



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznej

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Berodual N (bromowodorek fenoterolu+bromek
ipratropiowy) we wskazaniu: u dorosłych i dzieci
powyżej 6 lat jako środek rozszerzający oskrzela w
zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych
schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z
odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a
zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli – z
rozedmą lub bez rozedmy płuc i przewlekłej
obturacyjnej choroby płuc**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-45/2014

Data ukończenia: 31 grudnia 2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Boehringer Ingelheim Sp. z o.o. zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926, z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

<p>AE – analiza ekonomiczna</p> <p>Agencja/AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p>AHRQ – ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i></p> <p>AWA – analiza weryfikacyjna Agencji</p> <p>b/d – brak danych</p> <p>BUD – budezonid</p> <p>CADTH – ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i></p> <p>CAT – ocena wpływu POChP na życie codzienne i samopoczucie chorego</p> <p>ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego</p> <p>CI – (ang. <i>confidence interval</i>) przedział ufności</p> <p>CRD – ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i></p> <p>dGKS – glikokortykosteroidy doustne</p> <p>DPI – inhalatory proszkowe</p> <p>ECAP – Epidemiologia chorób alergicznych w Polsce</p> <p>EMA – ang. <i>European Medicines Agency</i></p> <p>FDA – ang. <i>Food and Drug Administration</i></p> <p>FEN – fenoterol</p> <p>FEN/IPRaero - fenoterol bromowodorku/ipratropiowy bromek jednowodny w postaci aerozolu do inhalacji</p> <p>FEV₁ – (ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i>) natężona objętość wydechowa pierwszo sekundowa</p> <p>FEV_{25-75%} - (ang. <i>forced expiratory flow</i>) natężony przepływ środkowo wydechowy</p> <p>FMF – przepływ powietrza w środku natężonego wydechu</p> <p>FVC – ang. <i>forced expiratory volume</i></p> <p>HR – and. <i>hazard ratio</i></p> <p>ICUR – ang. <i>Incremental Cost Utility Ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności</p> <p>INAHTA – ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i></p> <p>IPR – ipratropium</p> <p>ITT – (ang. <i>intention-to-treat</i>) populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem</p> <p>Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</p> <p>LABA – (ang. <i>long-acting β_2 agonist</i>) długodziałający agonista receptora β_2-adrenergicznego</p> <p>LAMA – (ang. <i>long-acting muscarinic antagonist</i>) długodziałający antagonist receptorów muskarynowych</p> <p>Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)</p> <p>MD – (ang. – <i>Mean Difference</i>) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)</p> <p>MDI, MDA – (ang. <i>metered-dose inhaler, metered-dose aerosol</i>) inhalator ciśnieniowy</p> <p>MEF₂₅, MEF₅₀, MEF₇₅ – (ang. <i>Maximal expiratory flow</i>) maksymalny przepływ wydechowy w wybranych momentach natężonego wydechu</p> <p>mMRC – (ang. <i>Modified Medical Research Council</i>) skala mMRC służąca ocenie duszności</p> <p>NCCHTA – ang. <i>National Coordinating Centre for Health Technology Assessment</i></p> <p>NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia</p> <p>NICE – ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i></p> <p>NNT – (ang. – <i>Number Needed to Treat</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym</p> <p>Ns – nieistotne statystycznie</p> <p>PD₂₀FEV₁ - Wysokość dawki alergenu, która jest wystarczająca do uzyskania spadku wartości FEV₁ o 20%</p> <p>PEF – (ang. <i>peak expiratory flow</i>) szczytowy przepływ wydechowy</p> <p>POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc</p> <p>QALY – ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i> – lata życia skorygowane o jakość</p> <p>QALYG – ang. <i>Quality Adjusted Life Years Gained</i> – zyskane lata życia skorygowane o jakość</p> <p>RCT - (ang. <i>randomized controlled trial</i>) badanie z randomizacją i grupą kontrolną</p> <p>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji</p> <p>Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie</p>

minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

RUR – rubel rosyjski

RV – (ang. *residua volume*) objętość zalegająca

SABA – krótkodziałający agonista receptora β 2-adrenergicznego (ang. *Short-acting β 2 Agonist*)

SAL/FLU – salmeterol/flutykazon

SAMA – krótkodziałający antagonist receptorów muskarynowych (ang. *Short-acting Muscarinic Antagonist*)

SBU – szw. *Statens beredning för medicinsk utvärdering*

SD – ang. *Standard Deviation* – odchylenie standardowe

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

VC - (ang. *vitalcapacity*) pojemność życiowa

wGKS – wziewne glikokortykosteroidy

wn – wartość należna

WTP – ang. *Willingness to pay* – gotowość do płacenia

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	10
2.4. Problem zdrowotny.....	20
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	23
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	23
2.5.2. Status rejestracyjny	24
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	24
3. Ocena analizy klinicznej	25
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	25
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	25
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	46
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	47
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	47
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	47
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	48
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	48
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	51
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	54
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	57
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	57
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	64
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	67
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	67
4. Ocena analizy ekonomicznej	69
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	69
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	70
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	76
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	76
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	77
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	77
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	78
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	78
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	79
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	80
5. Ocena analizy wpływu na budżet	80
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	80
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	83

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	85
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	85
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	90
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	91
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	92
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	92
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	92
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	92
9.1. Rekomendacje kliniczne	92
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	93
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	94
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	94
11. Opinie ekspertów.....	95
12. Kluczowe informacje i wnioski	95
13. Źródła.....	99
14. Załączniki	101

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

05.11.2014 r., MZ-PLR-4610-720/KB/14

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Berodual N (fenoteroli hydrobromidum + ipratropii bromidum), aerozol inhalacyjny, roztwór, EAN 5909990917815

Wnioskowane wskazanie: u dorosłych i dzieci powyżej 6 lat jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli – z rozedmą lub bez rozedmy płuc i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach programu lekowego
 lek stosowany w ramach chemioterapii:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

30% odpłatność

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 analiza ekonomiczna
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 analiza racjonalizacyjna
 inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Boehringer Ingelheim International GmbH

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

- 1) Boehringer Ingelheim International GmbH – Berodual (fenoteroli hydrobromidum + ipratropii bromidum)

http://dzienn.kmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/45/akt.pdf stan na dzień 10.12.2014 r.

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Poniżej podano podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych aktualnie refundowanych we wskazaniach, m.in. astma, POChP:

- 1) Adamed Sp.z o.o. – Flutixon (fluticasonum), Zafiron (formoterolum), Milukante (montelukastum),
- 2) Apotex Europe B.V – ApoMontessan (montelukastum)
- 3) Arrow Poland S.A. – Montelukast Arrow (montelukastum),
- 4) AstraZeneca AB – Oxis Turbuhaler (formoterolum), Pulmicort, Pulmicort Turbuhaler (budesonidum)*, Symbicort Turbuhaler (budesonidum + formoterolum),
- 5) Biofarm Sp. z o.o. – Theospirex (theophyllinum)
- 6) Bluefish Pharmaceuticals AB – Montelukast Aurobindo (montelukastum)
- 7) Boehringer Ingelheim International GmbH – Atrovent, Atrovent N (ipratropii bromidum)
- 8) CELON PHARMA Sp. z o.o. – Salmex (fluticasoni propionas + salmeterolum),
- 9) Chiesi Pharmaceuticals GmbH – Atimos (formoterolum), Budiair (budesonidum)*, Fostex (beclometasonum +formoterolum), Ribuspir (budesonidum)*,
- 10) GlaxoSmithKline Export Ltd – Seretide, Seretide Dysk (fluticasoni propionas + salmeterolum), Flixotide, Flixotide Dysk (fluticasonum), Serevent, Serevent Dysk (salmeterolum), Theovent (theophyllinum), Ventolin (salbutamol),
- 11) Krka, d.d., Novo mesto – Monkasta (montelukastum)
- 12) Meda Pharma GmbH & Co. KG – Budelin Novolizer (budesonidum)*
- 13) Menarini International Operations Luxembourg S.A.
- 14) MSD Polska Sp. z o.o. - Asmanex Twisthaler (montelukastum)
- 15) Novartis Pharma GmbH – Foradil (formoterolum), Miflonide (budesonidum)*
- 16) NYCOMED Pharma Sp. z o.o. – Promonta (montelukastum).
- 17) Orion Corporation – Formoterol Easyhaler (formoterolum), Budesonide Easyhaler (budesonidum)*, Buventol Easyhaler (salbutamol),
- 18) PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o – Forastmin (formoterolum)
- 19) Polfarmex S.A.– Astmodil (montelukastum), Asaris (fluticasoni propionas + salmeterolum)
- 20) Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o – Foramed (formoterolum), Pulmoterol (salmeterolum)
- 21) Przedsiębiorstwo Produkcji Farmaceutycznej HASCO-LEK S.A – Salbutamol Hasco (salbutamol),
- 22) Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o – Romilast (montelukastum)
- 23) Sandoz GmbH – Cromoxal (natrii cromoglicas), Montelukast Sandoz (montelukastum), Pulveril (salmeterolum), Sabumalin (salbutamol),
- 24) SymPhar Sp. z o.o. – Symlukast (montelukastum)
- 25) Takeda Pharma Sp. z o.o. – Alvesco (ciclesonidum), Euphylin CR, Euphylin long (theophyllinum)
- 26) Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o – Cortare (beclometasonum), Nebbud (budesonidum)*, Steri-Neb Ipratropium (ipratropii bromidum), Steri-Neb Salamol (salbutamol),
- 27) Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. – Oxodil PPH (formoterolum), Atrodil (ipratropii bromidum).

*ostre/nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci (off-label).

Poniżej podano podmiot odpowiedzialny dla produktu leczniczego aktualnie refundowanego we wskazaniu, m.in. obturacyjne choroby płuc (*off-label*):

- 28) Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A – Encorton (prednizonum).

http://www.bip.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0008/23795/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf
http://dziennkmz.mz.gov.pl/DJUM_MZ/2014/45/akt.pdf stan na dzień 10.12.2014 r.

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego: Berodual N (bromowodorek fenoterolu+ bromek ipratropium) areozol inhalacyjny, roztwór, kod EAN: 5909990917815 we wskazaniu: u dorosłych i dzieci powyżej 6 lat jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli – z rozedmą lub bez rozedmy płuc i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, wpłynął do AOTM dnia 05 listopada 2014 r. pismem znak: MZ-PLR-4610-720/KB/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono komplet analiz:

- [REDAKTOWANE], Analiza problemu decyzyjnego dla fenoterolu bromowodorku/ipratropiowego bromku jednowodnego (w jednym opakowaniu) w postaci aerozolu do inhalacji (Berodual N[®]) stosowanego jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej (zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli z rozedmą lub bez rozedmy płuc) i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), Instytut Arcana, Kraków, sierpień 2014.
- [REDAKTOWANE] Analiza efektywności klinicznej fenoterolu/ipratropium w postaci areozolu do inhalacji (Berodual N[®]) stosowanego jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej i POChP, Instytut Arcana, Kraków, w wrzesień 2014.
- [REDAKTOWANE] Analiza ekonomiczna Produkt leczniczy Berodual[®] N (fenoterol + ipratropium) stosowany jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli (z rozedmą lub bez rozedmy płuc), Instytut Arcana, Kraków, październik 2014.
- [REDAKTOWANE] Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych Produkt leczniczy Berodual[®] N (fenoterol + ipratropium) stosowany jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli (z rozedmą lub bez rozedmy płuc), Instytut Arcana, Kraków, wrzesień 2014.
- [REDAKTOWANE] Analiza Racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Berodual N (bromek ipratropium, bromowodorek fenoterolu), Instytut Arcana, Kraków, 2014.

W związku z rozbieżnościami przedłożonych analiz względem rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, Prezes Agencji przekazał do Ministra Zdrowia stosowne uwagi pismem z dnia 10 grudnia 2014 r., znak: AOTM-OT-4350-45(3)/TG_PEC_JM/2014. Ministerstwo Zdrowia (MZ) pismem z dnia 10 grudnia 2014 r., znak: MZ-PLR-4610-720(1)/KB/14 poinformowało wnioskodawcę o zakresie niespełnianych przez analizy dołączone do wniosku wymagań minimalnych, wyznaczając jednocześnie termin ich uzupełnienia na 14 dni od otrzymania pisma. Do tego czasu Minister Zdrowia zawiesił bieg procesu oceny wniosku. Poinformował również, że w przypadku upływu terminu uzupełnienia wniosku, postępowanie zostanie podjęte i procedowane w oparciu o zgromadzone dokumenty.

Dnia 29 grudnia 2014 r. Agencja otrzymała od MZ, pismem z dnia 24 grudnia 2014 r. znak: MZ-PLR-4610-720(2)/KB/14, uzupełnienia analiz względem wymagań minimalnych, przekazane przez wnioskodawcę:

- Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Berodual N zgodnie z uwagami AOTM zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia znak MZ-PLR-4610-720(1)/KB/14.

Po ponownej weryfikacji AOTM analizy przekazane przez wnioskodawcę spełniały wymagania określone w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań.

Aktualnie na liście leków refundowanych znajduje się produkt leczniczy zawierający fenoterol+bromek ipratropium – Berodual jednak w innej postaci farmaceutycznej – roztwór do nebulizacji, 05+0,25 mg/ml, 20 ml (but.) kod EAN: 5909990101917 we wskazaniach: astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia medyczna nie była wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

W AOTM trzykrotnie oceniano natomiast substancję czynną – fenoterol + bromek ipratropium, jednak w innych wskazaniach niż wnioskowane, tj.: mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo-płucna, dyskineza rzęsek, ostre stany zapalne oskrzeli – w przypadku obturacji dróg oddechowych. Rada Przejrzystości (RP) w swojej opinii z 1 października 2012 r. (nr 219/2012) uznała za zasadne objęcie refundacją produktu Berodual, rozwój do nebulizacji, zawierającego niniejsze substancje czynne w ww. wskazaniach, czyli innych niż objęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego. W dniu 25 listopada 2013 r. (nr 317/2013) RP wydała opinię dotyczącą dalszego finansowania ze środków publicznych ww. produktu leczniczego we wskazaniach: mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo-płucna, dyskineza rzęsek oraz uznała za niezasadne dalszą refundację tego produktu we wskazaniu: ostre stany zapalne oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych. W dniu 15 września 2014 r. (nr 268/2014) Rada podtrzymała swoją opinię dotyczącą produktu leczniczego Berodual z 2013 r.

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/093/ORP/U_302_O_219_opinia_pediatria_reumatologia_neurologia_off-label.pdf

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/025/ORP/U_36_554_131125_opinia_317_ipratropium_dalsza_ref_off-label.pdf

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/213/ORP/U_33_547_140915_opinia_268_fenoterolum_ipratropii_bromi_off_label.pdf stan na dzień 18.12.2014

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Poniżej podano interwencje, które zostały ocenione przez Agencję, we wskazaniu: astma oskrzelowa lub POChP.

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych.

Świadczenie	Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
bromek akolidyny			
Bretaris Genuair (bromek akolidyny) 400 µg, 1 inhalator z 60 dawkami leczniczymi, we wskazaniu: ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1 < 50% oraz ujemną próbą rozkurczową, a także w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z POChP	<p>Stanowisko RP nr 113/2014 z dnia 31 marca 2014 r.</p> <p>Stanowisko RP nr 114/2014 z dnia 31 marca 2014 r.</p> <p>Rekomendacja nr 98/2014 z dnia 31 marca 2014 r.</p> <p>Rekomendacja nr 99/2014 z dnia 31 marca 2014 r.</p>	<p>Zalecenia: RP uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Bretaris Genuair, proszek do inhalacji, 1 inhalator z 60 dawkami leczniczymi; kod EAN: 5909991001575, we wskazaniu: ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1 < 50% oraz ujemną próbą rozkurczową, z poziomem odpłatności ryczałt.</p> <p>Jednocześnie, uważa za zasadne objęcie refundacją leku Bretaris Genuair, proszek do inhalacji, 1 inhalator z 60 dawkami leczniczymi; kod EAN: 5909991001575, we wskazaniu: ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1 < 50% oraz ujemną próbą rozkurczową, a także w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z POChP, z poziomem odpłatności 30%. Lek powinien zostać włączony do istniejącej grupy limitowej: „wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe.” Warunkiem finansowania leku jest zapewnienie instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) gwarantującego, że wydatki ponoszone na leczenie, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i chorego będą nie wyższe od obecnie ponoszonych w przypadku innych leków należących do tej samej grupy limitowej.</p> <p>Uzasadnienie: Wyniki badań klinicznych porównujących bromek akolidyny z placebo potwierdziły istotną kliniczną poprawę jakości życia chorych, nie ustalono jednak wpływu bromku akolidyny na zaostrzenia POChP, częstość hospitalizacji, czy śmiertelność. W badaniach krótkoterminowych z zastępczymi</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Bretaris Genuair (bromek akolidyny) 400 µg, 1 inhalator z 60 dawkami leczniczymi, we wskazaniu: ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1 < 50% oraz ujemną próbą rozkurczową, z kategorią dostępności: lek dostępny w aptece na receptę i poziomem odpłatności: ryczałt. Lek powinien zostać umieszczony w istniejącej grupie limitowej „201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu- produkty jednoskładnikowe”.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Bretaris Genuair, bromek akolidyny, 400 µg, 1 inhalator z 60 dawkami leczniczymi, we wskazaniu: w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z POChP, z kategorią dostępności: lek dostępny w aptece na receptę i poziomem odpłatności 30%. Lek powinien zostać umieszczony w istniejącej grupie limitowej „201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu- produkty jednoskładnikowe”.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji uważa, że przedstawione dowody naukowe potwierdziły istotną kliniczną poprawę jakości życia chorych stosujących bromek akolidyny w porównaniu z placebo, chociaż nie oceniono jego wpływu na zaostrzenia POChP, częstość hospitalizacji, czy śmiertelność. W badaniach krótkoterminowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy bromkiem akolidyny a komparatorem – bromkiem tiotropium. Również porównania pośrednie sugerują na</p>

		<p>punktami końcowymi bromek akliidyny okazał się nie gorszy od bromku tiotropium. Również porównania pośrednie wskazały na podobną skuteczność obu leków. Brak przewagi bromku akliidyny w odniesieniu do alternatywnych metod leczenia nie została jednak dostatecznie oceniona w bezpośrednich długoterminowych badaniach klinicznych. Bromek akliidyny podawany jest 2 razy na dobę a bromek tiotropium raz na dobę, co zwiększa stopień przestrzegania zaleceń. Z kolei dwukrotne podawanie bromku akliidyny może być potencjalnie korzystne u części chorych, u których objawy choroby ulegają nasileniu w godzinach nocnych, choć wymaga to dalszego udokumentowania w badaniach klinicznych. Zdaniem ekspertów klinicznych finansowanie leku ze środków publicznych w wymienionych wskazaniach zwiększy możliwość indywidualizacji leczenia. Bromek akliidyny jest zalecany w rekomendacjach klinicznych towarzystw naukowych jako jeden z możliwych do zastosowania długodziałających leków antycholinergicznym. Rekomendacje dotyczące finansowania bromku akliidyny w poszczególnych krajach nie są jednoznaczne.</p>	<p>podobną skuteczność obu leków. Zdaniem ekspertów klinicznych finansowanie tego leku ze środków publicznych zwiększy możliwość indywidualizacji leczenia, co jest związane między innymi z tym, że bromek akliidyny podawany 2x/dobę może być potencjalnie bardziej korzystną opcją u części chorych, u których objawy choroby ulegają nasileniu w godzinach nocnych, choć wymaga to dalszego udokumentowania w badaniach klinicznych. Bromek akliidyny jest zalecany w rekomendacjach klinicznych towarzystw naukowych jako jeden z możliwych do zastosowania długodziałających leków antycholinergicznym.</p> <p>Prezes Agencji przychylił się również do sugestii Rady, iż warunkiem finansowania leku jest zapewnienie RSS gwarantującego, że wydatki ponoszone na leczenie, zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i chorego będą nie wyższe od obecnie ponoszonych w przypadku innych leków należących do tej samej grupy limitowej.</p>
bromek glikopironiowy			
<p>Seebri Breezhaler (glikopironiowy bromek) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z POChP</p>	<p>Stanowisko RP nr 242/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 163/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.</p>	<p>Zalecenia: RP uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Seebri Breezhaler (glycopyrronium bromide), kod EAN: 5909991000882 we wskazaniu: w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z POChP, z uwagi na brak większych korzyści klinicznych w porównaniu z tiotropium oraz większe koszty dla pacjenta.</p> <p>Uzasadnienie: Wyniki badań dobrze uzasadniają podobną skuteczność glikopironiowego bromku oraz tiotropium oraz zbliżone ryzyko działań niepożądanych. Jednak decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu do obrotu omawianego produktu leczniczego została podjęta pod warunkiem przeprowadzenia przez podmiot odpowiedzialny badania porejstracyjnego oceniającego wpływ bromku glikopironium na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych lub mózgowo-naczyniowych, co wskazuje na konieczność potwierdzenia danych dotyczących ryzyka tych działań niepożądanych. Brak ewidentnej przewagi glikopironiowego bromku nad tiotropium powoduje, że jego koszty zarówno dla płatnika jak i pacjenta powinny być takie same lub niższe od dotychczas dostępnego leku – tiotropium</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją leku Seebri Breezhaler (glycopyrronium bromide), kod EAN: 5909991000882 we wskazaniu: podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z POChP.</p> <p>Uzasadnienie: Dostępne dowody naukowe wskazują na brak znamienych korzyści klinicznych w porównaniu ze standardowo stosowanym tiotropium. Koszty stosowania produktu są natomiast dla pacjenta znacznie większe. Wyniki badań dobrze uzasadniają podobną skuteczność glikopironiowego bromku oraz tiotropium oraz zbliżone ryzyko działań niepożądanych. Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu do obrotu omawianego produktu leczniczego została podjęta pod warunkiem przeprowadzenia przez podmiot odpowiedzialny badania porejstracyjnego oceniającego wpływ bromku glikopironium na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych lub mózgowo-naczyniowych, co wskazuje na konieczność potwierdzenia danych dotyczących ryzyka wystąpienia ww. działań niepożądanych.</p>
bromek tiotropiny			
<p>Spiriva Respimat (tiotropium bromide) EAN: 5909990735839 we wskazaniu: leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z POChP</p>	<p>Stanowisko PR nr 324/2014 z dnia 17 listopada 2014 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 239/2014 z dnia 17 listopada 2014 r.</p>	<p>Zalecenia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Spiriva Respimat (tiotropium bromide), roztwór do inhalacji, 150 mcg, kod EAN: 5909990735839, we wskazaniu: leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), w ramach istniejącej grupy limitowej, z odpłatnością 30%.</p> <p>Uzasadnienie: Wyniki badań wskazują na podobną skuteczność kliniczną wnioskowanego produktu w porównaniu z bromkiem tiotropium w postaci proszku do inhalacji (Spiriva) u dorosłych pacjentów z POChP ocenianą pod względem oceny zaostżeń POChP oraz oceny funkcji płuc (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa), którego stosowanie jest uzasadnione wynikami badań i opiniami grup ekspertów. Ryzyko zdarzeń niepożądanych obu postaci wykazuje stosunkowo nieduże różnice. Ich cena się nie różni, a postać roztworu do inhalacji jest wygodniejsza do stosowania, zwłaszcza przez osoby z</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Spiriva Respimat (tiotropium bromide), roztwór do inhalacji, 150 mcg, kod EAN: 5909990735839, we wskazaniu: leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), w ramach istniejącej grupy limitowej 201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu – produkty jednoskładnikowe, z kategorią dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę: we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z poziomem odpłatności dla pacjenta: 30%.</p> <p>Uzasadnienie: Wszystkie odnalezione rekomendacje wymieniają bromek tiotropium jako terapię rozszerzającą oskrzela w przebiegu POChP, przy czym żadne z nich nie różnicują jego wartości terapeutycznej w zależności od postaci farmaceutycznej. Także wszystkie odnalezione rekomendacje refundacyjne zalecają finansowanie ocenianego produktu w populacji chorych na POChP. Eksperti praktyki klinicznej zwracają uwagę na łatwiejszą formę podania i lepszą farmakokinetykę produktu</p>

		<p>problemami manualnymi. Lek jest refundowanych w 23 krajach UE i EFTA, w tym w 7 o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita.</p>	<p>Spiriva Respimat w stosunku do Spiriva, zawierającego bromek tiotropium w postaci proszku do inhalacji w kapsułce twardej, co w ich opinii stanowi przesłankę do finansowania ocenianego leku ze środków publicznych. Roztwór do inhalacji redukuje trudności związane z przyjęciem dawki terapeutycznej leku, co ma duże znaczenie zwłaszcza u chorych w późnych stadiach POChP. Dodatkowo populacja pacjentów z POChP to w znacznym odsetku ludzie starsi i stosowanie roztworu do inhalacji mogłoby poprawić compliance w tej grupie pacjentów.</p>
<p>Spiriva (tiotropium bromide) w leczeniu POChP</p>	<p>Stanowisko RK nr 67/20/2010 z dnia 20 września 2010 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 33/2010 z dnia 20 września 2010 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia Spiriva, ani zmianę w zakresie poziomu lub sposobu, czy warunków jego realizacji.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Zdaniem Rady, obecny sposób finansowania produktu leczniczego Spiriva zapewnia dostęp do leczenia pacjentom najbardziej potrzebującym jednocześnie ograniczając obciążenia dla budżetu płatnika publicznego. Rada uważa, że przedstawione dane nie uzasadniają potrzeby zmiany dotychczasowego sposobu finansowania produktu leczniczego Spiriva ze środków publicznych.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, ani zmiany poziomu lub sposobu finansowania, ani warunków realizacji świadczenia opieki zdrowotnej Spiriva (tiotropium) we wskazaniu: ciężka postać przewlekłej obturacyjnej choroby płuc zudokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową, oraz w pozostałych wskazaniach rejestracyjnych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> POChP to nieuleczalna, postępująca choroba układu oddechowego, w której zmiany płucne charakteryzują się w niewielkim tylko stopniu odwracalnym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe. W Polsce liczbę chorych na POChP ocenia się na ponad 2 miliony, a rocznie umiera na nią blisko 15 tysięcy, co stanowi 3. co do częstości przyczynę zgonów.</p> <p>Tiotropium to długo działający wziewny lek przeciwocholinergiczny, wybiórczo hamujący receptor muskarynowy. Zdaniem ekspertów klinicznych przyjmowanie leku w sposób istotny poprawia przebieg choroby, tj.: jakość życia, czynność układu oddechowego i zdolność wysiłkową, zmniejsza duszności, częstość występowania zaostrzeń i ich ciężkość ograniczając ogólnoustrojowy proces zapalny. Omawiany produkt leczniczy przyjmowany w dawce zgodnej z ChPL cechuje się istotnie statystycznie większą lub porównywalną skutecznością w porównaniu do pozostałych analizowanych alternatywnych terapii farmakologicznych. Analiza podstawowa, jak i wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości w zakresie większości analizowanych scenariuszy wskazują, że stosowanie tiotropium jest rozwiązaniem dominującym i wiąże się z niższym oczekiwanym kosztem i wyższą oczekiwaną efektywnością zarówno ze względu na QALY, jak i na LYG. Wnioskowana zleceniem zmiana sposobu finansowania oraz wynikające z niej zwiększenie zużycia leku skutkują wzrostem wydatków budżetowych płatnika publicznego o ok. 7,53 mln złotych w pierwszym roku oraz ok. 12,13 mln i ok. 17 mln złotych w latach kolejnych oraz zmniejszenie współpłacenia pacjenta o ok. 3,09 mln, 2,98 mln i 2,87 mln złotych w kolejnych latach. Przewidywany wzrost wydatków płatnika publicznego związany z wprowadzeniem wnioskowanej zmiany finansowani tiotropium w POChP skutkuje brakiem rekomendacji Prezesa Agencji odnośnie proponowanych rozwiązań.</p>
budesonid			
<p>Leki stosowane w pediatrii wg pisma MZ-460-13099-137/BRB/13, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych</p>	<p>Opinia RP nr 20/2013 z dnia 18 lutego 2013 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RP wyraża pozytywną opinię w sprawie objęcia refundacją we wnioskowanych wskazaniach pozarejestracyjnych (ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci i nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci) leków zawierających substancję czynną budesonid.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dyskutowana jest koncepcja uznania tzw. nawracających obturacyjnych zapaleń oskrzeli za wczesną fazę astmy dziecięcej lub pediatryczny wariant astmy. Zgodnie z konsensusem PRACTALL rozpoznanie astmy wymaga m.in. podania gl kokortykosterydów wziewnych, które należą do leków I rzutu niezależnie od wieku pacjenta. Dostępne piśmiennictwo dostarcza</p>	<p>Nie dotyczy.</p>

niż określone w ChPL		<p>dowodów skuteczności podawania m.in. steroidów wziewnych, w tym w szczególności zmniejszenia ryzyka nawrotów świszczącego oddechu i hospitalizacji z tego powodu.</p> <p>Niemniej jednak, są też wytyczne AAP czy SIGN, które nie zalecające podawania glikokortykosteroidów wziewnych w zapaleniu oskrzelików u dzieci. Wyjątkową ostrożność zaleca się przy podawaniu tych preparatów w ostrym obturacyjnym zapaleniu oskrzeli do czasu wyjaśnienia jego przyczyn i do czasu udokumentowania istotnej przewagi korzyści nad ryzykiem.</p> <p>Zdaniem Rady, istotność stanu klinicznego tj. obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci, uzasadnia objęcie refundacją. Rada nie widzi podstaw do kwestionowania opinii eksperta, Konsultanta Krajowego, dotyczącego stosowania i finansowania omawianych technologii we wskazaniach <i>off label</i>.</p>	
budezonid i prednizon			
budezonid i prednizon w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL	Opinia RP nr 325/2013 r. z dnia 2 grudnia 2013 r.	<p><u>Zalecenia:</u> RP opiniuje pozytywnie dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynną prednizon w zakresie wskazań odmiennych niż określone w ChPL we wskazaniu: obturacyjne choroby płuc. Natomiast negatywnie opiniuje dalsze finansowanie niniejszych produktów leczniczych we wskazaniach: ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci, nawracające zapalenie oskrzeli u dzieci.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dowody naukowe i wieloletnia praktyka kliniczna wskazują na celowość stosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną prednizon we wskazaniu: obturacyjne choroby płuc. Brak wystarczających dowodów naukowych wskazujących na skuteczność tych produktów leczniczych we wskazaniach: ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci, nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci.</p>	Nie dotyczy.
cyklezonid			
Ciclesonidum (Alvesco 160, Alvesco 80) we wskazaniu: astma oskrzelowa	<p>Stanowisko RK nr 82/2011 z dnia 26 września 2011 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 67/2011 z dnia 26 września 2011 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego poziomu i sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Ciclesonidum (Alvesco 160, Alvesco 80)” we wskazaniu: astma oskrzelowa, pod warunkiem istotnego obniżenia ceny. RK uważa za niezasadne utworzenie wspólnych grup limitowych dla wszystkich wziewnych steroidowych leków przeciwastmatycznych, natomiast uważa za zasadne utworzenie oddzielnych podgrup dla poszczególnych leków.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Na podstawie porównań cyklezonidu z aktywnymi komparatorami można przyjąć, że lek ten jest porównywalny z dostępnymi w Polsce glikokortykosteroidami wziewnymi w zakresie skuteczności klinicznej. Lek wyróżnia spośród wziewnych glikokortykosteroidów korzystniejszy profil bezpieczeństwa wynikający z formy technologicznej (inhalator ciśnieniowy z nośnikiem HFA – hydroksyfluoroalkanem), postaci farmakologicznej (forma proleku), profilu farmakokinetycznego (99% leku metabolizowane w pierwszym przejściu przez wątrobę), co przekłada się na zmniejszenie miejscowych i ogólnoustrojowych objawów niepożądanych w porównaniu z innymi dostępnymi wziewnymi glikokortykosteroidami.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje utrzymanie dotychczasowego poziomu i sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Ciclesonidum (Alvesco 160, Alvesco 80)” we wskazaniu: astma oskrzelowa.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Glikokortykosteroidy wziewne są obecnie najskuteczniejszymi lekami przeciwzapalnymi stosowanymi w leczeniu przewlekłej astmy. Na podstawie dostępnych badań można wnioskować, że cyklezonid jest skuteczną i bezpieczną terapią. Z porównania z aktywnymi komparatorami wynika, że cyklezonid jest co najmniej równie skuteczny co pozostałe kortykosteroidy wziewne dostępne na polskim rynku. Poszerzona analiza kliniczna wykazała, że cyklezonid nie powoduje zaburzeń funkcji osi podwzgórze-przysadka-kora nadnerczy. W porównaniu z innymi wziewnymi kortykosteroidami cyklezonid nie różni się istotnie statystycznie pod względem ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, zmniejsza natomiast ryzyko wystąpienia kandydozy jamy ustnej oraz ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z interwencją. Cyklezonid, zarówno w porównaniu z budezonidem oraz z flutykazonem wykazał podobny wpływ na łagodzenie nadreaktywności oskrzeli w teście prowokacyjnym oraz redukcję stanu zapalnego w obrębie oskrzeli wyrażoną poziomem tlenu azotu w wydychanym powietrzu. Lek występuje w inhalatorze ciśnieniowym w formie nieaktywnego proleku, czyli związku bez aktywności biologicznej charakteryzującego się niewielkim powinowactwem do receptora glikokortykosteroidowego.</p> <p>Prezes uważa za niezasadne utworzenie wspólnych grup limitowych dla wszystkich</p>

			wziewnych steroidowych leków przeciwastmatycznych, natomiast uważam za zasadne utworzenie oddzielnych podgrup dla poszczególnych leków.
dipropionian beclometazonu + dwuwodny fumaran formaterolu			
Fostex Nexthaler (beclometasoni dipropionas anhydricus + formoteroli fumaras dihydricus) proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę + 6 µg/dawkę, 120 dawek, we wskazaniu: astma	Rekomendacja Prezesa Agencji nr 253/2014 z dnia 8 grudnia 2014 r.	<p><u>Zalecenia:</u> RP uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Fostex Nexthaler (beclometasoni dipropionas anhydricus + formoteroli fumaras dihydricus), proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę + 6 µg/dawkę, 120 dawek, EAN 5909991037031, we wskazaniu: astma, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 30%, pod warunkiem ustalenia takiej ceny leku, aby koszt leczenia z perspektywy wspólnej płatnika i pacjenta był nie większy niż koszt leczenia najtańszym z komparatorów.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Lek kombinowany Fostex Nexthaler może być stosowany w miejsce tego samego połączenia w formie aerozolu u pacjentów, u których wskazane jest jednocześnie stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i długodziałających β₂-mimetyków. Cechuje go skuteczność i profil bezpieczeństwa analogiczne do leku w formie aerozolu. Zasadniczą zaletą kombinacji dwóch leków w jednym inhalatorze jest zwiększona wygoda pacjenta. Ponadto w wypadku astmy oskrzelowej compliance pacjenta jest z zasady wyższy, niż przy chorobach bezobjawowych.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Fostex Nexthaler (beclometasoni dipropionas anhydricus + formoteroli fumaras dihydricus) proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę + 6 µg/dawkę, 120 dawek, we wskazaniu: astma.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji uważa za zasadne objęcie refundacją niniejszego produktu leczniczego, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 30%, pod warunkiem ustalenia takiej ceny leku, aby koszt leczenia z perspektywy wspólnej płatnika i pacjenta był nie większy niż koszt leczenia najtańszym z komparatorów. Lek kombinowany Fostex Nexthaler może być stosowany w miejsce tego samego połączenia w formie aerozolu, u pacjentów, u których wskazane jest jednocześnie stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i długodziałających β₂-mimetyków. Zasadniczą zaletą kombinacji dwóch leków w jednym inhalatorze jest zwiększona wygoda pacjenta, choć w wypadku astmy oskrzelowej compliance pacjenta jest z zasady wyższy, niż przy chorobach bezobjawowych. Na podstawie wyników przedstawionych badań można wnioskować o podobnej skuteczności i profilu bezpieczeństwa wnioskowanej postaci leku do jego formy w aerozolu.</p>
flutikazon			
fluticason (Flixotide, Flixotide Dysk)™ w postaci aerozolu wziewnego, proszku do inhalacji, zawiesiny do inhalacji z nebulizatorem we wskazaniach astma, POChP	<p>Stanowisko RK nr 83/2011 z dnia 26 września 2011 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 68/2011 z dnia 26 września 2011 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK uważa za niezasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Fluticasonum (Flixotide, Flixotide Dysk)™” (w postaci aerozolu wziewnego, proszku do inhalacji, zawiesiny do inhalacji z nebulizatorem) we wskazaniach: astma, POChP, z wykazu świadczeń gwarantowanych. RK uważa za niezasadne utworzenie wspólnych grup limitowych dla wszystkich wziewnych steroidowych leków przeciwastmatycznych, natomiast uważa za zasadne utworzenie oddzielnych podgrup dla poszczególnych leków.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Flutykazon w zakresie skuteczności klinicznej jest porównywalny z innymi refundowanymi w Polsce glikokortykosteroidami wziewnymi i pomimo gorszego profilu bezpieczeństwa (szczególnie w porównaniu z cyklezonidem w terapii pacjentów z astmą oskrzelową podczas stosowania w dużych dawkach), zajmuje istotną pozycję w długotrwałej terapii astmy. Chorzy długotrwale przyjmujący kortykosteroidy wziewne dostosowują się do określonego typu urządzenia dozującego lek. Różne systemy inhalacyjne aplikujące steroidy wziewne charakteryzuje różny potencjał wywoływania miejscowych działań niepożądanych, co przekłada się na tolerancję i skuteczność terapii. Technika inhalacji dla każdego inhalatora jest inna, zle stosowanie prowadzi do spadku depozycji płucnej nawet do zera. Stąd ważne jest dostosowanie typu inhalatora do umiejętności i preferencji pacjenta. Usunięcie flutykazonu z wykazu leków refundowanych, wydawanych po wniesieniu opłaty ryczałtowej niosłoby ryzyko związane z koniecznością przestawienia pacjentów na wziewny kortykosteroid podawany w inny sposób, co może prowadzić do utraty kontroli astmy lub POChP w grupie osób leczonych flutykazonem, a w konsekwencji do zaostrzeń i hospitalizacji.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia świadczenia gwarantowanego „Fluticasonum (Flixotide, Flixotide Dysk)™” w postaci aerozolu wziewnego, proszku do inhalacji, zawiesiny do inhalacji z nebulizatorem we wskazaniach: astma, POChP, z wykazu świadczeń gwarantowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Glikokortykosteroidy wziewne są obecnie najskuteczniejszymi lekami przeciwzapalnymi stosowanymi w leczeniu przewlekłej astmy. Badania dowodzą, że redukują one objawy choroby, poprawiają jakość życia oraz funkcjonowanie płuc, zmniejszają nadreaktywność dróg oddechowych, kontrolują stan zapalny, redukują częstość i siłę zaostrzeń oraz obniżają śmiertelność. Długotrwałe, regularne stosowanie glikokortykosteroidów wziewnych przynosi korzyści chorym z POChP w III i IV stopniu zaawansowania, u których dodatkowo występują częste (tzn. ≥ 3 na rok) zaostrzenia choroby. Takie leczenie zmniejsza ich częstość i poprawia jakość życia w chorobie, ale nie zmniejsza rocznego ubytku FEV₁ ani umieralności ogólnej. Na podstawie dostępnych badań można wnioskować, że w grupie leczonej flutykazonem występuje mniejsza częstość zaostrzeń choroby (jako jedynym lekiem w stosunku do placebo). Jednocześnie przychyliam się do stanowiska RK, iż pomimo stwierdzonych działań niepożądanych (m.in. zwiększone ryzyko wystąpienia chrypy, zapalenia gardła czy kandydozy jamy ustnej) stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku przemawia za jego dalszym finansowaniem ze środków publicznych. Flutykazon jako wziewny kortykosteroid uważany jest za jeden z najskuteczniejszych leków przeciwzapalnych i stanowi podstawę leczenia przewlekłej astmy. Świadczy o tym fakt, że lek ten zajmuje wysoką pozycję wśród produktów leczniczych, na które NFZ przeznacza największe wydatki na refundację. Refundacja Flixotide Dysk (fluticasonum) stanowiła w 2010 r. 1,30% ogólnej kwoty refundacji (blisko 1,24 mln opakowań). Jednocześnie, w ślad za stanowiskiem RK, uważam za niezasadne utworzenie wspólnych grup limitowych dla wszystkich wziewnych steroidowych leków przeciwastmatycznych, natomiast uważam za</p>

			zasadne utworzenie oddzielnych podgrup dla poszczególnych leków. Ponadto właściwym wydaje się wprowadzenie na wykazy leków refundowanych generyków flutikazonu i wyznaczenie limitu refundacyjnego na podstawie najniższej ceny za DDD.
furoinian mometazonu			
furoinian mometazonu (Asmanex Twisthaler) w leczeniu podtrzymującym astmy oskrzelowej u osób dorosłych i młodzieży w wieku >12 lat	Stanowisko RK nr 2/01/2009 z dnia 5 stycznia 2009 r.	<p><u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje finansowanie ze środków publicznych furoinianu mometazonu (Asmanex Twisthaler) w leczeniu podtrzymującym astmy oskrzelowej u osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat, w ramach wykazu leków refundowanych wydawanych za opłatą ryczałtową w chorobach przewlekłych, pod warunkiem zapewnienia kosztowo efektywnego sposobu finansowania (obniżenia ceny leku poniżej ceny najtańszego leku w tej grupie terapeutycznej i w tej postaci farmaceutycznej).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Efektywność kliniczna furoinianu mometazonu jest porównywalna z innymi lekami z tej grupy znajdującymi się w wykazie leków refundowanych. Również podobny jest poziom bezpieczeństwa. Lek mógłby być dostępny chorem na astmę oskrzelową pod warunkiem uzyskania korzystnej ceny, zapewniającej lepszą efektywność kosztową w porównaniu z lekami dostępnymi obecnie.</p>	Nie dotyczy.
indakaterol + glikopironium			
Ultibro Breezhaler (indakaterol + glikopironium) kod EAN: 5909991080921 we wskazaniu: w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z PoChP	<p>Stanowisko RP nr 190/2014 z dnia 23 czerwca 2014 r.</p> <p>Rekomendacja nr 154/2014 z dnia 23 czerwca 2014 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RP uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ultibro Breezhaler (indakaterol + glikopironium), proszek do inhalacji w kaps. twardej, 85 µg + 43 µg; 30 szt. + inhal.; kod EAN: 5909991080921, we wskazaniu: w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z POChP.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Ultibro Breezhaler (indakaterol + glikopironium), to połączenie dwóch substancji czynnych z grupy LAMA (glikopironium) i LABA (indakaterol) stosowanych w zależności od zaawansowania PoChP w monoterapii lub w połączeniu z lekami takim jak SABA, SAMA, wGKS, PDE4-inh. W Polsce obecnie refundowane są następujące długodziałające leki rozszerzające oskrzela: tiotropium i indakaterol oraz salmeterol i formoterol. Glikopironium otrzymał negatywną rekomendację Prezesa AOTM w tym wskazaniu w dniu 18.11.2013 r. Wg wytycznych międzynarodowych GOLD 2014 i polskich PTCHP 2012 wnioskowana technologia jest opcjonalna w II linii leczenia pacjentów w grupie C i D, a także jest możliwa w II linii leczenia u pacjentów w grupie B. Przedstawiono do analizy 3 badania kliniczne, które nie wykazały wpływu Ultibro Breezhaler na przeżycie chorych a także nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywalnymi interwencjami w częstości występowania zaostrzeń PoChP. Brak jest długofalowych badań jednoznacznie wskazujących na akceptowalne bezpieczeństwo stosowania tego leku. Tym bardziej, iż przeprowadzona analiza bezpieczeństwa dla 24-26 jak i 52-64 tyg. wykazała zbliżony profil bezpieczeństwa Ultibro Breezhaler do aktywnych komparatorów z wyjątkiem wystąpienia istotnie większej częstości nieprawidłowości w zakresie EKG (zwiększenie odstępu QTc). Finansowanie Ultibro Breezhaler wiązałoby się z istotnym wzrostem wydatków płatnika publicznego, co nie znajduje uzasadnienia w efektywności klinicznej i bezpieczeństwie tego leku. Ultibro Breezhaler jest refundowany w 4/31 krajów, w tym rekomendacja refundacyjna HAS 2014 dopuszcza stosowanie tego preparatu przez szpitale, jedynie gdy objawy PoChP u pacjentów poddawały się kontroli w trakcie osobnego</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Ultibro Breezhaler (indakaterol + glikopironium) proszek do inhalacji w kaps. twardej, 85 µg + 43 µg; 30 szt. + inhal.; we wskazaniu: w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z POChP.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji uważa, że Ultibro Breezhaler, łączący dwie substancje czynne z grupy LAMA (glikopironium) i LABA (indakaterol) nie powinien podlegać refundacji wobec dostępności alternatywnych technologii finansowanych ze środków publicznych, takich jak długodziałające leki rozszerzające oskrzela: tiotropium i indakaterol, salmeterol i formoterol, a także braku badań, które oceniłyby wpływ Ultibro Breezhaler na przeżycie czy liczbę zgonów. Dostępne badania nie wykazują istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywalnymi interwencjami w częstości występowania zaostrzeń POChP. Brak jest także długofalowych badań jednoznacznie wskazujących na akceptowalne bezpieczeństwo stosowania tego leku. Natomiast przeprowadzona analiza bezpieczeństwa dla okresu obserwacji 24-26 tygodni, jak i 52-64 tygodni, wykazała zbliżony profil bezpieczeństwa Ultibro Breezhaler do aktywnych komparatorów z wyjątkiem wystąpienia istotnie większej częstości nieprawidłowości w zakresie EKG (zwiększenie odstępu QTc) i podwyższonego stężenia glukozy we krwi. Według wytycznych międzynarodowych GOLD 2014 i polskich PTCHP 2012 wnioskowana technologia jest wymieniona jako opcjonalna w II linii leczenia pacjentów w grupie C i D, a także jest możliwa w II linii leczenia u pacjentów w grupie B chorujących na POChP. Odnaleziono jedynie dwie rekomendacje refundacyjne dla wnioskowanej technologii, przy czym jedna (HAS 2014) zawiera restrykcyjne ograniczenie dla stosowania terapii indakaterol+glikopironium w jednym inhalatorze, dopuszczając stosowanie tego preparatu przez szpitale jedynie wtedy, kiedy objawy POChP u pacjentów poddawały się kontroli w trakcie osobnego podawania indakaterolu i glikopironium. Dodatkowo, finansowanie Ultibro Breezhaler wiązałoby się z istotnym wzrostem wydatków płatnika publicznego, co nie znajduje uzasadnienia w</p>

		podawania indakaterolu i glikopirionium.	efektywności klinicznej tego produktu leczniczego. Decyzja ta jest podtrzymaniem negatywnej rekomendacji Prezesa Agencji wydanej dla substancji czynnej glikopirionium w tym wskazaniu w dniu 18.11.2013 r.
maleinian indakaterolu			
Onbrez Breezhaler (indakaterolu maleinian), 150 mcg i 300 mcg, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, 30 kapsulek + 1 inhalator; kod EAN: 5909990738397 i 5909990738472 w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych z POChP	Stanowisko RP nr1/2014z dnia 7 stycznia 2014 r. Stanowisko RP nr 2/2014z dnia 7 stycznia 2014 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 1/2014 z dnia 7 stycznia 2014 r.	<u>Zalecenia:</u> RP uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Onbrez Breezhaler (indakaterolu maleinian), 150 mcg i 300 mcg, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, 30 kapsulek + 1 inhalator; kod EAN: 5909990738397 i 5909990738472 w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z POChP. Zaproponowany mechanizm RSS jest akceptowalny. Wnioskowane warunki refundacji ww. produktu dotyczą refundacji aptecznej na receptę z odpłatnością 30%. Wnioskodawca postuluje o finansowanie w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej, z limitem równym cenie (detalicznej) mniejszej dawki Onbrez Breezhaler (150 mcg). <u>Uzasadnienie:</u> Polskie oraz międzynarodowe wytyczne zalecają stosowanie indakaterolu w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z POChP. Wytyczne wskazują, że indakaterol jest podawanym 1/dzień β2-agonistą z czasem działania utrzymującym się >24 godz. Ponadto zawierają one stwierdzenie, że efekt rozszerzenia oskrzeli utrzymuje się znacząco dłużej u chorych przyjmujących indakaterol w porównaniu do formoterolu, czy salmeterolu oraz jest podobny do tego uzyskiwanego przy podaniu tiotropium. Wykazano jego istotny wpływ na nasilenie duszności, status zdrowotny oraz wskaźnik zaostrzeń choroby. Profil bezpieczeństwa indakaterolu jest podobny do placebo. Opinie klinicystów mówią o dobrej tolerancji leku przez pacjentów.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Onbrez Breezhaler, indakaterolu maleinian, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 150mcg, 30kaps.+ inhalator, Onbrez Breezhaler, indakaterolu maleinian, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 300mcg, 30kaps.+ inhalator, w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). <u>Uzasadnienie:</u> Polskie oraz międzynarodowe wytyczne GOLD 2013 zalecają stosowanie indakaterolu w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z POChP. Wytyczne wskazują, że indakaterol jest podawanym raz dziennie β2-agonistą z czasem działania utrzymującym się powyżej 24 godz. Wytyczne wskazują, że efekt rozszerzenia oskrzeli utrzymuje się znacząco dłużej u chorych przyjmujących indakaterol w porównaniu do formoterolu, czy salmeterolu oraz jest podobny do tego uzyskiwanego przy podaniu tiotropium. Wykazano istotny wpływ indakaterolu na nasilenie duszności, status zdrowotny oraz wskaźnik zaostrzeń choroby. Profil bezpieczeństwa indakaterolu jest podobny do placebo, jednakże w badaniach klinicznych obserwowano istotnie większą częstość występowania kaszlu po inhalacji indakaterolu względem placebo (odsetek chorych: 24% vs 7%). Opinie klinicystów mówią o dobrej tolerancji leku przez pacjentów. Zaproponowany mechanizm instrumentu podziału ryzyka jest akceptowalny.
Hirobriz Breezhaler (indakaterolu maleinian) proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, 150 i 300 µg, opakowania 30 kapsulek + inhalator, we wskazaniu: „ciężka postać POChP udokumentowana badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową	Stanowisko RP nr 11/2012 z dnia 12 marca 2012 r.	<u>Zalecenia:</u> RP uznaje za niezasadne zakwalifikowanie leku Hirobriz Breezhaler (indakaterolu maleinian), proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, 150 i 300 µg, opakowania 30 kapsulek + inhalator, we wskazaniu: „ciężka postać POChP udokumentowana badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową” jako świadczenia gwarantowanego. <u>Uzasadnienie:</u> Aktualne rekomendacje GOLD 2011 nie preferują żadnego pojedynczego sposobu leczenia u chorych na ciężką postać POChP, bowiem wykazują one podobną skuteczność kliniczną. Brak badań dokumentujących wpływ indakaterolu na zmniejszenie liczby zaostrzeń POChP i śmiertelności w tej grupie pacjentów w porównaniu z obecnymi komparatorami. Nie ma również uzasadnienia do ograniczenia wskazań leczenia indakaterolem do ciężkiej i bardzo ciężkiej postaci POChP, gdyż podobną skuteczność wykazuje w postaci umiarkowanej. Brak również długofalowych badań jednoznacznie wskazujących na akceptowalne bezpieczeństwo przyjmowania indakaterolu łącznie z wziewnymi glikokortykoidami i zgodnie z rekomendacjami GOLD 2011. Objawy niepożądane po stosowaniu indakaterolu są porównywalne do komparatorów a niektóre, w tym kaszel, statystycznie częstsze. Na odnotowanie zasługuje fakt, iż brak danych dotyczących bezpieczeństwa pochodzących z RCT stosowania indakaterolu dla okresu obserwacji dłuższego niż 52 tyg. Pomimo wczesnej /po 12 tyg./opisywanej przewagi nad innymi preparatami z grupy LABA w zakresie poprawy wskaźników czynnościowych płuc, po 26 tyg. nie odnotowano różnic znamienych statystycznie przy ocenie jakości życia wg kwestionariusza SGRQ czy do redukcji duszności ocenianej wg skali TDI.	Nie dotyczy.

