. Charakterystyka i wyniki RCT dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania cyklezonid vs flutykazon.

Badanie	Czas obserwacji	Populacja	Interwencje porównywane	Badane punkty końcowe:	Parametr/wyniki ITT		Różnica w stosunku do wartości wyjściowych
					CIC	FP	
Dahl 2010 Międzynarodowe, wieloośrodkowe (48 ośrodków) równoległe RCT, podwójnie zaślepione, non-inferiority	Czas obserwacji 24 m-cy	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 12 lat, Zmiana wartości należnej FEV1 – 61%-90%; spadek FEV1 o $\geq 10\%$ w stosunku do okresu <i>run-in</i>; Zdiagnozowana przewlekła astma oskrzelowa w stadium łagodnym lub umiarkowanym w przebiegu 6 m-cy, <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Inne choroby płuc; POChP; Ciężkie schorzenia towarzyszące; Przeciwwskazania dla ICS Ciąża lub karmienie piersią; Niestosowanie skutecznej antykoncepcji; Stosowanie doustnych sterydów w ciągu ostatnich 4 tyg. lub ponad dwukrotne w ciągu ostatnich 6 m-cy; Palacze lub byli palacze ≥ 10 paczkolet; Pacjenci stosujący immunoterapię; Nadciśnienie związane ze stosowaniem ICS; pacjenci ≥ 3 pkt w skali ASS dot. objawów dziennych; dwukrotne nasilenie objawów nocnych w ciągu 7 dni przed randomizacją; 	N=480 ITT	Zmiana wartości FEV1 w stosunku do wartości wyjściowej [L]	0,46 is	0,50 is	LS mean -0,05 [-0,118;0,024] Non-inferiority
			grupa badana n=240 Mediana wieku: 42,0 K=42% M=58% Palacze=22%	Zmiana wartości FVC [L]	0,54	0,56	LS mean -0,01 [-0,105;0,076] Non-inferiority
			cyklezonid (CIC) 80 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ ex-acuator (wieczorem) HFA-MDI	Zmiana wartości porannego PEF [L/min]	23,0	34,5	LS mean -11,5 [-20,7;-2,4] Non-inferiority
			grupa kontrolna n=240 Mediana wieku: 41,0 K=38% M=63% Palacze=31%	Jakość życia mierzona AQLQ	0,40	0,45	Non-inferiority
			flutykazon 100 μg x 2 (rano i wieczorem) HFA-MDI ex-valve (176 μg ex-actuator)	Odsetek chorych z zaostrzeniami wymagającymi doustnych glikokortykosteroidów [%]	2,1	2,1	-
	Mediana odsetka dni z kontrolowaną astmą w stosunku do wartości wyjściowej [%]	30-75	23-79	[HL] = [-4,25 p=0,1475]			

CIC – cyklezonid; FP – flutykazon; [HL] – Hodges-Lehmann estymator nieparametryczny; AQLQ - (*ang. Asthma Quality of life Questionnaire*) kwestionariusz jakości życia chorych z astmą; **is** – różnica istotna statystycznie; **LS-** (*ang. Least Squares*) – metoda najmniejszych kwadratów; **FEV1** – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa; **FVC** - natężona pojemność życiowa; **PEF** - szczytowy przepływ wydechowy; **HFA-MDI** – Inhalator ciśnieniowy z dozownikiem oraz nośnikiem hydrofluoroalkanowym;

Badanie potwierdziło hipotezę non-inferiority dla porównania cyklezonidu z flutykazonem. W obu grupach zaobserwowano istotną statystycznie poprawę FEV1, FVC, PEF, wzrost liczby dni wolnych od objawów astmy i stosowania terapii ratunkowych (dni z kontrolowaną astmą) oraz znamiennej poprawę jakości życia w odniesieniu do wartości wyjściowych. Odsetek chorych z zaostrzeniami był taki sam w obu grupach.

Tabela 22. Randomizowane badanie porównujące flutykazon z cyklezonidem w odniesieniu do zmiany poziomu kortyzolu w surowicy.

Badanie	Czas obserwacji	Populacja	Interwencje porównywane	Badane punkty końcowe:	N CIC/N FP	Parametr/wyniki ITT		Różnica pomiędzy interwencjami
						CIC ⁺	FP ⁺	
Lipworth 2005 wieloośrodkowe (USA) równoległe RCT, podwójnie zaślepienie,	12 tyg.	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - astma łagodna do umiarkowanej ≥ 6 m-cy - FEV₁$\geq 70\%$, gdy stosowano β_2-mimetyki ≥ 2 razy w tyg. w ciągu 6 m-cy przed okresem wyjściowym <p>prawidłowe funkcjonowanie osi podwzgórze-przysadka-nednercza</p> <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie kortykosteroidów systemowych w ciągu 6 m-cy przed okresem wyjściowym lub wziewnych i donosowych kortykosteroidów w ciągu 2 m-cy przed okresem wyjściowym 	<p>grupa badana n=58 Mediana wieku: 42,0 K=52% M=48% Palacze=34,4%</p> <p>cyklezonid (CIC) 320 $\mu\text{g}/\text{dobę} \times 2$ ex-acuator HFA-MDI</p> <p>grupa kontrolna n=53 Mediana wieku: 41,0 K=57% M=43% Palacze=35,9%</p> <p>flutykazon 440 $\mu\text{g} \times 2$ (rano i wieczorem) HFA-MDI (ex-actuatore)</p>	Zmiana poziomu kortyzolu w surowicy [$\mu\text{g}/\text{dL}$] dla stosunku dawek 1:1*	40/40	-0,5 [-2,00; 1,00]	-2,28 [-3,80; -0,76]	MD = 1,78 [-0,26; 3,82]
				Zmiana poziomu kortyzolu w surowicy [$\mu\text{g}/\text{dL}$] dla stosunku dawek 1:2*	39/40	0,6 [-1,06; 2,26]	-2,28 [-3,80; -0,76]	p < 0,01
				Zmiana poziomu kortyzolu w surowicy [$\mu\text{g}/\text{dL}$] dla stosunku dawek 1:1**	40/40	-1,08 p=0,10	-2,60 p=0,003	NS
				Zmiana poziomu kortyzolu w surowicy [$\mu\text{g}/\text{dL}$] dla stosunku dawek 1:2**	39/40	1,01 p=0,84	-2,60 p=0,003	P=0,002

*stymulacja kozyntropiną w niskiej dawce; ** stymulacja kozyntropiną w wysokiej dawce; + dane zaczerpnięte z raportu OT0266_Alvesco

Dla porównania flutykazonu i cyklezonidu w stosunku dawek 1:2 zaobserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść cyklezonidu dla zmiany poziomu kortyzolu po zastosowaniu stymulacji przy użyciu zarówno niskiej jak i wysokiej dawki kozyntropiny. Dla stosunku dawek 1:1 różnica pomiędzy interwencjami nie była istotna statystycznie.

6.1.4.2. Bezpieczeństwo

6.1.4.2.1. Informacje z raportu

6.1.4.2.1. Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej

Analiza bezpieczeństwa dla flutykazonu w populacji pacjentów z astmą oskrzelową.

Do analizy bezpieczeństwa włączono 59 RCT. Oprócz kumulacji wszystkich wyników dotyczących danego punktu końcowego przeprowadzono również analizę w warstwach w zależności od wieku pacjentów (dorośli, dzieci) oraz wielkości stosowanych dawek (wysokie, niskie). W większości przypadków pokrywały się one z wynikami analizy podstawowej, w innym przypadku opis dotyczący różnic umieszczono pod tabelą.

Tabela 23. Zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania flutykazon vs budesonid u pacjentów z przewlekłą astmą oskrzelową.

Punkt końcowy	Badania	N	Rodzaj parametru	Wartość parametru [95% CI]	GRADE	N	Badania	Rodzaj parametru	Wartość parametru [95% CI]	GRADE
	FP vs BUD w stosunku dawek 1:1						FP vs BUD w stosunku dawek 1:2			
Utrata z badania z powodu zaostrzeń	<i>Basran 1997, Harrison 2001, Hoekx 1996, Kuna 2003</i>	633	RR	0,87 [0,54; 1,41]	Wysoki	1347	<i>Connolly 1995, Ferguson 1999, Langdon 1994a, Langdon 1994b, Nielsen 2000, Williams 1997</i>	RR	0,85 [0,30; 2,44]	średni
Działania niepożądane ogółem	<i>Ayres 1995, Basran 1997, FLPB0145, FLUTI/AH89/J78, Heinig 1999, Hoekx 1996,</i>	1623	RR	0,96 [0,89; 1,04]	Średni	3629	<i>Ayres 1995, Backman 2001, Ferguson 1999, Ferguson 2007, Langdon 1994a/b, Molimard 2005, Nielsen 2000, Ringdal 1996, Steinmetz 1997, Stallberg 2007, Williams 1997</i>	RR	1,05 [0,98; 1,11]	średni
Utrata z badania z powodu działań niepożądanych	<i>Agertoft 1997a, Basran 1997, FLPB0145, FLUTI/AH89/J78, Hoekx 1996, Kuna 2003</i>	985	RR	0,92 [0,55; 1,54]	Wysoki	2274	<i>Ferguson 1999, Ferguson 2007, Langdon 1994a/b, Nielsen 2000, Ringdal 1996, Steinmetz 1997, Stallberg 2007,</i>	RR	0,78 [0,46; 1,30]	średni
Chrypa	<i>Ayres 1995, FLUTI/AH89/J78, Hoekx 1996</i>	872	RR	0,72 [0,33; 1,57]	Wysoki	1175	<i>Ayres 1995, Backman 2001, Langdon 1994b, Molimard 2005, Nielsen 2000, Stallberg 2007,</i>	RR	1,97 [1,07; 3,62]	średni
								NNH	40,15 [21,48; 306,00]	
Kandydoza	<i>Ayres 1995, Hoekx 1996</i>	675	RR	1,15	Wysoki	1456	<i>Ayres 1995, Backman 2001,</i>	RR	1,38	średni

Punkt końcowy	Badania	N	Rodzaj parametru	Wartość parametru [95% CI]	GRADE	N	Badania	Rodzaj parametru	Wartość parametru [95% CI]	GRADE
	FP vs BUD w stosunku dawek 1:1					FP vs BUD w stosunku dawek 1:2				
				[0,52; 2,53]			<i>Connolly 1995, Ferguson 1999, Ferguson 2007, Langdon 1994a/b, Nielsen 2000, Stallberg 2007, Williams 1997</i>		[0,75; 2,53]	
Zapalenie gardła	<i>Ayres 1995, FLUTI/AH89/J78, Hoekx 1996</i>	872	RR	1,66 [1,01; 2,73]	Wysoki	1940	<i>Ayres 1995, Connolly 1995, Ferguson 1999, Ferguson 2007, Langdon 1994b, Nielsen 2000, Ringdal 1996,</i>	RR	1,50 [0,91; 2,48] ¹	Niski
			NNH	30,30 [15,38; 1013,17]	Wysoki			-	-	
Katar	<i>Ayres 1995, Hoekx 1996</i>	675	RR	0,79 [0,42; 1,49]	Wysoki	902	<i>Ayres 1995, Ferguson 2007, Langdon 1994b, Nielsen 2000,</i>	RR	1,90 [1,07; 3,36]	średni
			-	-	-			NNH	29,68 [15,92; 220,12]	średni
Kaszel	<i>Ayres 1995, FLUTI/AH89/J78, Hoekx 1996, FLPB0145</i>	1042	RR	1,37 [0,88; 2,16]	Wysoki	1235	<i>Ayres 1995, Ferguson 1999, Ferguson 2007, Langdon 1994b, Nielsen 2000,</i>	RR	0,97 [0,70; 1,34]	średni
Bóle głowy	<i>Ayres 1995, FLUTI/AH89/J78, Hoekx 1996, FLPB0145</i>	1042	RR	0,85 [0,56; 1,28]	Wysoki	1464	<i>Ayres 1995, Ferguson 1999, Ferguson 2007, Langdon 1994b, Nielsen 2000, Stallberg 2007</i>	RR	0,98 [0,75; 1,27]	średni
Zapalenie górnych dróg oddechowych	<i>Ayres 1995, Hoekx 1996</i>	675	RR	1,15 [0,72; 1,81]	Średni	2193	<i>Ayres 1995, Backman 2001, Ferguson 1999, Ferguson 2007, Langdon 1994b, Stallberg 2007, Ringdal 1996</i>	RR	0,96 [0,81; 1,14]	średni
Dysfonia	-	-	-	-	-	588	<i>Backman 2001, Molimard 2005</i>	RR	1,24 [0,78; 1,99]	średni

FP – flutykazon; BUD – budesonid; NNH - (*ang. Number Needed To Harm*) - Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast porównywanej spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego efektu szkodliwego; RR – (*ang. Relative Risk*) ryzyko względne; ¹analiza w podgrupach wykazała, że flutykazon w porównaniu z budesonidem istotnie statystycznie zwiększa ryzyko zapalenia gardła u pacjentów otrzymujących wysokie dawki leków;

Flutykazon w porównaniu z budesonidem w stosunku dawek 1:2 istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia chrypy (stosowanie u 40 pacjentów flutykazonu zamiast budesonidu przez okres 4-36 tygodni, dodatkowo u jednego z nich spowoduje wystąpienie chrypy; różnica w sile działania między lekami wydaje się być niewielka o czym świadczą szerokie przedziały ufności) oraz **kataru**, natomiast nie powoduje znamiennego wzrostu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem, utraty z powodu zaostrzeń, utraty z powodu działań niepożądanych, kandydozy jamy ustnej, zapalenia gardła, dysfonii, kaszlu, bólów głowy czy zapalenia górnych dróg

oddechowych. Dla porównania **flutykazonu z budezonidem w stosunku dawek 1:1** zaobserwowano **istotny statystycznie wzrost ryzyka wystąpienia zapalenia gardła**. Wartość NNH wynosi 29,68 [15,92; 220,12], co oznacza, że stosując u 29 pacjentów flutykazon zamiast budezonidu przez 6-52 tygodni, dodatkowo u jednego z nich wystąpi katar (szerokie przedziały ufności wskazują, że różnica w sile działania między lekami wydaje się być niewielka). W przypadku pozostałych punktów końcowych (utrata z badania z powodu zaostrzeń, utrata z badania z powodu działań niepożądanych, działania niepożądane ogółem, kandydoza, kaszel, bóle głowy, zapalenie górnych dróg oddechowych, dysfonia) nie wykazano znamienych różnic pomiędzy interwencjami.

