



Rekomendacja nr 68/2011

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

z dnia 26 września 2011 r.

w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Fluticasonum (Flixotide, Flixotide Dysk)” w postaci aerozolu wziewnego, proszku do inhalacji, zawiesiny do inhalacji z nebulizatorem we wskazaniach: astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia świadczenia gwarantowanego „Fluticasonum (Flixotide, Flixotide Dysk)” w postaci aerozolu wziewnego, proszku do inhalacji, zawiesiny do inhalacji z nebulizatorem we wskazaniach: astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, z wykazu świadczeń gwarantowanych.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Konsultacyjnej¹, iż nie jest zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Fluticasonum (Flixotide, Flixotide Dysk)” w postaci aerozolu wziewnego, proszku do inhalacji, zawiesiny do inhalacji z nebulizatorem we wskazaniach: astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, z wykazu świadczeń gwarantowanych.

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.⁴

Długotrwałe, regularne stosowanie glikokortykosteroidów wziewnych przynosi korzyści chorym z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) w III i IV stopniu zaawansowania, u których dodatkowo występują częste (tzn. ≥ 3 na rok) zaostrzenia choroby. Takie leczenie zmniejsza ich częstość i poprawia jakość życia w chorobie, ale nie zmniejsza rocznego ubytku FEV1 ani umieralności ogólnej. Na podstawie dostępnych badań można wnioskować, że w grupie leczonej Flutikazonem występuje mniejsza częstość zaostrzeń choroby (jako jedynym lekiem w stosunku do placebo).⁵



Jednocześnie przychylam się do stanowiska Rady Konsultacyjnej¹, iż pomimo stwierdzonych działań niepożądanych (m.in. zwiększone ryzyko wystąpienia chrypy, zapalenia gardła czy kandydozy jamy ustnej) stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku przemawia za jego dalszym finansowaniem ze środków publicznych.

Flutykazon jako wziewny kortykosteroid uważany jest za jeden z najskuteczniejszych leków przeciwzapalnych i stanowi podstawę leczenia przewlekłej astmy. Świadczy o tym fakt, że lek ten zajmuje wysoką pozycję wśród produktów leczniczych, na które Narodowy Fundusz Zdrowia przeznaczają największe wydatki na refundację. Refundacja Flixotide Dysk (fluticasonum) stanowiła w 2010 r. 1,30% ogólnej kwoty refundacji (blisko 1,24 mln opakowań).

Usunięcie leku z listy świadczeń gwarantowanych wiązałoby się z koniecznością przedstawienia pacjentów na inny wziewny kortykosteroid, podawany przez inny typ inhalatora.

Jednocześnie, w ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej¹, uważam za niezasadne utworzenie wspólnych grup limitowych dla wszystkich wziewnych steroidowych leków przeciwastmatycznych, natomiast uważam za zasadne utworzenie oddzielnych podgrup dla poszczególnych leków.

Ponadto właściwym wydaje się wprowadzenie na wykazy leków refundowanych generyków flutikazonu i wyznaczenie limitu refundacyjnego na podstawie najniższej ceny za DDD.

Problem zdrowotny

Astma oskrzelowa

Astma oskrzelowa to przewlekła choroba zapalna dróg oddechowych, w której chroniczne zapalenie powoduje nadreaktywność oskrzeli, co prowadzi do napadów świszczącego oddechu, duszności, uczucia ściskania w klatce piersiowej i kaszlu, występujących szczególnie w nocy i nad ranem. Napadom towarzyszy zwykle rozlana obturacja oskrzeli o zmiennym nasileniu, która często ustępuje samoistnie albo pod wpływem leczenia. Pod kątem etiologii astmy wyróżnia się: astmę uczuleniową (zewnątrzpochodną, alergiczną, atopową), astmę nieuczuleniową (wewnątrzpochodną, niealergiczną, nieatopową), postaci mieszane z komponentą uczuleniową, jak i niealergiczną.²

Astma stanowi jedną z najczęściej występujących przewlekłych chorób układu oddechowego. Chorobowość w dorosłej populacji polskiej szacuje się na 5,4%. Częściej chorują kobiety. Każdego roku w Polsce astma jest przyczyną zgonu ok. 1500 osób.²

Czynniki ryzyka tej choroby podzielić można na osobnicze (np. wytwarzanie nadmiernej ilości przeciwciał klasy IgE, nadreaktywność oskrzeli) i środowiskowe (np. alergenów, dieta, dym tytoniowy, zakażenia wirusowe i bakteryjne).²

Objawy kliniczne astmy mają zmienny charakter. Należą do nich: duszność, głównie wydechowa o charakterze napadowym, zwykle nad ranem, duszność odczuwana jako ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, suchy kaszel. W okresie objawowym stwierdza się: świsty (rozlane, obustronne, głównie wydechowe), fuczzenia, wydłużony wydech.

W przebiegu choroby dochodzi do zaostrzeń, mogących rozwijać się stopniowo lub gwałtownie.

