



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Alvesco[®] (cyklezonid)
w leczeniu astmy
oskrzelowej

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-0266

Warszawa, Wrzesień 2011

W przygotowaniu oceny raportu ws. oceny leku lub wyrobu medycznego udział wzięli pracownicy Działu Raportów i Oceny Raportów Wydziału Oceny Technologii Medycznych AOTM :

[REDACTED]

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

W toku prac występowało o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

[REDACTED]

[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 Score*) Kliniczna punktacja objawów astmy

Bd – brak danych

BDP – beklometazon

bi - (łac. bis in die) dwa razy na dzień;

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

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

FP – flutykazon,

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

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

GKS – glikokortykosteroidy

HFA - (ang. *Hydrofluoroalkane*) Nośnik hydrofluoroalkanowy

HFA-MDI – Inhalator ciśnieniowy z dozownikiem oraz nośnikiem hydrofluoroalkanowym

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

IS - Wynik (różnica) istotna statystycznie

ITT - Analiza zgodna z intencją leczenia

LABA – (ang. *Long acting beta-2-agonists*), długo działający agoniści receptorów beta2-adrenergicznych

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

mITT - Zmodyfikowana analiza zgodna 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 pożądaną efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednego z nich w określonym czasie. (1/ARR)

PC20 AMP - Test nadreaktywności oskrzeli - stężenie adenozyliny wywołujące co najmniej 20% obniżenie wartości parametru FEV1

PC20 MCh - Test nadreaktywności oskrzeli - stężenie metacholiny wywołujące co najmniej 20% obniżenie wartości parametru FEV1

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

PF – flutykazon

PLC – Placebo

qd – (łac. quaque die) – raz dziennie;

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

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

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

wGKS – wziewne glikokortykosteroidy

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

ex actuator - dawka leku "uwalniania z dozownika", która określa ilość leku uwalnianego z inhalatora podczas jednego wdechu,

ex-valve - dawka w dozowniku, określa ilość leku zawartą w pojedynczej dawce w inhalatorze

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	10
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej	11
2.2.1.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli	11
2.2.2.	Opis świadczeń alternatywnych	11
2.2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej	12
2.3.	Interwencje wnioskowane i komparatory	14
2.3.1.	Interwencje	14
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	14
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane	14
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy wnioski	14
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	14
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	15
2.3.2.	Komparatory	15
2.3.2.1.	Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	15
2.3.2.2.	Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną interwencję	16
2.3.2.3.	Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	16
2.3.2.4.	Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	16
2.3.2.5.	Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	17
2.3.2.6.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	17
3.	Opinie ekspertów	19
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	22
4.1.	Rekomendacje kliniczne	22
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	23
5.	Finansowanie ze środków publicznych	26
5.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	26
5.2.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	29
6.	Wskazanie dowodów naukowych	30
6.1.	Analiza kliniczna	30
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej	30
6.1.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi	32
6.1.3.	Analiza kliniczna wykonana na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych	34
6.1.4.	Wyniki analizy klinicznej	37
6.1.4.1.	Skuteczność (efektywność) kliniczna	37

6.1.4.1.1.	Informacje z raportu	37
6.1.4.1.2.	Inne odnalezione informacje.....	47
6.1.4.2.	Bezpieczeństwo	49
6.1.4.2.1.	Informacje z raportu	49
6.1.4.2.1.	Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej.....	49
6.1.4.2.2.	Inne odnalezione informacje.....	55
6.2.	Analiza ekonomiczna.....	55
6.2.1.	Metodologia analizy ekonomicznej	56
6.2.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	58
6.2.3.	Analiza ekonomiczna (na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych).....	60
6.2.4.	Skrócona analiza ekonomiczna (na podstawie dowodów wtórnych).....	60
6.2.5.	Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej.....	60
6.2.5.1.	Informacje z raportu	61
6.2.5.2.	Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej.....	65
6.2.5.3.	Inne odnalezione informacje.....	65
6.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	65
6.3.1.	Metodologia oceny	65
6.3.2.	Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM.....	66
6.3.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia wykonana w/dla AOTM.....	67
6.3.4.	Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia	67
6.3.4.1.	Informacje z raportu	68
6.3.4.2.	Informacje z analizy wpływu na system ochrony zdrowia wykonanej w/dla AOTM	69
6.3.4.3.	Informacje z innych źródeł	69
6.3.5.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne	69
7.	Podsumowanie.....	71
7.1.	Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę.....	71
7.2.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	71
7.3.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	71
8.	Piśmiennictwo	75
9.	Załączniki	78

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 09-11-04; MZ-PLE-460-8365-103/GB/10

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD) 11-09-30; MZ-PLE-460-8365-448/GB/10

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

ciclesonidum (Alvesco 160, Alvesco 80)

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)

Nie dotyczy

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

Nie dotyczy

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

Wnioskowana technologia medyczna:

Cyklezonid (Alvesco®)

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

Leczenie astmy oskrzelowej

Wnioskodawca (pierwotny):

Ministerstwo Zdrowia (zlecenie z urzędu)

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Nycomed GmbH, Niemcy/Nycomed Pharma Polska Sp z.o.o.

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

Fluticasoni propionas

Flixotide® - GLAXOSMITHKLINE EXPORT.LTD, WIELKA BRYTANIA
Flixotide - Dysk® GLAXOSMITHKLINE EXPORT.LTD, WIELKA BRYTANIA
Flotikar® - GLAXOSMITHKLINE EXPORT.LTD, WIELKA BRYTANIA

2. Problem decyzyjny

Zlecenie Ministerstwa Zdrowia, dotyczące przygotowania „rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego: **leczenie astmy oskrzelowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Alvesco® (cyklezonid)** – 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 29.10.2009 r., znak: MZ-PLE-460-8365-103/GB/09 i doprecyzowano pismem z dnia 19.11.2009 r., znak: MZ-PLE-460-8365-121/GB/09.

Ministerstwo zdrowia zwróciło się ponownie pismem znak: MZ-PLE-460-8365-448/GB/11 z dn. 13.07.2011 r. z prośbą o wydanie rekomendacji Prezesa Agencji do dnia 30.09.2011 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.

Źródło: załącznik AW-12, AW-13, AW-14

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 rozlana 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 (*ang. Global Initiative For Asthma*) Światowa Inicjatywa Zwalczania Astmy).

Tabela 1. Klasyfikacja ciężkości astmy na podstawie wytycznych GINA.

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 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 przewlekła ciężka	codzienne, częste zaostrzenia, ograniczenie aktywności fizycznej	częste	≤60%	>30%

FEV1- (*ang. Forced Expiratory Volume in 1 second*) Natężona objętość wydechu pierwszosekundowa; **PEF** - (*ang. Peak Expiratory Flow*) Szczytowy przepływ wydechu;

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, świszczący 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 można podzielić 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. **Najskuteczniejsze 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 przeciwocholinergiczne, krótko działające preparaty teofiliny oraz krótko działające beta2-mimetyki doustne.

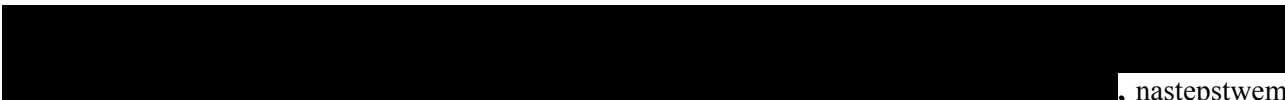
Tabela 2. Dienne dawki ekwiwalentne dla wybranych wziewnych glikokortykosteroidów stosowanych u dorosłych chorych na astmę wg GINA 2010.

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: załącznik AW-23, Szczeklik 2010,

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

 , następstwem astmy jest: obniżenie jakości życia (trwałe albo przejściowe), niezdolność do pracy (trwała albo przejściowa całkowita albo częściowa), przewlekłe cierpienie a w efekcie przedwczesny zgon. W opinii Pani Prof. Chazan skutkiem choroby może być także niezdolność do samodzielnej egzystencji.

Źródło: załącznik AW-17, AW-18

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Preparat Alvesco® (cyklezonid) znajduje się na liście leków refundowanych stosowanych w chorobach przewlekłych i jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. Refundowane są obie dostępne formy farmaceutyczne: Alvesco 80® oraz Alvesco 160® (w pojemnikach 60 i 120 dawek) i wydawane po wniesieniu przez pacjenta opłaty ryczałtowej. (Patrz Rozdz. 5.1, Tab. 6)

Źródło: http://bil.aptek.pl/servlet/bil/ref_start (stan na 20.08.2011)

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

„Astma jest poważnym problemem zdrowotnym na świecie. Chorują na nią osoby w każdym wieku we wszystkich krajach. Ocenie się, że na astmę choruje 300 milionów ludzi. Niekontrolowana choroba ogranicza normalne życie i czasami może kończyć się śmiercią. Występowanie astmy wzrasta w większości krajów, zwłaszcza u dzieci. Choroba przyczynia się poważnych wydatków nie tylko w ochronie zdrowia, ale również z powodu utraty produktywności i ograniczenia uczestnictwa w życiu rodziny.” Następstwem choroby jest obniżenie jakości życia, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie i w efekcie przedwczesny zgon.” Wnioskowana technologia nie prowadzi do pełnego wyzdrowienia lecz ratuje życie. „Astma jest chorobą przewlekłą, która może doprowadzić do przedwczesnego zgonu. W Polsce na astmę zmarło w roku 2000 1390 osób, a w 2009 r. 498 osób¹. Wziewne GKS kontrolują chorobę i przyczyniają się do ograniczenia liczby zgonów.

¹Gruźlica i choroby układu oddechowego w Polsce w 2010 roku, red. Korzeniewska-Kosęła M Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa, 2011.

Źródło: załącznik AW-18

Następstwem choroby jest obniżenie jakości życia, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie, niezdolność do samodzielnej egzystencji i w efekcie przedwczesny zgon. „Przed wprowadzeniem GKS przebieg choroby był zdecydowanie gorszy.” Wnioskowana technologia nie prowadzi do pełnego wyzdrowienia jednak często ratuje życie, zapobiega przedwczesnemu zgonowi oraz poprawia jakość życia.

„Wprowadzenie wGKS do leczenia chorych na astmę poprawiło jakość życia chorych umożliwiło kontynuację nauki i pracy zmniejszyło liczbę wizyt pogotowia ratunkowego liczbę hospitalizacji oraz liczbę nagłych zgonów z powodu stanu astmatycznego. WGKS są jedyną grupą leków, która zmniejsza całkowite koszty związane z chorobą. **Wprowadzenie leku (cyklezonid) o lepszym profilu bezpieczeństwa (lepszy stosunek korzyść/ ryzyko), niewątpliwie będzie zmniejszało koszty leczenia powikłań steroidoterapii.**”

Źródło: załącznik AW-17

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

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.

Źródło: ChPL Flixotide®, Flixotide Dysk®

Beklometazon

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: R03B A01, leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, glikokortykosteroidy.

Mechanizm działania: podany wziewnie wykazuje silne miejscowe działanie przeciwzapalne w płucach. Dipropionian beklometazonu w płucach ulega hydrolizie do głównego metabolitu – monofosforanu beklometazonu. Działanie przeciwzapalne beklometazonu związane jest z mniejszym napływem leukocytów i makrofagów, z ograniczeniem fagocytozy, uwalniania enzymów lizosomalnych, uwalniania cytokin oraz zahamowaniem zależnego od IgE wydzielania leukotrienów i histaminy.

Wskazania do stosowania: zapobiegawcze leczenie astmy oskrzelowej.

Dawkowanie i długość trwania terapii: podawany wziewnie w formie aerozolu, zawiesiny lub proszku do inhalacji. Dawkę leku dobiera się w zależności od stopnia nasilenia choroby. U pacjentów dorosłych z astmą oskrzelową dawka początkowa 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 dawka początkowa 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: ChPL Clenil®

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®

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

w Polsce choruje na astmę 5,4% dorosłych oraz 8,6% dzieci.

Źródło: załącznik AW-18

...: „chorobowość na astmę w Polsce w populacji osób dorosłych wynosi 5,4%, a w populacji dzieci i młodzieży do 16 roku życia średnio 8,6% (raport PTA). Biorąc pod uwagę dane demograficzne GUS (2011), w tym dane o liczbie ludności w poszczególnych grupach wiekowych, w Polsce mamy potencjalnie ogółem 1 900 000 chorych na astmę, a w wieku powyżej 12 rż (potencjalni kandydaci do leczenia WGKS w tym Alvesco) - 1 700 000. (Alvesco ma rejestracje powyżej 12 r ż). Brak jest dla Polski danych na temat zapadalności na astmę. Biorąc pod uwagę dane europejskie należy się w najbliższych latach spodziewać do 500 nowych przypadków rocznie. Dane GUS wskazują, że w 2004 r. opieką zdrowotną z powodu astmy było objętych 250 tysięcy dzieci w wieku 0-14 lat spośród 7,1 miliona dzieci a w grupie osób >15 rż 1 mln 160 tys. Dane GINA wskazują, że ok. 30% astmy to astma lekka, epizodyczna, a więc nie wymagająca przewlekłego leczenia wGKS. W Polsce mamy ok. 740 tys. osób powyżej 12 rż. chorych na astmę leczonych wGKS, z tego prawdopodobnie ok. 20% cyklezonidem.”

Źródło: załącznik AW-17

Informacje z innych źródeł

Wg danych Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA) oraz informacji zawartej we wstępie do Narodowego Programu Wczesnej Diagnostyki i Leczenia Astmy 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: załącznik AW-33

Tabela 3. 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-7;

Tabela 4. Liczba pacjentów leczonych produktem leczniczym Alvesco.

Liczba pacjentów*/Rok	2009	2010
Pacjenci do 12 roku życia	4 948	4 698
Pacjenci powyżej 12 roku życia	179 429	175 072
Łącznie	184 377	179 770

Źródło: załącznik AW-7; *niepowtarzalne numery PESEL;

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

Nazwa Produktu Leczniczego: Alvesco® (cyklezonid)

Kod 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 aerozolowy. 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: załącznik AW-10, AW-11

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Preparat Alvesco 80® oraz Alvesco 160® został dopuszczony do obrotu na terenie Polski w dniu **21 stycznia 2005 r.** (Pozwolenie nr 11230 Alvesco 80® i 11231 dla Alvesco 160®). Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 lutego 2010 r.

Źródło: ChPL Alvesco® – www.urpl.gov.pl, załączniki AW-10, AW-11

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Leczenie przewlekłej astmy oskrzelowej u osób dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych).

Źródło: AW-10, AW-11

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioszek

Leczenie astmy oskrzelowej.

Źródło: załącznik AW-12, AW-13

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

„Astma, alergiczne zapalenie śluzówek nosa; potencjalnie: przewlekła obturacyjna choroba płuc (brak badań nad cyklezonidem w tym wskazaniu).”

Źródło: załącznik AW-18

„Astma, (...) eozynofilowe zapalenie oskrzeli” brak jest badań epidemiologicznych szacujących częstość występowania tej choroby. W załączeniu publikacja pogładowa, pochodząca z Australii, w której w formie tabelarycznej podane są odsetki chorób, w których może występować ten typ zapalenia oskrzeli.¹ **POChP** 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.

Inne choroby układu oddechowego przebiegające z obturacją oskrzeli nie są to jednak wskazania do leczenia przewlekłego.

¹ P Gibson i wsp Eosinophilic bronchitis clinical manifestations and implications for treatment Thorax 2002,57 178-182.

Źródło: załącznik AW-17

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące oceny wnioskowanej technologii otrzymano pismem z dnia 29.10.09 r., znak: MZ-PL-460-8365-246-GB/10. Cyklezonid nie był wcześniej oceniany przez AOTM.

Źródło: załącznik AW-12, <http://www.aotm.gov.pl/>

2.3.2. Komparatory

Komparatory dla cyklezonidu wyznaczone w oparciu o wytyczne postępowania w astmie (GINA 2010) i polską praktykę medyczną.

Tabela 5. Komparatory dla cyklezonidu.

Komparator		Wnioskodawca				Stanowisko eksperckie				RCT	Rejestracja	Refundacja
		A	B	C	D	A	B	C	D			
GKS	budezonid	x								x	x	x
	flutykazon	x		x	x		x		x	x	x	x
	beklometazon	x	x							x	x	x
GKS/LABA	Leki złożone					x		x		x	x	x
	placebo									x		

A - interwencja, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię; 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; GKS – glikokortykosteroidy wziewne; LABA – (ang. Long acting beta-2-agonists), długo działający agoniści receptorów beta2-adrenergicznych

Źródło: załącznik AW-1, AW-2, AW-17, AW-18, AW-23

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

wziewne glikokortykosteroidy (GKS), LABA, SABA leki złożone GKS/LABA

Źródło: załącznik AW-18

[redacted] dwupropionian beklometazonu, budesonid, propionian flutykazonu oraz kombinacje: DPB/formoterol, BUD/formoterol, PF/salmeterol.

Źródło: załącznik AW-17

2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną interwencję

[redacted] Leki złożone GKS/LABA

[redacted] Każda z gorszym wskaźnikiem skuteczność/bezpieczeństwo.

Źródło: załącznik AW-17

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

[redacted] są to wziewne glikokortykosteroidy.

Źródło: załącznik AW-18

[redacted] „Wszystkie są refundowane.”

Źródło: załącznik AW-17

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

[redacted] „Leki złożone GKS/LABA.”

Źródło: załącznik AW-18

[redacted] „Różnica w działaniu poszczególnych grup wGKS nie dotyczy ich skuteczności (istnieją dawki ekwiwalentne), ale profilu bezpieczeństwa, który zależy od wielu czynników, między innymi depozycji w płucach, efektu pierwszego przejścia przez wątrobę, zdolności wiązania z białkami oraz różnych urządzeń podających lek. Dobór powinien być indywidualny. Np. budesonid jest lekiem który jest zalecany u kobiet ciężarnych (gr B wg FDA) Jednak podobnie jak inne nie był badany w ciąży kwalifikacja opiera się na danych z raportów obserwacyjnych i wynika z tego że najdłużej jest na rynku.”

Źródło: załącznik AW-17

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

█ są to wziewne glikokortykosteroidy. Wszystkie wGKS mają rekomendację GINA i PTA.

Źródło: załącznik AW-18

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

Tabela 6. Uchwały RK związane merytorycznie z dokonywaną oceną.

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 zwiększające 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 finansowania omalizumabu (Xolair®) w leczeniu astmy oskrzelowej o ciężkim przebiegu opornej na leczenie	Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych omalizumabu (Xolair®) w leczeniu astmy oskrzelowej o ciężkim przebiegu, 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 opornej 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 dla chorych 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 jednocześnie 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 jednocześnie 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 jednocześnie 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)	Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje Ministrowi Zdrowia finansowanie budezonidu z formoterolem (Symbicort Turbuhaler) w leczeniu astmy u pacjentów, u których wskazane jest jednocześnie stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających β2-mimetyków, pod warunkiem uzyskania

w leczeniu astmy oskrzelowej.	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 β 2- mimetyków. Cechuje go skuteczność i profil bezpieczeństwa anlogiczne do obu leków stosowanych osobno (w postaci kolejnych inhalacji). Zasadniczą zaletą kombinacji dwóch leków w jednym inhalatorze jest zwiększona wygoda pacjenta.
-------------------------------	---

Źródło: www.aotm.gov.pl

3. Opinie ekspertów

Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:

„Astma jest przewlekłą chorobą charakteryzującą się zapaleniem dróg oddechowych i nadreaktywnością oskrzeli. W astmie przewlekłej stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów (wGKS), jako leków o działaniu przeciwzapalnym, stanowi leczenie pierwszego wyboru, rekomendowane w zaleceniach (GINA). Udowodniono, że wGKS skutecznie opanowują objawy astmy, poprawiają czynność płuc, kontrolują zapalenie, zmniejszają nadreaktywność oskrzeli, poprawiają jakość życia, zapobiegają zaostrzeniom i zmniejszają ich ciężkość oraz zapobiegają zgonom. Jednak obawa przed występowaniem objawów niepożądanych może prowadzić do niedostatecznego ich stosowania przez chorych jak i niedostatecznego ich przepisywania przez lekarzy.

Cyklezonid jest unikatowym steroidem w formie pro-leku, który jest aktywowany w płucach przez wewnątrzkomórkowe esterazy. Czynny metabolit des-CIC ma bardzo silne powinowactwo do receptora dla GKS. Ponadto cząsteczka jest podawana z inhalatora ciśnieniowego zawierającego nowy nośnik HFA (hydrofluoroalkan), który zwiększa depozycję małych cząsteczek leku w płucach (do 50% w porównaniu z lekami zawieszonymi we freonie – 20% biodostępności). Ta właściwość oraz prawie całkowity efekt pierwszego przejścia przez wątrobę (99% leku ulega metabolizmowi) ogranicza dostępność aktywnej cząsteczki poza układem oddechowym i zmniejsza występowanie takich ogólnoustrojowych objawów niepożądanych, jak supresja osi podwzgórze-przysadka-nadnercza u dorosłych i dzieci, osteoporoza czy zaburzenia wzrostu u dzieci.

Miejscowe objawy niepożądane (chrypka, podrażnienie gardła czy kandydoza jamy ustnej) są zredukowane, bez konieczności używania spejsera czy płukania jamy ustnej po inhalacji, ponieważ mniej niż 20% pozostałego w jamie ustnej pro-leku jest miejscowo aktywowana do formy aktywnej.

W kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że w szerokim zakresie dawek od 80 do 1280 mcg cyklezonid w porównaniu z placebo 1. poprawia czynność płuc (FEV1 i PEF), 2. zwiększa kontrolę astmy 3. zmniejsza zużycie leków ratunkowych 4. cechuje się podobnym do placebo profilem objawów niepożądanych w porównaniu z innymi steroidami wziewnymi (beclometazon, budesonid, flutykazon) w porównywalnych i mniejszych dawkach 1. poprawia czynność płuc i kontrolę choroby w podobnym stopniu (zwiększa liczbę dni bez objawów astmy, zmniejsza zużycie leku ratunkowego, poprawia jakość życia 2. zmniejsza zapotrzebowanie na systemowe GKS.”

Wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych:

„Obecnie udowodniono, że leki złożone (glikokortykosteroidy w kombinacji z długodziałającymi lekami rozszerzającymi oskrzela GKS/LABA) są bardziej skuteczne od pojedynczych leków w terapii astmy. Brakuje prac porównujących skuteczność leków złożonych z cyklezonidem. Istnieje pojedyncze doniesienie porównujące CIC z kombinacją flutykazon/salmeterol, brak doniesień o porównaniu z lekiem złożonym formoterol/budezonid). W badaniu tym w umiarkowanej astmie CIC i flutykazon/salmeterol (FLU/SAL) w podobny sposób kontrolowały chorobę, natomiast kombinacja FLU/SAL bardziej wydłużała czas do pierwszego zaostrzenia choroby.”

Stanowisko własne:

„...cyklezonid powinien być finansowany z środków publicznych.” Pani Prof. jako argument, przytoczyła niemieckie badanie obserwacyjne z 2011 r., w którym „...przebadano 24 037 chorych na astmę łagodną/umiarkowaną i którzy byli leczeni 160 mcg cyklezonidu/dz przez 3 miesiące i w którym potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Alvesco” Wyniki badania przedstawiono w Tabeli 22)

Źródło: załącznik AW-18

Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:

„Wziewne glikokortykosteroidy (wGKS) to jedyna grupa leków bezwzględnie wskazana we wszystkich postaciach astmy u chorych na astmę niekontrolowaną.

Cyklezonid jest najnowszym na naszym rynku wGKS o najlepszym wskaźniku skuteczności do bezpieczeństwa popartym wynikami badań klinicznych. (Kokot 2011) Decydują o tym działanie farmakologiczne, farmakokinetyka leku oraz typ inhalatora.

Substancja inhalowana (cyklezonid) nie ma aktywności steroidowej, jest prolekiem aktywowanym przez esterazy w płucach do czynnej substancji (Derendorf 2006, Nave 2009) gdzie wywołuje silny efekt przeciwzapalny. Lek charakteryzuje zatem wybiórczość narządowa (Nave 2008). Jako pro lek nie jest aktywny w innych tkankach i układach (Derendorf 2006, Nave 2009, Korenblat 2010) dlatego też nie powoduje objawów miejscowych ze strony górnych dróg oddechowych .