<p>maleinian indakaterolu (Onbrez Breezhaler) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z POChP oraz w ciężkiej postaci POChP udokumentowanej badaniem spirometrycznym z wartością FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową</p>	<p>Stanowisko RK nr 75/23/2010 z dnia 8 listopada 2010 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK uznaje za niezasadne zakwalifikowanie, jako świadczenia gwarantowanego, leku Onbrez Breezhaler (indacaterol maleate):</p> <ul style="list-style-type: none"> • w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z POChP; • w leczeniu ciężkiej postaci POChP udokumentowanej badaniami spirometrycznymi z wartością wskaźnika FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową. <p><u>Uzasadnienie:</u> Rada uznała, że indakaterol jest lekiem nowym, obiecującym ale jeszcze niewystarczająco przebadanym, zwłaszcza pod kątem bezpieczeństwa stosowania. Biorąc pod uwagę brak wyraźnej przewagi skuteczności indakaterolu nad komparatorami oraz fakt szerokiego dostępu pacjentów do leków stosowanych w POChP, Rada nie uznała za zasadne zakwalifikowanie preparatu Onbrez Breezhaler jako świadczenia gwarantowanego.</p>	<p>Nie dotyczy.</p>
<p>omalizumab</p>			
<p>Xolair (omalizumab) EAN: 5909990708406 i 5909990708376 we wskazaniu: leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej</p>	<p>Stanowisko PR nr 59/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r. Stanowisko PR nr 60/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 48/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 49/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Xolair (omalizumab) we wskazaniu: leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej ze środków publicznych, u pacjentów w wieku 12 lat i powyżej u których stwierdzono dodatni wynik testu skórno-reaktywności in vitro na całoroczne alergeny wziewne oraz u pacjentów, u których stwierdzono zmniejszoną czynność płuc FEV1 poniżej 80% oraz u których wielokrotnie udokumentowano ciężkie zaostrzenia astmy występujące pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającym agonistą receptorów beta 2. Rada proponuje utworzenie dla preparatu Xolair nowej grupy limitowej z proponowanym poziomem odpłatności. Ze względu na niezakończony program badań Excels, którego wyniki wskazują na możliwość występowania działań niepożądanych w trakcie leczenia omalizumabem ze strony układu sercowo-naczyniowego a także ze strony ośrodkowego układu nerwowego, Rada proponuje ponowne rozpatrzenie zasadności stosowania tego produktu leczniczego za 3 lata.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Omalizumab jest lekiem o potwierdzonej skuteczności w leczeniu IgE zależnej astmy oskrzelowej opornej na leczenie, rekomendowanym przez polskie i zagraniczne towarzystwa naukowe. W licznych badaniach klinicznych udokumentowano jego skuteczność w poprawie stanu klinicznego i jakości życia w rozpatrywanej populacji pacjentów. Terapia omalizumabem jest względnie bezpieczna a udokumentowane poważne działania niepożądane, nieliczne.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Xolair (omalizumab), roztwór do wstrzykiwań, 75 mg/0,5 ml, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN: 5909990708376 i 150 mg/1ml, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN: 5909990708406; w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10J45)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Omalizumab jest lekiem o potwierdzonej skuteczności w leczeniu IgE zależnej astmy oskrzelowej opornej na leczenie, rekomendowanym przez polskie i zagraniczne towarzystwa naukowe. W licznych badaniach klinicznych udokumentowano jego skuteczność w poprawie stanu klinicznego i jakości życia w populacji pacjentów ujętej w kryteriach włączenia proponowanego programu lekowego. Terapia omalizumabem posiada zadowalający profil bezpieczeństwa. Pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania tego preparatu w innych krajach, a także aspekt społeczny leczenia (zmniejszenie częstości hospitalizacji, możliwość powrotu do pracy zawodowej, możliwość zmniejszenia zużycia lub odstawienia glikokortykosterydów i związane z tym uniknięcie działań niepożądanych związanych z tym leczeniem) świadczą o tym, że refundowanie przedmiotowej technologii lekowej może być opłacalne.</p>
<p>„Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10:J45) przy wykorzystaniu substancji czynnej omalizumab”</p>	<p>Stanowisko RK nr 84/2011 z dnia 26 września 2011 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 69/2011 z dnia 26 września 2011 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10: J45)” przy wykorzystaniu substancji czynnej omalizumab w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Omalizumab jest jedynym skutecznym lekiem w populacji, do której adresowany jest opiniowany program zdrowotny. W badaniach klinicznych dowiedziono, że stosowanie omalizumabu umożliwia poprawę stanu klinicznego i jakości życia w wąskiej grupie pacjentów, u których standardowe metody leczenia są nieskuteczne. Terapia omalizumabem jest względnie bezpieczna i jest rekomendowana przez międzynarodowe i polskie towarzystwa</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10:J45) przy wykorzystaniu substancji czynnej omalizumab” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Na podstawie odnalezionych badań pierwotnych można wnioskować, że omalizumab jest skuteczną formą terapii pacjentów z ciężką astmą alergiczną i przyczynia się do występowania istotnych statystycznie różnic w porównaniu z placebo lub najlepszego leczenia podtrzymującego w odniesieniu do ocenianych punktów końcowych: m.in. klinicznie istotna poprawa jakości życia AQLQ (≥0,5pkt.), częstość występowania klinicznie istotnych zaostrzeń,</p>

		<p>alergologiczne. Pomimo braku wiarygodnego oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu, wyniki opublikowanych analiz ekonomicznych, jak również rekomendacje dotyczące finansowania omalizumabu w innych krajach pozwalają wnioskować, że stosowanie omalizumabu w ściśle wyselekcjonowanej grupie pacjentów, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do opiniowanego programu, może być opłacalne dla płatnika publicznego.</p>	<p>występowanie ciężkich zaostrzeń astmy, całościowa ocena skuteczności leczenia, zdarzenia związane z pogorszeniem astmy, pomiary czynnościowe układu oddechowego, ocena objawów astmy. Wg opinii ekspertów klinicznych uzasadnione jest finansowanie terapii omalizumabem ze środków publicznych, jako że obecnie jest to jedyna metoda leczenia ciężkiej astmy alergicznej, działająca na podstawowy mechanizm choroby jakim jest alergja i przeciwciała IgE reagujące z alergenem. Lek przynosi poprawę u chorych leczonych nieskutecznie innymi mniej swoistymi lekami jak steroidy systemowe i leki immunosupresyjne. Lek ma mniej objawów niepożądanych w porównaniu z innymi metodami stosowanymi w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej. Program obejmie leczenie dorosłych i młodzieży (>12 roku życia) z ciężką, niekontrolowaną alergiczną astmą oskrzelową, z alergją na alergeny całoroczne, potwierdzoną punktowymi testami skórnymi lub testami swoistego IgE. Można szacować, że do programu przystąpi 1000 pacjentów w pierwszym roku i odpowiednio 200 pacjentów w kolejnych latach.</p>
omalizumab (Xolair) w leczeniu astmy oskrzelowej o ciężkim przebiegu opornej na leczenie	Stanowisko RK nr 7/02/2009 z dnia 19 stycznia 2009 r	<p><u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje finansowanie ze środków publicznych omalizumabu (Xolair) w leczeniu astmy oskrzelowej o ciężkim przebiegu, opornej na leczenie, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ, zgłoszonego przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie alergologii.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Omalizumab jest jedynym skutecznym preparatem w leczeniu IgE-zależnej astmy oskrzelowej opornej na leczenie. Umożliwia on poprawę stanu i jakości życia wąskiej grupy pacjentów z astmą oskrzelową, u których standardowe metody leczenia są nieskuteczne. Niezbędne jest ścisłe przestrzeganie wskazań do stosowania omalizumabu oraz monitorowanie skuteczności leczenia. Wobec tego lek ten powinien być finansowany ze środków publicznych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ.</p>	Nie dotyczy.
prednizon			
Leki stosowane w dermatologii, reumatologii i pediatrii w chorobach określonych wg pisma MZ-PLA-460-13121-36/JOR/12 w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w ChPL	Opinia RP nr 219/2012 z dnia 1 października 2012 r.	<p><u>Zalecenia:</u> RP uważa za zasadne objęcie refundacją m.in. produktów leczniczych Encorton (prednizon) we wskazaniu m.in.: obturacyjne choroby płuc.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Zdaniem Rady długotrwała praktyka kliniczna oraz istniejące dowody naukowe uzasadniają stosowanie tych leków.</p>	Nie dotyczy.
propionian flutykazonu+salmeterol			
propionianu flutykazonu z salmeterolem (Seretide®) w leczeniu astmy oskrzelowej u pacjentów, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie wziewnych	Uchwała RK nr 49/12/2008 z dnia 10 września 2008 r.	<p><u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje finansowanie propionianu flutykazonu z salmeterolem (Seretide) w leczeniu astmy oskrzelowej u pacjentów, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających β2-mimetyków poprzez umieszczenie w wykazie leków refundowanych, pod warunkiem uzyskania korzystnej ceny (cena preparatu złożonego powinna być wyraźnie mniejsza niż suma cen obu preparatów oddzielnie).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Lek kombinowany Seretide może być stosowany w miejsce terapii wziewnej osobno inhalowanymi preparatami propionian flutykazonu i salmeterol u pacjentów, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie wziewnych</p>	Nie dotyczy.

glikokortykosteroidów i długo działających β 2-mimetyków		glikokortykosteroidów i długo działających β 2-mimetyków. Cechuje go skuteczność i profil bezpieczeństwa analogiczne do obu leków stosowanych osobno (w postaci kolejnych inhalacji). Zasadniczą zaletą kombinacji dwóch leków w jednym inhalatorze jest większy komfort pacjenta.	
roflumilast			
Daxas (roflumilast) u osób dorosłych w leczeniu podtrzymującym ciężkiej POChP, z towarzyszącym przewlekłym zapaleniem oskrzeli, z częstymi zaostrzeniami w wywiadzie, jako uzupełnienie leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela	Stanowisko RK nr 88/27/2010 z dnia 20 grudnia 2010 r.	<p>Zalecenia: RK uznaje za niezasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku „Daxas” (roflumilast) u osób dorosłych w leczeniu podtrzymującym ciężkiej (FEV1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela poniżej 50% wartości należnej), POChP z towarzyszącym przewlekłym zapaleniem oskrzeli, z częstymi zaostrzeniami w wywiadzie, jako uzupełnienie leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela.</p> <p>Uzasadnienie: Roflumilast jest lekiem z nowej grupy stosowanej w POChP, zmniejszającym ryzyko wystąpienia zaostrzeń choroby, ale bez wpływu na śmiertelność i jakość życia pacjentów. Brak jest długofalowych badań, jednoznacznie wskazujących na akceptowalne bezpieczeństwo stosowania tego leku. Finansowanie roflumilastu wiązałyby się z istotnym wzrostem wydatków płatnika publicznego, co nie znajduje uzasadnienia w efektywności klinicznej i bezpieczeństwie, wobec czego Rada nie uważa za zasadne finansowanie tego leku ze środków publicznych.</p>	Nie dotyczy.

http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-82-2011-alvesco/Stanowisko_RK_AOTM_82_2011_cyklezonid_Alvesco_astma_oskrzelowa.pdf

http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-82-2011-alvesco/R_67_2011_alvesco.pdf

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/025/ORP/U_37_564_131202_opinia_325_prednizon_budezonid.pdf

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/019/ORP/U_5_61_130218_opinia_20_off-label_budesonid.pdf

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/235/REK/RP_253_2014_Fostex.pdf

http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-83-2011-flixotide/Stanowisko_RK_AOTM_83_2011_fluticasolum_Flixotide_Flixotide%20Dysk_astma_PoChP.pdf

http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-83-2011-flixotide/R_68_2011_flixotide.pdf

http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/uchwala_rk_aotm_49_12_2008_propionian_flutykazonu_z_salmeterolem_Seretide.pdf

http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/uchwala_rk_aotm_49_12_2008_propionian_flutykazonu_z_salmeterolem_Seretide.pdf

http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R59-2010-indakaterol_Onbrez_Brezhaler/Stanowisko_RK_AOTM_75_23_2010_indakaterol_Onbrez_Brezhaler.pdf

http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-11-2012-Hirobriz/Stanowisko_RP_AOTM_11_2012_Hirobriz_%28indakaterol%29.pdf

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/043/SRP/U_20_244_RP_20120822_stanowisko_59_Xolair_150mg.pdf

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/043/SRP/U_20_245_RP_20120822_stanowisko_60_Xolair_75mg.pdf

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/043/REK/RP_48_2012_Xolair.pdf

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/043/REK/RP_49_2012_Xolair.pdf

http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-84-2011-astma_alergiczna_IgE/Stanowisko_RK_AOTM_84_2011_pz_astma_Xolair.pdf

http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-84-2011-astma_alergiczna_IgE/R_69_2011_xolair.pdf

http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/Rada/uchwala_rk_aotm_7_02_2009_omalizumab_Xolair.pdf

http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R52-2010-Spiriva/Stanowisko_RK_AOTM_67_20_2010_tiotropium_Spiriva.pdf

http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R52-2010-Spiriva/R_33_2010_Spiriva_POChP.pdf

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/206/SRP/U_40_649_141117_stanowisko_324_Spiriva_5909990735839_w_ref.pdf

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/331/SRP/U_1_1_140107_stanowisko_1_Onbrez_Brezhaler_5909990738397_bazowe.pdf

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/331/SRP/U_1_2_140107_stanowisko_2_Onbrez_Brezhaler_5909990738472.pdf

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/331/REK/RP_1_2014_Onbrez.pdf

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/251/REK/RP_163_2013_Seebri_brezhaler.pdf http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/352/REK/RP_98_2014_bretaris.pdf

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/080/REK/RP_154_2014_Ult_bro_brezhaler.pdf

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/080/SRP/U_23_349_140623_stanowisko_190_Ultibro_Brezhaler_w_ref.pdf

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/251/SRP/U_35_539_131118_stanowisko_242_Seebri_Brezhaler.pdf

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/093/ORP/U_302_O_219_opinia_pediatria_reumatologia_neurologia_off-label.pdf

http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R72-2010-Daxas/Stanowisko_RK_AOTM_88_27_2010_roflumilast_Daxas.pdf stan na dzień 18.12.2014

2.4. Problem zdrowotny

Obturacyjne choroby dróg oddechowych to grupa chorób, w których podstawowym objawem patofizjologicznym jest utrudnienie przepływu wydechowego przez drogi oddechowe. Choroby te obejmują m.in.: astmę oskrzelową, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (Fal 2011).

Astma oskrzelowa

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Astma jest heterogenną chorobą zwykle cechującą się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych. Charakteryzuje się występowaniem takich objawów, jak: świszczący oddech, duszność, uczucie ściskania w klatce piersiowej i kaszel, o zmiennej częstości i nasileniu, związanych z różnego stopnia utrudnieniem wydechowego przepływu powietrza przez drogi oddechowe (Gajewski 2014, Gajewski 2014 B).

Wśród najczęściej występujących fenotypów astmy, oprócz astmy alergicznej i niealergicznej, wymieniono: 1) astmę o późnym początku, 2) astmę z utrwaloną obturacją oskrzeli, 3) astmę współistniejącą z otyłością – u niektórych otyłych chorych objawy astmy są bardzo nasilone pomimo małego nasilenia eozynofilowego zapalenia w ścianie oskrzeli (Gajewski 2014, Gajewski 2014 B).

Stosowany wcześniej podział astmy w zależności od nasilenia objawów przed rozpoczęciem leczenia nie ma znaczenia praktycznego i zaleca się go oceniać dopiero po wielomiesięcznej terapii, gdy zostanie ustalony poziom jej intensywności konieczny do uzyskania kontroli astmy: 1) astma lekka – kontrolowana za pomocą leczenia stopnia 1. lub 2.; 2) astma umiarkowana – kontrolowana za pomocą leczenia stopnia 3.; 3) astma ciężka – do uzyskania kontroli konieczne jest stosowanie leczenia w stopniu 4. lub 5. lub astma pozostaje niekontrolowana pomimo takiego leczenia (Gajewski 2014, Gajewski 2014 B).

Epidemiologia

Według badania epidemiologicznego ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce) przeprowadzonego w latach 2006-2008 wśród 20 454 osób z populacji ogólnej, stwierdzono że chorobowość z powodu astmy w Polsce jest wysoka. W trakcie badania ambulatoryjnego lekarze, w oparciu o kryteria GINA rozpoznali astmę u 10,6% badanych. U 66,9% badanych, którzy nie wiedzieli o swojej chorobie lekarze zdiagnozowali astmę (astma nierozpoznana). Jednocześnie u 39% badanych, którzy deklarowali, że chorują na astmę, diagnoza ta została zweryfikowana negatywnie (nadrozpoznawalność astmy) (Komorowski 2012).

Nie odnaleziono danych odnoszących się do zapadalności na astmę ani w Polsce ani w Europie.

Etiologia i patogeneza

W astmie alergicznej związaną z alergenu, na który chory jest uczulony, ze swoistymi przeciwciałami IgE na powierzchni mastocytów uwalnia mediatory (np. histaminę, enzymy proteolityczne, leukotrieny cysteinylowe), które powodują obturację oskrzeli. W części przypadków 6–8 h po tej fazie wczesnej reakcji alergicznej występuje faza późna, w której mastocyty, bazofile i inne komórki uwalniają cytokiny i chemokiny, zwielokrotniające napływ do oskrzeli komórek zapalnych, zwłaszcza eozynofilów. Patomechanizm astmy niealergicznej nie jest dokładnie poznany, ale obraz histopatologiczny jest podobny do astmy alergicznej. Uszkodzenie nabłonka oskrzeli pobudza procesy naprawcze, czego wynikiem jest przebudowa ściany oskrzeli, która sprawia, że w szczególnie ciężkich przypadkach obturacja staje się nieodwracalna (Gajewski 2014).

Czynniki ryzyka zaostrzeń można podzielić na modyfikowalne: niekontrolowane objawy astmy, nadmierne zużycie SABA, niestosowanie wGKS, nieprzestrzeganie przyjmowania przepisanej leku przez chorego, nieprawidłowa technika inhalacji leku, mała FEV₁ (zwłaszcza <60% wartości należącej), poważne problemy społeczne lub społeczno-ekonomiczne, narażenie na dym tytoniowy lub alergeny (u osób uczulonych), choroby współistniejące (otyłość, zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, alergia pokarmowa), eozynofilia płwociny lub krwi, ciąża; inne: przeżyta intubacja lub leczenie na oddziale intensywnej terapii z powodu astmy, przynajmniej jedno ciężkie zaostrzenie astmy w ciągu ostatnich 12 miesięcy (Gajewski 2014, Gajewski 2014 B).

Do czynników ryzyka utrwalenia obturacji oskrzeli zalicza się: niestosowanie wGKS, narażenie na dym tytoniowy, szkodliwe substancje chemiczne, narażenie w miejscu pracy, mała wyjściowa FEV₁, przewlekłe nadmierne wytwarzanie wydzieliny w drogach oddechowych, eozynofilia płwociny lub krwi (Gajewski 2014, Gajewski 2014 B).

Obraz kliniczny

Do objawów podmiotowych w astmie zalicza się: napadową duszność, głównie wydechową, która ustępuje samoistnie lub pod wpływem leczenia; świszczący oddech; suchy napadowy kaszel (towarzyszący

duszności, albo jako jedyny objaw). Czasami współistnieją objawy innych chorób alergicznych, najczęściej alergicznego nieżytu nosa (Gajewski 2014).

Do objawów przedmiotowych należą: rozlane, obustronne świsty (głównie wydechowe) i furczenia, wydłużony wydech (niekiedy tylko podczas natężonego wydechu); podczas zaostrzeń praca dodatkowych mięśni oddechowych i tachykardia. W bardzo ciężkim zaostrzeniu zjawiska osłuchowe mogą nie występować (tzw. cicha klatka piersiowa) (Gajewski 2014).

Diagnostyka

Rozpoznanie astmy według wytycznych GINA 2014 opiera się na typowym wywiadzie i objawach przedmiotowych (jeśli występują) oraz potwierdzeniu ograniczenia przepływu wydechowego powietrza w drogach oddechowych i jego zmienności. U chorego już przyjmującego leki kontrolujące postępowanie diagnostyczne zależy od objawów ze strony układu oddechowego i od zaburzeń czynności płuc (Gajewski 2014, Gajewski 2014 B).

Leczenie i cele leczenia

Do celów skutecznego leczenia astmy zalicza się: osiągnięcie i utrzymanie kontroli objawów, utrzymanie normalnej aktywności życiowej, w tym zdolności podejmowania wysiłków fizycznych, 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 (Gajewski 2014, Gajewski 2014 B).

Leczenie zależy przede wszystkim od ciężkości i stopnia kontroli astmy, i obejmuje: wypracowanie partnerskiej relacji między pacjentem a lekarzem w celu zapewnienia zaangażowania chorego i jego rodziny w proces leczenia i przestrzegania przez niego zaleceń lekarskich; identyfikację czynników ryzyka i zmniejszenie ekspozycji na te czynniki; ocenę kontroli astmy, leczenie w celu jej osiągnięcia i monitorowanie; leczenie zaostrzeń astmy; postępowanie w sytuacjach szczególnych (Gajewski 2014, Gajewski 2014 B).

W leczeniu astmy bardzo ważną rolę odgrywa nawiązanie dobrej współpracy z chorym i jego edukacja, a także metody nefarmakologiczne. W farmakoterapii przewlekłej astmy stosuje się: leki kontrolujące przebieg choroby, przyjmowane regularnie (wGKS, LABA, leki przeciwleukotrienowe, metyloksantyny o przedłużonym działaniu, kromony); leki przyjmowane doraźnie (SABA, SAMA, dGKS i inne leki stosowane przez krótki czas w celu opanowania zaostrzenia astmy); dodatkowe leki stosowane w astmie ciężkiej (dGKS, monoklonalne przeciwciała anty Ig-E, inne leki biologiczne oraz termoplastyka oskrzeli) (Gajewski 2014, Gajewski 2014 B).

Przebieg naturalny i rokowanie

Astma może wystąpić w każdym wieku. Jeśli się rozpoczyna w wieku dorosłym, to częściej jest niealergiczna i ma cięższy przebieg. W przebiegu astmy dochodzi do zaostrzeń, które rozwijają się gwałtownie (w ciągu minut lub godzin) albo stopniowo (w ciągu wielu godzin lub dni) i mogą doprowadzić do śmierci. Objawy podmiotowe i przedmiotowe mają zmienne nasilenie, a poza epizodami napadów i zaostrzeń astmy objawy podmiotowe i przedmiotowe mogą nie występować. Wieloletnia niekontrolowana astma prowadzi do postępującej, nieodwracalnej obturacji oskrzeli (Gajewski 2014).

Przewlekła obturacyjna choroba płuc

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest częstą chorobą, której można zapobiegać i którą można skutecznie leczyć. Charakteryzuje się trwałym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, które zwykle postępuje i wiąże się z nasiloną przewlekłą odpowiedzią zapalną dróg oddechowych i płuc na szkodliwe cząstki lub gazy (głównie dym tytoniowy). Do ogólnej ciężkości choroby u poszczególnych pacjentów przyczyniają się zaostrzenia i choroby współistniejące (Gajewski 2014, PTChP 2014). Elementem POChP jest aktualnie przewlekłe obturacyjne zapalenie oskrzeli [Antczak].

Epidemiologia

W Polsce nie było badania epidemiologicznego obejmującego reprezentatywną próbę całej populacji kraju. W badaniach cząstkowych cechy POChP rozpoznawano u 10% badanych mieszkańców Zabrza powyżej 40. r.ż. Tylko w jednym badaniu prowadzonym wśród mieszkańców małopolski częstość choroby była znacznie wyższa — 26%. Choroba występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet, stosunek płci wynosi 2:1. Jednak obserwuje się zmniejszanie tej różnicy zgodnie z wyrównywaniem się różnic w rozpowszechnieniu nałogu palenia tytoniu. Choroby płuc, wśród których POChP jest najczęstszą, są czwartą po chorobach serca i naczyń, nowotworach złośliwych i śmierci z przyczyn gwałtownych, przyczyną zgonów w Polsce (PTChP 2014).

Zdarza się, że za przyczynę zgonu lekarze uznają przewlekłe zapalenie oskrzeli lub rozedmę zamiast POChP. Według danych Zakładu Epidemiologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w 2009 roku schorzenia oznaczone symbolami międzynarodowej klasyfikacji chorób, odpowiadające POChP, przewlekłemu zapaleniu oskrzeli i rozedmie były przyczyną zgonów u 8024 mieszkańców Polski. Wskaźnik zgonów wynosił 21/100 000 ludności. Jest on jednym z niższych w Europie, chociaż dotyczy kraju o najwyższych wskaźnikach rozpowszechnienia nałogu palenia tytoniu. Bardzo prawdopodobne, że POChP jako przyczyna zgonów jest znacznie niedoszacowana. Znaczna część chorych na POChP umiera z powodu choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego i raka płuca, które zgłaszane są jako główna przyczyna zgonu. Problem ten może dotyczyć nawet ponad połowy chorych na POChP (*PTChP 2014*).

Nie odnaleziono danych dotyczących zapadalności na POChP w populacji polskiej. Według aktualnej „Europejskiej Białej Księgi Płuc” (2013) wydawanej przez *European Respiratory Society* (ERS), wskaźniki zapadalności oparte na kryteriach spirometrycznych, nie są dostępne dla większości krajów europejskich. W Norwegii w grupie wieku 18-74 lat zapadalność wynosi 1% rocznie (EMLB 2013).

Etiologia i patogeneza

Zachorowanie na POChP zależy przede wszystkim od oddziaływań między organizmem człowieka a otaczającym go środowiskiem. Głównym czynnikiem etiologicznym choroby jest palenie tytoniu, które odpowiada za około 80% przypadków. Udokumentowano związek POChP z narażeniem zawodowym na pyły organiczne i nieorganiczne oraz gazy. Do pozostałych czynników ryzyka tej choroby zalicza się również: infekcje układu oddechowego we wczesnym dzieciństwie, nawracające infekcje oskrzelowo-płucne, bierne palenie tytoniu, nadreaktywność oskrzeli/astmę, a także uwarunkowania genetyczne. Wymienione czynniki etiologiczne prowadzą do przewlekłego zapalenia w oskrzelach, w mięszu płuc i naczyniach płucnych. Przewlekły proces zapalny jest przyczyną niszczenia mięszu płuc i nieodwracalnych zmian w obrębie drobnych dróg oddechowych, które z kolei są przyczyną ograniczenia przepływu powietrza przez oskrzela w czasie wydechu. Na trwałe zmiany strukturalne w obrębie obwodowych dróg oddechowych nakładają się elementy odwracalne, jakimi są: obrzęk, hipersekrecja śluzu i skurcz mięśni gładkich, które także powodują zwiększenie oporu oskrzelowego i utrudnienie przepływu powietrza. W wyniku zaburzenia stosunku wentylacji do perfuzji w płucach, co jest spowodowane niejednorodnością wentylacji i perfuzji, dochodzi do hipoksemii, a w następstwie hipowentylacji pęcherzykowej rozwija się hiperkapnia. Główne przyczyny zaostrzeń POChP to: zakażenie układu oddechowego (zwykle wirusowe lub bakteryjne) i wzrost zanieczyszczenia powietrza (np. pyłami, dwutlenkiem azotu, dwutlenkiem siarki), przerwanie leczenia przewlekłego (*Gajewski 2014, PTChP 2014*).

Obraz kliniczny

Do objawów podmiotowych POChP zalicza się: przewlekły kaszel, występujący okresowo lub codziennie, często przez cały dzień, rzadko wyłącznie w nocy; przewlekłe odkrztuszanie płwociny, największe po przebudzeniu; duszność, zwykle codzienna, początkowo wysiłkowa, nasilająca się z upływem czasu, wreszcie spoczynkowa. W przeciwieństwie do astmy objawy te zwykle wykazują niewielkie wahania nasilenia w ciągu dnia i z dnia na dzień. Chorzy na ciężką POChP mogą się skarżyć na łatwe męczenie się, utratę łaknienia, chudnięcie oraz pogorszenie nastroju lub inne objawy depresji bądź lęku (*Gajewski 2014*).

Objawy przedmiotowe zależą od stopnia zaawansowania choroby (we wczesnym okresie POChP mogą nie występować, zwłaszcza w czasie spokojnego oddychania) i od przewagi zapalenia oskrzeli (świsty, furczenia) lub rozedmy (w zaawansowanej rozedmie – wdechowe ustawienie klatki piersiowej [czasami klatka piersiowa beczkowata], zmniejszona ruchomość oddechowa przepony, wypuk nadmiernie jawny, ściszony szmer pęcherzykowy, wydłużony wydech, zwłaszcza nasilony). W ciężkiej POChP widoczne używanie dodatkowych mięśni oddechowych, zaciąganie międzyżebry podczas wdechu, wydech przez „zasnurowane usta”, niekiedy sinica centralna, w przypadku rozwiniętego serca płucnego – objawy przewlekłej niewydolności prawokomorowej, z czasem kacheksja, zaburzenie czynności mięśni szkieletowych, osteoporoza, depresja. Zwiększone jest ryzyko wystąpienia raka płuca. Chorzy z małym napędem oddechowym odczuwają mniejszą duszność i dobrze tolerują wysiłek fizyczny pomimo hipoksemii. U chorych z dużym napędem oddechowym skład gazów krwi jest prawidłowy dzięki hiperwentylacji, kosztem dużego wysiłku oddechowego oraz stałego uczucia duszności i złej tolerancji wysiłku fizycznego (*Gajewski 2014*).

Zaostrzenia polegają na występowaniu ostrych pogorszeń objawów ze strony układu oddechowego większych od normalnej ich zmienności z dnia na dzień, prowadzące do zmiany leczenia (*Gajewski 2014*).

Na podstawie oceny objawów, spirometrii i ryzyka zaostrzeń wyodrębnia się 4 grupy chorych na POChP:

- A – małe ryzyko, mało objawów (mMRC <2 i CAT <10, FEV₁ ≥50% wn., <2 zaostrzenia/12 mies.);
- B – małe ryzyko, dużo objawów (mMRC ≥2 i/lub CAT ≥10, FEV₁ ≥50% wn., <2 zaostrzenia/12 mies.);
- C – duże ryzyko, mało objawów (mMRC <2 i CAT <10, FEV₁ <50% wn. i/lub ≥2 zaostrzenia/12 mies.);
- D – duże ryzyko, dużo objawów (mMRC ≥2 i/lub CAT ≥10, FEV₁ <50% wn. i/lub ≥2 zaostrzenia/12 mies.) (*Gajewski 2014*).

Diagnostyka

Rozpoznanie choroby ustala się na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego, badania spirometrycznego i badania radiologicznego klatki piersiowej. Dodatkowymi badaniami pomocnymi w ustaleniu ewentualnych powikłań choroby są: gazometria krwi, EKG i badanie echokardiograficzne (PTChP 2014).

Leczenie i cele leczenia

Do celów leczenia POChP należą: łagodzenie objawów, zapobieganie postępowi choroby, zwiększenie tolerancji wysiłku, poprawa ogólnego stanu zdrowia, zapobieganie powikłaniom i ich leczenie, zapobieganie zaostrzeniom i ich leczenie, zmniejszenie śmiertelności (Gajewski 2007).

Wśród zaleceń ogólnych wymienia się przede wszystkim całkowite zaprzestanie palenia tytoniu oraz unikanie biernej ekspozycji na dym tytoniowy i zanieczyszczenia powietrza. Dodatkowo zaleca się chorym szczepienia przeciwko grypie i szczepienia pneumokokowi, aktywność fizyczną, rehabilitację. W odniesieniu do leczenia farmakologicznego, wybór leków zależy od nasilenia objawów podmiotowych, spirometrycznej kategorii obturacji oraz ryzyka zaostrzeń. Leki rozkurczające oskrzela stosuje się doraźnie lub regularnie, w zależności od indywidualnych uwarunkowań (SABA, LABA, SAMA, LAMA, teofilina). Ponadto w zależności od stanu pacjenta włącza się również wGKS, roflumilas i inne. Przewlekłe leczenie tlenem czy wspomaganie wentylacji zwykle jest konieczne z ciężką postacią choroby. Możliwe jest również leczenie operacyjne polegające na wycięciu pęcherzy rozejmowych, zmniejszeniu objętości płuc lub przeszczepieniu płuc (Gajewski 2014).

Przebieg naturalny i rokowanie

POChP jest chorobą postępującą, zwłaszcza gdy trwa narażenie na czynniki uszkadzające płuca (przede wszystkim dym tytoniowy) i może mieć różny przebieg. Ogromna większość chorych podaje w wywiadach wieloletnie palenie tytoniu (Gajewski 2014).

Rokowanie może poprawić głównie zaprzestanie palenia tytoniu. Zaostrzenia POChP zwiększają ryzyko zgonu. Główne przyczyny zgonu to: choroby układu krążenia, rak płuca i niewydolność oddechowa (Gajewski 2014, PTChP 2014).

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych.

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Berodual N, aerozol inhalacyjny, roztwór, (50 µg fenoterolu bromowodorku + 21 µg ipratropiowego bromku jednowodnego, co odpowiada 20 µg ipratropiowego bromku bezwodnego)/dawkę inhalacyjną, pojemnik zawiera 200 dawek inhalacyjnych, EAN 5909990917815
Substancja czynna	bromowodorek fenoterolu+ bromek ipratropium
Droga podania	wziewna
Mechanizm działania	Produkt leczniczy zawiera dwie substancje czynne wykazujące działanie rozszerzające oskrzela: bromek ipratropiowy (działanie antycholinergiczne) i bromowodorek fenoterolu (pobudza receptory β-adrenergiczne). Z badań przedklinicznych wynika, że bromek ipratropiowy hamuje odruchy przewodzone drogą nerwu błędnego. Środki antycholinergiczne zapobiegają wzrostowi wewnątrzkomórkowego stężenia cyklicznego guanozynomonofosforanu spowodowanego oddziaływaniem acetylocholino na receptory muskarynowe w mięśniach gładkich oskrzeli. Bromowodorek fenoterolu jest bezpośrednio działającym środkiem sympatykomimetycznym, w dawkach terapeutycznych wybiórczo pobudzającym receptory β2. W większych dawkach pobudza również receptory β1. Zajęcie receptorów β2 aktywuje cyklazę adenylową poprzez pobudzające białko G _s . Zwiększenie stężenia cyklicznego AMP uaktywnia kinazę białkową A, która z kolei fosforyluje białka w komórkach mięśni gładkich. Pociąga to za sobą fosforylację kinazy lekkich łańcuchów miozyny, hamowanie hydrolizy inozynofosforanowej i otwarcie aktywowanych wapniem kanałów potasowych o dużej przewodności. Badania kliniczne wykazały dużą skuteczność fenoterolu w zapobieganiu skurczom oskrzeli w wyniku działania różnorodnych bodźców takich jak: wysiłek fizyczny, zimne powietrze, kontakt z alergenem (odpowiedź wczesna). Jednocześnie użyte dwie powyższe substancje czynne rozszerzają oskrzela poprzez oddziaływanie na farmakologicznie różne punkty uchwytu. Mają one komplementarne działanie spazmolityczne na mięśniówkę oskrzeli, co umożliwia szerokie zastosowanie terapeutyczne w schorzeniach oskrzelowo-płucnych, którym towarzyszy zwężenie dróg oddechowych. Działanie komplementarne jest na tyle wyrażone, że dla uzyskania pożądanego efektu potrzeba jedynie niewiele ilości składnika o działaniu β-adrenergicznym, co z kolei ułatwia dawkowanie indywidualne przy minimalnych działaniach niepożądanych. W badaniach dotyczących reakcji na dawki kumulowane wykazano, że u pacjentów z astmą oskrzelową i POChP, produkt leczniczy jest równie skuteczny jak fenoterol w podwójnej dawce podawany bez

	ipratropium, lecz jest lepiej tolerowany. W odpowiednio dostosowanych badaniach u pacjentów z astmą oskrzelową i POChP wykazano większą skuteczność produktu leczniczego w porównaniu ze skutecznością wchodzących w jego skład bromku ipratropowego i bromowodorku fenoterolu. Produkt leczniczy Berodual jest skuteczny bezpośrednio po podaniu, dlatego jest odpowiednim produktem również w ostrych napadach astmy.
--	---

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Procedura rejestracyjna	niecentralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	18.01.2002 r.
2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	jw.
Wnioskowane wskazanie	U dorosłych i dzieci powyżej 6 lat jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli – z rozedmą lub bez rozedmy płuc i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Dawkowanie należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta. Jeżeli nie zalecono inaczej, u dorosłych i dzieci > 6 lat, stosuje się: <u>Ostre napady astmy oskrzelowej</u> 2 rozpylenia w wielu przypadkach są dawką wystarczającą do natychmiastowego usunięcia objawów. W cięższych przypadkach, w których po upływie 5 minut nie uzyskano znaczącej poprawy w oddychaniu, można zastosować dodatkowe 2 rozpylenia. Jeżeli napad astmy nie ustąpił po 4 rozpyleniach, konieczne może się okazać zastosowanie większej ilości rozpyleń. Wówczas pacjent powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem lub z najbliższym szpitalem. <u>Leczenie okresowe i długotrwałe</u> Jedna dawka wynosi 1 lub 2 rozpylenia, maksymalnie do 8 rozpyleń na dobę (przeciętnie 1 lub 2 rozpylenia 2 razy na dobę). Produkt może być stosowany u dzieci jedynie na zlecenie lekarza i pod nadzorem osoby dorosłej.
Wskazanie zarejestrowane	Produkt leczniczy jest wskazany jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli (z rozedmą lub bez rozedmy płuc). U pacjentów z astmą oskrzelową i POChP reagującą na kortykosteroidy należy rozważyć równoczesne stosowanie terapii przeciwzapalnej.
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na bromowodorek fenoterolu, substancje atropinopodobne lub jakiegokolwiek substancje pomocnicze produktu leczniczego, Zaporowa kardiomiopatia przerostowa lub zaburzenia rytmu z przyspieszoną czynnością serca (tachyarytmia).
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Produkt leczniczy Berodual N nie został zarejestrowany w amerykańskiej FDA.

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/> dnia 22.12.2014

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
Poziom odpłatności	30% odpłatność
Grupa limitowa	Wspólna, istniejąca 201.1 - Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Nie dotyczy.

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Analitycy AOTM odnaleźli: 7 rekomendacji klinicznych dotyczących aktualnych standardów postępowania w terapii astmy oskrzelowej (VoA/DoD 2009, MQICG 2012, ICSI 2012, BTS/SIGN 2012, BPS 2012, WLDI 2013, GINA 2014) oraz 8 rekomendacji klinicznych dotyczących aktualnych standardów postępowania w terapii POChP (NICE 2010, ERS/ACP/ACCP/ATS 2011, BCG 2011, UMHS 2012, CzPPs 2013, ICSI 2013, GOLD 2014, PTChP 2014). Powyższe rekomendacje w odniesieniu do leczenia astmy oskrzelowej oraz POChP przedstawiono odpowiednio w Tabeli 7. i 8. (w rozdz. 9 – Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii opisano metodykę wyszukiwania niniejszych wytycznych).