Przyczyną najczęściej jest zakażenie układu oddechowego lub niepowodzenie po dotychczasowej terapii, odpowiedź na leczenie jest powolna. W drugim przypadku objawy rozwijają się szybko (napady astmy), a odpowiedź na leczenie jest zazwyczaj szybsza. Zaostrzenie może mieć charakter łagodny, umiarkowany lub ciężki, nieleczone może doprowadzić do śmierci. Wieloletnia

nieprawidłowo leczona astma z czasem prowadzi do postępującego, nieodwracalnego ograniczenia przepływu powietrza.²

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

POChP jest schorzeniem, które charakteryzuje się ograniczeniem przepływu powietrza w drogach oddechowych, które nie jest w pełni odwracalne. Ograniczenie to jest zazwyczaj postępujące i wiąże się z nieprawidłową odpowiedzią zapalną płuc na uszkadzający wpływ niektórych pyłów lub gazów.²

To najczęściej występująca przewlekła choroba płuc i czwarta najczęściej występująca przyczyna zgonów w Polsce. Badania epidemiologiczne wykazały, że na POChP choruje w Polsce około 10% dorosłej populacji. Liczba zgonów z powodu choroby i jej bezpośrednich powikłań (serce płucne) waha się między 14 a 15 tysięcy rocznie. Mężczyźni chorują 2-3 razy częściej od kobiet.²

Do czynników ryzyka rozwoju POChP należą m.in. palenie tytoniu, zanieczyszczenie środowiska pracy i powietrza atmosferycznego, infekcje układu oddechowego, palenie bierne we wczesnym dzieciństwie, nawracające infekcje oskrzelowo-płucne, uwarunkowania genetyczne, płeć, mała masa urodzeniowa, nadreaktywność oskrzeli oraz czynniki społeczne i klimatyczne.²

Choroba prowadzi do trwałej utraty sprężystości płuc, zwężenia drobnych oskrzeli i zwłóknienia okołoskrzelikowego. Następuje skurcz mięśni gładkich oskrzeli oraz obrzęk ich błony śluzowej, a także zwiększone wydzielanie śluzu. Pogarszają się wartości parametrów spirometrycznych. Wzrasta liczba mediatorów procesu zapalnego, dochodzi do infekcji bakteryjnych i wirusowych, które stanowią jedną z przyczyn występowania zaostrzeń.²

Epizody zaostrzeń cechuje nasilenie duszności, kaszlu i odkrztuszania plwociny, mogą również prowadzić do niewydolności oddechowej, a w efekcie do hospitalizacji i zgonu. Zaostrzenia mają wpływ na jakość życia, wydolność czynnościową, przyspieszają pogarszanie się czynności płuc i odpowiadają za dużą część kosztów opieki zdrowotnej nad chorymi.²

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

Astma oskrzelowa

Leki stosowane w astmie podzielić można na dwie kategorie: kontrolujące astmę - przyjmowane regularnie, codziennie, pozwalające uzyskać i utrzymywać kontrolę astmy przewlekłej głównie dzięki działaniu przeciwzapalnemu (glikokortykosteroidy podawane wziewnie lub ogólnoustrojowo, leki przeciwleukotrienowe, długodziałające beta-2-mimetyki wziewne w połączeniu z glikokortykosteroidami wziewnymi, teofilina o przedłużonym uwalnianiu, kromony oraz przeciwciała anty-IgE) oraz leki doraźne, tzw. terapie ratunkowe astmy – stosowane w razie potrzeby, celem szybkiego zniesienia skurczu oskrzeli i jego objawów podmiotowych (szybko działające beta2-mimetyki wziewne, wziewne leki przeciwocholinergiczne, krótko działające preparaty teofiliny oraz krótko działające beta2- mimetyki doustne).²

POChP

Leczenie POChP ma na celu: kontrolę i łagodzenie objawów, zahamowanie postępu choroby, zwiększenie tolerancji wysiłku, poprawę ogólnego stanu zdrowia, zapobieganie powikłaniom i ich leczenie, zapobieganie zaostrzeniom i ich leczenie oraz zmniejszenie śmiertelności.²

Ogólna strategia leczenia stabilnej POChP polega na stopniowej intensyfikacji terapii w zależności od ciężkości choroby i stanu klinicznego pacjenta. Raz wprowadzonego elementu leczenia nie należy odstawiać. Na poszczególne piętra tak tworzonej piramidy terapeutycznej składają się: zapobieganie postępowi choroby, np. zaprzestanie palenia tytoniu, szczepienia ochronne, stosowanie leków rozszerzających oskrzela (cholinolityki i beta-2-mimetyki, teofilina), stosowanie glikokortykosteroidów (wziewnie lub w formie doustnej), stosowanie mukolityków i mukokinetyków,

leczenie operacyjne, tlenoterapia, rehabilitacja, leczenie powikłań (niewydolność oddechowa, serce płucne).²

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Flixotide® oraz Flixotide Dysk® umieszczone są na liście leków refundowanych stosowanych w chorobach przewlekłych. Refundowane są wszystkie dostępne formy farmaceutyczne: Flixotide® w postaci aerozolu wziewnego (w pojemnikach 60 i 120 dawek) oraz zawiesiny do inhalacji z nebulizatorem (10 pojemników po 2 ml), Flixotide Dysk® w postaci proszku do inhalacji (w pojemnikach 60 dawek). Preparaty wydawane są po wniesieniu opłaty ryczałtowej.²

Do wskazań zarejestrowanych Flixotide® (zawiesina, aerozol inhalacyjny) należą: w astmie oskrzelowej (zapobiegawczo)- astma łagodna (u pacjentów, którzy wymagają codziennego objawowego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela), astma umiarkowana (niestabilna lub nasilająca się astma, mimo regularnego stosowania leków zapobiegających napadom astmy lub tylko rozszerzających oskrzela), astma ciężka (u pacjentów z ciężką postacią przewlekłej astmy oskrzelowej oraz wymagających stosowania doustnych steroidów w celu opanowania objawów astmy).