Cyklezonid silnie i niemal całkowicie wiąże się z albuminami osocza (>99%) dlatego nie przenika do innych tkanek, jest szybko przenoszony do wątroby i tam eliminowany (Derendorf 2006, Nave 2009). Dlatego nie jest stwierdzany w tkankach obwodowych. Wykazano, że cyklezonid nawet po podaniu wziewnym dawki 20-krotnie wyższej od standardowej dawki podtrzymującej - nie jest stwierdzany w mięśniach ani tkance podskórnej (w odróżnieniu od budezonidu). (Boss 2006, Boss 2007)

Cyklezonid nie zakłóca czynności hormonalnej i metabolicznej – nawet w wysokich dawkach (640 mcg, 1280 mcg) nie wpływa na oś podwzgórze przysadka—nadnercza. (Chapman 2004, Lipworth 2005, O'Connor 2010).

Cyklezonid jest w postaci roztworu, co stanowi dodatkową zaletę w porównaniu do innych pMDI, zawierających lek w postaci sedymentującej zawiesiny. Ważny jest też rodzaj wytwarzanego aerozolu. Aerozol drobnocząsteczkowy (średni wymiar cząstki 1,1-2,1 mikrometra) (Newman 2005, Newman 2006) powoduje, że 55% dawki inhalowanej) dostaje się do płuc. bardzo dobrze dociera do drobnych oskrzeli głównego miejsca zapalenia w astmie w drobnych oskrzelach deponuje aż 25% dawki zainhalowanej. Wykazuje mniejszą depozycję leku w jamie ustnej i przewodzie pokarmowym w porównaniu do inhalatorów proszkowych

Lek powinien być finansowany z uwagi na wysoką skuteczność kliniczną. Pod względem skuteczności w uzyskiwaniu kontroli astmy (Chapman 2004) i poprawy jakości życia – osiąga co najmniej takie same efekty kliniczne jak inne dostępne wGKS (Dahl 2010, Vogelmeyer 2011), ale za to w dawkach mniejszych wagowo, co jest związane z drobnocząsteczkową formułą leku. Cyklezonid wykazuje szybki początek działania i silny efekt przeciwzapalny – już w 2.5 godz po inhalacji blokuje w sposób istotny klinicznie nadreaktywność oskrzeli.(Erin 2008) oraz zmniejsza wydalania FeNO, w porównaniu do flutikazonu (Zietkowski 2006, Cohen 2008); zmniejsza obturację drobnych oskrzeli w badaniach obrazowych – HRCT (Cohen 2008)

Silny efekt przeciwzapalny – duże dawki wziewne pozwalają na uniknięcie stosowania steroidów doustnych (w astmie przewlekłej – redukcja dawki doustnych KS (Bateman 2006) a w opanowaniu zaostrzenia to działanie jest porównywalne z 40 mg prednizonu (zastosowanie cyklezonidu pozwala uniknąć działań systemowych) (van der Berge 2009).

Różnica w działaniu poszczególnych grup wGKS nie dotyczy ich skuteczności (istnieją dawki ekwiwalentne), ale profilu bezpieczeństwa. Istnieje wiele dowodów na przewagę bezpieczeństwa cyklezonidu nad innymi dostępnymi preparatami.

Na podstawie metaanalizy dostępnych randomizowanych badań klinicznych stwierdzono, że cyklezonid ma zdecydowaną przewagę bezpieczeństwa nad beklometazonem, budezonidem i flutikazonem. (Kokot 2011) i to w zakresie miejscowej tolerancji i bezpieczeństwa ogólnoustrojowego.

Bezpieczeństwo miejscowe: cyklezonid, nawet w dużych dawkach cechuje częstość miejscowych działań niepożądanych na poziomie placebo (Chapman 2004, Engelstatter 2009), i jest lepiej tolerowany od flutikazonu (van der Molen 2010). Cyklezonid jest zalecaną opcją terapeutyczną (GINA) dla zmniejszenia ryzyka miejscowych działań niepożądanych oraz redukuje działania miejscowe, jakie wystąpiły w przebiegu leczenia innymi wGKS lub Kombi (flutikazon, Seretide) (Burioka 2010). Działania niepożądane w jamie ustnej i gardle odczuwa ponad 40% pacjentów stosujących leki wziewne. Są one najczęstszą przyczyną nie stosowania się do zaleceń (non-compliance) i gorszej kontroli astmy (Foster 2006).

Bezpieczeństwo ogólnoustrojowe: Cyklezonid w dawce do 1280 mcg na dobę, nie wpływa na kształt krzywej wydzielania kortyzolu, przez co nie zakłóca czynności hormonalnej ani metabolicznej (Postma 2001, Chapman 2004, Dahl 2006, Meltzer 2006, Derom 2009, O'Connor 2010). Cecha ta wyróżnia cyklezonid od np. flutykazonu (Lipworth 2005), który zależnie od dawki hamuje czynność kory nadnerczy (1000 mcg flutykazonu równe jest 8,5 mg prednizonu) (Wilson 1999). Jak wykazują ostatnie badania – w wyniku wieloletniego stosowania tradycyjnych wGKS, zwiększa się ryzyko rozwoju i progresji cukrzycy typu II (Suisa 2010). W przypadku cyklezonidu doświadczenia kliniczne są dopiero 5-letnie, jednak roczne badania dotyczące ciągłego stosowania dawek maksymalnych wskazują, że profil bezpieczeństwa ogólnoustrojowego w leczeniu przewlekłym jest zachowany (O'Connor 2010).

Wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych:

„Nie potrafię wymienić żadnych argumentów.”

Stanowisko własne:

„bezwzględnie Alvesco (cyklezonid) powinien być finansowany we wskazaniu astma.”

Źródło: załącznik AW-17

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

Tabela 7. Wykaz odnalezionych rekomendacji.

Kraj / region	Organizacja	Rok wydania rekomendacji	Rekomendacja			Uwagi	
			pozytywna	pozytywna z ograniczeniami	negatywna		
Rekomendacje kliniczne							
Polska	PTChP	2008	x				
Świat	GINA	2010	x				
UK Szkocja	SIGN	2011	x				
Australia	NAC	2006	x				
Rekomendacje finansowe							
UK	Anglia	NICE	2008	x			
		NYRDTC	2005			x	
		ELMMB	2005			x	Najdroższy z dostępnych sterydów
	Szkocja	SMC	2007	x			gdy wystąpiły zaostrzenia w ciągu dwóch ostatnich lat, gdy β2-agoniści stosuje się więcej niż 2 razy w tyg. lub raz w tyg. przy nocnym przebudzeniu lub gdy zaleca włączenie długodziałających β2-agonistów i zmniejszenie dawki wziewnych sterydów
			2006			x	
			2005			x	
	Kanada	CED	2008	x			

4.1. Rekomendacje kliniczne

Polska: Polskie Towarzystwo Chorób Płuc (PTChP) - 2008

Dobra tolerancja leku i doskonały profil bezpieczeństwa w porównaniu z innymi w GKS stanowią mocny atut cyklezonidu. Ze względu na potwierdzoną skuteczność, minimalne objawy uboczne, porównywalne z placebo, oraz możliwość stosowania raz dziennie cyklezonid został pozytywnie przyjęty przez lekarzy i pacjentów. Dawkowanie raz dziennie stosuje się w przypadku mniejszych dawek tego leku [...] **Cyklezonid jest niewątpliwie lekiem o potwierdzonej skuteczności i minimalnych objawach ubocznych, można go stosować u wszystkich chorych, którzy wymagają stosowania w GKS, niezależnie od stopnia ciężkości i poziomu kontroli astmy.** Jest wskazany szczególnie u pacjentów z uciążliwymi miejscowymi objawami ubocznymi przy stosowaniu innych wGKS. Warto go zastosować, gdy zajdzie konieczność podawania dużych dawek wGKS i w związku z tym nastąpi wzrost ryzyka wystąpienia miejscowych i systemowych objawów ubocznych. Warto też podjąć próbę zastosowania cyklezonidu u pacjentów z ciężką, źle kontrolowaną astmą przed decyzją o włączeniu preparatów doustnych lub w celu zmniejszenia dawki steroidu systemowego. Istnieje również grupa chorych z tak zwaną steroidofobią, a wymagających leczenia wGKS — można ich przekonać do stosowania cyklezonidu, wykorzystując między innymi argument formuły proleku.

[...] Wprowadzenie cyklezonidu do terapii astmy niewątpliwie zwiększa możliwości wyboru lekarza i pacjenta oraz przyczynia się do lepszego dostosowania terapii do potrzeb.

Źródło: www.pneumonologia.viamedica.pl (oficjalne pismo Polskiego Towarzystwa Alergologicznego(PTA), PTChP, Instytutu Gruźlicy I Chorób Płuc), załącznik AW-22

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. Jako zaletę cyklezonidu wymieniono fakt, iż jest on stosowany raz dziennie. Stanowi on również **opcję w przypadku wystąpienia miejscowych działań niepożądanych**. Jako prolek, który jest aktywny dopiero w płucach a nie w gardle nie wymaga od pacjentów płukania ust po podaniu czy stosowania specjalnych „spacerów”.

Źródło: załącznik AW-23

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

Cyklezonid jest nowym wziewnym glikokortykosteroidem. Dowody z badań klinicznych wskazują na mniejszą aktywność systemową oraz mniejszą liczbę miejscowych działań niepożądanych niż konwencjonalne wziewne glikokortykosteroidy. Kliniczne korzyści jak również stosunek skuteczności do bezpieczeństwa w porównaniu do innych preparatów GSK nie zostały w pełni ustalone.

Źródło: załącznik AW-24

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. **Cyklezonid jest dobrze tolerowanym i efektywnym preparatem** w leczeniu astmy o różnym stopniu nasilenia. Leczenie w ramach zalecanych dawek **nie powoduje hamowania osi podwzgórze-przysadka-nadnercza** (pomiar stężenia kortyzolu w surowicy i w moczu). Zaleca się rozpoczęcie terapii od dawki 80µg raz dziennie u pacjentów wcześniej nieleczonych za pomocą ICS. W przypadku chorych leczonych wcześniej ICS należy dobrać odpowiednio wyższą dawkę leku.

Źródło: załącznik AW-25

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

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

Wziewne GSK tłumią stan zapalny w płucach i są rekomendowane w profilaktyce astmy. Dostępne są preparaty zawierające: beklometazon, budezonid, flutikazon, mometazon oraz cyklezonid. [...] Preparaty te charakteryzują się porównywalną skutecznością kliniczną w niskich dawkach, natomiast w dawkach równoważnych powyżej 800 mikrogramów beklometazonu zwiększa się ryzyko systemowych działań niepożądanych. Zwrócono uwagę na fakt, iż w przypadku cyklezonidu to ryzyko jest mniejsze, gdyż jako prolek jest aktywowany dopiero w płucach. Uznano, że w świetle porównywalnej efektywności klinicznej należy dobierać pacjentowi indywidualnie najskuteczniejszy dla niego i jednocześnie najtańszy preparat z tej grupy.

Źródło: Załącznik AW-26

Wielka Brytania - Szkocja: Scottish Medicines Consortium (SMC) – 2007

Cyklezonid w postaci wziewnej (Alvesco) **jest rekomendowany** do stosowania w ramach NHS Scotland w wysokich dawkach (powyżej 640 µg na dobę przez okres ponad 12 tygodni) w celu kontroli przewlekłej astmy u młodzieży (powyżej 12 lat) i dorosłych. Wyższe dawki powinny być stosowane u tych osób, u

których cyklezonid jest lekiem z wyboru w terapii wziewnymi sterydami. Na rynku dostępne są inne preparaty w niższej cenie.

Źródło: Załącznik AW-31

Wielka Brytania - Szkocja: Scottish Medicines Consortium (SMC) – 2006

Cyklezonid w postaci wziewnej (Alvesco) **jest rekomendowany** do ograniczonego stosowania w ramach NHS Scotland do kontroli przewlekłej astmy **u młodzieży** (w wieku co najmniej 12 lat i poniżej 18 r.ż.). Ograniczenie to dotyczy tych pacjentów którzy otrzymują wziewny lek raz dziennie i których leczenie jest na etapie 2-3 stopień wg. British Guideline on the Management of Asthma¹. Na rynku dostępne są inne preparaty w niższej cenie.

Źródło: Załącznik AW-30

Wielka Brytania - Szkocja: Scottish Medicines Consortium (SMC) – 2005

Cyklezonid w postaci wziewnej (Alvesco) **jest rekomendowany** do ograniczonego stosowania w ramach NHS Scotland do profilaktycznego stosowania w celu kontroli przewlekłej astmy **u dorosłych**. (powyżej 18 r.ż.). Ograniczenie to dotyczy tych pacjentów którzy otrzymują wziewny lek raz dziennie i których leczenie jest na etapie 2 lub 3 wg. British Guideline on the Management of Asthma.¹ Na rynku dostępne są inne preparaty w niższej cenie.

¹ krok 2 wytycznych zaleca stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów gdy wystąpiły zaostrzenia w ciągu dwóch ostatnich lat, gdy β_2 -agoniści stosuje się więcej niż 2 razy w tygodniu lub raz w tyg. przy nocnym przebudzeniu. Krok 3 zaleca włączenie długodziałających β_2 -agonistów i zmniejszenie dawki wziewnych sterydów.

Źródło: Załącznik AW-29

Anglia: Regional Drug and Therapeutics Centre (NYRDTC) – 2005

Jakkolwiek istnieją dowody na korzyści ze stosowania cyklezonidu w porównaniu z placebo, brak jest danych na temat udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu z innymi glikokortykosteroidami. Wobec tego przedstawienie opinii nie jest możliwe. Dopóki trwają badania nad wpływem cyklezonidu na produkcję kortyzolu (bezpośrednie porównanie z innymi ICS) stosowanie tego leku w celu uniknięcia systemowych działań niepożądanych charakterystycznych dla glikokortykosteroidów nie jest rekomendowane.

Źródło: Załącznik AW-27

Wielka Brytania - Anglia: East Lancashire Medicines Management Board (ELMMB) – 2005

Nie rekomenduje się (black traffic light) preparatu Alvesco w leczeniu pierwszego lub drugiego rzutu astmy oskrzelowej u dorosłych ze względu na brak danych dotyczących jego długoterminowego wpływu na takie kliniczne punkty końcowe jak zaostrzenia, hospitalizacje, jakość życia, w porównaniu do innych dostępnych glikokortykosteroidów. Brak również badań świadczących o jego przewadze w zmniejszaniu liczby działań niepożądanych w dłuższym niż 52 tygodnie okresie. Istnieje wiele alternatywnych preparatów o udowodnionej skuteczności w niższych cenach. Dawkowanie preparatu Alvesco raz na dobę oraz mniejsza liczba przypadków miejscowych działań niepożądanych może być korzystna dla niektórych pacjentów. Zaletą jest również jego mała biodostępność i niewielki wpływ na produkcję kortyzolu. Jednakże nie ma dowodów na długofalowe korzyści kliniczne ze stosowania cyklezonidu dlatego też trudno zdefiniować jego miejsce w terapii przewlekłej astmy do momentu uzyskania większej ilości danych (większość prezentowana w postaci posterów lub abstraktów).

Źródło: Załącznik AW-28

Kanada: Committee to Evaluate Drugs (CED) 2008

Rekomenduje się finansowanie cyklezonidu (Alvesco) w ramach Ontario Drug Benefit Formulary. Badania kliniczne dowodzą, iż preparat ten wykazuje podobieństwo do innych wziewnych glikokortykosteroidów w odniesieniu do ich skuteczności klinicznej (FEV1, FVC, częstość stosowania terapii ratunkowych) bezpieczeństwa, działań niepożądanych i kosztów. Ponadto stosowanie cyklezonidu, który jest aktywowany dopiero w płucach, może zmniejszać liczbę przypadków grzybiczych zakażeń jamy ustnej

(kandydozy związane ze stosowaniem GSK). Jednakże brak jest wystarczających dowodów na poparcie lub odrzucenie tej tezy.

Źródło: Załącznik AW-32

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Preparat Alvesco® (cyklezonid) jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Preparat Alvesco® znajduje się na wykazie leków refundowanych, wydawanych po wniesieniu opłaty ryczałtowej, ze względu na choroby: „Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli”.

Tabela 8. Poziom odpłatności pacjenta i NFZ [PLN].

Nazwa leku	Postać leku	Dawka w opakowaniu	Odpłatność pacjenta [PLN]	Odpłatność NFZ [PLN]	Cena na DDD [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit [PLN]
Alvesco® 80	aerozol wziewny, inhalacja	0,08 mg/dawkę 1 poj.(60 daw.)	3,2	99,17	3,412	102,37	102,37
Alvesco® 80		0,08 mg/dawkę 1 poj.(120 daw.)	6,4	188,40	3,246	194,80	194,80
Alvesco® 160		0,16 mg/daw. 1 poj.(60 daw.)	3,2	99,17	1,706	102,37	102,37
Alvesco® 160		0,16 mg/daw. 1 poj.(120 daw.)	6,4	188,40	1,623	194,80	194,80

Źródło: http://bil.aptek.pl/servlet/bil/ref_start (stan na 20.08.2011 r.)

Refundacja

Tabela 9. Koszt refundacji leczenia produktem leczniczym Alvesco.

Kategorie wiekowe/Rok	2009 [PLN]	2010 [PLN]
Pacjenci do 12 roku życia	1 012 941	1 156 100
Pacjenci powyżej 12 roku życia	47 425 842	63 266 834
Dane niekompletne	4 329	4 514
Łącznie	48 443 112	64 427 448

Źródło: AW-7;

Tabela 10. Koszt refundacji leczenia produktem leczniczym Alvesco.

Kategorie wiekowe/Rok	2010 [PLN]	I-V.2011* [PLN]
Refundacja	83 432 376	39 952 300
Ilość wydanych opakowań leku	545 143	258 011

* wartość refundacji za okres styczeń - maj 2011;

Źródło: AW-8;

Wśród 25 pierwszych substancji, których refundacja pociąga za sobą największe wydatki (39,97% ogólnej kwoty refundacji) NFZ znajdują się między innymi:

leki stosowne 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:

- a) Clexane (enoxaparinum) – lek p/zakrzepowy - (3,11% ogólnej kwoty refundacji, blisko 5,07 mln opakowań),
- b) Flixotide Dysk (fluticasonum) – lek stosowny w leczeniu astmy - (1,30% ogólnej kwoty refundacji, blisko 1,24 mln opakowań),
- c) Spiriva (tiotropii bromidum) – lek stosowny w leczeniu astmy - (1,09% ogólnej kwoty refundacji, blisko 678 tys. opakowań),
- d) Ins. Mixtard 30HM Penfill (insulinum) – lek p/cukrzycowy - (1,18% ogólnej kwoty refundacji, ponad 1 mln. opakowań),
- e) Pulmicort Nebulisation (budesonidum) – lek stosowny w leczeniu astmy - (1,00% ogólnej kwoty refundacji, blisko 986 tys. opakowań),
- f) Alvesco 160 (ciclesonidum) – lek stosowny 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 „cyklezonid” został wyznaczony dla każdej postaci leku oddzielnie. 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.:

1. 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.
2. Jednakowy limit ceny leku dotyczy leków, o których mowa w ust. 1, o tej samej dawce, wielkości opakowania i drodze podania.”

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 najwyższą 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.

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 Alvesco limity refundacyjne nie uległy zmianie.

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

Opinie ekspertów dotyczące 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 [...] Substancje te cechują się istotnym działaniem przeciwzapalnym mediowanym przez wewnętrzplazmatyczny 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: załącznik AW-9

„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 słusniejsze będzie wydzielenie podgrup obejmujących poszczególne substancje czynne.”**

Źródło: załącznik AW-35

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

Zgodnie z informacjami otrzymanymi od podmiotu odpowiedzialnego (pismo z dn. 18.08.2011 r.) preparat Alvesco® jest refundowany w następujących krajach Europy:

Austria, Bułgaria, Czechy, Finlandia, Grecja, Francja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Niemcy, Rumunia, Słowacja, Słowenia, Węgry, Wielka Brytania i Włochy – w większości z nich w 90-100%.

Źródło: Załącznik AW-35

6. Wskazanie dowodów naukowych

Problem decyzyjny dotyczy finansowania preparatu Alvesco® (cyklezonid) w leczeniu przewlekłej astmy oskrzelowej pacjentów powyżej 12 r.ż .

Do wniosku refundacyjnego złożonego w Ministerstwie Zdrowia, Wnioskodawca dołączył:

[Redacted content]

Źródło: załącznik AW-1, AW-2, AW-3, AW-5

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Do przedstawionej przez Wnioskodawcę analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono następujące badania porównujące cyklezonid (CIC) (stosowany raz dziennie) z placebo (PLC) w dawce (ex-valve):

100 µg - Adachi 2007a, Langdon 2005, Pearlman 2005,
200 µg - Adachi 2007a, Berger 2009, Chapman 2005, Meltzer 2009, O'Byrne 2007, Pearlman 2005,
400 µg - Adachi 2007a, Cohen 2008, Langdon 2005, Lipworth 2005,
800 µg - Pearlman 2005, Bernstein 2007, Chapman 2005, Lipworth 2005;

CIC w dawce 800 µg lub 1600 µg vs PLC u osób przyjmujących doustne kortykosteroidy – 1 badanie Bateman 2006

W 18 badaniach porównano cyklezonidu z aktywnymi komparatorami w stosunku dawek 1:1 lub 1:2:

CIC vs BDP – 2 badania
Stosunek 1:1: Adachi 2007b, Chylack 2008;
Stosunek 1:2: Adachi 2007b

CIC vs BUD – 7 badań
Stosunek 1:1: Boulet 2006, Hansel 2006, Ukena 2007
Stosunek 1:2: Niphadkar 2005, Vermeulen 2007, BY9010/M1-136, BY9010/M1-137

CIC vs FP – 10 badań
Stosunek 1:1: Bateman 2008, Boulet 2007, Dusser 2006, Hoshino 2010, Lipworth 2005, Magnussen 2007, Ziętkowski 2006
Stosunek 1:2: Knox 2007, Lipworth 2005, Magnussen 2007, Ziętkowski 2006, BY9010/M1-142

Tabela 11. Zestawienie metodyki analizy efektywności klinicznej Producenta.

Autorzy i rok publikacji	Cel opracowania	Czas objęty wyszukiwaniem	Kryteria włączenia dowodów naukowych	Włączone badania*
Analiza wnioskodawcy [REDACTED]	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa cyklezonidu (Alvesco®) oraz bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej leku z innymi dostępnymi na polskim rynku kortykosteroidami i wziewnymi – beklometazonem, budezonidem i flutykazonem u pacjentów z przewlekłą astmą oskrzelową.	Do Styczeń 2010	<p>Populacja: Chorzy na astmę ≥ 12 r.ż, bez względu na stopień ciężkości,</p> <p>Interwencja: cyklezonid w monoterapii</p> <p>Komparatory: placebo, budezonid, beklometazon oraz flutykazon</p> <p>Punkty końcowe: zmiana wartości FEV1, zmiana wartości należnej FEV1, zmiana w wartości porannej PEF, zmiana wartości FVC, zmiana wartości należnej FVC, zaostrzenie astmy, pogorszenie astmy, zmian wyniku w skali ASS, odsetek dni i nocy wolnych od objawów choroby, częstość stosowania terapii ratunkowych astmy (bronchodylatorów), odsetek dni wolnych od stosowania terapii ratunkowych, zmiana wyniku w skali ocena jakości życia wg kwestionariusza AQLQ, Bezpieczeństwo: utrata z badania z powodu zaostrzeń astmy, utrata pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych oraz braku skuteczności, działania niepożądane (ogółem, ciężkie, poważne, związane z interwencją, kondydoza, nieżyt nosa, kaszel, ból gardła lub krtani, infekcje górnych dróg oddechowych, chrypka, zapalenie gardła, zapalenie nosogardzieli, dysfonia) dodatkowa analiza kliniczna: zmiana poziomu kortyzolu w moczu, zmiana poziomu kortyzolu w surowicy, zmiana poziomu PC20 AMP/PC20 MCh, poziom wydychanego tlenu azotu.</p>	29 badań RCT 11 badań – CIC vs PLC (w 1 badaniu pacjenci przyjmowali doustne kortykosteroidy), 2 badania – CIC vs BDP, 7 badań – CIC vs BUD 10 badań – CIC vs FP

CIC – cyklezonid; FP – flutykazon, BUD – budezonid; BDP – beklometazon; PLC – placebo; ASS- (*ang. Asthma Symptom Score*); PC20 AMP - Test nadreaktywności oskrzeli - stężenie adenozyliny wywołujące co najmniej 20% obniżenie wartości parametru FEV1; PC20 MCh - Test nadreaktywności oskrzeli - stężenie metacholiny wywołujące co najmniej 20% obniżenie wartości parametru FEV1; AQLQ - (*ang. Asthma Quality of life Questionnaire*) kwestionariusz jakości życia chorych z astmą; * W badaniach włączonych do niniejszej analizy stosunek dawki cyklezonidu do technologii alternatywnych wynosił 1:1 lub 1:2 lub był zbliżony ($\pm 25\%$) a okres leczenia wynosił powyżej 4 tyg.