Tabela 24. Zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania flutykazon vs beklometazon u pacjentów z astmą oskrzelową.

Punkt końcowy	Badania	N	Rodzaj parametru	Wartość parametru [95% CI]	GRADE	N	Badania	Rodzaj parametru	Wartość parametru [95% CI]	GRADE
FP vs BDP w stosunku dawek 1:1						FP vs BDP w stosunku dawek 1:2				
Utrata z powodu zaostrzeń	<i>Fabbri 1993, Medici 2000</i>	274	RR	3,72 [0,57; 24,59]	Wysoki	1431	<i>Barnes 1993, Egan 1999, Gustafsson 1993, Ige 2002, Leblanc 1994, Lundback 1993, Medici 2000a, Medici 2000b</i>	RR	0,70 [0,40; 1,22]	Wysoki
Działania niepożądane ogółem	<i>Aubier 2001, de Benedictis 2001, Dahl 1993, Fabbri 1993, FLIP01, FLIP01a, FLIT37, FLTB3013,</i>	1574	RR	1,01 [0,93; 1,08]	Średni	2227	<i>Barnes 1993, Dahl 1993, Egan 1999, FLIP01b, Gustafsson 1993, Ige 2002, Leblanc 1994, Lorentzen 1996, Lundback 1993, Wolfe 2000 ICS/SABA</i>	RR	0,99 [0,91; 1,07]	Wysoki
Utrata z powodu działań niepożądanych	<i>Aubier 2001, Boe 1994, de Benedictis 2001, Dahl 1993, Fabbri 1993, FLIT37, FLTB3013, Medici 2000c, Rphael 1999c</i>	1850	RR	0,98 [0,66; 1,45]	Średni	2329	<i>Barnes 1993, Dahl 1993, Egan 1999, Gustafsson 1993, Ige 2002, Leblanc 1994, Lorentzen 1996, Lundback 1993, Medici 2000a/b, Raphael 1999a/bWolfe 2000ICS/SABA</i>	RR	0,99 [0,67; 1,47]	Wysoki
Chrypa	<i>Boe 1994, Dahl 1993, Fabbri 1993, FLIT37, Medici 2000c</i>	821	RR	2,21 [1,06; 4,60]^c	Wysoki	1889	<i>Barnes 1993, Dahl 1993, Gustafsson 1993, Leblanc 1994, Lorentzen 1996, Lundback 1993, Medici 2000a/b, Nong 2001, Wolfe2000 SABA</i>	RR	0,80 [0,42; 1,52]	średni
			NNH	33,51 [17,89;262,95]		-		-	-	
Kandydoza	<i>Boe 1994, Dahl 1993, Fabbri 1993, FLIT37, Medici 2000c</i>	787	RR	1,00 [0,64; 1,55]	wysoki	1909	<i>Barnes 1993, Dahl 1993, Egan 1999, Gustafsson 1993, Leblanc 1994, Lorentzen 1996, Lundback 1993, Medici 2000a/b, Nong 2001,</i>	RR	0,77 [0,45; 1,32]	Wysoki
Zapalenie gardła	<i>Aubier 2001, de Benedictis 2001, Boe 1994, Dahl 1993, Fabbri 1993,</i>	1644	RR	1,08 [0,77; 1,51]	Wysoki	2255	<i>Medici 2000a, Medici 2000b, Wolfe 2000 SABA</i>	RR	1,35 [0,75; 2,43] ^a	Niski

	<i>FLIT37, FLTB3013, de Benedictis 2001, Dahl 1993, Fabbri 1993, FLTB3013, FLIT37</i>	933	RR	1,29 [0,59; 2,79]	Średni	1708	<i>Barnes 1993, Dahl 1993, Egan 1999, Gustafsson 1993, Lorentzen 1996, Lundback 1993, Nong 2001</i>	RR	1,34 [0,82; 2,21]	średni
Kaszel	<i>Aubier 2001, de Benedictis 2001, Boe 1994, Dahl 1993, Fabbri 1993, FLIT37, FLTB3013,</i>	1510	RR	0,93 [0,60; 1,45]	Średni	1521	<i>Barnes 1993, Dahl 1993, Egan 1999, Gustafsson 1993, Leblanc 1994, Lorentzen 1996, Nong 2001, Wolfe 2000ICS</i>	RR	1,26 [0,70; 2,26]	średni
Bóle głowy	<i>Aubier 2001, Boe 1994, Dahl 1993, Fabbri 1993, FLIT37, FLTB3013</i>	1033	RR	1,11 [0,75; 1,63]	Średni	2222	<i>Barnes 1993, Dahl 1993, Gustafsson 1993, Leblanc 1994, Lorentzen 1996, Lundback 1993, Nong 2001, Wolfe 2000ICS/SABA</i>	RR	0,89 [0,63; 1,26] ^b	średni
Zapalenie górnych dróg oddechowych	<i>de Benedictis 2001, Boe 1994, Dahl 1993, Fabbri 1993, FLIT37, FLTB3013,</i>	1312	RR	0,96 [0,72; 1,29]	Wysoki	2042	<i>Barnes 1993, Dahl 1993, Egan 1999, Gustafsson 1993, Leblanc 1994, Lundback 1993 Nong 2001, Wolfe 2000ICS</i>	RR	0,97 [0,75; 1,26]	średni
Dysfonia	<i>Aubier 2001, Medici 2000c</i>	232	RR	2,46 [0,45; 13,63]	Średni	218	<i>Medici 2000a, Medici 2000b, Wolfe 2000 SABA</i>	RR	0,64 [0,17; 2,41]	średni

FP – flutykazon; BDP – beklometazon; **GRADE** – skala do oceny jakości dowodów; **RR** – (ang. *Relative Risk*) ryzyko względne; **NNH** - (ang. *Number Needed To Harm*) - Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast porównywanej spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego efektu szkodliwego;

^a Przeprowadzono analizę w warstwach w zależności od wieku pacjentów (dorośli, dzieci), stwierdzając, że flutykazon w porównaniu do beklometazonu zwiększa ryzyko zapalenia gardła w podgrupie dzieci;

^b Analiza w zależności od wielkości stosowanych dawek ICS (wysokie, niskie) wykazała, że stosowanie wysokich dawek flutykazonu związane było z niższym ryzykiem bólów głowy niż podawanie wysokich dawek beklometazonu. Nie zaobserwowano natomiast istotnych statystycznie różnic w przypadku porównania niskich dawek obu leków.

^c Analiza w warstwach w zależności od wielkości stosowanych dawek (wysokie, niskie) nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy flutykazonem i beklometazonem w żadnej z analizowanych podgrup;

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między flutykazonem a beklometazonem w stosunku dawek 1:2 w zakresie częstości występowania działań niepożądanych ogółem, utraty z powodu zaostrzeń, utraty z powodu działań niepożądanych, ryzyka wystąpienia chrypy, kandydozy jamy ustnej, zapalenia gardła, dysfonii, kataru, kaszlu, bólów głowy oraz zapalenia górnych dróg oddechowych.

W porównaniu z beklometazonem w **stosunku dawek 1:1 flutykazon zniżyło ryzyko wystąpienia chrypy**. Stosowanie u 33 pacjentów flutykazonu zamiast beklometazonu przez okres 4-52 tygodni, dodatkowo u jednego z nich spowoduje wystąpienie chrypy (szerokie przedziały ufności wskazują, że różnica w sile działania między lekami wydaje się być niewielka). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi technologiami w zakresie pozostałych punktów końcowych.

Tabela 25. Zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania flutykazon vs cyklezonid u pacjentów z astmą oskrzelową.

Punkt końcowy	Badanie	N	Rodzaj parametru	Wartość parametru [95% CI]	GRADE	N	Badanie	Rodzaj parametru	Wartość parametru [95% CI]	GRADE
---------------	---------	---	------------------	----------------------------	-------	---	---------	------------------	----------------------------	-------

	FP vs CIC w stosunku dawek 1:1					FP vs CIC w stosunku dawek 1:2				
Utrata z powodu zaostrzeń	<i>Bateman 2008, Boulet 2007, Lee 2004, Magnussen 2007</i>	1548	RR	1,19 [0,55; 2,56]	średni	-	-	-	-	-
Działania niepożądane ogółem	<i>Bateman 2008, Boulet 2007, Buhl 2006 Magnussen 2007, Dusser 2006</i>	2561	RR	1,05 [0,96; 1,14]	wysoki	1017	<i>Magnussen 2007, BY9010/M1-142</i>	RR	1,02 [0,86; 1,20]	Średni
Utrata z powodu działań niepożądanych	<i>Boulet 2007, Buhl 2006 Magnussen 2007, Dusser 2006</i>	2033	RR	1,11 [0,64; 1,92]	wysoki	1017	<i>Magnussen 2007, BY9010/M1-142</i>	RR	1,61 [0,63; 4,13]	średni
Kandydoza	<i>Bateman 2008, Boulet 2007, Buhl 2006 Dusser 2006</i>	2032	RR	3,16 [1,74; 5,72]	wysoki	-	-	-	-	-
			NNH	33,78 [22,76; 65,51]		-	-	-	-	-
Zapalenie gardła	<i>Boulet 2007, Buhl 2006 Magnussen 2007</i>	1530	RR	0,80 [0,48; 1,34]	średni	537	<i>Magnussen 2007,</i>	RR	0,46 [0,13; 1,61]	niski
Katar	<i>Bateman 2008, Buhl 2006 Magnussen 2007</i>	1586	RR	1,09 [0,60; 1,98]	wysoki	537	<i>Magnussen 2007,</i>	RR	1,07 [0,37; 3,12]	niski
Bóle głowy	<i>Bateman 2008, Buhl 2006</i>	1057	RR	1,43 [0,75; 2,73]	wysoki	-	-	-	-	-
Zapalenie górnych dróg oddechowych	<i>Bateman 2008, Buhl 2006, Dusser 2006</i>	1560	RR	0,93 [0,63; 1,36]	wysoki	-	-	-	-	-
Dysfonia	<i>Bateman 2008, Boulet 2007, Dusser 2006</i>	1503	RR	1,58 [1,00; 2,49]	średni	-	-	-	-	-

FP – flutykazon; CIC – cyklezonid; **GRADE** – skala do oceny jakości dowodów; **RR** – (ang. *Relative Risk*) ryzyko względne; **NNH** - (ang. *Number Needed To Harm*) - Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast porównywanej spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego efektu szkodliwego;

Analiza wykazała, że flutykazon w porównaniu z cyklezonidem w stosunku dawek 1:1 istotnie statystycznie zwiększa ryzyko występowania kandydozy jamy ustnej. Zastosowanie u 33 pacjentów flutykazonu zamiast cyklezonidu przez okres 12-24 tygodni, spowoduje u jednego z nich wystąpienie kandydozy jamy ustnej. Nie wykazano znamienych różnic pomiędzy technologiami w zakresie pozostałych punktów końcowych: utraty z powodu zaostrzeń, działań niepożądanych ogółem, utraty z powodu działań niepożądanych, zapalenia gardła, bólu głowy, zapalenia górnych dróg oddechowych czy dysfonii.

Analiza bezpieczeństwa dla flutykazonu w populacji pacjentów z POChP

Tabela 26. Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa flutykazonu w porównaniu z placebo.

