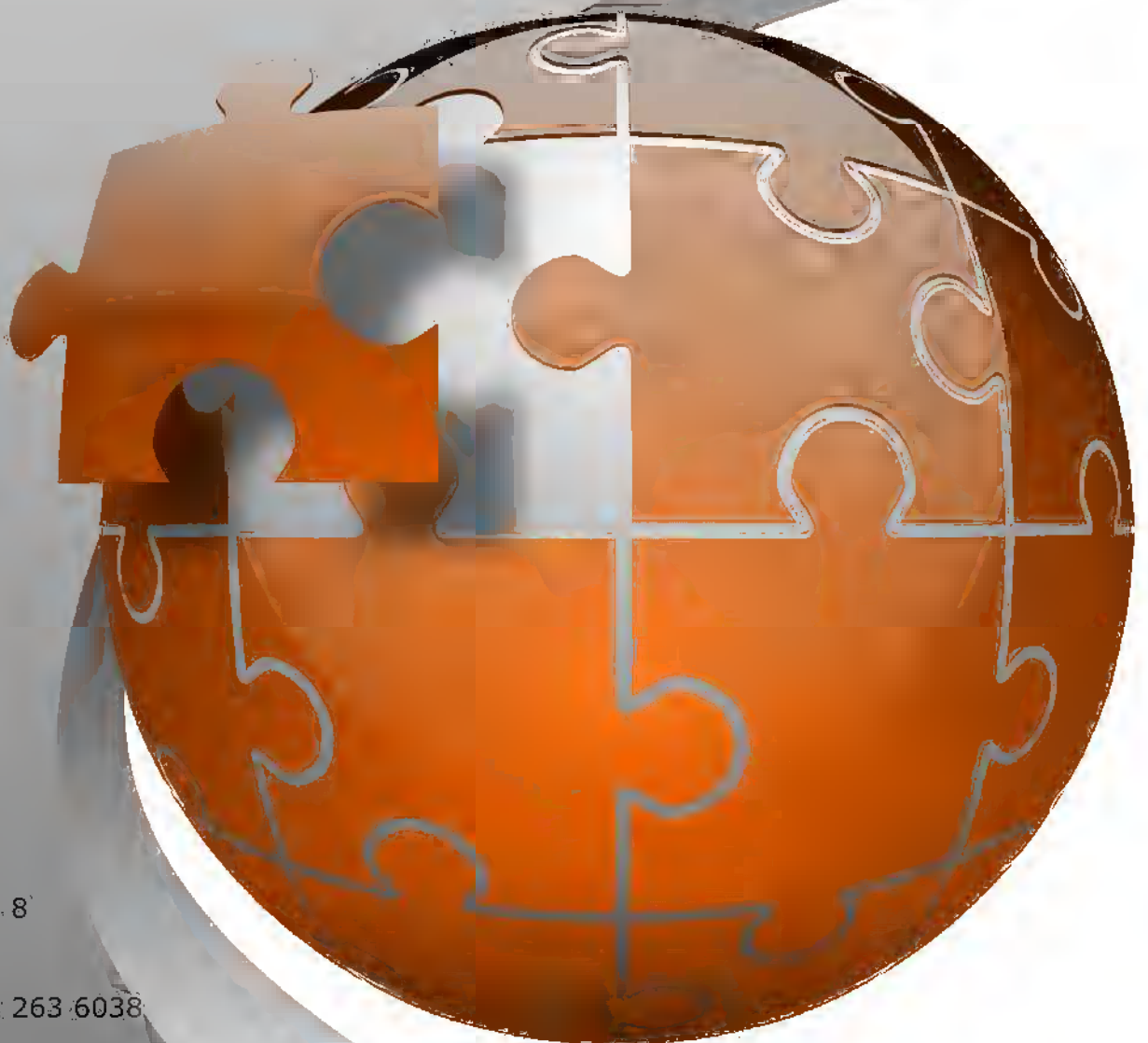




Instytut
Arcana



Instytut Arcana

ul. Plk S. Dąbka 8

30-732 Kraków


tel./fax. +48 12 263 6038



Instytut
Arcana



Analiza problemu decyzyjnego
dla Spiriva Respimat®
jako dodatkowego leku rozszerzającego
oskrzela w podtrzymującym leczeniu astmy,
u dorosłych pacjentów leczonych obecnie
wysokimi dawkami wGKS w skojarzeniu
z LABA, u których wystąpiło \geq jedno ciężkie
zaostwienie choroby


Instytut Arcana Sp. z o.o.
30-732 Kraków, ul. Płk S. Dąbka 8
<http://www.inar.pl/>

Analizę wykonano na zlecenie firmy *Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.*

Kraków 2014

SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY	5
2. INDEKS SKRÓTÓW.....	6
3. CEL I METODYKA	7
4. POPULACJA	8
4.1. Wnioskowane wskazanie	8
4.2. Problem zdrowotny: astma oskrzelowa.....	8
4.2.1. Definicja	8
4.2.2. Etiologia i patogenezę oraz czynniki ryzyka wystąpienia astmy oskrzelowej.....	9
4.2.3. Obraz kliniczny	11
4.2.4. Rozpoznanie astmy oskrzelowej.....	11
4.2.5. Stopień ciężkości astmy oskrzelowej	14
4.2.6. Kontrola objawów astmy oskrzelowej	15
4.2.7. Zaostrzenia astmy oskrzelowej.....	16
4.2.8. Naturalny przebieg i następstwa astmy oskrzelowej, rokowanie.....	17
4.2.9. Epidemiologia astmy oskrzelowej.....	18
4.2.10. Leczenie astmy oskrzelowej	23
5. INTERWENCJA OCENIANA (TIO+ SOC).....	28
5.1. Spiriva Respimat®	28
5.1.1. Wskazania do stosowania.....	29
5.1.2. Mechanizm działania	29
5.1.3. Dawkowanie.....	30
5.1.4. Szczególne grupy pacjentów	30
5.1.5. Przeciwwskazania	30
5.1.6. Przedawkowanie	30
5.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji	31
5.3. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji	31
6. INTERWENCJE OPCJONALNE (SOC)	33
6.1. Wybór interwencji opcjonalnych	33
6.1.1. Wziewne glikokortykosteroidy (wGKS) w skojarzeniu z długo działającymi β 2-agonistami (LABA).....	34
6.1.2. Monoklonalne przeciwciała anty-IgE (omalizumab).....	37
6.1.3. Teofilina o przedłużonym uwalnianiu	38
6.1.4. Preparaty przeciwleukotrienowe (LTRA)	39
6.1.5. Doustne glikokortykosteroidy	40
6.2. Podsumowanie wyboru interwencji opcjonalnych (komparatorów).....	41
7. WYNIKI ZDROWOTNE.....	44
8. TYP BADANIA	46
9. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECZYJNEGO – SCHEMAT PICO(S).....	47
10. PIŚMIENNICTWO	48
11. SPIS TABEL	50
12. SPIS WYKRESÓW I RYSUNKÓW.....	51

13. ZAŁĄCZNIKI	52
13.1. Aktualny stan finansowania substancji stosowanych w Polsce we wnioskowanych wskazaniach	52

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Imię i nazwisko	Funkcja	Udział
[REDACTED]	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">Współtworzenie koncepcji merytorycznejAnaliza problemu decyzyjnego
[REDACTED]	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">Współtworzenie koncepcji merytorycznej
[REDACTED]	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Data zakończenia analizy: 26 listopada 2014 r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.
ul. Płk S. Dąbka 8/510
30-732 Kraków
tel./fax +48 12 263 60 38

2. INDEKS SKRÓTÓW

μg	Mikrogram
AES	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CEDAC	<i>Canadian Expert Drug Advisor Committee</i>
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
FEV₁	Natężona objętość wydechu w pierwszosekundowej (ang. <i>Forced Expiratory Volume in 1 second</i>)
FVC	Natężona pojemność życiowa (ang. <i>Forced Vital Capacity</i>)
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
GKS	Glikokortykosteroidy
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IA	Instytut Arcana
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
LABA	Długodziałający agonista receptora β_2 -adrenergicznego (ang. <i>Long-acting β_2 Agonist</i>)
LAMA	Długodziałający antagonistą receptorów muskarynowych (ang. <i>Long-acting Muscarinic Antagonist</i>)
LTRA	Antagoniści receptora leukotrienowego (ang. <i>Leukotriene receptor antagonists</i>)
mcg	Mikrogram
mg	Miligram
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PEF	Szczytowy przepływ wydechu
PL	Placebo
PHARMAC	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PSUR	Okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTChP	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RV	Objętość zalegająca (ang. <i>Residual Volume</i>)
r\bar{z}	Rok życia
SBU	<i>Statens Beredning för medicinsk Utvärdering</i>
SOC	Standardowa opieka medyczna (<i>standard of care</i>)
TIO	Tiotropium
SMART	Strategia terapeutyczna polegająca na stosowaniu leku złożonego, zawierającego budesonid i formoterol w jednym inhalatorze, zarówno w leczeniu podtrzymującym, jak i w leczeniu doraźnym (ang. <i>Single Maintenance And Reliever Therapy</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
vs	<i>Versus</i>
w/w	Wyżej wymienione
wGKS	Wziewne glikokortykosteroidy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

3. CEL I METODYKA

Celem analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analizy efektywności klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego SpirivaRespimat® (bromek tiotropiowy) jako dodatkowy lek rozszerzający oskrzela:

- w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z astmą, którzy są obecnie leczeni wziewnymi kortykosteroidami ($\geq 800\mu\text{g}$ budezonidu/ dobę lub równoważną dawką innego wziewnego kortykosteroidu) w skojarzeniu z długodziałającymi β_2 -agonistami i u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń choroby w ostatnim roku;

Populacja docelowa analizy klinicznej będzie odpowiadać populacji wnioskowanej, tym samym będzie zgodna z wyżej przytoczonymi zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Spiriva Respimat® [4].

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1], w schemacie PICO(S), tj. określając populację docelową (P, ang. *population*), interwencję wnioskowaną (I, ang. *intervention*), interwencje opcjonalne – komparatory (C, ang. *comparator*) i wyniki zdrowotne, które będą przedmiotem oceny w ramach analizy efektywności klinicznej (O, ang. *outcomes*) oraz rodzaj uwzględnionych badań klinicznych (S, ang. *study*), które będą stanowić kryteria selekcji w analizie efektywności klinicznej – przeglądzie systematycznym.

Określając poszczególne elementy PICO(S) przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [2], [3] – tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono m.in.: przegląd najważniejszych (aktualnych) polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia podtrzymującego pacjentów z rozpoznaniem astmy, rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych w leczeniu analizowanego problemu zdrowotnego.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.*

4. POPULACJA

4.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym oraz CHPL produkt leczniczy Spiriva Respimat® (bromek tiotropiowy) miałby być finansowany u pacjentów z astmą, jako dodatkowy lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z astmą, którzy są obecnie leczeni wziewnymi glikokortykosteroidami ($\geq 800\mu\text{g}$ budezonidu na dobę lub równoważną dawką innego wziewnego kortykosteroidu) w skojarzeniu z długo działającym β_2 -agonistami, i u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń choroby w ostatnim roku.

Populację będą stanowili dorośli pacjenci.

Populacja docelowa analizy klinicznej będzie odpowiadać populacji wnioskowanej, tym samym będzie zgodna z wyżej przytoczonymi zapisami w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Spiriva Respimat® [4].

4.2. Problem zdrowotny: astma oskrzelowa

4.2.1. Definicja

Astma oskrzelowa jest przewlekłą chorobą zapalną dróg oddechowych, w której przewlekłe zapalenie prowadzi do nadreaktywności oskrzeli, co w konsekwencji powoduje: napady świszczącego oddechu, duszności, uczucie ściskania w klatce piersiowej i kaszlu, występujących szczególnie w nocy oraz nad ranem. Wymienionym napadom towarzyszy rozlana obturacja oskrzeli o zmiennym nasileniu, która zazwyczaj ustępuje samoistnie lub po zastosowaniu odpowiedniego leczenia [5].

W oparciu o wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez *Global Initiative for Asthma* (GINA), które stanowią podstawowe źródło dotyczące zarówno samej choroby, jak i jej rozpoznania czy sposobu leczenia, astma została zdefiniowana jako heterogenna choroba zwykle związana z przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych, zdefiniowana przez zespół objawów ze strony układu oddechowego jak świsty, duszności, ucisk w klatce piersiowej i kaszel, zmieniających się w czasie i o różnym nasileniu, którym towarzyszy zmienna obturacja dróg oddechowych [6].

Należy podkreślić, że wielu badaczy uważa astmę raczej za zespół różnych oraz rozmaicie powiązanych ze sobą objawów wyrażających różne fenotypy niż jedną chorobę [56].

Na podstawie rozpoznawalnych wzorców powiązań cech demograficznych, klinicznych lub patofizjologicznych wyodrębniono szereg tzw. fenotypów astmy, takich jak: astma alergiczna, astma niealergiczna, astma o późnym początku, astma z utrwaloną obturacją dróg oddechowych oraz astma z otyłością. Klasyfikacja fenotypowa powinna być brana pod uwagę przy wyborze terapii [6].

Kody rozpoznań dla astmy oskrzelowej zgodnie z Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) zestawiono poniżej [8].

Tabela 1.
Astma oskrzelowa w klasyfikacji ICD-10 [8]

Kod rozpoznania		Rozpoznanie
J45	J45.0	Astma oskrzelowa w głównej mierze z przyczyn alergicznych Alergiczne zapalenie: <ul style="list-style-type: none">• oskrzeli BNO• błony śluzowej nosa z astmą Astma atopowa Astma alergiczna zewnątrzpochodna Katar sienny z astmą
	J45.1	Astma oskrzelowa niealergiczna Astma idiosynkratyczna Wewnątrzpochodna astma niealergiczna
	J45.8	Astma oskrzelowa mieszana Skojarzenie stanów sklasyfikowanych w kategoriach J45.0 i J45.1
	J45.9	Astma oskrzelowa, nieokreślona Astmaticzne zapalenie oskrzeli BNO Astma o późnym początku

Inne klasyfikacje astmy oskrzelowej

Astmę można klasyfikować również ze względu na:

- 1) etiologię;
- 2) stopień kontroli choroby (stanowiący podstawowy podział, na podstawie którego wydawana jest decyzja terapeutyczna);
- 3) stopień zaawansowania choroby (ma głównie zastosowanie w badaniach klinicznych, jednak może być także pomocny przy rozpoczynaniu leczenia) [5].

Charakterystykę astmy w oparciu o powyższą klasyfikację przedstawiono w dalszej części analizy.

4.2.2. Etiologia i patogeneza oraz czynniki ryzyka wystąpienia astmy oskrzelowej

W klasyfikacji etiologicznej astmy wyróżniamy następujące postacie choroby: astmę atopową (zewnątrzpochodną, alergiczną), astmę nieatopową (wewnątrzpochodną, niealergiczną) oraz astmę mieszaną (z komponentą zarówno alergiczną i niealergiczną) [5], [9].

Szczególną postacią astmy jest astma zawodowa - mówimy o niej wówczas, gdy jej objawy są związane z wykonywaną pracą zawodową, gdy pojawia się po raz pierwszy w czasie pracy zawodowej i objawy nasilają się w miejscu pracy [9].

Istotą astmy jest przewlekły stan oskrzeli (szczególnie udział szeregu komórek zapalnych – eozynofików, mastocytów czy limfocytów T, komórek dendrycznych, makrofagów i neutrofilów), który powoduje ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe oraz ich nadreaktywność, która decyduje o upośledzeniu funkcji płuc. Ograniczenie przepływu powietrza

może być spowodowane przez: skurcz mięśni gładkich oskrzeli, obrzęk błony śluzowej oskrzeli, tworzenie czopów śluzowych, bądź przebudowę oskrzeli [5], [11].

W przypadkach astmy alergicznej (dotyczy zwłaszcza dzieci i młodych dorosłych), u podłoża choroby leżą mechanizmy IgE-zależne [5], [9], [11]; alergię są przyczyną ponad 80% przypadków astmy u dzieci i powyżej 50% przypadków astmy u dorosłych [9]. Patomechanizm astmy niealergicznej nie jest dokładnie poznany. Prawdopodobnie jest to proces immunologiczny wywołany przez zakażenie wirusowe lub bakteryjne [5]. Jej przebieg jest zwykle cięższy [11]. Obraz histopatologiczny astmy alergicznej i niealergicznej jest jednak podobny [5].

W tabeli poniżej zestawiono i omówiono czynniki ryzyka zachorowania na astmę.

Tabela 2.
Czynniki ryzyka zachorowania na astmę [5], [9], [12]

Czynnik ryzyka	Opis
Osobniczy	<ul style="list-style-type: none"> • predyspozycja genetyczna (atopia – zwiększona synteza alergenowi-swoistych IgE, nadreaktywność oskrzeli, produkcja mediatorów zapalnych i równowaga odpowiedzi zależnej od limfocytów Th1 i Th2); • płeć żeńska u dorosłych; • płeć męska u dzieci (przed 14 rokiem życia); • rasa czarna; • otyłość (niektóre mediatory np. leptyny mogą wpływać na czynność płuc i zwiększać prawdopodobieństwo rozwoju astmy).
Środowiskowy*	<ul style="list-style-type: none"> • alergeny występujące wewnątrz pomieszczeń (roztocza kurzu domowego, alergeny zwierząt domowych, grzyby pleśniowe oraz drożdżopodobne, alergeny karaluchów); • alergeny środowiska zewnętrznego (m.in. pyłki roślin, drzew i zarodniki grzybów pleśniowych); • czynniki zawodowe o działaniu uczulającym; • dym tytoniowy (palenie czynne i bierne); • zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego oraz wewnątrz pomieszczeń; • wirusowe zakażenia układu oddechowego w dzieciństwie; • status społeczno-ekonomiczny i środowisko życia; • dieta (np. sztuczne karmienie niemowląt).

*Mają wpływ na rozwój astmy u osób predysponowanych.

