



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej  
nr 82/2011 z dnia 26 września 2011r.  
w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych  
albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania  
świadczenia opieki zdrowotnej  
„Ciclesonidum (Alvesco 160, Alvesco 80)”  
we wskazaniu astma oskrzelowa**

*Rada Konsultacyjna uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego poziomu i sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Ciclesonidum (Alvesco 160, Alvesco 80)” we wskazaniu: astma oskrzelowa, pod warunkiem istotnego obniżenia ceny.*

*Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne utworzenie wspólnych grup limitowych dla wszystkich wziewnych steroidowych leków przeciwastmatycznych, natomiast uważa za zasadne utworzenie oddzielnych podgrup dla poszczególnych leków.*

#### **Uzasadnienie**

Na podstawie porównań cyklezonidu z aktywnymi komparatorami można przyjąć, że lek ten jest porównywalny z dostępnymi w Polsce glikokortykosteroidami wziewnymi w zakresie skuteczności klinicznej.

Lek wyróżnia spośród wziewnych glikokortykosteroidów korzystniejszy profil bezpieczeństwa wynikający z formy technologicznej (inhalator ciśnieniowy z nośnikiem HFA – hydroksyfluroalkanem), postaci farmakologicznej (forma proleku), profilu farmakokinetycznego (99% leku metabolizowane w pierwszym przejściu przez wątrobę), co przekłada się na zmniejszenie miejscowych i ogólnoustrojowych objawów niepożądanych w porównaniu z innymi dostępnymi wziewnymi glikokortykosteroidami.

#### **Tryb przygotowania stanowiska**

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 04.11.2009 (znak pisma: MZ-PL-460-8365-103/GB/10) oraz raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Alvesco® (cyklezonid) w leczeniu astmy oskrzelowej” nr AOTM-OT-0266.<sup>1</sup>

#### **Problem zdrowotny**

Astma oskrzelowa (łac. *asthma bronchiale*) jest przewlekłą chorobą zapalną dróg oddechowych, w której przewlekłe 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 wyróżnia się: astmę uczuleniową (zewnętrzno pochodną, alergiczną, atopową), astmę



nieuczuleniową (wewnątrzpochodną, niealergiczną, nieatopową), postaci mieszane z komponentą zarówno uczuleniową, jak i niealergiczną.<sup>2,3</sup>

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).<sup>2,3</sup>

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.<sup>2,3</sup>

W przebiegu astmy dochodzi do zaostrzeń, które mogą się rozwijać stopniowo lub gwałtownie. Przyczyną jest najczęściej zakażenie układu oddechowego lub niepowodzenie 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.

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 około 1500 osób.<sup>2</sup>

### **Obecna standardowa terapia**

Astmy nie można wyleczyć, ale prawidłowe leczenie na ogół pozwala kontrolować chorobę. W leczeniu astmy ważną rolę odgrywa edukacja chorego, która powinna obejmować informacje dotyczące: rozpoznania i istoty choroby; dostępnych metod leczenia, z uwzględnieniem podziału na leki kontrolujące przebieg choroby i przyjmowane doraźnie, techniki przyjmowania leków wziewnych, możliwych skutków ubocznych leczenia; metod zmniejszenia narażenia na czynniki powodujące napady astmy; monitorowania kontroli choroby, metod postępowania w razie pogorszenia kontroli astmy i zaostrzeń choroby (w tym informacje, kiedy należy szukać pomocy medycznej).<sup>2</sup>

W przewlekłym leczeniu astmy stosuje się:<sup>2,3</sup>

- 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, długo działające  $\beta_2$ -mimetyki wziewne w połączeniu z glikokortykosteroidami wziewnymi, teofilina o przedłużonym uwalnianiu, kromony oraz przeciwciała anti-IgE. Najskuteczniejsze w tej grupie są glikokortykosteroidy wziewne.
- Leki przyjmowane doraźnie (objawowe), tak zwane terapie ratunkowe astmy – stosowane w razie potrzeby, w celu szybkiego zniesienia skurczu oskrzeli i jego objawów podmiotowych. Są to: szybko działające beta2-mimetyki wziewne lub doustne, wziewne leki przeciwcholinergiczne, krótko działające preparaty teofiliny.