Tabela 5. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu astmy oskrzelowej

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Międzynarodowe (Świat)	GINA 2014	<p><u>Początkowa farmakoterapia lekami kontrolującymi:</u></p> <p>Nie zaleca się początkowej kontroli jeśli objawy astmy lub konieczność stosowania SABA występuje rzadziej niż 2 razy w miesiącu; w ciągu ostatniego miesiąca nie wystąpiło nocne budzenie się z powodu astmy; brak czynników ryzyka zaostrzeń włączając w to brak zaostrzenia w ciągu ostatniego roku [D].</p> <p>Regularne przyjmowanie małych dawek wGKS zaleca się u chorych, u których stwierdza się rzadkie występowanie objawów astmy, ale pacjent posiada jeden lub kilka czynników ryzyka wystąpienia zaostrzenia [D].</p> <p>Regularne przyjmowanie małych dawek wGKS zaleca się u chorych, u których stwierdza się co najmniej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ objawy kliniczne astmy występujące częściej niż dwa razy w tygodniu i nie częściej niż 2 razy w miesiącu; ➢ budzenie w nocy z powodu astmy częściej niż raz w miesiącu [B]. <p>Jeżeli objawy astmy lub konieczność stosowania SABA występują częściej niż dwa razy w tygodniu zalecane jest stosowanie niskich dawek wGKS. Drugą mniej efektywną opcją są LTRA lub teofilina.</p> <p>Jeżeli chory ma dokuczliwe objawy kliniczne astmy przez większość dni lub budzi się z powodu astmy co najmniej raz w ciągu tygodnia, należy rozważyć rozpoczęcie leczenia według terapii wyższego stopnia (tj. zalecić średnie/duże dawki w GKS lub wGKS/LABA, szczególnie u chorych, u których istnieją jakiekolwiek czynniki ryzyka występowania zaostrzeń) [A].</p> <p>W przypadki kiedy pierwszą manifestacją kliniczną choroby jest ciężka, niekontrolowana astma lub nagłe zaostrzenie, należy wdrożyć krótki kurs leczenia dGKS i rozpocząć regularne leczenie astmy lekami kontrolującymi (tj. duże dawki wGKS [A] lub średnie dawki wGKS/LABA [D]).</p> <p><u>Leczenie astmy według stopni intensywności farmakoterapii:</u></p> <p>Stopień 1.</p> <p><i>Preferowany lek kontrolujący astmę:</i> brak</p> <p><i>Inne możliwości leczenia kontrolującego astmę:</i> rozważyć małe dawki wGKS [B].</p> <p><i>Lek doraźny:</i> SABA w razie potrzeby [A]</p> <p><i>Inne opcje nierekomendowane do rutynowego stosowania:</i> u dorosłych stosowanie SAMA (np. ipratropium), doustnych SABA lub krótkodziałającej teofiliny może stanowić potencjalną alternatywę do SABA w celu złagodzenia objawów astmy. Niemniej jednak leki te zaczynają działać później niż wziewne SABA [A], ponadto stosowanie doustnych SABA i teofiliny wiąże się z wyższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Szybko działające LABA, formoterol są tak efektywne jak SABA u dorosłych i dzieci, ale regularne lub częste stosowanie LABA bez wGSK jest stanowczo odradzane ze względu na ryzyko wystąpienia nasileń [A].</p> <p>Stopień 2.</p> <p><i>Preferowany lek kontrolujący astmę:</i> małe dawki wGKS [A]</p> <p><i>Inne możliwości leczenia kontrolującego astmę:</i> LTRA, małe dawki teofiliny*</p>

	<p>LTRA są mniej skuteczne niż wGSK [A]. Mogą być odpowiednie w początkowej kontroli, u niektórych pacjentów, którzy nie mogą lub nie chcą stosować wGKS, u pacjentów u których występują nieakceptowane działania niepożądane związane ze stosowaniem wGKS lub u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa [B]. U dorosłych pacjentów i młodzieży, którzy nie stosowali wcześniej leczenia kontrolującego, połączenia wGKS/LABA w początkowym etapie leczenia redukuje symptomy i wpływa na poprawę funkcjonowania płuc w porównaniu ze stosowaniem tylko wGKS [A]. W pacjentów z astmą sezonową np. związaną z pyleniem brzozy, bez odstępów w występowaniu objawów, należy natychmiast rozpocząć stosowanie wGKS i kontynuować leczenie przez 4 tygodnie od zakończenia sezonu pylenia [D]. Teofilina o przedłużonym uwalnianiu wykazuje tylko tygodniowe działanie w przypadku pacjentów z astmą [B], a działania niepożądane są powszechne i mogą zagrażać życiu przy stosowaniu wyższych dawek. Kromony mają lepszy profil bezpieczeństwa ale niską skuteczność [A], a inhalatory wymagają uciążliwego codziennego mycia w celu uniknięcia zablokowania.</p> <p><i>Lek doraźny:</i> SABA w razie potrzeby.</p> <p>Stopień 3.</p> <p><i>Preferowany lek kontrolujący astmę u dorosłych:</i> niskie dawki wGKS/LABA lub niskie dawki wGKS/formoterol (budesonid lub beclometason) zarówno w leczeniu kontrolującym i doraźnym. Dodanie LABA do takiej wGKS skutkuje dodatkową poprawą objawów astmy, a także dodatkową poprawą w odniesieniu do funkcjonowania płuc z jednoczesnym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zaostrzeń [A]. U pacjentów z ryzykiem wystąpienia zaostrzeń zastosowanie wGKS/formoterolu jako leczenia kontrolującego i doraźnego w znaczący sposób redukuje ryzyko wystąpienia zaostrzeń i zapewnia podobny stopień kontroli astmy przy relatywnie niskich dawkach wGKS w porównaniu z wGKS/LABA [A].</p> <p><i>Preferowany lek kontrolujący astmę u dzieci (6-11 lat):</i> średnie dawki wGKS.</p> <p><i>Inne możliwości leczenia kontrolującego astmę:</i> średnie/duże dawki wGKS; mała dawki wGKS + LTRA (lub + teofilina*). Zwiększenie dawek wGKS do średnich, stosowanie niskich dawek wGKS i LTRA lub niskich dawek teofiliny o przedłużonym uwalnianiu jest mniej skuteczne niż dodanie LABA do leczenia [A].</p> <p><i>Lek doraźny:</i> SABA lub małe dawki wGKS/formeterolu** w jednym inhalatorze w razie potrzeby.</p> <p>Stopień 4.</p> <p><i>Preferowany lek kontrolujący astmę u dorosłych:</i> średnie/duże dawki wGKS/LABA lub stosowanie niskich dawek wGKS/formoterolu jako leczenia kontrolującego i doraźnego. U pacjentów dorosłych i młodzieży z przynajmniej jednym zaostrzeniem w poprzednim roku, zastosowanie niskich dawek GKS/formoterolu jako leczenia kontrolującego i doraźnego jest skuteczniejsze w redukowaniu zaostrzeń niż zastosowanie takich samych dawek wGKS/LABA lub wyższych dawek wGKS [A]. W połączeniu tym można stosować budesonid lub beclometazon. U pacjentów, którzy przyjmują niskie dawki wGKS/LABA w ramach leczenia kontrolującego, a ich astma nie jest dostatecznie kontrolowana, można zwiększyć dawki wGKS/LABA do średnich [B] lub włączyć stosowanie raz dziennie flutyzononu.</p> <p><i>Preferowany lek kontrolujący astmę u dzieci (6-11 lat):</i> skierowanie do specjalisty.</p> <p><i>Inne możliwości leczenia kontrolującego astmę:</i> duże dawki wGKS + LTRA (lub + teofilina*). Połączenie wysokich dawek wGKS/LABA może być rozważone u dorosłych i młodzieży, niemniej jednak zwiększenie dawki wGKS zazwyczaj związane jest z występowaniem dodatkowych korzyści [A], ale istnieje jednocześnie zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Stosowanie wysokich dawek jest rekomendowane tylko na podstawie badań na 3-6 miesięcy, kiedy dobra kontrola astmy nie może zostać osiągnięta przy pomocy średnich dawek wGKS/LABA i/lub trzeciego leku kontrolującego (np. LTRA lub teofiliny o przedłużonym uwalnianiu [B]). Dla średnich i wysokich dawek budesonidu, skuteczność może wzrosnąć jeśli lek jest dawkowany 4 razy dziennie [B]. Stosowanie wGKS dwa razy dziennie jest odpowiednie [D]. Inną opcją dodatkową do stosowania średnich i wysokich dawek wGKS dla pacjentów dorosłych i młodzieży jest dodanie LTRA, niemniej jednak jest to opcja mniej skuteczna niż dodanie LABA [A] lub teofiliny o przedłużonym uwalnianiu [B].</p> <p><i>Lek doraźny:</i> SABA lub małe dawki wGKS/formeterolu** w jednym inhalatorze w razie potrzeby.</p> <p>Stopień 5.</p> <p><i>Preferowany lek kontrolujący astmę:</i> skierowanie do specjalisty w celu zastosowania dodatkowego leczenia (np. anty-IgE).</p> <p><i>Inne możliwości leczenia kontrolującego astmę:</i> dodatkowe małe dawki dGKS.</p> <p><i>Lek doraźny:</i> SABA lub małe dawki wGKS/formeterolu** w jednym inhalatorze w razie potrzeby.</p> <p>* Nie zaleca się podawania teofiliny w wieku 6-11 lat, a preferowanym leczeniem w ramach 3. stopnia jest podawanie średnich dawek wGKS</p> <p>** Małe dawki kortykosteroidów wziewnych/formeterolu stanowią leczenie doraźne astmy u chorych, którym przepisano małe dawki budesonidu/formeterolu lub małe dawki beklometazonu/formeterolu</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p>A – badania RCT i meta-analizy ; duża liczba dowodów– dowody pochodzą z wyników dobrze zaprojektowanych badań RCT lub meta-analiz badań RCT, które dostarczają wniosków dotyczących populacji, do której odnoszą się rekomendacje. Kategoria A wymaga odpowiedniej liczby badań, a także odpowiedniej liczby uczestników badań.</p> <p>B - badania RCT i meta-analizy ; ograniczona liczba dowodów – dowody pochodzą z wyników badań RCT lub meta-analiz RCT o ograniczonej liczebności pacjentów, <i>post hoc</i> lub z subgroupami. Kategoria B ma zastosowanie jeśli dostępnych jest kilka badań RCT o małej liczebności populacji, które dotyczą populacji różniącej się od tej, której dotyczą rekomendacje lub wyniki są w jakimś stopniu sprzeczne.</p> <p>C – badania nierandomizowane, badania obserwacyjne – dowody pochodzą z wyników badań bez randomizacji lub bez grupy kontrolnej lub z badań obserwacyjnych.</p> <p>D – konsensus panelu ekspertów – ta kategoria ma zastosowanie tylko w przypadku, gdy istnieją korzyści płynące ze sformułowania wniosku, jednak doniesienia literaturowe</p>
--	--

		były niewystarczające do zakwalifikowania ich do jednej z powyższych kategorii. Konsensus panelu jest oparty o kliniczne doświadczenie i wiedzę, które nie spełniają kryteriów wymienionych powyżej.
Stany Zjednoczone	WLDI 2013	<p>Stopień 1 wybór rekomendowany: krótkodziałające β2-mimetyki wziewne (SABA).</p> <p>Stopień 2 wybór rekomendowany: wGKS w niskich dawkach. wybór alternatywny: kromony, LTRA, teofilina.</p> <p>Stopień 3 wybór rekomendowany: wGKS w niskich dawkach+LABA lub wGKS w średnich dawkach. wybór alternatywny: wGKS w niskich dawkach + LTRA, lub + teofilina lub + zileuton.</p> <p>Stopień 4 wybór rekomendowany: wGKS w średnich dawkach+LABA. wybór alternatywny: wGKS w średnich dawkach+ LTRA, lub +teofilina lub + zileuton.</p> <p>Stopień 5 wybór rekomendowany: wGKS w wysokich dawkach+LABA oraz u pacjentów z alergią można rozważyć anty-IgE.</p> <p>Stopień 6 wybór rekomendowany: wGKS w wysokich dawkach+LABA+doustny kortykosteroid oraz u pacjentów z alergią można rozważyć anty-IgE. U wszystkich pacjentów w razie konieczności można zastosować dodatkowo: SABA.</p>
Brazylia	BPS 2012	<p>Stosowanie SAMA+ipratropium u dzieci w ostrym napadzie astmy: > Połączenie SAMA+ipratropium nie jest rutynowo rekomendowane w leczeniu dzieci z łagodnymi i umiarkowanymi napadami astmy [A]; Wczesne dodanie ipratropium do SABA może być korzystne w redukowaniu częstości hospitalizacji u dzieci z ciężkimi napadami astmy [A].</p> <p><u>Poziom rekomendacji:</u> A- rekomendacja oparta o wyniki badań eksperymentalnych lub obserwacyjnych wysokiej jakości; B – rekomendacja oparta o wyniki badań eksperymentalnych lub obserwacyjnych niższej jakości; C – rekomendacja oparta o opisy przypadków; D – rekomendacja sformułowana w oparciu o konsensus, badania fizjologiczne lub na zwierzętach.</p>
Wielka Brytania/ Szkocja	BTS/SIGN 2012	<p>Stopień 1: krótkodziałające β2-mimetyki wziewne (SABA), (A[^]; B^{^^}); ipratropium (wziewnie), (A^{^^}; B[^]); β2-mimetyki w postaci tabletek lub syropu (B^{^^}); teofilina (B^{^^}).</p> <p>Stopień 2: leczenie rekomendowane: wGKS (beklometazon – Clenil modulet[®] A,B, Clichaler[®] dzieci >6 lat,B, Aerobec Autohaler[®] B, Asmabec Clichaler[®] dzieci >6 lat, B, Becodisks[®] A,B, Easyhaler[®] B, Pulvinal[®] dzieci >6 lat, B, Filair[®] A,B, Qvar[®] B, Fostair[®] >18 roku życia; budesonid – Turbohaler[®] A,B, MDI[®] A,B, Easyhaler[®] dzieci >6 lat, B, Novolizer[®] dzieci >6 lat, B, Symbicort[®] dzieci >6 lat, B, Symbicort[®] >18 roku życia – regularny oraz wymagana dawka; flutekazon – HFA-MDI[®] A,B, Accuhaler[®] A,B, Seretide HFA[®] A,B, Seredite accuhaler[®] A,B; mometazon – B; ciclesonid – B), leczenie alternatywne: LABA+wGKS, LTRA A[^],B[^], kromony (kromoglikan sodowy A^{^^},B^{^^}, nedokromil sodu A^{^^},B[^]), teofilina A[^],B[^], antyhistaminy ketotifen A[^],B[^].</p> <p>Stopień 3: wGKS+LABA A[^],B[^] jako leczenie rekomendowane; wGKS+LTRA A[^],B[^]; wGKS+teofilina A^{^^},B^{^^}; wGKS+SABA w tabletkach B[^].</p> <p>Stopień 4: wGKS w wyższych dawkach; wGKS w wyższych dawkach+LTRA; wGKS w wyższych dawkach+teofilina; wGKS w wyższych dawkach+ SABA w tabletkach.</p> <p>Stopień 5: kortykosteroidy w niskich dawkach (doustnie); leczenie podtrzymujące – wGKS w wyższych dawkach; rozważyć zastosowanie innego leczenia, w celu ograniczenia stosowania doustnych kortykosteroidów.</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u> A – dzieci w wieku 5-12 lat. B – młodzież >12 roku życia i dorośli. [^]Na podstawie dowodów z wysokiej jakości metaanaliz lub przeglądów systematycznych badań RCT lub badań RCT o niewielkim ryzyku błędu. ^{^^} Na podstawie dowodów z dobrej jakości metaanaliz lub przeglądów systematycznych badań RCT lub badań RCT o niewielkim ryzyku błędu. ^{^^^}Na podstawie dowodów z metaanaliz lub przeglądów systematycznych badań RCT lub badań RCT o wysokim ryzyku błędu.</p>
Stany Zjednoczone	ICSI 2012	<p>We wszystkich stopniach leczenia: edukacja, kontrola środowiska, leczenie chorób współistniejących, ocena kontroli astmy, w razie potrzeby zastosowanie SABA.</p> <p><u>Populacja dzieci w wieku 5-11 lat</u></p> <p>Stopień 1: krótkodziałające β2-mimetyki wziewne (SABA).</p> <p>Stopień 2: wGKS w niskiej dawce; leczenie alternatywne: LTRA.</p>

		<p>Stopień 3: wGKS w średniej dawce. Stopień 4: wGKS w średniej dawce; wGKS w średniej dawce+LABA; wGKS w średniej dawce+LTRA. Stopień 5: wGKS w wysokiej dawce; wGKS w wysokiej dawce+LABA (dodatknie jednego lub więcej); wGKS w wysokiej dawce+LTRA. Stopień 6: wGKS w wysokiej dawce; wGKS w wysokiej dawce+LABA+ doustny kortykosteroid; wGKS w wysokiej dawce+LTRA+ doustny kortykosteroid.</p> <p><u>Populacja młodzieży (w wieku 12 lat) i dorosłych</u> Stopień 1: krótkodziałające β2-mimetyki wziewne (SABA) w razie potrzeby. Stopień 2: wGKS w niskiej dawce; leczenie alternatywne: LTRA. Stopień 3: wGKS w średniej dawce; wGKS w niskiej dawce+LABA; wGKS w niskiej dawce+LTRA. Stopień 4: wGKS w średniej dawce; wGKS w średniej dawce+LTRA. Stopień 5: wGKS w wysokiej dawce+LABA; wGKS w wysokiej dawce i/lub (dodatknie jednego lub więcej) LTRA i/lub anty IgE; Stopień 6: wGKS w wysokiej dawce+LABA+ doustny kortykosteroid; wGKS w wysokiej dawce+LABA+ doustny, kortykosteroid i/lub (dodatknie jednego lub więcej) LTRA i/lub anty IgE.</p>
<p>Stany Zjednoczone</p>	<p>MQICG 2012 (MQICG 2012 B)</p>	<p><u>Dzieci w wieku 5-11 lat:</u> > leki przynoszące szybką poprawę powinny być stosowane u wszystkich pacjentów: SABA w razie potrzeby [A]. Intensywność leczenia zależy od ciężkości objawów. Krótkie stosowanie GKS może być potrzebne; > stosowanie SAMA częściej niż 2 razy w tygodniu w celu opanowania objawów wskazuje na nieadekwatną kontrolę astmy i konieczność zmiany stopnia leczenia; > edukacja pacjenta i kontrola środowiskowa jest konieczna na każdym etapie leczenia; > uporczywa astma: codzienna długoterminowa kontrola terapii [A]; konsultacja ze specjalistą od stopnia 4. [D], rozważenie konsultacji ze specjalistą od stopnia 3. [D].</p> <p>Stopień 1: SABA w razie potrzeby. Stopień 2: preferowane: wGKS w niskiej dawce[A]; <i>alternatywnie:</i> Kromolin lub LTRA lub nedokromil lub teofilina [B]. Stopień 3: preferowane: niskie dawki wGKS + LABA lub LTRA lub teofilina; lub wGKS w średnich dawkach [B]. Stopień 4: preferowane: średnie dawki wGKS + LABA [B]; <i>alternatywnie:</i> średnie dawki wGKS + LTRA lub teofilina [B]. Stopień 5: preferowane: wysokie dawki wGKS + LABA [B]; <i>alternatywnie:</i> wysokie dawki wGKS + LTRA lub teofilina [B]. Stopień 6: preferowane: wysokie dawki wGKS + LABA + dGKS [D]; <i>alternatywnie:</i> wysokie dawki wGKS + dGKS + LTRA lub teofilina [D].</p> <p><u>Dzieci powyżej 12 roku życia i dorośli</u> > leki przynoszące szybką poprawę powinny być stosowane u wszystkich pacjentów: SABA w razie potrzeby [A]. Intensywność leczenia zależy od ciężkości objawów. Krótkie stosowanie GKS może być potrzebne; > stosowanie SAMA częściej niż 2 razy w tygodniu w celu opanowania objawów wskazuje na nieadekwatną kontrolę astmy i konieczność zmiany stopnia leczenia; > edukacja pacjenta i kontrola środowiskowa jest konieczna na każdym etapie leczenia; > uporczywa astma: codzienna długoterminowa kontrola terapii [A]; konsultacja ze specjalistą od stopnia 4. [D], rozważenie konsultacji ze specjalistą od stopnia 3. [D].</p> <p>Stopień 1: SABA w razie potrzeby. Stopień 2: preferowane: wGKS w niskiej dawce[A]; <i>alternatywnie:</i> kromolin lub LTRA lub nedokromil lub teofilina [B]. Stopień 3: preferowane: niskie dawki wGKS + LABA [A]; lub średnie dawki wGKS [A]. <i>Alternatywnie:</i> niskie dawki wGKS + LTRA [A] lub teofilina [B] lub zileuton [D]. Stopień 4: preferowane: średnie dawki wGKS + LABA [B]; <i>alternatywnie:</i> średnie dawki wGKS + LTRA lub teofilina [B] lub zileuton [D]. Stopień 5: preferowane: wysokie dawki wGKS + LABA [B], dodatkowo należy rozważyć omalizumab dla pacjentów z alergiami Ig-E zależnymi [B]. Stopień 6: preferowane: wysokie dawki wGKS + LABA + dGKS [D], dodatkowo należy rozważyć omalizumab dla pacjentów z alergiami Ig-E zależnymi [B].</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u> Klasa A – badania RCT; Klasa B – badania z grupą kontrolną bez randomizacji; Klasa C – badania obserwacyjne; Klasa D – opinia panelu eksperckiego.</p>

Stany Zjednoczone	VoA/DoD 2009	<p><u>Leczenie doraźne:</u></p> <ul style="list-style-type: none">➤ U wszystkich pacjentów w razie konieczności można zastosować SABA w leczeniu doraźnym [A]. <p><u>Leczenie kontrolujące:</u></p> <p><i>Wziewne glikokortykosteroidy:</i> powinny być stosowane w pierwszej linii leczenia przewlekłej astmy [A]; ich dawkowanie jest zależne od stopnia ciężkości astmy [I]; leczenie powinno być zintegrowane z odpowiednim stopniem opieki [A]; stosowanie wGKS powinno być monitorowane pod kątem potencjalnych działań niepożądanych, a pacjent powinien zostać poinformowany o możliwych działaniach niepożądanych [I]; ich stosowanie w nebulizacji powinno się odbywać za pośrednictwem specjalistycznego sprzętu.</p> <p><i>LABA:</i> nie są rekomendowane w leczeniu ostrych objawów lub zaostrzeń [I]; nie mogą być stosowane jako monoterapia w kontroli astmy [D]; są preferowaną grupą leków, jako leczenie adjuwantowe do wGKS [A]; ich stosowanie powinno być zintegrowane z odpowiednim stopniem opieki [A]; a pacjent powinien zostać poinformowany o możliwych działaniach niepożądanych [I].</p> <p><i>Leki leukotrienowe:</i> ich stosowanie może być rozważone jako leczenie alternatywne do wGKS w leczeniu łagodnej postaci astmy [A]; mogą być stosowane jako alternatywa do LABA w leczeniu adjuwantowym do wGKS [A]; Zileuton nie jest rekomendowany do stosowania u dzieci poniżej 12 roku życia i nie jest zalecany do stosowania u dorosłych ze względu na hepatotoksyczność [D]; ich stosowanie powinno być dostosowane do stopnia opieki [B].</p> <p><i>Kromony:</i> mogą być rozważone jako alternatywa w łagodnej astmie w przypadku braku powodzenia stosowania innych terapii [A]; przed ich stosowaniem należy zasięgnąć opinii specjalisty [I].</p> <p><i>Ksantyny:</i> teofilina może być rozważona jako leczenie alternatywne w łagodnej astmie w przypadku, gdy inne preferowane opcje leczenia nie przyniosą poprawy. Wdrożenie leczenia teofiliną wymaga konsultacji specjalisty [I]; może być rozważona jako leczenie dodatkowe do wGKS u pacjentów z umiarkowaną astmą;</p> <p><i>Przeciwciała monoklonalne anty-IgE:</i> omalizumab może być rozważony w leczeniu pacjentów z ciężką postacią astmy i wrażliwością na alergeny, jako leczenie dodatkowe, po konsultacji ze specjalistą [I].</p> <p><i>Doustne GKS:</i> powinno się skonsultować ze specjalistą przed zastosowaniem doustnych GKS;</p> <p><i>Połączenia leków:</i> stosowanie wGKS + LABA jest preferowane w stosunku do kombinacji wGKS + LTRA lub zleuton lub teofilina w leczeniu umiarkowanej astmy [A]; stosowanie niskich dawek wGKS + LABA może być rozważone jako równoważne do stosowania średnich dawek wGKS w leczeniu umiarkowanej astmy [C]; połączenie wysokich dawek wGKS+LABA jest preferowane w leczeniu pacjentów z ciężką astmą [A]; dodanie LABA jest preferowane niż zwiększanie dawek wGKS, u pacjentów, u których choroba nie jest dobrze kontrolowana przez średnie dawki wGKS [A];</p> <p>Stopień 1: preferowane: SABA</p> <p>Stopień 2: preferowane: niskie dawki wGKS</p> <p>Stopień 3: preferowane: niskie dawki wGKS + LABA lub średnie dawki wGKS; alternatywne: niskie dawki wGKS + LTRA</p> <p>Stopień 4: preferowane: średnie dawki wGKS+LABA; alternatywne: średnie dawki wGKS + LTRA</p> <p>Stopień 5: preferowane: wysokie dawki wGKS+LABA; można rozważyć doustne GKS; alternatywne: średnie dawki wGKS+LABA+LTRA; należy rozważyć skierowanie do specjalisty</p> <p>Stopień 6: preferowane: wysokie dawki wGKS+LABA + doustne GKS; alternatywne: wysokie dawki wGKS+LABA+LTRA; skierowanie do specjalisty</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A – silna rekomendacja, lekarze mogą stosować interwencję u pacjentów spełniających kryteria. Rekomendacja oparta na dowodach naukowych wysokiej jakości, w których wykazano, że interwencja przynosi poprawę stanu zdrowia i że stosowanie interwencji przynosi więcej korzyści niż potencjalnych szkód;</p> <p>B – rekomendacja, którą lekarze mogą stosować u pacjentów spełniających kryteria. Rekomendacja oparta na przynajmniej dobrych dowodach naukowych, w których wykazano, że stosowana interwencja przynosi poprawę zdrowia, a korzyści przewyższają szkody;</p> <p>C- brak rekomendacji przemawiającej za lub przeciwko interwencji. Rekomendacja oparta na dowodach przyzwoitej jakości, w których wykazano, że interwencja może przynosić poprawę stanu zdrowia, ale ryzyko szkód jest na tyle zbliżone do potencjalnych korzyści, iż nie można utworzyć generalnej rekomendacji;</p> <p>D – rekomendacja przeciwko rutynowemu stosowaniu interwencji. _Rekomendacja oparta na dowodach przyzwoitej jakości, w których wykazano, że interwencja jest nieskuteczna lub ryzyko szkód przewyższa potencjalne korzyści;</p> <p>I – konkluzja, iż brakuje dowodów, aby rekomendować lub nie daną interwencję. Oparta na braku dowodów skuteczności, słabej jakości lub sprzecznych wynikach; stosunek ryzyka szkód do potencjalnych korzyści nie może być określony.</p>
--------------------------	---------------------	--

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu POChP

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	PTChP 2014	<p><u>Farmakoterapii stabilnej POChP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ ze względu na przewlekły i postępujący charakter choroby zaleca się długotrwałe stosowanie leczenia podtrzymującego; ➤ nie zaleca się przerywania ani zmniejszania intensywności leczenia po uzyskaniu poprawy stanu chorego; ➤ ewentualna zmiana leczenia w tym okresie choroby może wynikać z nasilenia objawów choroby i/lub zwiększenia ryzyka wystąpienia zaostrzenia; ➤ lekami, które wpływają na różne aspekty kliniczne POChP — poprawę drożności oskrzeli, zmniejszenie odczuwanej duszności i innych objawów oraz zmniejszenie częstości zaostrzeń są: leki rozszerzające oskrzela, wziewne GKS, inhibitory fosfodiesterazy 4; ich działanie mogą wspierać antyoksydanty i mukolityki; ➤ wziewnymi lekami rozszerzającymi oskrzela zalecanymi do leczenia chorych na POChP są: cholinolityki i β2-agoniści; ➤ w doborze leków zaleca się uwzględnianie aktualnego stopnia odczuwanej duszności lub innych objawów POChP oraz ryzyko wystąpienia zaostrzenia choroby, tj. podział na 4 kategorie chorych proponowany przez GOLD. <p><u>Leki stosowane w początkowej terapii stabilnej POChP według kategorii zaawansowania choroby:</u></p> <p>A Pierwszy wybór terapii: SABA doraźnie lub SAMA doraźnie Drugi wybór terapii: LABA lub LAMA lub SABA i SAMA Leczenie alternatywne: teofilina</p> <p>B Pierwszy wybór terapii: LABA lub LAMA Drugi wybór terapii: LABA i LAMA Leczenie alternatywne: SABA i/lub SAMA ; teofilina</p> <p>C Pierwszy wybór terapii: LABA _ wGKS i/lub LAMA Drugi wybór terapii: LABA i LAMA lub LAMA i PDE4-inh. lub LABA i PDE4-inh Leczenie alternatywne: SABA i/lub SAMA; teofilina</p> <p>D Pierwszy wybór terapii: LABA + wGKS i/lub LAMA Drugi wybór terapii: LAMA + wziewny KGS i LAMA lub LABA + wGKS i PDE4-inh lub LABA i LAMA lub LAMA i PDE4-inh. Leczenie alternatywne: karbocysteina; SABA i/lub SAMA, teofilina</p>
Międzynarodowe	GOLD 2014	<p>Kategoria POChP – A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wybór rekomendowany: SABA (fenoterol – MDI, roztwór do nebulizatora, syrop; lewalbuterol – MDI, roztwór do nebulizatora; salbutamol – MDI, DPI, roztwór do nebulizatora, syrop, tabletki, iniekcja; terbutalina – DPI, tabletki); SAMA (bromek ipratropium – MDI, roztwór do nebulizatora; bromek oksytropim – MDI, roztwór do nebulizatora); • wybór alternatywny: LABA (formoterol – MDI, DPI, roztwór do nebulizatora; arformoterol – roztwór do nebulizatora; indacaterol – DPI, salmeterol – MDI, DPI; tulobuterol - przezskórnie); LAMA (bromek akolidinium – MDI, roztwór do nebulizatora; bromek glicopironium – DPI, tiotropium – DPI, SMI); SABA + LABA; • inne możliwe terapie*: teofilina o przedłużonym uwalnianiu (tabletki). <p>Kategoria POChP – B:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wybór rekomendowany: LABA; LAMA; • wybór alternatywny: LAMA i LABA; • inne możliwe terapie*: SABA i/lub SAMA, teofilina. <p>Kategoria POChP – C:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wybór rekomendowany: wGKS (beklometazon – MDI, DPI, roztwór do nebulizatora; budezonid – DPI, roztwór do nebulizatora; flutikazon – MDI, DPI) + LABA; LAMA; • wybór alternatywny: LABA i LAMA; LAMA + PDE 4-inh (roflumilast); LABA + PDE 4-inh; • inne możliwe terapie*: SABA i/lub SAMA; teofilina. <p>Kategoria POChP – D:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wybór rekomendowany: wGKS + LABA i/lub LAMA; • wybór alternatywny: wGKS + LABA i LAMA; wGKS + LABA i PDE 4-inh; LAMA i LABA; LAMA + PDE 4-inh;

		<ul style="list-style-type: none"> inne możliwe terapie*: SABA i/lub SAMA; teofilina; karbocysteina.
Stany Zjednoczone	ICSI 2013	<p>Wybór leczenia farmakologicznego zależy od ciężkości choroby określonej na podstawie uzyskanego % oczekiwanego FEV1 oraz od stosunku FEV1 do FVC.</p> <p>Kategoria POChP – łagodna: SABA (albuterol, levalbuterol), SAMA (ipratropium) jeśli ich zastosowanie jest konieczne do uzyskania kontroli nad objawami choroby).</p> <p>Kategoria POChP – średnia: LABA (arformoterol, formoterol, salmeterol), LAMA (tiotropium, akolidinium); należy rozważyć dodatnie PDE 4-inh (roflumilast).</p> <p>Kategoria POChP – ciężka: LABA, LAMA w połączeniu z wGKS (beklometazon; budesonid; flutikazon) w celu redukcji liczby zaostrzeń; doustne steroidy (prednizon) w przypadku wystąpienia zaostrzeń.</p> <p>Kategoria POChP – bardzo ciężka: LABA, LAMA w połączeniu z wGKS; doustne steroidy jeżeli jest potrzeba.</p>
Czechy	CzPPs 2013	<p>Standardowe leczenie: wziewne leki rozszerzające oskrzela: SABA (salbutamol, terbutalin, fenoterol); SAMA (ipratropium); dwa razy dziennie: LAMA (bromek akolidinium) LABA (formoterol, salmeterol), raz dziennie: U-LAMA (tiotropium, glikopironium, umeclidinium), U-LABA (indakaterol, olodaterol, vilanterol);</p> <p>Fenotypowe leczenie celowane: PDE 4-inh. (roflumilast); ICS (wziewne kortykosteroidy) + LABA lub ICS + LABA + LAMA; leki mukooktywne, antybiotykoterapia, specjalna fizjoterapia, wsparcie żywieniowe; LVRS (chirurgiczne zmniejszenie objętości płuc), bronchoskopia metodą redukcji objętości, rozszerzanie przy zastosowaniu alfa-1-antytrypsyny (AAT), teofilina.</p>
Stany Zjednoczone	UMHS 2012	<p>Stopień łagodny: SABA w razie potrzeby: albuterol w pierwszej linii, levalbuterol w drugiej linii</p> <p>Stopień umiarkowany: dodanie LAMA: tiotropium – pierwsza linia; dodanie LABA – salmeterol lub formoterol – można rozważyć dodanie LAMA w drugiej linii leczenia</p> <p>Stopień ciężki i bardzo ciężki: dodanie wGKS w przypadku powtarzających się zaostrzeń; flutikazon lub budesonid – pierwsza linia (dostępne również w produktach skojarzonych flutikazon/salmeterol, budesonid/formoterol). Należy rozważyć długotrwałą tlenoterapię jeśli saturacja jest niższa niż 88% lub PaO₂ jest mniejsze niż 55.</p>
Stany Zjednoczone	BCG 2011	<p>Leczenie farmakologiczne POChP:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Pacjenci z łagodną postacią POChP: SABA lub ipratropium w razie potrzeby; ➤ W przypadku utrzymujących się objawów należy rozważyć regularne stosowanie ipratropium lub LABA (tiotropium lub LABA); ➤ Jeśli objawy się utrzymują mimo dodatnia tiotropium lub LABA można rozważyć dodanie innych leków; ➤ Nie jest rekomendowane jednoczesne stosowanie ipratropium i tiotropium; ➤ Regularne stosowanie wGKS może być dodane do tiotropium + LABA u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką POChP i historią zaostrzeń (jedno lub więcej w ciągu roku, przez dwa ostatnie lata) w celu zmniejszenia zaostrzeń, lub jeśli pacjent ma dodatkowo astmę. Długotrwała doustna terapia GKS nie jest rekomendowana; ➤ Jeśli istnieją wskazania do jednoczesnego stosowania LABA i wGKS powinno się rozważyć stosowanie dwóch leków w jednym produkcie; ➤ Teofilina może być skuteczna w przypadku pacjentów z przewlekłymi objawami mimo optymalnej terapii wziewnej; ➤ Należy regularnie oceniać technikę inhalacji stosowaną przez pacjenta. Można rozważyć przepisanie spejsera do inhalatora MDI. Stosowanie spejserów nie jest możliwe z inhalatorami proszkowymi. <p>Leczenie zaostrzeń – terapia powinna zawierać</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Leczenie za pomocą SABA + SAMA; ➤ Doustne GKS przez okres czasu krótszy niż dwa tygodnie w przypadku umiarkowanego i ciężkiego POChP; ➤ Stosowanie antybiotyków jest uzależnione od czynników ryzyka.
Europa/ Stany Zjednoczone	ERS/ACP/AC CP/ATS 2011	<p>Sformułowano następujące zalecenia dotyczące farmakologicznego leczenia POChP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów ze stabilną POChP, z objawami oddechowymi i FEV1 od 60% do 80% wartości należnej można stosować wziewne leki rozszerzające oskrzela; • u pacjentów ze stabilną POChP, z objawami oddechowymi i FEV1 <60% wartości należnej zalecane jest leczenie wziewnymi lekami rozszerzającymi oskrzela; • pacjentom ze stabilną, objawową POChP i FEV1 <60% wartości należnej zaleca się przepisywanie wziewnych LABA a bo LABA w monoterapii; wybór leku powinien opierać się na preferencjach pacjenta, koszcie oraz profilu działań niepożądanych; • u pacjentów ze stabilną, objawową POChP i FEV1 <60% wartości należnej można łączyć leki stosowane wziewnie (LAMA, LABA i wziewne GKS).
Wielka Brytania	NICE 2010	<p>Sformułowano następujące zalecenia dotyczące farmakologicznego leczenia POChP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w celu ograniczenia duszności i ograniczonej tolerancji wysiłku należy stosować doraźnie SABA lub SAMA; • w przypadku występowania zaostrzeń lub długotrwałej duszności oraz <ul style="list-style-type: none"> o FEV1 ≥50% wartości należnej należy zastosować: LABA albo LAMA (po zaprzestaniu stosowania SAMA), o FEV1 <50% wartości należnej należy zastosować: LABA + wziewny GKS w jednym inhalatorze (można rozważyć połączenie LABA + LAMA jeśli pacjent odmawia lub źle toleruje stosowanie wziewnych GKS) a bo LAMA (po zaprzestaniu stosowania SAMA); • w przypadku utrzymujących się zaostrzeń lub duszności można rozważyć stosowanie: <ul style="list-style-type: none"> o po wcześniejszym stosowaniu LABA w monoterapii: LABA + wziewne GKS (można rozważyć połączenie LABA + LAMA jeśli pacjent odmawia lub źle toleruje stosowanie wziewnych GKS) albo połączenie LABA + LABA + wziewne GKS (LABA + wziewne GKS – w jednym inhalatorze); o po wcześniejszym stosowaniu LAMA albo LABA + wziewne GKS: połączenie LABA + LABA + wziewne GKS (LABA + wziewne GKS – w jednym inhalatorze).

Astma oskrzelowa

W wytycznych praktyki klinicznej zaleca się stosowanie leków w zależności od stopnia kontroli choroby. Poszczególne wytyczne różnią się między sobą liczbą stopni kontroli, niemniej jednak we wszystkich wytycznych zaleca się stosowanie SABA w leczeniu doraźnym, stosowanie małych dawek wGKS w astmie o łagodnym nasileniu i zwiększanie dawek wGKS i dodawanie kolejnych leków z grup LABA/LAMA/LTRA/ teofilina/doustne GKS. W ciężkich postaciach astmy rekomenduje się również stosowanie omalizumabu.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc

W wytycznych praktyki klinicznej zaleca się stosowanie leków w zależności od stopnia kontroli choroby. W większości wytycznych zaleca się stosowanie SAMA lub SABA w razie potrzeby w łagodnej postaci POChP (kategoria A – mało objawów i małe ryzyko zaostrzeń), LAMA lub LABA w kategorii B (dużo objawów, małe ryzyko zaostrzeń), wGKS+ LABA lub LAMA w kategorii C (mało objawów, duże ryzyko zaostrzeń), wGKS+LABA i/lub LAMA w kategorii D (dużo objawów, duże ryzyko zaostrzeń).

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	Lek pierwszego wyboru: SABA (zwłaszcza salbutamol, preferowany we wszystkich znanych mi wytycznych)	Salbutamol (Ventolin)	Ventolin aerozol bezfreonowy 14,03 PLN (200 dawek a 100ug)	Ventolin aerozol bezfreonowy	Ventolin aerozol bezfreonowy

Tabela 8. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu (na podstawie załącznika do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r., URPL).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Beclometason	Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 250 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. (200 daw.)	5909990061303	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładn kowe - proszki i aerozole	36,18	49,64	49,64	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,67
	Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. (200 daw.)	5909990061440		29,05	37,29	31,79		ryczałt	8,7
	Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. (2 poj.po 200 daw.)	5909990908615		60,48	73,72	63,57		ryczałt	15,48
	Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 250 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. (2 poj.po 200 daw.)	5909990908714		75,06	94,46	94,46		ryczałt	13,33
Beclometason + Formoterol	Fostex, aerozol inhalacyjny, roztwór, 0,1+6 mg+µg/dawkę inhalacyjną	180 daw. (1 poj.)	5909990054152	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	162	186,31	177,23	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	13,88
Budesonid	Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 µg	1 poj.a 200 daw. (+inhal.Novolizer)	5909991033224	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładn kowe - proszki i aerozole	62,97	76,34	63,57	Lek objęty refundacją we wskazaniach pozarejestacyjnych	30%	31,84
	Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 µg	1 poj.a 200 daw. (+inhal.Novolizer)	5909991033224		62,97	76,34	63,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	18,1
	Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 µg	1 poj.a 200 daw.	5909991033248		56,7	69,76	63,57	Lek objęty refundacją we wskazaniach pozarejestacyjnych	30%	25,26
	Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 µg	1 poj.a 200 daw.	5909991033248		56,7	69,76	63,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	11,52
	Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg	1 poj.a 200 daw. (z ustn kiem)	5909990335169		54	66,92	63,57	Lek objęty refundacją we wskazaniach pozarejestacyjnych	30%	22,42
	Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg	1 poj.a 200 daw. (z ustn kiem)	5909990335169		54	66,92	63,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	8,68