Z kolei do czynników wywołujących napady oraz zaostrzenia astmy, bądź powodujące ich utrzymywanie się to:

- alergeny, które występują w powietrzu atmosferycznym oraz wewnątrz pomieszczeń;
- zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego oraz wewnątrz pomieszczeń;
- zakażenia układu oddechowego (np. rynowirusami; grypa, dlatego zaleca się coroczne szczepienia), nieżyt nosa oraz zapalenie zatok przynosowych;
- wysiłek fizyczny;
- bardzo silne emocje (śmiech, płacz, złość) lub zaburzenia psychiczne (np. napady paniki), które powodują hiperwentylację z następującą hipokapnią, stres;
- zmiany pogody, zmiany temperatury powietrza;
- pokarmy, dodatki do żywności (konserwanty np. siarczany zawarte w piwie, winie czy suszonych owocach);
- leki (β -blokery; u niektórych chorych kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne będące inhibitorami cyklooksygenazy 1);
- dym tytoniowy (palenie czynne i bierne);
- czynniki drażniące (np. aerozole używane w gospodarstwie domowym, opary farb) czy inne narażenia zawodowe [5],[11], [12].

4.2.3. Obraz kliniczny

Poza epizodami napadów i zaostrzeń astmy objawy podmiotowe oraz przedmiotowe mogą w ogóle nie występować.

Do objawów podmiotowych astmy (najczęściej zgłaszanych przez pacjenta) należą:

- duszność – główny objaw; głównie wydechowa, o charakterze napadowym zmiennym nasileniu, może się pojawiać o każdej porze dnia i nocy; charakterystyczne jest występowanie duszności w nocy bądź nad ranem; może występować po ekspozycji na czynniki wyzwalające, a ustępuje samoistnie lub (częściej) pod wpływem leczenia;
- duszność odczuwana przez niektórych chorych jako ściskanie w klatce piersiowej;
- świszczący oddech;
- kaszel – suchy, napadowy, najczęściej towarzyszący duszności lub może występować jako jedyny objaw (wtedy rozpoznaje się „wariant kaszlowy astmy”);
- w przypadku astmy alergicznej mogą współistnieć objawy innych chorób alergicznych (najczęściej alergicznego nieżytu nosa) [5].

Objawy przedmiotowe stwierdza się głównie w czasie objawowym choroby. Są to przede wszystkim objawy osłuchowe takie jak: świsty (rozlane, obustronne, głównie wydechowe), furczenia lub wydłużony wydech. Niekiedy mogą być one stwierdzone tylko w czasie natężonego wydechu,

a w przypadku bardzo ciężkich zaostrzeń mogą w ogóle nie występować. W czasie nasilenia duszności można też obserwować pracę dodatkowych mięśni oddechowych oraz tachykardię [5].

Zaostrzenia astmy oskrzelowej. W przebiegu astmy może dochodzić do występowania zaostrzeń, które rozwijają się stopniowo lub gwałtownie. Zaostrzenie astmy może mieć przebieg łagodny, umiarkowany lub ciężki. Nieleczone zaostrzenie może doprowadzić nawet do zgonu chorego [5].

4.2.4. Rozpoznanie astmy oskrzelowej

Rozpoznanie astmy opiera się na:

- (1) Typowym wywiadzie;
- (2) Objawach przedmiotowych jeśli występują;
- (3) Stwierdzeniu w badaniach pomocniczych:
 - odwracalnej obturacji oskrzeli;
 - nadreaktywności oskrzeli w spirometrycznej próbie prowokacyjnej (w przypadku bez obturacji);
 - zmniejszonego PEF lub zwiększonej dobowej zmienności PEF.

Do badań pomocnych przy rozpoznaniu astmy należą: badania czynnościowe (spirometria, szczytowy przepływ wydechowy – PEF), RTG klatki piersiowej, badania wykrywające alergię, badania utlenowania krwi tętniczej oraz ocena stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym [5].

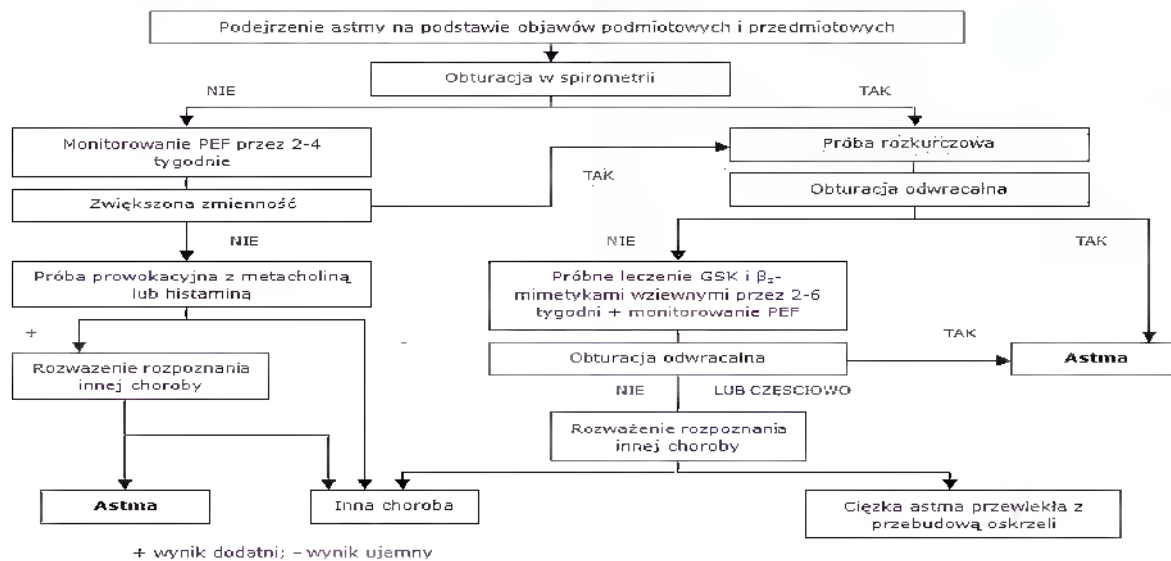
Astmę oskrzelową należy różnicować z następującymi jednostkami chorobowymi:

- niewydolność lewokomorowa;
- przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), zwłaszcza u osób palących papierosy bądź narażonych na niekorzystne warunki środowiska pracy;
- dysfunkcja fałdów głosowych;
- odma opłucnowa;
- rozstrzenie oskrzeli;
- zatorowość płucna;
- zakażenia układu oddechowego;
- aspergiloza oskrzelowo-płucna;
- refluks żołądkowo-przelykowy (GERD);
- alergiczne zewnątrzpochodne zapalenie pęcherzyków płucnych;
- zespół Churga-Straussa;
- hiperwentylacyjna duszność pochodzenia psychogennego;
- guz lub ciało obce w drogach oskrzelowych (rzadko);
- zwężenie tchawicy po tracheostomii (rzadko);
- zarostowe zapalenie oskrzelików (rzadko) [5], [11].

Szczególnie trudne jest rozróżnienie astmy i POChP, które czasem wymaga próbnego włączenia leków rozszerzających oskrzela i glikokortykosteroidów. U osób starszych rozpoznanie oraz osiągnięcie kontroli astmy jest trudniejsze. Wynika to z faktu częstszego współistnienia innych chorób utrudniających rozpoznanie. Dodatkowo, osoby starsze, pomimo występowania objawów umiarkowanej do ciężkiej obturacji z towarzyszącym kaszlem, świszczącym oddechem lub uczuciem ściskania w klatce piersiowej, często nie zgłaszają duszności, ponieważ adaptują się do długo występujących objawów. Również oczekiwania w stosunku do sprawności i mobilności obniżają się wraz z wiekiem [11].

Algorytm postępowania diagnostycznego w astmie przedstawiono poniżej.

Rysunek 1.
Algorytm postępowania diagnostycznego w astmie. [5]



4.2.5. Stopień ciężkości astmy oskrzelowej

Ocena stopnia ciężkości astmy - astma łagodna, umiarkowana lub ciężka - dokonywana jest retrospektywnie, po upływie czasu, w którym choroba była kontrolowana, biorąc pod uwagę tzw. „stopień leczenia”. Wynik oceny może podlegać zmianom późniejszym, w ciągu miesięcy lub lat [6].

Tabela 3.
Stopnie ciężkości astmy według GINA 2014 [6]

Astma łagodna	Astma umiarkowana	Astma ciężka*
<p>Astma dobrze kontrolowana leczeniem stopnia 1 lub 2</p> <p>LUB</p> <p>Astma dobrze kontrolowana mało intensywnym leczeniem; np. stosowaniem niskich dawek wGKS; antagónistów receptora leukotrienowego lub kromonów</p>	<p>Astma dobrze kontrolowana leczeniem stopnia 3, np. stosowaniem niskich dawek wGKS/LABA</p>	<p>Astma wymagająca stosowania leczenia 3 lub 4 stopnia, np. wysokich dawek wGKS/LABA, w celu uniknięcia braku kontroli astmy</p> <p>LUB</p> <p>Astma niekontrolowana pomimo stosowania leczenia 3 lub 4 stopnia</p>

* Według ERS/ATS Task Force on Severe Asthma definicja ciężkiej astmy powinna być zarezerwowana dla pacjentów z astmą oporną na leczenie oraz tych, u których nie uzyskuje się całkowitej odpowiedzi na leczenie chorób współistniejących; GINA zwraca również uwagę na praktykę stosowania określenia „ciężka astma” w różnym znaczeniu.

Powyższe klasyfikacje zastąpiły wcześniej zalecany przez GINA podział na astmę sporadyczną i przewlekłą.

Mając na uwadze wytyczne GINA 2014 do astmy ciężkiej zalicza się astmę oporną na leczenie i taką, w której odpowiedź na leczenie chorób współtowarzyszących nie jest pełna.

Natomiast astma oporna na leczenie rozpoznawana jest u chorych, u których nie udaje się osiągnąć kontroli objawów choroby lub zaostrzeń mimo stosowania wysokich dawek GKS w połączeniu z LABA (i/lub doustnych glikokortykosteroidów) oraz leczenia chorób współtowarzyszących, jak również u osób, u których kontrola choroby pogarsza się przy próbie redukcji (*step down*) takiego leczenia.

Ponadto w niniejszych wytycznych przedstawiono definicję astmy trudnej do leczenia, czyli takiej w której nie można osiągnąć kontroli objawów choroby z powodu dodatkowych niezależnych od choroby czynników jak choroby współwystępujące, niestosowanie się chorych do zaleceń czy ekspozycja na alergeny [7].

W badaniach klinicznych często stosowany jest uproszczony podział chorych oparty na leczeniu stosowanym w momencie kwalifikacji do badania (np. leczenie stopnia 2 – astma łagodna; stopień 3-4 – astma umiarkowana; stopień 4-5 – astma umiarkowana do ciężkiej). Autorzy wytycznych GINA zwracają uwagę, że stopniowanie takie oparte jest na założeniu, że pacjenci poddawani są właściwemu leczeniu i ich aktualny stopień leczenia odpowiada ciężkości choroby. Stosowanie takiej klasyfikacji jest jednak problematyczne, jeżeli jednoczesne kryterium włączenia do badania stanowi brak właściwej kontroli objawów. Postępowaniem zalecanym przez GINA jest w takich przypadkach

kategoryzowanie uczestników badań klinicznych na podstawie stopnia przyjmowanego leczenia, bez określania stopnia ciężkości astmy [6].

Podkreśla się ponadto istotność odróżniania astmy niekontrolowanej od astmy ciężkiej – astma niekontrolowana jest znacznie częściej występującą przyczyną utrzymywania się objawów i zaostrzeń; jest również przyczyną łatwiejszą do zwalczania. Wśród najważniejszych czynników, które należy wziąć pod uwagę różnicując astmę ciężką od niekontrolowanej GINA wymienia stosowanie przez chorego niewłaściwej techniki inhalacji – co może dotyczyć nawet 80% pacjentów [6].

4.2.6. Kontrola objawów astmy oskrzelowej

W przypadku **podziału astmy ze względu na stopień kontroli choroby** możemy wyróżnić następujące rodzaje astmy:

- Kontrolowana:
- Częściowo kontrolowana:
- Niekontrolowana.

Kontrola astmy według wytycznych GINA 2014 składa się zarówno z kontroli objawów choroby, jak i przyszłego ryzyka związanego z chorobą [6].

Tabela 4.
Klasyfikacja astmy ze względu na stopień kontroli choroby według *Global Initiative for Asthma (GINA)* [5], [6].

Kryterium	Astma kontrolowana (muszą być spełnione wszystkie kryteria)	Astma częściowo kontrolowana (musi być spełnione ≥ 1 kryterium w ≥ 1 tygodniu)	Astma niekontrolowana
Ocena aktualnej kontroli astmy (najlepiej przez 4 tygodnie)			
Objawy dzienne	Nie częściej niż 2 razy w tygodniu	Częściej niż 2 razy w tygodniu	≥ 3 kryteria astmy częściowo kontrolowanej (każdy tydzień z zaostrzeniem astmy uznaje się za tydzień z astmą niekontrolowaną)
Ograniczenie aktywności życiowej	Nie ma	Jakiegokolwiek	
Objawy nocne, przebudzenia	Nie występują	Jakiegokolwiek	
Potrzeba leczenia doraźnego	Nie częściej niż 2 razy w tygodniu	Częściej niż 2 razy w tygodniu	
Czynność płuc (PEF lub FEV₁)*	Prawidłowa	<80% wartości należnej lub wartości maksymalnej u chorego	
Ocena przyszłego ryzyka (zaostrzeń choroby, niestabilności, szybkiej utraty czynności płuc i skutków ubocznych)			
Czynniki zwiększające ryzyko	Słaba kontrola astmy, częste zaostrzenia w ostatnim roku (każde zaostrzenie wymaga zweryfikowania stosowanego leczenia podtrzymującego), hospitalizacja z powodu ciężkiego zaostrzenia astmy, mała FEV ₁ , narażenie na dym tytoniowy, konieczność stosowania leków w dużych dawkach.		

PEF – szczytowy przepływ wydechowy. *Pomiar przed przyjęciem leku rozkurczającego oskrzela.

Szczegółowy dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5.
Schemat oceny kontroli astmy u dorosłych według GINA 2014 [6]

A. Stopień kontroli objawów astmy			
Kryterium oceny - Czy w ciągu ostatnich 4 tygodni wystąpiły:	Objawy kontrolowane	Objawy częściowo kontrolowane	Brak kontroli objawów
Objawy dzienne astmy; częściej niż 2 razy w tygodniu?	Brak odpowiedzi twierdzących	1-2 odpowiedzi twierdzących	<u>3-4 odpowiedzi twierdzące</u>
Nocne przebudzenie z powodu astmy?			
Potrzeba zastosowania leku doraźnego; częściej niż 2 razy w tygodniu?*			
Ograniczenie aktywności życiowej związane z astmą?			
B. Czynniki ryzyka niekorzystnych konsekwencji/wyników**			
<ul style="list-style-type: none"> • Ocena dokonywana w momencie rozpoznania i okresowo, zwłaszcza u chorych z zaostrzeniami • Ocena FEV₁ powinna mieć miejsce w momencie rozpoczęcia leczenia, po 3-6 mies. od rozpoczęcia podawania leków kontrolujących chorobę 			
Czynniki ryzyka potencjalnie podlegające modyfikacji: <ul style="list-style-type: none"> • Brak kontroli objawów astmy • Znaczne zużycie leków z grupy SABA (>1 x 200 dawek/miesiąc) • Niewłaściwe stosowanie wGKS: stosowanie wGKS nieprzepisanych przez lekarza, niewystarczające stosowanie się do zaleceń dawkowania, niewłaściwa technika inhalacyjna • Niski poziom FEV₁; zwłaszcza <60% wartości należnej • Istotne problemy psychiczne lub społeczne • Narażenie na dym tytoniowy lub alergeny • Chorobowość współistniejąca: otyłość, zapalenie zatok przynosowych, potwierdzona alergia na żywność • Eozynofilia w płwocinie lub we krwi • Ciąża 			<u>Obecność 1 lub więcej z tych czynników zwiększa ryzyko zaostrzeń, nawet jeżeli objawy są dobrze kontrolowane</u>
Inne istotne, niezależne czynniki ryzyka zaostrzeń: <ul style="list-style-type: none"> • Przebyta intubacja lub pobyt w oddziale intensywnej terapii z powodu astmy • \geq 1 ciężkie zaostrzenie w ciągu ostatnich 12 miesięcy 			
Czynniki ryzyka rozwinięcia utrwalonej obturacji dróg oddechowych: <ul style="list-style-type: none"> • Brak leczenia wGKS • Narażenie na dym tytoniowy, szkodliwe chemikalia, narażenia zawodowe • Niska wyjściowa wartość FEV₁; przewlekłe, nadmierne wydzielanie śluzu; eozynofilia w płwocinie lub we krwi 			
Czynniki ryzyka wystąpienia objawów ubocznych stosowanych leków: <ul style="list-style-type: none"> • Ogólnoustrojowych: częste stosowanie kortykosteroidów doustnie, długotrwałe stosowanie wGKS w wysokich dawkach i/lub o silnym działaniu; stosowanie inhibitorów cytochromu P450 • Miejscowych: stosowanie wGKS w wysokich dawkach i/lub o silnym działaniu; niewłaściwa technika inhalacyjna 			

* Z wyłączeniem użycia leku przed ćwiczeniami.

** W szczególności zaostrzeń choroby, utrwalonej obturacji i objawów ubocznych stosowanych leków.

4.2.7. Zaostrzenia astmy oskrzelowej

Zaostrzenia to epizody charakteryzujące się nasilającymi się objawami duszności, kaszlu, świstów lub ucisku w klatce piersiowej, z postępującymi zaburzeniami czynności płuc, które są zmianą w stosunku do codziennego stanu pacjenta i wymagają modyfikacji leczenia [7].

W przebiegu astmy może dochodzić do występowania zaostrzeń, które rozwijają się stopniowo lub gwałtownie. W przypadku, gdy zaostrzenia rozwijają się stopniowo, objawy narastają w ciągu wielu godzin, dni lub nawet tygodni. Najczęstszą ich przyczyną jest zakażenie układu oddechowego lub niepowodzenie dotychczasowej terapii, a odpowiedź na leczenie jest powolna. Z kolei, kiedy

zaostrzenia rozwijają się gwałtownie (napady astmy), objawy pojawiają się w ciągu kilku minut do kilku godzin po zadziałaniu czynnika wyzwalającego, a odpowiedź na leczenie jest zwykle szybsza.