Dodatkowo do poszerzonej analizy klinicznej włączono 5 krzyżowych RCT (*cross-over*): *Derom2005, Wilson 2006, Lee 2005, Kannies 2001, Lee 2004* przedstawiających wyniki odnośnie wskaźników laboratoryjnych (np. poziom kortyzolu, poziom wydychanego tlenu azotu). Miała ona na celu ocenę wpływu wziewnych sterydów na funkcjonowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercze, nadreaktywność oskrzeli oraz redukcję markerów stanu zapalnego w obrębie płuc i oskrzeli. Autorzy opisali również krótko wyniki 2 badań obserwacyjnych (*Kosztyla-Hojna 2007* oraz *Kosztyla-Hojna 2009*) i 4 opracowań wtórnych (*Currie 2003, Dyer 2006, Manning 2008a, Manning 2008b*).

W wyniku wyszukiwania w bazach medycznych Pubmed, Embase, oraz Cochrane Library (The Cochrane Controlled Trials Register), przeprowadzonego na potrzeby niniejszej oceny raportu, odnaleziono jedno badanie pierwotne RCT spełniające kryteria włączenia do przeglądu – *Dahl 2010* i dodatkowo jedno badanie obserwacyjne *Vogelmeier 2011*.

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

Analiza efektywności klinicznej jest zgodna z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych przy ocenie większości wymagań krytycznych. Należy jednak zwrócić uwagę na następujące ograniczenia:

Ograniczenia omówione przez autorów analizy (s. 245 Analizy Klinicznej Wnioskodawcy):

1. Ograniczenia wiarygodności niektórych badań wynikające głównie z braku opisu zastosowanych metod randomizacji oraz zaślepienia (zostały ocenione na poziomie niskim 1, 2 punkty w skali Jadad).
2. Duża liczba badań cechowała się stosunkowo krótkim okresem obserwacji (5, 8, 12 lub 24 tygodnie), tylko 2 badana oceniały skuteczność i bezpieczeństwo ocenianych terapii w co najmniej rocznym horyzoncie czasowym. Stosowane w badaniach okresy obserwacji mogą okazać się niewystarczające, zwłaszcza w aspekcie oceny bezpieczeństwa analizowanych terapii.
3. Wszystkie punkty końcowe oceniające funkcjonowanie dróg oddechowych (FEV₁, PEF, FVC, MEF₂₅, MEF₅₀) to zastępcze punkty końcowe. Dla porównania beklometazonu z cyklezonidem odnaleziono tylko dwa badania RCT, przy czym jedno z nich cechowało się niską wiarygodnością (Adachi 2007), drugie natomiast było ukierunkowane na ocenę wpływu cyklezonidu i beklometazonu na zmętnienie soczewki oka (Chylack 2008).
4. W części badań porównujących cyklezonid z pozostałymi ISC w ocenianych grupach stosowano różne typy inhalatorów, co mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki (np. w badaniach Ukena 2007 i Vermeulen 2007 cyklezonid podawano za pomocą inhalatora MDI natomiast budezonid za pomocą inhalatora DPI).
5. Różny sposób prezentacji wyników (wartości średnie, mediany) uniemożliwił wykonanie pełnej kumulacji ilościowej wyników. Dla niektórych punktów końcowych (np. dni wolne od objawów astmy, dni wolne od terapii ratunkowych) możliwe było jedynie wykonanie kumulacji jakościowej.
6. W wielu przypadkach konieczne było odpowiednie przeliczanie wartości podanych w doniesieniach naukowych, celem uzyskania danych umożliwiających przeprowadzenie metaanaliz. Nie można wykluczyć, że wartości wyliczone na potrzeby niniejszej analizy różnią się nieznacznie od wartości prawdziwych (tzn. takich, które uzyskano by opierając metaanalizę o wyniki niezagregowane, pozbawione przybliżeń).
7. W niektórych badaniach klinicznych (Lipworth 2005, Adachi 2007a) część wyników raportowana była sumarycznie dla wszystkich ramion, w których pacjenci otrzymywali cyklezonid w różniących się dawkach dziennych, co uniemożliwiało metaanalizę tych wyników.
8. W przypadku rzadkich punktów końcowych jak np. kandydoza jamy ustnej, dla niektórych porównań raportowano tylko pojedyncze zdarzenia, skutkowało to uzyskaniem wyników o niewielkiej precyzji.
9. W kilku przypadkach korzystano ze skrótowych raportów nieopublikowanych badań klinicznych, w związku z tym informacje dotyczące wiarygodności poszczególnych badań były niepełne (nieprecyzyjna metodyka, niekompletne wyniki).

Pozostałe ograniczenia (wg analityków):

10. Wyniki metaanalizy nie odpowiadają na pytanie o skuteczność dużych dawek cyklezonidu w astmie ciężkiej lub trudnej do leczenia. Teoretycznie, zastosowanie dużych dawek leku u tych chorych powinno być bezpieczniejsze niż podawanie innych wGKS, wymaga to jednak potwierdzenia w dalszych badaniach.

11. W analizie bezpieczeństwa dotyczącej porównania cyklezonidu z placebo nie przedstawiono wyników badania Pearlman 2005 dla takich punktów końcowych jak: działania niepożądane ogółem, ryzyko zapalenia krtani, kaszel, chrypa, ryzyko kandydozy co jednak nie wpływa na zmianę wniosków z analizy.
12. W rozdziale 12.3 dotyczącym wniosków z porównania efektywności klinicznej cyklezonidu z aktywnymi komparatorami znajduje się informacja, że w żadnym z porównań nie wykazano przewagi komparatora nad technologią wnioskowaną. Tymczasem w pojedynczych przypadkach (badanie Hansel 2006, BY9010/M1-136) taka sytuacja miała miejsce dla porównania cyklezonidu z budezonidem.
13. Pewne zastrzeżenia może budzić metodyka badań *Hansel 2006* oraz *Niphadkar 2005*, w których zaślepiono jedynie pacjentów przyjmujących cyklezonid, podczas gdy budezonid przyjmowano w ramach otwartej próby (brak identycznej postaci leku). W badaniach dotyczących porównania cyklezonidu z flutykazonem jedynie w badaniach *Bateman 2008* i *Boulet 2007* opisano właściwą metodę randomizacji (komputerową) jednak zastosowano metodę otwartej próby, natomiast w badaniu *Hoshino 2010* nie było informacji na temat zaślepienia pacjentów.

6.1.3. Analiza kliniczna wykonana na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych

W wyniku przeglądu systematycznego literatury zidentyfikowano 29 RCT (opisanych w 33 publikacjach), które włączono do podstawowej analizy klinicznej. Spośród nich 11 badań porównywało cyklezonid z placebo (w 1 badaniu – *Bateman 2006* pacjenci przyjmowali doustne kortykosteroidy), 2 badania dotyczyły bezpośredniego porównywania cyklezonidu z beklometazonem, 7 badań - z budezonidem oraz 10 prac porównania wnioskowanej technologii z flutykazonem.

W analizie Producenta, w celu ułatwienia porównania podano dawki ex-valve dla wszystkich preparatów, określające ilość leku zawartą w pojedynczej dawce w inhalatorze.

Tabela 12. Charakterystyka badań RCT włączonych do analizy klinicznej porównujących cyklezonid vs placebo.

Badanie	Populacja	Liczba pacjentów	Dawka leku [µg]	Okres interwencji i [tyg.]	Ocena wg Jadad	Metoda podania CIC/komparator	Analiza wyników
Adachi 2007a	astma łagodna i umiarkowana	CIC100:78 CIC200:71 CIC400:83 PLC:79	100 qd wieczór 200 qd wieczór 400 qd wieczór	8	3	HFA-MDI	ITT
Berger 2009	Astma/bd	CIC200:530 PLC:178	100 bid 200 qd rano 100 bid/200 qd rano	16	4	HFA-MDI/	mITT*
Bernstein 2007¹	Astma/bd	CIC800:190 PLC:192	400 bid	6+8tyg. Follow-up	1		mITT*
Chapman 2005	Astma/bd	CIC200:107 CIC800:112 PLC:10	200 qd rano 800 qd rano	12	3		mITT*
Cohen 2008	Astma/bd	CIC400:7 PLC:9	400 qd rano	5-6	3		ITT
Langdon 2005	Astma/bd	CIC100:120 CIC400:115 PLC:125	100 qd rano 400 qd rano	12	3		mITT*
Lipworth 2005²	astma łagodna i umiarkowana	CIC400:40 CIC800:42 PLC:41	400 qd wieczór 400 bid	12	3		Deklaracja ITT**
Meltzer 2009	astma łagodna i umiarkowana	CIC200:304 PLC:152	100 bid 200 qd wieczór	12	4		mITT*
O'Byrne 2007²	astma łagodna	CIC200:212 PLC:222	2x100 qd wieczór	52	3		MDI/ Deklaracja ITT**
Pearlman 2005	astma łagodna i umiarkowana	CIC100:257 CIC200:251 CIC400:255 PLC:252	100 qd rano 200 qd rano 400 qd rano	12	3	bd	mITT*
Bateman 2006	Astma ciężka przewlekła	CIC800:47 CIC1600:48 PLC:45	4 x 100 bid	12 tyg.	3	HFA-MDI	mITT*

CIC – cyklezonid; m ITT* - uwzględnienie wszystkich pacjentów którzy otrzymali minimum jedną dawkę i mieli wykonany minimum jeden pomiar spirometryczny; **deklaracja ITT – liczba pacjentów włączonych do analizy nieznacznie różni się od liczby

osób randomizowanych i dysproporcje te nie zostały odpowiednio wyjaśnione; **MDI**- inhalator ciśnieniowy z dozownikiem; **HFA-MDI** - inhalator ciśnieniowy z dozownikiem oraz nośnikiem hydrofluoroalkanowym; ¹brak zaślepienia; ²próba podwójnie pozorowana; **qd** – (łac. quaque die) – raz dziennie; **bi** - (łac. bis in die) dwa razy na dzień; **bd** – brak danych;

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej porównujących cyklezonid vs aktywne kompartory.

Badanie	Populacja	Liczba pacjentów	Dawka leku [µg]	Okres obserwacji [tyg.]	Ocena wg Jadad	Metoda podania CIC/komparator	Analiza wyników
Cyklezonid vs beklometazon							
Adachi 2007b*	Astma umiarkowana i ciężka	CIC400:106 CIC800:107 BDP800:106	CIC400 qd wieczór CIC400 bid BDP400 bid	8	1	HFA-MDI/CFC-MDI+spejser	ITT
Chylack 2008*	Astma umiarkowana i ciężka	CIC800:785 BDP800:783	CIC400 bid BDP400 bid	52	3	HFA-MDI/HFA-MDI	mITT ^a
Cyklezonid vs budezonid							
Boulet 2006*	astma	CIC400: 179 CIC400: 180	CIC400 qd rano BUD400 qd rano	12	4	HFA-MDI/	Sk:mITT/PP Bp:mITT
BY9010/M1-136*	astma	CIC200: 124 CIC400: 125	CIC200 qd wieczór BUD400 qd wieczór	12	3	HFA-MDI/ Turbohaler DPI	ITT
BY9010/M1-137*	astma	CIC200: 64 CIC400: 61	CIC200 qd wieczór BUD400 qd wieczór	12	3		ITT
Hansel 2006*	łagodna i umiarkowana astma	CIC100:182 CIC400: 195 BUD400: 177	CIC100 qd rano CIC400 qd rano BUD200 bid	12	3	HFA-MDI/DPI	SK:mITT/Bp :ITT
Niphadkar 2005*	astma	CIC200: 270 BUD400: 134	CIC200 qd rano CIC200 qd wieczór BUD200 bid	12	3	HFA-MDI/HFA-MDI	mITT/PP
Ukena 2007*	astma	CIC400: 198 BUD400: 201	CIC400 qd wieczór BUD400 qd wieczór	12	4	HFA-MDI/ Turbohaler DPI	ITT
Vermeulen 2007*	astma	CIC400: 272 BUD800: 131	CIC400 qd wieczór BUD800 qd wieczór	12	4		mITT/PP
Cyklezonid vs flutykazon							
Bateman 2008*	astma	CIC800: 255 FP750: 273	CIC400 bid FP375 bid	24	3	HFA-MDI	ITT
Boulet 2007*	astma umiarkowana	CIC400: 234 FP400: 240	CIC400 qd wieczór FP200 bid	12	4		SK:mITT/Bp :ITT
Buhl 2006*	astma	CIC200: 266 FP200: 263	CIC200 qd wieczór FP100 bid	12	4		mITT/PP
BY9010/M1-142*	astma	CIC100: 240 FP200: 240	CIC100 qd wieczór FP100 bid	24	3		ITT/PP
Dusser 2006	astma	CIC800: 259 FP1000: 244	CIC400 bid FP500 bid	24	3		ITT
Hoshino 2010	astma	CIC200: 14 FP200: 16	CIC200 qd FP100 bid	8	2	HFA-MDI/DPI	PP
Knox 2007	astma	CIC200: 58 FP500: 53	CIC200 qd wieczór FP250 bid	12	4	HFA-MDI	SK:mITT/Bp :ITT
Lipworth 2005	astma łagodna i umiarkowana	CIC400: 40 CIC800: 42 FP1000: 41	CIC400 qd wieczór CIC400 bid FP500 bid	12	3		mITT/Bp:IT T

Magnussen 2007*	astma	CIC100: 278 CIC200: 271 FP200: 259	CIC100 qd wieczór CIC200 qd wieczór FP100 bid	12	4	HFA-MDI	mITT/PP
Zietkowski 2006	łagodna astma alergiczna	CIC100: 12 CIC200: 12 FP200: 11	CIC100 qd wieczór CIC200 qd wieczór FP100 bid	12	3	bd	ITT

CIC – cyklezonid; **FP** – flutykazon, **BDP** – beclometazon; *przeważała analiza statystyczna non-inferiority dla I rz. punktów końcowych; **m ITT*** - uwzględnienie wszystkich pacjentów którzy otrzymali minimum jedną dawkę i mieli wykonany minimum jeden pomiar spirometryczny; **m ITT^a** uwzględnienie wszystkich pacjentów którzy otrzymali minimum jedną dawkę i mieli wykonany wyjściowy pomiar zmętnienia soczewki oka oraz przynajmniej jeden pomiar po rozpoczęciu badania; ****deklaracja ITT** – liczba pacjentów włączonych do analizy nieznacznie różni się od liczby osób randomizowanych i dysproporcje te nie zostały odpowiednio wyjaśnione; **CFC** – nośnik fluorokarbonowy; **MDI**- inhalator ciśnieniowy z dozownikiem; **HFA-MDI** - inhalator ciśnieniowy z dozownikiem oraz nośnikiem hydrofluoroalkanowym; **SK** – analiza skuteczności; **BP** – analiza bezpieczeństwa; **qd** – (łac. quaque die) – raz dziennie; **bid** - (łac. bis in die) dwa razy na dzień; **bd** – brak danych; **CIC100** – oznacza przyjmowanie cyklezonidu w dawce 80µg (ex actuator); **CIC200** - oznacza przyjmowanie cyklezonidu w dawce 160µg (ex actuator); **CIC400** - przyjmowanie cyklezonidu w dawce 320µg (ex actuator), **FP100**- przyjmowanie flutykazonu w dawce 88µg (ex actuator), **FP500**- przyjmowanie flutykazonu w dawce 440µg (ex actuator), **FP750**- przyjmowanie flutykazonu w dawce 660µg (ex actuator), **BUD200** - przyjmowanie budezonidu w dawce 160µg (ex actuator), **BUD400** -przyjmowanie budezonidu w dawce 320µg (ex actuator), **BDP800** -przyjmowanie beklometazonu w dawce 640µg (ex actuator),

6.1.4. Wyniki analizy klinicznej

6.1.4.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

6.1.4.1.1. Informacje z raportu

Analizy efektywności klinicznej dla porównania cyklezonidu z placebo.

Tabela 14. Wyniki analizy efektywności klinicznej dotyczące parametrów spirometrycznych dla porównania CIC vs PLC

Badany parametr	Dawka cyklezonidu [µg]	Badania										Wynik metaanalizy
		Adachi 2007a	Berger 2009	Bernstein 2007 ¹	Chapman 2005	Cohen 2008	Langdon 2005	Lipworth 2005 ²	Meltzer 2009	O'Byrne 2007 ²	Pearlman 2005	
WMD [95% CI]												
Zmiana wartości FEV1 [L]	100	0,14 [0,05;0,23]	-	-	-	-	0,16 [0,05; 0,27]	-	-	-	0,11 [0,03;0,19]	0,13 [0,08;0,19]
	200	0,17 [0,08;0,26]	0,15 [0,08;0,22]	-	0,15 [0,04;0,27]	-	-	-	-	-	0,12 [0,04;0,20]	0,15 [0,12;0,19]
	400	0,12 [0,03;0,21]	-	-	-	-	0,22 [0,11;0,33]	-	0,16 [0,09;0,23]	-	0,14 [0,06;0,22]	0,15 [0,10;0,21]
	800	-	-	-	0,15 [0,03;0,27]	-	-	-	-	-	-	nd
Zmiana wartości należnej FEV1 [%]	100	2,93 [0,99;4,87]	-	-	-	-	-	-	-	-	3,60 [1,70;5,50]	3,27 [1,91;4,63]
	200	2,07 [0,09;4,05]	3,80 [1,82;5,78]	-	-	-	-	-	4,90 [2,01;7,79]	-	3,77 [1,86; 5,68]	3,45 [2,40;4,50]
	400	1,90 [-0,30;4,10]	-	-	-	P < 0,05 is	-	-	-	-	3,98 [2,08;5,88]	3,09 [1,65;4,53]
Zmiana wartości klinicznego pomiaru PEF [L/min]	100	-	-	-	-	-	21,48 [2,17; 40,79]	-	-	-	-	nd
	400	-	-	-	-	-	37,38 [17,68;57,08]	-	-	-	-	nd
Zmiana wartości porannego PEF [L/min]	100	29,18 [16,51; 41,85]	-	-	-	-	20,00 [7,90;32,10]	-	-	-	12,63 [5,09; 20,17]	19,56 [9,83;29,28]
	200	29,70 [17,02; 42,38]	30,03 [19,25; 40,81]	-	23,69 [12,29; 35,09]	-	-	-	7,70 [0,77;14,63]	-	22,76 [15,17;30,35]	22,11 [12,99;31,22]
	400	24,55 [12,63; 36,47]	-	-	-	-	21,00 [9,01; 32,99]	-	-	-	18,92 [11,37;26,47]	20,64 [15,00;26,27]
	800	-	-	-	27,34 [15,94; 38,74]	-	-	-	-	-	-	nd

Badany parametr	Dawka cyklezonidu [µg]	Badania										Wynik metaanalizy
		Adachi 2007a	Berger 2009	Bernstein 2007 ¹	Chapman 2005	Cohen 2008	Langdon 2005	Lipworth 2005 ²	Meltzer 2009	O'Byrne 2007 ²	Pearlman 2005	
		WMD [95% CI]										
Zmiana wieczornego pomiaru PEF	100	24,86 [13,03; 36,69]	-	-	-	-	14,00 [3,06; 24,94]	-	-	-	8,41 [1,42; 15,40]	14,84 [5,43;24,26]
	200	26,66 [13,95; 39,37]	-	-	13,50 [3,76; 23,24]	-	-	-	-	-	16,58 [9,54; 23,62]	17,39 [12,19;22,60]
	400	20,64 [8,96; 32,32]	-	-	-	-	16,00 [4,88; 27,12]	-	-	-	13,11 [6,11; 20,11]	15,30 [10,02;20,59]
	800	-	-	-	16,30 [6,51; 26,09]	-	-	-	-	-	-	nd
Zmiana wartości FVC	100	0,08 [-0,02;0,18]	-	-	-	-	0,15 [0,02;0,28]	-	-	-	-	0,11 [0,03;0,19]
	200	0,18 [0,08; 0,28]	0,14 [0,05;0,23]	-	0,22 [0,07;0,37]	-	-	-	-	-	-	0,17 [0,11;0,23]
	400	0,09 [-0,02;0,20]	-	-	-	-	0,16 [0,03;0,29]	-	-	-	-	0,12 [0,03;0,20]
	800	-	-	-	0,17 [0,02;0,32]	-	-	-	-	-	-	nd
Zmiana wartości należnej FVC	100	2,38 [-1,11;5,87]	-	--	-	-	-	-	-	-	-	nd
	200	5,74 [2,33;9,15]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	nd
	400	3,34 [-0,30;6,98]	-	-	-	-	P < 0,05 is*	-	-	-	-	nd

WMD - średnia ważona różnica; p – prawdopodobieństwo, is* – wynik (różnica) istotny statystycznie na korzyść cyklezonidu; nd – nie dotyczy;

Tabela 15. Wyniki analizy efektywności klinicznej dla porównania CIC vs PLC

Badany parametr	Dawka cyklezonidu [µg]	Badania										Wynik metaanalizy WMD
		Adachi 2007a	Berger 2009	Bernstein 2007 ¹	Chapman 2005	Cohen 2008	Langdon 2005	Lipworth 2005 ²	Meltzer 2009	O'Byrne 2007 ²	Pearlman 2005	
		[95% CI]										
Pogorszenie astmy RR	200	-	0,56 [0,35; 0,89]	-	0,48 [0,28; 0,84]	-	-	-	0,22 [0,12; 0,43]	-	-	0,41 [0,24; 0,69]
	800	-	-	0,11 [0,03; 0,35]	0,46 [0,26; 0,80]	-	-	-	-	-	-	0,30 [0,18; 0,49]

Badany parametr	Dawka cyklezonidu [µg]	Badania										Wynik metaanalizy WMD
		Adachi 2007a	Berger 2009	Bernstein 2007 ¹	Chapman 2005	Cohen 2008	Langdon 2005	Lipworth 2005 ²	Meltzer 2009	O'Byrne 2007 ²	Pearlman 2005	
		[95% CI]										
Zmiana dobowego nasilenia objawów choroby (ASS) WMD	100	-0,76 [-1,65; 0,13]	-	-	-	-	Is*	-	-	-	-0,43 [-0,65; -0,21]	-0,45 [-0,66; -0,23]
	200	-0,72 [-1,58; 0,14]	-0,39 [-0,63; -0,15]	-	Is*	-	-	-	-0,38 [-0,58; -0,18]	Is*	-0,55 [-0,77; -0,33]	-0,44 [-0,57; -0,32]
	400	-0,97 [-1,74; -0,19]	-	-	-	-	Is*	-	-	-	-0,46 [-0,68; -0,24]	-0,50 [-0,71; -0,29]
	800	-	-	-	-	-	-	-	-	Is*	-	-
Zmiana dziennego nasilenia objawów astmy (ASS) WMD	100	-	-	-	-	-	Is*	-	-	-	-	nd
	200	-	-	-	-	-	-	-	-	Is*	-	nd
	400	-	-	-	-	-	Is*	-	-	-	-	nd
Zmiana nocnego nasilenia objawów astmy (ASS) WMD	100	-	-	-	-	-	Is*	-	-	-	-	nd
	400	-	-	-	-	-	Is*	-	-	-	-	nd
Dni wolne od objawów astmy WMD	100	-	-	-	-	-	Is*	-	-	-	-	nd
	200	-	-	-	ns	-	-	-	Is*	-	-	nd
	400	-	-	-	-	-	Is*	-	-	-	-	nd
	800	-	-	-	Is*	-	-	-	-	-	-	nd
Liczba dni wolnych od terapii ratunkowych WMD	100	-	-	-	-	-	Is*	-	-	-	-	nd
	200	-	-	-	Is*	-	-	-	-	Is*	-	nd
	400	-	-	-	-	-	Is*	-	-	-	-	nd
	800	-	-	-	Is*	-	-	-	-	-	-	nd
Częstość stosowania terapii ratunkowych WMD	100	-0,84 [-1,34; -0,34]	-	-	-	-	-	-	-	-	-1,28 [-1,67; -0,89]	-1,11 [-1,42; -0,81]
	200	-0,63 [-1,09; -0,17]	-0,58 [-0,84; -0,31]	-	-	-	-	-	-0,61 [-0,88; -0,34]	-	-1,44 [-1,83; -1,05]	-0,80 [-1,17; -0,43]
	400	-0,67 [-1,07; -0,27]	-	-	-	-	-	-	-	-	-1,46 [-1,85; -1,07]	-1,07 [-1,84; -0,29]
Zmiana wartości AQLQ WMD	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,36 [0,19; 0,53]	nd
	200	-	-	-	-	-	-	-	-	Is*	0,47 [0,30; 0,64]	nd
	400	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,55 [0,38; 0,72]	nd

WMD - średnia ważona różnica; ASS – (ang. *Asthma Symptom Score*) Kliniczna punktacja objawów astmy; AQLQ - (ang. *Asthma Quality of life Questionnaire*) kwestionariusz jakości życia chorych z astmą; is* – wynik (różnica) istotny statystycznie na korzyść cyklezonidu; nd – nie dotyczy lub nie przeprowadzono metaanalizy ze względu na brak danych;

Analiza kliniczna dla porównania cyklezonidu w dawkach 100, 200, 400, 800 µg z placebo wykazała **istotną statystycznie poprawę** natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (**FEV1**) (*Adachi 2007a, Berger 2009, Chapman 2007, Langdon 2005, Meltzer 2009 oraz Pearlman 2005*) oraz porannego i wieczornego szczytowego przepływu wydechowego (**PEF**) (*Adachi 2007a, Berger 2009, Chapman 2005, Langdon 2005, Meltzer 2009 oraz Pearlman 2005*), istotną statystycznie różnicę na korzyść cyklezonidu dotyczącą zmiany wartości FVC (za wyjątkiem porównania dla dawek 100 i 400µg w badaniu *Adachi 2007a*).