Budesonid	Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg	1 poj.a 200 daw. (+kom.inh.)	5909990335176	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładn kowe - proszki i aerozole	55,08	68,05	63,57	Lek objęty refundacją we wskazaniach pozarejestacyjnych	30%	23,55
	Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg	1 poj.a 200 daw. (+kom.inh.)	5909990335176		55,08	68,05	63,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	9,81
	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 200 µg	60 kaps. (+ inh.)	5909990926213		19	24,88	19,07	Lek objęty refundacją we wskazaniach pozarejestacyjnych	30%	11,53
	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 200 µg	60 kaps. (+ inh.)	5909990926213		19	24,88	19,07	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	9,01
	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 400 µg	60 kaps. (+ inh.)	5909990926312		32,72	42	38,14	Lek objęty refundacją we wskazaniach pozarejestacyjnych	30%	15,3
	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 400 µg	60 kaps. (+ inh.)	5909990926312		32,72	42	38,14	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	7,06
	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 amp. po 2 ml	5909990826773	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładn kowe - postacię płynne do nebulizacji w średnich dawkach	46,12	57,77	57,77	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ^A	ryczałt	3,2
	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 amp. po 2 ml	5909990826773		46,12	57,77	57,77	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,2
	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 amp. po 2 ml	5909991005733	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładn kowe - postacię płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	70,74	86,21	86,21	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ^B	30%	25,86
	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 amp. po 2 ml	5909991005733		70,74	86,21	86,21	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,2
Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/2 ml	20 amp.a 2 ml	5909991107925	200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w niskich dawkach	52,92	65,63	65,63	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,2	
Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/2 ml	20 amp.a 2 ml	5909991107925		52,92	65,63	65,63	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ^B	ryczałt	3,2	
Budesonid	Neplit Easyhaler 100, Budesonide Easyhaler,	1 poj.a 200 daw. (zest.)	5909990337354	200.1, Wziewne kortykosteroidy -	42,12	51,02	31,79	Lek objęty refundacją we wskazaniach	30%	28,77

	proszek do inhalacji, 100 µg	startowy)		produkty jednoskładn kowe - proszki i aerozole				pozarejestacyjnych		
	Neplit Easyhaler 100, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg	1 poj.a 200 daw. (zest. startowy)	5909990337354		42,12	51,02	31,79	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	22,43
	Neplit Easyhaler 200, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg	1 poj.a 200 daw. (zest. startowy)	5909990337323		63,72	77,13	63,57	Lek objęty refundacją we wskazaniach pozarejestacyjnych	30%	32,63
	Neplit Easyhaler 200, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg	1 poj.a 200 daw. (zest. startowy)	5909990337323		63,72	77,13	63,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	18,89
	Neplit Easyhaler 400, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 µg	1 poj.a 100 daw. (zest. startowy)	5909990337286		51,84	64,65	63,57	Lek objęty refundacją we wskazaniach pozarejestacyjnych	30%	20,15
	Neplit Easyhaler 400, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 µg	1 poj.a 100 daw. (zest. startowy)	5909990337286		51,84	64,65	63,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,41
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml	20 poj.a 2 ml	5909990445615	200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładn kowe - postacię płynne do nebulizacji w niskich dawkach	72,34	86,02	65,63	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	23,59
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml	20 poj.a 2 ml	5909990445615		72,34	86,02	65,63	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ^c	ryczałt	23,59
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 poj.a 2 ml	5909990445714	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładn kowe - postacię płynne do nebulizacji w średnich dawkach	64,8	77,38	57,77	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	22,81
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 poj.a 2 ml	5909990445714		64,8	77,38	57,77	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ^c	ryczałt	22,81
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 poj.a 2 ml	5909990445813	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładn kowe - postacię płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	93,94	110,57	86,21	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ^c	30%	50,22
Budesonid	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 poj.a 2 ml	5909990445813	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty	93,94	110,57	86,21	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe	ryczałt	27,56

				jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach				zapalenie oskrzeli		
	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 200 daw.	5909990677313	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	35,62	44,19	31,79	Lek objęty refundacją we wskazaniach pozarejestacyjnych	30%	21,94
	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 200 daw.	5909990677313		35,62	44,19	31,79	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	15,6
	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 100 daw.	5909990677412		31,86	40,24	31,79	Lek objęty refundacją we wskazaniach pozarejestacyjnych	30%	17,99
	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 100 daw.	5909990677412		31,86	40,24	31,79	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	11,65
	Ribuspir, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg	1 poj. (z ustnik.)	5909990335183		54	66,92	63,57	Lek objęty refundacją we wskazaniach pozarejestacyjnych	30%	22,42
	Ribuspir, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg	1 poj. (z ustnik.)	5909990335183		54	66,92	63,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	8,68
	Ribuspir, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg	1 poj. (z komorą inhal.)	5909990335190		55,08	68,05	63,57	Lek objęty refundacją we wskazaniach pozarejestacyjnych	30%	23,55
	Ribuspir, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg	1 poj. (z komorą inhal.)	5909990335190		55,08	68,05	63,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	9,81
Budesonid + Formoterol	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 80+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 60 daw.	5909990882014, 5909990872886		199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	62,87	75,57	58,99	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 60 daw.	5909990882113, 5909990873029	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	72,32	85,57	59,08	ryczałt		29,69
Budesonid + Formoterol	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 320+9 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 60 daw.	5909991079314, 5909990873241	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z	125,45	145,95	128,82	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	20,33

				kortykosteroidami w wysokich dawkach						
Ciclesonid	Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg	1 poj.a 120 daw.	5909990212064	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	130,68	152,57	152,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	12,8
	Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg	1 poj.a 60 daw.	5909990218530		65,34	79,97	76,29		ryczałt	10,08
	Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 µg	1 poj.a 120 daw.	5909990212057		98,28	114,55	76,29		ryczałt	44,66
	Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 µg	1 poj.a 60 daw.	5909990218523		49,14	59,25	38,14		ryczałt	24,31
Fenoterol	Berotec N 100, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę	200 daw. (10 ml)	5909990376414	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	20,39	25,69	18,71	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ^D	ryczałt	10,54
Fenoterol + Ipratropii bromid	Berodual, roztwór do nebulizacji, 0,5+0,25 mg/ml	20 ml (but.)	5909990101917	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu	18,36	22,2	10,45	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	14,95
Fluticasoni propionas + Salmeterol	Asaris, proszek do inhalacji, 100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	5909991034870	199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	64,2	78,65	78,65	Astma; przewlekła obturacyjna choroba płuc; eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,2
	Asaris, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	5909991034887	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	81,6	98,46	98,46		ryczałt	3,2
	Asaris, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	5909991034894	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	109,13	128,82	128,82		ryczałt	3,2
Fluticasoni propionas + Salmeterol	Salmex, proszek do inhalacji, 100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	5909991034900	199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z	64,2	78,65	78,65	Astma; przewlekła obturacyjna choroba płuc; eozynofilowe	ryczałt	3,2

				kortykosteroidami w niskich dawkach				zapalenie oskrzeli		
	Salmex, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	5909991034924	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	81,6	98,46	98,46		ryczałt	3,2
	Salmex, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	5909991034931	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	109,13	128,82	128,82		ryczałt	3,2
	Seretide 125, aerozol wziewny, zawiesina, 125+25 µg	1 szt. (120 daw.)	5909990907014	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	101,65	119,51	98,46		ryczałt	24,25
	Seretide 250, aerozol wziewny, zawiesina, 250+25 µg	1 szt. (120 daw.)	5909990907113	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	155,15	177,14	128,82		ryczałt	51,52
	Seretide 50, aerozol wziewny, zawiesina, 50+25 µg	1 poj.a 120 daw.	5909990906918	199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	78	93,14	78,65		ryczałt	17,69
	Seretide Dysk 100, proszek do inhalacji, 100+50 µg	1 szt. (60 daw.)	5909990832422	199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	85,6	101,12	78,65		ryczałt	25,67
	Seretide Dysk 250, proszek do inhalacji, 250+50 µg	1 szt. (60 daw.)	5909990832521	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	108,82	127,04	98,46		ryczałt	31,78
	Seretide Dysk 500, proszek do inhalacji, 500+50 µg	1 szt. (60 daw.)	5909990832620	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	145,52	167,03	128,82		ryczałt	41,41
Fluticason	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 50 µg	120 daw. (1 poj.)	5909990851317	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty	29,16	34,41	12,71	Astma; przewlekła obturacyjna choroba płuc; eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	24,9
	Flixotide, aerozol	60 daw. (1	5909990851416	jednoskładn kowe -	32,4	38,38	15,89		ryczałt	25,69

	inhalacyjny, zawiesina, 125 µg	poj.)		proszki i aerozole						
	Flixotide, aeroszol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg	120 daw. (1 poj.)	5909990851423		64,8	74,83	31,79		ryczałt	46,24
	Flixotide, aeroszol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg	60 daw. (1 poj.)	5909990851515		59,4	69,16	31,79		ryczałt	40,57
	Flixotide, aeroszol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg	120 daw. (1 poj.)	5909990851522		112,78	128,64	63,57		ryczałt	70,4
	Flixotide, zawiesina do nebulizacji, 500 µg/2 ml	10 poj.a 2 ml	5909990956517	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładn kowe - postacię płynne do nebulizacji w średnich dawkach	30,24	37,88	28,88		ryczałt	12,2
	Flixotide, zawiesina do inhalacji z nebulizatorem, 2 mg/2 ml	10 poj.a 2 ml	5909990956616	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładn kowe - postacię płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	73,44	89,04	86,21		ryczałt	6,03
	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg	1 poj.a 60 daw.	5909990484522		19,44	22,63	6,36		ryczałt	19,47
	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 100 µg	1 poj.a 60 daw.	5909990484621		32,4	37,81	12,71		ryczałt	28,3
	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 250 µg	1 poj.a 60 daw.	5909990484720		64,48	74,5	31,79		ryczałt	45,91
	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 500 µg	1 poj.a 60 daw.	5909990484829		108	123,62	63,57		ryczałt	65,38
	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps., 125 µg	60 kaps. (60 daw.)	5909990785858	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	33,26	41,71	31,79		ryczałt	13,12
	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps., 250 µg	60 kaps. (60 daw.)	5909990785889		61,41	74,7	63,57		ryczałt	16,46
	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 125 µg	120 kaps.	5909990938001		61,41	74,7	63,57		ryczałt	16,46
Fluticason	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 250 µg	120 kaps.	5909990938025	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładn kowe - proszki i aerozole	122,82	143,18	127,14	Astma; przewlekła obturacyjna choroba płuc; eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	26,71
Formoterol	Atimos, aeroszol wziewny, roztwór, 12 µg	1 poj.a 120 daw.	5909990620777	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o	101,52	120,15	114,48	Astma, przewlekła obturacyjna choroba	ryczałt	12,07

	Foradil, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	60 kaps.	5909990792924	długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	57,67	70,09	57,24	płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	16,05
	Foramed, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	60 kaps. (+ inh.)	5909991109523		47,52	59,45	57,24		ryczałt	5,41
	Forastmin, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	60 kaps. (+ inh.)	5909990614400		48,06	60,01	57,24		ryczałt	5,97
	Formoterol Easyhaler, proszek do inhalacji, 12 mcg	1 poj. (120 daw.) (+ op.ochr.)	5909990337446		97,09	115,49	114,48		ryczałt	7,41
	Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 4,5 µg/dawkę	1 szt. (60 daw.)	5909990445219		32,83	40,75	28,62		ryczałt	15,33
	Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 9 µg/dawkę	1 szt. (60 daw.)	5909990445318		41,9	53,55	53,55		ryczałt	3,2
	Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	60 kaps. (+ inh.)	5909990849000		48,57	60,55	57,24		ryczałt	6,51
	Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	120 szt.	5909990996681		97,14	115,55	114,48		ryczałt	7,47
	Zafiron, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	120 kaps.	5909990937981		96,12	114,48	114,48		ryczałt	6,4
	Zafiron, proszek do inhalacji w kaps., 12 µg	60 kaps.	5909990975914		48,58	60,56	57,24		ryczałt	6,52
Glycopyrronii bromidum	Seebri Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 44 µg	30x1 kapsułka (dawka pojedyncza) + 1 inhalator	5909991000882	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	115,83	136,41	136,41	Przewlekła obturacyjna choroba płuc – leczenie podtrzymujące u pacjentów powyżej 18 roku życia	30%	40,92
Indacaterol	Onbrez Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 150 µg	30 kaps. + inhalator	5909990738397	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	97,98	112,43	57,24	Przewlekła obturacyjna choroba płuc – leczenie podtrzymujące u pacjentów powyżej 18 roku życia	30%	72,36
Indacaterol	Onbrez Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 300 µg	30 kaps. + inhalator	5909990738472	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	97,98	116,43	114,48	Przewlekła obturacyjna choroba płuc – leczenie podtrzymujące u pacjentów powyżej 18 roku życia	30%	36,29
Ipratropii	Atrodil, aerozol	10 ml (200)	5909991185879	201.1, Wziewne leki	15,4	20,9	20,9	Astma, przewlekła	ryczałt	3,56

bromid	inhalacyjny, roztwór, 20 µg	daw.)		antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu				obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		
	Atrovent, płyn do inhalacji z nebulizatora, 250 µg/ml	20 ml	5909990322114		11,61	15,11	10,45		ryczałt	7,86
	Atrovent N, aerozol wziewny, roztwór, 20 µg	10 ml (200 daw.)	5909990999019		20,55	26,31	20,9		ryczałt	8,97
	Steri-Neb Ipratropium, roztwór do nebulizacji, 250 µg/ml	20 amp.a 1 ml	5909990977710		11,34	14,83	10,45		ryczałt	7,58
	Steri-Neb Ipratropium, roztwór do nebulizacji, 250 µg/ml	20 amp.a 2 ml	5909990977727		22,68	28,54	20,9		ryczałt	11,2
Mometason	Asmanex Twisthaler, proszek do inhalacji, 400 µg/dawkę	1 poj.a 60 daw.	5909991106638	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	86,29	101,96	76,29	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	32,07
Montelukast	ApoMontessan, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	5909990933648	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	21,6	28,41	28,41	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	8,52
	Astmodil, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	5909990881734		20,52	27,28	27,28		30%	8,18
	Astmodil, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.	5909990881758		11,88	15,56	11,71		30%	7,36
	Astmodil, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.	5909990881772		14,04	18,39	14,64		30%	8,14
	Milukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990668120		15,12	19,53	14,64		30%	9,28
	Milukante, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990668137		22,68	29,54	29,28		30%	9,04
	Milukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt.	5909990668144		13,99	17,78	11,71		30%	9,58
	Monkasta, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990662647		14,58	18,96	14,64		30%	8,71
	Monkasta, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990662685		13,99	17,78	11,71		30%	9,58
Montelukast	Monkasta, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990671243	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	21,6	28,41	28,41	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	8,52
	Montelukast Arrow, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	5909991000745		18,74	25,41	25,41		30%	7,62
	Montelukast Bluefish, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.	5909990871650		8,21	11,71	11,71		30%	3,51
	Montelukast Bluefish, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.	5909990871766		10,15	14,31	14,31		30%	4,29

	Montelukast Bluefish, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	5909990871858		18,36	25,01	25,01		30%	7,5
	Montelukast Sandoz, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	5909990780266		25,92	32,95	29,28		30%	12,45
	Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.	5909990803743		14,47	18,27	11,71		30%	10,07
	Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.	5909990803767		16,2	20,66	14,64		30%	10,41
	Promonta, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (blis.)	5909990671052		16,2	20,1	11,71		30%	11,9
	Promonta, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (blis.)	5909990671076		16,42	20,89	14,64		30%	10,64
	Promonta, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (blis.)	5909990671090		21,55	28,36	28,36		30%	8,51
	Romilast, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.	5909991007263		7,13	10,59	10,59		30%	3,18
	Romilast, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.	5909991007270		8,91	13,01	13,01		30%	3,9
	Romilast, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	5909991007300		17,82	24,44	24,44		30%	7,33
	Symlukast 10, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (4 blis.po 7 szt.)	5909990697939		18,36	25,01	25,01		30%	7,5
	Symlukast 4, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (4 blis.po 7 szt.)	5909990697762		8,1	11,6	11,6		30%	3,48
	Symlukast 5, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (4 blis.po 7 szt.)	5909990697892		10,15	14,31	14,31		30%	4,29
Natrii cromoglicas	Cromoxal, roztwór do nebulizacji, 0,01 g/ml	50 amp.a 2 ml	5909990375318	202.0, Wziewne kromony	32,4	41,62	41,62	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,2
Salbutamol	Buventol Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg	1 poj.a 200 daw. (+poj.ochron.)	5909991106928	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	22,24	26,94	14,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ^E	ryczałt	16,11
	Buventol Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg	1 poj.a 200 daw. (+poj.ochron.)	5909991107826		37,3	44,8	28,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ^E	ryczałt	22,07
	Sabumalin, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 100 µg	1 poj. (200 dawek)	5909990764150		8,82	12,85	12,85	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ^F	ryczałt	3,2
	Salbutamol Hasco, syrop, 2 mg/5 ml	100 ml	5909990317516	197.2, Doustne leki beta-2-mimetyczne o	4,86	7,13	7,13	We wszystkich zarejestrowanych	ryczałt	3,2

				krótkim działaniu, przeznaczone do stosowania w leczeniu chorób układu oddechowego				wskazaniach na dzień wydania decyzji ^g		
	Steri-Neb Salamol, roztwór do nebulizacji, 1 mg/ml	20 poj.po 2,5 ml	5909990727414	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	21,6	23,52	2,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ^h	ryczałt	23,52
	Steri-Neb Salamol, roztwór do nebulizacji, 2 mg/ml	20 poj.po 2,5 ml	5909990727513		We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ^h	ryczałt	33,28			
	Ventolin, aerozol wziewny, zawiesina, 100 µg/dawkę	1 poj.a 200 daw.	5909990442010		We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ⁱ	ryczałt	3,2			
	Ventolin, Płyn do inhalacji z nebulizatora, 1 mg/ml	20 amp.a 2,5 ml	5909990454013		We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ^j	ryczałt	15,58			
	Ventolin, Płyn do inhalacji z nebulizatora, 2 mg/ml	20 amp.a 2,5 ml	5909990454112		We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ^j	ryczałt	17,37			
	Ventolin Dysk, proszek do inhalacji, 200 µg	1 poj.a 60 daw.	5909990911912		We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ^k	ryczałt	14,28			
	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps., 0,05 mg	60 kaps. (+ inh.)	5909991109424		198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	49,03	61,03	57,24	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
Salmeterol	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps., 0,05 mg	90 kaps. (+ inh.)	5909991109431	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	73,55	89,3	85,86	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	8,24
	Pulveril, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 25 µg/dawkę	120 dawek	5909990867653		52,02	64,17	57,24		ryczałt	10,13
	Serevent, aerozol wziewny, zawiesina, 25 µg	1 szt. (120 daw.)	5909990623099		69,36	82,39	57,24		ryczałt	28,35
	Serevent Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg	1 szt. (60 daw.)	5909990437825		71,32	84,44	57,24		ryczałt	30,4
Theophyllin	Euphyllin CR retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 250 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990665419	203.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych	5,4	7,44	6	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień	ryczałt	4,64

				chorobach dróg oddechowych - teofilina - postaci o przedłużonym uwalnianiu				wydania decyzji ^L		
	Euphyllin Long, kaps. o zmodyf kowanym uwalnianiu, twarde, 200 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990450114		6,48	8,22	4,8	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ^L	ryczałt	6,62
	Euphyllin Long, kaps. o zmodyf kowanym uwalnianiu, twarde, 300 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990450213		8,64	11,16	7,2	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ^L	ryczałt	7,16
	Theospirex retard, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 tabl.	5909990261215		8,42	12	12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ^L	ryczałt	4
	Theospirex retard, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990803910		6,31	8,4	6	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ^L	ryczałt	5,6
	Theovent 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990149926		8,51	12,09	12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ^L	ryczałt	4,09
Tiotropii bromid	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist.)	5909990985111	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	119,84	140,62	140,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ^M	30%	42,19
	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist.)	5909990985111		119,84	140,62	140,62	Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową	ryczałt	3,2
Tiotropii bromidum	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist. + Handihaler)	5909990985128	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	125,19	146,24	140,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ^M	30%	47,81
	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist. + Handihaler)	5909990985128		125,19	146,24	140,62	Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową	ryczałt	8,82

^A Wskazania do stosowania wynikające z ChPL: Budezonid w postaci zawiesiny do nebulizacji jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych, młodzieży oraz u niemowląt i dzieci w wieku od sześciu miesięcy do 12 lat. Nebbud jest wskazany w astmie oskrzelowej u pacjentów, u których stosowanie inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem lub inhalatora proszkowego jest niezadowolające lub niewłaściwe.

^B Wskazania do stosowania wynikające z ChPL: Nebbud jest wskazany w astmie oskrzelowej u pacjentów, u których stosowanie inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem lub inhalatora proszkowego jest niezadowolające lub niewłaściwe.

^C Wskazania do stosowania wynikające z ChPL: u pacjentów z astmą oskrzelową, u których konieczne jest długotrwałe podawanie GKS w celu kontrolowania procesu zapalnego toczącego się w układzie oddechowym; u pacjentów z zespołem krupy – ostrym zapaleniem krtani, tchawicy i oskrzeli – niezależnie od etiologii, wiążącym się z istotnym zwięzieniem górnych dróg oddechowych, dusznością lub „szczekającym” kaszlem i prowadzącym do zaburzeń oddychania

^D Wskazania do stosowania wynikające z ChPL: zapobieganie napadom duszności wywołanej skurczem oskrzeli w astmie wysiłkowej objawom nocnym astmy oskrzelowej oraz przed przewidywanym kontaktem ze znanym alergenem. Leczenie duszności wywołanej skurczem oskrzeli w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, takich jak astma oskrzelowa i POChP. U pacjentów z astmą oskrzelową lub POChP reagująca na steroidy, należy brać pod uwagę jednoczesne leczenie przeciwzapalne. Leczenie skojarzone – przed podaniem innych leków w aerozolu takich jak glikokortykosteroidy, kromoglu kany dwusodowy, antybiotyki, środki upłynniające wydzielinę drzewa oskrzelowego. Wczesniejsze podanie preparatu Berotec N 100 ułatwia głębsze dotarcie stosowanych leków i zwiększa ich skuteczność.

^E Wskazania do stosowania wynikające z ChPL: objawowe leczenie napadów astmy; objawowe leczenie zaostrzeń astmy oraz zaostrzeń przewlekłej obturacyjnej choroby płuc z odwracalną obturacją dróg oddechowych; zapobieganie napadom astmy wywołanym przez wysiłek lub alergeny; lek jest szczególnie zalecanu w łagodzeniu objawów łagodnej, umiarkowanej i ciężkiej astmy, pod warunkiem, że jego zastosowanie nie opóźnia rozpoczęcia podawania wziewnych kortykosteroidów.

^F Wskazania do stosowania wynikające z ChPL: leczenie objawowe odwracalnej obturacji oskrzeli w przebiegu astmy oskrzelowej i POChP, w tym przewlekłego zapalenia oskrzeli i rozedmy płuc; zapobieganie astmy wysiłkowej i wywołanej przez alergeny.

^G Wskazania do stosowania wynikające z ChPL: w stanach skurczowych oskrzeli w przebiegu astmy oskrzelowej i w odwracalnej obturacji dróg oddechowych jest szczególnie przydatny w celu łagodzenia objawów astmy, pod warunkiem, że jego stosowanie nie opóźnia wdrożenia systematycznego leczenia wziewnym kortykosteroidem.

^H Wskazania do stosowania wynikające z ChPL: leczenie stanów astmatycznych; leczenie ostrych stanów skurczowych oskrzeli w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc i astmie, nie poddających się zwykle stosowanym metodom leczenia.

^I Wskazania do stosowania wynikające z ChPL: w leczeniu skurczu oskrzeli lub w przypadku odwracalnej obturacji dróg oddechowych; może być przyjmowany zapobiegawczo przed wysiłkiem przez pacjentów z astmą wysiłkową, a także przed przewidywanym kontaktem z alergenami powodującymi zwykle napad duszności; jest szczególnie zalecany w leczeniu astmy o łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim przebiegu pod warunkiem, że jego zastosowanie nie opóźnia rozpoczęcia podawania wziewnych GKS.

^J Wskazania do stosowania wynikające z ChPL: ostry, ciężki napad astmy oskrzelowej (stan astmatyczny); stany skurczowe oskrzeli nie poddające się zwykle stosowanym metodom leczenia.

^K Wskazania do stosowania wynikające z ChPL: zaleca się w leczeniu objawów astmy, w leczeniu skurczu oskrzeli lub odwracalnej obturacji dróg oddechowych; zapobiegawczo przed wysiłkiem u pacjentów z astmą wysiłkową, a także przed przewidywanym kontaktem z alergenami powodującymi zwykle napad duszności, jest szczególnie cennym lekiem w leczeniu astmy o łagodnym, średniociężkim lub ciężkim przebiegu pod warunkiem, że jego zastosowanie nie opóźnia rozpoczęcia podawania wziewnych GKS

^L Wskazania do stosowania wynikające z ChPL: zapobieganie i leczenie zaburzeń oddechowych spowodowanych skurczem oskrzeli w astmie oskrzelowej i POChP; produkt nie jest przeznaczony do leczenia doraźnego stanu astmatycznego (ciężkiego napadu astmy oskrzelowej) lub nagłego skurczu oskrzeli (napady duszności spowodowane zwięzieniem oskrzeli).

^Ł Wskazania do stosowania wynkające z ChPL: zapobieganie skurczom oskrzeli w przebiegu astmy oskrzelowej i POChP; produkt nie jest przeznaczony do doraźnego leczenia stanu astmatycznego (ciężkiego napadu astmy) lub zaburzeń oddychania spowodowanych ostrym skurczem oskrzeli.

^M Wskazania do stosowania wynikające z ChPL: jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u pacjentów z POChP.

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla Berodualu N w populacji pacjentów z astmą oskrzelową w analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano 3 leki: jeden lek z grupy krótkodziałających leków antycholinergicznym (ipratropium), jeden lek z grupy wziewnych glikokortykosteroidów (budezonid) oraz jeden lek łączący dwie substancje czynne z grupy długodziałających β_2 mimetyków/wziewnych glikokortykosteroidów (salmeterol/flutykazon), a w populacji pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc – jeden lek z grupy krótkodziałających leków antycholinergicznym (ipratropium). Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawia tabela 9.

Wybrane przez wnioskodawcę komparatory, zarówno w przypadku populacji pacjentów z astmą, jak i pacjentów z POChP są stosowane w aktualnej praktyce klinicznej i rekomendowane w wytycznych klinicznych. Jednak pewne wątpliwość można mieć, co do wyboru komparatorów dla pacjentów z astmą oskrzelową. Mimo, iż produkt leczniczy Berodual N jest zarejestrowany zarówno w leczeniu doraźnym, jak i kontrolującym astmę oskrzelową, to z wytycznych klinicznych oraz aktualnej praktyki wynika, iż lek ten powinien być stosowany raczej doraźnie. W związku z powyższym komparatory powinny stanowić raczej leki stosowane w leczeniu doraźnym. Takim lekiem jest właśnie bromek ipratropium, niemniej jednak we wszystkich wytycznych praktyki klinicznej zaleca się w leczeniu doraźnym stosowanie przede wszystkim leków z grupy SABA (np. salbutamol czy fenoterol), zaś SAMA (np. ipratropium) jako alternatywę (wytyczne GINA 2014).

Aktualnie na liście leków refundowanych m.in. we wskazaniach: astma, POChP, znajduje się produkt leczniczy Berodual, zawierający te same substancje czynne, co wnioskowane, ale w innej postaci farmaceutycznej – roztwór do nebulizacji. W związku z czym, wydaje się zasadne, żeby wnioskodawca przeprowadził porównanie do tego komparatora. W ramach uzupełnienia analiz wnioskodawca przeprowadził ponowną selekcję abstraktów mającą na celu zidentyfikowanie RCT, w których porównywano ze sobą ww. technologie medyczne (na etapie projektowania strategii wyszukiwania dla wnioskowanej interwencji nie zastosowano żadnych ograniczeń). W wyniku ponownej selekcji odnaleziono 1 RCT *Guerin 1999* obejmujące 18 pacjentów z POChP, którzy zostali zaintubowani dotchawiczo oraz byli wentylowani mechanicznie z powodu ostrej niewydolności oddechowej i którzy otrzymywali FEN/IPRaero (dawka inhalacyjna 50 µg/20 µg w postaci 4 rozpyleń za pomocą inhalatora MDI) lub FEN/IPRnebu (dawka inhalacyjna 1,25 mg fenoterolu i 500 µg ipratropium w 5 ml roztworu soli fizjologicznej za pomocą nebulizatora). Jednak badanie to nie spełniało kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego wnioskodawcy głównie w zakresie ocenianych punktów końcowych (wartość oporu całkowitego, wartość oporu przerwanioowego, całkowite ciśnienie końcowo-wydechowe w drogach oddechowych, końcowo wydechowa objętość płuc). W związku z powyższym wnioskodawca podjął próbę odnalezienia badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego ww. technologii medycznych przez wspólny komparator – placebo (przeprowadzono ponowną selekcję abstraktów). Analiza pełnych tekstów publikacji wykazała, że nie ma danych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego FEN/IPRaero vs FEN/IPRnebu poprzez placebo. Wnioskodawca zwrócił również uwagę, że nie ma możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez inny komparator, ponieważ technologie te ze względu na różnice w drodze podania nie mają wspólnego komparatora.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru.

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Astma oskrzelowa		
Komparator 1 – Ipratropium (SAMA)	<ul style="list-style-type: none"> ➢ zarejestrowany w Polsce do stosowania w tym samym wskazaniu; ➢ należy do tej samej grupy leków co jedna ze składowych leku złożonego (SABA); ➢ ma tę samą drogę podania (wziewna); ➢ rekomendowany do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej; ➢ zalecany do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez niektórych polskich ekspertów klinicznych; ➢ refundowany w przedmiotowym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce; ➢ cechuje się średnią wielkością sprzedaży; ➢ będzie znajdował się w tej samej grupie limitowej co oceniana interwencja; ➢ istnieje możliwość przeprowadzenia porównania bezpośredniego na podstawie badań RCT. 	<p>Wybór zasadny</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ Należy do tej samej grupy leków co jedna ze składowych leku złożonego, jednak nie do SABA, a do SAMA; ➢ Rekomendowany wytycznych klinicznych GINA 2014 jako alternatywny do SABA ze względu na dłuższy czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie;

<p>Komparator 2 – Budezonid (wGKS)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ zarejestrowane w Polsce do stosowania w tym samym wskazaniu; ➤ mają tę samą drogę podania (wziewna); ➤ rekomendowane do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez polskie i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej; ➤ zalecane do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez większość polskich ekspertów klinicznych; ➤ w opinii polskich ekspertów klinicznych uznawane za leki najtańsze w przedmiotowym wskazaniu; ➤ refundowane w przedmiotowym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce; ➤ cechuje się wysoką wielkością sprzedaży. 	<p>Wybór zasadny</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ rekomendowany w leczeniu kontrolującym astmę.
<p>Komparator 3 – Salmeterol/flutikazon (LABA/wGKS)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ zarejestrowane w Polsce do stosowania w tym samym wskazaniu; ➤ mają tę samą drogę podania (wziewna); ➤ rekomendowane do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez polskie i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej; ➤ zalecane do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez niektórych polskich ekspertów klinicznych; ➤ w opinii polskich ekspertów klinicznych uznawane za leki najskuteczniejsze w przedmiotowym wskazaniu; ➤ refundowane w przedmiotowym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce; ➤ cechuje się wysoką wielkością sprzedaży. 	<p>Wybór zasadny</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ rekomendowany w leczeniu kontrolującym astmę.
Przewlekła obturacyjna choroba płuc		
<p>Komparator 1 - Ipratropium</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ zarejestrowany w Polsce do stosowania w tym samym wskazaniu; ➤ należy do tej samej grupy leków co jedna ze składowych leku złożonego (SABA); ➤ ma tę samą drogę podania (wziewna); ➤ rekomendowany do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez polskie i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej; ➤ zalecany do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez niektórych polskich ekspertów klinicznych; ➤ w opinii polskich ekspertów klinicznych uznawany za lek najtańszy i najskuteczniejszy w przedmiotowym wskazaniu; ➤ refundowany w przedmiotowym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce; ➤ cechuje się średnią wielkością sprzedaży; ➤ będzie znajdował się w tej samej grupie limitowej co oceniana interwencja; ➤ istnieje możliwość przeprowadzenia porównania bezpośredniego na podstawie badań RCT. 	<p>Wybór zasadny</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Należy do tej samej grupy leków co jedna ze składowych leku złożonego, jednak nie do SABA, a do SAMA; ➤ SAMA rekomendowane są w zaleceniach polskich i zagranicznych jako lek z wyboru w leczeniu pacjentów z lżejszym stopniem zaawansowania choroby jako lek doraźny i w dalszych liniach leczenia pacjentów z większym stopniem nasilenia choroby.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej wykonanego w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy, nie odnaleziono przeglądów systematycznych potencjalnie spełniających kryteria włączenia do analizy (patrz tab. 12 niniejszej AWA). Przeglądów systematycznych nie odnaleziono również w ramach wykonanego przez Agencję wyszukiwania kontrolno-aktualizacyjnego (z uwzględnieniem kryteriów włączenia przedstawionych przez wnioskodawcę).

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania bromowodorku fenoterolu/ipratropowego bromku jednowodnego (w jednym opakowaniu) w postaci aerozolu do inhalacji (Beodual N) w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej (zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli z rozedmą lub bez rozedmy płuc) i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

3.3.1.1.Strategia wyszukiwania

Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera opis procesu wyszukiwania i selekcji publikacji w ramach przeglądu systematycznego, z predefiniowanymi kryteriami ich włączenia i wykluczenia (patrz tab. 10 niniejszej AWA).

W celu identyfikacji opracowań wtórnych w analizie wnioskodawcy przeszukano następujące elektroniczne bazy danych: *Medline* przez *Pubmed*, *EMBASE*, *Cochrane Library* – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assesment*; *Center for Reviews and Dissemination* – bazy *Database of Abstracts of Rewiews of Effects*, *NHS Economic Evaluation Database*, *Health Technology Assessment (HTA) Database* oraz serwisy internetowe: *National Institute for Health and Clinical Excellence*, *Statens breeding for medicinsk utavedering*, *The Canadian Agency for Drugs and technologies in Health*, *Agency for Healthcare Research and Quality*, *European Medicines Agency*, *Food and Drug Administration*, *International Network of Agenciesfor Health Technology Assessment*.

W celu odnalezienia badan pierwotnych przeszukano bazy: *Cochrane Library*, *Pubmed*, *EMBASE*. Przeszukano również rejestr badań klinicznych: <http://www.clinicaltrial.gov>.

Przeszukane zasoby są zgodne z rekomendowanymi w polskich wytycznych HTA.

Strategia wyszukiwania dla baz *Medline* przez *Pumbed*, *EMBASE*, *Cochrane Library* oraz *Center for Reviews and Dissemination* została zbudowana poprawnie dla przedstawionego celu analizy. Struktura zastosowanych kwerend była odpowiednia do przedstawionego we wniosku problemu decyzyjnego. Nie wykryto błędów obniżających czułość zastosowanej strategii wyszukiwania.

Wyszukiwanie badań pierwotnych, opracowań wtórnych oraz badań nieopublikowanych (baza *clinicaltrials.gov*) na potrzeby analizy klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono w dniach 07.07.2014 – 10.07.2014 r.

W związku z brakiem badań, w których porównano by wnioskowaną interwencję z budesonidem lub salmeterolem i flutykazonem, wnioskodawca przeprowadził dodatkowe wyszukiwanie w medycznych bazach danych w dniach 18.07.2014 r. (FEN/IPRaero vs BUD oraz FEN/IPRaero vs SAL/FLU poprzez wspólny komparator w postaci ipratropium) oraz 06.10.2014 r. (FEN/IPRaero vs BUD oraz FEN/IPRaero vs SAL/FEN poprzez wspólny komparator w postaci placebo).

Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych, jak i pierwotnych była prowadzona niezależnie przez 2 analityków.

Wyszukiwanie kontrolno-aktualizacyjne Agencji, miało miejsce w dniach 26,27.11.2014 r. i obejmowało 3 główne bazy bibliograficzne *Medline via Pubmed*, *Embase*, *Cochrane Library*. Nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, które nie zostały opisane w analizach wnioskodawcy, a także badań które mogły pojawić się po dacie złożenia wniosku.

3.3.1.2.Kryteria włączenia/wykluczenia

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden, z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

Należy zwrócić uwagę na aspekty przedstawione w tabeli poniżej dotyczące zdefiniowania kryteriów selekcji w oparciu o schemat PICO.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [na podstawie tab. 1. AKL wnioskodawcy].

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> ➢ dzieci w wieku powyżej 6 roku życia i dorośli; ➢ pacjenci z astmą oskrzelową lub POChP, ➢ chorzy poddani leczeniu, które ma rozszerzyć oskrzela. 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ chorzy w wieku poniżej 6 roku życia; ➢ pacjenci w innym stanie klinicznym (np. mukowiscydoza), ➢ pacjenci z zaporową kardiomiopatią przerostową lub zaburzeniami rytmu z przyspieszoną czynnością serca (≥ 50% populacji badanej) 	Brak uwag.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> ➢ fenoterol bromowodorku/ipratropiowy bromek jednowodny w jednym opakowaniu w postaci aerozolu do inhalacji, ➢ podawany w dawce rejestracyjnej dla produktu leczniczego Berodual N wynoszącej 50 µg/20 µg, ➢ preparat podawany w formie MDI, ➢ preparat podawany w zalecanej dawce: 1 lub 2 rozpylenia, maksymalnie do 8 rozpyleń na dobę (przeciętnie 1 lub 2 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ zastosowanie w innej formie np. roztwór do inhalacji czy proszek do inhalacji; ➢ zastosowanie w innym inhalatorze np. nebulizator. 	Brak uwag.

	rozpylenia 3 razy na dobę), jedna dawka inhalacyjna zawiera 50 µg fenoterolu oraz 21 µg ipratropium jednowodnego (co odpowiada 20 µg ipratropium bezwodnego), ➤ dopuszczono podawanie w dawce wyższej niż rejestracyjna, wynoszącej 100 µg/40 µg (ze względu na przedstawiony w CHPL dla leku Berodual N schemat dawkowania).		
Komparatory	Astma		
	➤ ipratropium w postaci aerozolu wziewnego do inhalacji (IPR, np. Atrovent N®); ➤ preparat podawany w formie MDI (ang. metered-dose inhaler); ➤ podawany w zalecanej dawce: 2 odmierzone dawki (rozpylenia) 4 razy dziennie; jedna dawka inhalacyjna zawiera 21µg ipratropium jednowodnego (co odpowiada 20 µg ipratropium bezwodnego); ➤ podawany w dawce wyższej niż rejestracyjna wynoszącej 40 µg.	➤ zastosowanie w innej formie np. roztwór do inhalacji czy proszek do inhalacji; ➤ zastosowanie w innym inhalatorze np. nebulizer.	Patrz rozdział 3.1.2
	➤ budezonid w postaci aerozolu do inhalacji (BUD, np. Budair®); ➤ preparat podawany w formie MDI (ang. metered-dose inhaler); ➤ podawany w zalecanej dawce: ○ <u>dorośli i dzieci w wieku powyżej 12 lat:</u> w ciężkiej astmie, w początkowym okresie leczenia kortykosteroidami wziewnymi lub po zmniejszeniu dawki bądź odstawieniu kortykosteroidów doustnych, zalecana dawka leku wynosi 200 m krogramów (1 rozpylenie) 2 do 4 razy na dobę; w okresach zaostrzenia objawów astmy, dobową dawkę leku można zwiększyć maksymalnie do 1600 mikrogramów; dawkę podtrzymującą ustala się indywidualnie, i powinna być ona najmniejszą dawką zapewniającą kontrolę objawów astmy: 200 mikrogramów (1 rozpylenie) na dobę zazwyczaj jest wystarczające; ○ <u>dzieci w wieku od 6 do 12 lat:</u> zazwyczaj 200 m krogramów (jedno rozpylenie) na dobę; w razie konieczności dawkę leku można zwiększyć do 400 µg na dobę.	➤ zastosowanie w innej formie np. roztwór do inhalacji czy proszek do inhalacji; ➤ zastosowanie w innym inhalatorze np. nebulizer.	Patrz rozdział 3.1.2
	➤ salmeterol/flutazon w postaci aerozolu do inhalacji (SAL/FLU; np. Seretide®); ➤ preparat podawany w formie MDI (ang. metered-dose inhaler); ➤ podawany w zalecanej dawce: ○ <u>dorośli i młodzież w wieku od 12 lat:</u> dwie inhalacje produktu leczniczego Seretide 50® zawierające 25 µg salmeterol i 50 µg flutazonu dwa razy na dobę lub dwie dawki inhalacji produktu leczniczego Seretide 125® zawierające 25 µg salmeterolu i 125 µg flutazonu dwa razy na dobę lub dwie inhalacje produktu leczniczego Seretide 250® zawierające 25 µg salmeterol i 250 µg flutikazonu dwa razy na dobę.	➤ zastosowanie w innej formie np. roztwór do inhalacji czy proszek do inhalacji; ➤ zastosowanie w innym inhalatorze np. nebulizer.	Patrz rozdział 3.1.2.
	POCHP		
➤ ipratropium w postaci aerozolu wziewnego do inhalacji (IPR); ➤ preparat podawany w formie MDI (ang. metered-dose inhaler); ➤ podawany w zalecanej dawce: 2 odmierzone dawki (rozpylenia) 4 razy dziennie; jedna dawka inhalacyjna zawiera 21µg ipratropium jednowodnego (co odpowiada 20 µg ipratropium bezwodnego);	➤ zastosowanie w innej formie np. roztwór do inhalacji czy proszek do inhalacji; ➤ zastosowanie w innym inhalatorze np. nebulizer.	Brak uwag.	

	<ul style="list-style-type: none"> ➤ podawany w dawce wyższej niż rejestracyjna wynoszącej 40 µg. 		
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> ➤ <u>skuteczność kliniczna (dla astmy oskrzelowej i POChP):</u> natężona objętość wydechowa pierwszo sekundowa (wartość FEV1), natężona pojemność życiowa (FVC); maksymalny przepływ wydechowy w wybranych momentach natężonego wydechu (MEF25, 50, 75); objętość zalegająca (RV); terapia ratunkowa; ocena tolerancji wysiłku; ocena zaostrzeń; jakość życia pacjentów; stopień dyscypliny terapeutycznej (ang. <i>compliance</i>); ➤ <u>skuteczność kliniczna (tylko dla astmy oskrzelowej):</u> szczytowy przepływ wydechowy (PEF); PD20 FEV1 (próba prowokacyjna; natężony przepływ środkowowydechowy (FEF25-75%); ocena objawów choroby (duszność, kaszel oraz plwocina); pogorszenie choroby; zmiana nasilenia objawów choroby (dobowa, nocna, dzienna); dni wolne od objawów choroby; ➤ <u>skuteczność kliniczna (tylko dla POChP):</u> pojemność życiowa (VC); ocena stopnia duszności, np. w skali TDI/BDI/CR10/VAS; ➤ <u>profil bezpieczeństwa:</u> zgony; zdarzenia/działania niepożądane (ogółem, ciężkie, poważne); specyficzne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem; parametry laboratoryjne, związane z czynnością układu krążenia (w tym wydłużenie odstępu QT, nieprawidłowości w EKG) – dotyczy tylko wskazania POChP; rezygnacje z udziału w badaniu lub rezygnacje z leczenia. 	<p>Punkty końcowe inne niż predefiniowane oraz punkty końcowe oceniające:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ biodostępność leku; ➤ biochemię; ➤ farmakodynamikę i/lub farmakokinetykę; ➤ koszty lub efektywność kosztów. 	Brak uwag.
Typ badań	<p><u>Analiza główna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ badania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy raporty HTA); ➤ pierwotne badania kliniczne z grupą kontrolną i randomizacją (RCT); ➤ w przypadku braku badań RCT, bezpośrednio porównujących interwencję wnioskowaną z wybranym komparatorem planowano włączyć badania o niższym poziomie wiarygodności tj. badania nierandomizowane, badania obserwacyjne z/bez grupy kontrolnej; ➤ przewidziano ponadto możliwość włączenia do analizy badań analizujących skuteczność praktyczną ocenianej interwencji względem wybranego komparatora lub samej interwencji (badania z jednym ramieniem). <p><u>Poszerzona analiza bezpieczeństwa (jeśli dostępne)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ dane z: ChPL, EMA, FDA, URPL, PSUR; ➤ dane dodatkowe (badania pierwotne RCT porównujące FEN/IPRaero z placebo); ➤ dane z badań długim horyzoncie czasowym, o charakterze badań obserwacyjnych (≥ 8 tygodni); ➤ dane z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. <p><u>Poszerzona analiza skuteczności praktycznej:</u></p>	<p><u>Analiza główna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ brak randomizacji (założono jednak, że w przypadku braku badań RCT w ramach analizy efektywności klinicznej zostaną wykorzystane badania z niższego poziomu wiarygodności); ➤ artykuły pogładowe; ➤ analizy post-hoc; ➤ opisy przypadków, opisy serii przypadków. 	Brak uwag.

	<ul style="list-style-type: none"> ➤ dane z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. 		
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> ➤ badania kliniczne przeprowadzone na ludziach; ➤ badania opublikowane w postaci pełnych tekstów; ➤ publikacje w języku: polskim, angielskim, francuskim czy niemieckim. ➤ <u>okres obserwacji i leczenia:</u> nie wprowadzono ograniczeń odnośnie czasu trwania obserwacji i leczenia w przypadku badań włączonych do analizy efektywności klinicznej. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ badania z wykorzystaniem modeli zwierzęcych; ➤ badania niepublikowane, dostępne jedynie doniesienia konferencyjne; ➤ inny język publikacji. 	Brak uwag.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Astma oskrzelowa

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 7 badań klinicznych (analiza główna), które umożliwiły przeprowadzenie bezpośredniego porównania interwencji wnioskowanej (FEN/IPR_{aero}) z ipratropium u pacjentów z astmą oskrzelową (Serra 1986, Carnimeo 1986, Crimi 1986, Salat 1987, Salatova 1987, Rutkowski 1994, Jędrys 1994).

4 z pośród włączonych badań, to badania RCT (Carnimeo 1986, Crimi 1986, Serra 1986, Jędrys 1994), pozostałe 3 są badaniami bez randomizacji (Salat 1987, Salatova 1987, Rutkowski 1994).

Tylko w jednym badaniu (Jędrys 1994) podawano FEN/IPRaero w dawce zgodnej z zarejestrowaną w ChPL w populacji dzieci od 6 do 18 roku życia. FEN/IPRaero w dawce zgodnej z zarejestrowaną z ChPL w populacji dorosłych (od 18 roku życia) podawano w 3 badaniach (Salat 1987, Salatova 1987, Rutkowski 1994). FEN/IPRaero w dawce wyższej niż dawka rejestracyjna dla produktu leczniczego Berodual N¹ podawano w jednym badaniu dotyczącym populacji dorosłych (Serra 1986) i w 2 badaniach w populacji dzieci i młodzieży (Carnimeo 1986, Crimi 1986). Okres obserwacji w badaniach wynosił od 1 do 14 dni (w badaniu Salatova 1987 nie podano czasu trwania badania). Badania obejmowały od 12 do 56 osób. W badaniach oceniano punkty końcowe związane z poprawą funkcjonowania płuc: szczytowy przepływ wydechowy, maksymalny przepływ wydechowy, natężoną objętość wydechową pierwszosekundową, natężoną pojemność życiową, natężony przepływ środkowowydechowy, objętość zalegającą, nasilenie duszności, nasilenie kaszlu, odkrztuszanie płwociny.

Nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych, w których porównywano bezpośrednio lub pośrednio (poprzez wspólny komparator w postaci ipratropium) efektywność kliniczną i bezpieczeństwo wnioskowanej interwencji względem budezonidu (BUD) lub samleterolu i flutykazonu (SAL/FLU). Nie zidentyfikowano również żadnego badania umożliwiającego porównanie pośrednie wnioskowanej interwencji z salmeterolem/flutykazonem poprzez wspólny komparator w postaci placebo. Zidentyfikowano natomiast 3 badania, spełniające kryteria włączenia odnośnie populacji, interwencji i komparatora, do porównania pośredniego wnioskowanej technologii z budezonidem poprzez wspólny komparator w postaci placebo. Niemniej jednak przeprowadzona przez wnioskodawcę ocena zasadności przeprowadzenia niniejszego porównania wskazała na brak możliwości jego wykonania za względu na brak kompletnych danych liczbowych w odniesieniu do wyników oraz brak wspólnych punktów końcowych.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 4 badania RCT umożliwiające przeprowadzenie bezpośredniego porównania interwencji wnioskowanej względem ipratropium u pacjentów z POChP (Solari 1981, Charoenpan 1991, Petralgia 1983, Huhti 1986). W 2 badaniach (Solari 1981, Charoenpan 1991) FEN/IPRaero podawany był w dawce zgodnej z zarejestrowaną w CHPL dla produktu leczniczego Berodual N®. W pozostałych 2 badaniach (Petralgia 1983, Huhti 1986) FEN/IPRaero podawany był w dawce wyżej niż zarejestrowana w ChPL dla produktu leczniczego Berodual N®. Okres obserwacji w badaniach wynosił 3-4 dni. Uczestniczyło w nich od 11-16 pacjentów z POChP. W badaniach oceniano punkty końcowe związane z poprawą funkcjonowania płuc: natężoną objętość wydechową pierwszosekundową, natężoną pojemność życiową, maksymalny przepływ środkowowydechowy, pojemność życiową oraz objętość zalegającą.

Dowody skuteczności praktycznej i poszerzonej analizy bezpieczeństwa

Jako źródło dowodów skuteczności praktycznej w analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano badanie Morton 1984, w którym oceniano skuteczność praktyczną FEN/IPRaero wśród pacjentów z astmą

¹ We wszystkich badaniach, w których FEN/IPRaero był podawane w dawce wyższej niż dawka rejestracyjna dla produktu leczniczego Berodual N, podawano produkt Duvent.

oskrzelową lub przewlekłym obturacyjnym zapaleniem oskrzeli. W badaniu brało udział 122 pacjentów, okres obserwacji wynosił 6 tygodni. W badaniu oceniano punkty końcowe związane z poprawą funkcjonowania płuc: szczytowy przepływ wydechowy, nasilenie kaszlu, świszczącego oddechu oraz duszności. Oceniana była również odpowiedź na leczenie według pacjenta i lekarza, a także preferencje pacjenta dotyczące leczenia. Wyniki badania *Morton 1984* zostały również uwzględnione w poszerzonej analizie bezpieczeństwa i odnosiły się do następujących działań niepożądanych: zły posmak w ustach, zawroty głowy, bóle głowy, suchość w ustach, nudności, kołatanie serca, omdlenia, skurcze w klatce piersiowej, drżenie, senność, trudności w oddawaniu moczu, niewyraźne widzenie.