Zaostrzenie astmy może mieć przebieg: łagodny, umiarkowany lub ciężki. Nielezione zaostrzenie może doprowadzić nawet do zgonu chorego [5].

W wytycznych *GINA 2014* eksperci zwracają szczególną uwagę na grupę chorych doświadczających ciężkich zaostrzeń astmy, podkreślając, że występują one nawet u osób z bieżącą dobrą kontrolą lub stosujących maksymalną rekomendowaną terapię. Zalecają optymalizację, a nie maksymalizację leczenia i identyfikację czynników ryzyka, jak również zwracają uwagę, że nie wszystkie czynniki ryzyka są modyfikowalne i dlatego nie wymagają intensyfikacji farmakoterapii [7].

4.2.8. Naturalny przebieg i następstwa astmy oskrzelowej, rokowanie

Naturalny przebieg astmy oskrzelowej

Astma jest chorobą przewlekłą, która cechuje się różnicowanym nasileniem objawów. Schorzenie to może mieć początek w każdym wieku. W okresie niemowlęctwa oraz wczesnego dzieciństwa wystąpienie objawów zwykle poprzedza zakażenie wirusowe układu oddechowego. Jednak rozpoznanie astmy staje się zwykle pewne w 3-5 roku życia, w chwili gdy napady astmy pojawiają się bez współistniejących infekcji wirusowych, a wyniki badań pomocniczych wskazują zazwyczaj na etiologię alergiczną. Choroba ma często przebieg epizodyczny, ze skłonnością do remisji. W przebiegu astmy dochodzi do zaostrzeń, które mogą rozwijać się stopniowo lub gwałtownie. W pierwszym przypadku objawy narastają w ciągu wielu godzin, dni lub nawet tygodni. Przyczyną jest najczęściej zakażenie układu oddechowego lub niepowodzenie dotychczasowej terapii, a odpowiedź na leczenie jest powolna. W drugim przypadku objawy pojawiają się szybko (napad astmy), w ciągu minut do kilku godzin po zadziałaniu czynnika wyzwalającego, a odpowiedź na leczenie jest zwykle szybsza.

Astma, która swój początek ma w wieku dorosłym częściej jest astmą niealergiczną, a jej przebieg jest znacznie cięższy. Wieloletnia, nieleczona lub nieprawidłowo leczona astma z czasem może prowadzić do postępującego, nieodwracalnego ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe [5].

Następstwa astmy oskrzelowej

Na podstawie informacji przedstawionych w raporcie Agencji Oceny Technologii Medycznych do następstw choroby określonych na podstawie opinii polskich specjalistów należą:

- (1) obniżenie jakości życia (trwałe albo przejściowe);
- (2) niezdolność do pracy (trwała albo przejściowa, całkowita lub częściowa);
- (3) przewlekłe cierpienie a w konsekwencji przedwczesny zgon;
- (4) niezdolność do samodzielnej egzystencji [15].

Rokowanie w astmie oskrzelowej

Rodzaj astmy ma wpływ na rokowanie w jej leczeniu. Astma zewnątrzpochodna wykazuje największe szanse na skuteczną terapię i szybkie wyleczenie [16]. U większości chorych na astmę oskrzelową wyniki długoterminowego leczenia są dobre. Regularne oraz właściwe, wczesne rozpoczęcie leczenia przeciwzapalnego jest w stanie zapewnić kontrolę choroby. U niewielkiej liczby chorych można zaobserwować przyspieszenie pogorszenia się czynności płuc mimo zastosowania optymalnego leczenia. Najprawdopodobniej wynika to z szczególnie nasilonej oraz postępującej przebudowy ściany oskrzeli [5].

Astma ciężka, która jest trudną do leczenia, stanowi postać najrzadziej występującą, lecz obciążoną najpoważniejszymi powikłaniami i najgorszym rokowaniem.

Chorzy, którzy cierpią z powodu trudnej/opornej na leczenie astmy: mają niską jakość życia z powodu częstych objawów i nieprzewidywalnych zaostrzeń astmy, mają ograniczoną aktywność życiową oraz często są niezdolni do wykonywania swojego zawodu, są szczególnie narażeni na poważne objawy niepożądane leków (zwłaszcza glikokortykosteroidów), bardzo często występują u tych pacjentów choroby współistniejące (takie jak refluks żołądkowo-przelykowy czy zapalenie zatok przynosowych) [14].

4.2.9. Epidemiologia astmy oskrzelowej

Astma oskrzelowa zaliczana jest do najczęstszych przewlekłych chorób układu oddechowego i uznawana za chorobę cywilizacyjną oraz światowy problem zdrowotny, społeczny i ekonomiczny. Choroba ta dotyczy dużej części społeczeństwa, a ze względu na przewlekłość i uciążliwość objawów obniża jakość życia chorych i ich rodzin oraz upośledza aktywność zawodową cierpiących na nią osób [14], [17].

Szacuje się, że przy obecnym tempie wzrostu liczba osób chorych zrówna się w niedługim czasie z populacją osób zdrowych. Rozwój tych chorób zależy jest od czynników genetycznych i zanieczyszczenia środowiska. [18].

Według klasyfikacji światowych problemów zdrowotnych, astma znajduje się w czołówce chorób powodujących największą utratę lat życia skorygowanych niesprawnością (ang. *Disability-Adjusted Life Years - DALYs*) [19].

Dane dotyczące epidemiologii astmy oskrzelowej, ze szczególnym uwzględnieniem polskiej populacji przedstawiono w oparciu o następujące źródła:

- Europejska Biała Księga Płuc, opracowana przez *European Respiratory Society* (2013 r.) [20];
- opracowanie *Global Burden Report of Asthma*, udostępniane przez GINA (2004 r.) [19, 21];
- opublikowany przegląd literatury na temat epidemiologii astmy [13];
- wyniki badania Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP) prowadzone przez Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego [22];

- wyniki badania *Polish Multicentre Study of Epidemiology of Allergic Diseases (PMSEAD)*, opublikowane w 2007 roku [23].

Wymienione wyżej opracowania wtórne o zakresie europejskim (Europejska Biała Księga Płuc) ogólnosiwiatowym (raport GINA), uwzględniają również wyniki uzyskane przez polskie ośrodki, w ramach międzynarodowych badań epidemiologicznych (ISAAC i ECRHS) i badań polskich (PMSEAD) oraz krajowe statystyki zgonów. Polskie badanie ECAP stanowiło kontynuację badania ECRHS.

Odpowiednio do analizowanego problemu decyzyjnego przeprowadzony przegląd skoncentrowany jest na wskaźnikach odnoszących się do populacji osób dorosłych.

4.2.9.1. Zapadalność

Według autorów *Europejskiej Białej Księgi Płuc* wskaźniki zapadalności są w przypadku astmy trudne do określenia.

Ze względu na występujące w przebiegu choroby remisje i nawroty, trudne jest rozróżnienie przypadków, a zwłaszcza nawrotów, wcześniej trwającej choroby (ang. *prevalent cases*), najczęściej rozpoczynającej się w dzieciństwie, od rzeczywistych, nowych przypadków choroby (ang. *incident cases*).

W większości wskaźników częstość występowania tej choroby prawdopodobnie odzwierciedla sumę zachorowań nowych i trwających (ang. *prevalent cases*). Zapadalność na tę chorobę prawdopodobnie znacząco wzrosła w latach 1950-2000, ale w ostatniej dekadzie wzrost zachorowalności uległ zahamowaniu, przynajmniej w krajach Europy Zachodniej [20].

4.2.9.2. Rozpowszechnienie

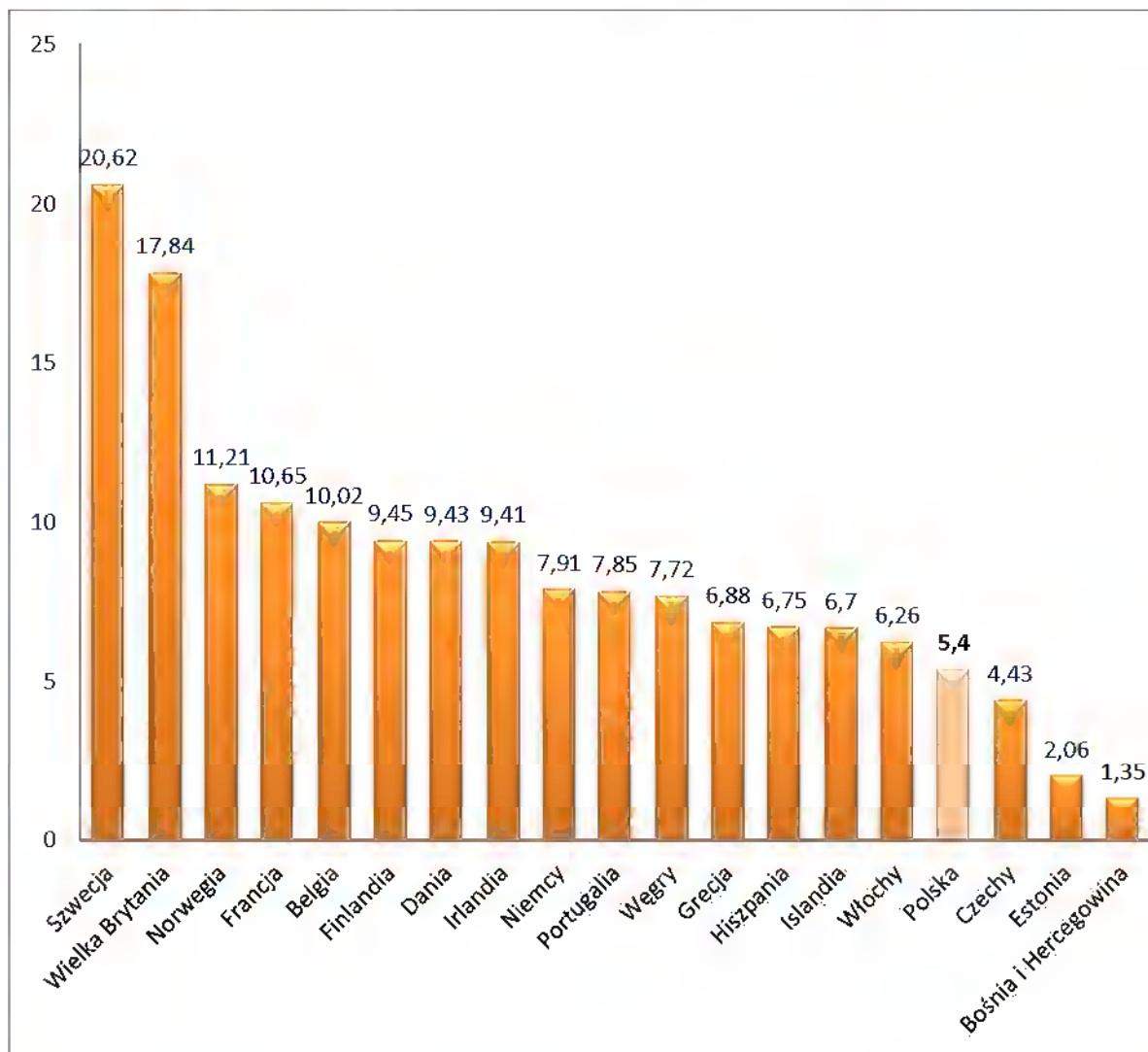
Astma ogółem

W oparciu o przegląd światowych danych epidemiologicznych autorzy raportu przygotowanego dla GINA szacują, że astma należy do najczęściej występujących chorób przewlekłych i cierpi na nią około 300 milionów osób na całym świecie, głównie w krajach wysoko rozwiniętych.

Wzrost chorobowości obserwowany jest zwłaszcza w rozwijających się społeczeństwach, w których wzrasta poziom urbanizacji. Prognozy wskazują na możliwy przyrost liczby chorych o dodatkowe 100 milionów osób do 2025 roku [19], [21].

Wskaźniki rozpowszechnienia choroby w wybranych krajach europejskich, w oparciu o informacje zamieszczone w *Europejskiej Białej Księgi Płuc* przedstawiono na poniższym wykresie [20].

Wykres 1.
Przegląd wskaźników rozpowszechnienia astmy w krajach europejskich [%]
(Europejska Biała Księga Płuc) [20]



Rozpowszechnienie astmy w wybranych krajach u dorosłych w wieku od 18 do 44 lat kształtowało się w zakresie od 1,35 (Bośnia i Hercegowina) do 20,62% populacji (Szwecja). Rozpowszechnienie astmy w Polsce, wynosi 5,4% (na podstawie badania PMSEAD) i jest niższe od chorobowości notowanej w krajach Europy Zachodniej [20].

Dane dotyczące rozpowszechnienia astmy w dorosłej populacji w Polsce w oparciu o opracowania pierwotne i wtórne przedstawiono poniżej.

Tabela 6.
Przegląd wskaźników rozpowszechnienia astmy i objawów astmy w polskiej populacji (ze szczególnym uwzględnieniem populacji dorosłych)

Populacja	Rozpowszechnienie [%]	Źródło
Astma istotna klinicznie		
Populacja ogólna (dzieci i dorośli)	4,1	GINA [19], [21] (na podst. badań ECRHS i ISAAC)
Astma		
Dorośli, 18-44 rż.	5,4	Europejska Biała Księga Płuc [20] (na podst. badania PMSEAD)
Dorośli, 20-44 rż., mieszkający na terenach miejskich	4,2	Badanie ECAP [22]
Dorośli, 20-44 rż., mieszkający na terenach wiejskich	2,0	Badanie ECAP [22]
Dorośli	5,4 (95% CI: 5,0; 5,8)	Badanie PMSEAD [23]
Świsty w klatce piersiowej		
Dorośli, 20-44 rż., mieszkający na terenach miejskich	12,8	Badanie ECAP [22]
Dorośli, 20-44 rż., mieszkający na terenach wiejskich	8,7	Badanie ECAP [22]
Występowanie objawów astmy w ciągu roku		
Dorośli, 20-44 rż.	>20%*	GINA [19] [21] (na podst. badania ECRHS)

* Oszacowanie przedstawione wyłącznie na wykresie.

W oparciu o wyniki badania ECAP należy wnioskować, iż wśród dorosłych pacjentów mieszkających na terenach wiejskich częstość występowania astmy jest znacznie niższa od tej którą obserwowano wśród osób mieszkających w miastach (2,0% vs 4,2%) [22].

W oparciu o wyniki badania PMSEAD rozpowszechnienie astmy w populacji dorosłych wynosi 5,4% [23].

W badaniu ECAP stwierdzono ponadto możliwość bardzo wysokiego, wynoszącego 70%, stopnia niedorozpoznania astmy w polskiej populacji.

Na 100% respondentów, którzy mieli rozpoznaną astmę przez lekarzy w programie ECAP, tylko 30% miało postawioną prawidłową diagnozę astmy przed włączeniem do badania. Mając powyższe na uwadze autorzy badania ECAP szacują, że rzeczywisty odsetek osób cierpiących na astmę może być prawie trzykrotnie wyższy od wynikającego z deklaracji w badaniach kwestionariuszowych [22].

Ciężka postać astmy

W literaturze występują różne definicje astmy ciężkiej, i co za tym idzie, jej częstość jest określana na bardzo różnym poziomie. Badania epidemiologiczne oceniające częstość występowania poszczególnych postaci astmy oskrzelowej szacują, że najczęściej występuje astma epizodyczna (34,8%), nieco rzadziej przewlekła łagodna (26,8%) i umiarkowana (30,6%). Astma ciężka jest najrzadszą postacią choroby (7,8%) [24]. Częstość występowania astmy ciężkiej wśród

osób z astmą odnaleziono również w publikacjach: *Jassem 2009* [25], *Doboszyńska 2008* [26], *Kowalski 2004* [27], *ENFUMOSA 2003* [28]. W publikacji *Jassem 2009* [25] częstość astmy ciężkiej określono

w przedziale 5 - 10%, a w badaniu *Doboszyńska 2008* [26], do którego włączono 3 305 pacjentów z astmą, odsetek ten wyniósł 11,5%. W kolejnym polskim badaniu (*Kowalski 2004* [27]) astmę ciężką stwierdzono u 29% (32% wśród dorosłych). W publikacji *ENFUMOSA 2003* [28] zamieszczono informację, że spośród chorych na astmę około 10% nie odpowiada we właściwym stopniu na leczenie, wykazuje zwiększoną liczbę i natężenie objawów, ma obniżoną jakość życia i kwalifikuje się do grupy osób z astmą ciężką. Wyniki badań epidemiologicznych oceniających częstość występowania poszczególnych postaci astmy oskrzelowej u dorosłych (wg klasyfikacji GINA) wykazały, że astma umiarkowana przewlekła występuje u 28% chorych, natomiast astma ciężka dotyczy 32% pacjentów [16].

Wskaźniki rozpowszechnienia ciężkiej postaci astmy w krajach europejskich w oparciu o informacje zamieszczone w *Europejskiej Białej Księdze Płuc* zawiera się w zakresie od 15-28% [20].

Na podstawie zidentyfikowanych danych epidemiologicznych można zauważyć, że częstość występowania astmy ciężkiej wśród pacjentów z tą chorobą kształtuje się w zakresie od 5% [26] do 32% [16].

W oparciu o odnalezione dane dotyczące rozpowszechnienia astmy w stopniu ciężkim: *Antonicelli 2004* [24]. - 7,8%, *Doboszyńska 2008* [26]-11,5%, *Kowalski 2004* [27]-32%, *ENFUMOSA 2003* [28]-10%, *Jassem 2009* [25]-5% obliczona wartość średnia wynosi 13,26%.