Punkt końcowy	N	Badania	Rodzaj parametru	Wartość parametru	GRADE
Działania niepożądane ogółem	7032	Burge 2000, FLTA3025, Calverley 2007, Calverley 2003, SFT01, SCO104925 3-FCO3002, FLIT98, FLTA3025, FLTB3026, Hanania 2003, Llewelyn-Jones 1996,- Mahler 2002, Paggiaro 1998, SCO104925, SFCT01, van Grunsven 2003 1-36 m-cy	RR	1,03 [0,99; 1,08]	Średni
Ciężkie działania niepożądane	6114	Burge 2000, Calverley 2007, SFCT01, SCO104925 3- FCO3002, FLIT98, FLTA3025, FLTB3026, Hanania 2003, Llewelyn-Jones 1996,- Paggiaro 1998, SCO104925, SFCT01, van der Valk 2002 1-36 m	RR	1,00 [0,93; 1,08]	wysoki
Utrata z powodu działań niepożądanych	7460	Borbeau 2007, Burge 2000, Calverley 2007, Calverley 2003, Coudhury 2007, SFCT01, SCO104925 3- FCO3002, FLIT98, FLTA3025, FLTB3026, Hattotuwa2002, Mahler 2002, Llewelyn-Jones 1996,- Paggiaro 1998, SCO104925, SFCT01, van der Valk 2002, Reid2008, Schermer 2009, 1-36 m	RR	0,89 [0,81; 0,98]	wysoki
			NNH	48,31 [26,39; 285,71]	wysoki
Zapalenie płuc	4818	Burge 2000, FLTA3025, Calverley 2007, SFT01, SCO104925 3-36 m-cy	RR	1,68 [1,36; 2,09]	wysoki
			NNH	28,09 [20,04; 46,95]	wysoki
Kandydoza jamy ustnej/gardła	3882	Borbeau 2007, Burge 2000, Calverley 2003, FCO3002, FLIT98, FLTA3025, Hanania 2003, Mahler 2002, Paggiaro 1998, SCO104925, SFCT01 1-36 m-cy	RR	3,47 [2,41; 4,98]	wysoki
			NNH	20,27 [16,15; 27,21]	wysoki
Zgony	5348	Burge 2000, Calverley 2007, Coudhury 2007, SFCT01, SCO104925 3- FCO3002, FLIT98, FLTA3025, FLTB3026, Hanania 2003, Hattotuwa 2002, Llewelyn-Jones 1996, Mahler 2002, Schermer 2009, SCO104925, SFCT01, van der Valk 2002 1-36 m-cy	RR	1,05 [0,90; 1,22]	wysoki

N – liczebność grupy biorącej udział w badaniu; NNH - (ang. Number Needed To Harm) - Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast porównywanej spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego efektu szkodliwego; RR – (ang. Relative Risk) ryzyko względne; GRADE – skala do oceny jakości dowodów;

Nie zaobserwowano różnic między flutykazonem a placebo w zakresie częstości występowania działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych oraz zgonów. Wykazano, że flutykazon w porównaniu z placebo **istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko utraty z powodu działań niepożądanych**, co wynika prawdopodobnie z uwzględnienia w niektórych badaniach zaostżenia POChP jako działania niepożądanego. Stwierdzono, jednak **znamiennie wyższe ryzyko** wystąpienia **zapalenia płuc i kandydozy jamy ustnej**.

Tabela 27. Wyniki porównania pośredniego FP z BUD przez wspólną grupę referencyjną dla punktów końcowych dychotomicznych.

Punkt końcowy	Ryzyko w grupie kontrolnej		OR [95%CI]		FP vs BUD	
	FP vs PLC	BUD vs PLC	FP vs PLC	BUD vs PLC	OR [95%CI]	GRADE
Zaostrzenia POCHP	0,49	0,17	0,81 [0,69; 0,96]	0,90 [0,69; 1,18]	0,89 [0,66; 1,23]	niski
Ciężkie działania niepożądane	0,29	0,11	1,00 [0,89; 1,13]	0,97 [0,71; 1,32]	1,03 [0,74; 1,44]	niski
Utrata z powodu działań niepożądanych	0,20	0,15	0,86 [0,77; 0,98]	0,77 [0,56; 1,06]	1,12 [0,79; 1,57]	niski
Zapalenie płuc	0,05	0,01	1,77 [1,40; 2,24]	1,68 [0,69; 4,08]	1,05 [0,42; 2,64]	niski
Kandydoza	0,02	0,01	3,71 [2,55; 5,40]	2,16 [1,01; 4,62]	1,72 [0,74; 4,01]	niski
Zgony	0,09	0,02	1,06 [0,89; 1,27]	0,87 [0,51; 1,48]	1,22 [0,69; 2,14]	niski

FP – flutykazon; BUD – budezonid; OR - Iloraz szans (ang. Odds Ratio);

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy flutykazonem a budezonidem w odniesieniu do odsetka zgonów (ryzyko wyjściowe w grupie FL było wyższe niż w grupie BUD), ciężkich działań niepożądanych, utraty z powodu działań niepożądanych, zapalenia płuc oraz kandydozy jamy ustnej

6.1.4.2.2. Inne odnalezione informacje

Opisy przypadków

Wilson 2000

59-letnia kobieta leczona wysoką (początkowo 1mg ex-valve później 2 mg ex-valve) dawką flutykazonu przez okres 2 lat. W tym okresie rozwinęły się u niej objawy choroby Cushinga z osteopenią, nadciśnieniem oraz psychozą depresyjną. Badania biochemiczne wykazały u niej wydzielanie kortyzolu na poziomie 20nmol/L które wróciło do normy (315 mol/L) po przestawieniu jej na budezonid w dawce 0,8 mg dziennie. Ustąpiły również pozostałe objawy choroby Cushinga.

6.2. Analiza ekonomiczna

Podmiot odpowiedzialny przekazał dwie analizy ekonomiczne:

1. Analiza kosztów – użyteczności terapii flutykazonem w porównaniu z wybranymi opcjami terapeutycznymi w leczeniu astmy oskrzelowej
2. Analiza kosztów – użyteczności terapii flutykazonem w porównaniu z wybranymi opcjami terapeutycznymi w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płu

6.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej

ANALIZA KOSZTÓW – UŻYTECZNOŚCI TERAPII FLUTYKAZONEM W PORÓWNANIU Z WYBRANYMI OPCJAMI TERAPEUTYCZNYMI W LECZENIU ASTMY OSKRZELOWEJ

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii flutykazonem w porównaniu z beklometazonem, budezonidem oraz cyklezonidem w leczeniu astmy oskrzelowej w Polsce. [REDAKTOWANE]

Analizę przeprowadzono z poszerzonej perspektywy płatnika (NFZ + pacjent w przypadku współpłacenia za leki) w horyzoncie czasowym 1 roku.

Populacja docelowa

dla porównania flutykazonu z budezonidem oraz beklometazonem populację stanowią pacjenci z astmą oskrzelową,

- dla porównania flutykazonu z cyklezonidem populację stanowią pacjenci dorośli z astmą oskrzelową oraz młodzież powyżej 12 r.ż. z astmą oskrzelową.

Skuteczność kliniczna

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji (wyniki przeglądu systematycznego zostały opisane niniejszym raporcie w rozdziale „6.1.4. Wyniki analizy klinicznej”).

Analizę użyteczności kosztów przeprowadzono w przypadku porównań, dla których przeprowadzona analiza kliniczna wykazała istotne statystycznie różnice w odsetku dni wolnych od objawów albo w prawdopodobieństwie wystąpienia zaostrzeń pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Proporcję wielkości dawek preparatów dla poszczególnych porównań wyznaczono w oparciu o wytyczne leczenia astmy według GINA. *W przypadku porównań flutykazonu z budezonidem, beklometazonem oraz cyklezonidem w stosunku dawek wyznaczonym na podstawie wytycznych leczenia astmy GINA przyjęto parametry związane z efektywnością kliniczną identyczne jak wyznaczone w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego dla najbardziej zbliżonej proporcji dawek.*

W oparciu o pozostałe badania przeprowadzono porównania flutykazon vs beklometazon w stosunku dawek 1:1, flutykazon vs budezonid w stosunku dawek 1:1, flutykazon vs cyklezonid w stosunku dawek 2:1.

Analizę użyteczności – kosztów wykorzystano w przypadku porównań flutykazon vs budezonid w stosunku dawek 1:2 (GINA), oraz flutykazon vs beklometazon w stosunku dawek 1:1. W pozostałych przypadkach przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów - flutykazon vs budezonid w stosunku dawek 1:1, flutykazon vs beklometazon w stosunku dawek 1:2 (GINA), flutykazon vs cyklezonid w stosunku dawek 2:1 oraz 1:1 (GINA).

Użyteczność

Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY). Wskaźniki użyteczności przyjęto na podstawie badania Lloyd 2007 oraz badania Mc Taggart-Cowan 2008.

Koszty

Uwzględnione w analizie koszty obejmowały koszty leków, wizyt specjalistycznych oraz leczenia zaostrzeń z podziałem na leczenie ambulatoryjne oraz hospitalizację.

Na podstawie danych IMS Polska i wykazu leków refundowanych obliczono średni koszt 1 mg substancji czynnej w opakowaniu ważony wielkością sprzedaży poszczególnych opakowań od marca 2009 do lutego 2010.

W analizie wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- Koszty leków (flutykazon, budezonid, beklometazon, cyklezonidu);
- Koszt wizyt kontrolnych;
- Koszty leczenia zaostrzeń (koszty bezpośrednie medyczne i pośrednie związane z absencją chorobową);

Tabela 28. Koszt 1 mg substancji czynnej [PLN].

Substancja czynna	Rodzaj kosztu	Wariant podstawowy	Opcje analizy wrażliwości		
			Małe dawki	Duże dawki	Włączenie opakowań z nebulizatorem
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Na podstawie Tabeli 33 zamieszczonej w AW-3;

Tabela 29. Dobowa dawka leków [µg].

Substancja czynna	Flutykazon	Budezonid			Beklometazon			Cyklezonid		
██████████	█	██████	██	██	██████	██	██	██████	██	██
██████████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██

Na podstawie Tabeli 35 zamieszczonej w AW-3;

Tabela 30. Koszt dziennej terapii [PLN].

Substancja czynna	Flutykazon	Budezonid			Beklometazon			Cyklezonid		
██████████	█	██████	██	██	██████	██	██	██████	██	██
██████████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
██████████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
██████████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
██████████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██

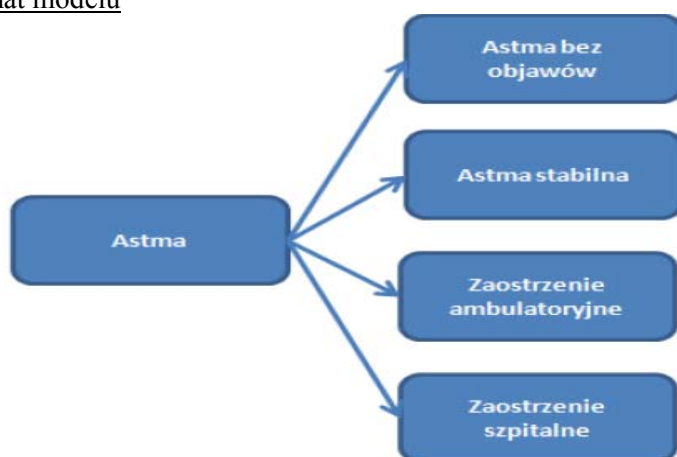
Duże dawki jednostkowe w opakowaniu (analiza wrażliwości)

<i>Włączenie opakowań z nebulizatorem (analiza wrażliwości)</i>										

Na podstawie Tabeli 36 zamieszczonej w AW-3;

W modelu nie uwzględniono dyskontowania kosztów ani efektów zdrowotnych z uwagi na krótki horyzont czasowy analizy (1 rok).

Schemat modelu



Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA). Dodatkowo wykonano jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów których oszacowanie było obarczone największą niepewnością lub dla których nie można było przypisać żadnego rozkładu.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości uwzględniono następujące parametry:

- stosunek dawek zgodny ze stosunkiem, dla którego wyznaczono efektywność porównywanych terapii,
- wyłączenie badań przeprowadzonych na dzieciach poniżej 12 roku życia do oceny efektów zdrowotnych,
- dobór opakowań, na podstawie których wyznaczono średni koszt jednostki substancji czynnej (opakowania zawierające małe dawki jednostkowe, duże dawki jednostkowe, włączenie do obliczeń opakowań leków z nebulizatorem),
- przyjęcie tylko kosztu NFZ dla wyznaczenia kosztów porównywanych leków,
- uwzględnienie pośrednich kosztów leczenia zaostrzeń,
- przeprowadzenie analizy kosztów użyteczności bez względu na istotność statystyczną różnicy lub jej brak,
- przyjęcie długości trwania hospitalizacji jako średniej z 6 odnalezionych badań.

ANALIZA KOSZTÓW – UŻYTECZNOŚCI TERAPII FLUTYKAZONEM W PORÓWNANIU Z WYBRANYMI OPCJAMI TERAPEUTYCZNYMI W LECZENIU PRZEWLEKŁEJ OBTURACYJNEJ CHOROBY PŁUC

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii flutykazonem w porównaniu z beklometazonem, oraz budezonidem w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc w Polsce. [REDACTED]

Analizę przeprowadzono z poszerzonej perspektywy płatnika (NFZ + pacjent w przypadku współpłacenia za leki) w horyzoncie czasowym 10 lat.

Populacja docelowa

dla porównania flutykazonu z budezonidem oraz beklometazonem populację stanowią pacjenci z POChP.

Skuteczność kliniczna

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji (wyniki przeglądu systematycznego zostały opisane niniejszym raporcie w rozdziale „6.1.4. Wyniki analizy klinicznej”).

W przeglądzie systematycznym nie przeprowadzono porównania pośredniego flutykazonu z beklometazonem, gdyż badania dotyczące beklometazonu nie pozwoliły na ocenę jego skuteczności i bezpieczeństwa.

Flutykazon w porównaniu do budezonidu w sposób istotny statystycznie wpływają na zmianę wartości FEV1, a zatem na szybkość postępowania choroby, co z kolei przekłada się na jakość życia pacjentów z POChP. W związku z tym, zdecydowano się na przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności.

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące efekty zdrowotne związane z interwencjami:

- bezwzględna zmiana poziomu FEV11,
- bezwzględna roczna zmiana poziomu FEV1,
- liczba zaostrzeń POChP/ pacjenta/ rok.

W celu przeprowadzenia symulacji przebiegu POChP zastosowano metodę interakcji procesów opartą na Modelu Symulacji Dyskretnej (DES – Discreet Event Simulation).

Użyteczność

Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY). Wskaźniki użyteczności przyjęto na podstawie 4 badań: Menn 2010, Puneekar 2007, Rutten-van Molken 2006 oraz Stahl 2005.