W POChP- leczenie objawowe.²

Odnosnie Flixotide Dysk (proszek do inhalacji), w astmie oskrzelowej produkt wskazany do stosowania zapobiegawczo u dorosłych w astmie łagodnej, umiarkowanej i ciężkiej oraz u dzieci wymagających zapobiegawczego podawania leków, włącznie z pacjentami nieskutecznie leczonymi innymi dostępnymi lekami stosowanymi zapobiegawczo.

w POChP- leczenie objawowe.³

Zlecenie dotyczy wskazań- astma oskrzelowa i przewlekła obturacyjna choroba płuc.²

Efektywność kliniczna

Analiza skuteczności flutykazonu we wskazaniu astma oskrzelowa została przeprowadzona w oparciu o wyniki 59 pierwotnych randomizowanych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego. Populacja obejmowała chorych na astmę bez względu na stopień ciężkości. 25 badań dotyczyło porównania flutykazonu z budezonidem, 25 badań z beklometazonem, 9 badań z cyklezonidem. Oceniano następujące punkty końcowe: zmiana wartości FEV1, zmiana w wartości porannej PEF, zaostrzenie astmy, zmian wyniku w skali ASS, odsetek dni i nocy wolnych od objawów choroby, częstość stosowania doraźnego bronchodylatorów, zmiana wyniku w skali oceny jakości życia wg kwestionariusza AQLQ.

Oprócz analizy podstawowej przeprowadzono także analizę w warstwach w zależności od wieku pacjentów (dorośli, dzieci) oraz wysokości dawek ICS (glikokortykosteroidy wziewne). W większości przypadków różnice pomiędzy interwencjami nie były istotne statystycznie lub nie różniły się od wyników z analizy podstawowej zarówno w grupach uwzględniających podział w zależności od wieku jak również wg podziału w zależności od wielkości stosowanych dawek.

Oprócz 59 badań włączonych do analizy dodatkowo wyniki zestawiono z wynikami dostępnych publikacji wtórnych.

Analiza efektywności flutykazonu we wskazaniu przewlekła obturacyjna choroba płuc została przeprowadzona w oparciu o wyniki pierwotnych randomizowanych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących technologię wnioskowaną z komparatorami w związku z czym przeprowadzono porównanie metodą pośrednią (Buchera) na podstawie 37 badań. Porównanie to nie było możliwe dla beklometazonu ze względu na małą liczbę badań. W ramach porównania flutykazonu z placebo oceniano następujące punkty końcowe: względna i bezwzględna zmiana FEV1, zmiana FEV1 przed i po zastosowaniu bronchodylatora, zmiana porannego PEF, zmiana w doraźnym stosowaniu bronchodylatorów, nasilenie objawów POChP, nasilenie duszności, odsetek pacjentów z zaostrzeniami, odsetek

pacjentów hospitalizowanych z powodu zaostrzeń, odsetek hospitalizacji ogółem (porównanie z placebo). W ramach porównania pośredniego flutykazonu z budezonidem ocenianymi punktami końcowymi były: zgony, zaostrzenia POChP, nasilenie objawów (SGRQ), jakość życia (SGRQ), zmiana parametrów spirometrycznych (FEV1, PEF).

Analiza kliniczna dotycząca wskazania: astma oskrzelowa

Analiza kliniczna wykazała, że flutykazon w porównaniu z budezonidem w stosunku dawek 1:2 znamienne redukuje ryzyko zaostrzeń [NNT = 23,79 (95% CI: 14,07; 76,96)], poprawia wartości PEF (szczytowy przepływ wydechowy) bezwzględną [WMD = 8,02 (95% CI: 5,20; 10,85)] i względną [WMD = 2,37 (95% CI: 0,84; 3,91)] oraz zwiększa znamienne zmianę odsetka dni wolnych od objawów choroby [MD = 8,00 (95% CI: 2,00; 14,00)]. Porównywane interwencje nie różniły się istotnie statystycznie w odniesieniu do: zmiany wartości FEV1 (pomiaru natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej), jakości życia (AQLQ), zmiany nasilenia objawów astmy (ASS) jak również zmiany częstości doraźnego stosowania bronchodylatorów.

Dla porównania flutykazon vs budezonid w stosunku dawek 1:1 zaobserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść flutykazonu w odniesieniu do względnej zmiany wartości należnej FEV1 [WMD = 2,84 (95% CI: 0,80; 4,89)], zmiany wartości PEF [WMD = 7,55 (95% CI: 4,36; 10,75)] oraz zmiany odsetka dni wolnych od objawów choroby w porównaniu do okresu run-in [WMD = 6,60 (95% CI: -1,48; 14,68)]. W odniesieniu do pozostałych punktów końcowych (bezwzględna zmiana wartości FEV1, zaostrzenia, odsetek dni wolnych od objawów choroby w porównaniu do okresu run-in, zmiana częstości doraźnego stosowania bronchodylatorów, częstość doraźnego stosowania bronchodylatorów w ciągu doby zmiana nasilenia objawów choroby) nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy interwencjami.