Dla porównania cyklezonidu z placebo odnotowano także: **znamienną poprawę wartości należnej natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1)** (*Adachi 2007a, Berger 2009, Cohen 2008, Meltzer 2009, Pearlman 2005*) dla dawek 100, 200 i 400µg w grupie cyklezonidu, **znamienną różnicę na korzyść cyklezonidu dla pomiaru klinicznego PEF** (*Langdon 2005*) dla dawki 100 i 400µg, **znamienną poprawę jakości życia** (*Pearlman 2005*) dla dawek 100, 200 i 400µg cyklezonidu, **znamienną poprawę wartości należnej FVC dla porównania dawek 200 i 400µg cyklezonidu** (*Adachi 2007a oraz Cohen 2008*) **istotne statystycznie zmniejszenie: częstości stosowania terapii ratunkowych** (*Adachi 2007a, Berger 2009, Chapman 2005, Meltzer 2009, O'Byrne 2007 oraz Pearlman 2005*), **dobowego nasilenia objawów astmy** w skali Asthma Symptom Score (**ASS**) (*Adachi 2007a, Berger 2009, Chapman 2005, Langdon 2005, Meltzer 2009, O'Byrne 2007 oraz Pearlman 2005*) **dziennego nasilenia objawów astmy** (*Langdon 2005, O'Byrne 2007*), **nocnego nasilenia objawów astmy** (*Langdon 2005*) oraz **znamiennie mniejsze ryzyko pogorszenia astmy** dla cyklezonidu w dawce 200 i 800 µg (*Berger 2009, Bernstein 2007, Chapman 2005 oraz Meltzer 2009*), istotnie statystycznie większą liczbę dni wolnych od terapii ratunkowych w grupie cyklezonidu (*Chapman 2005, Langdon 2005 oraz O'Byrne 2007*).

Nie zaobserwowano znamienych różnic pomiędzy cyklezonidem a placebo w zmianie dobowego nasilenia objawów astmy dla dawek 100 i 200 µg (*Adachi 2007a*), zmiany wartości FVC i wartości należnej FVC dla dawek 100 i 400 µg (*Adachi 2007a*), zmiany FEV1 dla porównania dawki 400µg (*Adachi 2007a*) dla dawki 400 µg liczby dni wolnych od objawów astmy (*Chapman 2005*).

Wszystkie wyniki metaanalizy przeprowadzonej dla punktów końcowych: zmiana FEV1, zmiana wartości należnej FEV1, zmiana klinicznego pomiaru PEF, zmiana wartości porannego i wieczornego PEF, zmiana wartości FVC, pogorszenie astmy, częstość stosowania terapii ratunkowych, zmiana dobowego nasilenia objawów astmy, wykazały istotną statystycznie przewagę cyklezonidu nad placebo.

Odnaleziono jedno RCT spełniające kryteria włączenia do analizy klinicznej dla porównania **cyklezonidu vs placebo u pacjentów przyjmujących doustne glikokortykosteroidy**. Okres obserwacji wyniósł 12 tyg.

Tabela 16. Wyniki analizy klinicznej dla porównania cyklezonidu vs placebo u pacjentów przyjmujących doustne glikokortykosteroidy.

Bateman 2006	Zmiana wartości FEV1 [L]	Zmiana wartości porannego PEF [L/min]	Zmiany nasilenia objawów choroby (ASS)	Częstość stosowania terapii ratunkowych	Redukcja dawki prednizonu
Dawka [µg]	WMD [95% CI]				
CIC 800	0,17 [0,02; 0,31]	5,02 [-13,57; 23,61]	0,34 [-0,28; 0,96]	-0,39 [-1,85; 1,07]	-51,60 [-79,94; 23,26]
CIC 1600	0,17 [0,02; 0,31]	15,97 [3,10; 28,84]	-0,07 [-0,68; 0,54]	-0,40 [-1,86; 1,06]	-66,75 [-94,67; -38,83]

CIC – cyklezonid; ASS – (ang. *Asthma Symptom Score*) Kliniczna punktacja objawów astmy; FEV1 – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; PEF - szczytowy przepływ wydechowy;

Analiza wykazała **znamienną poprawę parametrów FEV1** w grupie przyjmującej cyklezonid w dawce 800 µg oraz 1600µg oraz PEF dla dawki 1600µg. Stosowanie cyklezonidu umożliwiło **istotne statystycznie zmniejszenie dawki prednizonu** u pacjentów. Nie zaobserwowano znamienych różnic dotyczących zmiany wartości porannego PEF dla dawki CIC 800µg, zmiany nasilenia objawów choroby i częstości stosowania terapii ratunkowych zarówno dla dawki 800 jak i 1600 µg.

Analiza efektywności klinicznej dla porównania cyklezonidu z aktywnymi komparatorami.

Tabela 17. Zmiany wartości parametrów spirometrycznych dla porównania cyklezonidu z aktywnymi komparatorami (wg analizy Producenta).

Badania	Zmiana wartości FEV1 [L]		Zmiana wartości należnej FEV1 [%]		Zmiana wartości klinicznego pomiaru PEF [L/min]		Zmiana wartości porannego PEF [L/min]		Zmiana wartości wieczornego PEF [L/min]		Zmiana wartości FVC [L]		Zmiana wartości należnej FVC [L]	
	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2
Cyklezonid vs beklometazon														
Adachi 2007b	0,07 [-0,01; 0,15]	-0,03 [-0,10; 0,04]	0,59 [-0,97; 2,15]	-1,62 [-3,35; 0,11]	-	-	18,07 [7,69;28,45]	10,11 [-0,33;20,55]	13,32 [3,13;23,51]	3,80 [-6,40;14,00]	0,07 [-0,02;0,16]	-0,01 [-0,10;0,08]	2,22 [-0,73;5,17]	0,01 [-2,92;2,94]
Cyklezonid vs budezonid														
Boulet 2006	0,05 [-0,01; 0,11]	-	-	-	-	-	6,00 [-2,00;15,00]	-	2,00 [-6,00;10,00]	-	0,08 [0,02;0,15]	-	-	-
Hansel 2006	-0,10 [-0,19;-0,01]	-	-	-	-	-	-4,00 [-17,00;10,00]	-	-	-	-	-	-	-
Ukena 2007	0,10 [0,02; 0,17]	-	-	-	-	19,00 [2,37; 35,63]	-	11,00 [-2,00;23,00]	-	10,00 [-3,00;22,00]	-	0,10 [0,01;0,20]	-	-
BY9010/M1-136	-	-0,13 [-0,24;-0,03]	-	-	-	-	-	Non-inferior	-	Non-inferior	-	Non-inferior	-	-
BY9010/M1-137	-	-0,01 [-0,15; 0,13]	-	-	-	-	-	Non-inferior	-	Non-inferior	-	Non-inferior*	-	-
Niphadkar 2005	-	-0,01 [-0,07; 0,05]	-	-	-	-	-	2,25 [-6,30; 10,79]	-	1,37 [-4,31;7,06]	-	0,00 [-0,04;0,05]	-	-
Vermeulen 2007	-	-0,03 [-0,14; 0,08]	-	ns	-	3,00 [-14,8;20,8]	-	3,10 [-9,40;15,50]	-	9,10 [-3,70;21,90]	-	-0,04 [-0,16;0,08]	-	-
Wyniki metaanalizy	0,02 [-0,08;0,12]	-0,04 [-0,08;0,01]	nd	nd	nd	nd	5,11 [-1,12;11,35]	2,52 [-4,52;9,56]	4,32 [-2,41;11,06]	2,65 [-2,55;7,85]	0,09 [0,03;0,14]	-0,00 [-0,04;0,04]	nd	nd
Cyklezonid vs flutykazon														
Bateman 2008	-0,01 [-0,07; 0,04]	-	-	-	0,20 [-11,59;11,99]	-	5,20 [-7,97; 18,37]	-	-	-	-0,05 [-0,11;0,02]	-	-	-
Boulet 2007	-0,01 [-0,09; 0,06]	-	-0,68 [-3,09; 1,73]	-	-	-	4,90 [-5,36; 15,16]	-	3,90 [-6,63;14,43]	-	-0,02 [-0,11;0,07]	-	-	-
Magnussen 2007	-0,06 [-0,14; 0,02]	-0,03 [-0,11; 0,06]	-	-	-1,40 [-15,54;12,74]	-1,40 [-15,3;12,5]	-	-	-	-	0,04 [-0,06;0,14]	0,06 [-0,04;0,17]	-	-
Zietkowski 2006	0,08 [-0,52; 0,68]	-0,01 [-0,59;0,57]	-2,40 [-8,03; 3,23]	-4,44 [-10,88;2,00]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Badania	Zmiana wartości FEV1 [L]		Zmiana wartości należnej FEV1 [%]		Zmiana wartości klinicznego pomiaru PEF [L/min]		Zmiana wartości porannego PEF [L/min]		Zmiana wartości wieczornego PEF [L/min]		Zmiana wartości FVC [L]		Zmiana wartości należnej FVC [L]	
	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2
Stosunek dawek														
BY9010/M1-142	-	-0,06 [-0,14;0,02]	-	-	-	-	-	Non-inferior	-	Non-inferior	-	Non-inferior	-	-
Knox 2007	-	-0,02 [-0,13;0,09]	-	-	-	1,51 [-24,54;27,56]	-	-6,96 [-26,74;12,82]	-	-	-	0,05 [-0,17;0,26]	-	-
Hoshino 2010	-	-	0,70 [-8,88;10,28]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Buhl 2006	-	-	-	-	-	-	-3,00 [-14,09; 8,09]	-	-	-	0,03 [-0,06;0,12]	-	-	-
Wyniki metaanalizy	-0,02 [-0,06;0,01]	-0,04 [-0,09;0,01]	-0,86 [-3,02;1,30]	nd	-0,46 [-9,51;8,60]	-0,76 [-13,02;11,51]	2,23 [-4,31;8,76]	nd	nd	nd	-0,01 [-0,05;0,04]	0,06 [-0,03;0,15]	nd	nd

WMD - średnia ważona różnica; ITT - analiza zgodna z intencją leczenia; nd – nie dotyczy; Non-inferior – dla populacji ITT i PP efekt cyklezonidu jest nie gorszy od budezonidu w odniesieniu do danego preparatu; non-inferior* – kryteria nie zostały spełnione dla populacji PP; FEV1 – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa; FVC - natężona pojemność życiowa; PEF - szczytowy przepływ wydechu;

Analiza efektywności klinicznej dla porównania **cyklezonidu z beklometazonem w stosunku dawek 1:1** wykazała **istotną statystycznie różnicę na korzyść cyklezonidu w zmianie porannego i wieczornego PEF**. Należy jednak zwrócić uwagę na niską wiarygodność badania *Adachi 2007b* (1 pkt w skali Jadad - brak zaślepienia, brak informacji o utracie pacjentów, niska ocena wg GRADE). Leki te nie różnią się od siebie w odniesieniu do zmian wartości pozostałych parametrów spirometrycznych.

Dla porównania **cyklezonidu z budezonidem w stosunku dawek 1:1** zaobserwowano **istotną statystycznie przewagę cyklezonidu** w odniesieniu do zmiany wartości natężonej pojemności życiowej (FVC) (*Boulet 2006, Ukena 2007*). W badaniu *Ukena 2007* wykazano **istotną statystycznie poprawę klinicznego pomiaru PEF w grupie cyklezonidu** (dla porównania dawek 1:1). **Znamienną statystycznie poprawę parametru FEV1 na korzyść budezonidu** odnotowano w badaniu *Hansel 2006* natomiast **na korzyść cyklezonidu** w badaniu *Ukena 2007*. Natomiast w *Boulet 2006* różnica znajdowała się na granicy istotności statystycznej. Metaanaliza wyników niniejszych badań nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ze względu na heterogeniczność badań wynikającą z braku zaślepienia w badaniu *Hansel 2006*. Dla porównania dawek w stosunku 1:2 obu preparatów **istotne statystycznie różnice zmiany wartości FEV1 na korzyść budezonidu** zaobserwowano w badaniu *BY9010/M1-136*.

W porównaniu **cyklezonidu z flutykazonem** w stosunku dawek 1:1 oraz 1:2 **nie wykazano istotnych statystycznie różnic** zarówno w odniesieniu do zmiany wartości FEV1, zmiany wartości porannego PEF jak również pozostałych analizowanych parametrów spirometrycznych.

Tabela 18. Wyniki metaanalizy dla porównania cyklezonidu z beklometazonem (wg analizy Producenta).

Badany parametr	N/n	Liczba włączonych badań i czas obserwacji*	Rodzaj parametru	Wartość parametru [95% CI]	GRADE	N/n	Liczba włączonych badań i czas obserwacji	Rodzaj parametru	Wartość parametru [95% CI]	GRADE
Zmiana dobowego nasilenia objawów astmy (ASS)	107/106	Adachi 2007b Okres: 8 tyg.	WMD	-1,00 [-1,70; -0,30]	średni	106/106	Adachi 2007b Okres: 8 tyg.	WMD	-0,28 [-1,00; 0,44]	niski
Częstość stosowania terapii ratunkowych	107/106	Adachi 2007b Okres: 8 tyg.	WMD	-0,51 [-0,88; -0,14]	średni	-	-	-	-	-

CIC – cyklezonid; BDP – beklometazon; WMD – średnia ważona różnica (ang. *Weighted Mean Difference*); GRADE – skala do oceny jakości dowodów; ns – różnica nie była istotna statystycznie; is – różnica istotna statystycznie; ASS – (ang. *Asthma Symptom Score*) Kliniczna punktacja objawów astmy; *na podstawie badania Adachi 2007b;

Zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie częstości stosowania terapii ratunkowych oraz znamiennej redukcje objawów astmy w grupie cyklezonidu w porównaniu do grupy leczonej beklometazonem w stosunku dawek 1:1.

Tabela 19. Wyniki metaanalizy dla porównania cyklezonidu z budezonidem (wg analizy Producenta).

Badany parametr	N/n	Liczba włączonych badań i czas obserwacji	Rodzaj parametru	Wartość parametru [95% CI]	GRADE	N/n	Liczba włączonych badań i czas obserwacji	Rodzaj parametru	Wartość parametru [95% CI]	GRADE
Zaostrzenia	336/192	BY9010/M1-137 Vermeulen 2007 Okres: 12 tyg.	RR	1,57 [0,37; 6,63]	średni	179/180	Boulet 2006 Okres: 12 tyg.	RR	3,02 [0,12; 73,56]	średni
Pogorszenie astmy	731/450	BY9010/M1-137 Vermeulen 2007 BY9010/M1-136 Niphadkar 2005 Okres: 12 tyg.	RR	1,20 [0,76; 1,90]	niski	375/357	Hansel 2006, Boulet 2006 Okres: 12 tyg.	RR	0,97 [0,59; 1,60]	średni
Zmiana dobowego nasilenia objawów astmy (ASS)	307/290	BY9010/M1-137 Vermeulen 2007 BY9010/M1-136 Okres: 12 tyg.	WMD	Ns w każdym z badań	niski	377/366	Hansel 2006 Ukena 2007 Okres: 12 tyg.	WMD	Ns w każdym z badań	niski

Badany parametr	N/n	Liczba włączonych badań i czas obserwacji	Rodzaj parametru	Wartość parametru [95% CI]	GRADE	CIC vs BUD w stosunku dawek 1:2					CIC vs BUD w stosunku dawek 1:1				
						N/n	Liczba włączonych badań i czas obserwacji	Rodzaj parametru	Wartość parametru [95% CI]	GRADE	N/n	Liczba włączonych badań i czas obserwacji	Rodzaj parametru	Wartość parametru [95% CI]	GRADE
Zmiana dziennego nasilenia objawów astmy (ASS)	-	-	-	-	-	377/366	Hansel 2006 Ukena 2007 Okres: 12 tyg.	WMD	Ns w każdym z badań	niski					
Zmiana nocnych objawów choroby (ASS)	-	-	-	-	-	377/366	Hansel 2006 Ukena 2007 Okres: 12 tyg.	WMD	Ns w każdym z badań	niski					
Dni wolne od objawów astmy	188/186	BY9010/M1-137 Vermeulen 2007 BY9010/M1-136 Okres: 12 tyg.	WMD	Ns w każdym z badań	niski	179/180	Boulet 2006 Okres: 12 tyg.	WMD	IS na korzyść CIC	średni					
Częstość stosowania terapii ratunkowych	188/186	BY9010/M1-137 BY9010/M1-136 Okres: 12 tyg.	WMD	Ns w każdym z badań	niski	179/180	Hansel 2006 Ukena 2007 Boulet 2006 Okres: 12 tyg.	WMD	IS na korzyść CIC	średni					
Dni wolne od terapii ratunkowej	188/186	BY9010/M1-137 BY9010/M1-136 Okres: 12 tyg.	WMD	Ns w każdym z badań	niski	179/180	Boulet 2006 Okres: 12 tyg..	WMD	ns	niski					
Zmiana wartości AQLQ	420/291	BY9010/M1-137 Vermeulen 2007* BY9010/M1-136 Okres: 12 tyg.	WMD	CIC nie gorszy od BUD (non-inferior)	wysoki	-	-	-	-	-					

CIC – cyklezonid; BUD – budezonid; WMD–średnia ważona różnica (ang. *Weighted Mean Difference*); GRADE – skala do oceny jakości dowodów; ns – różnica nie była istotna statystycznie; is – różnica istotna statystycznie; ASS – (ang. *Asthma Symptom Score*) Kliniczna punktacja objawów astmy; AQLQ - (ang. *Asthma Quality of life Questionnaire*) kwestionariusz jakości życia chorych z astmą; *zmiana jakości życia wyrażona w skali PAQLQ – (ang. *Pediatric Asthma Quality of life Questionnaire*);

Metaanaliza badań dla poprawy jakości życia wykazała, iż cyklezonid jest nie gorszy od budezonidu w stosunku dawek 1:2. W stosunku dawek 1:1 porównywanych technologii agregacja wyników wykazała istotny statystycznie większy odsetek dni wolnych od objawów choroby w grupie cyklezonidu (wyniki jednego badania Boulet 2006) oraz znamienne obniżenie częstości stosowania terapii ratunkowej w grupie cyklezonidu (Hansel 2006, Ukena 2007, Boulet 2006). Dla pozostałych punktów końcowych (częstość zaostżeń, pogorszenie astmy, zmiany dobowego, dziennego i nocnego nasilenia objawów astmy, liczba dni wolnych od terapii astmy w odniesieniu do stosunku dawek 1:1 i 1:2 jak również dni wolne od objawów astmy, częstość stosowania terapii ratunkowych, dni wolne od terapii ratunkowej dla stosunku dawek 1:1 różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Tabela 20. Wyniki metaanalizy dla porównania cyklezonidu z flutykazonem (wg analizy Producenta).

Badany parametr	N/n	Liczba włączonych badań i czas obserwacji	Rodzaj parametru	Wartość parametru [95% CI]	GRADE	N/n	Liczba włączonych badań i czas obserwacji	Rodzaj parametru	Wartość parametru [95% CI]	GRADE
Zaostrzenia	588/563	BY9010/M1-142 Knox 2007 Magnussen 2007 Ziętkowski 2006 Okres: 12-24 tyg.	RR	1,23 [0,47;3,17]	średni	1030/ 1026	Bateman 2008 Boulet 2007 Dusser 2006 Magnussen 2007 Ziętkowski 2006 Okres: 12-24 tyg.	RR	0,86 [0,46; 1,61]	średni
Pogorszenie astmy	569/551	Knox 2007 Boulet 2007 Magnussen 2007 Okres: 12 tyg.	RR	0,70 [0,36;1,37]	średni	1050/ 1039	Dusser 2006 Magnussen 2007 Buhl 2006 Bateman 2008 Okres: 12-24 tyg.	RR	0,76 [0,51;1,15]	średni
Zmiana dobowego nasilenia objawów astmy (ASS)	494/466	BY9010/M1-142 Knox 2007 Magnussen 2007 Okres:12-24 tyg.	WMD	ns	niski	1266/ 1262	Dusser 2006 Magnussen 2007 Buhl 2006 Bateman 2008 Boulet 2007 Okres: 12-24 tyg.	WMD	ns	niski
Zmiana dziennego nasilenia objawów astmy (ASS)	1106/ 1069	Knox 2007 Magnussen 2007 Ziętkowski 2006 Buhl 2006 Dusser 2006 Boulet 2007 Okres: 12-24 tyg.	WMD	ns	niski	1040/ 1016	Magnussen 2007 Ziętkowski 2006 Buhl 2006 Dusser 2006 Boulet 2007 Okres: 12-24 tyg.	WMD	ns	niski
Zmiana nocnych objawów choroby (ASS)	290/270	Magnussen 2007 Ziętkowski 2006 Okres:12-24 tyg.	WMD	ns	niski	1040/ 1016	Magnussen 2007 Ziętkowski 2006 Buhl 2006 Dusser 2006 Boulet 2007 Okres: 12-24 tyg.	WMD	ns	niski

Badany parametr	N/n	Liczba włączonych badań i czas obserwacji	Rodzaj parametru	Wartość parametru [95% CI]	GRADE	N/n	Liczba włączonych badań i czas obserwacji	Rodzaj parametru	Wartość parametru [95% CI]	GRADE
Dni wolne od objawów astmy	336/312	Knox 2007 Magnussen 2007 Okres: 12 tyg.	WMD	ns	niski	1024/ 1034	Buhl 2006 Boulet 2007 Magnussen 2007 Bateman 2008 Okres: 12-24 tyg.	WMD	ns	niski
Częstość stosowania terapii ratunkowych	290/270	Magnussen 2007 Ziętkowski 2006 Okres: 12 tyg.	WMD	ns	niski	1281/ 1279	Magnussen 2007 Ziętkowski 2006 Buhl 2006, Dusser 2006, Boulet 2007, Bateman 2008 Okres: 12-24 tyg.	WMD	ns	niski
Dni wolne od terapii ratunkowej	336/312	Knox 2007 Magnussen 2007 Okres: 12 tyg.	WMD	ns	niski	1024/ 1034	Buhl 2006 Boulet 2007 Magnussen 2007 Bateman 2008 Okres: 12-24 tyg.	WMD	ns	niski
Zmiana wartości AQLQ (jakość życia)	240/240	BY9010/M1-142 Okres: 24 tyg.	WMD	CIC nie gorszy od FP	wysoki	734/ 741	Boulet 2007 Bateman 2008 Dusser 2006 Okres: 12-24 tyg.	WMD	0,12 [0,04;0,019]	wysoki

CIC – cyklezonid; FP – flutykazon; WMD-średnia ważona różnica (ang. *Weighted Mean Difference*); GRADE – skala do oceny jakości dowodów; ns – różnica nie była istotna statystycznie; is – różnica istotna statystycznie; ASS – (ang. *Asthma Symptom Score*) Kliniczna punktacja objawów astmy; AQLQ - (ang. *Asthma Quality of life Questionnaire*) kwestionariusz jakości życia chorych z astmą;

Metaanaliza wyników badań wykazała, że **cyklezonid znamiennie statystycznie poprawia jakość życia** w porównaniu do flutykazonu w **stosunku dawek 1:1** (Boulet 2007, Bateman 2008, Dusser 2006). Dla punktów końcowych: zaostření astmy, pogorszenie astmy, zmiany dobowego, dziennego lub nocnego nasilenia objawów astmy, liczba dni wolnych od objawów astmy, częstość stosowania terapii ratunkowych, dni wolne od terapii ratunkowych czy jakość życia dla porównania w stosunku dawek 1:2 różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

6.1.4.1.2. 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-actuator (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-actuato)	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 wydechu; 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 znamienne poprawę jakości życia w odniesieniu do wartości wyjściowych. Odsetek chorych z zaostrzeniami był taki sam w obu grupach.