Dodatkowo, w poszerzonej analizie bezpieczeństwa analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono wyniki pochodzące z następujących badań:

- badania RCT bezpośrednio porównujące FEN/IPRaero z PLC: *Petraglia 1983, Bonsignore 1986, Imhof 1993*;
- badania długoterminowe, o charakterze obserwacyjnym, bez grupy kontrolnej, trwające powyżej 8 tygodni: *Ulmer 1979, Barnabe 1986, Serra 1986 B, Baculard 1995, Cecere 1986, Carlone 1986*.

Badanie *Bonsignore 1986* dotyczyło pacjentów z astmą, zaś badania *Petraglia 1983* i *Imhof 1993* pacjentów z POChP. W badaniach uczestniczyło od 11 do 24 pacjentów, a okres obserwacji wynosił od 1 do 4 dni. W badaniach tych oceniano punkty końcowe związane z częstością akcji serca, ciśnieniem tętniczym krwi oraz z jakimikolwiek zdarzeniami niepożądanymi.

Pozostałe badania, to badania długoterminowe, trwające powyżej 8 tygodni, bez grupy kontrolnej. W badaniach opisano wyniki leczenia pacjentów z astmą oskrzelową, przewlekłym zapaleniem oskrzeli (*Barnabe 1986, Carlone 1986, Baculard 1995*) oraz POChP (*Ulmer 1979, Cecere 1986, Serra 1986 B*). Pacjenci otrzymywali FEN/IPRaero w zarejestrowanej dawce lub w wyższej dawce (100 µg/ 40 µg). W badaniach uczestniczyło od 14 do 92 pacjentów. W analizie wnioskodawcy przytoczono wyniki dotyczące: częstości akcji serca, ciśnienia tętniczego krwi, zaburzeń rytmu serca, zdarzeń niepożądanych, kaszlu, drżenia, drgawek, suchości w jamie ustnej, wrażenia rozszerzenia naczyń twarzy, bólu głowy, utraty pacjentów z badania oraz parametrów laboratoryjnych.

Szczegółową charakterystykę badań RCT przedstawiono w poniższej tabeli. Natomiast charakterystyka i jakość badań z niższego poziomu znajdują się w kolejnym rozdziale niniejszej AWA.

Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (na podstawie tab. 2-6, 24-28, 30-34, 37-41, 47-51 oraz publikacji źródłowych).

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
astma oskrzelowa				
Jędrys 1994 <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji	Badanie randomizowane, z grupą kontrolną (placebo-controlled), równoległe, pojedynczo zaślepione (single-blind), jednoosrodkowe Ocena w skali Jadad: 1/5 Wyniki dla populacji ITT: brak danych Okres obserwacji: działanie zastosowanych leków oceniano po 15 min, 1,2,3,4,5,7,9,11 godzinach po podaniu Podejście do testowanej hipotezy: brak danych	Interwencja badana: FEN/IPRaero – Berodual®: 50 µg/20 µg 1 rozpylenie za pomocą inhalatora MDI Interwencja kontrolna: IPR – Atrovent®: 20 µg Wziewnie: 1 rozpylenie za pomocą inhalatora MDI	Liczebność: FEN/IPRaero – 16 IPR – 14 Kryteria włączenia: Kwalifikacja do badania przebiegała dwuetapowo: ➤ Spośród dzieci leczonych w I i II Klinice Astmy Oskrzeli Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc, Zespołu Pediatrycznego w Rabce wybrano grupę pacjentów bez objawów choroby nie wymagającą leczenia (kryterium uznania stanu chorego za bezobjawowy był okres co najmniej 3 tygodni poprzedzający badanie, w którym nie stwierdzono subiektywnych ani fizycznych objawów obturacji oskrzeli) ➤ U dzieci wybranych wg powyższych kryteriów wykonywano pomiary krzywej przepływu-objętość podczas forsownego wydechu o godz. 8:00 za pomocą spirometru elektronicznego. Do dalszego badania zakwalifikowano pacjentów, u których wartości MEF ₅₀ były w zakresie 60-80% średniej wartości należnej, co w przybliżeniu odpowiada zakresowi -2 do -1 wartości uzyskanych w liczbie odchyłeń standardowych od średniej wartości należnej. Kryteria wykluczenia: brak danych	Pierwszorzędowy: nie zdefiniowano Punkty końcowe: szczytowy przepływ wydechowy (PEF); maksymalny przepływ wydechowy w wybranych momentach natężonego wydechu (MEF _{25,50,75}) Bezpieczeństwo: nie zdefiniowano

<p>Serra 1986</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p>Badanie randomizowane z grupą kontrolną, naprzemienne, podwójnie zaślepione, jednoośrodkowe</p> <p>Ocena w skali Jadad: 2/5</p> <p>Wyn ki dla populacji ITT: brak danych</p> <p>Okres obserwacji: 3 dni</p> <p>Podejście do testowanej hipotezy: brak danych</p>	<p>Interwencja badana: FEN/IPRaero – Duovent®: 100 µg/40 µg, 200 µg/80 µg, 400 µg/160 µg, 800 µg/320 µg, 1600 µg/640 µg Wziewnie: 1,1,2,4,8 rozpyleń[^] za pomocą inhalatora MA</p> <p>Interwencja kontrolna: IPR – Sch 1000®: 40 µg, 80 µg, 160 µg, 320 µg, 640 µg Wziewnie: 1,1,2,4,8 rozpyleń[^] za pomocą inhalatora MA</p>	<p>Liczebność: FEN/IPRaero – 9 IPR – 9</p> <p>Kryteria włączenia: pacjenci z astmą oskrzelową; pacjenci z FEV₁ po zastosowaniu 2 rozpyleń fenoterolu wynoszącym co najmniej 15% po 30 min</p> <p>Kryteria wykluczenia: brak danych</p>	<p>Pierwszorzędowy: nie zdefiniowano</p> <p>Punkty końcowe: natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV₁); objętość zalegająca (RV); pojemność życiowa (VC); całkowita pojemność płuc (TLC); natężona pojemność życiowa (FVC); szczytowy przepływ wydechowy (PEF) oraz natężony przepływ wydechowy (FEF), szczytowy przepływ wydechowy (PEF); maksymalny przepływa wydechowy w wybranych momentach natężonego wydechu (MEF_{25,50,75})</p> <p>Bezpieczeństwo: częstość akcji serca, skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi, zdarzenia niepożądane</p>
<p>Carnimeo 1986</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p>Badanie randomizowane z grupą kontrolną, naprzemienne, podwójnie zaślepione, jednoośrodkowe</p> <p>Ocena w skali Jadad: 2/5</p> <p>Wyn ki dla populacji ITT: brak danych</p> <p>Okres obserwacji: 4 dni</p> <p>Podejście do testowanej hipotezy: brak danych</p>	<p>Interwencja badana: FEN/IPRaero – Duovent®: 100 µg/40 µg Wziewnie: 2 rozpylenia za pomocą inhalatora MDI</p> <p>Interwencja kontrolna: IPR 100 µg Wziewnie: 2 rozpylenia za pomocą inhalatora MDI</p>	<p>Liczebność: FEN/IPRaero – 12 IPR – 12</p> <p>Kryteria włączenia: pacjenci z astmą, wrażliwi na karbachol; wskaźnik FEV₁ nie gorszy niż 90% przewidywanej wartości</p> <p>Kryteria wykluczenia: brak danych</p>	<p>Pierwszorzędowy: nie zdefiniowano</p> <p>Punkty końcowe: dawka leku (alergenu), przy której wskaźnik FEV₁ zmniejsza się o 20% (PD₂₀FEV₁)</p> <p>Bezpieczeństwo: nie oceniano</p>
<p>Crimi 1986</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p>Badanie randomizowane z grupą kontrolną, naprzemienne, podwójnie zaślepione, jednoośrodkowe</p> <p>Ocena w skali Jadad: 2/5</p> <p>Wyn ki dla populacji ITT: brak danych</p> <p>Okres obserwacji: 4 dni</p> <p>Podejście do testowanej hipotezy: brak danych</p>	<p>Interwencja badana: FEN/IPRaero Duovent®: 100 µg/40 µg Wziewnie: 2 rozpylenia za pomocą inhalatora MDI</p> <p>Interwencja kontrolna: IPR 100 µg Wziewnie: 2 rozpylenia za pomocą inhalatora MDI</p>	<p>Liczebność: FEN/IPRaero – 26 IPR – 26</p> <p>Kryteria włączenia: pacjenci z astmą atopową; pacjenci z dodatnim wynikiem testu skórnooalergologicznego (RAST); wskaźnik FEV₁ nie mniejszy niż 20% przewidywanej normalnej wartości; pacjenci nie przyjmujący obecnie leków antyastmatycznych</p> <p>Kryteria wykluczenia: brak danych</p>	<p>Pierwszorzędowy: nie zdefiniowano</p> <p>Punkty końcowe: dawka leku (alergenu), przy której wskaźnik FEV₁ zmniejsza się o 20% (PD₂₀FEV₁)</p> <p>Bezpieczeństwo: nie oceniano</p>
POCHP				
<p>Charoenpan 1990</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych (firma Boehringer Ingelheim dostarczyła leków)</p>	<p>Badanie randomizowane z grupą kontrolną, podwójnie zaślepione, crossover, brak informacji na temat ośrodków</p> <p>Ocena w skali Jadad: 2/5</p> <p>Wyn ki dla populacji ITT: brak danych</p> <p>Okres obserwacji: 4 dni</p>	<p>Interwencja badana: FEN/IPRaero 100 µg /40 µg</p> <p>Interwencja kontrolna: IPR 20 µg</p>	<p>Liczebność: FEN/IPRaero – 16 IPR – 16</p> <p>Kryteria włączenia: pacjenci ze stabilną postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc; historia palenia tytoniu >10 paczko-lat (14 pacjentów zaprzestało palenia, 2 pacjentów paliło okazjonalnie); duszność i/lub przewlekły kaszel przez przynajmniej 3 lata; brak występowania poważnych chorób układu krążenia, wątroby lub nerek; pacjenci wykazujący</p>	<p>Pierwszorzędowy: nie zdefiniowano</p> <p>Punkty końcowe: FEV₁, FVC</p> <p>Bezpieczeństwo: nie zdefiniowano</p>

	Podjęcie do testowanej hipotezy: brak danych		poprawę w badaniach czynności płuc poniżej 15% względem wartości wyjściowej po inhalacji z salbutamolu lub terbutaliny w dawce 200 µg Kryteria wykluczenia: brak danych	
Solari 1981 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych (firma Boehringer Ingelheim dostarczyła leki)	Badanie randomizowane z grupą kontrolną, podwójnie zaślepienie, cross-over, brak informacji na temat ośrodków Ocena w skali Jadad: 2*/5 Wyn ki dla populacji ITT: brak danych Okres obserwacji: 3 dni Podjęcie do testowanej hipotezy: brak danych	Interwencja badana: FEN/IPRaero – IK 6@: 50 µg/20 µg Wziewnie: 2 rozpylenia za pomocą inhalatora MA z jednodominutową przerwą pomiędzy rozpyleniami Interwencja kontrolna: IPR – Atrovent@: 20 µg Wziewnie: 2 rozpylenia za pomocą inhalatora MA z jednodominutową przerwą pomiędzy rozpyleniami	Liczebność: FEN/IPRaero – 27 IPR – 27 Kryteria włączenia: pacjenci hospitalizowani ze stabilną, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, nie pogorszoną przez jakiegokolwiek inne warunki, w szczególności przez infekcje; wskaźn k FEV ₁ <70% Kryteria wykluczenia: przyjmowanie leku rozszerzającego oskrzela w ciągu 12 godzin poprzedzających badanie; przedział większy niż 72 godziny pomiędzy dwoma następującymi po sobie badaniami; różnice w wyjściowych wartościach wskaźnika FEV ₁ +/- 15% pomiędzy dwoma badaniami; zmiany w leczeniu systemowym podawanym pacjentowi pomiędzy początkiem i końcem badania	<u>Pierwszorzędowy:</u> nie zdefiniowano <u>Punkty końcowe:</u> FEV ₁ , FVC, MMEF _{25-75%} <u>Bezpieczeństwo:</u> nie zdefiniowano
Huhti 1986 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	Badanie randomizowane z grupą kontrolną, naprzemienne, podwójnie zaślepienie, jednoośrodkowe Ocena w skali Jadad: 3**/5 Wyn ki dla populacji ITT: brak danych Okres obserwacji: 3 dni Podjęcie do testowanej hipotezy: brak danych	Interwencja badana: FEN/IPRaero – Duovent@: 100 µg/40 µg Wziewnie: 2 rozpylenia za pomocą inhalatora MDI Interwencja kontrolna: IPR – Atrovent@: 40 µg Wziewnie: 2 rozpylenia za pomocą inhalatora MDI	Liczebność: FEN/IPRaero – 12 IPR – 12 Kryteria włączenia: pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc; wskaźnik FEV ₁ < 70% przewidywanej wartości Kryteria wykluczenia: brak danych	<u>Pierwszorzędowy:</u> nie zdefiniowano <u>Punkty końcowe:</u> FEV ₁ , FVC <u>Bezpieczeństwo:</u> tętno, ciśnienie krwi, jakiegokolwiek działania niepożądane
Petralgia 1983 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	Badanie randomizowane z grupą kontrolną, podwójnie zaślepienie, cross-over, brak informacji na temat ośrodków Ocena w skali Jadad: 2/5 Wyn ki dla populacji ITT: brak danych Okres obserwacji: 4 dni Podjęcie do testowanej hipotezy: brak danych	Interwencja badana: FEN/IPRaero – Berodual@: 100 µg/40 µg Wziewnie: 2 rozpylenia za pomocą inhalatora MDA Interwencja kontrolna: IPR 40 µg Wziewnie: 2 rozpylenia za pomocą inhalatora MDA	Liczebność: FEN/IPRaero – 11 IPR – 11 Kryteria włączenia: pacjenci z względnie stabilną, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (wskaźnik FEV ₁ pomiędzy 25-75% przewidywanej wartości należytnej); pacjenci z pozytywnym wynikiem testu odwracalności obturacji oskrzeli (wzrost FEV ₁ ≥ 20% po 30 min. po podaniu fenoterolu w dawce 200 mg) Kryteria wykluczenia: brak danych	<u>Pierwszorzędowy:</u> nie zdefiniowano <u>Punkty końcowe:</u> FEV ₁ , VC, RV <u>Bezpieczeństwo:</u> tętno

^A Rozpylenia były podawane co jedną godzinę. Rozpoczynano od podania jednej dawki (pomiar dokonywany po 60 min), po 1 godzinie podawano kolejną dawkę (pomiar 120 min od podania pierwszej dawki; skumulowana dawka to 80 µg IPR i 200 µg/80 µg FEN/IPRaero), po kolejnej godzinie 2 rozpylenia (pomiar 180 min od podania pierwszej dawki; skumulowana dawka 160 µg IPR i 400 µg/160 µg FEN/IPRaero), w następnej godzinie 4 rozpylenia (pomiar po 240 min od podania pierwszej dawki, skumulowana dawka 320 µg IPR i 800 µg/320 µg FEN/IPRaero), w następnej godzinie 8 rozpyleń (pomiar 300 min po podaniu pierwszej dawki, skumulowana dawka 640 µg IPR i 1600 µg/640 µg FEN/IPRaero).

^{*} W AKL wnioskodawcy badanie zostało ocenione na 3 punkty w skali Jadad. W wyniku oceny badania przeprowadzonego przez Agencję, zdecydowano się obniżyć liczbę punktów do 2 w skali Jadad, ze względu na niewystarczający opis metody zaślepienia badania – podano jedynie informację, że zaślepienie zastosowano w stosunku do badaczy i pacjentów.

^{**} W AKL wnioskodawcy badanie zostało ocenione na 4 punkty w skali Jadad. W wyniku oceny badania przeprowadzonego przez Agencję, zdecydowano się obniżyć liczbę punktów do 3 w skali Jadad, ze względu na brak opisu metody zaślepienia.

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie głównej wnioskodawcy, w ocenie jakości badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego, zastosowano skalę Jadad oraz omówiono inne elementy metodyki nieujęte w zastosowanej skali. Włączone publikacje zostały również sklasyfikowane na podstawie hierarchii jakości badań określonej w polskich

wytycznych HTA. Dodatkowo ocenę jakości danych dla ocenianych interwencji przeprowadzono zgodnie z systemem GRADE.

Astma oskrzelowa

4 z 7 badań włączonych do analizy głównej były badaniami randomizowanymi (*Jędryns 1994, Serra 1986, Carnimeo 1986, Crimi 1986*). Badanie *Jędryns 1994* zostało ocenione na 1/5 punktów, a pozostałe badania na 2/5 punktów w skali Jadad. Badania nierandomizowane *Salat 1987, Salatova 1987, Rutkowski 1994* (badania z poziomu II C wg klasyfikacji AOTM) nie zostały ocenione w AKL wnioskodawcy w żadnej skali.

W żadnym z badań RCT nie opisano zastosowanej metody randomizacji. Pojedyncze zaślepienie zostało zastosowane w badaniu *Jędryns 1994* oraz *Rutkowski 1994*. Badania *Serra 1986, Carnimeo 1986* oraz *Crimi 1986* to badania z podwójnym zaślepieniem, zaś nie zastosowano zaślepienia w badaniach *Salatova 1987* oraz *Salat 1987*. Metodę zaślepienia interwencji opisano jedynie w badaniu *Jędryns 1994*. W żadnym z badań nie przedstawiono testowanej hipotezy badawczej ani nie podano informacji o utracie pacjentów z badania, pierwszorzędowych punktach końcowych, a w metodologii informacji o populacji analizowanej w badaniu. Analiza bezpieczeństwa była prowadzona w badaniu *Serra 1986* oraz *Salat 1987*. W badaniu *Jędryns 1994* podano jedynie nieliczne informacje na temat zmniejszenia ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych. W pozostałych badaniach nie przeprowadzono analizy bezpieczeństwa.

POChP

Wszystkie badania włączone do analiz były badaniami RCT. Badania *Charoenpan 1990* oraz *Petraglia 1983* zostały ocenione na 2/5 punktów w skali Jadad, badanie *Solari 1981* na 3/5 punktów (2 punkty w ocenie Agencji), zaś badanie *Huhti 1986* na 4/5 punktów (3 punkty w ocenie Agencji). Wszystkie badania zostały opisane jako podwójnie zaślepienie, jednak w żadnym z nich nie podano opisu metody zaślepienia, jedynie w badaniu *Solari 1981* podano informację, iż zaślepienie zastosowano w stosunku do pacjentów i badaczy. W żadnym z badań nie opisano zastosowanej metody randomizacji, nie podano informacji o testowanej hipotezie badawczej, pierwszorzędowych punktach końcowych a w metodologii badań informacji o analizowanej populacji. Jedynie w badaniu *Huhti 1983* podano informację dotyczącą utraty pacjentów z badania – wszyscy pacjenci ukończyli badanie (w odniesieniu do populacji pacjentów z POChP). Ponadto badania *Solari 1981, Charoenpan 1990* oraz *Petraglia 1983* były prowadzone w metodologii *cross over*. W badaniach *Charoenpan 1990* oraz *Solari 1981* podano jedynie informacje o braku występowania zdarzeń niepożądanych, natomiast w badaniach *Huhti 1986* oraz *Petraglia 1983* przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa.

Poszerzona analiza skuteczności praktycznej

Do poszerzonej analizy skuteczności praktycznej w analizie klinicznej wnioskodawcy zostało włączone 1 badanie, w którym oceniano skuteczność praktyczną FEN/IPRaero w leczeniu pacjentów z astmą oskrzelową lub POChP w warunkach praktyki klinicznej. Jest to badanie prospektywne, otwarte, z grupą kontrolną. Badanie zostało zaklasyfikowane jako podtyp III B wg polskich wytycznych HTA. Okres obserwacji wynosił 6 tygodni. Przez pierwsze 3 tygodnie pacjenci przyjmowali dotychczasowy lek: z wykorzystaniem inhalatora MDI (91,8% z czego 77,7% przyjmowało salbutamol), teofilinę podawaną doustnie (45,1%), wGKS (44,3%), dGKS (23%), kromoglikan sodowy (14,8%), w kolejnych 3 tygodniach Duovent z wykorzystaniem MDI.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Do poszerzonej analizy bezpieczeństwa, wykonanej w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy, włączono 3 badania RCT porównujące FEN/IPRaero z PLC (*Bonsignore 1986, Petraglia 1983, Imhof 1993*). Wszystkie badania zostały ocenione na 2/5 punktów w skali Jadad. Wszystkie badania były badaniami typu *cross-over* i w każdym z nich zastosowano podwójne zaślepienie.

Ponadto do poszerzonej analizy bezpieczeństwa włączono 5 badań prospektywnych długoterminowych, *pretest/posttest*, bez grupy kontrolnej, zaklasyfikowanych jako badania typu IV A wg polskich wytycznych HTA oraz 1 badanie długoterminowe, prospektywne, bez grupy kontrolnej (*Ulmer 1979*) zaklasyfikowane jako badanie IV C.

Ograniczenia odnoszące się do badań włączonych do analizy głównej wymienione przez wnioskodawcę:

- istotnym ograniczeniem badania *Charoenpan 1990* był brak szczegółowych informacji na temat dawki inhalacyjnej ocenianej interwencji. W związku z powyższym autorzy AKL wnioskodawcy przyjęli, iż w próbie klinicznej *Charoenpan 1990* fenoterol/ipratropium podawany jest w postaci aerozolu do inhalacji (FEN/IPRaero) w dawce inhalacyjnej 50 µg/20 µg w dwóch rozpyleniach;
- w następujących badaniach: *Petraglia 1983, Crimi 1986, Huhti 1986, Serra 1986, Salatova 1987, Salat 1987, Serra 1986* oraz *Charoenpan 1990* sposób prezentacji wyników ograniczał się jedynie do ich graficznego przedstawienia, dlatego też tam gdzie było to możliwe autorzy AKL wnioskodawcy odczytywali wartości podane na wykresie/grafie etc.
- niewielkie liczebności badanych prób (11-52 pacjentów);

- bardzo krótki czas trwania badania (3-4 dni). Oceny parametrów skuteczności dokonywano w ciągu 1 dnia po podaniu danego leku w założonych punktach czasowych (np. od 5 min. do 11 godz. po podaniu leku). Wyjątek stanowi badanie *Rutkowski 1994*, w którym okres obserwacji badań był dłuższy i wynosił 2 tygodnie.
- według oszacowań w AKL wnioskodawcy, jak i niniejszej AWA dla wskaźnika PD₂₀ FEV₁ mierzonego 2 h po podaniu leków nie wykazano różnic istotnych statystycznie, natomiast autorzy badania *Crimi 1986* wskazują na istotność statystyczną wyniku. Różnice wynikały prawdopodobnie z dysponowania przez autorów badania dokładniejszymi danymi.
- w dwóch włączonych do analizy badaniach: *Salatova 1987* oraz *Salat 1987* nie przedstawiono żadnych informacji na temat metodyki badań;
- w badaniu *Salatova 1987* nie przedstawiono szczegółowych kryteriów włączenia;
- uczestnicy badania *Salat 1987* posiadali wziewny lub mieszany rodzaj alergii;
- w żadnym z badań autorzy nie przedstawili kryteriów wykluczenia z badania (*Salatova 1987*, *Salat 1987*, *Rutkowski 1994*, *Carnimeo 1986*, *Crimi 1986*).
- w badaniach *Carnimeo 1986* oraz *Crimi 1986* sprawdzano skuteczność wnioskowanej interwencji w zakresie zapobiegania występowania skurczu oskrzeli wywoływanego odpowiednio przez podanie karbacholu oraz histaminy;
- w badaniu *Crimi 1986* uwzględniono pacjentów z atopową astmą oskrzelową.

Ograniczenia odnoszące się do badań włączonych do analizy głównej wg AOTM:

- w badaniu *Jędrys 1994* zarówno badana interwencja jak i interwencja kontrolna były podawane z inhalatora z dołączoną przystawką objętościową tzw. spejserem²;
- do analizy włączone zostały badania o niskiej jakości metodologicznej;
- brak badań RCT dotyczących populacji osób dorosłych z astmą oskrzelową;
- uwzględniono badania, w których stosowano preparat o innej nazwie handlowej (*Duovent*) o zarejestrowanej wyższej dawce leku (100 µg/40 µg);
- w badaniach często badano działanie różnych leków (FEN/IPRaero, IPR, FEN, PLC) dzień po dniu bez zastosowania okresu wymycia.

Ocena wiarygodności zewnętrznej wg AOTM:

Populacja pacjentów uwzględniona we włączonych do AKL wnioskodawcy próbach klinicznych jest zbieżna z populacją docelową, zdefiniowaną w analizie problemu decyzyjnego wnioskodawcy (dzieci w wieku powyżej 6 roku życia i dorośli z astmą oskrzelową oraz POChP, u których stosowane jest leczenie rozszerzające oskrzela).

W odniesieniu do badań dotyczących populacji chorych cierpiących na astmę można stwierdzić, iż interwencja była stosowna zgodnie z ChPL, w której dopuszcza się stosowanie wnioskowanej technologii zarówno doraźnie (ocenia skuteczności Berodualu N w profilaktyce skurczu oskrzeli przy narażeniu na karbachol czy histaminę – *Carnimeo 1986*, *Crimi 1986*), jak i w leczeniu okresowym i długotrwałym (*Jędrys 2014*). Należy zwrócić uwagę na fakt, iż w ChPL Berodual N w części dotyczącej specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania, podkreśla się, iż lek ten w przypadku pacjentów z łagodną postacią choroby (w tym przypadku astmy) powinien być stosowany raczej doraźnie niż w leczeniu długotrwałym (kontrolującym), a w większości badań lek ten podawany był w schemacie odpowiadającym leczeniu kontrolującemu, choć na podstawie charakterystyki pacjentów biorących udział w badaniach włączonych do analizy, ciężko stwierdzić jaki był stopień nasilenia choroby i czy wymagali raczej leczenia doraźnego, czy też kontrolującego. Warto również zwrócić uwagę na fakt, iż z wytycznych klinicznych, a także z praktyki klinicznej (*Gajewski 2014*) nie wynika, aby stosowanie SABA + SAMA (Berodual N) było rekomendowane jako leczenie kontrolujące w astmie.

Pozytywnie na wiarygodność zewnętrzną wpływa fakt, iż dwa badania dotyczące pacjentów astmatycznych były prowadzone w populacji polskiej (*Jędrys 1994* i *Rutkowski 1994*).

Za główne punkty końcowe w AKL wnioskodawcy uznano parametry pozwalające na obiektywną ocenę funkcji płuc (parametry spirometryczne), ocenę wyników szczególnie istotnych z perspektywy pacjentów – kontroli objawów i jakości życia pacjentów, ocenę redukcji ryzyka oraz ocenę bezpieczeństwa.

² Stosowanie inhalatora ze spejserem może wpływać na skuteczność stosowania leku, ponieważ nie wymaga koordynacji uwalniania leku z wdechem, jak ma to miejsce w klasycznych inhalatorach MDI (*Jutel 2005*).

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ramach analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę przeprowadzono jakościową syntezę wyników, którą przedstawiono w czytelny i kompletny sposób, w formie tabelarycznej i opisowej. Nie było możliwe przeprowadzenie metaanalizy wyników dla badań dotyczących populacji dzieci od 6 do 18 roku życia cierpiących na astmę, otrzymujących FEN/IPRaero w zarejestrowanej dawce inhalacyjnej, a także w populacji dorosłych w wieku od 18 roku życia cierpiących na astmę, otrzymujących FEN/IPRaero w dawce inhalacyjnej 100 µg/40 µg ze względu na fakt, włączenia do analizy po jednym badaniu odnoszącym się do poszczególnych populacji. W AKL przeanalizowano heterogeniczność metodologiczną, kliniczną i statystyczną dla pozostałych badań włączonych do przeglądu.

Nie było możliwe wykonanie metaanalizy w analizie efektywności klinicznej i bezpieczeństwa:

- w populacji dorosłych w wieku od 18 roku życia cierpiących na astmę, otrzymujących FEN/IPRaero w zarejestrowanej dawce inhalacyjnej (50 µg/20 µg) – ze względu na znaczną heterogeniczność metodologiczną i kliniczną, przede wszystkim ze względu na brak wspólnych punktów końcowych;
- w populacji młodzieży i dorosłych (w wieku powyżej 13 lat) cierpiących na astmę, otrzymujących FEN/IPRaero w dawce inhalacyjnej 100 µg/40 µg – ze względu na zidentyfikowaną heterogeniczność kliniczną (mimo braku heterogeniczności metodologicznej), a w szczególności z uwagi na odmiennie definiowany punkt końcowy oraz brak szczegółowych danych liczbowych w badaniu *Crimi 1986*;
- w populacji dorosłych w wieku od 18 roku życia cierpiących na POChP, otrzymujących FEN/IPRaero w zarejestrowanej dawce inhalacyjnej (50 µg/20 µg) – ze względu na heterogeniczność kliniczną, a w szczególności odmienne przedstawienie wyników dla punktów końcowych oraz brak szczegółowych danych w badaniu *Charoenpan 1990* uniemożliwiających dokonanie dalszych obliczeń statystycznych;
- w populacji dorosłych w wieku od 18 roku życia cierpiących na POChP, otrzymujących FEN/IPRaero w dawce inhalacyjnej 100 µg/40 µg – ze względu na heterogeniczność kliniczną, w szczególności za względu na odmienny sposób przedstawienia wyników oraz brak dokładnych danych liczbowych.

Podczas weryfikacji w Agencji nie stwierdzono błędów w ekstrakcji danych. Poprawność obliczeń sprawdzono z wykorzystaniem programu RevMan5.3 (RR dla wyników dychotomicznych oraz MD dla wyników ciągłych z podanym SE) oraz kalkulatora *Center for Evidence Based Medicine (CEBM)* w Oxfordzie (NNT).

Wśród głównych ograniczeń AKL wnioskodawca wskazuje na brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego, jak i pośredniego efektywności klinicznej FEN/IPRaero względem BUD lub SAL/FLU, niską i średnią (wg GRADE) jakość wyników badań włączonych do analizy, brak badań z randomizacją porównujących FEN/IPRaero w dawce 50 µg/ 20 µg z IPR w dawce 20 µg, brak możliwości wykonania metaanalizy przede wszystkim ze względu na odmiennie okresy obserwacji, niepełne raportowanie wyników oraz graficzny sposób prezentacji danych, brak prowadzenia oceny bezpieczeństwa lub przedstawianie szczytkowych informacji na jej temat w większości badań włączonych do analizy efektywności klinicznej.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Analiza skuteczność klinicznej – astma oskrzelowa

Zestawienie wszystkich ocenianych punktów końcowych znajduje się w poniższej tabeli. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności dla zmiennych ciągłych (na podstawie tab. 16-22, 29, 35-36AKL wnioskodawcy i publikacji źródłowych).

Punkt końcowy [jednostka miary]	Badanie	średnia (SD), n		Różnica (95% CI), p-value
		FEN/IPR _{aero}	IPR	
POPULACJA DZIECI W WIEKU OD 6. DO 18. ROKU ŻYCIA				
PEF				
PEF _{15 min}	<i>Jędryś 1994</i>	148,5* (10,4), n=16	114,6* (9,0), n=14	33.90 [26.96, 40.84], p=0,000
PEF _{1 godz.}		123,5* (18,3), n=16	117,6* (11,9), n=14	5.90 [-5.02, 16.82], p= 0.3120
PEF _{2 godz.}		122,7* (20,4), n=16	115,3* (10,5), n=14	7.40 [-4.01, 18.81], p= 0.2322
PEF _{3 godz.}		118,2* (18,8), n=16	112,7* (10,8), n=14	5.50 [-5.31, 16.31], p= 0.3437
PEF _{4 godz.}		114,5* (16,8), n=16	108,9* (8,9), n=14	5.60 [-3.86, 15.06], p= 0.2739
PEF _{5 godz.}		112,2* (12,1), n=16	105,8* (7,0), n=14	6.40 [-0.57, 13.37], p= 0.0931
PEF _{7 godz.}		107,9* (10,1), n=16	102,8* (5,7), n=14	5.10 [-0.68, 10.88], p= 0.1063
PEF _{9 godz.}		104,7* (9,2), n=16	101,8* (3,2), n=14	2.90 [-1.91, 7.71], p= 0.2724
PEF _{11 godz.}		102,6* (6,0), n=16	100,8* (3,8), n=14	1.80 [-1.75, 5.35], p= 0.3429

MEF					
MEF ₂₅ – 15 min	Jędrys 1994	127,9* (17,1), n=16	123,7* (17,4), n=14	4.20 [-8.18, 16.58], p= 0.5111	
MEF ₂₅ -1 godz.		140,3* (24,8), n=16	130,0* (18,9), n=14	10.30 [-5.37, 25.97], p= 0.2164	
MEF ₂₅ – 2 godz.		133,7* (25,3), n=16	122,0* (22,5), n=14	11.70 [-5.41, 28.81], p= 0.1943	
MEF ₂₅ -3 godz.		129,0* (27,5), n=16	122,5* (16,5), n=14	6.50 [-9.51, 22.51], p= 0.4475	
MEF ₂₅ – 4 godz.		121,5* (24,1), n=16	116,6* (12,4), n=14	4.90 [-8.58, 18.38], p= 0.4992	
MEF ₂₅ -5 godz.		117,7* (17,6), n=16	110,4* (8,5), n=14	7.30 [-2.41, 17.01], p= 0.1689	
MEF ₂₅ – 7 godz.		117,6* (16,3), n=16	104,3* (7,9), n=14	13.30 [4.16, 22.44], p= 0.0106	
MEF ₂₅ – 9 godz.		109,8* (16,8), n=16	102,8* (7,0), n=14	7.00 [-2.01, 16.01], p= 0.1581	
MEF ₂₅ – 11 godzi.		107,4* (11,0), n=16	95,7* (3,4), n=14	11.70 [6.02, 17.38], p= 0.0007	
MEF ₅₀ – 15 min		Jędrys 1994	135,4* (20,1), n=16	123,8* (18,1), n=14	11.60 [-2.07, 25.27], p= 0.1099
MEF ₅₀ – 1 godz.	144,7* (29,1), n=16		126,7* (19,2), n=14	18.00 [0.55, 35.45], p= 0.04^{8&}	
MEF ₅₀ – 2 godz.	136,9* (27,7), n=16		124,8* (17,3), n=14	12.10 [-4.22, 28.42], p=0.1696	
MEF ₅₀ – 3 godz.	132,6* (25,7), n=16		123,1* (16,6), n=14	9.50 [-5.80, 24.80], p=0.2469	
MEF ₅₀ – 4 godz.	127,2* (23,8), n=16		115,9* (13,3), n=14	11.30 [-2.28, 24.88], p=0.1271	
MEF ₅₀ – 5 godz.	120,1* (20,0), n=16		115,4* (15,9), n=14	4.70 [-8.16, 17.56], p=0.4865	
MEF ₅₀ – 7 godz.	112,7* (17,4), n=16		110,1* (11,5), n=14	2.60 [-7.84, 13.04], p=0.6384	
MEF ₅₀ – 9 godz.	113,1* (21,3), n=16		108,6* (13,1), n=14	4.50 [-7.99, 16.99], p=0.4993	
MEF ₅₀ – 11 godz.	102,2* (10,1), n=16		104,7* (11,1), n=14	-2.50 [-10.14, 5.14], p=0.5236	
MEF ₇₅ -15 min	Jędrys 1994		125,8* (14,9), n=16	123,5* (18,1), n=14	2.30 [-9.67, 14.27], p=0.7055
MEF ₇₅ – 1 godz.		134,7* (21,3), n=16	126,9* (19,5), n=14	7.80 ⁸ [-6.80, 22.40], p=0.3070	
MEF ₇₅ – 2 godz.		133,6* (21,0), n=16	125,3* (23,6), n=14	8.30 [-7.78, 24.38], p=0.3167	
MEF ₇₅ – 3 godz.		129,7* (21,0), n=16	123,6* (27,7), n=14	6.10 [-11.69, 23.89], p=0.4991	
MEF ₇₅ – 4 godz.		124,6* (27,1), n=16	117,5* (19,8), n=14	7.10 [-9.75, 23.95], p=0.4255	
MEF ₇₅ – 5 godz.		119,7* (18,8), n=16	112,0* (16,1), n=14	7.70 [-4.79, 20.19], p=0.2419	
MEF ₇₅ – 7 godz.		110,6* (12,5), n=16	105,6* (10,0), n=14	5.00 [-3.06, 13.06], p=0.2411	
MEF ₇₅ – 9 godz.		105,5* (8,0), n=16	100,5* (6,9), n=14	5.00 [-0.33, 10.33], p=0.0796	
MEF ₇₅ – 11 godz.		103,4* (3,3), n=16	98,9* (3,8), n=14	4.50 [1.94, 7.06], p=0.0017	
DOROŚLI OD 18. ROKU ŻYCIA					
FEV ₁					
FEV ₁	Salatova 1987	2,93 ^{8a} (0,14) [#] , n=8	2,92 ^{8a} (0,11) [#] , n=8	0.01 [-0.11, 0.13], p=0.8760	
FEV _{1-15 min} [zmiana % w L]	Salat 1987	1,77 ^{8a} (b/d), n=28	1,49 ^{8a} (b/d), n=28	b/d [®]	
FEV _{1-30 min} [zmiana % w L]		2,17 ^{8a} (b/d), n=28	1,75 ^{8a} (b/d), n=28	b/d [®]	
FEV _{1-60 min} [zmiana % w L]		2,73 ^{8a} (b/d), n=28	2,02 ^{8a} (b/d), n=28	b/d [®]	
FEV _{1-120 min} [zmiana % w L]		2,89 ^{8a} (b/d), n=28	2,33 ^{8a} (b/d), n=28	b/d [®]	
FEV _{1-180 min} [zmiana % w L]		2,68 ^{8a} (b/d), n=28	2,41 ^{8a} (b/d), n=28	b/d [®]	
FEV _{1-240 min} [zmiana % w L]		2,48 ^{8a} (b/d), n=28	2,29 ^{8a} (b/d), n=28	b/d [®]	
FEV _{1-300 min} [zmiana % w L]		2,32 ^{8a} (b/d), n=28	2,12 ^{8a} (b/d), n=28	b/d [®]	
FEV ₁ po 2 tyg. [zmiana %]	Rutkowski 1994	14,5 [^] (b/d), n=14	4,89 [^] (b/d), n=14	b/d [®]	
FEV ₁ po acetylcholinie	Salatova 1987	2,79 ^{8a} (0,08) [#] , n=8	2,74 ^{8a} (0,08) [#] , n=8	0.05 [-0.03, 0.13], p=0.2318	
FEV ₁ (1 rozpylenie) ^{^^} [ml/s]	Serra 1986	420 (171) [#] , n=9	169 (84) [#] , n=9	251.00 [126.53, 375.47], p=0.0011	
FEV ₁ (2 rozpylenia) ^{^^} [ml/s]		625 (177) [#] , n=9	270 (198) [#] , n=9	355.00 [181.49, 528.51], p=0.0010	
FEV ₁ (4 rozpylenia) ^{^^} [ml/s]		742 (207) [#] , n=9	388 (225) [#] , n=9	354.00 [154.26, 553.74], p=0.0031	
FVC					
FVC _{po 2 tyg. leczenia} [zmiana %]	Rutkowski 1994	5,36 ^{8a} (b/d), n=14	4,51 ^{8a} (b/d), n=14	b/d [®]	
FEF					
FEF _{25-75%} po 2 tyg. leczenia [zmiana %]	Rutkowski 1994	26,8 ^{8a} (b/d), n=14	11,2 ^{8a} (b/d), n=14	b/d [®]	
Nasilenie duszności					
Ocena nasilenia duszności (po 7 dniach leczenia)	w dzień	Rutkowski 1994	2,07* (0,7), n=14	2,21* (0,56), n=14	-0.14 [-0.61, 0.33], p=0.5640
	w nocy		1,64* (0,61), n=14	1,64* (0,61), n=14	0.00 [-0.45, 0.45], p=1,0

Ocena nasilenia duszności (po 14 dniach leczenia)	w dzień		1,43* (0,62), n=14	1,93* (0,79), n=14	-0.50 [-1.03, 0.03], p=0.0738
	w nocy		1,29* (0,45), n=14	1,43* (0,62), n=14	-0.14 [-0.54, 0.26], p=0.5002
Nasilenie kaszlu					
Ocena nasilenia kaszlu (po 7 dniach leczenia)	w dzień	<i>Rutkowski 1994</i>	1,93* (0,7), n=14	1,64* (0,48), n=14	0.29 [-0.15, 0.73], p=0.2124
	w nocy		1,71* (0,59), n=14	1,36* (0,48), n=14	0.35 [-0.05, 0.75], p=0.0970
Ocena nasilenia kaszlu (po 14 dniach leczenia)	w dzień		1,21* (0,41), n=14	1,57* (0,62), n=14	-0.36 [-0.75, 0.03], p=0.0815
	w nocy		1,36* (0,61), n=14	1,21* (0,41), n=14	0.15 [-0.24, 0.54], p=0.4520
Nasilenie odkrztuszania płwociny					
Ocena odkrztuszania płwociny (po 7 dniach leczenia)	w dzień	<i>Rutkowski 1994</i>	1,57* (0,62), n=14	1,21* (0,41), n=14	0.36 [-0.03, 0.75], p=0.0815
	w nocy		1,29* (0,45), n=14	1,21* (0,41), n=14	0.08 [-0.24, 0.40], p=0.6271
Ocena odkrztuszania płwociny (po 14 dniach leczenia)	w dzień		1,21* (0,41), n=14	1,14* (0,35), n=14	0.07 [-0.21, 0.35], p=0.6311
	w nocy		1,07* (0,26), n=14	1,07* (0,26), n=14	0.00 [-0.19, 0.19], p=1,0
POPULACJA MŁODZIEŻY I DOROSŁYCH (W WIEKU POWYŻEJ 13 LAT)					
PD₂₀FEV₁					
PD ₂₀ FEV ₁₋₂ godzin ^{^^} [µg]	<i>Carnimeo 1986</i>	1876,5* (1103,5), n=12	1215,8* (950), n=12	660.70 [-163.15, 1484.55], p=0.1303	
PD ₂₀ FEV ₁₋₂ godzin ^{^^} [mg]	<i>Crimi 1986</i>	0,74* ^{\$} (b/d), n=16	0,18* ^{\$} (b/d), n=16	b/d[@], p<0,01*	
PD ₂₀ FEV ₁₋₅ godz ^{^^} [µg]	<i>Carnimeo 1986</i>	286,7* (181,2), n=12	295,4* (337), n=12	-8.70 [-225.19, 207.79], p=0.9379	
PD ₂₀ FEV ₁₋₅ godz ^{^^} [mg]	<i>Crimi 1986</i>	0,19* ^{\$} (b/d), n=16	0,16* ^{\$} (b/d), n=16	b/d [@] , ns ⁺	

* Średnia wartość końcowa; ^^ dawka leku wyższa niż zarejestrowana dla Berodual N (FEN/IPRaero 100 µg/40 µg; IPR 40 µg); \$ dane odczytane z wykresu; # SD obliczone na podstawie SEM odczytanego z wykresu; @ nie podano w AKL wnioskodawcy i w publikacjach źródłowych; ^ średnia zmiana względem wartości wyjściowych; dane podane przez autorów publikacji, b/d – brak danych; ns - wynik nieistotny statystycznie; & Podano wg wyliczeń Agencji, w AKL wnioskodawcy podano wartość 8,7 – różnica może wynikać z zastosowania innego oprogramowania statystycznego (StatsDirect 2.6.8 w AKL wnioskodawcy i RevMan 5.3 AWA) niemniej jednak nie wpływa na wnioskowanie; && Podano wg wyliczeń Agencji, w AKL wnioskodawcy podano wartość 18,0 [0,07;35,93] p<0,05 - różnica może wynikać z zastosowania innego oprogramowania statystycznego (StatsDirect 2.6.8 w AKL wnioskodawcy i RevMan 5.3 AWA) i nie wpływa na wnioskowanie.

Populacja dzieci i młodzieży (od 6 do <18 roku życia)

W jedynym badaniu dotyczącym populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do <18 lat (*Jędrzyś 1994*) oceniano szczytowy przepływ wydechowy (PEF) oraz maksymalny przepływ wydechowy (MEF) w wybranych momentach natężonego wydechu, gdy ilość powietrza pozostającego w płucach wynosi 20, 50, 75% FVC. Pomiarów dokonywano po 15 min oraz po 1,2,3,4,5,7,9,11 godzinach po inhalacji leków.

Leczenie FEN/IPR_{aero} w dawce 50 µg/20 µg (1 rozpylenie) skutkuje istotnym statystycznie zwiększeniem szczytowego przepływu wydechowego w porównaniu z grupą leczoną IPR w dawce 50 µg/20 µg (1 rozpylenie) po 15 min. od podania analizowanych leków. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla wskaźnika PEF mierzonego w pozostałych punktach czasowych (1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 11 godz.).

Dla wskaźnika MEF₂₅ wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść FEN/IPR_{aero} w porównaniu z IPR po 7 i 11 godzinach od zainhalowania leków. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla wskaźnika MEF₂₅ mierzonego w pozostałych punktach czasowych (15 min, 1, 2, 3, 4, 5, 9 godz.).

Dla wskaźnika MEF₅₀ wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść FEN/IPR_{aero} w porównaniu z IPR jedynie w 1 godzinie po podaniu leków. Nie wykazano różnic statystycznych dla wskaźnika MEF₅₀ mierzonego w pozostałych punktach czasowych (15 min, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 11 godz.).

Dla wskaźnika MEF₇₅ wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść FEN/IPR_{aero} w porównaniu z IPR jedynie w 11 godzinie od podania leków. Nie wykazano różnic statystycznych dla wskaźnika MEF₇₅ mierzonego w pozostałych punktach czasowych (15 min, 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9 godz.).