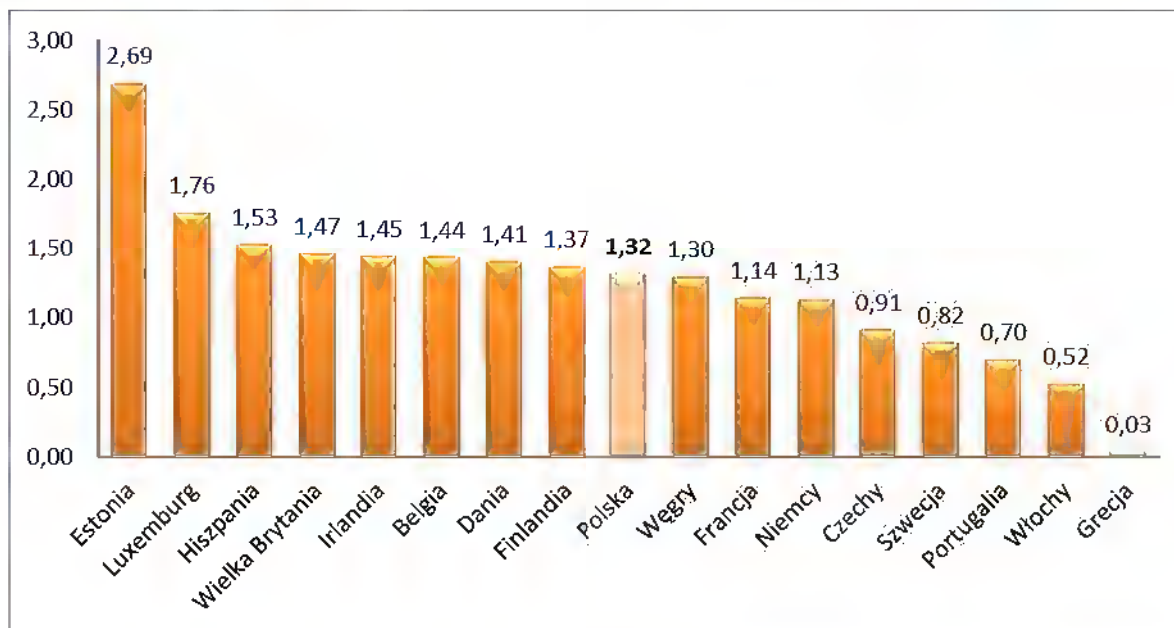
4.2.9.3. Umieralność

W Polsce z powodu astmy umiera rocznie \sim 1000 osób [5].

Standaryzowane wskaźniki umieralności względem wieku, obliczone na 100 tysięcy osób > 15 rż. w wybranych krajach europejskich przedstawiono poniżej [20].

Wykres 2.

Standaryzowany wskaźnik umieralności na astmę, względem wieku, na 100 tysięcy osób >15 rż. (Europejska Biała Księga Płuc) [20]



Standaryzowany wskaźnik umieralności na 100 tysięcy osób powyżej 15 roku życia kształtował się na poziomie od 0,03 w Grecji, 1,32 w Polsce do 2,69 w Estonii [20].

4.2.10. Leczenie astmy oskrzelowej

4.2.10.1. Zalecenia ogólne

Astmę nie można wyleczyć, jednak właściwe leczenie zwykle pozwala kontrolować chorobę.

Celami skutecznego leczenia astmy są:

- osiągnięcie oraz utrzymanie kontroli objawów;
- utrzymanie normalnej aktywności życiowej (m.in. zdolności podejmowania wysiłku fizycznego);
- utrzymanie wydolności układu oddechowego na poziomie jak najbardziej zbliżonym do prawidłowego;
- zapobieganie zaostrzeniom astmy;
- unikanie skutków niepożądanych stosowanych leków przeciwastmatycznych;
- niedopuszczenie do zgonu z powodu astmy [5].

Leczenie astmy jest długotrwałe i zależy przede wszystkim od stopnia ciężkości i stopnia kontroli choroby. Leczenie astmy obejmuje:

- wypracowanie partnerskiej relacji pomiędzy pacjentem a lekarzem mającej na celu zapewnienie zaangażowania chorego oraz jego rodziny w proces leczenia i przestrzegania przez niego zaleceń lekarskich;
- identyfikację czynników ryzyka oraz zmniejszenie narażenia na te czynniki;

- ocenę kontroli astmy, leczenie w celu jej osiągnięcia i monitorowanie;
- leczenie zaostrzeń astmy;
- postępowanie w sytuacjach szczególnych.

W leczeniu astmy stosuje się następujące metody:

- edukacja;
- leczenie przewlekłe
 - leczenie farmakologiczne:
 - leki kontrolujące przebieg choroby, przyjmowane stale (codziennie)
wziewne GKS (beklometazon, budezonid, cyklezonid, flutikazon), doustne GKS, długodziałające β_2 -mimetyki wziewne (LABA – formoterol, salmeterol), preparaty złożone (LABA+wziewny GKS – formoterol+budezonid, salmeterol+flutykazon, formoterol+beklometazon), długodziałające leki przeciwcholinergiczne (tiotropium), leki przeciwleukoterienowe (montelukast, zafirluskat), metyloksantyny w postaci o przedłużonym uwalnianiu (teofilina), monoklonalne przeciwciała anti-IgE (omalizumab), kromony (kromoglikan disodowy, nedokromil sodu; stosowane rzadko), leki „oszczędzające steroidy” (metotreksat, cyklosporyna, sole złota; nie znalazły jednak szerokiego zastosowania ze względu na występowanie poważnych działań niepożądanych, które przewyższały ich potencjalne korzyści);
 - leki przyjmowane doraźnie(objawowo)
szybkodziałające β_2 -mimetyki wziewne (salbutamol, fenoterol), krótkodziałające wziewne leki przeciwcholinergiczne (bromek ipratropiowy), doustne GKS oraz inne leki stosowane przez krótki czas w celu opanowania zaostrzenia astmy;
 - immunoterapia swoista (w przypadku dorosłych chorych na astmę atopową);
 - niekonwencjonalne metody leczenia (brak udokumentowanej skuteczności – np. ziołolecznictwo).
- leczenie zaostrzeń
 - leczenie farmakologiczne (szybko- i krótkodziałające β_2 -mimetyki wziewne, tlen, GKS podawane ogólnoustrojowo, bromek ipratropiowy+ β_2 -mimetyk, siarczan magnezu, metyloksantyny w postaci krótkodziałającej, antybiotyki, inne leki);
 - monitorowanie leczenia zaostrzenia;
 - leczenie niewydolności oddechowej [5].

4.2.10.2. Wytyczne międzynarodoweGINA 2014 [6]

Międzynarodowe wytyczne postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych pacjentów z astmą (GINA 2014) w zależności od stopnia ciężkości choroby przedstawiono poniżej.

STOPIEN 1:

- Opcja preferowana: SABA, doraźnie
- Można rozważyć również: +wGKS w niskich dawkach

STOPIEN 2:

- Opcja preferowana: regularnie wGKS w niskiej dawce + SABA doraźnie
- Można rozważyć również: LTRA, teofilina w niskich dawkach

STOPIEN 3:

- Opcje preferowane: wGKS/LABA (niskie dawki)+ SABA doraźnie lub wGKS (budezonid lub beklametazon)/formoterol jako leczenie podtrzymujące i doraźne;
- Można rozważyć również: średnie/wysokie dawki wGKS; niskie dawki wGKS+LTRA (lub + teofilina)

STOPIEN 4:

- Opcje preferowane:Średnia/wysoka dawka wGKS+LABA + doraźnie SABA lub połączenie niskiej dawki wGKS z formoterolem (u pacjentów stosujących długotrwale niską dawkę budezonidu z formoterolem lub beklametazonu z formoterolem)
- Można rozważyć również: średnią/wysoką dawkę ICS+LTRA.

STOPIEN 5:

- Opcje preferowane: Opieka wyższego stopnia referencyjności i/lub dodanie leku, np. leczenie anty-IgE (omalizumab);
- Można rozważyć również: dodanie glikokortykosteroidów doustnych w niskich dawkach.

Populację pacjentów będącą przedmiotem niniejszej analizy stanowią dorosłe osoby, u których pomimo stosowania wysokich dawek wGKS w skojarzeniu z LABA wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie choroby w ciągu roku.

Mając na uwadze wytyczne postępowania terapeutycznego GINA 2014 długoterminowe leczenie astmy opiera się na zastosowaniu 3 głównych grup leków:

- Preparaty kontrolujące objawy(*controller medications*), stosowane w regularnym leczeniu astmy w stopniu umiarkowanym;
- Preparaty stosowane doraźnie (*rescue medication*);
- Terapia typu *add on* zalecana jest w przypadku pacjentów z ciężką postacią astmy. Ten rodzaj terapii powinien być rozważany w przypadku osób, u których występują objawy i/lub zaostrzenia choroby pomimo optymalizacji stosowanych dotychczas leków, którymi są zwykle wGKS w wysokich dawkach w skojarzeniu z LABA.

W oparciu o wytyczne GINA 2014 zalecanymi opcjami terapeutycznymi, po niepowodzeniu leczenia w stopniu 4, pomimo stosowania prawidłowej techniki inhalacji rekomendowana jest terapia typu *add on* (stopień 5).

U pacjentów, po niepowodzeniu terapii zalecaniej w stopniu 4, zaleca się następujące opcje terapeutyczne:

- Terapię anti-IgE (omalizumab), zalecana jest ona w leczeniu pacjentów z alergiczną astmą w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu stosowanego wcześniej leczenia (stopień 4) [poziom dowodu A];
- Terapia w oparciu o wynik cytologicznego badania płwociny zalecana jest u pacjentów, u których występują objawy choroby i/lub zaostrzenia pomimo stosowania wysokich dawek GKS lub GKS/LABA [poziom dowodu A];
- Terapia typu *add on* w postaci teofiliny i LTRAs jest rekomendowana pomimo niewielkiej ilości dowodów klinicznych w przypadku ciężkiej postaci astmy u pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania GKS w średnich i wysokich dawkach w skojarzeniu z LABA;
- Zastosowanie leczenia LAMA (tiotropium) jako terapii *add on* posiada korzystny wpływ na funkcję płuc oraz łagodzi objawy choroby. Niniejsza terapia nie jest jeszcze uwzględniona w wytycznych klinicznych dotyczących leczenia astmy;
- Doustna kortykosteroidoterapia może przynosić korzyści u pacjentów z ciężką postacią astmy [poziom dowodu E], natomiast należy wziąć pod uwagę potencjalne długoterminowe zdarzenia niepożądane w związku z doustnym stosowaniem GKS (monitorowane jest ryzyko wystąpienia osteoporozy indukowanej GKS).

4.2.10.3. Polskie wytyczne praktyki klinicznej

Wytyczne dotyczące leczenia astmy oskrzelowej u dorosłych pacjentów zostały przedstawione w publikacji Chazan 2012.

Prawidłowe postępowanie, prowadzące zwykle do dobrej kontroli objawów choroby obejmuje:

- (1) partnerską relację między chorym a lekarzem, która obejmuje stałą edukację chorego, opracowanie indywidualnego planu leczenia w odpowiedzi na zmiany poziomu kontroli;
- (2) identyfikację czynników ryzyka i zmniejszenie ekspozycji na te czynniki;
- (3) leczenie adekwatne do stopnia ciężkości i utrzymania kontroli choroby oraz monitorowanie leczenia (ocena kontroli);
- (4) leczenie zaostrzeń

Terapię przewlekłej astmy u dotychczas nieleczonych osób należy rozpocząć od stopnia 2 lub w sytuacji nasilonych objawów od stopnia 3. Jeśli aktualnie stosowana terapia nie zapewnia kontroli, powinna być intensyfikowana do chwili, aż zostanie osiągnięta kontrola objawów (terapia *step-up*). Jeśli przez 3 miesiące utrzymuje się dobra kontrola, można zmniejszyć intensywność leczenia (terapia *step-down*).

Na każdym etapie leczenia w celu szybkiego zniesienia objawów stosuje się leczenie doraźne.

Lekami pierwszego rzutu w każdej postaci astmy przewlekłej są wGKS. Wyniki badań przeprowadzone w każdej grupie wiekowej wykazały, że odpowiedź na leczenie wGKS w monoterapii lub leczenie skojarzone wGKS plus LABA jest skuteczniejsze niż monoterapia: LABA lub LTRA oraz inne połączenia, np. wGKS plus LTRA.

Stosując daną terapię, należy pamiętać o indywidualnej odpowiedzi każdego chorego na leczenie.

Wykazano, że u chorych, u których nie uzyskano kontroli niskimi dawkami wGKS można uzyskać dobrą odpowiedź w poszczególnych grupach chorych, stosując różne schematy leków: wGKS plus LABA, wGKS plus LTRA lub podwójną dawkę wGKS.

Ponadto, w badaniach klinicznych wykazano, że zastosowanie doraźne kombinacji formoterol/budezonid, w ramach terapii SMART (tj. stosowania tej kombinacji w jednym inhalatorze, w leczeniu podtrzymującym i doraźnie) u chorych długotrwale leczonych tą kombinacją spowodowało zmniejszenie liczby i ciężkości ostrych zaostrzeń. Racjonalną przesłanką dla tej formy terapii jest dwoiste działanie wGKS: wGKS używane jako terapia na żądanie działają szybko przeciwzapalnie,

a również zapobiegają rozwojowi procesu zapalnego, który sprzyja ostrym zaostrzeniom. Terapia SMART jest skuteczna u chorych na astmę umiarkowaną i ciężką; nie jest natomiast zalecana u osób nadużywających SABA oraz tych, u których trudno rozpoznać czy choroba się pogarsza [56].

Należy podkreślić, iż oceniana interwencja czyli Spiriva Respimat® (tiotropium), została zarejestrowana w leczeniu astmy u dorosłych pacjentów dopiero w drugiej połowie bieżącego roku, w związku z powyższym nie jest jeszcze uwzględniona w wytycznych klinicznych.

5. INTERWENCJA OCENIANA (TIO+ SOC)

5.1. Spiriva Respimat®

Ocenianą interwencję stanowi Spiriva Respimat®, 2,5 mikrograma/dawkę odmierzoną, jako lek dodatkowy rozszerzający oskrzela, w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z astmą, którzy są obecnie leczeni wziewnymi kortykosteroidami ($\geq 800 \mu\text{g}$ na dobę lub równoważną dawką innego wziewnego kortykosteroidu) w skojarzeniu z długodziałającymi $\beta 2$ -agonistami, i u których wystąpiło co najmniej jedno ciężkie zaostrzenie choroby w ostatnim roku.

Jedna dawka odmierzona zawiera 2,5 mikrograma tiotropium (na jedną dawkę leczniczą składają się dwa rozpylenia). Dawka odmierzana jest to dawka, która po przejściu przez ustnik inhalatora jest dostępna dla pacjenta.

Należy podkreślić, iż oprócz tiotropium stosowanego jak lek dodatkowy (terapia *add on*), dorośli pacjenci z astmą otrzymywali standardową terapię w ocenianym wskazaniu (SOC-*standard of care/usual care*). Charakterystykę interwencji rozpatrywanych w ramach terapii standardowej przedstawiono w rozdziale „*Interwencje opcjonalne*”.

Szczegółowe informacje dotyczące warunków dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Spiriva Respimat® na terytorium Polski przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7.
Podstawowe informacje rejestracyjne – produkt leczniczy Spiriva Respimat [4]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Spiriva Respimat 2,5 μg /dawkę odmierzoną, roztwór do inhalacji.
Substancja czynna	tiotropium
Postać farmaceutyczna, postać leku	Roztwór do inhalacji. Przezroczysty, bezbarwny roztwór do inhalacji
Zawartość opakowania	<ul style="list-style-type: none"> • pojedyncze opakowanie – 1 inhalator Respimat i 1 wkład z produktem leczniczym, dostarczający 60 rozpyleń (30 dawek leczniczych); • opakowanie składające się z 2 opakowań pojedynczych – każde zawiera 1 inhalator Respimat i 1 wkład z produktem leczniczym, dostarczający 60 rozpyleń (30 dawek leczniczych); • opakowanie składające się z 3 opakowań pojedynczych – każde zawiera 1 inhalator Respimat i 1 wkład z produktem leczniczym, dostarczający 60 rozpyleń (30 dawek leczniczych); • opakowanie składające się z 8 opakowań pojedynczych – każde zawiera 1 inhalator Respimat i 1 wkład z produktem leczniczym, dostarczający 60 rozpyleń (30 dawek leczniczych); <p>jedna dawka odmierzona zawiera 2,5 mikrograma tiotropium (na jedną dawkę leczniczą składają się dwa rozpylenia), co odpowiada 3.124 mikrogramom jednowodnego bromku tiotropiowego; dawka odmierzona jest dawką, która po przejściu przez ustnik inhalatora jest dostępna dla pacjenta Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.</p>
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	16125
Grupa farmakoterapeutyczna	Inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych podawane drogą wziewną, leki przeciwocholinergiczne

Informacje	Dane
Kod ATC	R03BB04
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia	20.10.2009
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL	sierpień 2014

Lek zarejestrowany jest jako produkt leczniczy o nazwie handlowej Spiriva Respimat®. Podmiotem odpowiedzialnym jest *Boehringer Ingelheim International GmbH*, a Wnioskodawcą jest *Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.*

Poniżej przedstawiono informacje dotyczące ocenianej interwencji na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Spiriva Respimat® [4].

5.1.1. Wskazania do stosowania

Preparat *Spiriva Respimat®* wskazany jest jako:

- lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów, u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP);
- dodatkowy lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z astmą, którzy są obecnie leczeni wziewnymi kortykosteroidami (≥ 800 μg budezonidu/dobę lub równoważną dawką innego wziewnego kortykosteroidu) w skojarzeniu z długo działającymi β_2 -agonistami i u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń choroby w ostatnim roku [4].

Drugie z wymienionych wskazań jest przedmiotem niniejszego opracowania.

5.1.2. Mechanizm działania

Bromek tiotropiowy jest długodziałającym, wybiórczym antagonistą receptorów muskarynowych. Wykazuje on podobne powinowactwo do poszczególnych podtypów receptora muskarynowego (od M1 do M5). W drogach oddechowych bromek tiotropiowy wiąże się kompetycyjnie i odwracalnie z receptorami M3 w mięśniach gładkich oskrzeli, przeciwdziałając cholinergicznemu (zwiążającemu oskrzela) wpływowi acetylocholino i prowadząc do zmniejszenia napięcia mięśni gładkich oskrzeli. Działanie to jest zależne od dawki i utrzymuje się ponad 24 godziny. Jako lek przeciwcholinergiczny o strukturze N-czwartorzędowej, bromek tiotropiowy stosowany wziewnie odznacza się wybiórczym, miejscowym działaniem na oskrzela. Stężenia terapeutyczne, przy których nie występują objawy działania przeciwcholinergicznego mieszczą się w dopuszczalnym zakresie [4].