Źródło: załącznik AW-21

Tabela 22. Charakterystyka i wyniki badania obserwacyjnego dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Alvesco.

Badanie	Czas obserwacji	Populacja	Interwencje porównywane	Badane punkty końcowe:	Parametr/wyniki		Różnica w stosunku do wartości wyjściowych
<i>Vogelmeier 2011</i> 3 prospektywne wielośrodkowe badania obserwacyjne open-label na terenie Niemiec	Czas obserwacji 3 m-ce.	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 12 lat, Zdiagnozowana przewlekła astma oskrzelowa w stadium łagodnym lub umiarkowanym, Pacjenci zaczęli leczenie CIC lub przechodzili z innego schematu na CIC, <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Przeciwwskazania dla ICS Wg ChPL: pacjenci z przebyta gruźlicą płuc, grzybiczymi, wirusowymi lub bakteryjnymi infekcjami, pacjenci ze stanem astmatycznym lub innym ostrym epizodem choroby wymagającym intensywnych działań, chorzy wrażliwi na którykolwiek składnik leku, 	N=24037 Mediana wieku: 64,0	Zmiana wartości FEV1 [L]	2,66 [2,65; 2,67]	3,00 [2,99; 3,01]	0,34L
			grupa badana	Zmiana wartości należnej FEV1 [%]	80,7 [80,5;80,9]	90,1 [89,9; 90,2]	9,4%
			K=44,5% M=55,0% Utracono 0,4% pacjentów	Zmiana wartości PEF [L/min]	338 [335;340]	392 [390; 395]	14%
			Postać łagodna 51,3% Postać umiarkowana 44,6%	Obniżenie stężenia NO* [ppb]	53,6 [51,8; 55,4]	26,2 [25,2; 27,1]	51%
			<ul style="list-style-type: none"> cyklezonid (CIC) 160 µg/dobę 	Odsetek chorych z dziennymi objawami astmy [%]	24,3	1,9	22,4%
				Odsetek chorych z nocnymi objawami astmy ≥ 1 tydz.[%]	17,7	4,00	13,7%
				Odsetek chorych z nocnymi objawami astmy ≤ 2 m-c.[%]	34,7	77,7	43%
				Redukcja zaburzeń snu [%]	39,8	8,2	31,6%
				Stosowanie beta-2-agonistów [%]	26,9	8,8	18,1%
			grupa kontrolna	BRAK			

NO – tlenek azotu jest markerem stanu zapalnego;

W badaniu zaobserwowano istotną poprawę czynności płuc (–wartość należna FEV1 wzrosła z 80,7 [80,5;80,9] do 90,1 [89,9; 90,2], wartość PEF wzrosła z 338 [335;340] L/min do 392 [390; 395] L/min), istotną redukcją tlenu azotu (z 53,6 [51,8; 55,4]ppb do 26,2 [25,2; 27,1] ppb), zmniejszenie odsetka pacjentów z objawami dziennymi (z 24,3% do 1,9%) oraz nocnymi (13,3% do 1,3%), zmniejszenie częstości stosowania beta-2-agonistów (z 26,9% do 8,8%).

Źródło: załącznik AW-20

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 porównania cyklezonidu z placebo

Tabela 23. Analiza bezpieczeństwa dla porównania CIC vs PLC (wg analizy Producenta).

Badania	Ryzyko wystąpienia AEs ogółem				Ryzyko wystąpienia ciężkich AEs				AEs związanych z interwencją	Ryzyko utraty z badania z powodu AEs				Ryzyko utraty z badania z powodu braku skuteczności.		
	RR [95% CI]															
Dawka [µg]	100	200	400	800	100	200	400	800	200	100	200	400	800	100	200	400
Adachi 2007a	0,92 [0,70;1,22]	-	0,99 [0,76;1,29]	-	0,20 [0,01;4,15]	0,56 [0,05;6,00]	0,48 [0,04;5,15]	0,34 [0,01;8,22]	-	-	-	--	-	-	-	-
Berger 2009	-	0,85 [0,63;1,14]	-	-	-	2,39 [0,30;19,27]	-	-	0,60 [0,30;1,19]	-	0,38 [0,22;0,65]	-	-	-	0,27 [0,07;0,99]	-
Meltzer 2009	-	0,97 [0,83;1,12]	-	-	-	1,50 [0,16;14,30]	-	-	0,17 [0,01;4,08]	-	0,33 [0,18;0,61]	-	-	-	0,29 [0,12;0,67]	-
O'Byrne 2007	-	1,00 [0,89;1,12]	-	-	-	1,35 [0,51;3,55]	-	-	0,90 [0,43;1,90]	-	0,63 [0,39;1,03]	-	-	-	-	-
Bernstein 2007	-	-	-	0,76 [0,59;0,98]	-	-	-	1,15 [0,40;3,30]	-	-	-	-	-	0,23 [0,09;0,59]	-	-
Chapman 2005	-	-	-	-	-	1,20 [0,42;3,45]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Langdon 2005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3,12 [0,13;75,94]	-	1,09 [0,02;54,30]	-	0,73 [0,52;1,02]	-	0,43 [0,28;0,67]
Wyniki metaanalizy	-	0,97 [0,90;1,05]	-	nd	-	1,29 [0,69;2,41]	-	0,99 [0,37;2,64]	0,69 [0,42;1,14]	-	0,46 [0,34;0,62]	-	-	-	0,28 [0,14;0,57]	-

AEs – ang. Adverse events – działania niepożądane, RR - (ang. Relative Risk) Ryzyko względne

W badaniu *Bernstein 2007* wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść cyklezonidu w dawce 800 µg w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których wystąpiły **działania niepożądane ogółem**. NNT dla tego punktu końcowego wynosiło 9,4 [4,9; 111,8] dla 6 tyg. Należy zwrócić jednak uwagę na niską ocenę tego badania w skali Jadad – 1pkt na 5 możliwych (brak zaślepienia). W badaniu *Berger 2009 i Meltzer 2009* stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść cyklezonidu w dawce 200 µg w odniesieniu do ryzyka utraty z badania z powodu działań niepożądanych. W badaniu *O'Byrne 2007* różnica była bliska granicy istotności statystycznej. Kumulacja wyników tych badań wykazała **istotne statystycznie mniejsze ryzyko utraty z badania z powodu działań niepożądanych** - NNT wyniosło 12,3 [8,6; 21,3] dla okresu od 12 do 52 tyg. Znamienne różnicę dla tego punktu końcowego na korzyść cyklezonidu w dawce 800 µg zaobserwowano również w badaniu *Bernstein 2007* - NNT wyniosło 11,3 [7,2; 26,5] dla 6 tyg. Metaanaliza wyników badań *Berger 2009 i Meltzer 2009* wykazała **istotną statystycznie różnicę na korzyść cyklezonidu** w dawce 200 µg w odniesieniu do **ryzyka utraty z badania z powodu braku skuteczności** – NNT wyniosło 24,9 [15,2; 68,7] dla 16 tyg. Znamienne różnice na korzyść cyklezonidu w dawce 400 µg dla tego punktu końcowego zaobserwowano także w badaniu *Langdon 2005* (NNT=4,1 [2,8; 7,7] dla 12 tyg.), natomiast dla dawki 100µg różnica znajdowała się na granicy istotności statystycznej.

W pozostałych badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa, jak również w kumulacji ilościowej wyników nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy cyklezonidem i placebo w odniesieniu do ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z interwencją, ryzykiem utraty z badania dla dawek 100 i 400µg, ryzykiem utraty z badania z powodu braku skuteczności dla dawki 100µg.

W analizie Producenta badano również charakterystyczne dla wziewnych glikokortykosteroidów miejscowe działania niepożądane takie jak: częstość w występowaniu kandydozy jamy ustnej (w grupie cyklezonidu 1 pacjent przyjmujący cyklezonid w dawce 200µg), nieżyty nosa, bólu gardła lub krtani, infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia gardła. Z uwagi na **brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami** dotyczących tych punktów końcowych nie przedstawiono szczegółowych wyników dla poszczególnych badań w niniejszej analizie .

Analiza bezpieczeństwa dla porównania cyklezonidu z aktywnymi komparatorami.

Tabela 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania cyklezonidu z aktywnymi komparatorami (wg analizy Producenta).

Badania	Ryzyko wystąpienia AEs ogółem		Ryzyko wystąpienia ciężkich AEs		Ryzyko wystąpienia poważnych AEs		Ryzyko wystąpienia AEs związanych z interwencją		Ryzyko utraty z badania z powodu AEs		Ryzyko utraty z badania z powodu braku skuteczności	
	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2
	RR [95% CI]											
Stosunek dawek	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2
	Cyklezonid vs beklometazon											
Chylack 2008	0,98 [0,94;1,02]	-	0,67 [0,43;1,05]	-	-	0,91 [0,71;1,16]	0,60 [0,46;0,77]	-	1,32 [0,76;2,27]	-	1,67 [0,40;6,95]	-
	Cyklezonid vs budezonid											
Boulet 2006	0,81 [0,65;1,01]*	-	0,50 [0,05;5,50]	--	-	-	-	-	-	-	0,79 [0,51;1,22]	-
Hansel 2006	1,20 [0,92;1,57]	-	-	-	-	-	-	-	1,21 [0,27;5,33]	-	1,21 [0,27;5,33]	-
Ukena 2007	1,03 [0,75;1,42]	-	-	-	-	-	-	-	1,52 [0,26;9,02]	-	-	-

Badania	Ryzyko wystąpienia AEs ogółem		Ryzyko wystąpienia ciężkich AEs		Ryzyko wystąpienia poważnych AEs		Ryzyko wystąpienia AEs związanych z interwencją		Ryzyko utraty z badania z powodu AEs		Ryzyko utraty z badania z powodu braku skuteczności	
	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2
RR [95% CI]												
Stosunek dawek	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2
BY9010/M1-136	-	1,03 [0,76;1,40]**	-	2,02 [0,19;21,95]	-	1,76 [0,53;5,88]	-	1,01 [0,26;3,94]	-	2,77 [0,91;8,47]	-	-
BY9010/M1-137	-	1,35 [0,98;1,86]**	-	0,95 [0,25;3,64]	-	-	-	7,00 [0,37;132,83]	-	3,00 [0,12;72,29]	-	-
Niphadkar 2005	-	0,98 [0,66;1,47]	-	3,46 [0,18;66,53]	-	-	-	-	-	0,49 [0,03;7,81]	-	1,97 [0,42;9,15]
Vermeulen 2007	-	1,44 [0,96;2,18]	-	-	-	-	-	0,96 [0,09;10,53]	-	-	-	-
Wyniki metaanalizy	0,99 [0,77;1,27]	1,17 [0,98;1,40]	-	1,43 [0,49;4,14]	nd	nd	nd	1,51 [0,54;4,25]	1,33 [0,43;4,15]	2,27 [0,88;5,86]	0,82 [0,54;1,25]	nd
Cyklezonid vs flutykazon												
Bateman 2008	0,97 [0,85;1,11]											
Boulet 2007	0,92 [0,73;1,16]	-	0,34 [0,04;3,26]	-	-	-	0,44 [0,21;0,94]	-	0,41 [0,13;1,29]	-	-	-
Magnussen 2007	0,89 [0,67;1,19]	0,92 [0,69;1,22]	1,28 [0,29;5,66]	0,93 [0,19;4,57]	-	-	-	-	1,60 [0,39;6,62]	0,93 [0,19;4,57]	0,96 [0,06;15,26]	1,86 [0,17;20,43]
BY9010/M1-142	-	1,03 [0,84;1,26]	-	1,00 [0,14;7,04]	-	-	-	0,60 [0,30;1,20]	-	0,50 [0,15;1,64]	-	-
Knox 2007	-	1,49** [0,97;2,30]	-	4,58 [0,22;93,20]	-	-	-	0,46 [0,04;4,89]	-	2,75 [0,11;65,98]	-	-
Buhl 2006	1,08 [0,85;1,36]	-	0,99 [0,06;15,72]	-	-	-	-	-	1,98 [0,50;7,82]	-	8,90 [0,48;164,47]	-
Dusser2006	0,92 [0,78;1,09]	-	0,94 [0,34;2,65]	-	1,41 [0,65;3,09]	-	0,63 [0,41;0,96]	-	0,85 [0,35;2,05]	-	-	-
Wyniki metaanalizy	0,96 [0,88;1,04]	1,03 [0,89;1,21]	0,89 [0,42;1,89]	1,29 [0,43;3,88]	nd	-	0,57 [0,39;0,83]	0,59 [0,30;1,14]	-	0,72 [0,30;1,73]	3,58 [0,59;21,55]	-

AEs – ang. Adverse events – działania niepożądane * niższy odsetek pacjentów z AE w grupie cyklezonidu; **niższy odsetek pacjentów z AE w grupie cyklezonidu; **RR** – (ang. *Relative Risk*) ryzyko względne;

W żadnym z badań włączonych do analizy bezpieczeństwa nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy cyklezonidem a aktywnymi komparatorami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych działań niepożądanych, utraty z badania z powodu działań niepożądanych czy ryzyka utraty z badania z powodu braku skuteczności. Wykazano **znamiennie mniejsze ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z interwencją** w grupie

cyklezonidu w porównaniu z beklometazonem (NNT = 14,37 [9,64; 28,20] dla okresu 52 tygodni) oraz flutykazonem (NNT = 16,89 [10,24; 48,18] dla okresu od 12 do 24 tygodni) dla porównania w stosunku dawek 1:1.

Tabela 25. Analiza bezpieczeństwa dla porównania cyklezonidu z aktywnymi komparatorami.

Badania	Ryzyko wystąpienia kandydozy jamy ustnej		Ryzyko wystąpienia zapalenia gardła		Ryzyko wystąpienia zapalenia nosogardzieli		Ryzyko wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych		Ryzyko dysfonii		Ryzyko nieżyty nosa		Ryzyko bólu w obrębie gardła i krtani	
	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2
RR [95% CI]														
Stosunek dawek	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2
Cyklezonid vs beklometazon														
Chylack 2008	0,22 [0,12;0,43]		0,95 [0,68;1,33]		1,19 [0,97;1,46]		1,02 [0,78;1,33]		1,42 [0,68;2,95]					
Adachi 2007b	0,99 [0,02;49,48]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wyniki metaanalizy	0,23 [0,12;0,44]		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cyklezonid vs budezonid														
Boulet 2006	1,01 [0,02;50,40]	-	1,21 [0,38;3,88]	-	-	-	0,65 [0,40;1,07]	-	-	-	0,67 [0,19;2,34]	--	1,51 [0,26;8,92]	-
Hansel 2006	-	-	-	-	-	-	0,65 [0,29;1,42]	-	-	-	0,79 [0,29;2,13]	-	-	-
Ukena 2007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BY9010/M1-136	-	-	-	-	-	-	-	1,55 [0,85;2,82]	-	-	-	-	-	-
BY9010/M1-137	0,34 [0,01;8,26]	0,95 [0,02;47,33]	-	-	-	-	-	1,35 [0,70;2,59]	0,95 [0,02;47,33]	-	-	-	-	-
Niphadkar 2005	-	-	-	-	-	-	-	0,69 [0,22;2,12]	-	-	-	0,37 [0,08;1,62]	-	-
Vermeulen 2007	-	0,48 [0,01;24,23]	-	1,54 [0,58;4,12]	-	3,37 [0,42;27,12]	-	0,96 [0,24;3,79]	-	-	-	-	-	-
Wyniki metaanalizy	0,51 [0,05;5,56]	0,69 [0,04;10,49]	-	-	-	-	0,65 [0,43;0,99]*	1,27 [0,86;1,88]	-	-	0,74 [0,34;1,61]	-	-	-
Cyklezonid vs flutykazon														
Bateman 2008	0,41 [0,15;1,14]	-	-	-	1,34 [0,80;2,23]	-	1,12 [0,62;2,02]	-	0,34 [0,16;0,75]	-	1,07 [0,41;2,81]	-	0,98 [0,44;2,18]	-
Boulet 2007	0,05 [0,00;0,92]				1,03 [0,51;2,05]				0,85 [0,26;2,76]				2,05 [0,63;6,72]	

Badania	Ryzyko wystąpienia kandydozy jamy ustnej		Ryzyko wystąpienia zapalenia gardła		Ryzyko wystąpienia zapalenia nosogardzieli		Ryzyko wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych		Ryzyko dysfonii		Ryzyko nieżyty nosa		Ryzyko bólu w obrębie gardła i krtani	
	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2
	RR [95% CI]													
Stosunek dawek	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2
Magnussen 2007	-	-	1,60 [0,39;6,62]	2,17 [0,57;8,32]	0,51 [0,22;1,19]	0,37 [0,15;0,95]	-	-	-	-	0,80 [0,25;2,59]	0,93 [0,30;2,85]	-	-
BY9010/M1-142	-	-	-	-	-	1,04 [0,62;1,75]	-	-	-	-	-	-	-	-
Knox 2007	-	-	-	-	-	0,61 [0,11;3,51]	-	0,37 [0,07;1,80]	-	-	-	0,18 [0,01;3,73]	-	0,91 [0,13;6,26]
Buhl 2006	0,14 [0,01;2,72]	-	1,55 [0,61;3,95]	-	-	-	0,94 [0,52;1,70]	-	-	-	0,87 [0,32;2,35]	-	-	-
Dusser 2006	0,40 [0,18;0,89]	-	-	-	0,81 [0,38;1,71]	--	1,41 [0,51;3,91]	-	1,00 [0,51;1,99]	-	-	-	-	-
Wyniki metaanalizy	0,31 [0,17;0,56]	-	1,57 [0,72;3,42]	-	0,97 [0,70;1,34]	0,77 [0,50;1,19]	1,08 [0,74;1,59]	-	0,63 [0,40;1,00]	-	0,92 [0,51;1,67]	0,71 [0,26;1,95]	1,25 [0,65;2,41]	-

RR – (ang. *Relative Risk*) ryzyko względne; AEs – ang. Adverse events – działania niepożądane; * różnica znajdowała się na granicy istotności statystycznej,

W jednym z badań porównujących cyklezonid z beklometazonem w stosunku 1:1 (*Chylack 2008*) odsetek pacjentów, u których wystąpiła kandydoza był istotnie statystycznie niższy w grupie cyklezonidu. W drugim badaniu (*Adachi 2007b*) kandydozy nie stwierdzono u żadnego z leczonych. Kumulacja ilościowa wyników badań porównujących obie interwencje również wykazała **znamienną statystycznie redukcję ryzyka kandydozy w grupie cyklezonidu**. (NNT dla tego punktu końcowego wyniosło 23,25 [16,70; 38,23] dla okresu od 8 do 52 tygodni.)

Znajdującą się na granicy istotności statystycznej różnicę dla ryzyka wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych wykazano w metaanalizie dla porównania cyklezonidu z budezonidem w dawkach 1:1. Pojedyncze wyniki odnoszące się do różnic dla tego punktu końcowego nie były znamienne.

Dla porównania cyklezonidu z flutykazonem w stosunku dawek 1:1 wykazano **istotną statystycznie redukcję ryzyka kandydozy jamy ustnej** (*Boulet 2007 i Dusser 2006*). Wynik metaanalizy również był istotny statystycznie dla tego punktu końcowego (NNT=32,74 [22,23; 61,99] dla okresu 12-24 tyg.). Dla porównania cyklezonidu z flutykazonem w stosunku 1:2 ryzyko zapalenia nosogardzieli było istotnie statystycznie niższe w grupie cyklezonidu w jednym badaniu (*Magnussen 2007*). W pozostałych badaniach różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie. **Kumulacja ilościowa wyników badań** porównujących obie interwencje zarówno w stosunku dawek 1:1 oraz 1:2 **nie wykazały jednak znamienych statystycznie różnic** pomiędzy grupami w odniesieniu do tego punktu końcowego. W jednym badaniu *Bateman 2008* zaobserwowano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko dysfonii w grupie stosującej cyklezonid zamiast flutykazonu. Metaanaliza wyników nie wykazała jednak znamienych różnic pomiędzy interwencjami.

Analiza bezpieczeństwa dotycząca chorych stosujących doustne glikokortykosteroidy wykazała istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka utraty z badania z powodu działań niepożądanych u chorych w grupie cyklezonidu w dawce 1600µg w porównaniu do placebo. W przypadku ryzyka zapalenia gardła, chrypki, utraty z badania z

powodu działań niepożądanych, wystąpienia działań niepożądanych związanych z interwencją, ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem i ciężkich działań niepożądanych nie zaobserwowano znamienych różnic w grupie leczonej cyklezonidem w porównaniu do grupy przyjmującej placebo.

Wyniki analizy poszerzonej klinicznej

Poszerzona analiza kliniczna przeprowadzona w oparciu o badania porównujące cyklezonid z placebo (*Chapman 2005, Langdon 2005, Lipworth 2005, Pearlman 2005, Derom 2005, Bateman 2006, Cohen 2008*), cyklezonidu z budezonidem (*Hansel 2006, Vermeulen 2007, Kannies 2001*) cyklezonid z flutykazonem (*Zetkowski, Lee 2004, Lee 2005, Derom 2005*). W odniesieniu do zmiany poziomu kortyzolu w moczu zaobserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść cyklezonidu w porównaniu z flutykazonem i budezonidem w stosunku dawek 1:1 i 1:2 nie zaobserwowano natomiast różnic w porównaniu do placebo. W odniesieniu do zmiany poziomu kortyzolu w surowicy zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść cyklezonidu w porównaniu do flutykazonu w stosunku dawek 1:1 (jedno badanie) i 1:2. Nie odnotowano natomiast różnic w porównaniu z placebo (dla budezonidu nie odnaleziono badań dla tego punktu końcowego). W odniesieniu do zmiany stężenia adenozyiny lub metacholiny cyklezonid w porównaniu do placebo znamienne zmniejszał podatność oskrzeli na ekspozycje na substancje prowokujące. W porównaniu do budezonidu i flutykazonu nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy interwencjami. W odniesieniu do zmiany stężenia wydychanego NO znamienne różnice na korzyść cyklezonidu zaobserwowano w porównaniu z placebo, w porównaniu z flutykazonem (jedno badanie dla stosunku dawek 1:1 i 1:2). Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy cyklezonidem i budezonidem w stosunku dawek 1:1 w odniesieniu do tego punktu końcowego.