Większość podstawowych leków stosuje się wziewnie za pomocą różnego typu inhalatorów: ciśnieniowych, proszkowych i nebulizatorów. Dzięki tej drodze podania docierają one bezpośrednio do dróg oddechowych, a więc do miejsca, gdzie toczy się proces zapalny, i mniejsze jest ich działanie ogólnoustrojowe.<sup>2</sup>

Powyższe zalecenia oparto na światowych wytycznych klinicznych: GINA (2010),<sup>3</sup> SIGN (2011),<sup>5</sup> NAC (2006).<sup>6</sup>

### **Opis świadczenia<sup>4</sup>**

Cyklezonid (Alvesco®), kod ATC: R03BA08 (grupa farmakoterapeutyczna: inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, glikokortykosteroidy podawane wziewnie) 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 przeciwwzapalnym. Został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu 21 stycznia 2005 roku.

Cyklezonid jest wskazany do leczenia osób dorosłych i młodzieży powyżej 12 lat, u których stwierdzono przewlekłą astmę oskrzelową.

Cyklezonid podawany jest 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 terapia podtrzymująca.

Aktualnie preparat Alvesco® (cyklezonid) jest finansowany ze środków publicznych – znajduje się na wykazie leków refundowanych, wydawanych po wniesieniu opłaty ryczałtowej, we wskazaniu: astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli.

### **Efektywność kliniczna<sup>1</sup>**

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności cyklezonidu, porównanie efektywności klinicznej leku z placebo (PLC) 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 30 badań spełniających kryteria włączenia do analizy, w tym 11 RCT dla porównania cyklezonid vs PLC, 2 RCT porównujące cyklezonid z beklometazonem, 7 RCT cyklezonid z budezonidem i 10 RCT cyklezonid z flutykazonem. W 18 badaniach porównano cyklezonid z aktywnymi komparatorami w stosunku dawek 1:1 lub 1:2.

Cyklezonid w porównaniu z placebo istotnie statystycznie (i.s.) zmniejsza nasilenie objawów astmy, zmniejsza częstość korzystania z terapii ratunkowych, wpływa na poprawę parametrów spirometrycznych (FEV1 – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa, PEF – szczytowy przepływ wydechowy, FVC – natężona pojemność życiowa) oraz poprawę jakości życia, a także zwiększa liczbę dni wolnych od objawów astmy.

Dla porównania z beklometazonem w stosunku dawek 1:1, cyklezonid wykazał i.s. większą skuteczność w poprawie parametru PEF, zarówno w pomiarze porannym [WMD=18,07 (95% CI: 7,69;28,45)], jak i wieczornym [WMD = 13,32 (95% CI: 3,13;23,51)], i.s. redukował dobowe nasilenie objawów astmy (ASS), [WMD= -1,00 (95% CI: -1,70; -0,30)] oraz i.s. zmniejszał częstość stosowania terapii ratunkowych [WMD= -0,51 (95% CI: -0,88; -0,14)]. Wyniki te należy traktować ostrożnie (RCT o małej wiarygodności i krótkim okresie obserwacji – 8 tygodni). Nie zaobserwowano natomiast i.s. różnic w odniesieniu do: zmiany wartości FEV1, zmiany wartości FVC dla stosunku dawek 1:1 i 1:2 ani zmiany wartości PEF i zmiany dobowego nasilenia objawów astmy dla stosunku dawek 1:2.