Populacja dorosłych (≥ 18 roku życia)

We wszystkich 4 badaniach dotyczących populacji osób dorosłych oceniano natężoną objętość wydechową pierwszo-sekundową (FEV₁).

Pomiędzy FEN/IPRaero vs. IPR nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla wskaźnika FEV₁ (brak informacji po jakim czasie nastąpiła ocena punktu końcowego) w badaniu *Salatova 1987*.

W badaniu *Salat 1987* wskaźnik FEV₁ był analizowany po 15, 30, 60, 120, 180, 240 i 300 min po podaniu leków. Na podstawie danych z badania nie można dokonać obliczeń pozwalających na wykazanie wyższości, którejkolwiek z ocenianych interwencji, niemniej jednak autorzy badania *Salat 1987* zaobserwowali znamienne statystycznie wpływ leków na rozszerzenie oskrzeli w każdym momencie pomiaru po zastosowaniu analizowanych interwencji. W przypadku zastosowania FEN/IPRaero największy wzrost

wskaźnika FEV₁ wystąpił w okresie 1-3 godz. po zainhalowaniu, natomiast w przypadku IPR: 2-4 godz. po zainhalowaniu. Autorzy badania nie podali jednak dokładnych informacji na temat wartości *p*.

W badaniu *Rutkowski 1994* oceny wskaźnika FEV₁ dokonywano po 2 tygodniach. Na podstawie danych z tego badania nie można dokonać obliczeń pozwalających na wykazanie wyższości, którejkolwiek z ocenianych interwencji, niemniej jednak autorzy badania podają, iż zmiany po 2 tyg. obserwacji względem wartości początkowych były istotne statystycznie zarówno w grupie FEN/IPRaero, jak i IPR.

W badaniu *Serra 1986* oceny FEV₁ dokonywano w określonych punktach czasowych (60, 120, 180, 240, 300 min), jednak leki w tym badaniu były podawane w wyższej dawce (jedna dawka wyniosła 100 µg/40 µg FEN/IPRaero i 40 µg IPR). Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść FEN/IPRaero vs IPR zarówno przy 1, 2 jak i 4 rozpyleniach.

Dodatkowo w badaniu *Salatova 1987* dokonano oceny wskaźnika FEV₁ po podaniu acetylocholin, niemniej jednak w publikacji nie podano informacji po jakim czasie dokonywano pomiaru. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami.

Oceny natężonej pojemności życiowej (FVC) dokonywano tylko w badaniu *Rutkowski 1984* po 2 tygodniowym okresie leczenia. Na podstawie danych z tego badania nie można dokonać obliczeń pozwalających na wykazanie wyższości, którejkolwiek z ocenianych interwencji, niemniej jednak autorzy badania podają, iż zmiany względem wartości początkowych były istotne statystycznie zarówno w grupie FEN/IPRaero, jak i IPR.

Natężony przepływ środkowo wydechowy (FEF) był przedmiotem oceny tylko w badaniu *Rutkowski 1984* po 2 tygodniowym okresie leczenia. Autorzy tej pracy podali, iż po 2 tygodniach leczenia nastąpił większy wzrost wskaźnika spirometrycznego FEF_{25-75%} w grupie ocenianej interwencji względem komparatora, jednak nie przeprowadzono oceny statystycznej tej zmiany.

Ocenę nasilenia duszności, kaszlu, odrzuktuszania płwociny prowadzono w badaniu *Rutkowski 1994* za pomocą 4 stopniowej skali w ciągu dnia i nocy po 7 i 14 dniach leczenia. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami w ocenie ww. punktów końcowych.

Poniżej podano wyniki dla punktów końcowych, których nie uwzględniono w powyższej tabeli ze względu na sposób przedstawienia danych w publikacji *Serra 1986*:

- dla objętości zalegającej (RV) nie przedstawiono szczegółowych danych liczbowych umożliwiających porównanie interwencji. Zastosowanie FEN/IPRaero zmniejszyło objętość zalegającą (RV) jedynie po 60 min. po 1 rozpyleniu. W przypadku podania ipratropium obserwowano bardzo niewielką redukcję objętości zalegającej po 120 min. (60 min. po drugim podaniu 1 rozpylenia) oraz po 240 min. (60 min. po podaniu 4 rozpyleń).
- dla m.in.: pojemności życiowej (VC), całkowitej pojemności płuc (TLC), natężonej pojemności życiowej (FVC), szczytowego przepływu wydechowego (PEF) oraz natężonego przepływu wydechowego (FEF), dla których nie przedstawiono żadnych szczegółowych danych. Podano wyłącznie informację, iż w przypadku ww. punktów końcowych obserwowano podobny trend jak w przypadku wskaźnika FEV₁.

Populacja młodzieży i dorosłych (w wieku powyżej 13 lat)

W obu włączonych badaniach, które odnosiły się do populacji młodzieży i dorosłych analizowano dawkę leku (alergenu – w tym przypadku karbacholu w badaniu *Carnimeo 1986* i histaminy w badaniu *Crimi 1986*) przy, której wskaźnik FEV₁ zmniejsza się o 20%.

Zarówno w AKL wnioskodawcy, jak i w niniejszej AWA nie wykazano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy badanymi grupami (FEN/IPRaero vs IPR) w odniesieniu do wskaźnika PD₂₀FEV₁ analizowanego w badaniu *Carmimeo 1986* zarówno w 2- jak i 5-tej godzinie. Niemniej jednak w przypadku porównania FEN/IPRaero z IPR po 2 godz. wnioskowanie stoi w sprzeczności z konkluzjami z analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania *Carnimeo 1986*, którzy wskazują, iż obserwowana różnica jest istotna statystycznie na korzyść grupy leczonej FEN/IPRaero (*p*<0,05). W AKL wnioskodawcy wskazuje się na możliwość istnienia rozbieżności pomiędzy wynikami, ze względu na fakt dysponowania przez autorów badania dokładniejszymi danymi.

Wyniki z analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania *Crimi 1986* wskazują, iż różnica średnich końcowych pomiędzy FEN/IPRaero a IPR jest istotna statystycznie na korzyść analizowanej interwencji (*p*<0,01) po 2 godz. po podaniu leków. W przypadku porównania tego punktu końcowego po 5 godz. autorzy badania nie uzyskali istotności statystycznej pomiędzy analizowanymi interwencjami.

Analiza skuteczności klinicznej – POChP

Zestawienie wszystkich ocenianych punktów końcowych znajduje się w poniższej tabeli. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności dla zmiennych ciągłych (na podstawie tab. 42-46, 52-56 AKL wnioskodawcy i publikacji źródłowych).

Punkt końcowy [jednostka miary]	Badanie	Średnia (SD)		Różnica (95% CI)	
		FEN/IPR _{aero}	IPR		
FEV₁					
FEV ₁ -15 min (zmiana % względem wartości wyjściowych)	Pacjenci z pozytywnym wynikiem testu odwracalności obturacji oskrzeli	Solari 1981	34,3 (25,2) [±] , n=13	26,1 (14,4) [±] , n=13	8.20 [-7.58, 23.98], p= 0.3185
FEV ₁ -30 min (zmiana % względem wartości wyjściowych)			44,1 (34,3) [±] , n=13	32,4 (14,4) [±] , n=13	11.70 [-8.52, 31.92], p= 0.2680
FEV ₁ -60 min (zmiana % względem wartości wyjściowych)			58,7 (50,8) [±] , n=13	37,9 (20,2) [±] , n=13	20.80 [-8.92, 50.52], p= 0.1828
FEV ₁ -15 min (zmiana % względem wartości wyjściowych)	Pacjenci z negatywnym wynikiem testu odwracalności obturacji oskrzeli	Solari 1981	17,7 (13,5) [±] , n=14	12,6 (10,9) [±] , n=14	5.10 [-3.99, 14.19], p= 0.2815
FEV ₁ -30 min (zmiana % względem wartości wyjściowych)			24,6 (11,9) [±] , n=14	17,3 (10,9) [±] , n=14	7.30 [-1.15, 15.75], p= 0.1025
FEV ₁ -60 min (zmiana % względem wartości wyjściowych)			26,3 (11,2) [±] , n=14	20,6 (10,1) [±] , n=14	5.70 [-2.20, 13.60], p= 0.1692
FEV ₁ -15 min (zmiana % względem wartości wyjściowych)	Pacjenci z pozytywnym i negatywnym wynikiem testu odwracalności obturacji oskrzeli łącznie	Solari 1981	25,7(b/d), n=27	19,1(b/d), n=27	bd, p<0,04*
FEV ₁ -30 min (zmiana % względem wartości wyjściowych)			34,0(b/d), n=27	24,5(b/d), n=27	bd, p<0,02*
FEV ₁ -60 min (zmiana % względem wartości wyjściowych)			41,9(b/d), n=27	28,9(b/d), n=27	bd, P<0,008*
FEV ₁ -5 min (zmiana % względem wartości wyjściowych) [L]	Charoenpan 1990		17,6 [^] (b/d), n=16	15,7 [^] (b/d), n=16	ns*
FEV ₁ -15 min (zmiana % względem wartości wyjściowych) [L]			25,7 [^] (b/d), n=16	19,5 [^] (b/d), n=16	ns*
FEV ₁ -30 min (zmiana % względem wartości wyjściowych) [L]			27,3 [^] (b/d), n=16	22,5 [^] (b/d), n=16	ns*
FEV ₁ -1 godz. (zmiana % względem wartości wyjściowych) [L]			29,3 [^] (b/d), n=16	25,8 [^] (b/d), n=16	ns*
FEV ₁ -2 godz. (zmiana % względem wartości wyjściowych) [L]			31,3 [^] (b/d), n=16	24,6 [^] (b/d), n=16	ns*
FEV ₁ -3 godz. (zmiana % względem wartości wyjściowych) [L]			37,2 [^] (b/d), n=16	26,5 [^] (b/d), n=16	ns*
FEV ₁ -4 godz. (zmiana % względem wartości wyjściowych) [L]			34,8 [^] (b/d), n=16	25,9 [^] (b/d), n=16	p<0,05*
FEV ₁ -5 godz. (zmiana % względem wartości wyjściowych) [L]			33,8 [^] (b/d), n=16	17,6 [^] (b/d), n=16	p<0,01*
FEV ₁ -6 godz. (zmiana % względem wartości wyjściowych) [L]			25,3 [^] (b/d), n=16	16,4 [^] (b/d), n=16	p<0,01*
FEV ₁ -15 min ^{^^}	Petraglia 1983		1790 [^] (b/d), n=11	1670 [^] (b/d), n=11	b/d [®]
FEV ₁ -30 min ^{^^}			1900 [^] (b/d), n=11	1740 [^] (b/d), n=11	b/d [®]
FEV ₁ -60 min ^{^^}			1910 [^] (b/d), n=11	1810 [^] (b/d), n=11	b/d [®]
FEV ₁ -120 min ^{^^}			1920 [^] (b/d), n=11	1750 [^] (b/d), n=11	b/d [®]
FEV ₁ -180 min ^{^^}			1900 [^] (b/d), n=11	1720 [^] (b/d), n=11	b/d [®]
FEV ₁ -240 min ^{^^}			1960 [^] (b/d), n=11	1650 [^] (b/d), n=11	b/d [®]
FEV ₁ -360 min ^{^^}			1800 [^] (b/d), n=11	1630 [^] (b/d), n=11	b/d [®]
FEV ₁ -60 min ^{^^} (średnia zmiana względem wartości wyjściowej) [L]	Huhti 1986		168 [^] (b/d), n=12	189 [^] (b/d), n=12	ns*
FEV ₁ -120 min ^{^^} (średnia zmiana względem wartości wyjściowej) [L]			149 [^] (b/d), n=12	178 [^] (b/d), n=12	ns*
FEV ₁ -240 min ^{^^} (średnia zmiana względem wartości wyjściowej) [L]			89,2 [^] (b/d), n=12	119 [^] (b/d), n=12	ns*
FEV ₁ -360 min ^{^^} (średnia zmiana względem wartości wyjściowej) [L]			108 [^] (b/d), n=12	56,3 [^] (b/d), n=12	ns*
FEV ₁ -480 min ^{^^} (średnia zmiana względem wartości wyjściowej) [L]			78,4 [^] (b/d), n=12	36,2 [^] (b/d), n=12	ns*
FVC					
FVC -15 min (zmiana % względem wartości wyjściowych)	Pacjenci z pozytywnym wynikiem testu odwracalności obturacji oskrzeli	Solari 1986	33,8 (25,2) [±] , n=13	27,4 (27,0) [±] , n=13	6.40 [-13.68, 26.48], p=0.5380
FVC -30 min (zmiana % względem wartości wyjściowych)			38,2 (29,9) [±] , n=13	33,4 (27,0) [±] , n=13	4.80 [-17.10, 26.70], p=0.6713
FVC -60 min (zmiana % względem wartości wyjściowych)			45,0 (31,0) [±] , n=13	38,2 (29,9) [±] , n=13	6.80 [-16.61, 30.21], p=0.5745
FVC -15 min (zmiana % względem wartości wyjściowych)	Pacjenci z negatywnym	Solari 1986	12,5 (8,6) [±] , n=14	13,3 (7,9) [±] , n=14	-0.80 [-6.92, 5.32], p=0.7997

FVC _{-30 min} (zmiana % względem wartości wyjściowych)	wynikiem testu odwracalności obturacji oskrzeli		16,1 (7,9) [±] , n=14	16,1 (11,2) [±] , n=14	0.00 [-7.18, 7.18], p=1.00
FVC _{-60 min} (zmiana % względem wartości wyjściowych)			18,6 (11,2) [±] , n=14	18,4 (12,7) [±] , n=14	0.20 [-8.67, 9.07], p=0.9651
FVC _{-5 min} (zmiana % względem wartości wyjściowych) [L]	Charoenpan 1990		10,1 [^] (b/d), n=16	13,4 [^] (b/d), n=16	ns*
FVC _{-15 min} (zmiana % względem wartości wyjściowych) [L]			17,5 [^] (b/d), n=16	18,6 [^] (b/d), n=16	ns*
FVC _{-30 min} (zmiana % względem wartości wyjściowych) [L]			19,8 [^] (b/d), n=16	21,2 [^] (b/d), n=16	ns*
FVC _{-1 godz.} (zmiana % względem wartości wyjściowych) [L]			19,8 [^] (b/d), n=16	21,1 [^] (b/d), n=16	ns*
FVC _{-2 godz.} (zmiana % względem wartości wyjściowych) [L]			19,5 [^] (b/d), n=16	22,8 [^] (b/d), n=16	ns*
FVC _{-3 godz.} (zmiana % względem wartości wyjściowych) [L]			24,4 [^] (b/d), n=16	23,1 [^] (b/d), n=16	ns*
FVC _{-4 godz.} (zmiana % względem wartości wyjściowych) [L]			25,9 [^] (b/d), n=16	17,6 [^] (b/d), n=16	ns*
FVC _{-5 godz.} (zmiana % względem wartości wyjściowych) [L]			26,1 [^] (b/d), n=16	15,7 [^] (b/d), n=16	p<0,05*
FVC _{-6 godz.} (zmiana % względem wartości wyjściowych) [L]			19,8 [^] (b/d), n=16	12,1 [^] (b/d), n=16	p<0,05*
FVC _{60 min} ^{^^} (zmiana względem wartości wyjściowych)			Huhti 1986		369 [^] (b/d), n=12
FVC _{120 min} ^{^^} (zmiana względem wartości wyjściowych)	440 [^] (b/d), n=12	317 [^] (b/d), n=12			p<0,001*
FVC _{240 min} ^{^^} (zmiana względem wartości wyjściowych)	242 [^] (b/d), n=12	197 [^] (b/d), n=12			p<0,001*
FVC _{360 min} ^{^^} (zmiana względem wartości wyjściowych)	309 [^] (b/d), n=12	168 [^] (b/d), n=12			p<0,001*
FVC _{480 min} ^{^^} (zmiana względem wartości wyjściowych)	179 [^] (b/d), n=12	127 [^] (b/d), n=12			p<0,001*
MMEF					
MMEF _{25-75% -15 min} (zmiana % względem wartości wyjściowych)	Pacjenci z pozytywnym wynikiem testu odwracalności obturacji oskrzeli	Solari 1981	34,4 (37,5) [±] , n=13	19,1 (10,2) [±] , n=13	15.30 [-5.83, 36.43], p=0.1686
MMEF _{25-75%-30 min} (zmiana % względem wartości wyjściowych)			54,6 (67,8) [±] , n=13	25,0 (26,3) [±] , n=13	29.60 [-9.93, 69.13], p=0.1552
MMEF _{25-75%-60 min} (zmiana % względem wartości wyjściowych)			62,0 (81,1) [±] , n=13	32,3 (39,7) [±] , n=13	29.70 [-19.38, 78.78], p=0.2473
MMEF _{25-75%-15 min} (zmiana % względem wartości wyjściowych)	Pacjenci z negatywnym wynikiem testu odwracalności obturacji oskrzeli	Solari 1981	13,7 (26,6) [±] , n=14	7,0 (24,7) [±] , n=14	6.70 [-12.31, 25.71], p=0.4959
MMEF _{25-75%-30 min} (zmiana % względem wartości wyjściowych)			19,2 (28,4) [±] , n=14	13,8 (29,9) [±] , n=14	5.40 [-16.20, 27.00], p=0.6283
MMEF _{25-75%-60 min} (zmiana % względem wartości wyjściowych)			25,2 (26,9) [±] , n=14	18,2 (28,8) [±] , n=14	7.00 [-13.64, 27.64], p=0.5121
VC					
VC _{15 min} ^{^^}	Petraglia 1983		3160 [^] (b/d), n=11	2870 [^] (b/d), n=11	b/d [@]
VC _{30 min} ^{^^}			3250 [^] (b/d), n=11	3130 [^] (b/d), n=11	b/d [@]
VC _{60 min} ^{^^}			3340 [^] (b/d), n=11	3270 [^] (b/d), n=11	b/d [@]
VC _{120 min} ^{^^}			3260 [^] (b/d), n=11	3340 [^] (b/d), n=11	b/d [@]
VC _{180 min} ^{^^}			3280 [^] (b/d), n=11	3310 [^] (b/d), n=11	b/d [@]
VC _{240 min} ^{^^}			3240 [^] (b/d), n=11	3180 [^] (b/d), n=11	b/d [@]
VC _{360 min} ^{^^}			3200 [^] (b/d), n=11	3030 [^] (b/d), n=11	b/d [@]
RV					
RV _{15 min} ^{^^}	Petraglia 1983		3120 [^] (b/d), n=11	3570 [^] (b/d), n=11	b/d [@]
RV _{30 min} ^{^^}			3100 [^] (b/d), n=11	3510 [^] (b/d), n=11	b/d [@]
RV _{60 min} ^{^^}			2990 [^] (b/d), n=11	3420 [^] (b/d), n=11	b/d [@]
RV _{120 min} ^{^^}			3120 [^] (b/d), n=11	3320 [^] (b/d), n=11	b/d [@]
RV _{180 min} ^{^^}			3000 [^] (b/d), n=11	3500 [^] (b/d), n=11	b/d [@]
RV _{240 min} ^{^^}			3130 [^] (b/d), n=11	3540 [^] (b/d), n=11	b/d [@]
RV _{360 min} ^{^^}			3240 [^] (b/d), n=11	3580 [^] (b/d), n=11	b/d [@]

± SD obliczone na podstawie dostępnych danych; * wartość podana w publikacji; ^ dane odczytane z wykresu; ^^ dawka leku wyższa niż zarejestrowana dla Berodual N (FEN/IPRaero 100µg/40 µg; IPR 40 µg); @ nie podano w AKL wnioskodawcy; bd – brak danych; ns – wynik nieistotny statystycznie.

Wskaźnik FEV₁ oceniano we wszystkich 4 badaniach włączonych do analizy.

W badaniu Solari 1981 wskaźnik FEV₁ oceniano w grupie pacjentów z pozytywnym wynikiem testu odwracalności obturacji oskrzeli, w grupie pacjentów z negatywnym wynikiem odwracalności obturacji oskrzeli, a także w obu grupach łącznie. Ocena była prowadzona w 15, 30 i 60 min po podaniu leków. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami (FEN/IPRaero vs IPR) zarówno u pacjentów z pozytywnym, jak i negatywnym wynikiem testu odwracalności oskrzeli w 15, 30 i 60 min po

podaniu leków. W populacji łącznej, analiza statystyczna przeprowadzona przez autorów badania, wykazała, iż obserwowana różnica jest istotna statystycznie na korzyść grupy leczonej FEN/IPR_{aero}, vs IPR zarówno po 15, 30, jak i 60 min po zastosowaniu leków.

W badaniu *Charoenpan 1990* autorzy publikacji wykazali różnice istotne statystycznie na korzyść FEN/IPR_{aero} po 4, 5 i 6 godzinach po podaniu leku, w porównaniu z IPR. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami w pozostałych punktach czasowych (5, 15, 30 min, 1, 2, 3 godz.)

Nie można oszacować różnic pomiędzy badanymi grupami w odniesieniu do wskaźnika FEV₁, na podstawie danych z badania *Petraglia 1983*. Niemniej jednak, autorzy publikacji stwierdzili, że stosowanie FEN/IPR_{aero} wpływa istotnie na wartość wskaźnika FEV₁ w porównaniu do IPR w przypadku oceny całkowitego efektu.

W badaniu *Hutti 1986*, w którym FEN/IPR_{aero} vs IPR podawano w dawce wyższej od zarejestrowanej, autorzy wykazali brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami w odniesieniu do wskaźnika FEV₁, we wszystkich analizowanych punktach czasowych (60, 120, 240, 360, 480 min.).

Natężoną pojemność życiową płuc (FVC) oceniano w 3 z 4 badań włączonych do analizy (*Solari 1981*, *Charoenpan 1990*, *Hutti 1986*).

W badaniu *Solari 1981* wskaźnik FVC oceniano w grupie pacjentów z pozytywnym wynikiem testu odwracalności obturacji oskrzeli oraz w grupie pacjentów z negatywnym wynikiem odwracalności obturacji oskrzeli. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi interwencjami (FEN/IPR_{aero} vs IPR) zarówno w grupie pacjentów z pozytywnym, jak i negatywnym wynikiem testu odwracalności oskrzeli w 15, 30 i 60 min po podaniu leków.

W badaniu *Charoenpan 1990* autorzy wykazali brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi terapiami (FEN/IPR_{aero} vs IPR) w 5, 15, 30, min. oraz 1, 2, 3, 4 godzinie po podaniu leków. Różnice istotne statystycznie na korzyść FEN/IPR_{aero} vs IPR wykazano w 5 i 6 godzinie.

W badaniu *Hutti 1986*, w którym FEN/IPR_{aero} vs IPR podawano w dawce wyższej od zarejestrowanej, autorzy wykazali różnice istotne statystycznie na korzyść FEN/IPR_{aero}, we wszystkich punktach czasowych po podaniu leku (60, 120, 240, 360, 480 min.) w porównaniu z IPR.

Maksymalny przepływ środkowo wydechowy (MMEF) oceniany był tylko w publikacji *Solari 1981*. Obliczone różnice średnich zmian dla wartości MMEF_{25-75%} mierzonej 15 min., 30 min. oraz 60 min. po podaniu leku nie wykazują znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (FEN/IPR_{aero} vs IPR) u pacjentów z negatywnym i pozytywnym wynikiem testu odwracalności obturacji oskrzeli.

Pojemność życiową (VC) oceniano tylko w badaniu *Petraglia 1983*, w którym porównywane leki były podawane w dawce wyższej od zarejestrowanej. Autorzy tego badania w przypadku oceny pojemności życiowej (VC) nie odnotowali wystąpienia istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi lekami w poszczególnych punktach czasowych (15, 30, 60, 120, 180, 240, 360 min).

Objętość zalegająca (RV) również oceniano tylko w badaniu *Petraglia 1983*, w którym oba leki były podawane w dawce wyższej od zarejestrowanej. Na podstawie danych z badania nie można dokonać obliczeń pozwalających na wykazanie wyższości, którejkolwiek z ocenianych interwencji, niemniej jednak autorzy badania *Petraglia 1983* odnotowali istotną statystycznie różnicę w wartościach RV pomiędzy analizowanymi grupami jedynie po 15 min. po zastosowaniu analizowanych interwencji. Dla pozostałych punktów czasowych nie odnotowali znamiennych różnic pomiędzy FEN/IPR_{aero} i IPR (30, 120, 180, 240, 360 min).

Poszerzona analiza skuteczności praktycznej

W badaniu *Morton 1984* wskaźnik PEF był mierzony przez pacjentów przy zastosowaniu mini pikflometra przez 3 tygodnie, przed podaniem oraz 15 min. po podaniu stosowanego dotychczas przez pacjentów leku z użyciem MDI (inhalator MDI stosowało 91,8% pacjentów włączonych do badania, z czego 77,7% stosowało salbutamolu, 45,1 % pacjentów stosowało wGKS, ponadto 45,1% pacjentów stosowało teofilinę doustnie, a 14,8% kromoglikan sodu), rano oraz wieczorem. Następnie, bezpośrednio po tym okresie, dotychczasową terapię zastąpiono FEN/IPR_{aero} (2 rozpylenia 3 razy dziennie). Wyniki badania wskazują, że leczenie FEN/IPR_{aero} prowadzi do uzyskania istotnie większego wzrostu wskaźnika PEF w porównaniu do wcześniejszej terapii (p<0,01).

Odnotowano znamienne statystycznie różnicę, na korzyść FEN/IPR_{aero} w porównaniu z dotychczasową terapią w przypadku nasilenia kaszlu w ciągu dnia (p<0,01) oraz w przypadku świszczącego oddechu w ciągu nocy (p<0,05). W przypadku stosowania FEN/IPR_{aero} częstość występowania kaszlu w ciągu dnia oraz świszczącego oddechu w ciągu nocy była znamienne mniejsza względem grupy przyjmującej dotychczasową terapię.

W badaniu *Morton 1984* analizowano również odpowiedź na leczenie ocenianą zarówno przez pacjenta jak i lekarza. Wyniki badania wskazują, że ok. 26% pacjentów uzyskało doskonałą odpowiedź na leczenie

zarówno w ocenie pacjenta, jak i lekarza. U ponad 50% pacjentów uzyskano dobrą lub dostateczną odpowiedź na leczenie. Natomiast słabą odpowiedź lub utratę z leczenia FEN/IPR_{aero} odnotowano u ok.23-26% pacjentów.

Po zakończeniu drugiego okresu badania, pacjenci zostali poproszeni, o określenie preferowanej terapii (jedynie 90 pacjentów posiadało wszystkie wpisy w prowadzonych dzienniczkach). Poprzednie leczenie przy zastosowaniu MDI wybrało 18 pacjentów (20%). Natomiast leczenie przy zastosowaniu FEN/IPR_{aero} preferowało 56 pacjentów (62,2%). 16 pacjentów (17,8%) nie obserwowało różnic pomiędzy dwoma okresami leczenia. Biorąc pod uwagę dodatkowych 9 pacjentów, którzy zostali utraceni z leczenia FEN/IPR_{aero}, ponieważ preferowali wcześniejszą terapię, ogółem 27 pacjentów wybrało leczenie wcześniejszą terapią a 56 pacjentów preferowało leczenie FEN/IPR_{aero}. Autorzy podają, iż preferencje odnośnie wyboru leczenia pomiędzy porównywanymi grupami, dają istotnie statystyczną różnicę na korzyść FEN/IPR_{aero} ($p < 0,01$).

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa – astma oskrzelowa

Analiza bezpieczeństwa była prowadzona w badaniu *Serra 1986* oraz *Salat 1987*. W badaniu *Jędrys 1994* podano jedynie nieliczne informacje na ten temat. W pozostałych badaniach nie prowadzono analizy bezpieczeństwa.

Zestawienie wszystkich ocenianych punktów końcowych znajduje się poniższej tabeli. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 14. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla zmiennych dyskretnych (na podstawie tab. 23 AKL wnioskodawcy i publikacji źródłowej).

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)
		FEN/IPRaero	IPR	
Populacja dorosłych od 18 roku życia				
Ból głowy	<i>Salat 1987</i>	1/28 (3,5)	0/28 (0)	3.00 [0.13, 70.64], $p = 0.4541$
Drżenie		2/28 (7,1)	0/28(0)	5.00 [0.25, 99.67], $p = 0.2138$

W badaniu *Salat 1987* pomiędzy FEN/IPRaero vs IPR nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w zakresie częstości występowania bólu głowy ani drżenia.

Pozostałe wyniki przedstawione w publikacjach w formie opisowej, zostały przytoczone poniżej.

Populacja dzieci i młodzieży (od 6 do <18 roku życia)

Autorzy jedyne badania dotyczące populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do <18 lat (*Jędrys 1994*) nie prowadzili oceny bezpieczeństwa stosowania FEN/IPR_{aero} oraz IPR. Podali jedynie informację, iż zaletą FEN/IPR_{aero} jest zmniejszone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, jakie są charakterystyczne dla β_2 -sympatykomimetyków.

Populacja dorosłych (≥ 18 roku życia)

W badaniu *Salatova 1987* oraz w badaniu *Rutkowski 1994* nie przeprowadzono oceny bezpieczeństwa.

Mimo tego, iż w badaniu *Salat 1987* (w badaniu stosowano dawkę wyższą od zarejestrowanej) oceniano również częstość akcji serca oraz ciśnienie krwi, podano jedynie informację, że analizowane leki (zarówno FEN/IPRaero, jak i IPR) nie miały wpływu na ciśnienie tętnicze krwi, a także nie miały istotnego statystycznie wpływu na częstość akcji serca.

W badaniu *Serra 1986* nie przedstawiono szczegółowych danych liczbowych dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianych leków. Odnotowano:

- zmniejszenie częstości akcji serca przy początkowych pomiarach, szczególnie w przypadku terapii FEN/IPRaero;
- w końcowych pomiarach wzrost częstości akcji serca w grupie otrzymującej FEN/IPRaero i brak wzrostu w grupie otrzymującej IPR;
- niewielkie zmiany wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi w różnych momentach pomiaru;
- zmniejszenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi w grupie pacjentów leczonych FEN/IPRaero;
- wystąpienie następujących zdarzeń niepożądanych: drżenie i/lub niepokój, zaburzenia rytmu serca, cefalgia, zawroty głowy, suchość w ustach, nudności, wymioty, nadmierne pocenie się, ból brzucha z biegunką, osłabienie, pulsowanie w nadbrzuszu oraz uderzenia gorąca;

- wystąpienie zdarzeń niepożądanych z największą częstością po 2 rozpyleniach, przy czym z mniejszą intensywnością w grupie leczonej IPR;
- wystąpienie podobnej liczby zdarzeń niepożądanych po 4 rozpyleniach w obu grupach (FEN/IPRaero i IPR);
- wystąpienie większej liczby zdarzeń niepożądanych po 8 rozpyleniach w grupie FEN/IPRaero względem IPR;
- korelację częstości występowania zdarzeń niepożądanych z wysokością zastosowanej dawki; zarówno FEN/IPRaero jak i IPR;
- brak istotnego wpływu na parametry hemodynamiczne oraz parametry układu krążenia, nawet w przypadku zastosowania maksymalnych dawek analizowanych leków (zarówno FEN/IPRaero jak i IPR).

Populacja młodzieży i dorosłych w wieku ≥ 13 lat:

W obu badaniach (*Carnimeo 1986*, *Crimi 1986*) dotyczących populacji dzieci i młodzieży nie prowadzono oceny bezpieczeństwa.

Analiza bezpieczeństwa – POChP

W badaniach *Charoenpan 1990* oraz *Solari 1981* podano jedynie informacje o braku występowania zdarzeń niepożądanych, natomiast w badaniach *Huhti 1986* oraz *Petraglia 1983* przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa. Zestawienie wszystkich ocenianych punktów końcowych znajduje się w poniższych tabelach. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**. Pozostałe wyniki przedstawione w publikacjach w formie opisowej, zostały przytoczone pod tabelą.

Tabela 15. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla zmiennych ciągłych (na podstawie tab. 57 AKL wnioskodawcy i publikacji źródłowej).

Punkt końcowy	Badanie	Średnia, n		HR (95% CI)	
		FEN/IPRaero	IPR	FEN/IPRaero	IPR
HR _{15 min}	<i>Petraglia 1983</i>	78,3*, n=11	76,1*, n=11	79,2*	75,7*
HR _{30 min}		78,3*, n=11	76,1*, n=11	78,2*	76,3*
HR _{60 min}		78,3*, n=11	76,1*, n=11	78,7*	75,8*
HR _{120 min}		78,3*, n=11	76,1*, n=11	78,6*	77,5*
HR _{180 min}		78,3*, n=11	76,1*, n=11	78,1*	77,6*
HR _{240 min}		78,3*, n=11	76,1*, n=11	78,9*	78,4*
HR _{360 min}		78,3*, n=11	76,1*, n=11	78,2*	77,8*

* dane odczytane z wykresu.

Autorzy badania *Petraglia 1983* nie odnotowali wystąpienia chronotropizmu sercowego (wpływ na częstość skurczów), co wskazuje, że stosowaniu FEN/IPR_{aero} nie towarzyszą zdarzenia niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Pozostałe wyniki przedstawione w publikacjach w formie opisowej, zostały przytoczone poniżej.

- W badaniu *Huhti 1986* analiza częstości akcji serca wykazywała tendencję do obniżania w przypadku stosowania wszystkich interwencji (zarówno FEN/IPRaero jak i IPR).
- W próbie klinicznej *Charoenpan 1990* autorzy wskazali jedynie na brak występowania zdarzeń niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego.
- Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w publikacji z badania *Solari 1981* w trakcie trwania badania nie odnotowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Ponadto w badaniu tym średnia częstość serca przed podaniem ocenianych leków wynosiła od 80 do 88 uderzeń na minutę. Po podaniu leków średnia zmiana częstości akcji serca w badanej populacji nie przekroczyła 6 bpm zarówno w grupie otrzymującej FEN/IPRaero, jak i IPR i nie osiągnęła istotności statystycznej.
- W publikacji z badania *Huhti 1986* opisano jedynie zdarzenia niepożądane łącznie dla populacji pacjentów z POChP oraz astmą oskrzelową. Częstość występowania subiektywnych zdarzeń niepożądanych była niewielka. Subiektywnymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi z największą częstością były: drżenia oraz ból głowy. Ból głowy odnotowano u 1 pacjenta otrzymującego FEN/IPR_{aero}. U 3 pacjentów (13%) leczonych FEN/IPR_{aero} wystąpiły zdarzenia niepożądane (łącznie dla pacjentów z astmą oraz POChP). Natomiast u 2 pacjentów (17%) przyjmujących IPR odnotowano wystąpienie nieznacznych zdarzeń niepożądanych (uczucie „brzęczenia” w głowie).

- W badaniu *Huhti 1986* dla populacji pacjentów z POChP przedstawiono informację, iż w przypadku zastosowania FEN/IPR_{aero} odnotowano największy spadek ciśnienia skurczowego krwi (10 mm Hg) u pacjentów z POChP 30 min. po podaniu.
- W badaniu *Petraglia 1983* autorzy podali, iż leczenie zarówno przy stosowaniu fenoterolu/ipratropim, jak i przy użyciu ipratropium, było dobrze tolerowane przez wszystkich pacjentów.

Wyniki dodatkowej analizy bezpieczeństwa

Ocena profilu bezpieczeństwa fenoterolu/ipratropium w dawce 100 µg/40 µg (w 1-ym rozpyleniu – *Bonsignore 1986* lub w dwóch rozpyleniach – *Petraglia 1986, Imhof 1993*) na podstawie RCT porównujących FEN/IPRaero względem placebo (PLC):

- Częstość akcji serca – zanotowano nieznaczny, jednak istotny statystycznie wzrost w częstości akcji serca zarówno po 30 min., 60 min., 180 min. oraz 420 min. od podania aktywnych interwencji (2 rozpylenia FEN/IPRaero w dawce 100 µg/40 µg +2 rozpylenia placebo vs 4 rozpylenia FEN/IPR_{aero} w dawce 100 µg/40 µg), natomiast w przypadku PLC nie zaobserwowano istotnych statystycznie zmian (*Bonsignore 1986*). W badaniach *Petraglia 1983* oraz *Imhof 1993* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (FEN/IPRaero vs PLC) dla ww. punktu końcowego.
- Ciśnienie tętnicze krwi – oceniano tylko w badaniu *Imhof 1993*, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami (FEN/IPRaero vs PLC) dla niniejszego punktu końcowego.
- Zdarzenia niepożądane – w badaniu *Bonsignore 1986*, w którym pacjenci otrzymali 2 rozpylenia FEN/IPR_{aero} w dawce 100 µg/40 µg +2 rozpylenia placebo odnotowano wystąpienia bólu głowy; w badaniu *Imhof 1993* nie odnotowano wystąpienia klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych zarówno w grupie otrzymującej FEN/IPRaero, jak i grupie otrzymującej PLC.

Ocena profilu bezpieczeństwa stosowania fenoterolu/ipratropium na podstawie badań długoterminowych bez grupy kontrolnej:

- W dawce 100 µg/40 µg (w dwóch rozpyleniach – *Baculard 1995, Ulmer 1979*):
 - Zdarzenia niepożądane – u 17,5% pacjentów, utrata pacjentów z badania – 16,2%, łagodny kaszel – 10,5%, łagodne drgawki – 3,5%, suchość w jamie ustnej – 1,8%, wrażenie rozszerzenia naczyń twarzy - 1,8%, tachykardia – 0% (*Baculard 1995*).
 - Nie odnotowano odchyłeń od normy w obrazie krwi, aminotransferazy (określonej za pomocą elektroforezy), kreatyniny, EKG oraz w badaniu moczu (*Ulmer 1979*).
- W dawce 200 µg /80 µg (w dwóch rozpyleniach – *Barnabe 1986, Cecere 1986, Serra 1986 B*):
 - Częstość akcji serca – w badaniu *Barnabe 1986* zaobserwowano, że wartości częstości akcji serca po 30 i 60 min. od podania FEN/IPRaero były najczęściej poniżej wartości wyjściowych (wyniki te były istotne statystycznie, w ciągu kilku dni, w których dokonywano pomiarów (po 14, 28, 42, 56, 70, 80 dniach). W badaniu *Cecere 1986* obserwowano ten sam efekt, jednak wyniki nie były istotne statystycznie. W badaniu *Serra 1986 B* obserwowano nieznaczny wzrost w częstości akcji serca.
 - Ciśnienie tętnicze krwi – pomiaru tego parametru dokonywano w badaniach *Cecere 1986* i *Serra 1986 B*, w których nie zaobserwowano negatywnego wpływu na parametry układu sercowo-naczyniowego.
 - Zdarzenia niepożądane – w badaniu *Barnabe 1986* nie zarejestrowano żadnych zdarzeń niepożądanych. W badaniu *Serra 1986 B* u niektórych pacjentów obserwowano wystąpienie cefalgii, zawrotów głowy, suchości w ustach i bezsenności.
 - Utrata pacjentów z badania – 40% (*Serra 1986 B*), w tym z powodu zdarzeń niepożądanych – 0-26% (*Cecere 1986, Serra 1986 B*) i innych przyczyn – 13,3% (*Serra 1986 B*);
 - Kołatanie serca – 33,3% (*Cecere 1986*);
 - Ból głowy – 16,6% (*Cecere 1986*);
 - Drżenie – 8,3 (*Cecere 1986*);
 - Parametry laboratoryjne – w badaniu *Cecere 1986* nie odnotowano odchyłeń od normy w obrazie krwi, aminotransferazy, kreatyniny oraz w badaniu moczu.
- W dawce 400 µg/ 160 µg (*Carlone 1986*):
 - Zdarzenia niepożądane – w badaniu *Carlone 1986* częstość ich występowania była niewielka, obserwowano tendencję do wstępowania zdarzeń niepożądanych w ciągu 1 tygodnia leczenia (nerwowość, suchość w jamie ustnej, ból głowy, tachykardia oraz kołatanie serca).

Zgodnie z ChPL Berodual N, stosowanie ocenianego produktu leczniczego wiąże się z następującymi działaniami niepożądanymi:

- występujące często: zwiększona pobudliwość nerwowa, suchość błony śluzowej jamy ustnej, ból głowy, zawroty głowy, drżenie mięśni szkieletowych;
- przemijające: zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego (wymioty, zaparcia, biegunka), zatrzymanie moczu;
- obserwowane: spadek ciśnienia rozkurczowego krwi lub wzrost ciśnienia skurczowego krwi;
- opisane pojedyncze przypadki: zmiany w psychice w następstwie terapii inhalacyjnej agonistami receptorów β ;
- pozostałe: kołatanie serca, przyspieszona czynność serca, zaburzenia rytmu serca, migotanie przedsionków, tachykardia nadkomorowa, zaburzenia akomodacji oraz jaskra, reakcje nadwrażliwości (wysypka skórna, obrzęk naczynioruchowy języka, wargi, twarzy, pokrzywka, skurcz krtani, reakcje anafilaktyczne), potencjalnie groźna hipokaliemia, nudności, nadmierne pocenie, osłabienie i bolesne skróczone mięśniowe; kaszel, miejscowe podrażnienie (zapalenie gardła, podrażnienie gardła), skurcz oskrzeli wywołany przez inhalację.

W analizie klinicznej wnioskodawcy wypisano z ChPL również specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności, od których przytoczenia w niniejszej AWA zrezygnowano.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W AKL wnioskodawcy, na stronach *Food and Drug Administration, European Medicines Agency* oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, poszukiwano informacji związanych z działaniami niepożądanymi wnioskowanej interwencji, jaką jest produkt leczniczy Berodual N. W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez wnioskodawcę nie odnaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa. Również w wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję (05.12.2014), nie odnaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa, które mogły pojawić się po dacie założeniu wniosku.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania fenoterolu bromowodoru/ipratropowego bromku jednowodnego w postaci aerozolu do inhalacji (Beodual N) w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego wnioskodawcy odnaleziono 7 badań klinicznych, bezpośrednio porównujące wnioskowaną interwencję (FEN/IPR_{aero}) z ipratropium u pacjentów z astmą oskrzelową (*Serra 1986, Carnimeo 1986, Crimi 1986, Salat 1987, Salatova 1987, Rutkowski 1994, Jędrys 1994*) oraz 4 badania RCT bezpośrednio porównujące wnioskowaną interwencję z ipratropium u pacjentów z POChP (*Solari 1981, Charoenpan 1991, Petralgia 1983, Huhti 1986*). W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono jedynie jakościową syntezę wyników. Przeprowadzenie analizy ilościowej nie było możliwe ze względu na: różnice w metodologii badań, różne okresy obserwacji czy definicje punktów końcowych, niepełne raportowanie wyników oraz graficzny sposób prezentacji danych, brak oceny bezpieczeństwa lub przedstawianie szczytkowych informacji na ten temat.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy jest brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego, jak i pośredniego efektywności klinicznej FEN/IPRaero względem BUD, SAL/FLU lub FEN/IPRnebu (Berodual), niską i średnią (wg GRADE) jakością wyników uwzględnionych badań, brak RCT porównujących FEN/IPRaero w dawce 50 μ g/ 20 μ g z IPR w dawce 20 μ g.

Komentarz analityka: Analiza kliniczna wnioskodawcy została przygotowana zgodnie z polskimi wytycznymi HTA. Na potrzeby jej weryfikacji przeprowadzono w AOTM wyszukiwanie kontrolno-aktualizujące publikacji, w ramach którego nie odnaleziono innych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu niż te opisane w analizie wnioskodawcy. W analizie klinicznej poprawnie ekstrahowano wyniki. Różnice w obliczeniach pomiędzy AKL wnioskodawcy, a niniejszą AWA uzyskano w odniesieniu do dwóch punktów końcowych ocenianych u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia z astmą (wskaźnik MEF₅₀ i MEF₇₅ po godzinie). Wynikały one prawdopodobnie z zastosowania innego oprogramowania statystycznego i nie wpływały na zmianę wnioskowania.

W analizie skuteczności klinicznej stwierdzono istotną statystycznie przewagę FEN/IPRaero nad IPR w populacji osób z astmą oskrzelową w przypadku następujących analizowanych punktów końcowych:

- Populacja dzieci i młodzieży (od 6 do <18 roku życia) – szczytowy przepływ wydechowy po 15 min. od podania leków w zarejestrowanej dawce (*Jędrys 1994*); maksymalny przepływ wydechowy MEF₂₅ w 7. i 11. godzinie po zainhalowaniu leków (*Jędrys 1994*); maksymalny przepływ wydechowy MEF₅₀ w 1.

godzinie po podaniu leków (Jędrys 1994); maksymalny przepływ wydechowy MEF₇₅ w 11. godzinie po podaniu leków (Jędrys 1994);

- Populacja dorosłych (powyżej 18 roku życia) – natężona objętość wydechowa pierwszo-sekundową (FEV₁) po 1, 2, 4 dawkach leku (Serra 1986);
- Populacja młodzieży i dorosłych (w wieku powyżej 13 lat) – wysokość dawki alergenu, przy którym następuje spadek FEV₁ o 20% (PD₂₀FEV₁) w 2. godzinie obserwacji (Carnimeo 1986, Crimi 2986).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami w populacji osób cierpiących na astmę oskrzelową dla następujących punktów końcowych:

- Populacja dzieci i młodzieży (od 6 do <18 roku życia) – szczytowy przepływ wydechowy mierzony w 1., 2., 3., 4., 5., 7. 9. 11 godzinie po podaniu leków (Jędrys 1994); maksymalny przepływ wydechowy MEF₂₅ w 15 min., 1., 2., 3., 4., 5., 9 godzinie po podaniu leków (Jędrys 1994); maksymalny przepływ wydechowy MEF₅₀ w 15 min., 2., 3., 4., 5., 7., 9., 11. godzinie po podaniu leków (Jędrys 1994); maksymalny przepływ wydechowy MEF₇₅ w 15 min. 1., 2., 3., 4., 5., 7., 9. godzinie po podaniu leków (Jędrys 1994);
- Populacja dorosłych (≥ 18 roku życia): FEV₁ i FEV₁ po podaniu acetylocholin (Salatova 1987); nasilenie duszności, nasilenie kaszlu, nasilenie odkrztuszania płwociny oceniane w dzień i w nocy po 7 i 14 dniach badania (Rutkowski 1994);
- Populacja młodzieży i dorosłych (w wieku powyżej 13 lat): PD₂₀FEV₁ w 5. godzinie obserwacji (Carnimeo 1986, Crimi 2986).