Koszty

Na podstawie danych IMS Polska i wykazu leków refundowanych obliczono średni koszt 1 mg substancji czynnej w opakowaniu ważony wielkością sprzedaży poszczególnych opakowań od marca 2009 do lutego 2010.

Sposób dawkowania poszczególnych preparatów przyjęto zgodnie ze sposobem dawkowania stosowanym w badaniach klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej. Wyznaczając średnie, mediany, maksima i minima dawek poszczególnych leków. Scenariusz podstawowy analizy przeprowadzono w oparciu o dawkowanie zgodne z medianą dawek w badaniach RCT.

W analizie wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków (flutykazon, budezonid, beklometazon)
- koszty monitorowania POChP bez zaostrzeń,
- koszty bezpośrednie leczenia zaostrzeń,
- koszty pośrednie leczenia zaostrzeń (uwzględniane w analizie wrażliwości).

Tabela 31. Koszt 1 mg substancji czynnej [PLN].

Substancja czynna	Rodzaj kosztu	Wariant podstawowy
-------------------	---------------	--------------------

Na podstawie Tabeli 33 zamieszczonej w AW-3;

Tabela 32. Dobowe dawki leków w badaniach RCT [µg].

Substancja	Mediana	Średnia	Min	Max	DDD

Na podstawie Tabeli 3 zamieszczonej w AW-4;

Tabela 33. Koszt 3-miesięcznej terapii w zależności od przyjętego wariantu analizy [PLN]. Perspektywa NFZ + pacjent.

Substancja	Przyjęte dawkowanie				
	Mediana (wariant podstawowy analizy)	Średnie	Minimum	Maksimum	DDD

Na podstawie Tabeli 23 zamieszczonej w AW-4;

Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA). Dodatkowo wykonano jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów których oszacowanie było obarczone największą niepewnością lub dla których nie można było przypisać żadnego rozkładu.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości uwzględniono następujące parametry:

- Nie uwzględniono dyskontowania zarówno kosztów jak i wyników efektywności (scenariusz 1a)
- Nie uwzględniono dyskontowania efektów zdrowotnych, dyskontowanie kosztów przyjęto na poziomie 5% (scenariusz 1b)
- Uwzględniono dyskontowanie zarówno kosztów jak i wyników efektywności na poziomie 5% (scenariusz 1c)
- Uwzględniono jedynie te parametry efektywności, dla których w przeglądzie uzyskano wyniki istotne statystycznie (scenariusz 2)
- Uwzględniono koszty pośrednie (scenariusz 3)
- Dawkowanie przyjęto na poziomie średnich dawek z badań (scenariusz 4a)
- Dawkowanie przyjęto na poziomie minimalnych dawek z badań (scenariusz 4b)
- Dawkowanie przyjęto na poziomie maksymalnych dawek z badań (Scenariusz 4c)
- Dawkowanie przyjęto na poziomie DDD (scenariusz 4d)
- Zawężenie populacji pacjentów do pacjentów z stadium III lub IV choroby (scenariusz 5)
- Przyjęty poziom śmiertelności z powodu zaostrzeń na podstawie badania Connolly 2006 (scenariusz 6)
- Bezwzględna zmiana poziomu FEV1 dla porównania flutykazonu z placebo na podstawie oszacowań opartych na ocenie bezwzględnej rocznej zmiany poziomu FEV1 z badań gdzie podawano ten współczynnik (scenariusz 7)

- Przyjęcie perspektywy płatnika (NFZ) dla kosztów leków (flutykazonu, budezonidu i beklometazonu) (scenariusz 8)
- Przyjęcie kosztu zaostrzeń na podstawie katalogu JGP (scenariusz 9)
- Uwzględnienie efektywności leczenia beklometazonem w odniesieniu do zaostrzeń (na podstawie niepełnego współczynnika liczby zaostrzeń/pacjenta/rok) (scenariusz 10)
- Uwzględnienie kosztu preparatów podawanych z nebulizatorów w średnich kosztach leków (flutykazonu, budezonidu i beklometazonu) (scenariusz 11)
- Czas utrzymywania się efektu działania terapii ustalony na poziomie maksymalnego horyzontu czasowego badań włączonych do [REDAKTOWANE] - 3 lata (scenariusz 12a)
- Czas utrzymywania się efektu działania terapii ustalony na poziomie horyzontu czasowego analizy – 10 lat (Scenariusz 12b)
- Efektywność terapii beklometazonem w zakresie zaostrzeń przyjęta na poziomie efektywności dla terapii flutykazonem (scenariusz 13)

6.2.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

ANALIZA KOSZTÓW – UŻYTECZNOŚCI TERAPII FLUTYKAZONEM W PORÓWNANIU Z WYBRANYMI OPCJAMI TERAPEUTYCZNYMI W LECZENIU ASTMY OSKRZELOWEJ

Analiza jest nie zgodna z wytycznymi AOTM w następujących punktach:

1. Nie wyróżniono odpowiednie kategorie kosztów zgodnie z pkt. 4.7.1 Wytycznych (brak kosztów pośrednich i bezpośrednich niemedycznych).
2. Przy różnicach efektywności klinicznej między porównywanymi technologiami medycznymi nie została wykonana analiza kosztów-efektywności lub kosztów-użyteczności (flutykazon vs cyklezonid).
3. Nie przyjęto horyzontu czasowego obejmującego czas do zgonu, w sytuacji gdy wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego.

Ograniczenia odnalezione przez analityków

1. W analizie ekonomicznej dla porównania cyklezonidu z beklometazonem, budezonidem i flutykazonem w terapii pacjentów z astmą oskrzelową wykonanej przez [REDAKTOWANE], w przypadku porównania cyklezonid vs flutykazon wykonano analizę użyteczności kosztów, natomiast w ocenianej analizie ekonomicznej w przypadku flutykazonu wykonano tylko analizę minimalizacji kosztów.

Przyczyna wykonania tylko analizy minimalizacji kosztów podane przez autorów analizy:

„Istotne z klinicznego punktu widzenia są znamienne statystycznie różnice w występowaniu kandydozy jamy ustnej dla porównania flutykazonu z cyklezonidem w stosunku dawek 1:1. Parametr ten nie został uwzględniony jednak w niniejszej analizie jako występujący stosunkowo rzadko (4,2% w grupie flutykazonu, 1,2% w grupie cyklezonidu) oraz generujący relatywnie niewielki koszt (leczenie epizodu kandydozy jamy ustnej jest związane z ponoszonym wyłącznie przez pacjenta kosztem ok. 60 zł). Wystąpienie kandydozy jamy ustnej u części pacjentów powoduje zmianę podawanego leku, brak jest jednak danych o odsetku pacjentów

przerywających terapię danym preparatem i rodzajach leków stosowanych w dalszym leczeniu astmy po wystąpieniu epizodu kandydozy jamy ustnej”.

„Dla pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotności statystycznej różnic pomiędzy interwencjami. W przypadku odsetka dni wolnych od objawów, który był zbliżony w obu grupach (79,6% w grupie flutykazonu, 77,2% w grupie cyklezonidu) założono brak istotności statystycznej różnic. Wobec powyższego dla porównania tego została przeprowadzona analiza minimalizacji kosztów”.

„W przypadku odsetka dni wolnych od objawów choroby odnalezione badania oceniały medianę powyższej wielkości bez podania miar rozrzutu. Niemożliwa była więc ocena istotności statystycznej różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami”.

2. Porównując terapię flutykazonu i cyklezonidu nie wzięto pod uwagę istotnej statystycznie różnicy w poprawie jakości życia na korzyść terapii cyklezonidem (badania dotyczące jakości życia zostały dokładnie wymienione w rozdziale 6.1.2 „Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi” niniejszego raportu). Różnica ta została wykorzystana w „analizie ekonomicznej dla porównania cyklezonidu z beklometazonem, budezonidem i flutykazonem w terapii pacjentów z astmą oskrzelową” wykonanej przez ██████████ do przeprowadzenia analizy użyteczności kosztów.
3. W niniejszej analizie ekonomicznej w porównaniu do analizy ekonomicznej dla porównania cyklezonidu z beklometazonem, budezonidem i flutykazonem w terapii pacjentów z astmą oskrzelową wykonanej przez ██████████ przyjęto różne koszty za 1 mg flutykazonu, cyklezonidu, budezonidu i beklometazonu oraz przyjęto różne wartości dobowych dawek dla w/w leków.
4. Przyjęto za krótki horyzont analizy. Ze względu na bardzo krótki czas trwania badań włączonych do analizy ekonomicznej (1 rok), nie uwzględniono działań niepożądanych ujawniających się przy dłuższym stosowaniu glikokortykosteroidów: „Aktualne dane wskazują, że u dorosłych skutki ogólnoustrojowe glikokortykosteroidów wziewnych w dawkach odpowiadających ≤ 400 μ g budezonidu na dobę nie stanowią problemu. Do ogólnoustrojowych skutków ubocznych przewlekłego leczenia glikokortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach należą: łatwe powstawanie wylewów skórnych, supresja kory nadnerczy i zmniejszenie gęstości mineralnej kości. Stosowanie glikokortykosteroidów wziewnych wiąże się również z rozwojem zaćmy i jaskry w badaniach przekrojowych, ale w badaniach prospektywnych nie potwierdzono częstszego występowania zaćmy podtorebkowej tylnej” (źródło: GINA 2008/GINA 2010)

Wybrane ograniczenia wskazane przez podmiot odpowiedzialny

1. Z powodu braku stosownych danych w modelu nie uwzględniono stopnia ciężkości choroby, zróżnicowania w standardowej terapii astmy bez zaostżeń oraz stosowania leków ratunkowych poza zaostżeniami astmy. Nie modelowano również postępu choroby ani śmiertelności wśród pacjentów z astmą.
2. Parametry oceniające efektywność leczenia uzyskano z randomizowanych badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego. Efektywność praktyczna stosowanych technologii może różnić się od efektywności eksperymentalnej.
3. Do oszacowania efektów zdrowotnych ocenianych interwencji w stosunku dawek wyznaczonym w oparciu o wytyczne GINA wykorzystano rezultaty analizy klinicznej wykonane dla najbardziej zbliżonego stosunku dawek.
4. Nie uwzględniono włączania leków dodatkowych opisanych przez wytyczne GINA do standardowej terapii w przypadku niedostatecznej kontroli astmy (długo działających beta2-mimetyków, leków antyleukotrienowych, teofiliny, doustnych glikokortykosteroidów, przeciwciał anty IgE) co skutkuje niedoszacowaniem kosztów leczenia astmy zarówno dla ocenianej interwencji jak i komparatorów.
5. Z uwagi na brak statystycznie istotnych różnic nie uwzględniono doraźnego stosowania leków ratunkowych (bronchodylatorów) w przypadku łagodnych objawów astmy nie świadczących jednak o wystąpieniu zaostżenia.

6. W niniejszym opracowaniu, dla każdego porównania włączone badania zależały wyłącznie od proporcji dawki porównywanych interwencji, nie zaś od wielkości dawki. W obrębie badań włączonych do analizy częstości występowania zaostrzeń występowały różnice w definicji powyższego pojęcia (pogorszenie objawów astmy wymagające dodania lub zmiany leku innego niż zwiększenie dawki albuterolu, pogorszenie objawów astmy wymagające leczenia objawowego, leczenie doustnymi kortykosteroidami itp.) lub nie było ono ściśle sprecyzowane.
7. Odsetek dni wolnych od objawów astmy dla porównania flutykazonu z cyklezonidem (zarówno w stosunku dawek 1:1 jak i 2:1) został przedstawiony w postaci mediany. Wartość średnia z prezentowanych w badaniach wartości posłużyła do oceny średniego odsetka dni wolnych od objawów.
8. Z uwagi na brak dostępnych danych szacujących liczbę zaostrzeń dla porównania flutykazonu z cyklezonidem, zarówno w stosunku dawek 1:1 jak i 2:1, w miejsce liczby zaostrzeń przypadających na pacjenta na rok przyjęto odsetek pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie. Z uwagi na fakt, że w badaniach włączonych do niniejszego opracowania w celu oszacowania odsetka dni wolnych od objawów astmy w porównaniu flutykazonu z cyklezonidem (zarówno w stosunku dawek 1:1 jak i 2:1) nie podano miar rozrzutu, niemożliwa była ocena istotności statystycznej różnic między interwencjami. W analizie przyjęto, że różnice te nie są istotne statystycznie w związku z czym dla powyższych porównań przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, a w analizie wrażliwości przedstawiono dodatkowo wyniki analizy kosztów-użyteczności (przy braku uśrednienia efektów leków).
9. Populację docelową dla porównania flutykazonu z cyklezonidem stanowią pacjenci powyżej 12 r.ż. podczas gdy dawka flutykazonu oraz przyjęta na jej podstawie dawka cyklezonidu wyznaczone zostały w oparciu o dane Medical Index dla populacji ogólnej (włączając dzieci poniżej 12 r.ż.).
10. Czas trwania zaostrzenia został oszacowany w oparciu o czas, w ciągu którego zalecana jest zmiana leczenia polegająca na czasowym włączeniu do terapii doustnych glikokortykosteroidów. Przyjęto założenie, że po tym czasie pacjent wraca do stanu sprzed zaostrzenia.
11. Przyjęto założenie, że użyteczność stanu zdrowia *astma stabilna* jest równa użyteczności stanu *astma bez zaostrzeń*, co w rzeczywistości może dawać zawyżony wynik.
12. Koszty zaostrzeń zostały wyznaczone w oparciu o badanie kosztowe przeprowadzone przed wprowadzeniem katalogu JGP.