W porównaniu z budezonidem w stosunku dawek 1:1 odnotowano i.s. wyższą skuteczność w odniesieniu do poprawy wartości FVC [WMD = 0,08 (95% CI: 0,02;0,15)], a także zmiany wartości pomiaru PEF [WMD = 19,00 (95% CI: 2,37; 35,63)], i.s. większą liczbę dni wolnych od objawów choroby oraz i.s. redukcję częstości stosowania terapii ratunkowych w grupie cyklezonidu. Nie zaobserwowano i.s. różnic pomiędzy interwencjami dla takich punktów końcowych jak: zmiana wartości FEV1, 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 porównaniu cyklezonidu z flutykazonem w stosunku dawek 1:1 wykazano nieznaczną choć i.s. przewagę w zakresie oceny jakości życia kwestionariuszem AQLQ; nie wykazano i.s. różnic dla dawek 1:1 oraz 1:2 w odniesieniu do zmiany wartości FEV1, zmiany wartości porannego PEF ani pozostałych analizowanych parametrów spirometrycznych.

Podobną skuteczność kliniczną porównywanych steroidów wziewnych w astmie potwierdzają badania skrzyżowane (cross-over; 7 badań), obserwacyjne (2 badania o umiarkowanie poprawnej metodologii) oraz odnalezione badania wtórne.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Analizę bezpieczeństwa oparto na tych samych badaniach, co analizę kliniczną. Do poszerzonej analizy bezpieczeństwa włączono 1 wieloośrodkowe badanie RCT oraz badanie obserwacyjne. Dodatkowe źródło informacji stanowiła ChPL.

Cyklezonid w porównaniu z placebo nie powodował i.s. wzrostu ryzyka działań niepożądanych, zarówno ogółem, ciężkich, jak i związanych z interwencją, wzrostu ryzyka kandydozy jamy ustnej, nieżyty nosa, infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia gardła i nosogardzieli, a także bólu gardłowo-krtaniowego. W poszerzonej analizie klinicznej, włączającej 7 badań typu cross-over, nie wykazano zaburzeń funkcjonowania osi podwzgórze-przysadka-nadnercza wyrażonych poziomem kortyzolu w moczu oraz surowicy. W porównaniu z placebo stwierdzono i.s. różnicę na korzyść cyklezonidu w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka utraty z badania spowodowanej działaniami niepożądanymi [RR = 0,46 (95% CI: 0,34;0,62), NNH = 25 (95% CI: 15; 69)]. Utrata z badania z powodu braku skuteczności była i.s. niższa dla cyklezonidu w dawce 200 µg [RR = 0,28 (95% CI: 0,14;0,57), NNH = 11 (95% CI: 7; 27)] oraz 400 µg [RR = 0,43 (95% CI: 0,28;0,67), NNH = 4 (95% CI: 3; 8)], natomiast dla dawki 100 µg nie stwierdzono i.s. różnic w porównaniu z PLC.<sup>1</sup>

Cyklezonid w porównaniu z innymi wziewnymi kortykosteroidami nie różnił się i.s. pod względem ryzyka działań niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych działań niepożądanych, działań niepożądanych związanych z interwencją, ryzyka utraty z badania z powodu działań niepożądanych, ryzyka utraty z badania z powodu braku skuteczności. W odniesieniu do ryzyka poszczególnych działań niepożądanych nie zaobserwowano i.s. różnic pomiędzy wnioskowaną technologią a komparatorami. Cyklezonid powodował natomiast i.s. mniejsze ryzyko kandydozy jamy ustnej w porównaniu do flutykazonu i beklometazonu w dawkach 1:1 [RR = 0,31 (95% CI: 0,34;0,62), NNH = 33 (95% CI: 22; 62)]. Dla stosunku dawek 1:2 nie zaobserwowano i.s. różnic.<sup>1</sup>

W wieloośrodkowym badaniu RCT obejmującym 480 chorych na przewlekłą astmę oskrzelową w stadium lekkim lub umiarkowanym, analiza bezpieczeństwa wykazała podobny odsetek działań niepożądanych w grupie cyklezonidu (44%) i flutykazonu (43%). Najczęściej w obu grupach występowało zapalenie nosogardzieli, infekcje górnych dróg oddechowych.<sup>1</sup>