W odniesieniu do następujących punktów końcowych ocenianych w populacji osób cierpiących na astmę oskrzelową nie było możliwości porównania interwencji ze względu na sposób przedstawienia danych w publikacjach źródłowych:

- Populacja dorosłych (≥ 18 roku życia): FEV₁ (Salat 1987, Rutkowski 1994); FVC w 2 tyg. okresie obserwacji (Rutkowski 1994), natężony przepływ środkowo wydechowy w 2 tyg okresie obserwacji (Rutkowski 1994); objętość zalegająca, pojemność życiowa, całkowita pojemność płuc, natężona pojemność życiowa, szczytowy przepływ wydechowy, natężony przepływ wydechowy (Serra 1986).

W analizie skuteczności klinicznej stwierdzono istotną statystycznie przewagę FEN/IPRaero nad IPR w populacji osób z **POChP** w przypadku następujących analizowanych punktów końcowych: FEV₁ w populacji ogólnej zarówno po 15, 30, jak i 60 min po zastosowaniu leków (Solari 1981); FEV₁ po 4, 5 i 6 godzinach od podania leków (Charoenpan 1990); FVC po 5. i 6. godzinie po podaniu leków (Charoenpan 1990); FVC w 60, 120, 240, 360, 480 min po podaniu leków (w dawce wyższej od zarejestrowanej) (Huhti 1986); RV w 15. min po podaniu leków (w dawce większej od zarejestrowanej) (Petraglia 1983).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami w populacji osób cierpiących na POChP dla następujących punktów końcowych: FEV₁ zarówno w grupie pacjentów z pozytywnym, jak i negatywnym wynikiem testu odwracalności oskrzeli w 15, 30 i 60 min po podaniu leków (Solari 1981); FEV₁ po 5, 15, 20 min. 1, 2, 3 godzinach od podania leków (Charoenpan 1990); FEV₁ 60, 120, 240, 360, 480 min. po podaniu leków (w dawce większej od zarejestrowanej) (Huhti 1986); FVC w grupie pacjentów zarówno z pozytywnym, jak i negatywnym wynikiem testu odwracalności oskrzeli w 15, 30 i 60 min po podaniu leków (Solari 1981); FVC po 5., 15., 30. min oraz 1., 2., 3., 4., godzinie po podaniu leków (Charoenpan 1990); maksymalny przepływ środkowo wydechowy zarówno w grupie pacjentów z negatywnym i pozytywnym wynikiem testu odwracalności obturacji oskrzeli w 15. 30. i 60. min. od podania leków (Solar 1981); VC w 15., 30., 120., 180., 240., 360 min po podaniu leków (w dawce większej od zarejestrowanej) (Petraglia 1983); RV w 30., 120, 180, 240, 360. min po podaniu leków (w dawce większej od zarejestrowanej) (Petraglia 1983).

W odniesieniu do następujących punktów końcowych ocenianych w populacji osób cierpiących na POChP nie było możliwości porównania interwencji ze względu na sposób przedstawienia danych w publikacjach źródłowych: FEV₁ w 15., 30., 120., 180., 240., 360 min po podaniu leków (w dawce większej od zarejestrowanej) (Petraglia 1983).

W analizie skuteczności praktycznej uwzględniono jedno badanie (Morton 1984), w którym porównywano stosowanie przez pacjentów dotychczasowej terapii MDI (salbutamol, wGKS, teofilina doustnie lub kromoglikan sodu) z FEN/IPRaero. W badaniu odnotowano **istotną statystycznie różnicę na korzyść FEN/IPRaero w porównaniu z dotychczas stosowaną terapią MDI** w odniesieniu do następujących punktów końcowych: nasilenie kaszlu w ciągu dnia, świszczący oddech w ciągu nocy oraz preferencje dotyczące leczenia.

Analizę bezpieczeństwa dotyczącą stosowania FEN/IPRaero vs IPR wśród pacjentów z **astmą oskrzelową** prowadzono jedynie w badaniu Salat 1987 dotyczącym osób po 18 roku życia, w którym nie wykazano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do następujących punktów końcowych: ból głowy, drżenie. Ponadto autorzy badania Salat 1987 podali informację, że zarówno FEN/IPRaero jak i IPR (które były stosowane w wyższej dawce) nie miały wpływu na ciśnienie tętnicze krwi, a także nie miały istotnego

statystycznie wpływu na częstość akcji serca. W badaniu *Serra 1986* nie podano szczegółowych danych liczbowych dotyczących bezpieczeństwa stosowanych interwencji, niemniej jednak odnotowano: w obu grupach zmniejszenie częstości akcji serca w początkowych pomiarach i wzrost częstości akcji serca w przypadku grupy otrzymującej FEN/IPRaero w końcowych pomiarach, a także zmniejszenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w grupie pacjentów leczonych FEN/IPRaero, mimo to nie stwierdzono istotnego wpływu na parametry hemodynamiczne oraz parametry układu krążenia, nawet w przypadku zastosowania maksymalnych dawek analizowanych leków - zarówno FEN/IPRaero, jak i IPR; wystąpienie następujących zdarzeń niepożądanych: drżenie i/lub niepokój, zaburzenia rytmu serca, cefalgia, zawroty głowy, suchość w ustach, nudności, wymioty, nadmierne pocenie się, ból brzucha z biegunką, osłabienie, pulsowanie w nadbrzuszu oraz uderzenia gorąca; korelację częstości występowania zdarzeń niepożądanych z wysokością zastosowanej dawki zarówno FEN/IPRaero, jak i IPR. W badaniu *Jędryś 1994* dotyczącym dzieci i młodzieży (od 6 do <18 roku życia), autorzy podali jedynie informację, iż zaletą FEN/IPRaero jest zmniejszone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, jakie są charakterystyczne dla β_2 -sympatykomimetyków.

W odniesieniu do pacjentów z **POChP analizę bezpieczeństwa** prowadzono jedynie w badaniach *Huhti 1986* oraz *Petraglia 1983*, zaś w badaniach *Charoenpan 1990* oraz *Solari 1981* podano jedynie informację o braku występowania zdarzeń niepożądanych. W badaniu *Petraglia 1983* nie odnotowano wystąpienia chronotropizmu sercowego (wpływ na częstość skurczów), co wskazuje, że stosowaniu FEN/IPRaero nie towarzyszą zdarzenia niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego, ponadto autorzy badania podali, iż leczenie zarówno przy stosowaniu FEN/IPRaero, jak i IPR było dobrze tolerowane przez wszystkich pacjentów. W publikacji z badania *Huhti 1986* opisano jedynie zdarzenia niepożądane łącznie dla populacji pacjentów z POChP oraz astmą oskrzelową. Częstość występowania subiektywnych zdarzeń niepożądanych była niewielka. Z największą częstością występowały: drżenia oraz ból głowy. Dodatkowo w badaniu tym podano informację, iż w przypadku zastosowania FEN/IPR odnotowano największy spadek ciśnienia skurczowego krwi (10 mm Hg) u pacjentów z POChP 30 min. po podaniu leku.

W poszerzonej analizie bezpieczeństwa w badaniach długoterminowych bez grupy kontrolnej dotyczących stosowania FEN/IPRaero u >10% pacjentów raportowano: zdarzenia niepożądane, utratę pacjentów z badania, łagodny kaszel (*Baculard 1995*) (FEN/IPRaero w dawce 100 µg/40 µg); kołatanie serca, ból głowy (*Cecere 1986*), utratę pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych oraz z innych przyczyn (*Serra 1986 B*), utratę pacjentów z badania (*Serra 1986 B*) (FEN/IPRaero w dawce 200 µg /80 µg). W badaniach RCT, w których porównywano FEN/IPRaero z PLC nie wykazano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do następujących punktów końcowych: częstość akcji serca (*Bonsignore 1986*, *Petraglia 1983*, *Imhof 1993*), ciśnienie tętnicze krwi (*Imhof 1993*), klinicznie istotne działania niepożądane (*Imhof 1993*). W badaniach włączonych do dodatkowej analizy bezpieczeństwa raportowano działania niepożądane, które są zbieżne z tymi wymienionymi w ChPL Berodual N.

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących wnioskowanej technologii na stronach FDA (www.fda.gov), EMA (www.ema.europa.eu) oraz URPL (www.urpl.gov.pl).

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W analizie ekonomicznej (AE) wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie badań ekonomicznych oceniających opłacalność ekonomiczną stosowania skojarzenia fenoterolu i ipratropium w postaci roztworu do inhalacji. W tym celu w dniu 10.07.2014 r. przeszukano bazy publikacji medycznych (PubMed, Cochrane, CRD) i serwisy internetowe: NICE, SBU, NCCHTA, CADTH, AHQR, EMA, FDA, INAHTA, URPL. W bazach zastosowano słowa kluczowe związane z wnioskowaną interwencją (tj. fenoterol i ipratropium). W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 abstrakt konferencyjny. W dniu 17.12.2014 r. w AOTM w ww. bazach i serwisach internetowych przeprowadzono aktualizująco-kontrolne wyszukiwanie badań ekonomicznych, w wyniku którego nie odnaleziono innych analiz oceniających wnioskowaną technologię medyczną.

Tabela 16. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/ warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Yagudina 2011 <u>Źródła</u> <u>finansowania:</u> brak danych	Rosja	<ul style="list-style-type: none"> salmeterol/flutazon (SAL/FP) + fenoterol/ipratropium (FEN/IPR) FEN/IPR (nie podano postaci farmaceutycznej) 	Analiza koszty efektywność: koszt uniknięcia zaostrzenia POChP	<p>Wyniki: Średni roczny koszt leczenia wahał się od 29,539 RUR (Belgorod) do 35,264 RUR (Yakutia) dla schematu leczenia SAL/FP + FEN/IPR oraz od 7,877 RUR (Altai Republic) do 9,442 RUR (Yakutia) dla schematu leczenia FEN/IPR.</p> <p>Średni roczny koszt zaostrzenia POChP wahał się od 6,552 RUR (Evreyskaya AO) do 63,053 RUR (Chukotka) dla schematu leczenia SAL/FP + FEN/IPR</p>

				oraz od 12,592 RUR (Evreyskaya AO) do 109,019 RUR (Chukotka) dla schematu leczenia FEN/IPR. Schemat leczenia SAL/FP + FEN/IPR był schematem generującym oszczędności (tj. był schematem dominującym) w 9 regionach oraz kosztowo-efektywnym w 74 regionach (ICER < WTP; w regionach tych ICER wahał się od 74 RUR do 4,605 RUR za un knięty epizod zaostrzenia POChP). Wnioski: W większości regionów SAL/FP + FEN/IPR jest kosztowo-efektywne. Stwierdzono, że dane regionalne w największym stopniu wpływają na wyniki
--	--	--	--	--

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Berodual N stosowanego jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli (z rozedmą lub bez rozedmy płuc) oraz przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP).

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, w której efekty liczone były liczbą zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

Porównywane interwencje

W analizie ekonomicznej porównano Berodual N zawierający fenoterol oraz ipratropium z lekiem Atrovent, który zawiera ipratropium.

Perspektywa

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej (NFZ oraz pacjenta).

Horyzont czasowy

Przyjęto dożywni horyzont czasowy, przy czym jako górną granicę wieku przyjęto 100 lat.

Dyskontowanie

Przyjęto roczne stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Koszty

W modelu wnioskodawca wyodrębnił następujące kategorie kosztów:

- kwota refundacji oraz wysokość dopłaty świadczeniobiorcy za produkt leczniczy Berodual N;
- kwota refundacji oraz wysokości dopłaty świadczeniobiorcy za produkt leczniczy Atrovent (oraz inne produkty lecznicze aktualnie tworzące grupę limitową 201.1: Berodual, Atrovent N, Steri-Neb Ipratropium).

Model

Model został stworzony w arkuszu Microsoft Excel[®]. Struktury modeli zostały przedstawione na schematach. Pacjent przebywając w danym stanie modelu generuje koszty oraz efekty zdrowotne (QALY) przypisane do tego stanu. W trakcie symulacji przebiegu życia chorego sumowane są koszty oraz efekty, co pozwala wyznaczyć koszty oraz wyniki zdrowotne w przyjętym horyzoncie czasowym. Modelowanie przeprowadzono w ramach mikrosymulacji, tj. przeprowadzono symulację przebiegu życia 1 000 pacjentów, po czym uzyskane wyniki (koszty oraz wyniki zdrowotne) uśredniono (średnia arytmetyczna) uzyskując w ten sposób wynik średni (w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta w horyzoncie czasowym). W ramach mikrosymulacji losowaniu podlegały wartości dotyczące charakterystyki wyjściowej pacjenta oraz wartości dotyczące skuteczności klinicznej. Końcowym wynikiem obliczeń jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR, ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*), wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu stosowania technologii opcjonalnej (produkt leczniczy Atrovent) przez interwencję (produkt leczniczy Berodual N) u jednego „uśrednionego” pacjenta w dożywnim horyzoncie czasowym.

Astma

W związku z krótkim okresem obserwacji w badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej (w zależności od badania klinicznego: od 1 dnia *Jędrys 1994* do 14 dni *Rutkowski 1994*), w ramach modelowania przeprowadzono prognozę przebiegu choroby w oparciu o wyniki uzyskane w krótkim okresie obserwacji.

Strukturę modelu stworzono na podstawie klasyfikacji astmy ze względu na stopień kontroli oraz stopień ciężkości astmy. Zarówno klasyfikacja kontroli astmy, jak i klasyfikacja kliniczna astmy ze względu na stopień ciężkości uwzględniają parametry dotyczące czynności płuc (PEF lub FEV_1) oraz częstotliwość i nasilenie objawów (objawy dzienne i nocne, zaostrzenia). W zależności od klasyfikacji wdrożony może zostać inny schemat leczenia. Istnieje również związek pomiędzy klasyfikacją astmy a jakością życia, co pozwala modelować przebieg życia pacjenta w zakresie QALY. W procesie konstruowania modelu konieczne było uwzględnienie również danych dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania porównywanych technologii medycznych u chorych na astmę, co pozwoliło na stworzenie przebiegu życia chorego na astmę w oparciu o wyniki analizy klinicznej. W związku z powyższym zasadne było skonstruowanie modelu w oparciu o klasyfikację astmy, pozwalającą modelować koszty oraz wyniki zdrowotne w horyzoncie czasowym.

W badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej oceniano punkty końcowe dotyczące objawów astmy oraz wartości parametrów w zakresie czynności płuc. Wyniki w zakresie czynności płuc zostały wyrażone w parametrach (FEV_1 lub PEF) korespondujących z kryteriami kwalifikacji astmy zarówno ze względu na stopień kontroli jak i stopień ciężkości. Natomiast w badaniach klinicznych ocena objawów (nasilenie duszności, nasilenie kaszlu, odkrztuszanie płwociny) została przeprowadzona w skalach, które trudno jednoznacznie przypisać kategoryzacji objawów zapisanych w kryteriach kwalifikacji astmy. W związku z powyższym w ramach modelowania wykorzystano punkty końcowe w zakresie czynności płuc. Model oparto na klasyfikacji klinicznej astmy ze względu na stopień ciężkości, co pozwoliło na stworzenie stanów zdrowia w zależności od kryteriów czynności płuc w podziale na większą liczbę przedziałów (przedziały: FEV_1 lub PEF $\geq 80\%$ wartości należnej, FEV_1 lub PEF 60-80% wartości należnej, FEV_1 lub PEF $< 60\%$ wartości należnej) niż miałyby to miejsce w ramach klasyfikacji astmy ze względu na stopień kontroli choroby (przedziały: FEV_1 lub PEF $\geq 80\%$ wartości należnej, FEV_1 lub PEF $< 80\%$ wartości należnej). Uwzględnienie większej liczby przedziałów pozwoliło w większym stopniu odwzorować wpływ leczenia na wyniki zdrowotne w ramach analizy ekonomicznej. W związku z powyższym model, odwzorowujący przebieg życia chorego na astmę podzielono na cztery rozłączne stany, w których chory może przebywać w danym cyklu modelu. Cykl modelu jest okresem czasu, po którym pacjent może przejść do innego stanu modelu (lub pozostać w tym samym stanie modelu): w niniejszej analizie przyjęto długość cyklu na poziomie 3 miesiące (w związku z przewlekłym charakterem astmy oraz względnie powolnymi zmianami stanu choroby okres trzymiesięczny jest okresem pozwalającym uwzględnić realne zmiany w przebiegu astmy).

Stany modelu przyjęto w oparciu o klasyfikację kliniczną astmy ze względu na stopień ciężkości:

- astma sporadyczna albo przewlekła lekka: pacjent przebywa w tym stanie, gdy FEV_1 lub PEF $\geq 80\%$ wartości należnej;
- astma przewlekła umiarkowana: pacjent przebywa w tym stanie, gdy FEV_1 lub PEF 60 - 80% wartości należnej;
- astma przewlekła ciężka: pacjent przebywa w tym stanie, gdy FEV_1 lub PEF $< 60\%$ wartości należnej;
- zgon; pacjent przechodzi do tego stanu, gdy nastąpi zgon z jakiegokolwiek przyczyny.

Na początku symulacji przebiegu życia pacjentowi została przypisana początkowa wartość FEV_1 . Z wykorzystaniem odpowiednich formuł matematycznych pozwalających obliczyć wartość FEV_1 należnej w zależności od płci, wieku oraz wzrostu, obliczony został iloraz początkowej wartości FEV_1 oraz wartości FEV_1 należnej; obliczona w ten sposób część procentowa wartości należnej, pozwoliła zakwalifikować pacjenta do jednego ze stanów modelu (astma sporadyczna albo przewlekła lekka, astma przewlekła umiarkowana, astma przewlekła ciężka).

W cyklu drugim modelu (tj. po trzech miesiącach) początkowa wartość FEV_1 została skorygowana o efekt leczenia (przyjęty na podstawie wyników analizy klinicznej). Jeśli w drugim cyklu iloraz skorygowanej wartości FEV_1 oraz wartości FEV_1 należnej (obliczonej dla wieku pacjenta w drugim cyklu) pozostał w tym samym przedziale według stopni zaawansowania, który przyporządkowany został w pierwszym cyklu modelu, chory pozostał w tym samym stanie modelu, natomiast jeśli część procentowa wartości należnej pozwoliła na zmianę zakwalifikowania do innego stopnia obturacji, pacjent zmienił stan modelu. Na przykład: w pierwszym cyklu u chorego stwierdzono 50% wartości należnej, zatem na początku symulacji pacjent znalazł się w stanie modelu „astma przewlekła ciężka”, po trzech miesiącach w trakcie leczenia stwierdzono zmianę części procentowej wartości należnej do poziomu 65%, zatem w drugim cyklu pacjent przebywał w stanie „astma przewlekła umiarkowana”.

W związku z krótkim okresem obserwacji, badania kliniczne nie dostarczyły danych na temat wyników w długim okresie obserwacji, w związku z czym przyjęto, że efekt przyjęty w trzecim miesiącu modelu utrzyma

się. W modelu uwzględniono naturalną progresję astmy. Dla każdego cyklu modelu obliczono wartość FEV_1 należnej, wyznaczając w ten sposób naturalną zmianę wartości FEV_1 należnej (wraz z wiekiem wartość FEV_1 należnej maleje). Wartość FEV_1 u chorego w trzecim cyklu obliczono jako wartość FEV_1 w drugim cyklu pomniejszoną o wartość odpowiadającą naturalnej zmianie wartości FEV_1 należnej (obliczonej jako różnica pomiędzy wartością FEV_1 należną w drugim cyklu i wartością FEV_1 należną w trzecim drugim cyklu). W kolejnych cyklach wartość FEV_1 u chorego na astmę obliczono analogicznie, według następującej reguły: wartość FEV_1 u chorego w cyklu „N” = wartość FEV_1 u chorego w cyklu „N-1” minus (wartość FEV_1 należnej w cyklu „N-1” minus wartość FEV_1 należnej w cyklu „N”).

W modelowaniu wykorzystano generator liczb losowych: z wykorzystaniem języka programowania VBA (*Visual Basic for Applications*) dostępnego w ramach oprogramowania Microsoft® Office Excel® generowano ciąg liczb losowych dla parametrów modelu, którym przypisano rozkłady prawdopodobieństwa .

POChP

W związku z krótkim okresem obserwacji w badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej (4 dni w badaniu *Charoenpan 1990* oraz 3 dni w badaniu *Solari 1981*, w ramach modelowania przeprowadzono prognozę przebiegu choroby w oparciu o wyniki uzyskane w krótkim okresie obserwacji.

Struktura modelu została zbudowana na podstawie modeli wykorzystanych w opublikowanych analizach zagranicznych dotyczących chorych na POChP. Model, odwzorowujący przebieg życia chorego podzielono na pięć rozłącznych stanów, w których chory może przebywać w danym cyklu modelu. Cykl modelu jest okresem czasu, po którym pacjent może przejść do innego stanu modelu (lub pozostać w tym samym stanie modelu): w niniejszej analizie przyjęto długość cyklu na poziomie 3 miesiące (w związku z przewlekłym charakterem POChP oraz względnie powolnymi zmianami stanu choroby okres trzymiesięczny jest okresem pozwalającym uwzględnić realne zmiany w przebiegu POChP .

Stany modelu przyjęto w oparciu o stopień ciężkości POChP, który to stopień ciężkości wpływa na jakość życia oraz schemat leczenia oraz koszty :

- łagodny stopień obturacji (stopień GOLD 1); pacjent przebywa w tym stanie, gdy wartość FEV_1 spełnia warunek $FEV_1 \geq 80\%$;
- umiarkowany stopień obturacji (stopień GOLD 2); pacjent przebywa w tym stanie, gdy wartość FEV_1 spełnia warunek $50\% \leq FEV_1 < 80\%$;
- ciężki stopień obturacji (stopień GOLD 3); pacjent przebywa w tym stanie, gdy wartość FEV_1 spełnia warunek $30\% \leq FEV_1 < 50\%$;
- bardzo ciężki stopień obturacji (stopień GOLD 4); pacjent przebywa w tym stanie, gdy wartość FEV_1 spełnia warunek $FEV_1 < 30\%$;
- zgon; pacjent przechodzi do tego stanu, gdy nastąpi zgon z powodu POChP albo jakiegokolwiek innej przyczyny.

Na początku symulacji przebiegu życia pacjentowi została przypisana początkowa wartość FEV_1 . Z wykorzystaniem odpowiednich formuł matematycznych pozwalających obliczyć wartość FEV_1 należnej w zależności od płci, wieku oraz wzrostu, obliczony został iloraz początkowej wartości FEV_1 oraz wartości FEV_1 należnej; obliczona w ten sposób część procentowa wartości należnej pozwoliła zakwalifikować pacjenta do jednego ze stanów modelu (GOLD 1, GOLD 2, GOLD 3, GOLD 4).

W cyklu drugim modelu (tj. po trzech miesiącach) początkowa wartość FEV_1 została skorygowana o efekt leczenia (przyjęty na podstawie wyników analizy klinicznej). Jeśli w drugim cyklu iloraz skorygowanej wartości FEV_1 oraz wartości FEV_1 należnej (obliczonej dla wieku pacjenta w drugim cyklu) pozostał w tym samym przedziale według stopni zaawansowania, który przyporządkowany został w pierwszym cyklu modelu, chory pozostał w tym samym stanie modelu, natomiast jeśli część procentowa wartości należnej pozwoliła na zmianę zakwalifikowania do innego stopnia obturacji, pacjent zmienił stan modelu. Na przykład: w pierwszym cyklu u chorego stwierdzono 40% wartości należnej, zatem na początku symulacji pacjent znalazł się w stanie modelu GOLD 3, po trzech miesiącach w trakcie leczenia stwierdzono zmianę części procentowej wartości należnej do poziomu 55%, zatem w drugim cyklu pacjent przebywał w stanie GOLD 2.

W związku z krótkim okresem obserwacji badania kliniczne nie dostarczyły danych na temat wyników w długim okresie obserwacji, w związku z czym przyjęto, że efekt przyjęty w trzecim miesiącu modelu utrzyma się. W modelu uwzględniono naturalną progresję POChP. Dla każdego cyklu modelu obliczono wartość FEV_1 należnej, wyznaczając w ten sposób naturalną zmianę wartości FEV_1 należnej (wraz z wiekiem wartość FEV_1 należnej maleje). Wartość FEV_1 u chorego w trzecim cyklu obliczono jako wartość FEV_1 w drugim cyklu pomniejszoną o wartość odpowiadającą naturalnej zmianie wartości FEV_1 należnej (obliczonej jako różnica pomiędzy wartością FEV_1 należną w drugim cyklu i wartością FEV_1 należną w trzecim drugim cyklu). W kolejnych cyklach wartość FEV_1 u chorego na POChP obliczono analogicznie, według następującej reguły: wartość FEV_1 u chorego w cyklu „N” = wartość FEV_1 u chorego w cyklu „N-1” minus (wartość FEV_1 należnej w cyklu „N-1” minus wartość FEV_1 należnej w cyklu „N”)

W modelowaniu wykorzystano generator liczb losowych: z wykorzystaniem języka programowania VBA (*Visual Basic for Applications*) dostępnego w ramach oprogramowania Microsoft® Office Excel® generowano ciąg liczb losowych dla parametrów modelu, którym przypisano rozkłady prawdopodobieństwa.

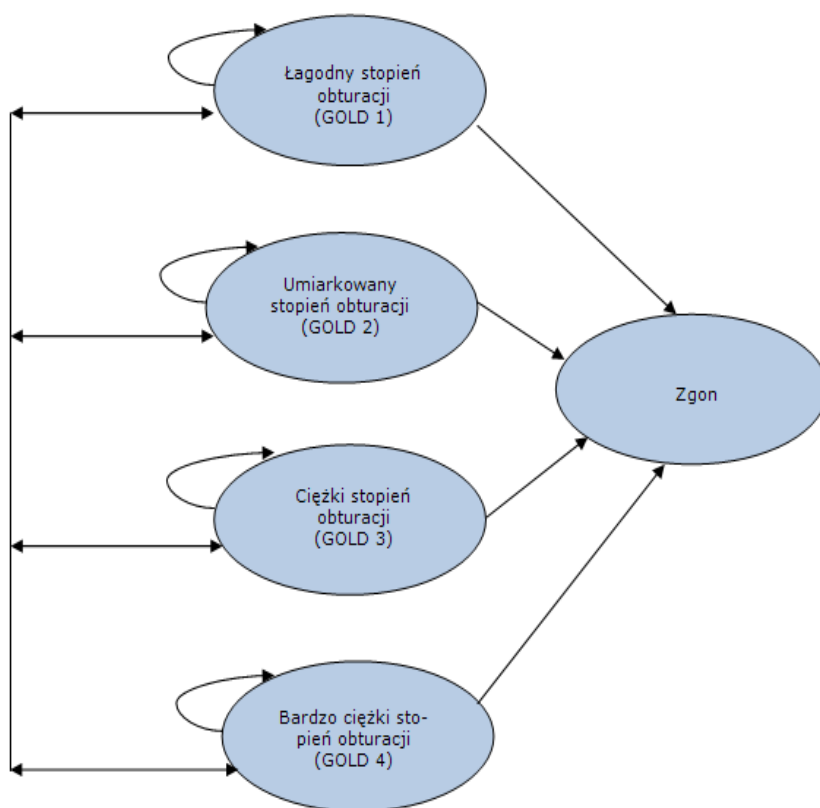
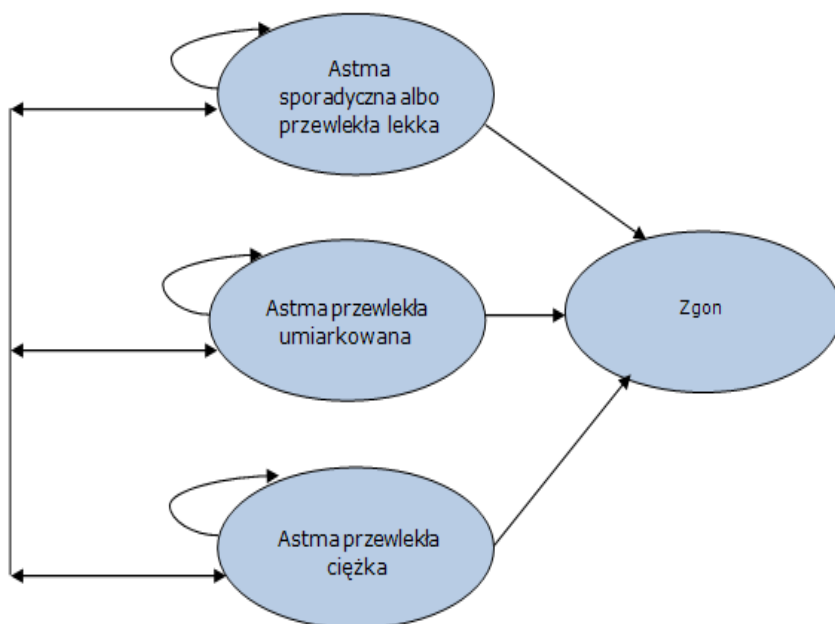


Tabela 17. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu wraz z zakresem zmienności w populacji chorych na astmę.

Parametr modelu	Wartość podstawowa /średnia	Rozkład prawdopodobieństwa przyjęty w ramach mikrosymulacji	Komentarz
Liczba mikrosymulacji	1 000	nie dotyczy	-
Długość cyklu modelu	3 miesiące	nie dotyczy	Odcinek czasu pozwalający modelować zmiany w chorobie.
Odsetek kobiet	75%	Rozkład jednostajny 0-1: jeśli wartość wylosowana nie jest większa od 0,75, modelowany jest przebieg życia kobiety; jeśli wartość wylosowana jest większa od 0,75, modelowany jest przebieg życia mężczyzny	Średnia z badań <i>Salatova 1987</i> i <i>Salat 1987</i> .
Wiek	33 lata	Rozkład Normalny średnia: 33 lata SD: 7,48 lat	Średnia z badań <i>Salatova 1987</i> i <i>Salat 1987</i> . Rozkład prawdopodobieństwa: w związku z brakiem danych dotyczących miary odchylenia (np. SD, SEM), przyjęto wartość SD jak dla POChP.
Wzrost	Na podstawie danych GUS	Nie dotyczy	Wzrost zależny od wieku.
Wartość FEV ₁ na początku badania	1,96	Rozkład Gamma średnia: 1,96 SD: 0,539	Średnia z badań <i>Salatova 1987</i> i <i>Salat 1987</i> .
Zmiana FEV ₁ w stosunku do wartości na początku badania FEN/IPR _{aero} vs IPR	0,754 vs 0,609	Rozkłady beta: średnia: 0,754; SD: 0,1 vs średnia 0,609; SD: 0,1	Średnia z badań <i>Salatova 1987</i> i <i>Salat 1987</i> .
Prawdopodobieństwo zgonu	Maksimum z prawdopodobieństwa zgonu ze względu na wiek oraz prawdopodobieństwa zgonu ze względu na nasilenie choroby	Rozkład jednostajny 0-1: jeśli wartość wylosowana jest większa od prawdopodobieństwa zgonu w danym cyklu modelu, pacjent przeżywa cykl; jeśli wartość wylosowana jest nie większa od prawdopodobieństwa zgonu w danym cyklu modelu, następuje zgon w tym cyklu.	Dane GUS w populacji ogólnej oraz polskie dane epidemiologiczne dotyczące chorych na astmę
Cena zbytu netto leku Berodual N		nie dotyczy	Wniosek refundacyjny
Urzędowa cena zbytu leku Atrovent	11,61 zł	nie dotyczy	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. 14.71)
Compliance	100%	nie dotyczy	W analizie podstawowej: założenie arbitralne w związku z brakiem danych.
Użyteczności	Astma sporadyczna albo przewlekła lekka: 0,93 Astma przewlekła umiarkowana: 0,71 Astma przewlekła ciężka 0,52	nie dotyczy	Na podstawie przeglądu systematycznego <i>Pickard 2008</i> oraz analizy ekonomicznej <i>Toshikata 2013</i> .

Tabela 18. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu wraz z zakresem zmienności w populacji chorych na POChP.

Parametr modelu	Wartość podstawowa /średnia	Rozkład prawdopodobieństwa przyjęty w ramach mikrosymulacji	Źródło
Liczba mikrosymulacji	1 000	nie dotyczy	-
Długość cyklu modelu	3 miesiące	nie dotyczy	Odcinek czasu pozwalający modelować zmiany w chorobie.

Odsetek kobiet	14,8%	Rozkład jednostajny 0-1: losowane są wartości z przedziału 0-1; jeśli wartość wylosowana nie jest większa od 0,148, modelowany jest przebieg życia kobiety; jeśli wartość wylosowana jest większa od 0,148, modelowany jest przebieg życia mężczyzny	Średnia wartość FEV ₁ na początku badania była wyraźnie niższa w badaniu <i>Charoenpan 1990</i> , co może prowadzić do wniosku, że zdecydowaną większość stanowili pacjenci z ciężką lub bardzo ciężką postacią POChP, podczas gdy połączenie fenoterol + ipratropium można stosować również u pacjentów z mniej zaawansowanym stanem POChP. W związku z powyższym w analizie ekonomicznej uwzględniono charakterystykę wyjściową populacji z badania <i>Solari 1981</i> .
Wiek	59 lat	Rozkład Normalny średnia: 59 lat SD: 7,48 lat	Średnia wartość FEV ₁ na początku badania była wyraźnie niższa w badaniu <i>Charoenpan 1990</i> , co może prowadzić do wniosku, że zdecydowaną większość stanowili pacjenci z ciężką lub bardzo ciężką postacią POChP, podczas gdy połączenie fenoterol + ipratropium można stosować również u pacjentów z mniej zaawansowanym stanem POChP. W związku z powyższym w analizie ekonomicznej uwzględniono charakterystykę wyjściową populacji z badania <i>Solari 1981</i> (średnia)
Wzrost	168 cm	Rozkład Normalny średnia: 168 cm SD: 7,48 cm	Średnia z badania <i>Solari 1981</i> .
Wartość FEV ₁ na początku badania	1,35	Rozkład Gamma średnia: 1,35 SD: 0,52	Średnia z badania <i>Solari 1981</i> .
Zmiana procentowa FEV ₁ w stosunku do wartości na początku badania FEN/IPR _{aero} vs IPR	41,9% vs 28,9%	Rozkład beta: średnia: 41,9%; SD: 31% vs średnia 28,9%; SD 15,15%	Średnia z badania <i>Solari 1981</i> .
Prawdopodobieństwo zgonu	Maksimum z prawdopodobieństwa zgonu ze względu na wiek oraz prawdopodobieństwa zgonu ze względu na nasilenie choroby	Rozkład jednostajny 0-1: jeśli wartość wylosowana nie jest większa od prawdopodobieństwa zgonu w danym cyklu modelu, następuje zgon w tym cyklu; w przeciwnym razie pacjent przeżywa ten cykl modelu	Dan GUS oraz dane z analizy ekonomicznej <i>Rutten-van Mólken 2007</i>
Cena zbytu netto leku Berodual N		nie dotyczy	Wniosek refundacyjny
Urzędowa cena zbytu leku Atrovent	11,61 zł	nie dotyczy	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. 14.71)
Compliance	100%	nie dotyczy	W analizie podstawowej: założenie arbitralne w związku z brakiem danych.
Użyteczności	GOLD 1: 0,82 GOLD 2: 0,8 GOLD 3: 0,77 GOLD 4: 0,74	nie dotyczy	Na podstawie analiz ekonomicznych <i>Price 2010, Price 2013</i> .

Ograniczenia według wnioskodawcy

Autorzy analizy ekonomicznej wnioskodawcy nie wskazali jej ograniczeń.

Analiza wrażliwości

Autorzy AE wnioskodawcy testowali w analizie wrażliwości wpływ na wyniki zmiany wartości następujących parametrów: odsetka kobiet, wieku, wartości FEV₁ na początku badania, zmiany FEV₁ w stosunku do wartości na początku badania FEN/IPR_{aero} vs IPR, horyzontu czasowego, compliance (stosowania się pacjentów do zaleceń lekarzy), użyteczności oraz dawki leku Berodual N.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 19. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	NIE	W celu analizy nie określono komparatora.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	-
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Perspektywa jest zgodna z rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych i polskimi wytycznymi HTA.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	Dodatkowy efekt zdrowotny wnioskowanej interwencji został wykazany w analizie klinicznej.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	-
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Odnalezione przez wnioskodawcę badania dotyczące użyteczności były zgodne z wnioskowanymi populacjami.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	TAK	W modelu wnioskodawcy współczynnik compliance wpływa tylko na koszty, a nie wpływa na efekt, co naturalnie nie jest prawidłowym założeniem. W modelu wnioskodawcy w analizie podstawowej dla populacji chorych na POChP, odsetkowi kobiet przypisano wartość 0 %, podczas gdy w opisie modelu dla analizy podstawowej podano 14,8 %.

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTM przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez:

1. sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
2. sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
3. sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
4. sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

W wyniku walidacji modeli odnaleziono następujące nieprawidłowości:

- Parametr compliance został w modelu przedstawiony jako determinanta jedynie dla kosztów leczenia, a nie ma on wpływu na efekty, co z pewnością nie jest prawidłowym założeniem. Jednakże ze względu na zbliżony wpływ tego parametru zarówno na interwencję, jak i komparator nie ma on wpływu na zmianę wnioskowania.
- W modelu w analizie podstawowej dla populacji chorych na POChP, odsetkowi kobiet przypisano wartość 0 %, podczas gdy w opisie modelu wnioskodawcy podano 14,8 %. W obliczeniach własnych AOTM w analizie podstawowej AOTM brała pod uwagę 14,8 % kobiet.

W analizie wrażliwości wnioskodawcy brak jest analizy wielokierunkowej uwzględniającej wariant maksymalny oszacowań.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 20. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania fenoterolu+ ipratropium z ipratropium w dożywotnim horyzoncie czasowym [wg tab. 10 i 23 AE wnioskodawcy].

Efekty zdrowotne	FEN/IPRaero	IPRaero
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	15,19/10,29*	14,57/9,63*
Liczba lat życia (LY)	20,89/13,09*	20,89/12,33*

*astma/POChP

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej wnioskowana interwencja implikuje więcej lat skorygowanych o jakość od komparatora (15,19 QALY w porównaniu do 14,57 QALY w populacji chorych na astmę oraz 10,29 QALY w porównaniu do 9,63 QALY w populacji chorych na POChP)

Tabela 21. Zestawienie kosztów dla porównania fenoterolu+ ipratropium z ipratropium w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Kategoria kosztów	FEN/IPRaero	IPRaero
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
Koszty leczenia		
Koszty łączne		
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
Koszty leczenia		
Koszty łączne		

*astma/POChP

Wnioskowana interwencja okazała się tańsza od komparatora z perspektywy NFZ oraz droższa z perspektywy wspólnej ([] w porównaniu do [] w populacji chorych na astmę oraz [] w porównaniu do [] w populacji chorych na POChP z perspektywy NFZ oraz [] w porównaniu do [] w populacji chorych na astmę oraz [] w porównaniu do [] z perspektywy wspólnej.

Tabela 22. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Parametr	IPR
Różnica wyników zdrowotnych	QALYG:0,62/0,65*
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	
Różnica kosztów [zł]	[]
ICUR [zł/QALYG]	Interwencja dominująca/Interwencja dominująca
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	

Różnica kosztów [zł]	
ICUR [zł/QALYG]	4 384,72/3 135,35*

*astma/POChP

W przypadku perspektywy NFZ zarówno w przypadku populacji chorych na astmę, jak i POChP wnioskowana interwencja okazywała się dominująca (skuteczniejsza i tańsza) w stosunku do komparatora. Z perspektywy wspólnej ICUR wyniósł 4 384,72 zł/QALY w populacji chorych na astmę oraz 3 135,35 zł/QALY w populacji chorych na POChP.

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Berodual N **nie istnieje z perspektywy NFZ (podnoszenie ceny z tej perspektywy ograniczone jest przez limit finansowania), a z perspektywy wspólnej wynosi 377,13 w populacji chorych na astmę oraz 561,23 zł w populacji chorych na POChP.**

Ze względu na to, że analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości wnioskowanej interwencji nad refundowanym komparatorem, nie zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji i nie jest konieczne oszacowanie ceny zbytu netto, przy której koszt leczenia wnioskowaną terapią jest równy kosztowi leczenia komparatorem.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W poniższych tabelach zostały przedstawione wyniki analizy wrażliwości przeprowadzone przez autorów AE wnioskodawcy. W żadnym ze scenariuszy tej analizy nie zmieniało się wnioskowanie odnośnie opłacalności wnioskowanej interwencji w porównaniu z analizą podstawową. W przypadku populacji chorych na astmę, ICUR z perspektywy wspólnej był najwyższy przy zmianie średniej rozkładu normalnego, z którego jest losowany wiek na 6 lat, a najniższy przy dyskontowaniu kosztów na poziomie 5% i efektów na poziomie 0%. W przypadku populacji chorych na POChP, ICUR z perspektywy wspólnej był najwyższy przy wartości FEV1 na początku badania na poziomie 0,73, a najniższy w przypadku dyskontowania kosztów na poziomie 5% i efektów na poziomie 0%.

Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości w populacji chorych na astmę.

Wariant analizy	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR [zł/QALYG] (NFZ/wspólna)	Względna zmiana w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%] (NFZ/wspólna)	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie] (NFZ/wspólna), próg opłacalności=119 577 zł/QALY
Analiza podstawowa	-	interwencja dominująca/4 384,72	-	nie istnieje/377,13
Odsetek kobiet	0%	interwencja dominująca/7 238,1	nie dotyczy/65,08	nie istnieje/237,48
	100%	interwencja dominująca/3 963,27	nie dotyczy/-9,61	nie istnieje/414,80
Wiek	6 lat	interwencja dominująca/15 562,35	nie dotyczy/254,92	nie istnieje/122,70
	59 lat	interwencja dominująca/5 121,8	nie dotyczy/16,81	nie istnieje/326,15
Wartość FEV1 na początku badania	1,42	interwencja dominująca/6 155,08	nie dotyczy/40,38	nie istnieje/275,24
	2,63	interwencja dominująca/6 570,75	nie dotyczy/49,86	nie istnieje/259,27
Zmiana FEV1 w stosunku do wartości na początku badania FEN/IPRaero vs IPR	0,85 vs 0,70	interwencja dominująca/4 261,28	nie dotyczy/-2,82	nie istnieje/387,40
	0,42 vs 0,29	interwencja dominująca/5 743,45	nie dotyczy/30,99	nie istnieje/292,40
Horyzont czasowy	5 lat	interwencja dominująca/5 573,38	nie dotyczy/27,11	nie istnieje/301,58
Dyskontowanie	koszty 0%, efekty: 0%	interwencja dominująca/5 709,08	nie dotyczy/30,2	nie istnieje/294,96
Compliance	90 %	interwencja dominująca/3 946,25	nie dotyczy/-10	nie istnieje/416,49
Użyteczności	-10 %	interwencja dominująca/4 871,91	nie dotyczy/11,11	nie istnieje/341,71
	+10 %	interwencja dominująca/4 163,35	nie dotyczy/-5,05	nie istnieje/395,97
Dyskontowanie	koszty 0%, efekty: 3,5%	interwencja dominująca/10 851,54	nie dotyczy/147,49	nie istnieje/164,40
Dyskontowanie	koszty 5%, efekty: 0%	interwencja dominująca/2 322,89	nie dotyczy/-47,02	nie istnieje/696,22
Dyskontowanie	koszty 5%, efekty: 5%	interwencja dominująca/5 449,90	nie dotyczy/24,29	nie istnieje/308,49
Dawka leku Berodual N	60 mg/dobę	interwencja dominująca/interwencja dominująca	nie dotyczy/nie dotyczy	nie istnieje/759,33
Dawka leku Berodual N	160 mg/dobę	2 309,94/11 071,20	nie dotyczy/152,5	nie istnieje/249,73

Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości w populacji chorych na POChP

Wariant analizy	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR [zł/QALYG] (NFZ/wspólna)	Względna zmiana w stosunku do	Cena progowa zbytu netto dla danego
-----------------	--------------------------------	-------------------------------	-------------------------------	-------------------------------------

			wartości ICUR w analizie podstawowej [%]	ICUR [zł/opakowanie], próg opłacalności=119 577 zł/QALY
Analiza podstawowa	-	interwencja dominująca/3 135,35	-	nie istnieje/561,23
Odsetek kobiet	0%	interwencja dominująca/3 135,35	nie dotyczy/0	nie istnieje/575,10
	100%	interwencja dominująca/4 740,53	nie dotyczy/51,2	nie istnieje/371,54
Wiek	6	interwencja dominująca/2 335,48	nie dotyczy/-25,51	nie istnieje/806,27
	75	interwencja dominująca/6 735,61	nie dotyczy/114,83	nie istnieje/240,00
Wzrost	161	interwencja dominująca/3 488,36	nie dotyczy/11,26	nie istnieje/475,44
	175	interwencja dominująca/3 302,33	nie dotyczy/5,33	nie istnieje/518,52
Wartość FEV1 na początku badania	0,73	interwencja dominująca/8 977,67	nie dotyczy/186,34	nie istnieje/187,28
	1,39	interwencja dominująca/3 138,5	nie dotyczy/0,1	nie istnieje/554,30
Zmiana FEV1 w stosunku do wartości na początku badania FEN/IPRaero vs IPR	25,3% vs 16,40%	interwencja dominująca/3 585,19	nie dotyczy/14,35	nie istnieje/462,78
Horyzont czasowy	5	interwencja dominująca/8 616,96	nie dotyczy/174,83	nie istnieje/196,58
Dyskontowanie	koszty 0%, QALY: 0%	interwencja dominująca/3 244	nie dotyczy/3,47	nie istnieje/573,52
Compliance	90%	interwencja dominująca/2 821,82	nie dotyczy/-10	nie istnieje/621,21
Użyteczności	-10%	interwencja dominująca/3 483,72	nie dotyczy/11,11	nie istnieje/507,25
	10%	interwencja dominująca/2 850,32	nie dotyczy/-9,09	nie istnieje/615,21
Dyskontowanie	koszty 0%, efekty: 3,5%	interwencja dominująca/5 501,24	nie dotyczy/75,46	nie istnieje/334,62
Dyskontowanie	koszty 5%, efekty: 0%	interwencja dominująca/1 834,10	nie dotyczy/-41,5	nie istnieje/973,64
Dyskontowanie	koszty 5%, efekty: 5%	interwencja dominująca/3 816,75	nie dotyczy/21,73	nie istnieje/460,25
Dawka leku Berodual N	60 mg/dobę	interwencja dominująca/ interwencja dominująca	nie dotyczy/nie dotyczy	nie istnieje/1127,52
Dawka leku Berodual N	160 mg/dobę	1 695,72/7 556,21	nie dotyczy/141	nie istnieje/372,47

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

W związku ze zmianą obwieszczenia MZ, która objęta zmianę struktury grupy limitowej 201.1., do której został włączony lek Atrodil i wynikającą z tego zmianę limitu finansowania oraz zmianę kosztu stosowania zarówno interwencji, jak i komparatora, Agencja przeprowadziła obliczenia własne uwzględniające powyższe zmiany. Należy mieć na uwadze, że informacje podane w analizie ekonomicznej wnioskodawcy były aktualne na dzień złożenia wniosku.