ANALIZA KOSZTÓW – UŻYTECZNOŚCI TERAPII FLUTYKAZONEM W PORÓWNANIU Z WYBRANYMI OPCJAMI TERAPEUTYCZNYMI W LECZENIU PRZEWLEKŁEJ OBTURACYJNEJ CHOROBY PŁUC

Analiza jest nie zgodna z wytycznymi AOTM w następujących punktach:

1. Nie wyróżniono odpowiednie kategorie kosztów zgodnie z pkt. 4.7.1 Wytycznych (brak kosztów pośrednich i bezpośrednich niemedycechnych).

Ograniczenia odnalezione przez analityków

Wybrane ograniczenia wskazane przez podmiot odpowiedzialny

1. Efekty leczenia ustalono w oparciu o wyniki badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego [REDACTED], nie opierając się jednak tylko na wynikach przeglądu, ale także na przeprowadzonej na potrzeby niniejszej analizy ponownej ekstrakcji i kumulacji wyników badań RCT. Dokonano własnej (na potrzeby analizy ekonomicznej) kumulacji zebranych danych, ze względu na brak możliwości uwzględnienia w analizie klinicznej istotnych dla analizy ekonomicznej

- punktów końcowych. W szczególności, nie było możliwe dokonanie porównania pośredniego efektów leczenia dla poszczególnych terapii w odniesieniu do tych punktów końcowych.
2. Koszty bezpośrednie i pośrednie leczenia zaostrzeń ustalono na poziomie kosztów oszacowanych w badaniu Jahnz-Różyk 2009 [22] przeprowadzonym w roku 2007, które dotyczyło kosztów z perspektywy świadczeniodawcy i pacjenta. Koszty leczenia zaostrzeń POChP w dobie obecnego systemu rozliczeń (katalogi JGP), mogą różnić się istotnie od kosztów ponoszonych przez świadczeniodawcę w roku 2007, niemniej jednak powinno odpowiadać założeniom katalogu, który służyć ma prowadzeniu rozliczeń pomiędzy świadczeniodawcami a NFZ na poziomie możliwie bliskim do rzeczywistych kosztów ponoszonych na leczenie pacjentów.
 3. Efekty terapii budesonidem w odniesieniu do zmiany współczynnika FEV1 ustalono w oparciu o badania o zaledwie półrocznym horyzoncie czasowym, gdyż nie były dostępne badania o dłuższym horyzoncie czasowym w tym zakresie. Dodatkowo zgodnie z podejściem konserwatywnym (w związku z przyjętą metodyką wyznaczania poziomu FEV1 dla terapii flutykazonem) przyjęto, iż efekt terapii w postaci zmiany poziomu FEV1 zostanie zakumulowany w początkowym okresie (6 miesiącach), następnie będzie się on utrzymywał przez okres 5 lat (scenariusz podstawowy). W ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ czasu utrzymywania się efektu terapii na stabilność wyników analizy poprzez przeprowadzenie symulacji dla odpowiednio 3 lat (scenariusz pesymistyczny) oraz 10 lat (scenariusz optymistyczny).
 4. W związku z brakiem możliwości ustalenia standardowego schematu dawkowania oraz kierując się zależnością efektów leczenia POChP od dawkowania leków, sposób dawkowania poszczególnych preparatów przyjęto zgodnie ze sposobem dawkowania stosowanym w badaniach klinicznych włączonych do przeglądu [REDAKTOWANE] których wyniki wykorzystano w niniejszej analizie. Koszty poszczególnych terapii oszacowane w oparciu o tak zdefiniowane schematy dawkowania (parametry testowane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości) mogą w sposób istotny odbiegać od kosztów rzeczywistych. Przeprowadzona w ramach analizy wrażliwości ocena wpływu tego parametru przy założeniu dawkowania na poziomie DDD potwierdza silny wpływ ustalonego poziomu dawkowania na uzyskiwane wyniki.

6.2.3. Analiza ekonomiczna (na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych)

6.2.4. Skrócona analiza ekonomiczna (na podstawie dowodów wtórnych)

6.2.5. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej

6.2.5.1. Informacje z raportu

<Wykorzystać w przypadku oceny dostarczonego raportu>

WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ – ASTMA OSKRZELOWA

Flutykazon vs budezonid

Tabela 34. Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania flutykazon vs budezonid w stosunku dawek wg. wytycznych GINA (1:2).

Kategoria	Flutykazon [PLN]	Budezonid [PLN]	Różnica [PLN]

Różnica w QALY jest nie istotna statystycznie. Na podstawie Tabeli 43 zamieszczonej w AW-3;

Tabela 35. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania flutykazon vs budezonid w stosunku dawek 1:1.

Kategoria	Flutykazon [PLN]	Budezonid [PLN]	Różnica [PLN]

Na podstawie Tabeli 45 zamieszczonej w AW-3;

Flutykazon vs beklometazon

Tabela 36. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania flutykazon vs beklometazon w stosunku dawek wg wytycznych GINA (1:2).

Kategoria	Flutykazon [PLN]	Beklometazon [PLN]	Różnica [PLN]

Na podstawie Tabeli 46 zamieszczonej w AW-3;

Tabela 37. Wyniki analizy użyteczności-kosztów dla porównania flutykazon vs beklometazon w stosunku dawek 1:1.

Kategoria	Flutykazon [PLN]	Beklometayon [PLN]	Różnica [PLN]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Na podstawie Tabeli 49 zamieszczonej w AW-3;

Flutykazon vs cyklezonid

Tabela 38. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania flutykazon vs cyklezonid w stosunku dawek wg wytycznych GINA (1:1).

Kategoria	Flutykazon [PLN]	Cyklezonid [PLN]	Różnica [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Różnica w kosztach całkowitych jest nie istotna statystycznie. Na podstawie Tabeli 50 zamieszczonej w AW-3;

Tabela 39. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania flutykazon vs cyklezonid w stosunku dawek 2:1.

Kategoria	Flutykazon [PLN]	Cyklezonid [PLN]	Różnica [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Różnica w kosztach całkowitych jest nie istotna statystycznie. Na podstawie Tabeli 52 zamieszczonej w AW-3;

Wyniki analizy wrażliwości – astma oskrzelowa

Flutykazon vs budezonid



W jednokierunkowej analizie wrażliwości dla porównania flutykazon vs budezonid (w stosunku dawek 1:2) wykazano znaczny wzrost wartości ICER w następujących scenariuszach:

Wariant analizy wrażliwości	Różnica kosztów [PLN]	Różnica QALY	ICER [PLN]	Parametr istotny
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

(na podstawie Tabeli 44 zamieszczonej w AW-3).

Flutykazon vs beklometazon

[REDACTED]

[REDACTED]

Flutykazon vs cyklezonid

Jednokierunkowa analiza wrażliwości dla porównania flutykazon vs cyklezonid (w stosunku dawek 1:1) wykazała największy wpływ na różnicę kosztów całkowitych przy zmianie parametru:

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

(na podstawie Tabeli 51 zamieszczonej w AW-3).

WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ – PRZEWLEKŁA OBTURACYJNA CHOROBA PŁUC

Tabela 40. Wyniki oceny klinicznej dla porównania flutykazon vs budezonid oraz flutykazon vs beklometazon w 10-letnim horyzoncie czasowym (na podstawie Tabeli 49 zamieszczonej w AW-4).

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 41. Wyniki oceny ekonomicznej z perspektywy (NFZ + pacjent) dla porównania flutykazon vs budezonid oraz flutykazon vs beklometazon (na podstawie Tabeli 51 zamieszczonej w AW-4).

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki analizy wrażliwości – przewlekła obturacyjna choroby płuc



W jednokierunkowej analizie wrażliwości istotny wpływ na wynik analizy z poszerzonej perspektywy płatnika miało przyjęcie założeń opisanych w:

- Scenariuszu 4d, 4b, 7, 11 w przypadku porównania *flutykazon vs budezonid*;

Wariant analizy wrażliwości	Różnica kosztów [PLN]	Różnica QALY	ICER	Parametr istotny
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

(na podstawie Tabeli 53 zamieszczonej w AW-4)

- Scenariuszu 4b, 9, 10, 13 w przypadku porównania *flutykazon vs beklometazon*;

Wariant analizy wrażliwości	Różnica kosztów [PLN]	Różnica QALY	ICER	Parametr istotny
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

(na podstawie Tabeli 54 zamieszczonej w AW-4)

6.2.5.2. Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej

6.2.5.3. Inne odnalezione informacje

6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Podmiot odpowiedzialny przekazał jedną analizę wpływu na budżet:

Analiza wpływu na budżet płatnika flutykazonu w leczeniu astmy oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. [REDACTED]

6.3.1. Metodologia oceny

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego – NFZ oraz z perspektywy pacjenta w przypadku współpłacenia za leki (NFZ + pacjent). Horyzont czasowy wynosi 4 lata: 2010-2014.

Flutykazon (Flixotide®) jest aktualnie dostępny w Polsce i finansowany ze środków publicznych w ramach WLR we wskazaniu astma oskrzelowa i POChP. W związku z tym, w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet, nie rozważano „nowego scenariusza”, a jedynie prognozowano wydatki płatnika oraz pacjentów (w przypadku współpłacenia za leki) w kolejnych latach.

Populacja docelowa

Zgodnie z wskazaniami rejestracyjnymi populację docelową dla produktu leczniczego Flixotide® zdefiniowano jako populację z astmą oskrzelową:

1. dorosłych z:

astmą łagodną – u pacjentów, którzy wymagają codziennego objawowego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela,

astmą umiarkowaną – niestabilna lub nasilająca się astma, mimo regularnego stosowania leków zapobiegających napadom astmy lub tylko rozszerzających oskrzela,

astmą ciężką – u pacjentów z ciężką postacią przewlekłej astmy oskrzelowej oraz wymagających stosowania doustnych steroidów w celu opanowania objawów astmy,

2. dzieci wymagających zapobiegawczego podawania leków, wyłącznie z pacjentami nieskutecznie leczonymi innymi dostępnymi lekami stosowanymi zapobiegawczo.

Dodatkowo populacja docelowa analizy, zgodnie z wskazaniem produktu leczniczego Flixotide® Dysk, obejmuje populację chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Prognozowany udział w rynku

Prognozowaną sprzedaż poszczególnych preparatów (glikokortykosteroidy wziewne, długo działające beta-2-mimetyki, leki przeciwleukotrienowe, metyloksantyny, leki skojarzone, leki antycholinergiczne, krótko działające beta-2-mimetyki, leki przeciwhistaminowe, kromony) stosowanych w leczeniu astmy oskrzelowej oraz POChP oszacowano na podstawie danych sprzedażowych IMS Health Polska z okresu marzec 2005 - luty 2010, z wyłączeniem leków z grup kortykosteroidów wziewnych, β 2-mimetyków wziewnych i leków skojarzonych, których prognozy sprzedaży oparte zostały na danych sprzedażowych od marca 2009 roku (co jest konsekwencją wejścia na rynek leków z grupy leków skojarzonych, leki te w szybkim tempie wypierają leki z grup kortykosteroidów wziewnych i β 2-mimetyków wziewnych, co jest główną przyczyną zmiany trendu wzrostowego dla tych grup leków, który można było zaobserwować przed marcem 2009 r. na trend spadkowy).

W celu ustalenia aktualnego udziału w rynku poszczególnych preparatów, liczbę sprzedanych opakowań przeliczono na liczbę sprzedanych dawek DDD i na ich podstawie oszacowano udział w rynku.

Koszty

W ramach kosztów bezpośrednich uwzględniono jedynie koszty leków stosowanych w leczeniu astmy oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Przy obliczaniu kosztów poszczególnych preparatów, przyjęto sposób dawkowania w leczeniu astmy oskrzelowej oraz POChP w oparciu o DDD.

Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości badano wpływ zmian przyszłej sprzedaży flutykazonu na wyniki końcowe analizy uwzględniając minimalną i maksymalną prognozowaną sprzedaż preparatów Flixotide®. Minimum i maksimum wyznaczono w oparciu o uzyskaną wartość prognozy sprzedaży flutykazonu w zakresie o 10% mniejszej i odpowiednio 10% większej jej uzyskanej wartości. Wartość odsetka (10%) została oszacowana na poziomie względnej zmiany uzyskiwanych wyników prognoz w stosunku do wartości średnich. Wymienione prognozy wyznaczone zostały w oparciu o 95% przedział ufności współczynników regresji logarytmicznej opisującej trend charakteryzujący sprzedaż flutykazonu po wcześniejszym wygładzeniu comiesięcznych danych sprzedażowych z wykorzystaniem 12 miesięcznych średnich kroczących.

Poszczególne warianty analizy wrażliwości stanowią scenariusz minimalny i maksymalny dla scenariusza podstawowego (najbardziej prawdopodobnego).

6.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

<Wykorzystać w przypadku oceny dostarczonego raportu>

Analiza jest zgodna z wytycznymi AOTM.

Ograniczenia odnalezione przez analityków

Związku ze zmianą ustawy regulującej sposób ustalania limitów refundacyjnych, należy podkreślić ograniczenie wymienione przez producenta: „Przyjęto założenie, że preparaty refundowane obecnie będą nadal finansowane przez NFZ oraz, że ich ceny i limity nie ulegną zmianie na przestrzeni kolejnych pięciu lat analizy. Zmiana cen i limitów w przyszłości może mieć istotny wpływ na prognozowane wydatki płatnika i pacjentów”.