5.1.3. Dawkowanie

Produkt leczniczy Spiriva Respimat® przeznaczony jest wyłącznie do stosowania wziewnego. Wkład z lekiem można umieszczać i stosować jedynie w inhalatorze Respimat® (szczegółowa instrukcja przygotowania do stosowania i obsługi tego inhalatora znajduje się w ChPL Spiriva Respimat®).

Dwa rozpylenia z inhalatora Respimat odpowiadają jednej dawce leczniczej. Dawką zalecaną dla dorosłych jest 5 mikrogramów tiotropium podawane jako dwa rozpylenia z inhalatora Respimat®, raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia.

Nie należy przekraczać zalecanej dawki. W leczeniu astmy pełne korzyści terapeutyczne będą widoczne po przyjęciu kilku dawek leku.

W celu zapewnienia właściwego stosowania produktu leczniczego Spiriva Respimat® lekarz lub inny wykwalifikowany pracownik służby zdrowia powinien poinstruować pacjenta, jak używać inhalator [4].

5.1.4. Szczególne grupy pacjentów

- Pacjenci w podeszłym wieku, pacjenci z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek oraz pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby mogą stosować bromek tiotropiowy w zalecanej dawce;
- U dzieci i młodzieży z POChP, poniżej 18 roku życia stosowanie produktu leczniczego Spiriva Respimat® nie jest właściwe;
- U pacjentów z mukowiscydozą nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Spiriva Respimat®.

5.1.5. Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Spiriva Respimat® nie powinien być stosowany jeżeli u pacjenta stwierdzono nadwrażliwość na bromek tiotropiowy, atropinę lub jej pochodne, takie jak ipratropium czy oksytropium lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

5.1.6. Przedawkowanie

Podawanie dużych dawek bromku tiotropiowego może prowadzić do wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów związanych z przeciwcholinergicznym działaniem leku.

Jednakże, po podaniu zdrowym ochotnikom do 340 mikrogramów bromku tiotropiowego w pojedynczej dawce wziewnej nie zaobserwowano niepożądanych działań związanych z ogólnoustrojowym działaniem przeciwcholinergicznym. Dodatkowo, po zastosowaniu u zdrowych ochotników tiotropium w postaci roztworu do inhalacji, w dawce do 40 mikrogramów na dobę przez 14 dni, poza suchością błony śluzowej jamy ustnej i gardła i suchością błony śluzowej nosa oraz

znacznie zmniejszonego wydzielania śliny począwszy od siódmego dnia, nie zanotowano istotnych działań niepożądanych.

Ostre zatrucie po przypadkowym spożyciu doustnym bromku tiotropiowego w postaci roztworu do inhalacji jest mało prawdopodobne ze względu na małą biodostępność po podaniu doustnym [4].

5.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla rozważanej technologii medycznej – bromek tiotropium, biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej, jak i nazwę handlową preparatu (Spiriva Respimat®).

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [38], *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [39], *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* (PTAC) [40], *The Scottish Medicines Consortium* (SMC) [41], *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) [42], *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *Canadian Expert Drug Advisory Committee* (CEDAC) [43] i *Haute Autorité de Santé* (HAS) [44]. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 25.11.2014 r.

Wymienione powyżej organizacje nie zamieściły na swoich stronach internetowych informacji dotyczących rekomendacji dla preparatu Spiriva Respimat® we wskazaniu będącym przedmiotem niniejszej analizy czyli w leczeniu astmy.

Oceniana interwencja Spiriva Respimat® (tiotropium) została zarejestrowana w leczeniu astmy u dorosłych pacjentów dopiero w sierpniu 2014 roku, w związku z powyższym nie jest jeszcze uwzględniona w wytycznych klinicznych.

5.3. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji

Decyzje dotyczące finansowania ocenianej interwencji z budżetu płatnika publicznego analizowano w oparciu o informacje z Biuletynu Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (Polska) [45], *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [39], nowozelandzkiego PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency*) [40], australijskiego PBS (*Pharmaceutical Benefits Scheme*) [47], Szwedzkiego TLV (ang. *Dental and Pharmaceutical Benefits Agency*) [48], *Danish Medicines Agency* (Dania) [49], *College voor zorgverzekeringen - CVZ* (Holandia) [50], *Medical Product Database* (Kela; Finlandia) [51], *Open Drug Database* (niemiecka część Szwajcarii) [52], *Centre Belge d'Information Pharma-cothérapeutique* (Belgia) [53], włoskiej *Agenzia Italiana del Farmac* [54], *Ministerio de Sanidad y Política Social* (Hiszpania) [55].

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono informację, iż refundacja preparatu Spiriva Respimat® w dawce 2,5µg wynosi w Finlandii 65% ceny produktu. Niniejsza refundacja dotyczy wskazania: astma przewlekła oraz POChP.

Odnaleziono informację o refundacji leku Spiriva Respimat w dawce 2,5µg w Danii oraz Hiszpanii, jednak nie przedstawiono informacji dotyczących wskazań w których lek jest refundowany.

W oparciu o informacje otrzymane od firmy Zlecającej preparat Spiriva Respimat jest refundowany w Dani w ramach refundacji ogólnej, natomiast w Hiszpanii poziom refundacji wynosi 90%.

6. INTERWENCJE OPCJONALNE (SOC)

6.1. Wybór interwencji opcjonalnych

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2],[3] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych Wytyczne oceny technologii medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTM analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [2,3].

Biorąc pod uwagę wytyczne postępowania terapeutycznego GINA 2014 [6] długoterminowe leczenie astmy opiera się na zastosowaniu 3 głównych grup leków:

- Preparaty kontrolujące objawy (*controller medications*), stosowane w regularnym leczeniu astmy w stopniu umiarkowanym;
- Preparaty stosowane doraźnie (*rescue medication*);
- Terapia typu *add on* zalecana jest w przypadku pacjentów z ciężką postacią astmy. Ten rodzaj terapii powinien być rozważany w przypadku osób, u których występują objawy i/lub zaostrzenia choroby pomimo optymalizacji stosowanych dotychczas leków, którymi są zwykle wGKS w wysokich dawkach w skojarzeniu z LABA.

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z astmą, którzy są obecnie leczeni wziewnymi kortykosteroidami ($\geq 800 \mu\text{g}$ na dobę lub równoważną dawką innego wziewnego kortykosteroidu) w skojarzeniu z długodziałającymi $\beta 2$ -agonistami, i u których wystąpiło co najmniej jedno ciężkie zaostrzenie choroby w ostatnim roku.

Należy podkreślić, iż rekomendowana i stosowana obecnie standardowa terapia (*SOC-standard of care*) w docelowej populacji pacjentów, obejmuje wysokie dawki wGKS w skojarzeniu z LABA, jak również leki dodatkowe (terapia typu *add on*), takie jak doustne GKS, teofilinę o przedłużonym uwalnianiu, omalizumab oraz leki przeciwleukotrienowe [6].

Terapia rozpatrywana w ramach SOC (*standard of care/usual care*) zgodnie z wytycznymi GINA 2014 dotyczy 4 i 5 stopnia intensywności leczenia.

Charakterystykę interwencji rekomendowanych oraz refundowanych w ramach standardowej terapii (SOC), stosowanej w ocenianym wskazaniu przedstawiono poniżej.

6.1.1. Wziewne glikokortykosteroidy (wGKS) w skojarzeniu z długo działającymi β 2-agonistami (LABA)

Charakterystykę preparatów w postaci proszków lub aerozoli wziewnych zawierających wyłącznie wysokie dawki wGKS oraz LABA, stosowane w osobnych inhalatorach oraz preparatów złożonych zawierających wysokie dawki wGKS oraz LABA (w jednym inhalatorze) przedstawiono poniżej.

6.1.1.1. Wziewne glikokortykosteroidy (wGKS)

Działanie

Charakteryzuje je bardzo silne działanie przeciwzapalne. Opanowanie stanu zapalnego oskrzeli oznacza m.in. zmniejszenie napięcia mięśniówki i obrzęku błony śluzowej, spadek wydzielania śluzu, a więc praktycznie wszystkich elementów odpowiedzialnych za powstawanie zwężenia dróg oddechowych manifestujących się w postaci objawów astmy. Poprzez hamowanie reakcji zapalnej, GKS osłabiają nasiloną zdolność oskrzeli do reagowania skurczem na czynniki drażniące, alergeny (tzw. nadreaktywność oskrzeli) oraz poprawiają czynność płuc, ułatwiają regenerację nabłonka drzewa oddechowego i mogą zapobiegać zmianom strukturalnym ściany oskrzela zachodzącym w przebiegu astmy (tzw. *remodeling*). Należy podkreślić, że glikokortykosteroidy nie usuwają objawów astmy w sposób natychmiastowy. Pierwsze efekty pojawiają się na ogół od kilku do kilkunastu godzin od momentu podania leku [30].

Wziewna steroidoterapia jest najlepszą opcją terapeutyczną w leczeniu astmy - umożliwi wpływ na przebieg schorzenia i uzyskanie optymalnej kontroli choroby, ale warunkiem powodzenia terapii jest jej systematyczne stosowanie. Długotrwała steroidoterapia wziewna u pacjentów we wczesnym stadium choroby może doprowadzić do praktycznie całkowitego wygaszenia reakcji zapalnej i zahamowania rozwoju choroby [30].

Wskazanie

Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli [29].

Dawkowanie

Zgodnie z charakterystyką dla poszczególnych preparatów.

Dostępne preparaty

Beklometazon (dipropionian beklometazonu), budezonid, cyklezonid, flutykazon (propionian flutykazonu), mometazon (furoinian mometazonu) [30].

6.1.1.2. Długo działające β 2-mimetyki (LABA)

Działanie

Podanie leku prowadzi do rozszerzenia dróg oddechowych i zapobiega ich skurczowi przez około 12 godzin. Ponadto leki te wykazują niewielki efekt przeciwzapalny:

- hamują napływ komórek zapalnych i uwalnianie z nich substancji zapalnych;
- zwiększają oczyszczanie dróg oddechowych z wydzieliny;
- zmniejszają przepuszczalność ścian naczyń, zmniejszając obrzęk błony śluzowej.

β 2-mimetyki w dawkach terapeutycznych pobudzają selektywnie receptory typu β 2. Przy dużych dawkach mają także zdolność pobudzania receptorów typu β 1, które dominują np. w mięśniu sercowym, czym tłumaczymy pojawiające się działania uboczne, w tym wypadku przyspieszenie bicia serca, czyli tzw. tachykardię.

Wskazanie

β 2-mimetyki długo działające stosuje się w przewlekłym zapobieganiu objawom astmy oskrzelowej, zwłaszcza nocnym, a także w zapobieganiu powysiłkowemu skurczowi oskrzeli oraz skurczowi oskrzeli wywołanemu przez zimne powietrze bądź alergenów wziewne.

Zgodnie z wytycznymiGINA 2014, najskuteczniejszą metodą leczenia astmy jest dodanie do glikokortykosteroidu wziewnego β 2-mimetyku o przedłużonym działaniu (czy to w osobnych inhalatorach, czy też z jednego inhalatora).

Dołączenie długo działającego β 2-mimetyku do glikokortykosteroidu wziewnego może zapewnić lepszą kontrolę objawów niż samo zwiększenie dawki glikokortykosteroidu wziewnego.

Formoterol charakteryzuje się szybkim początkiem działania, może być zatem stosowany jako lek doraźnie opanowujący objawy astmy lub jako profilaktyka skurczu oskrzeli indukowanego wysiłkiem fizycznym, zamiast β 2-mimetyku krótko działającego. Tej właściwości nie wykazuje salmeterol.

Dawkowanie

Zgodnie z charakterystyką dla poszczególnych preparatów.

Preparaty

Dostępne w Polsce leki z tej grupy to formoterol oraz salmeterol[31].

6.1.1.3. Wziewne glikokortykosteroidy (wGKS)+LABA

Do preparatów skojarzonych stosowanych w niniejszym wskazaniu, podawanych w jednym inhalatorze należą:

- Formoterol+budezonid

Wskazanie

Systematyczne leczenie chorych na astmę oskrzelową, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych, gdy leczenie wziewnymi glikokortykosteroidami i krótko działającymi wziewnymi agonistami receptorów β_2 -adrenergicznych stosowanymi doraźnie nie zapewnia odpowiedniej kontroli objawów choroby lub objawy choroby są odpowiednio kontrolowane za pomocą wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych stosowanych osobno.

Dawkowanie

Wziewnie. Leczenie podtrzymujące. Dorośli i młodzież po 12. rż. Preparat w dawce 160 μ g + 4,5 μ g/dawkę inhalacyjną lub 80 μ g + 4,5 μ g/dawkę inhalacyjną: 1-2 dawek 2 \times /dobę; u niektórych dorosłych dawkę można zwiększyć do 4 inhalacji 2 \times /dobę. Preparat w dawce 320 μ g + 9 μ g/dawkę inhalacyjną: 1 dawka 2 \times /dobę, u niektórych dorosłych dawkę można zwiększyć do 2 dawek 2 \times /dobę. Po uzyskaniu kontroli objawów można podjąć próbę stosowania preparatu 1 \times /dobę. Należy przestrzegać zasady podawania najmniejszej dawki podtrzymującej zapewniającej opanowanie objawów choroby. Preparat w dawce 80 μ g + 4,5 μ g/dawkę inhalacyjną nie jest zalecany w leczeniu ciężkiej postaci astmy.

Przeciwwskazanie

Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, w tym laktozę. Preparat zawiera niewielkie ilości białka mleka. Lek nie jest przeznaczony do rozpoczynania leczenia astmy oskrzelowej.

Dostępne preparaty:

Symbicort Turbuhaler [32].

- **Formoterol+beklametazon**

Wskazanie

Regularne leczenie astmy, wymagające zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego beta₂-agonisty):

- (1) u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby za pomocą kortykosteroidów wziewnych oraz stosowanego doraźnie szybko działającego beta₂-agonisty, lub
- (2) u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę objawów choroby za pomocą zarówno kortykosteroidów wziewnych, jak i długo działających beta₂-agonistów.

Dawkowanie

Dorośli. Wziewnie. Leczenie podtrzymujące: 1–2 inhalacje 2 \times /dobę; dawka maks. 4 inhalacje/dobę; dodatkowo w razie potrzeby stosować szybko działający lek rozszerzający oskrzela. Leczenie podtrzymujące i doraźne (rozważyć zwłaszcza u osób z niedostateczną kontrolą astmy i koniecznością stosowania leczenia doraźnego oraz w przypadku zaostrzenia astmy w przeszłości wymagającego interwencji medycznej): 1 inhalacja 2 \times /dobę w razie potrzeby, w przypadku wystąpienia objawów astmy, przyjąć dodatkową inhalację; a jeśli po kilku minutach objawy nadal się utrzymują, należy przyjąć kolejną dodatkową inhalację; dawka maks. 8 inhalacji/dobę.

Dostępne preparaty:

Fostex [33].

➤ **Salmeterol +flutikazon**

Wskazanie

Preparat złożony, zawierający kortykosteroid oraz β_2 -adrenomimetyk jest wskazany do systematycznego leczenia astmy oskrzelowej, gdy zalecane jest jednoczesne stosowanie długo działającego β_2 -mimetyku i wziewnego kortykosteroidu:

(1) u pacjentów, u których objawów astmy nie można opanować mimo stosowania kortykosteroidu wziewnego oraz krótko działającego β_2 -mimetyku, stosowanego doraźnie, lub

(2) u pacjentów, u których objawy astmy można opanować kortykosteroidem wziewnym i długo działającym β_2 -mimetykiem.

Dawkowanie

Preparaty złożone zawierające w swoim składzie salmeterol+flutikazon należy stosować w dawce jeden raz na dobę, o ile zapewni to dostateczną kontrolę objawów. Po uzyskaniu stabilizacji objawów, dawki należy stopniowo zmniejszać do najmniejszej skutecznej, a u pacjentów stosujących preparat w najmniejszej dawce należy podjąć próbę dalszego leczenia preparatem wziewnym zawierającym wyłącznie kortykosteroid.

Dostępne preparaty:

Asaris, Salmex, Seretide Dysk [34].

6.1.2. Monoklonalne przeciwciała anti-IgE (omalizumab)

Monoklonalne przeciwciało anti-IgE (omalizumab) dostępne w Polsce w ramach programu lekowego jest wskazane w leczeniu ciężkiej astmy IgE zależnej. Należy podkreślić, iż grupa pacjentów objętych leczeniem omalizumabem jest bardzo selektywnie określona kryteriami włączenia do programu lekowego [29].

Działanie:

Rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne wybiórczo wiążące się z ludzką immunoglobuliną E (IgE). Jest to przeciwciało IgG1-kappa, zawierające ludzkie regiony zřębowe wraz z regionami określającymi komplementarność (*complementary-determining regions* – CDR)

pochodzącymi od macierzystego przeciwciała mysiego, które wiąże się z IgE. Omalizumab wiąże się z IgE i zapobiega jej wiązaniu z receptorem FcεRI. W ten sposób zmniejsza ilość wolnej IgE zdolnej do wyzwolenia kaskady alergicznej. Omalizumab zmniejsza liczbę receptorów FcεRI na bazofilach oraz zmniejsza o ok. 90% uwalnianie histaminy z bazofilów po stymulacji alergenem. Stężenia wolnej IgE w surowicy zmniejszały się w sposób zależny od dawki i utrzymywały pomiędzy podawanymi dawkami. Rok po przerwaniu leczenia omalizumabem stężenia IgE wracały do wartości sprzed leczenia bez efektu „odbicia”. Po podaniu s.c. wchłania się powoli. t_{max} – 7–8 dni. Dostępność biologiczna leku wynosi 62%. *In vitro* omalizumab tworzy kompleksy z IgE. W badaniach *in vitro* lub *in vivo* nie obserwuje się wytrącania kompleksów ani powstawania kompleksów o m.c. większej niż 1 mln daltonów. Na klirens omalizumabu składają się procesy klirensu IgG oraz klirensu przez specyficzne wiązanie i tworzenie kompleksów z docelowym ligandem – IgE. Eliminacja IgG przez wątrobę obejmuje jej rozkład w układzie siateczkowo-śródbłonkowym i w komórkach śródbłonka. W postaci niezmienionej IgG jest również wydalana z żółcią. $t_{1/2}$ eliminacji wynosi 26 dni.