W dużym badaniu obserwacyjnym bez grupy kontrolnej (>24 tys. chorych z astmą łagodną-umiarkowaną przyjmujących cyklezonid; 3 mies. obserwacji) objawy niepożądane wystąpiły u 0,2% badanych. Były wśród nich: dysfonia, kaszel, kandydoza jamy ustnej, podrażnienie gardła, dyskomfort w jamie ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej.<sup>1</sup>

Na podstawie informacji zawartych w ChPL działania niepożądane występujące niezbyt często to: 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 o znanym wpływie na serce, np. teofiliny lub salbutamolu), 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.<sup>4</sup>

### **Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika<sup>1</sup>**

Analiza ekonomiczna, przedłożona przez podmiot odpowiedzialny, dotyczyła oszacowania efektywności kosztowej dla porównania kosztów terapii cyklezonidu z alternatywnymi opcjami terapeutycznymi stosowanymi w leczeniu astmy oskrzelowej (beklometazon, budesonid i flutykazon) u pacjentów powyżej 12. roku życia. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i poszerzonej perspektywy płatnika (NFZ + pacjent). Przyjęto 12-tygodniowy horyzont czasowy,

zgodny z RCT. Według Wytycznych HTA analiza ekonomiczna dla choroby trwającej całe życie powinna jednak obejmować czas do zgonu.

W analizie kosztów-efektywności uwzględniono dane dotyczące następujących efektów klinicznych: 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. Jednocześnie należy zaznaczyć, że przewaga kliniczna cyklezonidu nad beklometazonem, budezonidem i flutykazonem oparta została na RCT o krótkim okresie obserwacji i nie wykazała jednoznacznie przewagi efektywności klinicznej żadnego z kortykosteroidów wziewnych.

W analizie ekonomicznej uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne terapii glikokortykosteroidami ponoszone przez płatnika i pacjenta w przypadku współpłacenia za leki, obejmujące koszty leków oraz monitorowania stosowanej terapii (przeciętna liczba wizyt kontrolnych w trakcie terapii glikokortykosteroidami); leków stosowanych w terapii ratunkowej astmy (salbutamol) oraz koszty leczenia kandydozy jamy ustnej i gardła u pacjentów z astmą oskrzelową.

Dawkowanie leków opracowano w oparciu o dane Polskiego Indexu Medycznego o dawkach poszczególnych kortykosteroidów wziewnych przepisanych we wskazaniu astma oskrzelowa. Koszt dziennej dawki (DDD) został określony w oparciu o dane Polskiego Indexu Medycznego o dawkach kortykosteroidów wziewnych przepisanych 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).

Według przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny analizy kosztów efektywności, inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego z perspektywy płatnika wyniósł:

- 36 zł za uniknięcie kandydozy jamy ustnej lub gardła u 1% pacjentów oraz około 290 zł za redukcję zużycia leków ratunkowych o 1 dawkę na dobę w przypadku zastosowania terapii cyklezonidem w miejsce beklometazonu;
- 8 zł za uzyskanie 1 dnia wolnego od objawów astmy oraz około 6,3 tys. zł za redukcję zużycia leków ratunkowych o 1 dawkę na dobę w przypadku zastosowania terapii cyklezonidem w miejsce budezonidu;
- terapia cyklezonidem jest dominująca względem terapii flutykazonem w zakresie zyskania tygodnia życia pacjenta skorygowanego jakością oraz uniknięcia kandydozy jamy ustnej lub gardła u 1% pacjentów.

Należy jednak podkreślić, że wskazane wyniki dotyczą 12-miesięcznego horyzontu czasowego.

W analizie wrażliwości dla porównania cyklezonid vs budezonid i cyklezonid vs beklometazon największy wpływ na wzrost kosztów inkrementalnych miało przyjęcie następujących parametrów: dawkowanie zgodne z protokołem badań klinicznych; maksymalne wielkości dawek analizowanych leków; wydłużenie do 52 tygodni horyzontu analizy.