Wybrane ograniczenia wskazane przez podmiot odpowiedzialny

1. Koszty związane z leczeniem astmy oskrzelowej i POChP oszacowano w oparciu o prognozowaną sprzedaż preparatów stosowanych w terapii astmy oskrzelowej i POChP. Z powodu niejednorodności w zakresie danych dotyczących chorobowości nie było możliwe wykorzystanie w niniejszej analizie metody opartej o liczebność populacji docelowej. Większość leków stosowanych w terapii astmy oskrzelowej i POChP stosowana jest również w innych schorzeniach w związku z czym koszty leczenia samej astmy oskrzelowej i POChP zawyżone zostały w analizie o koszty leczenia innych schorzeń, leczonych preparatami stosowanymi w leczeniu astmy oskrzelowej i POChP.
2. Prognozowaną sprzedaż leków oszacowano w oparciu o historyczne dane sprzedażowe z okresu od marca 2005 do lutego 2010 z wyłączeniem leków z grup kortykosteroidów wziewnych, β_2 -mimetyków wziewnych i leków skojarzonych, których prognozy sprzedaży oparte zostały na danych sprzedażowych od marca 2009 roku, zakładając podobne zachowanie się rynku leków stosowanych w astmie oskrzelowej i POChP na przestrzeni kolejnych lat. Na rzeczywistość sprzedaż leków mogą mieć jednak wpływ czynniki, kształtujące rynek leków stosowanych w astmie oskrzelowej i POChP w sposób odmienny od historycznego, których nie sposób na chwilę obecną przewidzieć.
3. Przyjęto założenie, że preparaty refundowane obecnie będą nadal finansowane przez NFZ oraz, że ich ceny i limity nie ulegną zmianie na przestrzeni kolejnych pięciu lat analizy. Zmiana cen i limitów w przyszłości może mieć istotny wpływ na prognozowane wydatki płatnika i pacjentów.
4. Przyjęto założenie o braku możliwości wchodzenia na rynek nowych leków stosowanych w astmie oskrzelowej i POChP na przestrzeni kolejnych 5-ciu lat analizy. W rzeczywistości rynek leków może powiększać się o nowe, nieidentyfikowane na chwilę obecną substancje i preparaty, co może mieć wpływ na prognozowaną przy aktualnym stanie rynku sprzedaż leków stosowanych w terapii astmy oskrzelowej i POChP.
5. Z analizy danych sprzedażowych wynika, iż sprzedaż produktu leczniczego Fostex® rozpoczęła się listopadzie 2009 r.. W konsekwencji na potrzeby analizy uzyskano niewielki zestaw danych. Dodatkowo dane te przedstawiają dynamiczny rozwój sprzedaży tego produktu, zasadniczo utrudniając przeprowadzenie prognozy jego sprzedaży. W konsekwencji prognozę oparto na odpowiednio przesuniętej prognozie sprzedaży produktu leczniczego Symbicort® (leku z tej samej grupy, o szerszych wskazaniach rejestracyjnych obejmujących terapię POChP).
6. Analiza danych sprzedażowych wskazała zmianę trendów sprzedaży leków z grup o kodach ATC R03BA oraz R03AC (poza Pulmicortem® w postaci zawiesiny do inhalacji z nebulizatora) związaną z wprowadzeniem na rynek leków skojarzonych (w marcu 2009 roku), w konsekwencji prognoza dla poszczególnych produktów leczniczych z tych grup przeprowadzona została w oparciu o dane sprzedażowe z okresu od marca 2009 roku do lutego 2010 roku.
7. W analizie uwzględniono jedynie koszty leków stosowanych w astmie oskrzelowej i POChP.

6.3.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia wykonana w/dla AOTM

6.3.4. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

6.3.4.1. Informacje z raportu

WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ – ASTMA OSKRZELOWA i POChP

Tabela 42. Liczba sprzedanych jednostek DDD w latach 2010-2014 [w mln] (na podstawie Tabeli 9 zamieszczonej w AW-5).

Rok	2009	2010	2011	2012	2013	2014

Tabela 43. Wydatki z perspektywy płatnika i pacjenta na leczenia astmy i POChP w latach 2010-2014 (na podstawie Tabeli 10 zamieszczonej w AW-5).

Rok	2009	2010	2011	2012	2013	2014
<i>Perspektywa płatnika (NFZ) [mln PLN]</i>						
<i>Perspektywa pacjenta [mln PLN]</i>						
<i>Perspektywa poszerzona (NFZ + pacjent) [mln PLN]</i>						

Tabela 44. Wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika i pacjenta na leczenia astmy i POChP w latach 2010-2014 w stosunku do wydatków w 2009 roku (na podstawie Tabeli 11 zamieszczonej w AW-5).

Rok	2010	2011	2012	2013	2014
<i>Perspektywa płatnika (NFZ) [mln PLN]</i>					

<i>Perspektywa pacjenta [mln PLN]</i>						
<i>Perspektywa poszerzona (NFZ + pacjent) [mln PLN]</i>						

Wyniki analizy wrażliwości – Astma oskrzelowa i POChP

Tabela 45. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy poszerzonej płatnika (NFZ + pacjent)

Rok	2009	2010	2011	2012	2013	2014
<i>Wariant A1 - minimalny</i>						
<i>Perspektywa poszerzona (NFZ + pacjent) [mln PLN]</i>						
<i>Wariant A2 - maksymalny</i>						
<i>Perspektywa poszerzona (NFZ + pacjent) [mln PLN]</i>						

(na podstawie Tabeli 13,14 zamieszczonej w AW-5)

6.3.4.2. Informacje z analizy wpływu na system ochrony zdrowia wykonanej w/dla AOTM

<Wykorzystać w przypadku wykonania analizy wpływu na system ochrony zdrowia w/dla AOTM >

6.3.4.3. Informacje z innych źródeł

<Wykorzystać w przypadku przedstawiania danych uzupełniających dane z ocenianego raportu, a także przy braku możliwości wykonania analizy wpływu na system ochrony zdrowia >

6.3.5. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne

Wpływ na organizację udzielania świadczeń

„Preparaty flutykazonu są dostępne i finansowane aktualnie w Polsce. W związku z tym wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania flutykazonu, monitorowania terapii, premedykacji oraz leczenia działań niepożądanych nie ulegną zmianie w stosunku do wymogów stosowanych obecnie”.

Źródło: AW-5

Aspekty etyczne i społeczne

„Podjęcie decyzji o dalszym finansowaniu flutykazonu pozwoli na utrzymanie obecnego spektrum profilaktycznego pacjentom leczonym z powodu astmy oskrzelowej i POChP”.

Tabela 46. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o dalszym finansowaniu flutykazonu ze środków publicznych.

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	Tak
Czy występują grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej?	Najprawdopodobniej nie
Ocena wpływu finansowania flutykazonu w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finansowanie technologii pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń.
Zaspakajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Technologia ta nie stanowi odpowiedzi na niezaspokojone potrzeby pacjentów, gdyż jest już aktualnie refundowana przez NFZ.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżona do alternatywnych technologii
Ocena wpływu finansowania flutykazonu w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Dostępność tych metod terapeutycznych daje pacjentom i lekarzom możliwość wyboru, a zatem satysfakcja z leczenia może ulec poprawie
Ryzyko niezaakceptowania postępowania przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie.
Możliwość powodowania lub zmiany stygmatyzacji	Zbliżona do alternatywnych technologii
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do alternatywnych technologii
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do alternatywnych technologii
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżona do alternatywnych technologii
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na stosowanie flutykazonu	Zbliżona do alternatywnych technologii
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy stosowaniu flutykazonu	Zbliżona do alternatywnych technologii
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Zbliżona do alternatywnych technologii
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Zbliżona do alternatywnych technologii

Źródło: AW-5;

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

[redacted] wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych w obu wskazaniach (astma i POChP).

[redacted] flutykazon powinien być finansowany ze środków publicznych w obu wskazaniach, jednakże należy zwrócić szczególną uwagę na profil bezpieczeństwa niniejszej substancji czynnej gdyż wiele jest doniesień o poważnych działaniach niepożądanych. (zapalenie płuc, złamania kości, zaburzenia wydzielania kortyzolu, miopatia).

Problem decyzyjny

Zlecenie Ministerstwa Zdrowia, dotyczyło przygotowania „rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego: **fluticasonum (Flixotide[®], Flixotide Dysk[®]) w postaci aerozolu wziewnego, proszku do inhalacji, zawiesiny do inhalacji, zawiesiny do inhalacji w nebulizatorze we wskazaniu: astma oskrzelowa i przewlekła obturacyjna choroba płuc** oraz eozynofilowego zapalenia płuc – na podstawie **art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h** ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych” (Dz.U. z 2009 r., nr 118, poz. 989). Ministerstwo zdrowia zwróciło się z prośbą o ustosunkowanie się w stanowisku Prezesa i Rady Konsultacyjnej do zasadności utworzenia wspólnej grupy limitowej dla wszystkich wziewnych sterydowych leków przeciwastmatycznych lub podgrup obejmujących poszczególne substancje czynne.

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne (GINA 2010, SIGN 2011, NAC 2006) dotyczące stosowania flutykazonu w astmie oskrzelowej. Wszystkie wytyczne wymieniały flutykazon obok pozostałych leków z grupy wziewnych glikokortykosteroidów jako preparat o porównywalnej skuteczności i profilu bezpieczeństwa. Rekomendacje finansowe (NICE 2008, ELMMB 2011, HAS) również pozytywnie oceniały miejsce flutykazonu w terapii astmy oskrzelowej. Jedynie Szwecja (TLV) zwróciła uwagę na dość wysoką cenę w porównaniu do innych leków.

Odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje kliniczne z ograniczeniami (GOLD 2011, PTChP 2010, ICSI 2011) dotyczące stosowania flutykazonu w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc oraz jedną negatywną Prescrire 2007. We wszystkich zwracano uwagę na profil bezpieczeństwa (wzrost ryzyka zapalenie płuc) oraz na fakt, iż flutykazon jako wziewny glikokortykosteroid powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów z FEV1 poniżej 50% oraz powtarzającymi się zaostrzeniami (III i IV stopień wg GOLD). Wśród 3 rekomendacji finansowych (NICE 2010, ELMMB, TLV) wszystkie były pozytywne z ograniczeniami dotyczącymi populacji do chorych w stadium ciężkim i bardzo ciężkim.

Analiza kliniczna dotycząca wskazania: astma oskrzelowa

Analiza kliniczna wykazała, że **flutykazon w porównaniu z budezonidem w stosunku dawek 1:2** **znamiennie redukuje ryzyko zaostrzeń, poprawia wartości PEF oraz zwiększa znamiennie zmianę odsetka dni wolnych od objawów choroby** (ale odsetek dni wolnych od objawów choroby był porównywalny w obu grupach). Porównywane interwencje nie różniły się istotnie statystycznie w odniesieniu do: zmiany wartości FEV1, jakości życia (AQLQ), zmiany nasilenia objawów astmy (ASS) jak również zmiany częstości doraźnego stosowania bronchodylatorów. Dla porównania **flutykazon vs budezonid w stosunku dawek 1:1** zaobserwowano istotna statystycznie różnice na korzyść flutykazonu w odniesieniu do **względnej zmiany wartości należnej FEV1, zmiany wartości PEF oraz zmiany odsetka dni wolnych od objawów choroby w porównaniu do okresu run-in**. W odniesieniu do pozostałych

punktów końcowych (bezwzględna zmiana wartości FEV₁, zaostrzenia, odsetek dni wolnych od objawów choroby w porównaniu do okresu run-in, zmiana częstości doraźnego stosowania bronchodylatorów, częstość doraźnego stosowania bronchodylatorów w ciągu doby zmiana nasilenia objawów choroby) nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy interwencjami.

Flutykazon w porównaniu z beklometazonem w stosunku dawek 1:2 zwiększa znamienne odsetek dni wolnych od objawów choroby w porównaniu do okresu run-in, poprawia wartości PEF, zmniejsza konieczność doraźnego zastosowania bronchodylatorów, a także znamienne zmniejsza nasilenie objawów astmy (ASS). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do: ryzyka wystąpienia zaostrzeń, zmiany częstości doraźnego stosowania bronchodylatorów w ciągu dnia, zmiany dziennego i nocnego nasilenia objawów astmy (ASS), odsetka dni i nocy wolnych od objawów choroby, poprawy FEV₁.

W analizie stwierdzono również, że **flutykazon w porównaniu z beklometazonem w stosunku dawek 1:1 istotnie statystycznie redukuje ryzyko zaostrzeń** (stosując u 18 pacjentów flutykazon zamiast beklometazonu przez okres 4-52 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć zaostrzenia astmy), **poprawia wartości parametru FEV₁ oraz wartości PEF, a także zmniejsza nasilenie objawów choroby w ciągu doby oraz zwiększa znamienne odsetek nocy wolnych od objawów choroby.** Porównywane interwencje nie różniły się istotnie statystycznie w odniesieniu do punktów końcowych: zmiana odsetka dni wolnych od objawów choroby w porównaniu do okresu run-in, zmiana częstości doraźnego stosowania bronchodylatorów w ciągu doby, dnia oraz w ciągu nocy, częstość doraźnego stosowania bronchodylatorów w ciągu dnia, zmiana dziennego i nocnego nasilenia objawów astmy (ASS).