Wskazanie

Poprawa kontroli astmy oskrzelowej w leczeniu wspomagającym u dorosłych i młodzieży od 12. rż. z ciężką przewlekłą astmą alergiczną, u których stwierdzono dodatni wynik testu skórniego lub reaktywność *in vitro* na całoroczne alergeny wziewne oraz u chorych, u których stwierdzono zmniejszoną czynność płuc ($FEV_1 < 80\%$), jak również częste objawy choroby występujące w ciągu dnia lub będące przyczyną przebudzeń w nocy, oraz u których wielokrotnie udokumentowano ciężkie zaostrzenia astmy występujące pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającym agonistą receptorów adrenergicznych β_2 . Poprawa kontroli astmy w leczeniu skojarzonym u dzieci 6.–12. rż. chorych na ciężką przewlekłą astmę, u których stwierdzono dodatni wynik testu skórniego lub reaktywność *in vitro* na całoroczne alergeny wziewne, częste objawy choroby występujące w ciągu dnia lub będące przyczyną przebudzeń w nocy, oraz u których występują liczne ciężkie zaostrzenia astmy pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającym agonistą receptorów β_2 . Leczenie omalizumabem należy rozważać jedynie u tych chorych, w przypadku których wiadomo, że astma została wywołana za pośrednictwem IgE [35].

Dawkowanie

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego dla preparatu przedstawionego w załączniku 13.1.

Dostępny preparat:

Xolair [29].

6.1.3. Teofilina o przedłużonym uwalnianiu

Działanie

Naturalna pochodna metyloksantyny, obecnie otrzymywana syntetycznie. Nie wyjaśniono jej mechanizmu działania, prawdopodobnie działa przez hamowanie fosfodiesterazy (enzymu

rozkładającego wewnątrzkomórkowy cAMP) i blokowanie receptorów adenozytowych. Rozważa się inne mechanizmy działania: wpływ na wewnątrzkomórkowe przesunięcia jonów wapnia, działanie antagonistyczne w stosunku do prostaglandyn, pobudzanie endogennego uwalniania amin katecholowych, hamowanie syntezy komórkowego cGMP i synergizm z β -adrenomimetykami. Pobudza ośrodek oddechowy i naczynioruchowy rdzenia przedłużonego; rozkurcza mięśnie gładkie oskrzeli, a także naczyń krwionośnych (rozszerza naczynia tętnicze mózgu, serca, nerek, płuc i skóry oraz naczynia żyłne); zwiększa przepływ nerkowy, działając słabo moczopędnie; nieznacznie obniża ciśnienie tętnicze; w dużych dawkach działa dodatnio ino- i chronotropowo na serce; wzmacnia kurczliwość przepony, przez co ułatwia oddychanie chorym na POChP. Teofilina słabo rozpuszcza się w wodzie, w 90–100% wchłania się z przewodu pokarmowego, t_{max} wynosi 1–3 h (preparaty o przedłużonym uwalnianiu 3–6 h). Stopień wiązania z białkami osocza wynosi u dorosłych i dzieci ok. 56%, a u wcześniaków 36%. Metabolizm zachodzi w wątrobie (demetylacja, utlenianie). $t_{1/2}$ leku w surowicy wynosi średnio 7,7 h u niepalących osób dorosłych i 3,7 h u dzieci, charakteryzuje się jednak znaczną zmiennością osobniczą (odpowiednio 3–15 h i 1–9 h); $t_{1/2}$ jest znacznie wydłużony u noworodków i niemowląt do 1. rż. U palących tytoń lub marihuanę eliminacja leku jest przyspieszona ($t_{1/2}$ wynosi 4–5 h u osób palących 1–2 paczki papierosów/d i wraca do normy po 6–24 mies. po zaprzestaniu palenia). Wydalanie następuje głównie z moczem w postaci metabolitów. Stężenie terapeutyczne we krwi wynosi zwykle 10–20 $\mu\text{g/ml}$, jednak występuje duża zmienność osobnicza.

Wskazanie

Stany przebiegające ze zwężeniem dróg oddechowych (astma, POChP, stany zapalne oskrzeli z odczynem spastycznym i inne) [36].

Dawkowanie

Zgodnie z charakterystyką dla preparatów przedstawionych w załączniku 13.1.

Dostępny preparat:

Preparaty zawierające teofilinę o przedłużonym uwalnianiu przedstawiono w załączniku 13.1.

6.1.4. Preparaty przeciwleukotrienowe (LTRA)

Działanie

Montelukast w sposób wybiórczy i silny wiąże się z cysteinylowymi receptorami leukotrienów (CysLT1), występującymi w drogach oddechowych u ludzi. Dzięki temu hamuje działanie cysteinylowych leukotrienów (LTC₄, LTD₄, LTE₄) – silnie działających eikozanoidów uwalnianych z komórek tucznych i granulocytów kwasochłonnych. Są one odpowiedzialne m.in. za skurcz oskrzeli, wydzielanie śluzu, zmianę przepuszczalności naczyń i uzupełnianie braków komórek kwasochłonnych. W ten sposób montelukast łagodzi objawy zapalne astmy oskrzelowej. Rozszerza oskrzela 2 h po podaniu p.o., działanie to nasila działanie agonistów receptorów β . Zmniejsza o ok. 15% eozynofilię we krwi obwodowej, powoduje zmniejszenie liczby granulocytów kwasochłonnych w płwocinie. Po podaniu p.o. tabl. powł. wchłania się szybko i niemal całkowicie, t_{max} wynosi ok. 3

h. Dostępność biologiczna leku wynosi w zależności od zastosowanej dawki 64% (10 mg), posiłek nie wpływa na jej wartość lub ma niewielki wpływ. Po podaniu *p.o.* tabl. do żucia t_{max} wynosi ok. 2 h, a dostępność biologiczna leku po podaniu na czczo wynosi 73% (5 mg), a po posiłku – 63%. W ponad 99% wiąże się z białkami osocza. Metabolizowany jest w wątrobie przez izoenzymy CYP3A4, 2A6 i 2C9 cytochromu P-450. Nie jest inhibitorem izoenzymów CYP3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19, 2D6. Aktywność metabolitów ma niewielkie znaczenie kliniczne. Wydalany niemal wyłącznie z żółcią. Efekt leczniczy występuje już po podaniu pierwszej dawki i utrzymuje się przez pełne 24 h. Odstawienie leku po 12 tyg. stosowania nie wywołuje efektu „odbicia”.

Wskazanie

Pomocniczo w leczeniu astmy o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu w przypadku niezadowolających efektów leczenia za pomocą wziewnych kortykosteroidów i stosowanych doraźnie krótko działających agonistów receptorów β . Lek może być również stosowany zamiast małych dawek wziewnych kortykosteroidów u chorych z astmą o niewielkim nasileniu, u których w ostatnim czasie nie obserwowano ciężkich napadów astmy wymagających stosowania kortykosteroidów *p.o.* oraz u pacjentów, którzy nie potrafią stosować kortykosteroidów wziewnych. Zapobieganie astmie wysiłkowej. Montelukast stosowany w leczeniu astmy oskrzelowej łagodzi jednocześnie objawy sezonowego alergicznego nieżyty nosa [37].

Dawkowanie

Zgodnie z charakterystyką dla preparatów przedstawionych w załączniku 13.1.

Dostępny preparat:

Preparaty zawierające montelukast przedstawiono w załączniku 13.1.

6.1.5. Doustne glikokortykosteroidy

Działanie

Charakterystykę mechanizmu działania glikokortykosteroidów przedstawiono w punkcie 6.1.1.1.

Wskazanie

Glikokortykosteroidy podawane doustnie są obecnie zarezerwowane dla przypadków zaostrzeń choroby oraz w ciężkich przypadkach astmy, kiedy nie można opanować objawów z użyciem leków wziewnych. W okresach zaostrzeń stosujemy je zwykle krótkotrwale, przez kilka, kilkanaście dni, zastępując je następnie lekami wziewnymi.

Stosowanie ogólnoustrojowo steroidów może potencjalnie wywołać wiele działań niepożądanych, związanych z wpływem na gospodarkę węglowodanową, białkową, tłuszczową i mineralną oraz na ośrodkowy układ nerwowy. Działania niepożądane steroidów podawanych doustnie istotnie ograniczają ich zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej mającej na celu przeciwwzapalne leczenie astmy [30].

Doustna kortykosteroidoterapia jest wymieniana w międzynarodowych wytycznych klinicznych jako terapia dodatkowa w przedmiotowym wskazaniu, mogąca przynosić korzyści u pacjentów z ciężką postacią astmy [poziom dowodu E], natomiast należy wziąć pod uwagę potencjalne długoterminowe zdarzenia niepożądane w związku z doustnym stosowaniem GKS (monitorowane jest ryzyko wystąpienia osteoporozy indukowanej GKS) [6].

Dawkowanie

Zgodnie z charakterystyką dla preparatów przedstawionych w załączniku 13.1.

Dostępny preparat:

Charakterystykę preparatów przedstawiono w załączniku 13.1.

6.2. Podsumowanie wyboru interwencji opcjonalnych (komparatorów)

W oparciu o polskie oraz międzynarodowe wytyczne praktyki klinicznej [6], [56] rekomendowana i stosowana obecnie standardowa terapia (*SOC-standard of care*) w docelowej populacji pacjentów, obejmuje wysokie dawki wGKS w skojarzeniu z LABA, jak również leki dodatkowe (terapia typu *add on*), takie jak doustne GKS, teofilinę o przedłużonym uwalnianiu, omalizumab oraz leki przeciwleukotrienowe [6].

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej *GINA 2014* [6] zalecanymi opcjami terapeutycznymi, po niepowodzeniu leczenia w stopniu 4 (zwykle średnia/wysoka dawka wGKS+LABA), pomimo stosowania prawidłowej techniki inhalacji rekomendowane jest dołączenie do stosowanej terapii dodatkowego leku, terapii typu *add on* (stopień 5).

U pacjentów, po niepowodzeniu terapii zalecanej w stopniu 4, zaleca się następujące opcje terapeutyczne (*terapia typu add on*):

- Terapię anti-IgE (omalizumab), zalecana jest ona w leczeniu pacjentów z alergiczną astmą w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu stosowanego wcześniej leczenia (stopień 4) [poziom dowodu A];
- Terapia w oparciu o wynik cytologicznego badania płwociny zalecana jest u pacjentów, u których występują objawy choroby i/lub zaostrzenia pomimo stosowania wysokich dawek GKS [poziom dowodu A];
- Terapia typu *add on* w postaci teofiliny i LTRAs jest rekomendowana pomimo niewielkiej ilości dowodów klinicznych w przypadku ciężkiej postaci astmy, u pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania GKS w średnich i wysokich dawkach w skojarzeniu z LABA;
- Doustna kortykosteroidoterapia może przynosić korzyści u pacjentów z ciężką postacią astmy [poziom dowodu E], natomiast należy wziąć pod uwagę potencjalne długoterminowe zdarzenia niepożądane w związku z doustnym stosowaniem GKS (monitorowane jest ryzyko wystąpienia osteoporozy indukowanej GKS).

Wśród rekomendowanych do stosowania preparatów dodatkowych, po niepowodzeniu leczenia wysokimi dawkami wGKS w skojarzeniu z LABA jest omalizumab. Niniejszy lek jest dostępny w Polsce w ramach programu lekowego jest wskazany w leczeniu ciężkiej astmy IgE zależnej. Należy jednak podkreślić, iż grupa pacjentów objętych leczeniem omalizumabem jest bardzo selektywnie określona kryteriami włączenia do programu lekowego [29]. W związku z powyższym nie stanowi on odpowiedniego komparatora dla tiotropium.

Spośród leków przeciwleukotrienowe, montelukast jest wymieniany w międzynarodowych wytycznych klinicznych jak preparat *add on* w leczeniu ciężkiej postaci astmy. Jednakże preparaty zawierające montelukast dostępne są w postaci tabletek i są refundowane w Polsce w leczeniu astmy w stopniu od łagodnego do umiarkowanego [37]. W związku z powyższym nie będą stanowiły odpowiedniego komparatora dla TIO.

Preparaty zawierające teofilinę o przedłużonym uwalnianiu, dostępne w Polsce w postaci tabletek, zarejestrowane są w zapobieganiu skurczom oskrzeli w przebiegu astmy oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. W związku z powyższym również leki zawierające teofilinę stanowią odpowiedniego komparatora dla ocenianej interwencji [58].

Doustne glikokortykosteroidy podawane doustnie są obecnie zarezerwowane dla przypadków zaostrzeń choroby oraz w ciężkich przypadkach astmy, kiedy nie można opanować objawów z użyciem leków wziewnych. W okresach zaostrzeń stosujemy je zwykle krótkotrwale, przez kilka, kilkanaście dni, zastępując je następnie lekami wziewnymi. Stosowanie ogólnoustrojowo steroidów może potencjalnie wywołać wiele działań niepożądanych, związanych z wpływem na gospodarkę węglowodanową, białkową, tłuszczową i mineralną oraz na ośrodkowy układ nerwowy. Działania niepożądane steroidów podawanych doustnie istotnie ograniczają ich zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej mającej na celu przeciwzapalne leczenie astmy [30].

Doustna kortykosteroidoterapia jest wymieniana w międzynarodowych wytycznych klinicznych jako terapia dodatkowa w przedmiotowym wskazaniu, mogąca przynosić korzyści u pacjentów z ciężką postacią astmy [poziom dowodu E], natomiast należy wziąć pod uwagę potencjalne długoterminowe zdarzenia niepożądane w związku z doustnym stosowaniem GKS (monitorowane jest ryzyko wystąpienia osteoporozy indukowanej GKS) [6]. W związku z powyższym doustne GKS nie będą właściwym komparatorem dla ocenianej interwencji, gdyż nie stanowią one codziennej praktyki klinicznej we wnioskowanym wskazaniu.

Podsumowując, stosowana i rekomendowana obecnie standardowa terapia (SOC) w docelowej populacji, okazuje się niewystarczająco skuteczna (wGKS+LABA). Ponadto, dodanie innych, zalecanych do stosowania leków w ocenianej populacji (omalizumab, teofilina o przedłużonym uwalnianiu, leki przeciwleukotrienowe oraz doustne GKS) ze względu na częstość stosowania, zarejestrowane wskazanie, postać bądź sposób podania nie stanowią odpowiednich komparatorów dla tiotropium.

W związku z powyższym istnieje niezaspokojona potrzeba zdrowotna wprowadzenia do codziennej praktyki klinicznej nowego leku takiego jak tiotropium (Spiriva Respimat®), który będzie stosowany u dorosłych pacjentów z astmą, zapewniającego właściwą kontrolę objawów astmy oraz redukcję

zaostrzeń choroby. Nie ma bowiem spośród aktualnie refundowanych opcji terapeutycznych, leku który mógłby zostać zastąpiony i który daje takie możliwości zastosowania jak produkt leczniczy Spiriva Respimat®.

7. WYNIKI ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [1], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint, clinically relevant endpoint, patient important outcome, patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądaną przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie celów leczenia określonych w polskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej oraz metodologicznych wytycznych EMA.

W oparciu o informacje zawarte w publikacji *Chazan 2013* (dotyczy populacji dorosłych) ocenie powinny podlegać: natężona objętości wydechowa pierwszosekundowa (FEV_1) oraz szczytowy przepływ wydechowy (PEF) [56].

Wytyczne EMA z 2013 roku zawierają następujące zalecenia odnośnie wyboru punktów końcowych na potrzeby oceny skuteczności nowych leków w leczeniu astmy[57]:

- ocena funkcji płuc – oceny należy dokonywać poprzez ocenę zmian w zakresie parametrów spirometrycznych tj.:
 - natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej przed inhalacją leku rozszerzającego oskrzela (*pre-bronchodilator* FEV_1)- najbardziej odpowiedni wskaźnik poziomu kontroli astmy, odzwierciedlający stopień obturacji dróg oddechowych;
 - szczytowego przepływu wydechowego (PEF) – wskaźnik uważany za bardziej właściwy w ambulatoryjnym monitorowaniu funkcji płuc, również odzwierciedlający stopień obturacji dróg oddechowych;
 - innych parametrów spirometrycznych, które mogą być wykorzystane jako dodatkowe punkty końcowe: pojemność życiowa (VC), wskaźniki przepływu wydechowego
(np. przepływ wydechowy przy 75%-25% pojemności życiowej powyżej objętości

zalegającej – RV), FEV₁ i natężona pojemność życiowa (FVC) oceniana po inhalacji leku rozkurczającego oskrzela;

- ocena zaostrzeń – należy rozważyć ocenę częstości i/lub ciężkości zaostrzeń;
- ocena objawów astmy – z uwzględnieniem objawów występujących w ciągu dnia i w porze nocnej, zaleca się ocenę m.in. dni wolnych od objawów oraz liczby przebudzeń w nocy;
- ocena kontroli astmy przy pomocy złożonych wskaźników/skał – wieloaspektowe wskaźniki, uwzględniające ocenę objawów oraz ograniczenia w codziennym funkcjonowaniu z perspektywy chorego, pozwalające wyrazić stopień kontroli astmy np. jako liczbę dni/tygodni, w których astma była dobrze kontrolowana; można stosować również skale, takie jak: *Asthma Control Test (ACT)*, *Asthma Control Scoring System (ACSS)*, *Asthma Control Questionnaire (ACQ)* oraz *Asthma Therapy Assessment Questionnaire (ATAQ)*;
- jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL) – ocena dokonywana przez pacjentów, przy użyciu właściwych kwestionariuszy oceny HRQoL, ogólnych lub specyficznych dla choroby;
- stosowanie leków doraźnie – stosowanie leków doraźnie (*reliever use*) odzwierciedla stopień kontroli/brak kontroli astmy, zalecane jest odrębne rejestrowanie częstości stosowania w celu doraźnego opanowania objawów i stosowania profilaktycznego (np. przed wysiłkiem);

Wytyczne EMA podkreślają również, że wybór odpowiednich punktów końcowych do oceny efektywności klinicznej zależy od tego czy dany lek jest stosowany jako leczenie doraźne czy w leczeniu podtrzymującym oraz od stopnia zaawansowania astmy w docelowej populacji [57].