Natomiast w przypadku porównania cyklezonid vs flutykazon 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, DDD zgodna z ChPL).

Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy NFZ oraz poszerzonej (NFZ + pacjent w przypadku współpłacenia za leki). Przyjęto 5-letni horyzont czasowy. Analiza miała na celu określenie przewidywanych wydatków płatnika w finansowaniu ze środków publicznych cyklezonid w leczeniu astmy oskrzelowej.

W ramach analizy nie rozważano nowego scenariusza, a jedynie prognozowano wydatki płatnika (NFZ) oraz pacjentów na przestrzeni kolejnych lat. Prognozowane zużycie leków oraz przewidywane wydatki płatnika i pacjentów przedstawiono przy założeniu, że preparaty refundowane obecnie będą

nadal finansowane przez NFZ. Populację docelową, zgodnie z zaleceniami rejestracyjnymi stanowią osoby dorosłe i młodzież powyżej 12 lat, u których rozpoznano astmę oskrzelową.

Prognozowana liczba sprzedanych jednostek DDD preparatu cyklezonid wyniesie około 52 mln w 2010 roku, 55 mln w 2013 roku oraz 50 mln w roku 2014. Łączna prognozowana sprzedaż jednostek DDD dla wszystkich interwencji stosowanych w leczeniu astmy oskrzelowej kształtować się będzie na poziomie około 673 mln w roku 2010 i wzrośnie do około 827 mln w roku 2014.

Wydatki płatnika na preparaty ujęte w analizie wyniosły w 2009 około 1 mld zł i będą systematycznie wzrastać od 1,1 mld zł w roku 2010 do 1,6 mld zł w roku 2014. Wydatki płatnika poniesione na finansowanie cyklezonidu wyniosły 79 mln zł w 2009 roku. Przewidywany jest ich wzrost do 93 mln zł w 2012, po czym zmniejszenie do wartości 82 mln zł w roku 2014, z uwagi na fakt, że grupa glikokortykosteroidów wziewnych jest wypierana przez leki skojarzone.

W przypadku współpłacenia za leki wydatki pacjentów na preparaty ujęte w analizie będą wzrastać od 604 mln zł w roku 2010 do 1,2 mld zł w roku 2014. Wydatki pacjentów poniesione na finansowanie cyklezonidu wyniosły 2,8 mln zł w 2010 roku, po czym wzrosną do 3,1 mln zł w 2012 i zmaleją do 2,7 mln zł w roku 2014.

Zarówno kanadyjski CED (2008),<sup>7</sup> brytyjskie NICE (2008),<sup>8</sup> jak i szkockie SMC (2007)<sup>9</sup> rekomendują finansowanie cyklezonidu w postaci wziewnej w celu kontroli astmy u dorosłych i młodzieży (powyżej 12 lat).

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna przyjęła stanowisko jak na wstępie.

#### **Piśmiennictwo**

1. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Alvesco® (cyklezonid) w leczeniu astmy oskrzelowej” nr AOTM-OT-0266. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, wrzesień 2011.
2. Szczeklik A, et.al. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010.
3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention Updated 2010. Controller Medications. Inhaled glucocorticosteroids. GINA 2010. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Alvesco®.
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma. SIGN 2011. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign101.pdf>
6. National Asthma Council Australia. Asthma Management Handbook. NAC 2006. [http://www.nationalasthma.org.au/cms/images/stories/amh2006\\_web\\_5.pdf](http://www.nationalasthma.org.au/cms/images/stories/amh2006_web_5.pdf)
7. Ministry of Health and Long-Term Care. Committee to Evaluate Drugs. Recommendations and Reasons. Ciclesonide. CED 2008. <http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/ciclesonide.pdf>
8. 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. NICE 2008. [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
9. Scottish Medicines Consortium. Ciclesonide 80, 160 µg inhaler (Alvesco). SMC 2007. [www.scottishmedicines.org.uk](http://www.scottishmedicines.org.uk)