Wyniki analizy klinicznej na podstawie badań obserwacyjnych

Autorzy raportu przeprowadzili także analizę wyników 2 badań obserwacyjnych (*Kosztyla-Hojna 2007 i Kosztyla-Hojna 2009*) o umiarkowanie poprawnej metodologii (5 pkt w skali NOS). W badaniach tych porównywano jakość głosu u pacjentów leczonych przez okres 6 m-cy flutykazonem i cyklezonidem. Badania wykazały istotne statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia w grupie cyklezonidu w porównaniu do grupy leczonej flutykazonem wystąpienia miejscowych działań niepożądanych takich jak: suchy kaszel, chrypka, suchość gardła, zmęczenie głosu.

Wyniki analizy klinicznej na podstawie opracowań wtórnych

Na podstawie 4 przeglądów systematycznych (*Currie 2003, Dyer 2006, Manning 2008a, Manning 2008b*) dotyczących wziewnych kortykosteroidów stwierdzono, iż: wysokie dawki tych preparatów prowadzą do zmniejszenia nadreaktywności oskrzeli, cyklezonid ma podobną skuteczność do budezonidu i flutykazonu, cyklezonid w porównaniu z placebo prowadzi do poprawy czynności płuc (stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść cyklezonidu dotyczące zmiany FEV₁, zmiany należnej FEV₁, zmiany porannego i wieczornego PEF, objawów astmy) zmniejszenia objawów astmy oraz zmniejszenia częstości stosowania terapii ratunkowych.

6.1.4.2.2. Inne odnalezione informacje

Działania niepożądane na podstawie ChPL Alvesco®: działania niepożądane występujące niezbyt często: nudności, wymioty, nieprzyjemny smak, reakcje w miejscu podania, suchość w miejscu podania, infekcje grzybicze w jamie ustnej, ból głowy, dysfonia, kaszel po inhalacji, paradoksalny skurcz oskrzeli, wyprysk i wysypka. Rzadko występujące działania niepożądane to: kołatanie serca (przy jednoczesnym zastosowaniu leków wykazujących znany wpływ na serce np. teofilina lub salbutamol), ból brzucha, dyspepsja, obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość ze strony układu immunologicznego, nadciśnienie tętnicze. Inne możliwe działania niepożądane: zespół Cushinga, zespół cushingoidalny, niewydolność nadnerczy, opóźnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćma, jaskra.

Źródło: AW-10, AW-11;

Informacje z odnalezionych publikacji

W odnalezionym wieloośrodkowym badaniu RCT *Dahl 2010* obejmującym 480 chorych na przewlekłą astmę oskrzelową w stadium lekkim lub umiarkowanym, analiza bezpieczeństwa wykazała podobny odsetek działań niepożądanych w grupie cyklezonidu (CIC: n=44%) i flutykazonu (FP: n=43%). Najczęściej w obu grupach występowało zapalenie nosogardzieli CIC: n= 26 (10,8%) vs FP: n=25 (10,4%), infekcje górnych dróg oddechowych CIC: n= 16 (6,7%) vs FP: n= 12 (5,0), kandydoza jamy ustnej wystąpiła u 5 pacjentów w grupie cyklezonidu (2,1%) i 12 w grupie flutykazonu (5%).

Odnalezione niemieckie badanie obserwacyjne *Vogelmeier 2011* obejmujące 24037 pacjentów chorych na przewlekłą astmę w stadium lekkim i umiarkowanym wykazało, że cyklezonid jest lekiem bezpiecznym. Działania niepożądane ogółem wystąpiły u 51 chorych (0,2%). Były wśród nich: dysfonia (n=11), kaszel (n=10), kandydoza jamy ustnej (n=5), podrażnienie gardła (n=5), dyskomfort w jamie ustnej (n=2), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (n=2).

Źródło: załącznik AW-20, AW-21;

6.2. Analiza ekonomiczna

Celem niniejszej analizy jest porównanie efektywności i kosztów terapii cyklezonidem z alternatywnymi opcjami terapeutycznymi stosowanymi w leczeniu astmy oskrzelowej (beklometazon, budezonid i flutykazon) u pacjentów powyżej 12. roku życia. Analiza została wykonana przez ██████████ w sierpniu 2010.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i poszerzonej perspektywy płatnika (NFZ + pacjent) w horyzoncie czasowym równym 12 tygodni.

W celu porównania analizowanych schematów leczenia u pacjentów z astmą oskrzelową opracowano model drzewa decyzyjnego. Model powstał w oparciu o przegląd systematyczny opisany w niniejszym raporcie w Rozdziale „6.1.5. Wyniki analizy klinicznej”.

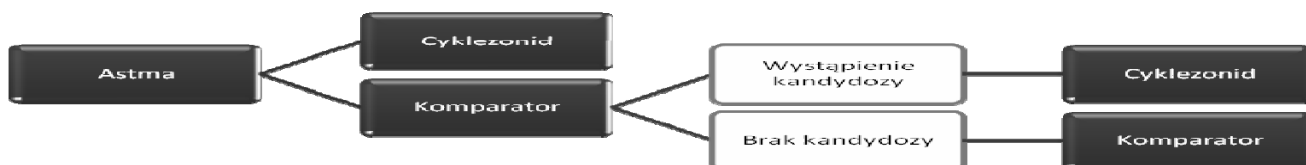
Analiza kosztów-efektywności uwzględniono dane dotyczące efektów kliniczne:

- dla porównania: cyklezonid vs beklometazon:
 - zmiana częstości stosowania terapii ratunkowych astmy,
 - częstość występowania kandydozy jamy ustnej lub gardła,
- dla porównania: cyklezonid vs budezonid:
 - liczba dni wolnych od objawów astmy,
 - zmiana częstości stosowania terapii ratunkowych astmy,
- dla porównania: cyklezonid vs flutykazon:
 - częstość występowania kandydozy jamy ustnej lub gardła,
 - użyteczność stanu zdrowia pacjenta w skali AQLQ.

6.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej

Modelowanie przebiegu leczenia glikokortykosterydami rozpoczyna się od przypisania pacjenta do analizowanych interwencji (cyklezonidu, beklometazonu, budezonidu lub flutykazonu). Następnie, w przypadku wystąpienia kandydozy jamy ustnej lub gardła założono możliwość zmiany stosowanego leku z beklometazonu i flutykazonu na cyklezonid albo w przypadku pacjentów leczonych cyklezonidem, kontynuację dotychczasowej terapii.

Struktura modelu drzewa decyzyjnego wykorzystanego w analizie.



W analizie ekonomicznej uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne:

- terapii glikokortykosterydami ponoszone przez płatnika i pacjenta w przypadku współpłacenia za leki, obejmujące koszty leków oraz monitorowania stosowanej terapii.
- leków stosowanych w trakcie terapii ratunkowych astmy (salbutamol) oraz koszty leczenia kandydozy jamy ustnej i gardła u pacjentów z astmą oskrzelową

Ze względu na krótki horyzont czasowy analizy nie uwzględniono dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych.

Dawkowanie leków opracowano w oparciu o dane Polskiego Indexu Medycznego o dawkach poszczególnych kortykosterydów wziewnych przepisywanych we wskazaniu astma oskrzelowa. Koszt dziennej dawki został określony w oparciu o dane Polskiego Indexu Medycznego o dawkach kortykosterydów wziewnych przepisywanych we wskazaniu astma oskrzelowa, a koszt 1 mg substancji czynnej równy jest średniej ważonej z kosztów 1 mg substancji czynnej wszystkich preparatów danego leku (średnia ważona wielkością zużycia w jednostkach DDD w roku 2009).

Tabela 26. Koszt 1 mg substancji czynnej [PLN].

Preparaty	Koszt 1 mg substancji [PLN]		
	Pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
Cyklezonid	0,34	10,13	10,47
Beklometazon	0,08	1,00	1,08
Budezonid	0,40	2,58	2,98
Flutykazon	0,24	5,43	5,67

Tabela 27. Koszt dziennej dawki glikokortykosteroidów (wielkość dobowej dawki ustalona na podstawie Polskiego Indexu Medycznego - PIM).

Preparaty	Dobowa dawka	Koszt dawki dziennej [PLN]		
		Pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
Cyklezonid	270 µg	0,09	2,69	2,78
Beklometazon	920 µg	0,04	0,46	0,50
Budezonid	490 µg	0,20	1,26	1,46
Flutykazon	580 µg	0,14	3,17	3,31

Na podstawie tabeli 19 zamieszczonej w AW-3;

Użyteczność

Użyteczność w analizie ekonomicznej ustalona została w oparciu o wartość jakości życia mierzonej za pomocą skali AQLQ, na podstawie badań klinicznych porównujących 12-tygodniową terapię cyklezonid z flutykazonem. Przy obliczaniu ICER dokonano zamiany wyników kwestionariusza AQLQ na EQ-5D, zakładając liniową zależność wyników kwestionariusza AQLQ i EQ-5D.

W przypadku uwzględnienia w analizie horyzontu czasowego przekraczającego 12-ście tygodni, z uwagi na brak danych dotyczących zmiany użyteczności stanu zdrowia po tym okresie czasu, w analizie przyjęto, że użyteczność stanu zdrowia w tym czasie jest stała.

Analiza wrażliwości

W jednokierunkowej analizie wrażliwości uwzględniono następujące parametry:

- sposób przeprowadzania analizy ekonomicznej:
 - analiza kosztów-efektywności (uwzględniono efekty zdrowotne istotnie statystycznie różnicujące porównywane opcje terapeutyczne w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa w leczeniu astmy) - opcja podstawowa analizy,
 - analiza ekonomiczna bez uwzględnienia efektów zdrowotnych związanych ze stosowaniem analizowanych leków (analiza minimalizacji kosztów; scenariusz 1).
- horyzont czasowy analizy:
 - 12 tygodni (zgodnie z długością okresu obserwacji w badaniach klinicznych włączonych do przeprowadzonej analizy klinicznej) – opcja podstawowa analizy,
 - horyzont odpowiadający maksymalnej długości czasu obserwacji z badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej (52 tygodnie; scenariusz 2),
- koszt 1 mg substancji:
 - równy średniej ważonej kosztów 1 mg substancji obliczonego dla wszystkich preparatów zawierających tę substancję (średnia ważona zużyciem leków mierzonym w DDD w okresie 1.2009-12.2009) – opcja podstawowa analizy,
 - równy średniej ważonej kosztów 1 mg substancji obliczonego dla wszystkich preparatów zawierających tę substancję (średnia ważona zużyciem leków mierzonym w DDD w okresie 1.2010-3.2010; scenariusz 3a),
 - równy kosztowi 1 mg substancji w opakowaniu, dla którego koszt jednostki leku jest najniższy dla pacjenta (scenariusz 3b),
 - równy kosztowi 1 mg substancji w opakowaniu, dla którego koszt jednostki leku jest najniższy dla płatnika publicznego (NFZ; scenariusz 3c),
 - równy kosztowi 1 mg substancji w opakowaniu, dla którego koszt jednostki leku jest najniższy z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent <współpłacenie za leki>; scenariusz 3d),
- dawkowanie:
 - dzienna dawka leku określona w oparciu o dane Polskiego Indexu Medycznego o dawkach kortykosteroidów wziewnych przepisywanych we wskazaniu astma oskrzelowa - opcja podstawowa analizy,
 - dzienna dawka równa jednostce DDD (scenariusz 4a),
 - dzienna dawka ustalona w oparciu o schematy stosowania glikokortykosteroidów przyjęte w badaniach klinicznych uwzględnionych w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym (scenariusz 4b),
 - dzienna dawka zgodna z wytycznymi GINA (scenariusz 4c),
 - dzienna dawka zgodna z zaleceniami ze stosownych charakterystyk produktów leczniczych (scenariusz 4d),
 - minimalne wielkości dawek analizowanych leków, określone na podstawie wszystkich dostępnych danych (scenariusz 4e),
 - maksymalne wielkości dawek analizowanych leków, określone na podstawie wszystkich dostępnych danych (scenariusz 4f).

Dodatkowe opcje analizy dostępne dla analizy kosztów-efektywności:

1. analiza dla porównania cyklezonidu z beklometazonem:
 - dane dotyczące zmiany częstości stosowania terapii ratunkowych astmy w wyniku terapii beklometazonem:
 - wartość zmiany zaczerpnięta z badania Adachi 2007b - opcja podstawowa analizy,
 - brak zmiany częstości stosowania terapii ratunkowych w trakcie leczenia beklometazonem (dla cyklezonidu zmiana zgodnie z analizą podstawową; scenariusz 6),
 - postępowanie w przypadku wystąpienia u pacjenta kandydozy jamy ustnej lub gardła:

- o zmiana stosowanego leku na cyklezonid (w grupie cyklezonidu kontynuacja dotychczas stosowanej terapii) - opcja podstawowa analizy,
 - o zmiana stosowanego leku na uwzględniony w analizie komparator niezależnie od analizowanej grupy (tj. zmiana stosowanego leku z beklometazonu na cyklezonid lub z cyklezonidu na beklometazon; scenariusz 7a),
 - o kontynuacja dotychczas stosowanej terapii niezależnie od grupy (scenariusz 7b).
2. analiza dla porównania cyklezonidu z budezonidem:
- źródło uwzględnionych danych dotyczących liczby dni wolnych od objawów astmy w terapii cyklezonidem i budezonidem:
 - o wartości uśrednione - opcja podstawowa analizy,
 - o dane z badania Boulet 2006 (scenariusz 8a),
 - o dane z badania Vermeulen 2007 (scenariusz 8b),
 - dane dotyczące zmiany częstości stosowania terapii ratunkowych astmy w terapii budezonidem:
 - o wartość średnia - opcja podstawowa analizy,
 - o wartość minimalna (scenariusz 9a),
 - o wartość maksymalna (scenariusz 9b).
3. analiza dla porównania cyklezonidu z flutykazonem:
- postępowanie w przypadku wystąpienia u pacjenta kandydozy jamy ustnej lub gardła:
 - o zmiana stosowanego leku na cyklezonid (w grupie cyklezonidu kontynuacja dotychczas stosowanej terapii) - opcja podstawowa analizy,
 - o zmiana stosowanego leku na uwzględniony w analizie komparator niezależnie od analizowanej grupy (tj. zmiana stosowanego leku z flutykazonu na cyklezonid lub z cyklezonidu na flutykazon; scenariusz 10a),
 - o kontynuacja dotychczas stosowanej terapii (scenariusz 10b),
 - wartości liniowej zależności dla wyników kwestionariuszy AQLQ i EQ-5D:
 - o zgodnie z oszacowaniem uzyskanym za pomocą metody regresji liniowej na podstawie 5 publikacji – opcja podstawowa analizy,
 - o zgodnie z danymi z publikacji Tsuchiya 2002 (scenariusz 11),
 - procentowy spadek użyteczności stanu zdrowia w momencie zdiagnozowania kandydozy jamy ustnej lub gardła względem wartości określonej na początku analizy:
 - o spadek użyteczności stanu zdrowia do wartości początkowej - opcja podstawowa analizy,
 - o spadek użyteczności stanu zdrowia o połowę poprawy uzyskanej do chwili zdiagnozowania kandydozy (wartość 50%; scenariusz 12).

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

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. 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

Koszty

Koszt monitorowania terapii kandydozy – wyliczanie kosztu porady POZ, w oparciu o stawkę kapitacyjną, w sytuacji kiedy płatnik bez względu na ilość wizyt POZ ponosi koszty, jest nieuzasadnione.

W niniejszej analizie ekonomicznej w porównaniu do analizy ekonomicznej terapii flutykazonem w porównaniu z wybranymi opcjami terapeutycznymi w leczeniu astmy oskrzelowej przyjęto różne koszty za 1 mg flutykazonu, cyklezonidu, budezonidu i beklometazonu oraz przyjęto różne wartości dobowych dawek dla w/w leków.

Użyteczność

Nie testowano w analizie wrażliwości braku spadku użyteczności w sytuacji wystąpienia kandydozy, mimo że jest to parametr niepewny ze względu na arbitralne założenie. W analizie założono że „w momencie wystąpienia kandydozy uwzględniono dodatkowo spadek osiągniętej u pacjenta użyteczności z uwagi na brak danych dotyczących możliwego pogorszenia stanu zdrowia pacjenta w takiej sytuacji w analizie przyjęto, że następuje utrata poprawy użyteczności stanu zdrowia osiągniętej w trakcie terapii pierwszym z leków. W dołączonych do dokumentu pliku excelowskim uwzględniono możliwość przeprowadzenia obliczeń dla dowolnie przyjętego (z zakresu 0-100%) procentowego spadku użyteczności względem wartości początkowej uwzględnionej w analizie”

Efektywność kliniczna

Ocenę efektów zdrowotnych przeprowadzono bez rozróżnienia na uwzględnione w badaniach stosunki dawek, mimo że tylko dla stosunku dawek 1:1 wykazano istotne statystycznie różnice. W „analizie ekonomicznej terapii flutykazonem w porównaniu z wybranymi opcjami terapeutycznymi w leczeniu astmy oskrzelowej”, wykonanej przez ██████████ analizę ekonomiczną wykonano z podziałem na stosunek dawek porównywanych terapii.

Bezpieczeństwo

Przyjęto za krótki horyzont analizy. Ze względu na bardzo krótki czas trwania badań włączonych do analizy ekonomicznej (12 tygodni), nie uwzględniono działań niepożądanych ujawniających się przy dłuższym stosowaniu glikokortykosteroidów: „Aktualne dane wskazują, że u dorosłych skutki ogólnoustrojowe glikokortykosteroidów wziewnych w dawkach odpowiadających $\leq 400 \mu\text{g}$ 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)

Inne

Zgodnie z opisem w analizie ekonomicznej w scenariuszu podstawowym dawkowanie preparatów (cyklezonid, budezonid, beklometazon i flutykazon) zostało oszacowane w oparciu o dane z Polskiego Indeksu Medycznego, natomiast w Tabeli 19. „Koszt dziennej dawki glikokortykosteroidów – analiza podstawowa” jako dawkę dobową przedstawiono wartości dla dawkowania zgodnego z DDD.

Przyjęcie bardzo krótkiego horyzontu analizy ekonomicznej, mimo że w analizie wrażliwości dochodziło do wzrostu kosztów po wydłużeniu horyzontu.

Ograniczenia wymienione przez podmiot odpowiedzialny

1. **„Brak zdefiniowanych progów opłacalności dla analizowanych punktów końcowych nie należących do standardowych jednostek efektywności klinicznej (takich jak lata życia lub lata życia skorygowane o jakość) w astmie oskrzelowej powoduje, że opłacalność porównywanych terapii może być trudna do interpretacji.”** (str. 97)
2. Efektywność terapii analizowana była wyłącznie na podstawie wyników raportowanych w badaniach klinicznych, które wiążą się zwykle z ponadstandardowymi procedurami monitorowania terapii. Praktyczna skuteczność porównywanych interwencji może być niższa niż wskazują na to parametry uwzględnione w opracowaniu (str. 103)
3. W analizie nie uwzględniono długoterminowego wpływu zastosowanych interwencji na bezpieczeństwo pacjenta (m.in. na zmianę poziomu kortyzolu w moczu i surowicy). (str. 104)

4. Ocenę efektów zdrowotnych przeprowadzono bez rozróżnienia na uwzględnione w badaniach stosunki dawek porównywanych opcji terapeutycznych (w analizie klinicznej rozważano stosunki dawek równe 1:1 i 1:2) str. 104
5. W analizie przyjmowano założenie, że wykazana znamienność statystyczna różnic w poszczególnych punktach końcowych dla któregokolwiek z uwzględnionych stosunków dawek jest zachowana niezależnie od zastosowanego sposobu dawkowania leków. (str. 105)
6. W analizie pominięta została dynamika dostosowywania dawki leków, nie uwzględnione zostały ponadto różnice dawkowania dla różnych stopni aktywności astmy oskrzelowej i oporności na stosowane leczenie. Założenie to najprawdopodobniej nieznacznie zawyża koszty ponoszone na zastosowane leki. (str 105)
7. W analizie uwzględniono jedynie preparaty zawierające analizowane substancje czynne w postaci aerozoli oraz proszków do inhalacji. Pominięto preparaty dostępne w postaci zawiesin do nebulizacji, gdyż tej formy analizowanych leków nie uwzględniono w przeprowadzonej analizie klinicznej (str 105)
8. W analizie założono, że wyniki kwestionariuszy AQLQ i EQ-5D są wzajemnie powiązane. Mimo, że w wielu publikacjach odnaleziono poparcie dla tej tezy, w rzeczywistości wymienione zmienne mogą nie być bezpośrednio związane i na każdą z nich wpływ mają również inne czynniki. Dodatkowo w analizie przyjęto, że opisywaną zależność można wyrazić w sposób liniowy. Realna postać zależności tych dwóch zmiennych nie jest znana. (str 106)
9. Pominięto koszty terapii działań niepożądanych analizowanych leków, w tym tak poważnych i brzemiennych w skutki powikłań jak zaostrzenie astmy. Całkowite koszty terapii zostały w ten sposób najprawdopodobniej niedoszacowane. W analizie efektywności klinicznej wykazano jednakże brak różnic istotnych statystycznie w zakresie niemal wszystkich punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa porównywanych interwencji, a zatem koszty leczenia działań niepożądanych należą do kategorii kosztów wspólnych, które najprawdopodobniej nie mają wpływu na wynik analizy. (106-107)
10. Analizę znamienności statystycznej niemal dla wszystkich punktów końcowych, dla których wykazano istotną statystycznie przewagę na korzyść cyklezonidu, oparto – z powodu ograniczonej dostępności danych bądź braku możliwości przeprowadzenia poprawnej metaanalizy zgromadzonych wyników - na pojedynczych badaniach klinicznych. Uzyskane tym samym wyniki dotyczące istotnej statystycznie przewagi cyklezonidu nad analizowanymi lekami należy traktować z dużą dozą ostrożności. (21)

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

cyklezonid vs beklometazon (scenariusz podstawowy)

Tabela 28. Zestawienie efektów klinicznych dla porównania: cyklezonidu z beklometazonem.

Lek	Dobowe zużycie leków ratunkowych [liczba dawek / dzień]	Częstość występowania kandydozy jamy ustnej lub gardła
Cyklezonid	2,00	1,20%
Beklometazon	2,49	5,16%
Wynik inkrementalny	-0,49	-3,96%

Na podstawie Tabeli 25 zamieszczonej w AW-3;

Tabela 29. Zestawienie kosztów dla porównania w 12-tygodniowym horyzoncie czasowym: cyklezonid vs beklometazon.

Kategoria kosztowa	Cyklezonid	Beklometazon	Wyniki inkrementalne
Perspektywa płatnika (NFZ) [PLN]			
Koszt leków	226,22	75,46	144,92
Koszt pozostałych glikokortykosterydów	0	5,84	-5,84
Koszt monitorowania	52,56	52,56	0,00
Koszt terapii ratunkowych	7,88	9,79	-1,92
Koszt terapii kandydozy	0,63	2,72	-2,09
Koszt łączne	287,29	146,37	140,92
Poszerzona perspektywa płatnika (NFZ + pacjent w przypadku współpłacenia za leki) [PLN]			
Koszt leków	233,81	81,45	146,33
Koszt pozostałych glikokortykosterydów	0,00	6,03	-6,03
Koszt monitorowania	52,56	52,56	0,00
Koszt terapii ratunkowych	11,86	14,75	-2,88
Koszt terapii kandydozy	1,36	5,85	-4,49
Koszt łączne	299,59	160,64	138,95

Na podstawie Tabeli 26 zamieszczonej w AW-3;

Tabela 30. Wyniki analizy kosztów - efektywności dla porównania: cyklezonid vs beklometazon.

Perspektywa	Inkrementalny koszt	Koszt jednostki efektywności [PLN]	
		Uniknięcie kandydozy jamy ustnej lub gardła u 1% pacjentów	Redukcja zużycia leków ratunkowych o jedną dawkę na dobę
Perspektywa pacjenta w przypadku współpłacenia za leki	-1,97	CIC jest terapią dominującą	CIC jest terapią dominującą
Perspektywa płatnika (NFZ)	140,92	35,57	289,53
Poszerzona perspektywa płatnika (NFZ + pacjent)	138,95	35,07	285,49

Na podstawie Tabeli 27 zamieszczonej w AW-3; CIC – cyklezonid;

Cyklezonid vs budezonid (scenariusz podstawowy)

Tabela 31. Zestawienie efektów klinicznych dla porównania: cyklezonid vs budezonid.