Analiza skuteczności **flutykazonu w porównaniu do cyklezonidu** dla stosunku dawek 1:1 oraz 2:1 **nie wykazała istotnych statystycznie różnic** w odniesieniu do ryzyka zaostrzeń astmy, zmiany odsetka dni wolnych od objawów choroby, poprawy parametrów spirometrycznych, zmian w częstości stosowania doraźnych bronchodylatorów w ciągu doby, rano i wieczorem, częstości doraźnego stosowania bronchodylatorów w ciągu doby, jak również zmian dobowego, porannego i wieczornego nasilenia objawów astmy mierzonych w skali ASS.

Analiza bezpieczeństwa dotycząca wskazania astma oskrzelowa

Flutykazon w porównaniu z budezonidem w stosunku dawek 1:2 istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia chrypy oraz kataru, natomiast nie powoduje znamienego wzrostu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem, utraty z powodu zaostrzeń, utraty z powodu działań niepożądanych, kandydozy jamy ustnej, zapalenia gardła, dysfonii, kaszlu, bólów głowy czy zapalenia górnych dróg oddechowych. Dla porównania **flutykazonu z budezonidem w stosunku dawek 1:1** zaobserwowano **istotny statystycznie wzrost ryzyka wystąpienia zapalenia gardła w grupie flutykazonu.** W przypadku punktów końcowych takich jak: utrata z badania z powodu zaostrzeń, utrata z badania z powodu działań niepożądanych, działania niepożądane ogółem, kandydoza, kaszel, bóle głowy, zapalenie górnych dróg oddechowych, dysfonia nie wykazano znamienych różnic pomiędzy interwencjami.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między flutykazonem a beklometazonem w stosunku dawek 1:2 w zakresie częstości występowania działań niepożądanych ogółem, utraty z powodu zaostrzeń, utraty z powodu działań niepożądanych, ryzyka wystąpienia chrypy, kandydozy jamy ustnej, zapalenia gardła, dysfonii, kataru, kaszlu, bólów głowy oraz zapalenia górnych dróg oddechowych.

W porównaniu z beklometazonem w **stosunku dawek 1:1 flutykazon znamienne zwiększa ryzyko wystąpienia chrypy.** Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi technologiami w zakresie pozostałych punktów końcowych.

Analiza wykazała, że **flutykazon w porównaniu z cyklezonidem w stosunku dawek 1:1 istotnie statystycznie zwiększa ryzyko występowania kandydozy jamy ustnej.** Nie wykazano znamienych różnic pomiędzy technologiami w zakresie pozostałych punktów końcowych: utraty z powodu zaostrzeń, działań niepożądanych ogółem, utraty z powodu działań niepożądanych, zapalenia gardła, bólu głowy, zapalenia górnych dróg oddechowych czy dysfonii.

Analiza kliniczna dotycząca wskazania: POChP

Analiza kliniczna wykazała **znamiennie wyższe ryzyko** wystąpienia **zapalenia płuc i kandydozy jamy ustnej** oraz **mniejsze ryzyko utraty z badania w wyniku działań niepożądanych** (jest to związane prawdopodobnie z uwzględnieniem w analizie bezpieczeństwa zaostrzeń) w grupie flutykazonu w porównaniu z placebo.

Porównanie pośrednie wskazuje, że flutykazon pozwala uzyskać większą poprawę parametrów spirometrycznych niż budezonid, aczkolwiek zaobserwowane różnice nie osiągają poziomu istotności klinicznej. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy FL a BUD odnośnie zgonów, zaostrzeń choroby, nasilenia objawów oraz jakości życia. Flutykazon i budezonid nie różnią się pod względem ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, kandydozy, zapalenia płuc oraz utraty z powodu działań niepożądanych.

Analiza ekonomiczna

1. Astma oskrzelowa

flutykazon vs budezonid

[Redacted content]

Flutykazon vs beklometazon

[Redacted content]

Flutykazon vs cyklezonid

[Redacted content]

Prezentowane wyniki (dla porównań flutykazon vs budezonid 1:1, flutykazon vs beklometazon 1:1, flutykazon vs cyklezonid 2:1) oparte są na wynikach badań klinicznych w których porównywano leki w stosunkach dawek nie odpowiadających praktyce klinicznej.

2. POCHP

flutykazon vs budezonid

[Redacted content]

Flutykazon vs beklometazon

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza wpływu na budżet

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8. Piśmiennictwo

1. Agertoft L, Pedersen S. A randomized, double-blind dose reduction study to compare the minimal effective dose of budesonide Turbuhaler and fluticasone propionate Diskhaler. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 1997;99:773–80.
2. Agertoft L, Pedersen S. Short-term knemometry and urine cortisol excretion in children treated with fluticasone propionate and budesonide: a dose response study. *European Respiratory Journal* 1997;10: 1507–12.
3. Aubier M, Wettenger R, Gans SJ. Efficacy of HFA-beclomethasone dipropionate extra-fine aerosol (800microg day(-1)) versusHFA-fluticasone propionate (1000 microg day(-1)) in patients with asthma. *Respiratory Medicine* 2001;95(3):212–20.
4. Ayres JG, Bateman ED, Lundback B, Harris TAJ. High dose fluticasone propionate, 1 mg daily, versus fluticasone propionate, 2 mg daily, or budesonide, 1.6 mg daily, in patients with chronic severe asthma. *European Respiratory Journal* 1995;8:579–86.
5. Backman R, Baumgarten C, Sharma RK. Fluticasone propionate via Diskus inhaler at half the microgram dose of budesonide via Turbuhaler inhaler. *Clinical Drug Investigation* 2001;21(11):735–43.
6. Barnes NC, Marone G, Di Maria GU, Visser S, Utama I, Payne SL. A comparison of fluticasone propionate, 1 mg daily, with beclomethasone dipropionate, 2 mg daily, in the treatment of severe asthma. *International Study*
7. Basran G, Campbell M, Knox A, Scott R, Smith R, Vernon J, Wade A. An open study comparing equal doses of budesonide via Turbuhaler with fluticasone propionate via Diskhaler in the treatment of adult asthmatic patients. *European Journal of Clinical Research* 1997;9: 185–97.
8. Bateman ED, Linnhof AE, Homik L, Freudensprung U, Smau L, Engelstätter R. Comparison of twice-daily inhaled ciclesonide and fluticasone propionate in patients with moderate-to-severe persistent asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* 2008;21(2):264-75.
9. Boe J, Bakke P, Rodolen T, Skovlund E, Gulsvik A. High-dose inhaled steroids in asthmatics: moderate efficacy gain and suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. *European Respiratory Journal* 1994;7(12):2179–84.
10. Boulet LP, Bateman ED, Voves R, Müller T, Wolf S, Engelstätter R. A randomized study comparing ciclesonide and fluticasone propionate in patients with moderate persistent asthma. *Respir Med.* 2007 Aug;101(8):1677-86.
11. Buhl R, Vinkler I, Magyar P, Györi Z, Rybacki C, Middle MV, Escher A, Engelstätter R. Comparable efficacy of ciclesonide once daily versus fluticasone propionate twice daily in asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* 2006;19(6):404-12.
12. Connolly A. A comparison of fluticasone propionate 100 mcg twice daily with budesonide 200mcg twice daily via their respective powder devices in the treatment of mild asthma. *European Journal of Clinical Research* 1995;7:15–29.
13. Dahl R, Lundback B, Malo JL, Mazza JA, Nieminen MM, Saarelainen P, Barnacle H. A dose-ranging study of fluticasone propionate in adult patients with moderate asthma. *International Study Group. Chest* 1993;104:1352–8. FLIT05. www.clinicalstudyresults.org.
14. de Benedictis FM, Teper A, Green RJ, Boner AL, Williams L, Medley H, et al. Effects of 2 inhaled corticosteroids on growth. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 2001;155(11):1248–54.
15. Duser 2006 Effect of Inhaled Ciclesonide Versus Fluticasone Propionate in Patients With Mild to Moderate Asthma (18 to 65 y) (BY9010/M1-129) NCT00163332
16. Efficacy of Ciclesonide Versus Fluticasone Propionate in Patients With Mild to Moderate Asthma (12 to 75 y) (BY9010/M1- 142) NCT00163423
17. Egan JJ, Maden C, Kalra S, Adams JE, Eastell R, Woodcock AA. A randomized, double-blind study comparing the effects of beclomethasone and fluticasone on bone density over two years. *European Respiratory Journal* 1999;13(6):1267–75. FLTB3036/FLIP56. www.clinicalstudyresults.org 2006.
18. Fabbri L, Burge PS, Croonenborgh L, Warlies F, Weeke B, Ciaccia A, Parker C. Comparison of fluticasone propionate with beclomethasone dipropionate in moderate to severe asthma treated for one year. *Thorax* 1993;48:817–23.
19. FAS40017. A double blind, randomised, parallel group study with Flixotide Diskus (250microg) bd and Pulmicort Turbuhaler (400microg) bd to compare lowest effective maintenance doses followed by an open health economic evaluation. <http://ctr.gsk.co.uk> 2005.
20. Ferguson AC, Spier S, Manjra A, Versteegh FG, Mark S, Zhang P. Efficacy and safety of high-dose inhaled steroids in children with asthma: a comparison of fluticasone propionate with budesonide. *Journal of Pediatrics* 1999;134(4):422–7. FLIQ46. <http://ctr.gsk.co.uk> 2005.
21. Ferguson AC, Van Bever HP, Teper AM, Lasytsya O, Goldfrad CH, Whitehead PJ. A comparison of the relative growth velocities with budesonide and fluticasone propionate in children with asthma. *Respir Med.* 2007 Jan;101(1):118-29

22. Fitzgerald D, Van Asperen P, Mellis C, Honner M, Smith L, Ambler G. Fluticasone propionate 750 micrograms/day versus beclomethasone dipropionate 1500 micrograms/day: comparison of efficacy and adrenal function in paediatric asthma. *Thorax* 1998;53(8):656–61
23. FLIP01. Inhaled fluticasone propionate for the treatment of moderately severe asthma in patients not already taking inhaled steroids. A dose-ranging study and comparison with inhaled beclomethasone dipropionate. <http://ctr.gsk.co.uk> 2005.
24. FLIP58. A multi-centre, randomised, double-blind, double-dummy, parallel-group study to compare the efficacy and safety of fluticasone propionate 400mg daily with budesonide 400mg daily in children with asthma. <http://ctr.gsk.co.uk> 2005.
25. FLIQ50. <http://ctr.gsk.co.uk> 2006. Nielsen LP, Dahl R. Comparison of the relative potencies of fluticasone propionate and budesonide upon bronchial hyperresponsiveness and HPA axis function in asthmatic patients.
26. FLIS02. A single-centre, placebo-controlled, randomised, double-blind, double-dummy, cross-over study to investigate longitudinal growth using knemometry in children with mild asthma during treatment with budesonide (200µg/day and 400µg/day) and fluticasone propionate (200µg/day and 400µg/day) as dry powders. <http://ctr.gsk.co.uk> 2005.
27. FLIT14 pt 2. A multicentre, open 12-month study to assess the tolerance of fluticasone propionate administered via the pressurised inhaler at doses between 100µg bd (200µg/day) and 500µg bd (1000µg/day) in adult patients with mild to moderate asthma. <http://ctr.gsk.co.uk> 2005.
28. FLIT14. A multicentre, double-blind, randomised, four-week, parallel-group comparison of fluticasone propionate 100µg bd (200µg/day) with beclomethasone dipropionate 200µg bd (400µg/day) in adult patients with mild to moderate asthma. <http://ctr.gsk.co.uk> 2005
29. FLIT26. A multicentre, double-blind, parallel-group study to compare the long-term efficacy and safety of fluticasone propionate 750µg bd (1500µg daily) with beclomethasone dipropionate 750µg bd (1500µg daily) in patients with severe asthma. <http://ctr.gsk.co.uk> 2005.
30. FLIT37. A multicentre, randomised, double-blind, parallel-group study to compare the safety and efficacy of fluticasone propionate 750µg bd (1500µg/d) with that of beclomethasone dipropionate 750µg bd (1500µg/d) in geriatric patients with chronic asthma. <http://ctr.gsk.co.uk> 2005.
31. FLIT72. A multicentre, randomised, double-blind, parallel group, six-week study to compare the efficacy and safety of fluticasone propionate 500µg daily via the pressurised inhaler and via the diskhaler™ Inhaler with beclomethasone dipropionate 1000µg daily via the pressurised inhaler in patients with moderately severe chronic asthma. <http://ctr.gsk.co.uk>.
32. FLPB1045. Comparison of fluticasone powder 1mg/day to budesonide powder 1mg/day in deterioration of severe asthma in children: a double-blind, randomised, multicentre study with parallel groups. <http://ctr.gsk.co.uk> 2005.
33. FLTB3013. A multi-centre, randomised, double-blind, parallel group clinical trial to compare the safety and efficacy of the dry powder formulation of fluticasone propionate 400µg/day administered for 12 weeks to paediatric patients with chronic asthma. <http://ctr.gsk.co.uk> 2005.
34. FLTB3015* www.clinicalstudyresults.org 2005.
35. FLUTI/AH89/F079. A phase III, multicentre, open-label, parallel group study to compare the efficacy and tolerability of fluticasone propionate 100 micrograms bd with budesonide 200 micrograms bd administered via a metered-dose inhaler in adult patients with mild to moderate asthma. <http://ctr.gsk.co.uk> 2005.
36. FLUTI/AH89/J78. A phase III, multi-centre, open-label, parallel group study to compare the efficacy and tolerability of fluticasone propionate 500 micrograms bd with budesonide 600 micrograms bd administered via a metered dose inhaler in adult patients with moderate to severe symptomatic asthma. <http://ctr.gsk.co.uk> 2005.
37. Gustafsson P, Tsanakas J, Gold M, Primhak R, Radford M, Gillies E. Comparison of the efficacy and safety of inhaled fluticasone propionate 200 micrograms/day with inhaled beclomethasone dipropionate 400 micrograms/day in mild and moderate asthma. *Archives of Disease in Childhood* 1993;69:206–11. FLIT40. <http://ctr.gsk.co.uk>
38. Harrison TW, Wisniewski A, Honour J, Tattersfield AE. Comparison of the systemic effects of fluticasone propionate and budesonide given by dry powder inhaler in healthy and asthmatic subjects. *Thorax* 2001;56(3):186–191.
39. Heinig JH, Boulet LP, Croonenborghs L, Mollers MJ. The effect of high-dose fluticasone propionate and budesonide on lung function and asthma exacerbations in patients with severe asthma. *Respiratory Medicine* 1999;93(9):613–20.
40. Hoekx JC, Hedlin G, Pedersen W, Sorva R, Hollingworth K, Efthimiou J. Fluticasone propionate compared with budesonide: a double-blind trial in asthmatic children using powder devices at a dosage of 400 microg x day(-1). *European Respiratory Journal* 1996; 9:2263–72.
41. Hoshino M. Comparison of effectiveness in ciclesonide and fluticasone propionate on small airway function in mild asthma. *Allergol Int.* 2010 Mar;59(1):59-66.
42. Ige OM, Sogaolou OM. The clinical efficacy of fluticasone propionate compared with beclomethasone dipropionate in patients with mild to moderate bronchial asthma at the University College Hospital, Ibadan, Nigeria. *West African Journal of Medicine* 2002;21(4): 297–301.