Flutykazon w porównaniu z beklometazonem w stosunku dawek 1:2 zwiększa znamienne odsetek dni wolnych od objawów choroby w porównaniu do okresu run-in [WMD = 6,43 (95% CI: 0,47; 12,39)], poprawia wartości PEF bezwzględną [WMD = 5,05 (95% CI: 1,68; 8,41)] i względną [WMD = 0,99 (95% CI: 0,17; 1,80)], zmniejsza konieczność doraźnego zastosowania bronchodylatorów [WMD = -0,36 (95% CI: -0,65; -0,07)], a także znamienne zmniejsza nasilenie objawów astmy [WMD = -0,11 (95% CI: [-0,19; -0,03]). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do: ryzyka wystąpienia zaostrzeń, zmiany częstości doraźnego stosowania bronchodylatorów w ciągu dnia, zmiany dziennego i nocnego nasilenia objawów astmy (ASS), odsetka dni i nocy wolnych od objawów choroby, poprawy FEV1.

W analizie stwierdzono również, że flutykazon w porównaniu z beklometazonem w stosunku dawek 1:1 istotnie statystycznie redukuje ryzyko zaostrzeń (stosując u 18 pacjentów flutykazon zamiast beklometazonu przez okres 4-52 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć zaostrzenia astmy), poprawia wartości parametru bezwzględną [WMD = 0,07 (95% CI: 0,01; 0,13)] i względną [WMD = 2,17 (95% CI: 0,16; 4,18)], wartości PEF bezwzględną [WMD = 6,78 (95% CI: 0,35; 13,21)] i względną [WMD = 1,57 (95% CI: 0,09; 3,06)], a także zmniejsza nasilenie objawów choroby w ciągu doby [MD = -0,21 (95% CI: -0,37; -0,05)] oraz zwiększa znamienne odsetek nocy wolnych od objawów choroby [MD = 8,30 (95% CI: 1,95; 14,65)]. Porównywane interwencje nie różniły się istotnie statystycznie w odniesieniu do punktów końcowych: zmiana odsetka dni wolnych od objawów choroby w porównaniu do okresu run-in, zmiana częstości doraźnego stosowania bronchodylatorów w ciągu doby, dnia oraz w ciągu nocy, częstość doraźnego stosowania bronchodylatorów w ciągu dnia, zmiana dziennego i nocnego nasilenia objawów astmy (ASS).

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

Analiza kliniczna dotycząca wskazania: POChP

W porównaniu do placebo stosowanie flutykazonu u pacjentów z POChP prowadzi do istotnego statystycznie zmniejszenia nasilenia objawów POChP, zmniejszenia nasilenia duszności, redukcji zużycie doraźnych bronchodylatorów, a także poprawia jakość życia ocenianą w skalach specyficznych dla choroby (SGRQ, CRDQ) oraz w kwestionariuszach ogólnych (EQ-D5 i SF-36). Flutykazon powoduje znamienne statystycznie poprawę parametrów spirometrycznych. Analiza kliniczna wykazała znamienne wyższe ryzyko wystąpienia zapalenia płuc i kandydozy jamy ustnej.

Terapia flutykazonem w porównaniu do budezonidu pozwala uzyskać istotnie statystycznie większy wzrost bezwzględnej wartości FEV1 (L) przed podaniem bronchodylatora, jak i po jego podaniu, istotną statystycznie poprawę porannego PEF, jednocześnie nie wpływa na bezwzględną wartość FEV1 (czas pomiaru nieznan). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między porównywanymi lekami w odniesieniu do poprawy jakości życia mierzonej za pomocą skali SGRQ oraz zmniejszenia nasilenia objawów mierzonych za pomocą skali SGRQ. Porównanie pośrednie wskazuje, że flutykazon pozwala uzyskać większą poprawę parametrów spirometrycznych niż budezonid, aczkolwiek zaobserwowane różnice nie osiągają poziomu istotności klinicznej. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy odnośnie zgonów, zaostrzeń choroby, nasilenia objawów oraz jakości życia. Flutykazon i budezonid nie różnią się pod względem ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, kandydozy, zapalenia płuc oraz utraty z powodu działań niepożądanych.

Bezpieczeństwo stosowania

Analiza bezpieczeństwa dla flutykazonu w populacji pacjentów z astmą oskrzelową wykazała m.in., że flutykazon w porównaniu z budezonidem w stosunku dawek 1:2 istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia chrypy oraz kataru, natomiast nie powoduje znamiennego wzrostu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem, utraty z powodu zaostrzeń, utraty z powodu działań niepożądanych, kandydozy jamy ustnej, zapalenia gardła, dysfonii, kaszlu, bólów głowy czy zapalenia górnych dróg oddechowych. Dla porównania flutykazonu z budezonidem w stosunku dawek 1:1 zaobserwowano istotny statystycznie wzrost ryzyka wystąpienia zapalenia gardła. Wartość NNH (*ang. Number Needed To Harm*) wynosi 29,68 [15,92; 220,12], co oznacza, że stosując u 29 pacjentów flutykazon zamiast budezonidu przez 6-52 tygodni, dodatkowo u jednego z nich wystąpi katar.² W przypadku pozostałych punktów końcowych (utrata z badania z powodu zaostrzeń, utrata z badania z powodu działań niepożądanych, działania niepożądane ogółem, kandydoza, kaszel, bóle głowy, zapalenie górnych dróg oddechowych, dysfonia) nie wykazano znamienych różnic pomiędzy interwencjami.²