W ramach oceny bezpieczeństwa EMA wymaga dostarczenia pełnej oceny bezpieczeństwa, obejmującej ocenę bezpieczeństwa pojedynczego leku oraz bezpieczeństwa jego stosowania w określonych kombinacjach, w jakich będzie mógł być stosowany. W ocenie bezpieczeństwa leków stosowanych w astmie EMA rekomenduje ocenę: obrony i supresji immunologicznej (w przypadku leków, które hamują funkcję układu odpornościowego), specyficznych działań niepożądanych związanych z drogą inhalacji (np. miopatia przewodów głosowych, grzybicze zakażenie błony śluzowej jamy ustnej, zaćma), funkcji osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (w przypadku wziewnych GKS), wzrostu oraz gęstości kości (u dzieci) [57].

Wymagany czas trwania badania uzależniony jest, według wytycznych EMA od czasu trwania leczenia oraz intensywności leczenia, które zależą od stopnia ciężkości choroby. Często leczenie jest rozpoczynane w młodym wieku i podawane jest przez wiele lat; w wytycznych EMA nie podano jednak dokładnego, wystarczającego do oceny efektywności klinicznej okresu obserwacji [57].

Jednakże długoterminowe badania oceniające bezpieczeństwo leku powinny trwać co najmniej 1 rok [57].

8. TYP BADANIA

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [1], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*). W przypadku braku badań typu RCT planowano włączyć badania o niższym poziomie wiarygodności tj. badania z grupą kontrolną bez randomizacji, badania obserwacyjne.

Ponadto do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji.

Przewidziano ponadto możliwość poszerzenia zakresu analizy poprzez uwzględnienie badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną.

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- dane z ChPL Spiriva Respimat®;
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA i URPL;
- dane z raportu PSUR (dostarczonego przez Zamawiającego)
- badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, zawierające informacje istotne dla oceny bezpieczeństwa;
- inne źródła danych, zawierające dodatkowe, wiarygodne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego, np. raporty z oceny przedrejestracyjnej.

Włączeniu do przeglądu systematycznego podlegać będą badania opublikowane, dostępne w wersji pełnotekstowej.

9. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMATPICO(S)

Kryteria selekcji badań, zdefiniowane według schematu PICO(S) na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, dla analizy efektywności klinicznej (przeгляд systematyczny) załączonej do wniosku o refundację produktu leczniczego Spiriva Respimat®, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8.
Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego - kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)

Kryteria włączenia	
Populacja (wskazania)	Zgodnie z CHPL produkt leczniczy Spiriva Respimat® (bromek tiotropiowy) jest wskazany u pacjentów z astmą, jako dodatkowy lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z astmą, którzy są obecnie leczeni wziewnymi glikokortykosteroidami ($\geq 800\mu\text{g}$ budesonidu na dobę lub równoważną dawką innego wziewnego kortykosteroidu) w skojarzeniu z długo działającymi $\beta 2$ -agonistami, i u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń choroby w ostatnim roku.
Interwencja	TIO5 μg +SOC (<i>standard of care</i>)
Komparator	SOC(<i>standard of care</i>)
Wyniki zdrowotne	Skuteczność
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Czas do wystąpienia zaostrzenia choroby; ▪ ≥ 1 ciężkie zaostrzenie choroby/pacjenta w ciągu roku; ▪ Natężona objętość wydechu pierwszo sekundowa (FEV₁); ▪ Natężona pojemność życiowa (FVC) ▪ Szczytowy przepływ wydechowy (PEF); ▪ Kontrola objawów wg kwestionariusza ACQ; ▪ Jakość życia wg AQLQ; ▪ Czas wolny od objawów choroby; ▪ Zastosowanie leczenia doraźnego; ▪ ≥ 1 epizod pogorszenia astmy; ▪ ≥ 1 epizod pogorszenia astmy/pacjenta w ciągu roku;
Typ badania	Bezpieczeństwo
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zgony; ▪ Utrata pacjentów z leczenia; ▪ Zdarzenia niepożądane ogółem; ▪ Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; ▪ Poważne zdarzenia niepożądane; ▪ Sercowe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; ▪ Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów; ▪ Nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych; • Nieprawidłowości w wartościach ciśnienia tętniczego, tętna oraz EKG;
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, w języku: polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim
Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z astmą w stopniu ciężkości od łagodnej do umiarkowanej; • Tiotropium stosowane w dawce innej niż 5μg/dobę • Tiotropium stosowane w inhalatorze innym niż Respimat • Badania bez randomizacji i przedkliniczne (osoby zdrowe, zwierzęta, <i>in vitro</i>) • Doniesienia konferencyjne, abstrakty. 	

10. PIŚMIENICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4. stycznia 2010 r.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
4. Charakterystyka produktu leczniczego Spiriva Respimat 2,5 mikrograma/dawkę odmierzoną, roztwór do inhalacji [aktualna ChPL dostarczona przez Zleceniodawcę].
5. Gajewski P, Szczeklik A (red.). Interna Szczeklika 2013 – Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna 2013; rozdz. Choroby dróg oddechowych, s. 649-662 [dostęp do wersji drukowanej].
6. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2014. 2014 Global Initiative for Asthma (GINA) Gina_Raport_2014_Aug12.pdf.
7. Izabela Kupryś-Lipińska, Piotr Kuna. Zmiany najnowszych Wytycznych Leczenia i Prewencji Astmy –GINA 2014. Na co powinniśmy zwrócić uwagę? Pneumonol. Alergol. Pol. 2014; 82: 393-401
8. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych - ICD-10, udostępniana przez Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia: <http://www.csioz.gov.pl/klasyfikacje.php>(stan na: październik 2014).
9. <http://www.mojaastma.org.pl/index.php?o=7> (stan na: październik 2014).
10. Informacje udostępniane przez Polskie Towarzystwo Alergologiczne: <http://www.mojaastma.org.pl/index.php?o=7>(stan na: październik 2014).
11. Balińska-Miśkiewicz W. Diagnostyka i leczenie astmy oskrzelowej u osób dorosłych. Farm Pol, 2009, 65(11): 793-803.
12. Bręborowicz A, Emeryk A, Kulus M i wsp. Postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne w astmie oskrzelowej u dzieci. Alergia Astma Immunologia 2007; 12 (3): 129-141.
13. Lipiec A, Samoliński BK. Epidemiologia alergii i astmy – przegląd literatury. Kształcenie Podyplomowe, Vol. III, No. 1/2011, 9-11.
14. Kuna P, Kupczyk M, Kupryś-Lipińska I. POLASTMA – Narodowy Program Wczesnej Diagnostyki i Leczenia Astmy. 2009.<http://www.mojaastma.org.pl/index.php?o=37>(stan na: październik 2014).
15. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Alvesco® (cyklezonid) w leczeniu astmy oskrzelowej. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport nr AOTM-OT-0266 http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-82-2011-alvesco/OT-266_Alvesco_cyklezonid.pdf (stan na: październik 2014).
16. <http://portal.abczdrowie.pl/astma-oskrzelowa> (stan na październik: 2014).
17. Kuna P. Astma oskrzelowa – epidemiologia, patofizjologia, klinika. Przew Lek 2002, 5 (4): 22-31.
18. P. Samel-Kowalik, A.Lipiec, A. Tomaszewska i wsp. Występowanie alergii i astmy w Polsce. Gazeta farmaceutyczna 3/2009.
19. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R, Medical Research Institute of New Zealand Wellington, New Zealand University of Southampton Southampton, United Kingdom. Global Burden of Asthma. Developed for the Global Initiative for Asthma; 2003/2004 <http://www.ginasthma.org/Global-Burden-of-Asthma> (stan na: październik 2014).
20. The European White Lung Book. Chapter 12 Adult asthma. European Respiratory Society. <http://www.erswhitebook.org/chapters/adult-asthma/> [Dostęp w dniu 20.11.2014].
21. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R, Medical Research Institute of New Zealand Wellington, New Zealand University of Southampton Southampton, United Kingdom. Global Burden of Asthma - Summary. Developed for the Global Initiative for Asthma; 2003/2004 <http://www.ginasthma.org/Global-Burden-of-Asthma-Summary> (stan na: październik 2014).
22. Komorowski J., Smoliński B. Epidemiologia leczenia astmy w Polsce w oparciu o ECAP. Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii Wydział Nauki o Zdrowiu Warszawski Uniwersytet Medyczny. Warszawa 2012.
23. 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.
24. Antonicelli L, Bucca C, Neri M. *Asthma severity and medical resource utilization*. Eur Respir J 2004; 23: 723-729
25. Jassem E. Ciężka postać astmy - rozpoznawanie i leczenie. Przew Lek 2009; 6: 16-19.
26. Doboszyńska A., Świetlik E.: Asthma management at primary care level: symptoms and treatment of 3305 patients with asthma diagnosed by a family physician. J. Physiol. Pharmacol. 2008, 59 suppl. 6,1, 231.

27. Kowalski ML. Efektywność leczenia astmy oskrzelowej w Polsce w ocenie pacjentów wyniki badania AIRCEE. *Alergia Astma Immunologia* 2004;9(4):187.
28. The ENFUMOSA cross-sectional european multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European network for understanding mechanisms of severe asthma. *Eur Respir J*. 2003 Sep;22(3):470-7.
29. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56) <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>, data dostępu 2014-11-04.
30. <http://astma.mp.pl/leczenie/show.html?id=49831>
31. <http://astma.mp.pl/leczenie/show.html?id=49768>
32. <http://indeks.mp.pl/leki/subst.html?rfl=1&id=3741&phrase=Symbicort+Turbuhaler>
33. http://leki.urpl.gov.pl/files/Fostex_aeroz_100mcg6mcg.pdf
34. <http://indeks.mp.pl/leki/subst.php?id=3602>
35. <http://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=3906>
36. <http://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=757>
37. <http://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=568>
38. <http://www.aotm.gov.pl>
39. <http://www.nice.org.uk>
40. <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC>
41. <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home>
42. <http://www.health.gov.au/>
43. <http://www.cadth.ca>
44. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/i_5/accueil
45. Informator o lekach Ministerstwa Zdrowia <http://www.bil.aptek.pl/servlet/bil/start>
46. <http://bil.aptek.pl/servlet/interakcje/list?nbll=8002611&act=add&ser=0>
47. <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>
48. <http://www.tlv.se/beslut/sok/lakemedel/>
49. <http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?lng=2>
50. <http://www.medicijnkosten.nl/>
51. http://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=en
52. <http://ch.oddb.org/en/gcc/home/>
53. <http://www.cbip.be/ggr/index.cfm?ggrWelk=MAIN>
54. <http://www.agenziafarmaco.it/en/>
55. <http://www.msps.es/profesionales/farmacacia/frmNomenclator.jsp>
56. Chazan R. Rozpoznanie i postępowanie w astmie w 2012 roku. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2012; 80, 5: 375–382.
57. European Medicines Agency. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for treatment of asthma. 27 June 2013 CHMP/EWP/2922/01 Rev.1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/07/WC500144964.pdf (stan na: listopad 2014 rok).
58. <http://indeks.mp.pl/leki/subst.php?id=769>

11. SPIS TABEL

Tabela 1. Astma oskrzelowa w klasyfikacji ICD-10 [8]	9
Tabela 3. Czynniki ryzyka zachorowania na astmę [5], [9], [12]	10
Tabela 4. Stopnie ciężkości astmy według GINA 2014 [6]	14
Tabela 2. Klasyfikacja astmy ze względu na stopień kontroli choroby według <i>Global Initiative for Asthma (GINA)</i> [5], [6].	15
Tabela 5. Schemat oceny kontroli astmy u dorosłych według GINA 2014 [6]	16
Tabela 6. Przegląd wskaźników rozpowszechnienia astmy i objawów astmy w polskiej populacji (ze szczególnym uwzględnieniem populacji dorosłych)	21
Tabela 7. Podstawowe informacje rejestracyjne – produkt leczniczy Spiriva Respimat [4]	28
Tabela 8. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego - kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)	47
Tabela 9. Koszty leków uwzględnionych w analizie na podstawie wykazu leków refundowanych [29]	52

12. SPIS WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Wykres 1. Przegląd wskaźników rozpowszechnienia astmy w krajach europejskich [%] (Europejska Biała Księga Płuc) [20]	20
Wykres 2. Standaryzowany wskaźnik umieralności na astmę, względem wieku, na 100 tysięcy osób >15 rż. (Europejska Biała Księga Płuc) [20]	23
Rysunek 1. Algorytm postępowania diagnostycznego w astmie [5]	13

13. ZAŁĄCZNIKI

13.1. Aktualny stan finansowania substancji stosowanych w Polsce we wnioskowanych wskazaniach

Informacje przedstawione poniżej opracowano na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. [29].

Tabela 9.
Koszty leków uwzględnionych w analizie na podstawie wykazu leków refundowanych [29]

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
formoterol												
Atimos, aerozol wziewny, roztwór, 12 µg	1 poj. 120 daw.	590999062 0777	2014-01-01	2 lata	198.0; Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	101,52	106,60	120,15	114,48	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	12,07
Foradil, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	60 kaps.	590999079 2924	2014-01-01	2 lata	198.0; Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	57,67	60,55	70,09	57,24	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	16,05
Foramed, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	60 kaps. (+ inh.)	590999110 9523	2014-05-01	2 lata	198.0; Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	47,52	49,90	59,45	57,24	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	5,41
Forastmin, proszek do	60 kaps. (+ inh.)	590999061 4400	2014-01-01	2 lata	198.0; Wziewne leki beta-2-	48,06	50,46	60,01	57,24	Astma, przewlekła obturacyjna	ryczałt	5,97

Analiza problemu decyzyjnego dla Spiriva Respimat® jako dodatkowego leku rozszerzającego oskrzela w podtrzymującym leczeniu astmy, u dorosłych pacjentów leczonych wysokimi dawkami WGKS w skojarzeniu z LABA, u których wystąpiło ≥ jedno ciężkie zaostrzenie choroby



Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania (lata)	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
inhalacji w kaps. twardej, 12 µg					adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe					choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		
Formoterol Easyhaler, proszek do inhalacji, 12 mcg	1 poj. (120 daw.) (+op. ochr.)	5909990337446	2013-07-01	2 lata	198.0, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	97,09	101,94	115,49	114,48	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	7,41
Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 4,5 µg/dawkę	1 szt. (60 daw.)	5909990445219	2014-01-01	2 lata	198.0, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	32,83	34,47	40,75	28,62	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	15,33
Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 9 µg/dawkę	1 szt. (60 daw.)	5909990445318	2014-01-01	2 lata	198.0, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	41,90	44,00	53,55	53,55	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 kaps. (+ inh.)	5909990849000	2014-05-01	2 lata	198.0, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	48,57	51,00	60,55	57,24	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,51
Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	120 szt.	5909990996681	2014-07-01	2 lata	198.0, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	97,14	102,00	115,55	114,48	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	7,47
Zaffron	120 kaps.	590999093	2014-	2	198.0, Wziewne leki	96,12	100,93	114,48	114,48	Astma; Przewlekła	ryczałt	6,40

Analiza problemu decyzyjnego dla Spiriva Respimat® jako dodatkowego leku rozszerzającego oskrzela w podtrzymującym leczeniu astmy, u dorosłych pacjentów leczonych wysokimi dawkami WGKS w skojarzeniu z LABA, u których wystąpiło ≥ jedno ciężkie zaostrzenie choroby



Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania [decyzji]	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 mcg		7981	11-01	lata	beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe					obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		
Zafiron, proszek do inhalacji w kaps., 12 µg	60 kaps.	590999097 5914	2014-01-01	2 lata	198.0, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	48,58	51,01	60,56	57,24	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,52
salmeterol												
Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps., 0,05 mg	60 kaps. (+ inh.)	590999110 9424	2014-01-01	2 lata	198.0, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	49,03	51,48	61,03	57,24	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,99
Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps., 0,05 mg	90 kaps. (+ inh.)	590999110 9431	2014-01-01	2 lata	198.0, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	73,55	77,23	89,3	85,86	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	8,24
Pulveril, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 25 µg/dawke	120 dawek	590999086 7653	2013-01-01	2 lata	198.0, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	52,02	54,62	64,17	57,24	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	10,13
Serevent, aerozol wziewny, zawiesina	1 szt. (120 daw.)	590999062 3099	2014-01-01	2 lata	198.0, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu -	69,36	72,83	82,39	57,24	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe	ryczałt	28,35

Analiza problemu decyzyjnego dla Spiriva Respimat® jako dodatkowego leku rozszerzającego oskrzela w podtrzymującym leczeniu astmy; u dorosłych pacjentów leczonych wysokimi dawkami WGSK w skojarzeniu z LABA, u których wystąpiło ≥ jedno dzięki zastrzeżeniu choroby



Instytut
Arcana

Nazwa, postać, i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
25 µg					produkty jednoskładnikowe					zapalenie oskrzeli		
Serevent Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg	1 szt. (60 daw.)	590999043 7825	2014-01-01	2 lata	198.0, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	71,32	74,89	84,44	57,24	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofiliowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	30,40
mometazon												
Asmanex Twister , proszek do inhalacji, 400 µg/dawka	1 poj. 60 daw.	590999110 6638	2014-01-01	2 lata	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	86,29	90,60	101,96	76,29	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofiliowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	32,07
budesonid												
Miflonide , proszek do inhalacji w kapsułkach twardej, 400 µg	60 kaps. (+ inh.)	590999092 6312	2014-01-01	2 lata	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	32,72	34,36	42,00	38,14	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofiliowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	7,06
Neplit Easyhaler , 400, Budesonide Easyhaler , proszek do inhalacji, 400 µg	1 poj. a 100 daw. (zest. startowy)	590999033 7286	2014-01-01	2 lata	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	51,84	54,43	64,65	63,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofiliowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,41
flutikazon												
Flixotide , Dysk,	1 poj. a 60 daw.	590999048 4829	2014-01-01	2 lata	200.1, Wziewne kortykosteroidy -	108,00	113,40	123,62	63,57	Astma, przewlekła obturacyjna	ryczałt	65,38