43. Kannisto S, Voutilainen R, Remes K, Korppi M. Efficacy and safety of inhaled steroid and cromone treatment in school-age children: A randomized pragmatic pilot study. *Pediatric Allergy & Immunology* 2002;13(1):24–30.
44. Kuna P. A randomized, double-blind, double-dummy, parallel group, multicenter, dose-reduction trial of the minimal effective doses of budesonide and fluticasone dry-powder inhalers in adults with mild to moderate asthma. *Clinical Therapeutics* 2003;25(8): 2182–97
45. Langdon CG, Capsey LJ. Fluticasone propionate and budesonide in adult asthmatics: a comparison using dry-powder inhaler devices. *British Journal of Clinical Research* 1994;5:85–99.
46. Langdon CG, Thompson J. A multicentre study to compare the efficacy and safety of inhaled fluticasone propionate and budesonide via metered-dose inhalers in adults with mild-to-moderate asthma. *British Journal of Clinical Research* 1994;5:73–84.
47. Leblanc P, Mink S, Keistinen T, Saarelainen PA, Ringdal N, Payne SL. A comparison of fluticasone propionate 200 micrograms/day with beclomethasone dipropionate 400 micrograms/day in adult asthma. *Allergy* 1994;49:380–5.
48. Lee DK, Haggart K, Currie GP, Bates CE, Lipworth BJ. Effects of hydrofluoroalkane formulations of ciclesonide 400 microg once daily vs fluticasone 250 microg twice daily on methacholine hyper-responsiveness in mild-to-moderate persistent asthma. *Br J Clin Pharmacol*. 2004 Jul;58(1):26-33.
49. Lorentzen KA, Van Helmond JL, Bauer K, Langaker KE, Bonifazi F, Harris TA. Fluticasone propionate 1mg daily and beclomethasone dipropionate 2mg daily: a comparison over 1 yr. *Respiratory Medicine* 1996;90:609–17. FMS40230. <http://www.clinicalstudyresults.org> 2005.
50. Lundback B, Alexander M, Day J, Hebert J, Holzer R, Van Uffelen R, et al. Evaluation of fluticasone propionate (500 micrograms day⁻¹) administered either as dry powder via a Diskhaler inhaler or pressurized inhaler and compared with beclomethasone dipropionate (1000 micrograms day⁻¹) administered by pressurized inhaler. *Respiratory Medicine* 1993;87:609–20.
51. Magnussen H, Hofman J, Staneta P, Lawo JP, Hellwig M, Engelstätter R. Similar efficacy of ciclesonide once daily versus fluticasone propionate twice daily in patients with persistent asthma. *J Asthma*. 2007 Sep;44(7):555-63.
52. Medici TC, Grebski E, Hacki M, Ruegsegger P, Maden C, Efthimiou J. Effect of one year treatment with inhaled fluticasone propionate or beclomethasone dipropionate on bone density and bone metabolism: a randomised parallel group study in adult asthmatic subjects. *Thorax*. 2000 May; 55(5): 375–382
53. Molimard M, Martinat Y, Rogeaux Y, Moyse D, Pello JY, Giraud V. Improvement of asthma control with beclomethasone extrafine aerosol compared to fluticasone and budesonide. *Respiratory Medicine* 2005;99(6):770–8.
54. Nielsen LP, Dahl R. Therapeutic ratio of inhaled corticosteroids in adult asthma: A dose-range comparison between fluticasone propionate and budesonide, measuring their effect on bronchial hyperresponsiveness and adrenal cortex function. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 2000;162(6):2053–7.
55. Nong BR, Huang YF, Hsieh KS, Huang YY, Huang CF, Chuang SL, et al. A comparison of clinical use of fluticasone propionate and beclomethasone dipropionate in pediatric asthma. *Kao-Hsiung i Hsueh Ko Hsueh Tsa Chih [Kaohsiung Journal of Medical Sciences]* 2001;17 (6):302–11.
56. Parakh U, Gupta K, Sharma S, Gaur SN. A comparative evaluation of the efficacy of inhaled beclomethasone dipropionate, budesonide and fluticasone propionate in the management of bronchial asthma. *Indian Journal of Allergy Asthma and Immunology* 2004;18(1):33–8.
57. Phillips K, Osborne J, Lewis S, Harrison TW, Tattersfield AE. Time course of action of two inhaled corticosteroids, fluticasone propionate and budesonide. *Thorax* 2004;59(1):26–30.
58. Prasad R, Bandhu M, Kant S, Pandey US, Ahuja RC, Agarwal CG. A comparative study on efficacy of inhaled fluticasone propionate and beclomethasone dipropionate in patients of bronchial asthma. *Indian Journal of Allergy, Asthma & Immunology* 2004;18(2):73–7.
59. Rao R, Gregson RK, Jones AC, Miles EA, Campbell MJ, Warner JO. Systemic effects of inhaled corticosteroids on growth and bone turnover in childhood asthma: a comparison of fluticasone with beclomethasone. *European Respiratory Journal* 1999;13:87–94.
60. Raphael GD, Lanier RQ, Baker J, Edwards L, Rickard K, Lincourt WR. A comparison of multiple doses of fluticasone propionate and beclomethasone dipropionate in subjects with persistent asthma. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 1999;103(5 Pt 1):796–803.
61. Ringdal N, Swinburn P, Backman R, Plaschke P, Sips AP, Kjaersgaard P, et al. A blinded comparison of fluticasone propionate with budesonide via powder devices in adult patients with moderate-to-severe asthma: a clinical evaluation. *Mediators of Inflammation* 1996;5: 382–9
62. Ställberg B, Pilman E, Skoogh BE, Hermansson BA. Potency ratio fluticasone propionate (Flixotide Diskus)/budesonide (Pulmicort Turbuhaler). *Respiratory Medicine* 2007;101(3):610–5.
63. Steinmetz KO. Comparative efficacy and safety of fluticasone propionate MDI versus budesonide powder inhalation in the treatment of moderate asthma [Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von fluticasonpropionat-dosieraerosol und budesonid-pulverinhalat bei mittelschwerem asthma]. *Atemwegs Und Lungenkrankheiten* 1997;23(12):730–5.

64. Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 2002;109(3):410–8.
65. Williams J, Richards KA. Ease of handling and clinical efficacy of fluticasone propionate Accuhaler/Diskus inhaler compared with the Turbohaler inhaler in paediatric patients. *British Journal of Clinical Practice* 1997;51:147–53.
66. Wolfe J, Rooklin A, Grady J, Munk ZM, Stevens A, Prillaman B, et al. Comparison of once- and twice-daily dosing of fluticasone propionate 200 micrograms per day administered by diskus device in patients with asthma treated with or without inhaled corticosteroids. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2000;105(6 Pt 1):1153– 61. FLTA2004. <http://ctr.gsk.co.uk>
67. Wolfe J, Rooklin A, Grady J, Munk ZM, Stevens A, Prillaman B, et al. Comparison of once- and twice-daily dosing of fluticasone propionate 200 micrograms per day administered by diskus device in patients with asthma treated with or without inhaled corticosteroids. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2000;105(6 Pt 1):1153– 61. FLTA2003. <http://ctr.gsk.co.uk>
68. Zietkowski Z, Bodzenta-Lukaszyk A, Tomasiak MM, Szymanski W, Skiepkowski R. Effect of ciclesonide and fluticasone on exhaled nitric oxide in patients with mild allergic asthma. *Respir Med.* 2006 Sep;100(9):1651-6
69. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ftyzjopneumologicznego rozpoznawania i leczenia POChP. *Pneumonologia i Alergologia Polska* 2004; 72 (Supl. 1); <http://www.viamedica.pl/>
70. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). *Pneumonologia i Alergologia Polska* 2010; 78, 5: 318-347; www.pneumonologia.viamedica.pl
71. Wytyczne GOLD postępowania w POChP. 2010. <http://www.goldcopd.com>
72. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (partial update) This guideline partially updates and replaces NICE clinical guideline 12, 2010. (<http://www.nice.org.uk/>)
73. East Lancashire Health Economy. Medicines Management Board. Joint Medicines Formulary & Traffic Light Index; Corticosteroids; (<http://www.elmmb.nhs.uk>)
1. GINA. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2010 (update); http://www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2010.pdf
2. NAC. National Asthma Council Australia. Asthma Management Handbook 2006. http://www.nationalasthma.org.au/cms/images/stories/amh2006_web_5.pdf
3. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma 2007; <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm>
4. Ustawa z dn. 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Nr 210, poz. 2135)
5. Ustawa z dn. 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696)
6. ELMMB. East Lancashire Health Economy . Medicines Management Board. Black Traffic Light Drugs.
7. Ministerstwo Zdrowia. Informator o lekach. <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search>
8. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 31 marca 2011 roku w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=773&ma=017531>
1. Szczeklik A., Choroby wewnętrzne: stan wiedzy na rok 2010. Kraków: Medycyna Praktyczna. ISBN 978-83-7430-255-5
2. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Inhaled Corticosteroids for the treatment of chronic asthma in adults and in children aged 12 years and over. March 2008; www.nice.org.uk
3. Dahl R., Engelstaetter R., Trębas-Pietra E., Kuna P. A 24-week comparison of low-dose ciclesonide and fluticasone propionate in mild to moderate asthma. *Respiratory Medicine* (2010) 104, 1121-1130
4. Lipworth B, Kaliner M, LaForce C, et al. Effect of ciclesonide and fluticasone on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in adults with mild-to-moderate persistent asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2005; 94(4):465-472.
5. TLV. The review of medicines against asthma, COPD and coughs. *Läkemedelsförmånsnämnden.* 2008; <http://www.tlv.se/Upload/Genomgangen/review-asthma.pdf>
- 74.

9. Załączniki

- AW-1. Analiza efektywności klinicznej – astma oskrzelowa
- AW-2. Analiza efektywności klinicznej - POChP
- AW-3. Analiza ekonomiczna – astma oskrzelowa
- AW-4. Analiza ekonomiczna - POChP
- AW-5. Analiza wpływu na budżet- wspólna dla astmy i POChP
- AW-6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Flixotide®
- AW-7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Flixotide Dysk®
- AW-8. Pismo zlecające MZ 21.10.2009
- AW-9. Pismo MZ – doprecyzowanie zlecenia 19.11.2009
- AW-10. Strategii wyszukiwania dowodów naukowych
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- AW-13. Badania włączone do analizy klinicznej dotyczącej astmy
- AW-14. Badania włączone do analizy klinicznej dotyczącej POChP
- AW-15. Ocena formalna zgodności z wytycznymi – astma
- AW-16. Ocena formalna zgodności z wytycznymi - POChP
- AW-17. rekomendacja kliniczna Polska
- AW-18. rekomendacja kliniczna GINA 2010
- AW-19. rekomendacja kliniczna SIGN 2011
- AW-20. rekomendacja finansowa NICE 2008
- AW-21. rekomendacja finansowa GOLD 2010
- AW-22. Dane epidemiologiczne PTA polastma 2009
- AW-23. rekomendacja HAS 2007
- AW-24. rekomendacja kliniczna NAC 2006
- AW-25. rekomendacja Prescrire 2007
- AW-26. dane refundacyjne GSK dotyczące Flixotide
- AW-27. Dane refundacyjne NFZ dotyczące Alvesco 16.06.2011
- AW-28. Analiza ekonomiczna Alvesco
- AW-29. Analiza wpływu na budżet Alvesco
- AW-30. Dane finansowe/refundacyjne MZ
- AW-31. Dane refundacyjne NFZ dotyczące Spirivy
- AW-32. Aneks do analizy klinicznej POChP
- AW-33. Zlecenie limity MZ
- [REDACTED]
- AW-35. Wycofanie zlecenia MZ
- [REDACTED]
- AW-37. Rekomendacja ICSI 2011
- AW-38. Rekomendacja TLV 2008
- AW-39. Publikacja Dahl_2010
- AW-40. Rekomendacja_finansowa_ELMMB
- AW-41. Publikacja Cushing syndrome
- AW-42. Raport OT0266_ALVESCO_[Cyklezonid]_astma