Analiza bezpieczeństwa dla porównania flutykazon vs beklometazon u pacjentów z astmą oskrzelową nie ujawniła istotnych statystycznie różnic między flutykazonem a beklometazonem w stosunku dawek 1:2 odnośnie częstotliwości występowania działań niepożądanych ogółem, utraty z powodu zaostrzeń, utraty z powodu działań niepożądanych, ryzyka wystąpienia chrypy, kandydozy jamy ustnej, zapalenia gardła, dysfonii, kataru, kaszlu, bólów głowy oraz zapalenia górnych dróg oddechowych. W porównaniu z beklometazonem w stosunku dawek 1:1 flutykazon znamienne zwiększa ryzyko wystąpienia chrypy. Stosowanie u 33 pacjentów flutykazonu zamiast beklometazonu przez okres 4-52 tygodni, dodatkowo u jednego z nich spowoduje wystąpienie chrypy. Nie wykazano

istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi technologiami w zakresie pozostałych punktów końcowych.²

Zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania flutykazon vs cyklezonid u pacjentów z astmą oskrzelową wykazało, że flutykazon w porównaniu z cyklezonidem w stosunku dawek 1:1 istotnie statystycznie zwiększa ryzyko występowania kandydozy jamy ustnej. Zastosowanie u 33 pacjentów flutykazonu zamiast cyklezonidu przez okres 12-24 tygodni, spowoduje u jednego z nich wystąpienie kandydozy jamy ustnej. Nie wykazano znamiennej różnicy między technologiami odnośnie pozostałych punktów końcowych: utraty z powodu zaostrzeń, działań niepożądanych ogółem, utraty z powodu działań niepożądanych, zapalenia gardła, bólu głowy, zapalenia górnych dróg oddechowych czy dysfonii.²

W analizie bezpieczeństwa dla flutykazonu w populacji pacjentów z POChP nie zaobserwowano różnic między flutykazonem a placebo w zakresie częstości występowania działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych oraz zgonów. Wykazano natomiast, że flutykazon w porównaniu z placebo istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko utraty z powodu działań niepożądanych, co prawdopodobnie wynika z uwzględnienia w niektórych badaniach zaostrzenia POChP jako działania niepożądanego. Stwierdzono jednak znamienne wyższe ryzyko wystąpienia zapalenia płuc i kandydozy jamy ustnej.² Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między flutykazonem a budezonidem w odniesieniu do odsetka zgonów (ryzyko wyjściowe w grupie FL było wyższe niż w grupie BUD), ciężkich działań niepożądanych, utraty z powodu działań niepożądanych, zapalenia płuc oraz kandydozy jamy ustnej.²

Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)

Do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem Flixotide i Flixotide Dysk należą objawy zakażeń i zarażeń pasożytniczych (kandydoza jamy ustnej i gardła, u pacjentów z POChP- zapalenie płuc) i objawy zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia- chrypka i bezgłós. W celu zmniejszenia możliwości wystąpienia chrypki i kandydozy jamy ustnej i gardła zaleca się płukanie jamy ustnej wodą po inhalacji leku. Objawową kandydozę należy leczyć miejscowymi lekami przeciwgrzybiczymi.³

Do możliwych objawów ogólnoustrojowych należą: zespół Cushinga, wygląd twarzy w zespole Cushinga, zahamowanie czynności kory nadnerczy, spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćma, jaskra.³

Po inhalacji flutykazonu propionianu (podobnie jak podczas stosowania innych leków wziewnych) wystąpić może paradoksalny skurcz oskrzeli.³

Efektywność kosztowa

Analiza ekonomiczna dotycząca wskazania: astma oskrzelowa

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii flutykazonem w porównaniu z beklometazonem, budezonidem oraz cyklezonidem w leczeniu astmy oskrzelowej w Polsce. Analizę przeprowadzono z poszerzonej perspektywy płatnika (NFZ + pacjent w przypadku współpłacenia za leki) w horyzoncie czasowym 1 roku.

Dla porównania flutykazonu z budezonidem oraz beklometazonem populację stanowią pacjenci z astmą oskrzelową, natomiast dla porównania flutykazonu z cyklezonidem - pacjenci dorośli oraz młodzież powyżej 12 roku życia z astmą oskrzelową.

Analizę użyteczności kosztów przeprowadzono w przypadku porównań, dla których przeprowadzona analiza kliniczna wykazała istotne statystycznie różnice w odsetku dni wolnych od objawów albo w prawdopodobieństwie wystąpienia zaostrzeń pomiędzy porównywanymi interwencjami. Proporcję wielkości dawek preparatów dla poszczególnych porównań wyznaczono w oparciu o wytyczne leczenia astmy według GINA.

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

Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY). Wskaźniki użyteczności przyjęto na podstawie badania Lloyd 2007 oraz badania Mc Taggart-Cowan 2008. Koszty uwzględnione w analizie obejmowały koszty leków, wizyt specjalistycznych oraz leczenia zaostreń z podziałem na leczenie ambulatoryjne oraz hospitalizację.

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

W analizie wyodrębniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków (flutykazon, budezonid, beklometazon, cyklezonidu); koszt wizyt kontrolnych oraz koszty leczenia zaostreń (koszty bezpośrednio medyczne i pośrednie związane z absencją chorobową).

W analizie kosztów-użyteczności dla porównania flutykazonu z budezonidem w stosunku dawek wg wytycznych GINA (1:2) koszt uzyskania dodatkowego QALY wynosi 67 472 PLN. W analizie minimalizacji kosztów dla porównania flutykazonu z budezonidem w stosunku dawek 1:1, koszt całkowity wyniósł ■■■ PLN w przypadku flutykazonu i ■■■ PLN dla budezonidu.