Lek	Dobowe zużycie leków ratunkowych [liczba dawek / dzień]	Liczba dni wolnych od objawów astmy
Cyklezonid	2,00	60,13
Budezonid	2,02	45,83
Wynik inkrementalny	-0,02	14,30

Na podstawie Tabeli 28 zamieszczonej w AW-3;

Tabela 32. Zestawienie kosztów dla porównania w 12-tygodniowym horyzoncie czasowym: cyklezonid vs budezonid.

Kategoria kosztowa	Cyklezonid	Budezonid	Wyniki inkrementalne
Perspektywa płatnika (NFZ) [PLN]			
Koszty leków	226,22	106,04	120,18
Koszty monitorowania	52,56	52,56	0,00
Koszty terapii ratunkowych	7,88	7,95	-0,08
Koszty łączne	286,66	166,55	120,11
Poszerzona perspektywa płatnika (NFZ + pacjent w przypadku współpłacenia za leki) [PLN]			
Koszty leków	233,81	122,56	111,25
Koszty monitorowania	52,56	52,56	0,00
Koszty terapii ratunkowych	11,86	11,98	-0,11
Koszty łączne	298,23	187,09	111,13

Na podstawie Tabeli 29 zamieszczonej w AW-3;

Tabela 33. Wyniki analizy kosztów - efektywności dla porównania: cyklezonid vs budezonid.

Perspektywa	Inkrementalny koszt	Koszt jednostki efektywności [PLN]	
		Zyskanie dodatkowego dnia wolnego od objawów astmy	Redukcja zużycia leków ratunkowych o jedną dawkę na dobę
Perspektywa pacjenta w przypadku współpłacenia za leki	-8,97	CIC jest terapią dominującą	470,30
Perspektywa płatnika (NFZ)	120,11	8,40	6 296,29
Poszerzona perspektywa płatnika	111,13	7,77	5 825,98

Na podstawie Tabeli 30 zamieszczonej w AW-3; CIC – cyklezonid;

cyklezonid vs flutykazon (scenariusz podstawowy)

Tabela 34. Zestawienie efektów klinicznych dla porównania: cyklezonid vs flutykazon.

Leki	Długość życia pacjenta skorygowana jakością [tyg.]	Częstość występowania kandydozy jamy ustnej lub gardła
Cyklezonid	10,32	1,20%
Flutykazon	10,24	3,87%
Wynik inkrementalny	0,08	-2,67%

Na podstawie Tabeli 31 zamieszczonej w AW-3;

Tabela 35. Zestawienie kosztów dla porównania w 12-tygodniowym horyzoncie czasowym: cyklezonid vs flutykazon.

Kategoria kosztowa	Cyklezonid	Flutykazon	Wyniki inkrementalne
Perspektywa płatnika (NFZ) [PLN]			
Koszt leków	226,22	260,75	-38,91
Koszt pozostałych glikokortykosterydów	0,00	4,38	-4,38
Koszt monitorowania	52,56	52,56	0,00
Koszt terapii kandydozy	0,63	2,04	-1,41
Koszt łączne	279,41	319,73	-40,32
Poszerzona perspektywa płatnika (NFZ + pacjent w przypadku współpłacenia za leki) [PLN]			
Koszt leków	233,81	272,28	-43,00
Koszt pozostałych glikokortykosterydów	0,00	4,53	-4,53
Koszt monitorowania	52,56	52,56	0,00
Koszt terapii kandydozy	1,36	4,39	-3,03
Koszt łączne	287,72	333,76	-46,04

Na podstawie Tabeli 32 zamieszczonej w AW-3;

Tabela 36. Wyniki analizy kosztów - efektywności dla porównania: cyklezonid vs flutykazon.

Perspektywa	Inkrementalny koszt	Koszt jednostki efektywności [PLN]	
		Zyskanie tygodnia życia pacjenta skorygowanego jakością	Uniknięcie kandydozy jamy ustnej lub gardła u 1% pacjentów
Perspektywa pacjenta w przypadku współpłacenia za leki	-5,72	CIC jest terapią dominującą	CIC jest terapią dominującą
Perspektywa płatnika (NFZ)	-40,32	CIC jest terapią dominującą	CIC jest terapią dominującą
Poszerzona perspektywa płatnika	-46,04	CIC jest terapią dominującą	CIC jest terapią dominującą

Na podstawie Tabeli 33 zamieszczonej w AW-3; CIC – cyklezonid;

Wyniki analizy wrażliwości

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

- Scenariuszu 4b (dawkowania zgodnego z protokołem badań klinicznych), 4f (maksymalnych wielkość dawek analizowanych leków), 2 (wydłużenie do 52 tygodni horyzontu analizy) w przypadku porównania *cyklezonid vs beklometazon*;

Scenariusz	Inkrementalny koszt leku [PLN]			Koszt obniżenia dobowej liczby dawek leku ratunkowego o jedną dawkę [PLN]			Koszt uniknięcia wystąpienia kandydozy jamy ustnej lub gardła u 1% pacjentów [PLN]		
	pacjent	NFZ	NFZ + pacjent	pacjent	NFZ	NFZ + pacjent	pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
Podstaw.	-1,97	140,92	138,95	dom.	289,53	285,49	dom.	35,57	35,07
2	-3,84	611,03	607,19	dom.	700,43	696,03	dom.	154,23	153,26
4b	2,55	262,11	264,66	5,24	538,52	543,76	0,64	66,16	66,80
4f	19,22	893,41	912,63	39,48	1 835,61	1 875,10	4,85	225,50	230,35

dom. – terapia dominująca;

- Scenariuszu 3d, 4a, 4c, 4b (dawkowania zgodnego z protokołem badań klinicznych), 4e, 4f (maksymalnych wielkości dawek analizowanych leków), 8a, 9a, 9b (dane dotyczące stosowania terapii ratunkowych w terapii budesonidem: wartość maksymalna), 2 (wydłużenie do 52 tygodni horyzontu analizy) w przypadku porównania cyklezonid vs budesonid:

Scenariusz	Inkrementalny koszt leku [PLN]			Koszt uzyskania jednego dodatkowego dnia wolnego od objawów astmy [PLN]			Koszt redukcji dobowej liczby dawek leku ratunkowego o jedną dawkę [PLN]		
	pacjent	NFZ	NFZ + pacjent	pacjent	NFZ	NFZ + pacjent	pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
Podstaw.	-8,97	120,11	111,13	dom.	8,40	7,77	dom.	6 296,29	5 825,98
1	-8,97	120,11	111,13	-	-	-	-	-	-
2	-39,00	520,21	481,21	dom.	8,40	7,77	dom.	15 413,93	14 258,27
3d	-1,20	156,52	155,32	dom.	10,95	10,86	dom.	8 205,10	8 142,16
4a	-24,61	-50,93	-75,54	dom.	dom.	dom.	dom.	dom.	dom.
4b	-2,12	253,70	251,58	dom.	17,74	17,60	dom.	13 299,57	13 188,39
4c	-8,97	49,45	40,48	dom.	3,46	2,83	dom.	2 592,33	2 122,17
4e	-3,93	41,71	37,78	dom.	2,92	2,64	dom.	2 186,47	1 980,31
4f	-17,50	742,69	725,19	dom.	51,95	50,72	dom.	38 933,76	38 016,37
9a	-9,44	119,18	109,74	dom.	8,34	7,68	dom.	468,89	431,75
9b	-8,51	121,02	112,52	dom.	8,46	7,87	dom.	zdom.	zdom.

dom. – terapia dominująca; zdom. – terapia zdominowana;

- Prawie wszystkich scenariuszach, natomiast największa zmiana nastąpiła po wprowadzeniu scenariusza 4b (dawkowania zgodnego z protokołem badań klinicznych), 4e (minimalna wielkość dawek analizowanych leków), 4f (maksymalnych wielkość dawek analizowanych leków), 4c (dzienna dawka zgodna z wytycznymi GINA), 4d (dzienna dawka zgodna z chpl), w przypadku porównania cyklezonid vs flutykazon:

Scenariusz	Inkrementalny koszt leku [PLN]			Koszt uniknięcia wystąpienia kandydozy jamy ustnej lub gardła u 1% pacjentów [PLN]			Koszt uzyskania jednego dodatkowego tygodnia życia pacjenta skorygowane jego jakością [PLN]		
	pacjent	NFZ	NFZ + pacjent	pacjent	NFZ	NFZ + pacjent	pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
Podstaw.	-5,72	-40,32	-46,04	dom.	dom.	dom.	dom.	dom.	dom.
4b	-2,80	52,65	49,85	dom.	19,69	18,64	dom.	679,47	643,31
4c	-2,09	20,21	18,12	dom.	7,56	6,78	dom.	260,86	233,84
4d	-1,10	42,59	41,49	dom.	15,93	15,51	dom.	549,71	535,46
4e	-0,80	37,28	36,48	dom.	13,94	13,64	dom.	481,17	470,79
4f	-5,40	171,58	166,18	dom.	64,16	62,14	dom.	2 214,35	2 144,71

dom. – terapia dominująca;

Komentarz autorów analizy ekonomicznej: „analiza wrażliwości pokazuje, że porównanie cyklezonidu z flutykazonem obarczone jest największą niepewnością zależną od przyjętych wartości parametrów dotyczących kosztów terapii leków oraz osiągniętych efektów klinicznych”.

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

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika w finansowaniu ze środków publicznych cyklezonidu (Alvesco®) w leczeniu astmy oskrzelowej. Analiza została wykonana przez ██████████ w lipcu 2010.

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz z perspektywy poszerzonej płatnika (NFZ + pacjent w przypadku współpłacenia za leki). Przyjęto 5-letni horyzont czasowy (od 2010 do 2014).

6.3.1. Metodologia oceny

Analizowany scenariusz

Cyklezonid (Alvesco®) jest aktualnie dostępny w Polsce i finansowany ze środków publicznych w ramach wykazów leków refundowanych we wskazaniu astma oskrzelowa. W związku z tym, w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet, nie rozważano „nowego scenariusza”, a jedynie prognozowano wydatki płatnika (NFZ) oraz pacjentów na przestrzeni kolejnych lat.

Oszacowane wydatki poniesione w roku 2009 przez płatnika i pacjentów (w przypadku współpłacenia za leki) na preparaty stosowane w leczeniu astmy oskrzelowej stanowią w niniejszej analizie wydatki referencyjne w odniesieniu do których zaprezentowano wzrost lub spadek wydatków płatnika i pacjentów w latach 2010-2014 (wydatki inkrementalne).

Prognozowane zużycie leków oraz przewidywane wydatki płatnika i pacjentów przedstawiono w 5-letnim horyzoncie czasowym (od 2010 do 2014), przy założeniu, że preparaty refundowane obecnie będą nadal finansowane przez NFZ.

Populacja docelowa

Populację docelową, zgodnie z zaleceniami rejestracyjnymi produktu leczniczego Alvesco® stanowią osoby dorosłe i młodzieży powyżej 12 lat, u których stwierdzono przewlekłą astmę oskrzelową.

Założenia dotyczące szacowania udziału w rynku poszczególnych leków stosowanych w astmie oskrzelowej

W celu oszacowania aktualnych i prognozowanych udziałów poszczególnych preparatów w rynku leków stosowanych w leczeniu astmy oskrzelowej wykorzystano polskie dane sprzedażowe z okresu kwiecień 2005 – marzec 2010 uzyskane od firmy Nycomed. Liczbę sprzedanych opakowań przeliczono na liczbę sprzedanych dawek (DDD) i na ich podstawie oszacowano wielkość sprzedaży poszczególnych grup leków w kolejnych latach analizy.

Zużycie leków oszacowano jako liczbę jednostek DDD poszczególnych preparatów stosowanych w leczeniu astmy oskrzelowej w oparciu o historyczne polskie dane sprzedażowe z okresu kwiecień 2005 – marzec 2010.

Informację o udziałach poszczególnych stosowanych leków w leczeniu astmy oskrzelowej w rynku uzyskano na podstawie analizy danych sprzedażowych dostarczonych przez zamawiającego obejmujących okres od kwietnia 2005 do marca 2010 roku. Określono koszty 1 DDD dla wszystkich preparatów ujętych w

analizie (podział zgodnie z klasyfikacją ATC): R03X2; R03B2; R03J2; R03G3; R03A4; R03G4; R03C2; R03A2; R03C1; R03D1; R03A3; R03F1

Dostarczone przez zamawiającego dane, zgromadzone w ramach Polskiego Indexu Medycznego 2007-2009 prezentują rozkład przepisywanych recept dla danych grup leków we wskazaniu astma oraz POChP. Nie dysponowano danymi dotyczącymi poszczególnych preparatów, dlatego też powyższe odsetki zastosowano do wszystkich preparatów z poszczególnych grup leków. Nie weryfikowano w tym przypadku wskazań rejestracyjnych danych preparatów.

Oszacowano liczbę sprzedanych dawek leków (DDD) na przestrzeni ostatnich 5-ciu lat (kwiecień 2005 marzec 2010). Następnie przeprowadzono prognozę sprzedaży w kolejnych 5-ciu latach (kwiecień 2010 – marzec 2015). Otrzymane wyniki przeskalowano na lata 2010-2014.

Koszty

W analizie podstawowej średnią cenę 1 DDD preparatu ważoną wielkością sprzedaży (sprzedaż w okresie 1.2009-12.2009 mierzona w jednostkach DDD)

Analiza wrażliwości

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości zakładając zmienność następujących parametrów:

1. Udziały zużycia jednostek DDD glikokortykosterydów wziewnych, długo działających beta-2-mimetyków oraz leków skojarzonych w ich łącznej sprzedaży (*prognoza przyszłych udziałów grupy leków skojarzonych na podstawie regresji logarytmicznej (wariant A1)*);
2. Wielkości rynku w zależności od uwzględnionych wskazań zgodnie z danymi z Polskiego Indexu Medycznego (*wydatki inkrementalne przy założeniu średnich wartości odsetków dla wskazania astma (wariant B1), maksymalnych wartości odsetków przepisywanych recept we wskazaniu astma (wariant B2), wyniki dla łącznej sprzedaży preparatów we wskazaniu astma i POChP łącznie (przyjmując wartości średnie odsetka przepisywanych recept (wariant B3))*);
3. Kosztu jednostki DDD dla poszczególnych preparatów (*średnią cenę 1 DDD preparatu ważoną wielkością sprzedaży, sprzedaż w okresie 1.2010-3.2010 mierzona w jednostkach DDD (wariant C1)*);

6.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Analiza wpływu na budżet 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”.

Ograniczenia wymienione przez podmiot odpowiedzialny

- Koszty związane z leczeniem astmy oskrzelowej oszacowano w oparciu o prognozowaną sprzedaż preparatów stosowanych w terapii astmy oskrzelowej. Większość leków stosowanych w terapii astmy oskrzelowej stosowana jest również w innych schorzeniach w związku z czym koszty leczenia samej astmy oskrzelowej zawyżone zostały w analizie o koszty leczenia innych schorzeń.
- W celu oszacowania wielkości zużycia jednostek DDD we wskazaniu astma oskrzelowa wykorzystano dane pochodzące z Polskiego Indeksu Medycznego. Dotyczą one odsetków recept przepisywanych w poszczególnych wskazaniach na poszczególne grupy leków przeciwastmatycznych. Nie dysponowano jednak danymi dotyczącymi konkretnych preparatów. Z uwagi na fakt, że poszczególne preparaty są zarejestrowane w różnych wskazaniach oraz najprawdopodobniej występuje sprzedaż również w ramach off-label, uwzględnienie powyższych odsetków przedstawionych dla całych grup leków może prowadzić do znacznej niezgodności ze stanem faktycznymi, jeśli weźmiemy pod uwagę poszczególne preparaty z danych grup leków. Dlatego też dane te wykorzystano jedynie w analizie wrażliwości, celem pokazania na jakim poziomie mogą oscylować wydatki płatnika i pacjentów jedynie we wskazaniu astma oskrzelowa. Nie są to koszty rzeczywiście ponoszone przez płatnika w ramach refundacji preparatów, dlatego też w ramach analizy podstawowej przedstawiono wyniki przyjmując, że rynek astmy oskrzelowej jest równy całościowemu zużyciu jednostek DDD dla leków przeciwastmatycznych.
- Prognozowaną sprzedaż leków oszacowano w oparciu o historyczne polskie dane sprzedażowe z okresu od kwietnia 2005 do marca 2010, zakładając podobne zachowanie się rynku leków stosowanych w astmie oskrzelowej na przestrzeni kolejnych lat. Na rzeczywistość sprzedaż leków mogą mieć jednak wpływ czynniki, kształtujące rynek leków stosowanych w astmie oskrzelowej w sposób odmienny od historycznego, których nie sposób na chwilę obecną przewidzieć.
- Prognozując przyszłą wielkość zużycia jednostek DDD wybierano tę metodę prognozy, która wskazywała na wyższe dopasowanie współczynnika determinacji. W konsekwencji tego założenia trendy wzrostu dla części grup leków przyjęto zgodnie z metodą regresji liniowej, która z uwagi na swój charakter może prowadzić do przeszacowania zużycia jednostek DDD. Z drugiej strony jednak nie można kategorycznie stwierdzić, że metoda regresji logarytmicznej wskaże lepsze dopasowanie przyszłej sprzedaży. Dlatego też nie można jednoznacznie stwierdzić, czy zużycie jednostek DDD zostało przeszacowane czy niedoszacowane.
- 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.
- Przyjęto założenie o braku możliwości wchodzenia na rynek nowych leków stosowanych w astmie oskrzelowej 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.
- Z uwagi na charakter analizy uwzględniono jedynie koszty leków stosowanych w astmie oskrzelowej. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że przedstawione wydatki nie mogą być traktowane jako wydatki ponoszone przez płatnika na leczenie pacjentów. Przeprowadzona analiza dotyczy jedynie oszacowania przewidywanej zmiany wydatków ponoszonych na preparaty bez uwzględniania pozostałych wydatków związanych z leczeniem.

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

Tabela 37. Liczba sprzedanych jednostek DDD w latach 2010-2014 [w milionach].

Rok	2010	2011	2012	2013	2014
Cyklezonid	52,09	56,01	57,50	55,89	50,83
Pozostałe substancje	621,24	654,02	691,92	732,58	776,42
Łącznie	673,33	710,02	749,42	788,47	827,25

Na podstawie Tabeli 13 zamieszczonej w AW-5;

Tabela 38. Wydatki płatnika i pacjentów (w przypadku współpłacenia za leki) w latach 2010-2014.

Rok	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Perspektywa płatnika (NFZ) [mln PLN]						
Cyklezonid	79,45	84,43	90,78	93,20	90,60	82,39
Pozostałe substancje	1 001,09	1 107,34	1 194,67	1 298,39	1 409,93	1 530,09
Łącznie	1 080,54	1 191,77	1 285,46	1 391,59	1 500,53	1 612,48
Perspektywa pacjenta (w przypadku współpłacenia za leki) [mln PLN]						
Cyklezonid	2,66	2,83	3,04	3,12	3,04	2,76
Pozostałe substancje	448,83	601,19	721,69	878,30	1 049,31	1 235,01
Łącznie	451,49	604,02	724,73	881,42	1 052,35	1 237,77
Perspektywa poszerzona płatnika (NFZ + pacjent (w przypadku współpłacenia za leki)) [mln PLN]						
Cyklezonid	82,12	87,26	93,83	96,32	93,64	85,15
Pozostałe substancje	1 449,92	1 708,53	1 916,36	2 176,69	2 459,24	2 765,10
Łącznie	1 532,03	1 795,79	2 010,19	2 273,01	2 552,87	2 850,26

Na podstawie Tabeli 14 zamieszczonej w AW-5;

Tabela 39. Wydatki inkrementalne płatnika i pacjentów (w przypadku współpłacenia za leki) w latach 2010-2014 w stosunku do wydatków w 2009 roku.

Rok	2010	2011	2012	2013	2014
Perspektywa płatnika (NFZ) [mln PLN]					
Cyklezonid	4,98	11,33	13,75	11,15	2,94
Pozostałe substancje	106,25	193,58	297,30	408,84	529,00
Łącznie	111,23	204,91	311,05	419,99	531,94
Perspektywa pacjenta (w przypadku współpłacenia za leki) [mln PLN]					
Cyklezonid	0,17	0,38	0,46	0,37	0,10
Pozostałe substancje	152,37	272,86	429,47	600,48	786,18
Łącznie	152,53	273,24	429,93	600,86	786,28
Perspektywa poszerzona płatnika (NFZ + pacjent (w przypadku współpłacenia za leki)) [mln PLN]					
Cyklezonid	5,14	11,71	14,21	11,52	3,04
Pozostałe substancje	258,62	466,44	726,77	1 009,32	1 315,19
Łącznie	263,76	478,15	740,98	1 020,84	1 318,22

Na podstawie Tabeli 15 zamieszczonej w AW-5;

Wyniki analizy wrażliwości

Tabela 40. Wyniki analizy wrażliwości – poszerzona perspektywa płatnika (NFZ + pacjent w przypadku współpłacenia za leki) [mln PLN].

Wariant	Wydatki inkrementalne	2010	2011	2012	2013	2014
Podstawowa	Cyklezonid	5,14	11,71	14,21	11,52	3,04
	Łącznie	263,76	478,15	740,98	1020,84	1318,22
Wariant A1	Cyklezonid	8,86	24,07	40,66	57,96	75,98
	Łącznie	232,27	384,12	560,92	733,78	904,05
Wariant B1	Cyklezonid	3,33	7,57	9,19	7,45	1,96
	Łącznie	191,70	346,89	541,88	749,94	971,14
Wariant B2	Cyklezonid	3,40	7,74	9,39	7,61	2,01
	Łącznie	203,70	368,72	575,95	797,43	1033,23
Wariant B3	Cyklezonid	4,67	10,63	12,90	10,46	2,76
	Łącznie	219,89	401,72	624,26	860,91	1112,16
Wariant C1	Cyklezonid	5,14	11,71	14,21	11,52	3,04
	Łącznie	258,47	472,01	733,18	1010,20	1303,49

W analizie wrażliwości istotny wpływ na wynik analizy z poszerzonej perspektywy płatnika miało przyjęcie założeń opisanych w wariantcie A1.

Komentarz autorów bia: „Na podstawie przeprowadzonych jednokierunkowych analiz wrażliwości można wnioskować, że istotny wpływ na wielkość wydatków inkrementalnych dla preparatu Alvesco® ma niepewność w oszacowaniu rozpowszechnienia grupy leków skojarzonych, ponieważ od trendu wzrostu tej grupy zależy w głównej mierze wielkość zużycia jednostek DDD dla cyklezonidu.”

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

6.3.4.3. Informacje z innych źródeł

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

Na podstawie informacji przedstawionych przez Podmiot odpowiedzialny:

„Preparat Alvesco® jest dostępny i finansowany aktualnie w Polsce. W związku z tym wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania cyklezonidu, monitorowania terapii, premedykacji oraz leczenia działań niepożądanych nie ulegną zmianie w stosunku do wymogów stosowanych obecnie.

Podjęcie decyzji o dalszym finansowaniu cyklezonidu pozwoli na utrzymanie obecnego spektrum profilaktycznego pacjentom leczonym z powodu astmy oskrzelowej.”

Źródło: AW-5;

Tabela 41. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o dalszym finansowaniu cyklezonidu ze środków publicznych.

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	Brak takich danych

Czy występują grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej?	Najprawdopodobniej nie
Ocena wpływu finansowania cyklezonidu 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 cyklezonidu 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 wywołania 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 cyklezonidu	Zbliżona do alternatywnych technologii
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy stosowaniu cyklezonidu	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. Przestanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

7.2. Przestanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:

W [REDAKTOWANE] wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych jako skuteczna i bezpieczna w porównaniu do innych leków z tej grupy co podkreślono również w stanowisku własnym.

[REDAKTOWANE] uważa za zasadne finansowanie preparatu Alvesco ze środków publicznych. W stanowisku własnym Pani Prof. podkreśliła:

Wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych:

[REDAKTOWANE] leki złożone (połączenie wziewnego glikokortykosteroidu z długodziałającym beta-2-agonistą) są bardziej skuteczne od pojedynczych leków w terapii astmy. Brak jest jednak badań porównujących skuteczność leków złożonych z cyklezonidem.