Analiza problemu decyzyjnego dla Spiriva Respimat® jako dodatkowego leku rozszerzającego oskrzela w podtrzymującym leczeniu astmy; u dorosłych pacjentów leczonych wysokimi dawkami WGSK w skojarzeniu z LABA, u których wystąpiło ≥ jedno ciężkie zaostrzenie choroby



Instytut
Arcana

Nazwa, postać, i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
proszek do inhalacji, 500 µg					produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole					choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		
beklometazon												
Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 250 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. (200 daw.)	590999006 1303	2014-01-01	2 lata	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	36,18	37,99	49,64	49,64	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczaft	6,67
Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 250 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. (2 poj. po 200 daw.)	590999090 8714	2014-01-01	2 lata	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	75,06	78,81	94,46	94,46	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczaft	13,33
cyklozoniid												
Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg	1 poj. a 120 daw.	590999021 2064	2014-01-01	2 lata	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	130,68	137,21	152,57	152,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczaft	12,80
Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg	1 poj. a 60 daw.	590999021 8530	2014-01-01	2 lata	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	65,34	68,61	79,97	76,29	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczaft	10,08
formoterol+budezonid												
Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji 320+9	1 poj. a 60 daw.	590999107 9314, 590999087 3241	2014-01-01	2 lata	199.3; Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z	125,45	131,72	145,95	128,82	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczaft	20,33

Analiza problemu decyzyjnego dla Spiriva Respimat® jako dodatkowego leku rozszerzającego oskrzela w podtrzymującym leczeniu astmy; u dorosłych pacjentów leczonych wysokimi dawkami WPKS w skojarzeniu z LABA, u których wystąpiło \geq jedno ciężkie zaostrzenie choroby



Instytut
Arcana

Nazwa, postać, i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
$\mu\text{g}/\text{dawka}$ inhalacyjna					kortykosteroidami w wysokich dawkach							
formoterol + beklometazon												
Fostex, aerozol inhalacyjny, roztwór, 0,1+6 mg/ μg /dawka inhalacyjna	180 daw. (1 poj.)	5909990054152	2014-01-01	2 lata	199.2, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	162,00	170,10	186,31	177,23	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczaft	13,88
salmeterol + flutikazon												
Asaris, proszek do inhalacji, 500+50 (μg + μg)/dawka inhalacyjna	1 inhalator (60 dawek)	5909991034894	2013-03-01	2 lata	199.3, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	109,13	114,59	128,82	128,82	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczaft	3,20
Salmex, proszek do inhalacji, 500+50 μg /dawka inhalacyjna	1 inhalator (60 dawek)	5909991034931	2013-03-01	2 lata	199.3, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	109,13	114,59	128,82	128,82	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczaft	3,20
Seretide, Dysk 500, proszek do inhalacji, 500+50 μg	1 szt. (60 daw.)	5909990832620	2014-01-01	2 lata	199.3, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	145,52	152,8	167,03	128,82	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczaft	41,41

Analiza problemu decyzyjnego dla Spiriva Respimat® jako dodatkowego leku rozszerzającego oskrzela w podtrzymującym leczeniu astmy, u dorosłych pacjentów leczonych wysokimi dawkami WGKS w skojarzeniu z LABA, u których wystąpiło ≥ jedno ciężkie zaostrzenie choroby



Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania [decyzji]	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
montelukast												
ApoMontessan, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	5909990933648	2014-01-01	2 lata	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	21,6	22,68	28,41	28,41	Astma, Przewlekła obturacyjna choroba płuc, Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	8,52
Astmodil, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	5909990881734	2014-05-01	2 lata	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	20,52	21,55	27,28	27,28	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	8,18
Astmodil, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.	5909990881758	2014-07-01	2 lata	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	11,88	12,47	15,56	11,71	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	7,36
Astmodil, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.	5909990881772	2014-07-01	2 lata	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	14,04	14,74	18,39	14,64	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	8,14
Milukante,	28 tabl.	590999066	2014-	2	204.0, Inne leki	15,12	15,88	19,53	14,64	Astma, przewlekła	30%	9,28

Analiza problemu decyzyjnego dla Spiriva Respimat® jako dodatkowego leku rozszerzającego oskrzela w podtrzymującym leczeniu astmy, u dorosłych pacjentów leczonych wysokimi dawkami WGKS w skojarzeniu z LABA, u których wystąpiło ≥ jedno ciężkie zaostrzenie choroby



Instytut
Arcana

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania (decyzji)	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
tabl. do rozgrywania i żucia, 5 mg	(4 blist.po 7 szt.)	8120	01-01	lata	doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych					obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		
Milukante, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	590999066 8137	2014-01-01	2 lata	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	22,68	23,81	29,54	29,28	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	9,04
Milukante, tabl. do rozgrywania i żucia, 4 mg	28 szt.	590999066 8144	2014-01-01	2 lata	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	13,99	14,69	17,78	11,71	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	9,58
Monkasta, tabl. do rozgrywania i żucia, 5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	590999066 2647	2014-01-01	2 lata	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	14,58	15,31	18,96	14,64	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	8,71
Monkasta, tabl. do rozgrywania i żucia, 4 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	590999066 2685	2014-01-01	2 lata	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg	13,99	14,69	17,78	11,71	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe	30%	9,58

Analiza problemu decyzyjnego dla Spiriva Resplimat® jako dodatkowego leku rozszerzającego oskrzela w podtrzymującym leczeniu astmy, u dorosłych pacjentów leczonych wysokimi dawkami WGKS w skojarzeniu z LABA, u których wystąpiło \geq jedno ciężkie zaostrzenie choroby



Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania [lata]	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
					oddechowych - antagonistów receptorów leukotrienowych					zapalenie oskrzeli		
Monkasta, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	590999067 1243	2014-01-01	2 lata	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagonistów receptorów leukotrienowych	21,6	22,68	28,41	28,41	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	8,52
Montelukast Arrow, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	590999100 0745	2013-07-01	2 lata	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagonistów receptorów leukotrienowych	18,74	19,68	25,41	25,41	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	7,62
Montelukast Bluefish, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.	590999087 1650	2014-09-01	2 lata	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagonistów receptorów leukotrienowych	8,21	8,62	11,71	11,71	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	3,51
Montelukast Bluefish, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.	590999087 1766	2014-09-01	2 lata	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagonistów receptorów	10,15	10,66	14,31	14,31	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	4,29

Analiza problemu decyzyjnego dla Spiriva Respimat® jako dodatkowego leku rozszerzającego oskrzela w podtrzymującym leczeniu astmy, u dorosłych pacjentów leczonych wysokimi dawkami WGKS w skojarzeniu z LABA, u których wystąpiło \geq jedno ciężkie zaostrzenie choroby



Instytut
Arcana

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania [decyzji]	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
Montelukast Bluefish, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	5909990871858	2014-09-01	2 lata	leukotrienowych 204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	18,36	19,28	25,01	25,01	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	7,50
Montelukast Sandoz, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	5909990780266	2014-05-01	2 lata	leukotrienowych 204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	25,92	27,22	32,95	29,28	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	12,45
Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.	5909990803743	2014-03-01	2 lata	leukotrienowych 204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	14,47	15,19	18,27	11,71	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	10,07
Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.	5909990803767	2014-03-01	2 lata	leukotrienowych 204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	16,20	17,01	20,66	14,64	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	10,41
Promonta, tabl. do	28 tabl. (blis.)	5909990671052	2014-05-01	2 lata	leukotrienowych 204.0, Inne leki doustne stosowane	16,20	17,01	20,10	11,71	Astma, przewlekła obturacyjna	30%	11,90

Analiza problemu decyzyjnego dla Spiriva Respimat® jako dodatkowego leku rozszerzającego oskrzela w podtrzymującym leczeniu astmy, u dorosłych pacjentów leczonych wysokimi dawkami WGKS w skojarzeniu z LABA, u których wystąpiło \geq jedno ciężkie zaostrzenie choroby



Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania [decyzji]	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
rozgryzania i żucia, 4 mg					w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych					choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		
Promonta, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (blist.)	590999067 1076	2014-05-01	2 lata	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	16,42	17,24	20,89	14,64	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	10,64
Promonta, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (blist.)	590999067 1090	2014-05-01	2 lata	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	21,55	22,63	28,36	28,36	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	8,51
Romilast, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.	590999100 7263	2014-09-01	2 lata	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	7,13	7,49	10,59	10,59	Astma, Przewlekła obturacyjna choroba płuc, Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	3,18
Romilast, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.	590999100 7270	2014-09-01	2 lata	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych -	8,91	9,36	13,01	13,01	Astma, Przewlekła obturacyjna choroba płuc, Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	3,90

Analiza problemu decyzyjnego dla Spiriva Respimat® jako dodatkowego leku rozszerzającego oskrzela w podtrzymującym leczeniu astmy, u dorosłych pacjentów leczonych wysokimi dawkami WGKS w skojarzeniu z LABA, u których wystąpiło \geq jedno ciężkie zaostrzenie choroby



Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania [decyzji]	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
Romilast, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	5909991007300	2014-09-01	2 lata	antagoniści receptorów leukotrienowych 204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	17,82	18,71	24,44	24,44	Astma, Przewlekła obturacyjna choroba płuc, Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	7,33
Symlukast 10, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990697939	2014-01-01	2 lata	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	18,36	19,28	25,01	25,01	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	7,50
Symlukast 4, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990697762	2014-01-01	2 lata	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	8,10	8,51	11,60	11,60	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	3,48
Symlukast 5, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990697892	2014-01-01	2 lata	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	10,15	10,66	14,31	14,31	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	4,29

Analiza problemu decyzyjnego dla Spiriva Respimat® jako dodatkowego leku rozszerzającego oskrzela w podtrzymującym leczeniu astmy; u dorosłych pacjentów leczonych wysokimi dawkami WPKS w skojarzeniu z LABA, u których wystąpiło ≥ jedno ciężkie zaostrzenie choroby



Instytut
Arcana

Nazwa, postać, i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
teofilina												
Euphyllin CR retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 250 mg	30 tabl. (3 blistki po 10 szt.)	5909990665419	2014-01-01	2 lata	203.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postacie o przedłużonym uwalnianiu	5,40	5,67	7,44	6,00	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczaft	4,64
Euphyllin Long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 200 mg	30 kaps. (3 blistki po 10 szt.)	5909990450114	2014-01-01	2 lata	203.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postacie o przedłużonym uwalnianiu	6,48	6,80	8,22	4,80	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczaft	6,62
Euphyllin Long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 300 mg	30 kaps. (3 blistki po 10 szt.)	5909990450213	2014-01-01	2 lata	203.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postacie o przedłużonym uwalnianiu	8,64	9,07	11,16	7,20	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczaft	7,16
Theospirex retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 tabl.	5909990261215	2014-01-01	2 lata	203.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postacie o przedłużonym uwalnianiu	8,42	8,84	12,00	12,00	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczaft	4,00
Theospirex	50 tabl.	590999080	2014-	2	203.0, Inne leki	6,31	6,63	8,40	6,00	We wszystkich	ryczaft	5,60

Analiza problemu decyzyjnego dla Spiriva Resplimat® jako dodatkowego leku rozszerzającego oskrzela w podtrzymującym leczeniu astmy, u dorosłych pacjentów leczonych wysokimi dawkami WGKS w skojarzeniu z LABA, u których wystąpiło ≥ jedno ciężkie zaostrzenie choroby



Instytut
Arcana

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania [decyzji]	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	(5 blist.po 10 szt.)	3910	01-01	lata	doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postaci o przedłużonym uwalnianiu					zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		
Theovent 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	590999014 9926	2014-01-01	2 lata	203.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postaci o przedłużonym uwalnianiu	8,51	8,94	12,09	12,00	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,09
omalizumab												
Xolair roztwór do wstrzykiwań 75 mg	1 amp.-strzyk. 0,5 ml	590999070 8376	2014-11-01	2 lata	1102.0, Omalizumabum	742,50	779,63		779,63	B.44. ciężka astma alergiczna IgE zależna	bezpłatne	0,00
Xolair roztwór do wstrzykiwań 150 mg	1 amp.-strzyk: 1 ml	590999070 8406	2014-11-01	2 lata	1102.0, Omalizumabum	1485,00	1559,25		1559,25	B.44. ciężka astma alergiczna IgE zależna	bezpłatne	0,00
prednisolonum												
Encortolon, tabl., 5 mg	20 tab.	590999017 0715	2014-01-01	2 lata	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	9,72	10,21	13,75	13,75	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20

Analiza problemu decyzyjnego dla Spiriva Respimat® jako dodatkowego leku rozszerzającego oskrzela w podtrzymującym leczeniu astmy, u dorosłych pacjentów leczonych wysokimi dawkami WGKS w skojarzeniu z LABA, u których wystąpiło ≥ jedno ciężkie zaostrzenie choroby



Instytut
Arcana

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania [decyzji]	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
prednisonum												
Encorton, tabl. 1 mg	20 tabl.	5909990170616	2014-01-01	2 lata	82,5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	7,56	7,94	8,32	1,18	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	7,1
Encorton, tabl. 1 mg	20 tabl.	5909990170616	2014-01-01	2 lata	82,5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	7,56	7,94	8,32	1,18	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	8,32
Encorton, tabl. 5 mg	20 tabl.	5909990297016	2014-01-01	2 lata	82,5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	9,72	10,21	12,1	5,92	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	6,18
Encorton, tabl. 5 mg	20 tabl.	5909990297016	2014-01-01	2 lata	82,5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	9,72	10,21	12,1	5,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	9,38
Encorton, tabl. 10 mg	20 tabl.	5909990405329	2014-01-01	2 lata	82,5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania	16,2	17,01	20,34	11,85	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	8,49

Analiza problemu decyzyjnego dla Spiriva RespiMat® jako dodatkowego leku rozszerzającego oskrzela w podtrzymującym leczeniu astmy, u dorosłych pacjentów leczonych wysokimi dawkami WGKS w skojarzeniu z LABA, u których wystąpiło ≥ jedno ciężkie zaostrzenie choroby



Instytut
Arcana

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania [decyzji]	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
					doustnego - prednison							
Encorton, tabl. 10 mg	20 tabl.	590999040 5329	2014-01-01	2 lata	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	16,2	17,01	20,34	11,85	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,69
Encorton, tabl. 20 mg	20 szt.	590999040 5428	2014-01-01	2 lata	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	21,6	22,68	27,95	23,7	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	4,25
Encorton, tabl. 20 mg	20 szt.	590999040 5428	2014-01-01	2 lata	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	21,6	22,68	27,95	23,7	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	8,52
methylprednisolonum												
DépoMedrol, zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fiolela 1 ml	590999015 4814	2014-01-01	2 lata	82.2, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy do podawania doustnego - przedłużonym uwalnianiu	10,53	11,06	14,77	14,77	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	7,39
Medrol, tabl. 4 mg	30 tabl. (blister)	590999068 3123	2014-01-01	2 lata	82.3, Kortykosteroidy do	6,5	6,83	9,26	8,03	We wszystkich zarejestrowanych	ryczałt	4,43

Analiza problemu decyzyjnego dla Spiriva Respimat® jako dodatkowego leku rozszerzającego oskrzela w podtrzymującym leczeniu astmy, u dorosłych pacjentów leczonych wysokimi dawkami WGKS w skojarzeniu z LABA, u których wystąpiło ≥ jedno ciężkie zaostrzenie choroby



Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania [decyzji]	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
					stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego metyloprednisolon -					wskazaniach na dzień wydania decyzji		
Medrol, tabl., 16mg	50 tabl. (blist.)	590999068 3215	2014-01-01	2 lata	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego metyloprednisolon -	33,48	35,15	43,94	43,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,38
Meprelon, tabl., 8 mg	30 szt.	590999083 4464	2013-05-01	2 lata	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego metyloprednisolon -	11,02	11,57	15,64	15,64	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,41
Meprelon, tabl., 4 mg	30 tabl.	590999083 4501	2014-03-01	2 lata	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego metyloprednisolon -	5,51	5,79	8,22	8,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,39
Meprelon, tabl., 16 mg	30 tabl.	590999083 5539	2014-03-01	2 lata	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego metyloprednisolon -	22,03	23,13	29,49	29,49	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,83
Meprelon, proszek i	1 fiol. z prosz.	590999093 9220	2013-11-01	2 lata	82.1, Kortykosteroidy do	52,57	55,2	65,22	65,22	Zaostrzenie w przebiegu	ryczałt	3,2

Analiza problemu decyzyjnego dla Spiriva Respimat® jako dodatkowego leku rozszerzającego oskrzela w podtrzymującym leczeniu astmy, u dorosłych pacjentów leczonych wysokimi dawkami WGKS w skojarzeniu z LABA, u których wystąpiło ≥ jedno ciężkie zaostrzenie choroby



Instytut
Arcana

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania [decyzji]	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
rozpuszczalny do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań /infuzji, 1000 mg	1 amp. z rozp.				stosowania pozajelitowego glikokortykoidy metyloprednisolon	-				stwardnienia rozsianego		
Metypred, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990316519	2014-01-01	2 lata	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego metyloprednisolon	6,46	6,78	9,21	8,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,38
Metypred, tabl., 16 mg	30 tabl.	5909990316618	2014-01-01	2 lata	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego metyloprednisolon	24,51	25,74	32,1	32,1	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,83
Solu-Medrol, proszek do rozpuszczenia do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol. (+1 rozp.)	5909990236718	2014-07-01	2 lata	82.1, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego glikokortykoidy metyloprednisolon	35,05	36,8	43,44	32,61	Zaostrzenia w przebiegu stwardnienia rozsianego	ryczałt	14,03
Solu-Medrol, proszek do rozpuszczenia do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol. (+1 rozp.)	5909990236817	2014-07-01	2 lata	82.1, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego	84,49	88,71	98,73	65,22	Zaostrzenia w przebiegu stwardnienia rozsianego	ryczałt	36,71

Analiza problemu decyzyjnego dla Spiriva Respimat® jako dodatkowego leku rozszerzającego oskrzela w podtrzymującym leczeniu astmy, u dorosłych pacjentów leczonych wysokimi dawkami WGKS w skojarzeniu z LABA, u których wystąpiło \geq jedno ciężkie zaostrzenie choroby



Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
sporządzani a roztworu do wstrzykiwań 1000 mg					glikokortykoidy metyloprednisolon							