W analizie minimalizacji kosztów dla porównania flutykazonu z beklometazonem w stosunku dawek wg wytycznych GINA(1:2), koszt całkowity wyniósł ■■■ PLN w przypadku flutykazonu i ■■■ PLN dla beklometazonu. W analizie kosztów-użyteczności dla porównania flutykazonu z beklometazonem w stosunku dawek 1:1, koszt uzyskania dodatkowego QALY wynosi 531 607,0 PLN.

W analizie minimalizacji kosztów dla porównania flutykazonu z cyklezonidem w stosunku dawek wg wytycznych GINA(1:1), koszt całkowity wyniósł ■■■ PLN w przypadku flutykazonu i ■■■ PLN dla cyklezonidu. W analizie minimalizacji kosztów dla porównania flutykazonu z cyklezonidem w stosunku dawek 2:1, koszt całkowity wyniósł ■■■ PLN w przypadku flutykazonu i ■■■ PLN dla cyklezonidu.

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

Analiza ekonomiczna dotycząca wskazania: POChP

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii flutykazonem w porównaniu z beklometazonem oraz budezonidem w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc w Polsce. Analizę przeprowadzono z poszerzonej perspektywy płatnika (NFZ + pacjent w przypadku współpłacenia za leki) w horyzoncie czasowym 10 lat. Dla porównania flutykazonu z budezonidem oraz beklometazonem populację stanowią pacjenci z POChP.

W przeglądzie systematycznym nie przeprowadzono porównania pośredniego flutykazonu z beklometazonem, gdyż badania dotyczące beklometazonu nie pozwoliły na ocenę jego skuteczności i bezpieczeństwa. Flutykazon w porównaniu do budezonidu w sposób istotny statystycznie wpływają na zmianę wartości FEV1, a zatem na szybkość postępowania choroby, co z kolei przekłada się na jakość życia pacjentów z POChP. W związku z tym, zdecydowano się na przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności.

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące efekty zdrowotne związane z interwencjami: bezwzględną zmianę poziomu FEV1, bezwzględną roczną zmianę poziomu FEV1, liczbę zaostreń

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

Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY). Wskaźniki użyteczności przyjęto na podstawie 4 badań: Menn 2010, Puneekar 2007, Rutten-van Molken 2006 oraz Stahl 2005. Na podstawie danych IMS Polska i wykazu leków refundowanych obliczono średni koszt 1 mg substancji czynnej w opakowaniu ważony wielkością sprzedaży poszczególnych opakowań od marca 2009 r. do lutego 2010 r.

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

W analizie wyodrębniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków (flutykazon, budezonid, beklometazon), koszty monitorowania POChP bez zaostżeń, koszty bezpośrednie leczenia zaostżeń, koszty pośrednie leczenia zaostżeń (uwzględniane w analizie wrażliwości).

Koszty z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ+pacjent) w 10-letnim horyzoncie czasowym kształtują się na poziomie ■ PLN w przypadku flutykazonu, ■ PLN dla budezonidu oraz ■ PLN dla beklometazonu. W analizie kosztów-użyteczności dla porównania flutykazonu z beklometazonem inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego QALY wynosi ok. 33,33 tys. PLN. Inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania flutykazonu zamiast budezonidu wynosi 127,19 tys. PLN.

Wpływ na budżet płatnika

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

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

Zgodnie z wskazaniami rejestracyjnymi, populację docelową dla produktu leczniczego Flixotide zdefiniowano jako populację z astmą oskrzelową: dorosłych pacjentów z astmą łagodną (u pacjentów, którzy wymagają codziennego objawowego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela), astmą umiarkowaną (niestabilna lub nasilająca się astma, mimo regularnego stosowania leków zapobiegających napadom astmy lub tylko rozszerzających oskrzela), astmą ciężką (pacjentów z ciężką postacią przewlekłej astmy oskrzelowej oraz wymagających stosowania doustnych steroidów w celu opanowania objawów astmy) oraz dzieci wymagających zapobiegawczego podawania leków.

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

Prognozowana liczba sprzedanych jednostek DDD flutykazonu wyniesie ok. ■ w 2010 roku i zmaleje do ok. ■ w roku 2014. Łączna prognozowana sprzedaż jednostek DDD preparatów stosowanych w leczeniu astmy oskrzelowej oraz POChP kształtować się będzie na poziomie ok. ■ w roku 2010 i będzie wzrastać do ok. ■ w roku 2014.

Wydatki z perspektywy płatnika i pacjentów będą systematycznie wzrastać od ■ PLN w roku 2010 do ■ PLN w roku 2014. W porównaniu do roku 2009, łączne wydatki wzrosną w przeciągu 5 lat o ok. 50%. Wydatki płatnika i pacjentów poniesione na finansowanie flutykazonu będą mały od ■ PLN w 2010 roku do ■ PLN w roku 2014. W porównaniu do roku 2009 łączne wydatki na finansowanie flutykazonu zmaleją w przeciągu 5 lat o ok. 38%.