[REDAKTOWANE] nie przytoczyła argumentów przeciwko refundowaniu wnioskowanej technologii.

7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem zdrowotny

Zlecenie Ministerstwa Zdrowia, dotyczyło przygotowania „rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego: **leczenie astmy oskrzelowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Alvesco® (cyklezonid)**. Ministerstwo zdrowia zwróciło się również 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.

Preparat Alvesco został dopuszczony do obrotu na terenie Polski **21 stycznia 2005 r.** w leczeniu **przewlekłej astmy oskrzelowej u młodzieży powyżej 12 r.ż oraz dorosłych.**

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne: polską PTChP, wytyczne GINA i SIGN oraz australijską NAC. Wszystkie były pozytywne i zwracały uwagę na szczególne bezpieczeństwo stosowania preparatu Alvesco® z uwagi na formę proleku gwarantującą aktywność substancji czynnej dopiero w płucach i tym samym mniejsze ryzyko miejscowych działań niepożądanych (kandydoza). Istotne jest również dawkowanie – cyklezonid jest podawany raz dziennie co zwiększa prawdopodobieństwo stosowania się pacjentów do zaleceń lekarza (*compliance*). Wśród 7 rekomendacji finansowych 2 były negatywne (należy zwrócić uwagę

iz pochodzą z 2005 r. i zwracały uwagę na niewielką liczbę dowodów klinicznych), 3 pozytywne a 2 pozytywne z ograniczeniami dotyczącymi głównie dość wysokiej ceny preparatu (stąd zaleca się rozważenie w pierwszej kolejności tańszych leków z tej grupy). Brytyjski NICE, kanadyjski CED oraz szkockie SMC podkreślały porównywalną skuteczność cyklezonidu do innych wziewnych glikokortykosteroidów i jednocześnie lepszy profil bezpieczeństwa.

Analiza kliniczna

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa cyklezonidu (Alvesco®) oraz porównanie efektywności klinicznej leku z placebo oraz innymi dostępnymi na polskim rynku kortykosteroidami wziewnymi – beklometazonem, budezonidem i flutykazonem u pacjentów powyżej 12 r.ż z przewlekłą astmą oskrzelową. W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono łącznie 155 doniesień naukowych, z których 29 badań spełniało kryteria włączenia do analizy, w tym 11 RCT dla porównania cyklezonid vs placebo, 2 RCT porównujące cyklezonid z beklometazonem, 7 RCT cyklezonid z budezonidem i 10 RCT cyklezonid z flutykazonem. Dodatkowo wykonano poszerzoną analizę kliniczną, w której uwzględniono kolejnych 5 skrzyżowanych badań RCT. Analizę bezpieczeństwa uzupełniono wynikami dwóch badań obserwacyjnych. W sumie uwzględniono wyniki 36 badań opisanych w 40 publikacjach.

Cyklezonid w porównaniu z placebo istotnie statystycznie: zmniejsza nasilenia objawów astmy, zmniejsza częstość korzystania z terapii ratunkowych, wpływa na poprawę parametrów spirometrycznych (FEV1, PEF, FVC) oraz poprawę jakości życia, a także zwiększa liczbę dni wolnych od objawów astmy.

Dla porównania z **beklometazonem w stosunku dawek 1:1**, cyklezonid wykazał **istotnie statystycznie większą skuteczność w poprawie parametru PEF**, zarówno w pomiarze porannym jak i wieczornym, **znamiennie redukował dobowe nasilenie objawów astmy (ASS)** oraz **zmniejszył znamiennie częstość stosowania terapii ratunkowych**. Wyniki te należy traktować z pewną ostrożnością gdyż dotyczą one jednego badania o małej wiarygodności (1 pkt w skali Jadad) i krótkim okresie obserwacji (8 tyg.). Nie zaobserwowano natomiast istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do: zmiany wartości FEV1, zmiany wartości FVC dla stosunku dawek 1:1 i 1:2 oraz zmiany wartości PEF i zmiany dobowego nasilenia objawów astmy dla stosunku dawek 1:2.

W porównaniu z **budezonidem w stosunku dawek 1:1** odnotowano **znamiennie wyższą skuteczność** w odniesieniu do poprawy wartości **FVC**, a także zmiany wartości klinicznego pomiaru **PEF** (wynik z jednego badania), **istotną statystycznie większą liczbę dni wolnych od objawów choroby** oraz **znamienną redukcję częstości stosowania terapii ratunkowych** w grupie **cyklezonidu**. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami dla takich punktów końcowych jak: zmiana wartości FEV1, zmiana wartości PEF, ryzyko zaostrzeń, pogorszenie astmy, dni wolne od terapii ratunkowej, zmiana dobowego, dziennego i nocnego nasilenia objawów astmy dla stosunku dawek 1:1 i 1:2 oraz dni wolne od objawów astmy, częstość stosowania terapii ratunkowych, zmiana wartości FVC i PEF dla stosunku dawek 1:2. W odniesieniu do jakości życia w stosunku dawek 1:2 metaanaliza wykazała że cyklezonid jest nie gorszy od budezonidu (*non-inferiority*).

W porównaniu z flutykazonem cyklezonid znamiennie poprawiał jakość życia wyłącznie dla stosunku dawek 1:1. (dla porównania w stosunku dawek 1:2 potwierdzono jedynie hipotezę *non-inferiority*). W odniesieniu do poprawy parametrów spirometrycznych (FEV1, PEF, FVC), ryzyka zaostrzeń, pogorszenia astmy, zmiany dobowego, dziennego i nocnego nasilenia objawów astmy (ASS), liczby dni wolnych od objawów astmy oraz częstości stosowania terapii ratunkowych nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic.

Cyklezonid, zarówno w porównaniu z budezonidem oraz z flutykazonem wykazał podobny wpływ na łagodzenie nadreaktywności oskrzeli w teście prowokacyjnym oraz redukcję stanu zapalnego w obrębie oskrzeli wyrażoną poziomem tlenu azotu w wydychanym powietrzu. Z przeprowadzonych porównań z aktywnymi komparatorami można wnioskować, że cyklezonid w stosunku dawek 1:1 oraz 1:2 jest co najmniej równie skuteczny co pozostałe kortykosteroidy wziewne dostępne na polskim rynku.

Analiza bezpieczeństwa

Cyklezonid w porównaniu z placebo nie powodował istotnego statystycznie wzrostu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, zarówno ogółem, ciężkich jak i związanych z interwencją, wzrostu ryzyka

wystąpienia kandydoza jamy ustnej, nieżyty nosa, infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła i nosogardzieli, a także bólu gardłowo-krtaniowego. W poszerzonej analizie klinicznej nie wykazano zaburzeń funkcjonowania osi podwzgórze-przysadka-nadnercza wyrażonej poziomem kortyzolu w moczu oraz surowicy. W porównaniu z placebo stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść cyklezonidu w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka utraty z badania spowodowanej działaniami niepożądanymi. Utrata z badania z powodu braku skuteczności była znamiennej niższa dla cyklezonidu w dawce 200µg oraz 400µg, natomiast dla dawki 100µg nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w porównaniu z placebo.

Cyklezonid w porównaniu z innymi wziewnymi kortykosteroidami nie różnił się istotnie statystycznie pod względem ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych działań niepożądanych, działań niepożądanych związanych z interwencją, ryzyka utraty z powodu działań niepożądanych, ryzyka utraty z badania z powodu braku skuteczności za wyjątkiem jednej **znamiennej różnicy na korzyść cyklezonidu w porównaniu do beklometazonu i flutykazonu w stosunku dawek 1:1 w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z interwencją**. W odniesieniu do ryzyka wystąpienia zapalenia gardła, zapalenia nosogardzieli, bólu w obrębie gardła i krtani, ryzyka dysfonii, nieżyty nosa czy infekcji górnych dróg oddechowych nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy wnioskowaną technologią a komparatorami. Cyklezonid wykazał natomiast istotne statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia kandydozy jamy ustnej w porównaniu do flutykazonu i budezonidu w stosunku dawek 1:1. Dla stosunku dawek 1:2 nie zaobserwowano znamienych różnic.

Poszerzona analiza kliniczna wykazała, że cyklezonid nie powoduje zaburzeń funkcji osi podwzgórze-przysadka-kora nadnerczy.

Analiza ekonomiczna

W analizie kosztów efektywności wyznaczono z poszerzonej perspektywy płatnika inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego:

- 35,07 PLN za uniknięcie kandydozy jamy ustnej lub gardła u 1% pacjentów oraz ok. 285,49 PLN za redukcję za redukcję zużycia leków ratunkowych astmy o 1 dawkę w ciągu doby w przypadku zastosowania terapii cyklezonidem w miejsce beklometazonu;
- 7,77 PLN za zwiększenie liczby dni wolnych od objawów astmy o jeden dzień oraz ok. 5 825,98 PLN za redukcję zużycia leków ratunkowych astmy o 1 dawkę w ciągu doby w przypadku zastosowania terapii cyklezonidem w miejsce budezonidu;
- Terapia cyklezonidem jest dominująca względem terapii flutykazonem w zakresie długości życia skorygowanej jego jakością oraz częstości wystąpienia kandydozy jamy ustnej lub gardła;

W analizie wrażliwości dla porównania *cyklezonid vs budezonid* i *cyklezonid vs beklometazon* największy wpływ na wzrost kosztów inkrementalnych miało przyjęcie następujących parametrów:

1. dawkowanie zgodnego z protokołem badań klinicznych;
2. maksymalne wielkości dawek analizowanych leków;
3. wydłużenie do 52 tygodni horyzontu analizy;

Natomiast w przypadku porównania *cyklezonid vs flutikazon* analiza wrażliwości pokazała, że porównanie to jest obarczone największą niepewnością zależną od przyjętych wartości parametrów dotyczących dawkowania i kosztów terapii leków (dawkowania zgodnego z protokołem badań klinicznych, minimalna wielkość dawek analizowanych leków, maksymalnych wielkość dawek analizowanych leków, dzienna dawka zgodna z wytycznymi GINA, dzienna dawka zgodna z chpl).

Analiza wpływu na budżet

Prognozowana liczba sprzedanych jednostek DDD preparatu Alvesco® wyniesie ok. 52,09 mln w 2010 roku będzie rosła do 55,89 mln PLN w 2013 roku po czym zmaleje do ok. 50,83 mln w roku 2014. Łączna prognozowana sprzedaż jednostek DDD preparatów kształtować się będzie na poziomie ok. 673,33 mln w roku 2010 i będzie wzrastać do ok. 827,25 mln w roku 2014.

Wydatki płatnika na preparaty ujęte w analizie wyniosły w 2009 ok. 1,08 mld PLN i będą systematycznie wzrastać od 1,19 mld PLN w roku 2010 do 1,61 mld PLN w roku 2014. Wydatki płatnika poniesione na finansowanie cyklezonidu (Alvesco®) wyniosły 79,45 mln PLN w 2009 roku i będą rosły do 93,20 mln PLN w 2012 po czym zmaleją do wartości 82,39 mln PLN w roku 2014.

Wydatki pacjentów na preparaty ujęte w analizie (w przypadku współpłacenia za leki) będą systematycznie wzrastać od 604,02 mln PLN w roku 2010 do 1,24 mld PLN w roku 2014. Wydatki pacjentów poniesione na finansowanie cyklezonidu (Alvesco®) wyniosły 2,83 mln PLN w 2010 roku wzrosną do 3,12 mln PLN w 2012 roku, po czym zmaleją do 2,76 mln PLN w roku 2014.

Wydatki z poszerzonej perspektywy płatnika na preparaty ujęte w analizie będą systematycznie wzrastać od 1,80 mld PLN w roku 2010 do 2,85 mld PLN w roku 2014. Wydatki z poszerzonej perspektywy płatnika poniesione na finansowanie cyklezonidu (Alvesco®) wyniosły 87,26 mln PLN w 2010 roku, wzrosną do 96,32 mln PLN w 2012 i zmaleją do 85,15 mln PLN w roku 2014.

8. Piśmiennictwo

1. Adachi M, Ishihara K, Inoue H, et al. Efficacy and safety of once-daily inhaled ciclesonide in adults with mild to moderate asthma: A double-blind, placebo-controlled study. *Respirology*. 2007; 12(4):566-572.
2. ALTANA Pharma. *A comparative study of inhaled ciclesonide 160 ug/day vs budesonide 400 ug/day in patients with asthma*. 2006.
3. ALTANA Pharma. *A comparative study of inhaled ciclesonide 160 ug/day vs. budesonide 400 ug/day in patients with asthma*. 2006.
4. Bateman E, Linnhof A, Homik L, et al. Comparison of twice-daily inhaled ciclesonide and fluticasone propionate in patients with moderate-to-severe persistent asthma. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2008; 21(2):264-275.
5. Berger W, Kerwin E, Bernstein D, et al. Efficacy and safety evaluation of ciclesonide in subjects with mild-to-moderate asthma not currently using inhaled corticosteroids. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2009; 30(3):304-314.
6. Bernstein D. A placebo- and active-controlled (ciclesonide metered-dose inhaler), randomized, parallel-group, dose-range finding study of ciclesonide administered by dry powder inhaler (Ultrahaler) in adult and adolescent patients with persistent asthma. 2007.
7. Boulet L, Bateman E, Voves R, et al. A randomized study comparing ciclesonide and fluticasone propionate in patients with moderate persistent asthma. *Respir. Med.* 2007; 101(8):1677-1686.
8. Boulet L, Drollmann A, Magyar P, et al. Comparative efficacy of once-daily ciclesonide and budesonide in the treatment of persistent asthma. *Respir. Med.* 2006; 100(5):785-794.
9. Buhl R, Vinkler I, Magyar P, et al. Comparable efficacy of ciclesonide once daily versus fluticasone propionate twice daily in asthma. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2006; 19(6):404-412.
10. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CEDAC final recommendation. Ciclesonide (Alvesco® -Altana Pharma Inc.); November 2006; (http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Alvesco_Dec-20-06.pdf)
11. CDC - Asthma - National Health Interview Survey (NHIS) Data. <http://www.cdc.gov/asthma/nhis/09/data.htm>
12. Chapman K, Patel P, D'Urzo A, et al. Maintenance of asthma control by once-daily inhaled ciclesonide in adults with persistent asthma. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 60(3):330-337.
13. Cohen J, Douma W, Ten Hacken N, et al. Ciclesonide improves measures of small airway involvement in asthma. *Eur. Respir. J.* 2008; 31(6):1213-1220.
14. Dahl R., Engelstaetter R., Trebas-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
15. Derom E, Van De Velde V, Marissens S, et al. Effects of inhaled ciclesonide and fluticasone propionate on cortisol secretion and airway responsiveness to adenosine 5' monophosphate in asthmatic patients. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2005; 18(5):328-336.
16. Dusser D. *Comparison of inhaled ciclesonide (640 ug/d) and fluticasone propionate (1000ug/d) in patients with moderate and severe persistent asthma*. 2006.
17. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention Updated 2010. Controller Medications. Inhaled glucocorticosteroids. p. 30-31; (www.ginasthma.org)
18. Hansel T, Benezet O, Kafe H, et al. A multinational, 12-week, randomized study comparing the efficacy and tolerability of ciclesonide and budesonide in patients with asthma. *Clin. Ther.* 2006; 28(6):906-920.
19. Hoshino M. Comparison of effectiveness in ciclesonide and fluticasone propionate on small airway function in mild asthma. *Allergology International: Official Journal of the Japanese Society of Allergology*. 2010; 59(1):59-66.
20. Kannies F, Richter K, Böhme S, et al. Effect of inhaled ciclesonide on airway responsiveness to inhaled AMP, the composition of induced sputum and exhaled nitric oxide in patients with mild asthma. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2001; 14(2):141-147.
21. Knox A, Langan J, Martinot J, et al. Comparison of a step-down dose of once-daily ciclesonide with a continued dose of twice-daily fluticasone propionate in maintaining control of asthma. *Curr. Med. Res. Opin.* 2007; 23(10):2387-2394.
22. Kuna P., Kupczyk M., Kupryś-Lipińska I. Polastma – Narodowy Program Wczesnej Diagnostyki i Leczenia Astmy. Polskie Towarzystwo Alergologiczne, 2009;
23. Kupryś I., Elgalal A., Korzycka-Zaborowska B., Gorski P., Kuna P.: *Urban-rural differences in the prevalence of atopic diseases in Lodz province (Poland)*. Abstract Book, XXIII EAACI Congress, 12-16 June 2004, Amsterdam: 259.
24. Kupryś-Lipińska I., Kuna P. Miejsce cyklezonidu w terapii astmy oskrzelowej. , *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2008; 76: 37–43, <http://www.pneumonologia.viamedica.pl/>

25. Langdon C, Adler M, Mehra S, et al. Once-daily ciclesonide 80 or 320(mu)g for 12 weeks is safe and effective in patients with persistent asthma. *Respir. Med.* 2005; 99(10):1275-1285.
26. Lee D, Fardon T, Bates C, et al. Airway and systemic effects of hydrofluoroalkane formulations of high-dose ciclesonide and fluticasone in moderate persistent asthma. *Chest.* 2005; 127(3):851-860.
27. Lee D, Haggart K, Currie G, et al. Effects of hydrofluoroalkane formulations of ciclesonide 400 (mu)g daily vs fluticasone 250 (mu)g twice daily on methacholine hyper-responsiveness in mild-to-moderate persistent asthma. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2004; 58(1):26-33.
28. Liebhart J., Malolepszy J., Wojtyniak B., Pisiewicz K., Plusa T., Gladysz U.; *Polish Multicentre Study of Epidemiology of Allergic Diseases. Prevalence and risk factors for asthma in Poland: results from the PMSEAD study*, *J. Investig Allergol Clin Immunol.* 2007;17(6):367-74.
29. 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.
30. Magnussen H, Hofman J, Staneta P, et al. Similar efficacy of ciclesonide once daily versus fluticasone propionate twice daily in patients with persistent asthma. *J. Asthma.* 2007; 44(7):555-563.
31. Medicines Management Board. Black Traffic Light Drugs (Not Recommended for Use). Alvesco. <http://www.elmmb.nhs.uk/black-traffic-light-drugs/?locale=en>
32. Meltzer E, Korenblat P, Weinstein S, et al. Efficacy and safety evaluation of ciclesonide in mild-to-moderate persistent asthma previously treated with inhaled corticosteroids. *Allergy Asthma Proc.* 2009; 30(3):293-303.
33. Minister Zdrowia. Informator o lekach refundowanych. www.mz.gov.pl
34. Ministry of Health and Long-Term Care. Committee to Evaluate Drugs (CED). Recommendations and Reasons. Ciclesonide. May 2008; <http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/ciclesonide.pdf>
35. Nathan R, Kanter L, Ostrom N. Ciclesonide improves health-related quality of life in adults and adolescents with mild-to-moderate persistent asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2008; 29(5):521-527.
36. 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
37. Niphadkar P, Jagannath K, Joshi J, et al. Comparison of the efficacy of ciclesonide 160 (mu)g QD and budesonide 200 (mu)g BID in adults with persistent asthma: A phase III, randomized, double-dummy, open-label study. *Clin. Ther.* 2005; 27(11):1752-1763.
38. O'Byrne P, Pedersen S, Postma D. Efficacy of ciclesonide and of a fixed combination with fluticasone propionate and salmeterol versus placebo on long-term asthma control. 2007.
39. Pearlman D, Berger W, Kerwin E, et al. Once-daily ciclesonide improves lung function and is well tolerated by patients with mild-to-moderate persistent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116(6):1206-1212.
40. Pedinoff A. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to assess the efficacy of ciclesonide metered-dose inhaler at a daily dose of 160 ug administered for 12 weeks either in a once-daily regimen in the morning (160 ug q.d. AM) or in a twice-daily regimen (80 ug b.i.d.) in adults and adolescents with mild to moderate persistent asthma treated with inhaled corticosteroids. 2007.
41. Regional Drug and Therapeutics Centre. New Drug Evaluation. Ciclesonide. No 72 September 2005; (http://www.nyrtdc.nhs.uk/docs/nde/NDE_72_Ciclesonide_a.pdf)
42. Samoliński B.: *Epidemiologia alergii i astmy w Polsce - doniesienie wstępne badania ECAP*, TERAPIA 2008, 4 (208): 127-131.
43. Scottish Medicines Consortium. Ciclesonide 80 mcg, 160 mcg inhaler (Alvesco®) Altana Pharma Ltd No (412/07). Product Update; October 2007; (<http://www.scottishmedicines.org.uk>)
44. Scottish Medicines Consortium. Ciclesonide 80-160 µg inhaler (Alvesco®) Altana Pharma Limited No (184/05); June 2005; (<http://www.scottishmedicines.org.uk>)
45. Scottish Medicines Consortium. Ciclesonide, 40-160 micrograms metered dose inhaler (Alvesco®) Altana Pharma No (249/06); March 2006; (<http://www.scottishmedicines.org.uk>)
46. Ukena D, Bibberger C, Steinijs V, et al. Ciclesonide is more effective than budesonide in the treatment of persistent asthma. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2007; 20(5):562-570.
47. Vermeulen J, Gyurkovits K, Rauer H, et al. Randomized comparison of the efficacy and safety of ciclesonide and budesonide in adolescents with severe asthma. *Respir. Med.* 2007; 101(10):2182-2191.
48. Wilson AM, Duong M, Pratt B, et al. Anti-inflammatory effects of once daily low dose inhaled ciclesonide in mild to moderate asthmatic patients. *Allergy.* 2006; 61(5):537-542.
49. Zietkowski Z, Bodzenta-Lukaszyk A, Tomasiak M, et al. Effect of ciclesonide and fluticasone on exhaled nitric oxide in patients with mild allergic asthma. *Respir. Med.* 2006; 100(9):1651-1656.
50. Vogelmeier Claus F., Hering T., Lewin T., Sander P., Bethke T. Efficacy and safety of ciclesonide in the treatment of 24,037 asthmatic patients in routine medical care. *Respiratory Medicine* (2011) 105, 186-194
51. Szczeklik A., Choroby wewnętrzne: stan wiedzy na rok 2010. Kraków: Medycyna Praktyczna. ISBN 978-83-7430-255-5

52. Ministerstwo Zdrowia. Informator o lekach. <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search>
53. 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>
54. NICE. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE technology appraisal guidance 138. Inhaled corticosteroids for the treatment of chronic asthma in adults and in children aged 12 years and over. March 2008; <http://www.nice.org.uk/>
55. ELMMB. East Lancashire Health Economy . Medicines Management Board. Black Traffic Light Drugs. Ciclesonide Inhaler (Alvesco); August 2005; <http://www.elmmb.nhs.uk/black-traffic-light-drugs/?locale=en>
56. SMC. Scottish Medicines Consortium. Ciclesonide 80, 160 µg inhaler (Alvesco). No 184/05, June 2005;
57. SMC. Scottish Medicines Consortium. Ciclesonide, 40-160 micrograms metered dose inhaler (Alvesco) No 249/06, March 2006;
58. SMC. Scottish Medicines Consortium. Ciclesonide 80, 160 µg inhaler (Alvesco). No 412/07 October 2007; www.scottishmedicines.org.uk
59. GINA. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2010 (update); http://www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2010.pdf
60. NAC. National Asthma Council Australia. Asthma Management Handbook 2006. http://www.nationalasthma.org.au/cms/images/stories/amh2006_web_5.pdf
61. Ministry of Health and Long-Term Care. Committee to Evaluate Drugs. Ciclesonide. May 2008; http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Alvesco_Dec-20-06.pdf
62. Kuprys-Lipińska I., Kuna P. Miejsce cyklezonidu w terapii astmy oskrzelowej. Pneumonol. Alergol. Pol. 2008; 76: 37–43; www.pneumonologia.viamedica.pl;
63. NYRDTC. Regional Drug and Therapeutics Centre. Ciclesonide. September 2005; http://www.nyrdtc.nhs.uk/docs/nde/NDE_72_Ciclesonide_a.pdf
64. SIGN. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma. May 2011; <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign101.pdf>
65. 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>

70. Ustawa z dn. 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Nr 210, poz. 2135)
71. Ustawa z dn. 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696)
- 72.