Omówienie rekomendacje wydanych w innych krajach w odniesieniu do omawianej technologii

Rekomendacje kliniczne dla zastosowania flutykazonu w astmie²

Global Initiative for Asthma (GINA) – 2010. Glikokortykosteroidy wziewne są obecnie najskuteczniejszymi lekami przeciwzapalnymi stosowanymi w leczeniu przewlekłej astmy. Badania dowodzą, że redukują one objawy choroby, poprawiają jakość życia oraz funkcjonowanie płuc, zmniejszają nadreaktywność dróg oddechowych, kontrolują stan zapalny, redukują częstość i siłę zaostrzeń oraz obniżają śmiertelność. Kilka badań wykazało, że flutykazon, cyklezonid, budezonid mają mniej działań niepożądanych od pozostałych leków tej grupy. W dawkach wysokich flutykazonu (500-1000µg) zaleca się terapię kombinowaną (z lekami innych grup terapeutycznych) z uwagi na wysokie ryzyko działań niepożądanych (dotyczy również pozostałych glikokortykosteroidów).

Wielka Brytania - Szkocja: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) – 2011. Wziewne glikokortykosteroidy są najbardziej efektywnymi lekami, które umożliwiają pełną kontrolę astmy. Flutykazon wykazuje efektywność kliniczną porównywalną do budezonidu, jednocześnie niewiele jest dowodów świadczących, iż powoduje on mniej działań niepożądanych.

Australia: National Asthma Council Australia (NAC) – 2006. Wziewne glikokortykosteroidy (ICS) są podstawowymi lekami umożliwiającymi kontrolowanie choroby u dorosłych i dzieci z przewlekłą astmą oskrzelową. Zmniejszają one śmiertelność wśród chorych, redukują liczbę hospitalizacji, poprawiają jakość życia. Podane we wczesnym okresie choroby zapobiegają nieodwracalnemu ograniczeniu przepływu powietrza w płucach. Flutykazon został wymieniony obok beklometazonu, budezonidu i cyklezonidu jako lek rekomendowany do długotrwałego stosowania u pacjentów z astmą w celu zmniejszania objawów choroby oraz zapobiegania zaostrzeniom.

Rekomendacje kliniczne dla zastosowania flutykazonu w POChP²

Francja: Prescrire 2007.² Flutykazon nie jest optymalnym wziewnym sterydem ponieważ powoduje więcej miejscowych działań niepożądanych od beklometazonu. Zwiększa również ryzyko zapalenia płuc u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) – 2010. Terapia kortykosteroidami wziewnymi dodanymi do długo działających bronchodylatorów oraz stosowanych doraźnie leków o krótkim działaniu wskazana jest u pacjentów, u których stwierdzono FEV1 < 50% wartości należnej oraz w przypadku powtarzających się zaostrzeń (ciężki oraz bardzo ciężki stopień nasilenia choroby). W przypadku stabilnej postaci choroby nie zaleca się stosowania kortykosteroidów systemowych.

USA: Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) – 2011. Regularne stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów nie prowadzi do poprawy FEV1. Stwierdzono jednak zmniejszenie częstości zaostrzeń i poprawę jakości życia u pacjentów z FEV1 poniżej 50% wartości należnej i z częstymi zaostrzeniami w wywiadzie. Zaleca się stosowanie u tych chorych preparatów będących połączeniem sterydu z beta-2-agonistami. Należy jednak pamiętać, iż stosowanie glikokortykosteroidów nie zmniejsza śmiertelności i powoduje wzrost ryzyka częstego zapalenia płuc.

Rekomendacje finansowe dla zastosowania flutykazonu w astmie²

Wielka Brytania - Anglia: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – 2008. Flutykazon jest jednym z pięciu wziewnych glikokortykosteroidów zalecanych w astmie. Uważa się, że połączenie fluticasonu z salmeterolem daje znamienne zmniejszenie objawów astmy i zmniejszenie terapii ratunkowych a także poprawę parametrów spirometrycznych w porównaniu do monoterapii tym lekiem. Wszystkie wziewne sterydy charakteryzują się porównywalną efektywnością kliniczną zarówno w zakresie niskich jak i wysokich dawek.

Wielka Brytania: East Lancashire Medicines Management Board (ELMMB) – 2011. Wziewne glikokortykosteroidy, wśród nich także flutykazon, są refundowane ze środków publicznych u pacjentów z przewlekłą astmą oskrzelową do regularnego, profilaktycznego stosowania.

Szwecja: Läkemedelsförmånsnämnden (TLV) – 2008. Uznano, że wziewne sterydy: budezonid, beklometazon, flutykazon, w dawkach równoważnych mają porównywalną efektywność kliniczną, istotnie wpływają na poprawę jakości życia pacjentów oraz zmniejszają nakłady z powodu hospitalizacji w wyniku nagłego pogorszenia się stanu pacjentów. Jako leki o udokumentowanej skuteczności w leczeniu astmy pozostają na liście refundacyjnej, ponieważ są efektywne kosztowo w dawkach niskich i średnich. Ciężko oszacować efektywność kosztową stosowania wysokich dawek glikokortykosteroidów, gdyż oceniano jedynie flutykazon stosowany u pacjentów w stadium ciężkim leczonych przez rok. Zaobserwowano istotne statystycznie: poprawę funkcji płuc, zmniejszenie objawów astmy, zmniejszenie częstości stosowania terapii ratunkowych, a także redukcję dawki doustnych glikokortykosteroidów. Preparat Flutide Diskus i Flutide Evohaler zawierające flutykazon są efektywne kosztowo.

Francja: Haute Autorite de Sante (HAS) – 2007. Astma oskrzelowa wiąże się ze znacznym pogorszeniem jakości życia i może prowadzić do niepełnosprawności. Po uwzględnieniu nowych danych dotyczących preparatu Flixotide i Flixotide Dysk uznano, że zostaje utrzymany poziom refundacji dla niniejszego preparatu na poziomie 65%, jako leku wydawanego na podstawie recepty lekarskiej chorym na przewlekłą astmę oskrzelową.

Rekomendacje finansowe dla zastosowania flutykazonu w POChP²

Wielka Brytania - Anglia: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)- 2010. W grupie leków zalecanych przez NICE do stosowania w przebiegu POChP znajdują się krótko i długo działające bronchodylatory (cholinolityki i β 2-mimetyki) oraz teofilina. W przypadku chorych z POChP, u których utrzymuje się duszność oraz występują zaostrzenia a $FEV_1 \geq 50\%$ wartości należnej, należy dokonać wyboru pomiędzy długodziałającymi β 2-mimetykami (LABA) lub długodziałającymi lekami cholinolitycznymi (LAMA), jeżeli $FEV_1 < 50\%$ zaleca się LABA w połączeniu z wziewnymi glikokortykosteroidami (ICS) podawanymi w jednym inhalatorze lub LAMA, LAMA w połączeniu z LABA oraz ICS, niezależnie od wartości FEV_1 , w przypadku pacjentów którzy doświadczają duszności oraz zaostrzeń pomimo stosowania LABA w połączeniu z ICS. Stosowanie kortykosteroidów wziewnych dodanych do preparatu o wydłużonym działaniu jest zasadne jedynie u pacjentów, którzy nie osiągają prawidłowej kontroli leczenia i których wartości FEV_1 nie przekraczają 50 % wartości należnej (ciężka postać choroby). Stosowanie kortykosteroidów systemowych, nie jest rekomendowane w przypadku choroby stabilnej. Flutykazon jest rekomendowany w wytycznych przede wszystkim jako preparat łączony z salmeterolem. Wykazano, że u chorych z FEV_1 poniżej 50% redukuje znacząco ryzyko zaostrzeń i redukuje liczbę hospitalizacji. Uważa się, że ryzyko zapalenia płuc ze skutkiem śmiertelnym jest niewielkie.

Wielka Brytania : East Lancashire Medicines Management Board (ELMMB) – 2011. Wziewne glikokortykosteroidy są refundowane ze środków publicznych u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc gdzie $FEV_1 \leq 50\%$ i u których występują przynajmniej dwa zaostrzenia w ciągu roku (wymagające zastosowania antybiotyków lub doustnych glikokortykosteroidów) jako leczenie profilaktyczne z długodziałającymi lekami rozszerzającymi oskrzela. Leczenie to podlega ewentualnej zmianie w ciągu ośmiu tygodni. Flutykazon jest rekomendowany gdy wskazane jest zastosowanie terapii wysokodawkowej i gdy monoterapia nie jest wystarczająco skuteczna. Zaleca się wtedy połączenie z długodziałającymi beta-2-agonistami. W przypadku braku korzyści preparat należy odstawić po 4 tygodniach.

Szwecja: Läkemedelsförmånsnämnden (TLV) – 2008.² Flutykazon jest rekomendowany do stosowania w umiarkowanej i ciężkim stadium przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc u pacjentów z nawracającymi zaostrzeniami i pogarszającym się stanem. Nie ma jednak wielu danych dotyczących

efektywności kosztowej w POChP. Zwrócono uwagę na wysoką cenę preparatu w porównaniu do innych należących tej grupy, dlatego zaleca się w pierwszej kolejności rozważenie tańszych leków.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2019 r. (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-91/GB/09), doprecyzowanego pismem z dnia 17 listopada 2009 r. (znak: MZ-PLE-460-8365-119/GB/09) i pismem z dnia 27 maja 2011 r. (znak: MZ-PLE-460-8365-427/GB/11, odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji w odniesieniu do świadczeń gwarantowanych, technologii lekowych- fluticasonum (Flixotide, Flixotide Dysk) w postaci aerozolu wziewnego, proszku do inhalacji, zawiesiny do inhalacji z nebulizatorem we wskazaniu astma oraz przewlekła obturacyjna choroba płuc- na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, uzupełnionego pismem (znak: MZ-PLE-460-8365-448/GB/11) z dnia 13 lipca 2011 r. z prośbą o wydanie rekomendacji Prezesa Agencji do dnia 30 września 2011 r. i ustosunkowanie się w stanowisku Rady Konsultacyjnej oraz rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych do zasadności utworzenia wspólnej grupy limitowej dla wszystkich wziewnych sterydowych leków przeciwastmatycznych lub podgrup obejmujących poszczególne substancje czynne, oraz po uzyskaniu stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 83 /2011 z dnia 26 września 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Fluticasonum (Flixotide, Flixotide Dysk)” w postaci aerozolu wziewnego, proszku do inhalacji, zawiesiny do inhalacji z nebulizatorem, we wskazaniach astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej 83/2011 z dnia 26 września 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Fluticasonum (Flixotide, Flixotide Dysk)” w postaci aerozolu wziewnego, proszku do inhalacji, zawiesiny do inhalacji z nebulizatorem, we wskazaniach astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc.
2. Raport AOTM-OT-269, Fluticasonum (Flixotide, Flixotide Dysk) w leczeniu astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej, 2011.
3. Charakterystyka produktu leczniczego.
4. Global Initiative for Asthma (GINA) – 2010.
5. Polskie Towarzystwo Chorób Płuc (PTChP) – 2010.