Tabela 25. Wyniki analizy ekonomicznej Agencji.

Parametr	IPR
Różnica wyników zdrowotnych	QALYG:0,62/0,64*
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	
Różnica kosztów [zł]	
ICUR [zł/QALYG]	32,98/169,71*
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
Różnica kosztów [zł]	
ICUR [zł/QALYG]	4 518,67/3 274,26*

*astma/POChP

Przy uwzględnieniu nowego kształtu grupy limitowej 201.1. lek Berodual N przestał być interwencją dominującą w stosunku do leku Atrovent z perspektywy NFZ, a z perspektywy pacjenta wnioskowanie nie zmienia się. W populacji chorych na astmę, ICUR wyniósł 32,98 zł/QALY z perspektywy NFZ oraz 4 518,67 zł/QALY z perspektywy wspólnej, a w populacji chorych na POChP 169,71 zł/QALY z perspektywy NFZ i 3 274,26 zł/QALY z perspektywy wspólnej.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Berodual N **nie istnieje z perspektywy NFZ** (podnoszenie ceny z tej perspektywy ograniczone jest przez limit finansowania), **a z perspektywy wspólnej wynosi 376,74 w populacji chorych na astmę oraz 560,90 zł w populacji chorych na POChP.**

Agencja przeprowadziła również oszacowanie najbardziej niekorzystnego z punktu widzenia wnioskowanej interwencji scenariusza analizy wrażliwości, w którym zostały wzięte pod uwagę wartości parametrów

powodujące wzrost ICUR w analizie wnioskodawcy oraz z dwuletnim horyzontem czasowym (okres obowiązywania decyzji refundacyjnej).

W wariancie maksymalnym (pesymistycznym) wielokierunkowej analizy wrażliwości w populacji chorych na astmę (0 % kobiet, wiek: 6 lat, wartość początkowa FEV1:2,63, skuteczność: FEN/IPRaero - 0,42, IPRaero - 0,29, stopy dyskontowe: 0% dla kosztów, 3,5% dla efektów oraz dwuletni horyzont czasowy) ICUR wyniósł 154,97 zł/QALY z perspektywy NFZ oraz 22 392,83 zł/QALY z perspektywy wspólnej.

W wariancie maksymalnym (pesymistycznym) wielokierunkowej analizy wrażliwości w populacji chorych na POChP (100 % kobiet, wiek: 75 lat, wartość początkowa FEV1:0,73, skuteczność: FEN/IPRaero - 0,253, IPRaero - 0,164, stopy dyskontowe: 0% dla kosztów, 3,5% dla efektów oraz dwuletni horyzont czasowy) ICUR wyniósł 376,13 zł/QALY z perspektywy NFZ oraz 41 083,81 zł/QALY z perspektywy wspólnej.

Pomimo wzięcia pod uwagę najbardziej niekorzystnych dla wnioskowanej technologii wartości parametrów modelu wnioskowanie nie zmieniało się – technologia pozostawała kosztowo efektywna – ani w przypadku populacji chorych na astmę, ani w populacji chorych na POChP.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania leku Berodual N stosowanego jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli (z rozedmą lub bez rozedmy płuc) oraz przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Analizę przeprowadzono metodą kosztów użyteczności z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ i pacjenta) w dożywnym horyzontie czasowym z maksymalnym wiekiem pacjenta wynoszącym 100 lat. W przypadku perspektywy NFZ zarówno w przypadku populacji chorych na astmę, jak i POChP wnioskowana interwencja okazywała się dominująca (skuteczniejsza i tańsza) w stosunku do komparatora. Z perspektywy wspólnej ICUR wyniósł 4 384,72 zł/QALY w populacji chorych na astmę oraz 3 135,35 zł/QALY w populacji chorych na POChP. Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i prognozy opłacalności wynoszącym 119 577 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Berodual N nie istnieje z perspektywy NFZ (podnoszenie ceny z tej perspektywy ograniczone jest przez limit finansowania), a z perspektywy wspólnej wynosi 377,13 w populacji chorych na astmę oraz 561,23 zł w populacji chorych na POChP. W modelu zidentyfikowano dwie nieprawidłowości, które jednak nie wpływały na wnioski z analizy.

Według oszacowania Agencji w sytuacji, w której Atrodil jest lekiem wyznaczającym podstawę limitu w grupie limitowej 201.1. ICUR w populacji chorych na astmę wyniósł 32,98 zł/QALY z perspektywy NFZ oraz 4 518,67 zł/QALY z perspektywy wspólnej, a w populacji chorych na POChP 169,71 zł/QALY z perspektywy NFZ i 3 274,26 zł/QALY z perspektywy wspólnej. Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Berodual N nie istnieje z perspektywy NFZ (podnoszenie ceny z tej perspektywy ograniczone jest przez limit finansowania), a z perspektywy wspólnej wynosi 376,74 w populacji chorych na astmę oraz 560,90 zł w populacji chorych na POChP. Analiza wrażliwości w żadnym ze scenariuszy zarówno w przypadku analizy wnioskodawcy jak i analizy Agencji nie wykazała zmiany wnioskowania.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Przeprowadzenie oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w przypadku refundacji produktu leczniczego Berodual N stosowanego jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli (z rozedmą lub bez rozedmy płuc). Poddano również ocenie wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz przeanalizowano aspekty społeczne i etyczne wprowadzenia finansowania produktu leczniczego Berodual N we wnioskowanym wskazaniu.”

Populacja i wielkość sprzedaży

Liczebność populacji według zarejestrowanych wskazań wyznaczono na podstawie wyników badań epidemiologicznych: PMSEAS i Liebhart 2007 oraz danych z publikacji Wielka Interna Pulmonologia część II [Antczak 2010] oraz danych GUS [GUS 2009]. Wg wnioskodawcy „liczebność populacji, której dotyczy wniosek jest równa populacji według zarejestrowanych wskazań”.

Oszacowanie liczebności populacji obecnie stosującej wnioskowany produkt leczniczy Berodual N we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono w oparciu o dane NFZ, przedstawiające liczbę zrefundowanych opakowań.

Wg wnioskodawcy na podstawie Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, produkt leczniczy Berodual N może być finansowany ze środków publicznych dla osób wymienionych w art. 46 Ustawy o świadczeniach: „Inwalidom wojennym oraz osobom represjonowanym, ich małżonkom pozostającym na ich wyłącznym utrzymaniu oraz wdowom i wdowcom po poległych żołnierzach i zmarłych inwalidach wojennych oraz osobach represjonowanych, uprawnionym do renty rodzinnej, a także cywilnym niewidomym ofiarom działań wojennych, przysługuje bezpłatne zaopatrzenie w leki o kategorii dostępności „Rp” lub „Rpz” oraz środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego objęte decyzją o refundacji, dopuszczone do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej”.

W opinii analityka Agencji nie jest jasne, dlaczego produkt leczniczy miałby być obecnie wydawany bezpłatnie osobom określonym w Art. 46 ww Ustawy, jeśli nie został on objęty decyzją o refundacji.

Udziały w rynku w latach 2011 - 2014 (dane historyczne dotyczące refundacji, udziały mierzone liczbą zrefundowanych opakowań) dla grupy limitowej 201.1, produktu leczniczego Berodual N oraz produktu leczniczego Berotec N (fenoterol) przyjęto w oparciu o publikowane dane Narodowego Funduszu Zdrowia (komunikaty DGL ze strony internetowej NFZ).

Udziały w rynku w scenariuszu istniejącym (prognoza na lata 2015-2020) dla grupy limitowej 201.1, produktu leczniczego Berodual N oraz produktu leczniczego Berotec N wyznaczono na podstawie analizy trendu liczby zrefundowanych opakowań ww produktów leczniczych w okresie od stycznia 2011 roku do kwietnia 2014 roku.

Prognozowaną liczbę zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Berodual N, po wprowadzeniu produktu na wykaz leków refundowanych, przyjęto w oparciu o prognozy udostępnione przez podmiot odpowiedzialny – firmę Boehringer Ingelheim Sp. z o.o. Prognozy zostały oparte na historycznych danych dotyczących sprzedaży produktu leczniczego Berodual N (okres od lipca 2013 r. do czerwca 2014 r.).

Liczbę opakowań zrefundowanych w scenariuszu nowym wyznaczono pomniejszając liczbę opakowań zrefundowanych w scenariuszu istniejącym o prognozowaną liczbę zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Berodual N w scenariuszu nowym.

Liczbę chorych stosujących dany produkt leczniczy w poszczególnych latach horyzontu czasowego oszacowano na podstawie liczby zrefundowanych/sprzedanych DDD danego leku: liczbę zrefundowanych/sprzedanych DDD podzielono przez iloczyn wartości współczynnika compliance (100%) i średniej liczby dni w roku kalendarzowym (365,25 dni/rok).

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Dodatkowo – w związku ze współpłaceniem pacjenta za produkty lecznicze złożone zawierające ipratropium oraz fenoterol – przeprowadzono obliczenia z perspektywy pacjenta (świadczeniobiorcy).

Horyzont czasowy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono dla 6-letniego horyzontu czasowego, obejmującego lata 2015–2020, w którym to okresie prognozowane jest ustalenie równowagi na rynku produktów leczniczych tworzących grupę limitową 201.1, po wprowadzeniu refundacji produktu leczniczego Berodual N.

Kluczowe założenia

Finansowanie produktu leczniczego Berodual N ze środków publicznych wnioskowane jest przy następujących warunkach:

- cena zbytu netto za opakowanie jednostkowe:
- grupa limitowa: włączenie do obecnej grupy limitowej, w skład której wchodzi złożony produkt leczniczy zawierający fenoterol + ipratropium (produkt leczniczy Berodual, kod EAN 5909990101917): 201.1, *Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu* oraz produkty lecznicze zawierające ipratropium.
- kategoria odpłatności świadczeniobiorcy (pacjenta): 30% do wysokości limitu finansowania; kategoria odpłatności wyznaczona została w oparciu o art. 14 Ustawy o refundacji.

W analizie wpływu na budżet porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia oraz pacjenta (świadczeniobiorcy) dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- **scenariusza istniejącego**, zakładającego brak produktu leczniczego Berodual N w wykazie leków refundowanych oraz utrzymanie aktualnej sytuacji w grupie limitowej 201.1, *Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu*; przyjęto, że do grup limitowych 201.1 i 197.1 (w której znajduje się Berotec N) nie zostanie wpisany jakikolwiek nowy lek oraz że grup limitowych 201.1 i 197.1 nie opuści jakikolwiek lek obecnie tworzący te grupy; autorom analizy wnioskodawcy nie były znane

jakiegokolwiek przesłanki pozwalające w sposób wiarygodny założyć, że kształty grup 201.1 i 197.1 ulegną zmianie w horyzoncie czasowym analizy w ramach scenariusza istniejącego;

- **scenariusza nowego**, zakładającego umieszczenie wnioskowanego produktu leczniczego Berodual N w wykazie leków refundowanych; wnioskodawca oczekuje, iż objęcie refundacją produktu leczniczego Berodual N, skutkować będzie spadkiem liczby zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Berotec N (fenoterol; grupa limitowa 197.1) oraz produktów leczniczych tworzących grupę limitową 201.1.

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w 3 wariantach:

- analiza podstawowa (najbardziej prawdopodobna) przy następujących założeniach:
 - produkt leczniczy Berodual N przejmie część udziałów produktu leczniczego Berodual;
 - produkt leczniczy Berodual N przejmie 10% pacjentów stosujących oddzielnie leki zawierające substancje wchodzące w skład produktu leczniczego Berodual N, tj. pacjentów stosujących zarówno produkt leczniczy Berotec N, jak i produkt leczniczy Atrovent N;
- wariant minimalny przy następujących założeniach:
 - potencjalnie maksymalne przejście rynku przez produkt leczniczy Berodual N;
 - produkt leczniczy Berodual N przejmie 20% pacjentów stosujących oddzielnie leki zawierające substancje wchodzące w skład produktu leczniczego Berodual N, tj. pacjentów stosujących zarówno produkt leczniczy Berotec N, jak i produkt leczniczy Atrovent N;
- wariant maksymalny przy następujących założeniach:
 - potencjalnie minimalne przejście rynku przez produkt leczniczy Berodual N;
 - produkt leczniczy Berodual N nie przejmie udziałów w liczbie pacjentów stosujących zarówno produkt leczniczy Berotec N, jak i Atrovent N (czyli wartość przejścia będzie równa 0%).

Przyjęcie powyższych wartości procentowych (10%, 20% i 0%) wnioskodawca uzasadnił brakiem wiarygodnych prognoz.

Koszty

Koszty ujęte w niniejszej analizie wpływu na budżet:

- kwota refundacji oraz wysokość dopłaty świadczeniobiorcy za produkt leczniczy Berodual N;
- kwoty refundacji oraz wysokości dopłaty świadczeniobiorcy za produkty lecznicze aktualnie tworzące grupę limitową 201.1: Berodual, Atrovent, Atrovent N, Steri-Neb Ipratropium;
- kwoty refundacji oraz wysokości dopłaty świadczeniobiorcy za produkt leczniczy Berotec N (fenoterol) wchodzący w skład grupy limitowej 197.1.

W związku z faktem, że limit finansowania wyznaczany jest zarówno w oparciu o cenę hurtową jak i udziały w liczbie zrefundowanych opakowań, wyliczenia dotyczące grupy limitowej 201.1 przeprowadzono z wykorzystaniem prognozowanej liczby zrefundowanych opakowań.

Koszty produktów leczniczych z grupy limitowej 201.1 (Berodual, Atrovent, Atrovent N, Steri-Neb Ipratropium)

Tabela 26. Opakowania jednostkowe produktów leczniczych z grupy limitowej 201.1: cena detaliczna, limit finansowania, poziom odpłatności, kwota refundacji oraz wielkość dopłaty świadczeniobiorcy [wg Tabeli 16 w BIA wnioskodawcy]

Produkt leczniczy, opakowanie jednostkowe	Cena zbytu netto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Kwota refundacji [PLN]	Wielkość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
Berodual	17,00	22,94	13,66	ryczałt	10,46	12,48
Atrovent	10,75	15,85	13,66	ryczałt	10,46	5,39
Atrovent N*	19,03	27,32	27,32	ryczałt	23,76	3,56
Steri-Neb Ipratropium 1 ml	10,50	15,57	13,66	ryczałt	10,46	5,11
Steri-Neb Ipratropium 2 ml	21,00	29,55	27,32	ryczałt	23,76	5,79

*podstawa limitu

Koszty wnioskowanej technologii lekowej – produkt leczniczy Berodual N

Tabela 27. Opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Berodual N: cena detaliczna, limit finansowania, poziom odpłatności, kwota refundacji oraz wielkość dopłaty świadczeniobiorcy [wg Tabeli 17 w BIA wnioskodawcy]

Produkt leczniczy, opakowanie jednostkowe	Scenariusz	Cena zbytu netto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Kwota refundacji [PLN]	Wielkość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
Berodual N kod EAN: 59099909178 15	Scenariusz istniejący - brak refundacji ¹	■	■	■	0,00	■	■
	Scenariusz istniejący - refundacja na zasadach art. 46 Ustawy o świadczeniach ²	■	■	■	bezpłatnie	■	■
	Scenariusz nowy - wykaz leków refundowanych	■	■	■	30% do wysokości limitu	■	■
	Scenariusz nowy - refundacja na zasadach art. 46 Ustawy o świadczeniach	■	■	■	bezpłatnie	■	■

¹ cenę detaliczną przyjęto na poziomie ilorazu kwoty refundacji oraz ilości wydanego leku według danych NFZ za okres od stycznia do kwietnia 2014 r. (39 652,19 PLN / 485 opakowań);

² cenę detaliczną przyjęto na poziomie ilorazu kwoty refundacji oraz ilości wydanego leku według danych NFZ za okres od stycznia do kwietnia 2014 r. (39 652,19 PLN / 485 opakowań); produkt leczniczy Berodual N może być finansowany ze środków publicznych dla osób wymienionych w art. 46 Ustawy o świadczeniach „Inwalidom wojennym oraz osobom represjonowanym, ich małżonkom pozostającym na ich wyłącznym utrzymaniu oraz wdowom i wdowcom po poległych żołnierzach i zmarłych inwalidach wojennych oraz osobach represjonowanych, uprawnionym do renty rodzinnej, a także cywilnym niewidomym ofiarom działań wojennych, przysługuje bezpłatne zaopatrzenie w leki o kategorii dostępności „Rp” lub „Rpz” oraz środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego objęte decyzją o refundacji, dopuszczone do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.”;

Koszty produktu leczniczego Berotec N z grupy limitowej 197.1

Tabela 28. Opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Berotec N z grupy limitowej 197.1: cena detaliczna, limit finansowania, poziom odpłatności, kwota refundacji oraz wielkość dopłaty świadczeniobiorcy [wg Tabeli 18 w BIA wnioskodawcy]

Produkt leczniczy, opakowanie jednostkowe	Cena zbytu netto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Kwota refundacji [PLN]	Wielkość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
Berotec N	20,39	25,69	18,71	ryczałt	15,15	10,54

Ograniczenia według wnioskodawcy

Wnioskodawca nie przedstawił ograniczeń analizy wpływu na budżet.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia medyczna może być refundowana oraz liczebności populacji, w której wnioskowana technologia medyczna (produkt leczniczy Berodual N) będzie refundowana wyznaczono w oparciu o dane NFZ, dotyczące liczby zrefundowanych opakowań produktów leczniczych. Jednocześnie prognozowaną liczbę zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Berodual N, po wprowadzeniu produktu na wykaz leków refundowanych, przyjęto w oparciu o prognozy udostępnione przez podmiot odpowiedzialny.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Horyzont wynosi 6 lat, wg wnioskodawcy w tym okresie nastąpi stabilizacja w analizowanym rynku

<p>Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?</p>	<p>TAK</p>	<p>Ceny, limity i poziomy odpłatności zostały zaczerpnięte z Obwieszczenia MZ z dnia 22 sierpnia 2014 r. – obwieszczenie to obowiązywało w momencie złożenia przez wnioskodawcę wniosku.</p> <p>Analityk AOTM wykonał aktualizacje obliczeń, w związku z wejściem w życie nowego Obwieszczenia oraz zmiana podstawy limitu w grupie limitowej 201.1</p>
<p>Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?</p>	<p>TAK</p>	<p>-</p>
<p>Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?</p>	<p>TAK</p>	<ul style="list-style-type: none"> W analizie BIA w oszacowaniach kosztów uwzględniono produkty lecznicze tworzące aktualnie grupę limitową 201.1 Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu: zawierający fenoterol i ipratropium Berodual oraz zawierające ipratropium: Atrovent, Atrovent N, Steri-Neb Ipratropium 1ml, Steri-Neb Ipratropium 2ml, do której miałyby być włączony Berodual N oraz produkt leczniczy Berotec N (fenoterol; grupa limitowa 197.1). W analizie klinicznej jako komparatory dla Berodualu N w populacji pacjentów z astmą oskrzelową w analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano 3 inne leki: jeden lek z grupy krótkodziałających leków antycholinergicznych (ipratropium), jeden lek z grupy wziewnych glikokortykosteroidów (budezonid) oraz jeden lek łączący dwie substancje czynne z grupy długodziałających β_2 mimetyków/wziewnych glikokortykosteroidów (salmeterol/flutykazon), a w populacji pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc - jeden inny lek z grupy krótkodziałających leków antycholinergicznych (ipratropium). W analizie ekonomicznej jako komparator wybrano lek Atrovent (ipratropium), bowiem tylko dla takiego porównania odnaleziono w analizie klinicznej badanie RCT. <p>W związku z powyższym można uznać, iż założenia dotyczące komparatorów nie są zgodne pomiędzy analizami, gdyż fenoterol nie był rozważany ani w analizie klinicznej ani w analizie ekonomicznej.</p>
<p>Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?</p>	<p>?</p>	<p>Brak danych z NFZ uniemożliwia ocenę spójności.</p> <p>Wątpliwości budzą oszacowania liczebności populacji stosującej wnioskowany produkt leczniczy Berodual N obecnie oraz w poprzednich latach we wnioskowanym wskazaniu. Obliczenia te przeprowadzono w oparciu o dane Narodowego Funduszu Zdrowia, przedstawiające liczbę zrefundowanych opakowań.</p> <p>Wg wnioskodawcy Berodual N nie jest obecnie umieszczony w wykazie leków refundowanych, jednak na podstawie Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, produkt leczniczy Berodual N może być finansowany ze środków publicznych dla osób wymienionych w art. 46 Ustawy o świadczeniach: „Inwalidom wojennym oraz osobom represjonowanym, ich małżonkom pozostającym na ich wyłącznym utrzymaniu oraz wdowom i wdowcom po poległych żołnierzach i zmarłych inwalidach wojennych oraz osobach represjonowanych, uprawnionym do renty rodzinnej, a także cywilnym niewidomym ofiarom działań wojennych, przysługuje bezpłatne zaopatrzenie w leki o kategorii dostępności „Rp” lub „Rpz” oraz środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego objęte decyzją o refundacji, dopuszczone do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej”</p> <p>W opinii analityka Agencji nie jest jasne, dlaczego produkt leczniczy miałby być obecnie wydawany bezpłatnie osobom określonym w Art. 46 ww Ustawy, jeśli nie został on objęty decyzją o refundacją.</p> <p>Zapis ten budzi wątpliwość tym bardziej, że na stronie NFZ opublikowane są komunikaty DGL w których raportowana jest refundacja produktu leczniczego Berodual N (Komunikaty DGL dotyczące wartości refundacji cen leków według kodów EAN).</p>
<p>Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?</p>	<p>TAK</p>	<p>-</p>
<p>Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?</p>	<p>TAK</p>	<p>Zgodność wskazań dla produktów leczniczych Berodual N oraz Berodual (astma oskrzelowa, POChP, zapalenie oskrzeli) oraz taki sam skład w kontekście nazw międzynarodowych (ipratropium + fenoterol)</p>

Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	-
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	NIE	W analizie BIA nie odniesiono do się do tego zagadnienia
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	-
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	-

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	astma: 1,3 mln osób przewlekłe zapalenie oskrzeli: 1 mln osób
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	astma: 1,3 mln osób przewlekłe zapalenie oskrzeli: 1 mln osób *
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	130-160 pacjentów
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 1: 30 356 Rok 2: 28 444 Rok 3: 26 537 Rok 4: 24 633 Rok 5: 22 732 Rok 6: 20 831
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok 1: 32 838 Rok 2: 37 373 Rok 3: 38 622 Rok 4: 38 857 Rok 5: 39 093 Rok 6: 38 618

* Istnieją pewne rozbieżności pomiędzy wskazaniem rejestracyjnym (*Produkt leczniczy jest wskazany jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli [z rozedmą lub bez rozedmy płuc]. U pacjentów z astmą oskrzelową i POChP reagującą na kortykosteroidy należy rozważyć równoczesne stosowanie terapii przeciwzapalnej*) a wskazaniem wnioskowanym (*U dorosłych i dzieci powyżej 6 lat jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli – z rozedmą lub bez rozedmy płuc i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.*). Wg publikacji Albertson 2011, przewlekłe zapalenie oskrzeli stwierdza się u około 85% chorych na ciężką POChP. Zespół PZO może również występować bez obturacji dróg oddechowych. Przeciwnie, tylko niewielki odsetek chorych na PZO ma POChP, ale gdy te choroby współistnieją, obecne są cechy obturacji drobnych dróg oddechowych.

Szczegółowe oszacowanie populacji w scenariuszu istniejącym i nowym przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej w podziale na typ refundacji w scenariuszu istniejącym i nowym [wg Tab. 15 w analizie BIA wnioskodawcy]

Scenariusz	Produkt leczniczy Berodual N	Liczba chorych w poszczególnych latach horyzontu czasowego analizy					
		2015	2016	2017	2018	2019	2020
Istniejący	Refundacja na podstawie art. 46 Ustawy o świadczeniach	125	107	94	84	77	71
	Bez refundacji	30 231	28 337	26 443	24 549	22 655	20 760

Scenariusz	Produkt leczniczy Berodual N	Liczba chorych w poszczególnych latach horyzontu czasowego analizy					
		2015	2016	2017	2018	2019	2020
Nowy	Refundacja w ramach wykazu leków refundowanych	2 613	9 324	12 480	14 619	16 756	18 182
	Refundacja na podstawie art. 46 Ustawy o świadczeniach	30 100	27 942	26 048	24 154	22 260	20 365
	Bez refundacji	125	107	94	84	77	71

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego (NFZ)

Tabela 32.

Wyniki analizy wpływu na budżet w latach 2015-2020, w podziale na scenariusze i produkty lecznicze, w ramach analizy podstawowej z perspektywy NFZ [wg Tab. 19 i 20 w analizie BIA wnioskodawcy oraz kalkulatora wnioskodawcy]

Produkt leczniczy	Roczna kwota refundacji [PLN]					
	2015 rok	2016 rok	2017 rok	2018 rok	2019 rok	2020 rok
Scenariusz istniejący						
Berodual	7 659 688	8 253 971	8 739 536	9 150 075	9 505 700	9 819 383
Atrovent	1 804 287	1 854 969	1 896 380	1 931 392	1 961 721	1 988 473
Atrovent N	33 950 670	34 515 384	35 080 099	35 644 813	36 209 528	36 774 242
Steri-Neb Ipratropium 1 ml	7 539	7 539	7 539	7 539	7 539	7 539
Steri-Neb Ipratropium 2 ml	2 776	2 776	2 776	2 776	2 776	2 776
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Berotec N	5 018 569	4 704 125	4 389 680	4 075 235	3 760 790	3 446 346
Łącznie	48 555 314	49 434 384	50 200 171	50 887 383	51 516 865	52 102 124
Scenariusz nowy						
Berodual	7 360 273	7 019 584	6 784 571	6 706 976	6 574 468	6 562 729
Atrovent	1 804 287	1 854 969	1 896 380	1 931 392	1 961 721	1 988 473
Atrovent N	33 916 384	34 412 527	34 977 241	35 541 956	36 106 670	36 671 385
Steri-Neb Ipratropium 1 ml	7 539	7 539	7 539	7 539	7 539	7 539
Steri-Neb Ipratropium 2 ml	2 776	2 776	2 776	2 776	2 776	2 776
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Berotec N	4 996 712	4 638 552	4 324 108	4 009 663	3 695 218	3 380 773
Łącznie	48 671 326	49 860 866	50 572 284	51 223 229	51 815 200	52 376 086
Koszt inkrementalny						
Berodual	-299 416	-1 234 387	-1 954 965	-2 443 099	-2 931 232	-3 256 654
Atrovent	0	0	0	0	0	0
Atrovent N	-34 286	-102 857	-102 857	-102 857	-102 857	-102 857
Steri-Neb Ipratropium 1 ml	0	0	0	0	0	0
Steri-Neb Ipratropium 2 ml	0	0	0	0	0	0

Produkt leczniczy	Roczna kwota refundacji [PLN]					
	2015 rok	2016 rok	2017 rok	2018 rok	2019 rok	2020 rok
Berodual N	519 873	1 870 616	2 531 874	2 980 020	3 427 730	3 726 426
Berotec N	-21 857	-65 572	-65 572	-65 572	-65 572	-65 572
Berodual N - art. 46 Ustawy o świadczeniach	-48 302	-41 317	-36 366	-32 646	-29 733	-27 380
ŁĄCZNIE	116 012	426 483	372 113	335 846	298 336	273 962

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Berodual N roczne wydatki budżetu NFZ na rozważane produkty lecznicze w pierwszych sześciu latach zwiększą się o: 116 tys. PLN w 1. roku (wzrost o 0,2% w stosunku do kosztu scenariusza istniejącego), 426 tys. PLN w 2. roku (wzrost o 0,9%), 372 tys. PLN w 3. roku (wzrost o 0,7%), 336 tys. PLN w 4. roku (wzrost o 0,7%), 298 tys. PLN w 5. roku (wzrost o 0,6%) oraz 274 tys. PLN w 6. roku (wzrost o 0,5%).

Dodatkowe koszty wynikają z faktu, że pacjenci stosujący nierefundowany produkt leczniczy Berodual N w scenariusz istniejącym (ok. 38-39 tys. opakowań rocznie), w sytuacji wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Berodual N uzyskaliby refundację terapii, co sprawiłoby, że koszty ponoszone w scenariuszu istniejącym przez pacjentów zostałyby przeniesione na płatnika publicznego (NFZ).

Zmniejszenie wydatków NFZ w zakresie art. 46 Ustawy o świadczeniach wynikało z obniżenia ceny detalicznej opakowania jednostkowego produktu leczniczego Berodual N: aktualnie cena detaliczna wynosi [redacted], natomiast w przypadku wprowadzenia refundacji byłaby to cena detaliczna na poziomie [redacted] przy nie zmienionej liczbie pacjentów uprawnionych do bezpłatnego leczenia na podstawie art. 46 Ustawy o świadczeniach.

W scenariuszu istniejącym całkowitą kwotę refundacji produktu leczniczego Berodual N oszacowano na poziomie [redacted] w 1. roku, w kolejnych latach kwota ta ulegałaby obniżeniu do poziomu [redacted] w 6. roku (refundacja ma miejsce na podstawie zapisów art. 46 Ustawy o świadczeniach).

Po wprowadzeniu produktu leczniczego Berodual N na wykaz leków refundowanych całkowita kwota jego refundacji w ramach grupy limitowej 201.1 wyniosła w kolejnych latach: [redacted]

W scenariuszu nowym wydatki NFZ w zakresie art. 46 Ustawy o świadczeniach oszacowano na poziomie [redacted] w 1. roku, w kolejnych latach całkowita kwota refundacji ulegałaby obniżeniu do poziomu [redacted] w 6. roku.

Wariant minimalny (perspektywa NFZ)

Tabela 33.

Wyniki analizy wpływu na budżet w latach 2015-2020, w podziale na scenariusze i produkty lecznicze w ramach wariantu minimalnego, z perspektywy NFZ [wg Tab. 21 i 22 w analizie BIA wnioskodawcy oraz kalkulatora wnioskodawcy]

Produkt leczniczy	Roczna kwota refundacji [PLN]					
	2015 rok	2016 rok	2017 rok	2018 rok	2019 rok	2020 rok
Koszt inkrementalny						
Berodual	-407 603	-632 902	-1 603 969	-2 642 138	-3 734 958	-3 891 800
Atrovent	0	0	0	0	0	0
Atrovent N	-68 572	-205 715	-205 715	-205 715	-205 715	-205 715
Steri-Neb Ipratropium 1 ml	0	0	0	0	0	0
Steri-Neb Ipratropium 2 ml	0	0	0	0	0	0
Berodual N	618 751	1 320 884	2 211 078	3 161 934	4 162 302	4 306 922
Berotec N	-43 715	-131 144	-131 144	-131 144	-131 144	-131 144
Berodual N - art. 46 Ustawy o świadczeniach	-48 302	-41 317	-36 366	-32 646	-29 733	-27 380
ŁĄCZNIE	50 560	309 806	233 884	150 290	60 752	50 884

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Berodual N roczne wydatki budżetu NFZ na rozważane produkty lecznicze zwiększą się o: 51 tys. PLN w 1. roku (wzrost o 0,1% w stosunku do kosztu scenariusza istniejącego), 310 tys. PLN w 2. roku (wzrost o 0,6%), 234 tys. PLN w 3. roku (wzrost o 0,5%), 150 tys. PLN w 4. roku (wzrost o 0,3%), 61 tys. PLN w 5. roku (wzrost o 0,1%) oraz 51 tys. PLN w 6. roku (wzrost o 0,1%).

Wariant maksymalny (perspektywa NFZ)

Tabela 34.

Wyniki analizy wpływu na budżet w latach 2015-2020, w podziale na scenariusze i produkty lecznicze w ramach wariantu maksymalnego, z perspektywy NFZ [wg Tab. 23 i 24 w analizie BIA wnioskodawcy oraz kalkulatora wnioskodawcy]

Produkt leczniczy	Roczna kwota refundacji [PLN]					
	2015 rok	2016 rok	2017 rok	2018 rok	2019 rok	2020 rok
Koszt inkrementalny						
Berodual	0	0	0	0	-113 770	-145 138
Atrovent	0	0	0	0	0	0
Atrovent N	0	0	0	0	0	0
Steri-Neb Ipratropium 1 ml	0	0	0	0	0	0
Steri-Neb Ipratropium 2 ml	0	0	0	0	0	0
Berodual N	113 870	279 390	459 572	651 354	852 689	882 631
Berotec N	0	0	0	0	0	0
Berodual N - art. 46 Ustawy o świadczeniach	-48 302	-41 317	-36 366	-32 646	-29 733	-27 380
ŁĄCZNIE	65 569	238 073	423 205	618 707	709 185	710 113

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Berodual N roczne wydatki budżetu NFZ na rozważane produkty lecznicze zwiększą się o: 66 tys. PLN w 1. roku (wzrost o 0,1% w stosunku do kosztu scenariusza istniejącego), 238 tys. PLN w 2. roku (wzrost o 0,5%), 423 tys. PLN w 3. roku (wzrost o 0,8%), 619 tys. PLN w 4. roku (wzrost o 1,2%), 709 tys. PLN w 5. roku (wzrost o 1,4%) oraz 710 tys. PLN w 6. roku (wzrost o 1,4%).

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy świadczeniobiorcy (pacjenta)

Tabela 35.

Wyniki analizy wpływu na budżet w latach 2015-2020, w podziale na scenariusze i produkty lecznicze, w ramach analizy podstawowej z perspektywy świadczeniobiorcy (pacjenta) [wg Tab. 25 i 26 w analizie BIA wnioskodawcy oraz kalkulatora wnioskodawcy]

Produkt leczniczy	Roczna kwota zakupu leków [PLN]					
	2015 rok	2016 rok	2017 rok	2018 rok	2019 rok	2020 rok
Scenariusz istniejący						
Berodual	9 138 902	9 847 950	10 427 285	10 917 106	11 341 408	11 715 669
Atrovent	929 743	955 859	977 198	995 239	1 010 868	1 024 653
Atrovent N	5 079 584	5 164 075	5 248 565	5 333 056	5 417 547	5 502 037
Steri-Neb Ipratropium 1 ml	3 683	3 683	3 683	3 683	3 683	3 683
Steri-Neb Ipratropium 2 ml	676	676	676	676	676	676
Berotec N	3 491 467	3 272 705	3 053 942	2 835 180	2 616 418	2 397 656
Łącznie	21 802 554	22 419 613	22 897 471	23 279 671	23 592 072	23 851 292
Scenariusz nowy						
Berodual	8 781 664	8 375 182	8 094 784	8 002 205	7 844 107	7 830 101
Atrovent	929 743	955 859	977 198	995 239	1 010 868	1 024 653
Atrovent	5 074 454	5 148 686	5 233 176	5 317 667	5 402 158	5 486 648
Steri-Neb Ipratropium 1 ml	3 683	3 683	3 683	3 683	3 683	3 683
Steri-Neb Ipratropium 2 ml	676	676	676	676	676	676

Produkt leczniczy	Roczna kwota zakupu leków [PLN]					
	2015 rok	2016 rok	2017 rok	2018 rok	2019 rok	2020 rok
Berotec N	3 476 260	3 227 085	3 008 323	2 789 561	2 570 799	2 352 036
Łącznie	21 114 705	20 383 061	20 934 235	21 365 534	21 728 279	22 020 428
Koszty inkrementalne						
Berodual	-357 238	-1 472 768	-2 332 501	-2 914 901	-3 497 301	-3 885 568
Atrovent	0	0	0	0	0	0
Atrovent N	-5 130	-15 389	-15 389	-15 389	-15 389	-15 389
Steri-Neb Ipratropium 1 ml	0	0	0	0	0	0
Steri-Neb Ipratropium 2 ml	0	0	0	0	0	0
Berodual N	742 559	2 671 890	3 616 395	4 256 504	4 895 989	5 322 630
Berotec N	-15 206	-45 619	-45 619	-45 619	-45 619	-45 619
Berodual N - Poza refundacją	-1 052 833	-3 174 665	-3 186 122	-3 194 730	-3 201 473	-3 206 918
ŁĄCZNIE	-687 849	-2 036 552	-1 963 237	-1 914 137	-1 863 793	-1 830 864

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Berodual N roczne łączne wydatki świadczeniobiorców ulegną obniżeniu o: 688 tys. PLN w 1. roku (spadek o 3,2% w stosunku do kosztu scenariusza istniejącego), 2 mln PLN w 2. roku (spadek o 9,1%), 2 mln PLN w 3. roku (spadek o 8,6%), 1,9 mln PLN w 4. roku (spadek o 8,2%), 1,9 mln PLN w 5. roku (spadek o 7,9%) oraz 1,8 mln PLN w 6. roku (spadek o 7,7%).

Obniżenie kosztów wynika z faktu, że pacjenci stosujący nierefundowany produkt leczniczy Berodual N w scenariusz istniejącym (około 38-39 tys. opakowań rocznie), w sytuacji wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Berodual N uzyskaliby refundację terapii, co sprawiłoby, że koszty ponoszone aktualnie przez pacjentów zostałyby przeniesione na płatnika publicznego (NFZ).

W scenariuszu istniejącym całkowite roczne wydatki świadczeniobiorców na zakup produktu leczniczego Berodual N oszacowano na [redacted]. Po wprowadzeniu produktu leczniczego Berodual N na wykaz leków refundowanych całkowite wydatki świadczeniobiorców na Berodual N oszacowano w kolejnych latach na poziomie: [redacted].

Wariant minimalny (perspektywa pacjenta)

Tabela 36.

Wyniki analizy wpływu na budżet w latach 2015-2020, w podziale na scenariusze i produkty lecznicze, w ramach wariantu minimalnego z perspektywy świadczeniobiorcy (pacjenta) [wg Tab. 27 i 28 w analizie BIA wnioskodawcy oraz kalkulatora wnioskodawcy]

Produkt leczniczy	Roczna kwota zakupu leków [PLN]					
	2015 rok	2016 rok	2017 rok	2018 rok	2019 rok	2020 rok
Koszty inkrementalne						
Berodual	-486 318	-755 126	-1 913 722	-3 152 379	-4 456 240	-4 643 371
Atrovent	0	0	0	0	0	0
Atrovent N	-10 259	-30 778	-30 778	-30 778	-30 778	-30 778
Steri-Neb Ipratropium 1 ml	0	0	0	0	0	0
Steri-Neb Ipratropium 2 ml	0	0	0	0	0	0
Berodual N – wykaz leków refundowanych	883 791	1 886 682	3 158 187	4 516 340	5 945 213	6 151 781

Produkt leczniczy	Roczna kwota zakupu leków [PLN]					
	2015 rok	2016 rok	2017 rok	2018 rok	2019 rok	2020 rok
Berotec N	-30 413	-91 238	-91 238	-91 238	-91 238	-91 238
Berodual N - Poza refundacją	-1 052 833	-3 174 665	-3 186 122	-3 194 730	-3 201 473	-3 206 918
ŁĄCZNIE	-696 032	-2 165 126	-2 063 674	-1 952 786	-1 834 517	-1 820 525

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Berodual N roczne łączne wydatki świadczeniobiorców ulegną obniżeniu o: 696 tys. PLN w 1. roku (spadek o 3,2% w stosunku do kosztu scenariusza istniejącego), 2,2 mln PLN w 2. roku (spadek o 9,7%), 2,1 mln PLN w 3. roku (spadek o 9%), 2 mln PLN w 4. roku (spadek o 8,4%), 1,8 mln PLN w 5. roku (spadek o 7,8%) oraz 1,8 mln PLN w 6. roku (spadek o 7,6%).

Wariant maksymalny (perspektywa pacjenta)

Tabela 37.

Wyniki analizy wpływu na budżet w latach 2015-2020, w podziale na scenariusze i produkty lecznicze, w ramach wariantu maksymalnego z perspektywy świadczeniobiorcy (pacjenta) [wg Tab. 29 i 30 w analizie BIA wnioskodawcy oraz kalkulatora wnioskodawcy]

Produkt leczniczy	Roczna kwota zakupu leków [PLN]					
	2015 rok	2016 rok	2017 rok	2018 rok	2019 rok	2020 rok
Koszt inkrementalny						
Berodual	0	0	0	0	-135 741	-173 167
Atrovent	0	0	0	0	0	0
Atrovent N	0	0	0	0	0	0
Steri-Neb Ipratropium 1 ml	0	0	0	0	0	0
Steri-Neb Ipratropium 2 m)	0	0	0	0	0	0
Berodual N	162 647	399 065	656 428	930 359	1 217 935	1 260 704
Berotec N	0	0	0	0	0	0
Berodual N - Poza refundacją	-486 910	-1 194 669	-1 965 128	-2 785 187	-3 201 473	-3 206 918
ŁĄCZNIE	-324 263	-795 604	-1 308 700	-1 854 828	-2 119 278	-2 119 381

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Berodual N roczne łączne wydatki świadczeniobiorców ulegną obniżeniu o: 324 tys. PLN w 1. roku (spadek o 1,5% w stosunku do kosztu scenariusza istniejącego), 796 tys. PLN w 2. roku (spadek o 3,5%), 1,3 mln PLN w 3. roku (spadek o 5,7%), 1,9 mln PLN w 4. roku (spadek o 8%), 2,1 mln PLN w 5. roku (spadek o 9%) oraz 2,1 mln PLN w 6. roku (spadek o 8,9%).

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W związku z pojawieniem się na aktualnej liście leków refundowanych (Obwieszczenie MZ z dnia 22 października 2014 r.) w grupie limitowej 201.1 nowego leku zmieniającego podstawę limitu finansowania – Atrodilu, wykonano obliczenia własne. W Obwieszczeniu z dnia 22 sierpnia 2014 podstawę limitu stanowił Atrovent N.

Aktualne ceny w grupie limitowej 201.1 uwzględniającej także wnioskowany produkt leczniczy Berodual N zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 38. Ceny produktów leczniczych w grupie limitowej 201.1 wg aktualnego Obwieszczenia MZ z dnia 22 października 2014 r. z uwzględnieniem wnioskowanego produktu leczniczego Berodual N [Obliczenia własne Agencji]

Subst chem	Lek	EAN	Postać	Cena zbytu netto	Urzędowa Cena Zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit finansowania	Kategoria odpłatności w BIA	Dopłata pacjenta	Kwota refundacji NFZ
Fenoterolum + Ipratropii bromidum	Berodual	5909990101917	roztwór do nebulizacji,	17,00	18,36	19,28	22,21	10,46	ryczałt	14,95	7,26
Ipratropii bromidum	Atrovent	5909990322114	płyn do inhalacji z nebulizatora	10,75	11,61	12,19	15,12	10,46	ryczałt	7,86	7,26
Ipratropii	Atrovent N	5909990999019	aerozol	19,03	20,55	21,58	26,31	20,90	ryczałt	8,97	17,34

bromidum			wziewny								
Ipratropii bromidum	Steri-Neb Ipratropium 1 ml	5909990977710	roztwór do nebulizacji	10,50	11,34	11,91	14,84	10,46	ryczałt	7,58	7,26
Ipratropii bromidum	Steri-Neb Ipratropium 2 ml	5909990977727	roztwór do nebulizacji	21,00	22,68	23,81	28,54	20,90	ryczałt	11,20	17,34
									30%		
Ipratropii bromidum	Atrodil	5909991185879	aerosol inhalacyjny, roztwór	14,26	15,40	16,17	20,90	20,90	ryczałt	3,56	17,34

Uwzględniając powyższe ceny, wykonano obliczenia własne. Na ich podstawie można stwierdzić, iż w przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Berodual N roczne wydatki budżetu NFZ na rozważane produkty lecznicze zwiększą się o: 115 tys. PLN w 1. roku refundacji oraz 457 tys. PLN w 2. roku refundacji. W analizie BIA wnioskodawcy wartości te wynosiły odpowiednio: 116 tys. PLN i 426 tys. PLN.

Roczne łączne wydatki świadczeniobiorców ulegną natomiast obniżeniu o: 657 tys. PLN w 1. roku oraz 1 970 tys. PLN w 2. roku refundacji. W analizie BIA wnioskodawcy wartości te wynosiły odpowiednio: 688 tys. PLN i 2 mln PLN.

Należy mieć na uwadze, iż powyższe obliczenia wykonano w 2-letnim horyzoncie czasowym, zgodnie z czasem trwania decyzji administracyjnej o refundacji leku. W związku z brakiem danych o aktualnej sprzedaży leku Atrodil oraz trudności w oszacowaniu wpływu Atrodilu na wielkość sprzedaży pozostałych leków w grupie limitowej 201.1, odstąpiono od uwzględnienia tego leku w obliczeniach. Powyższe założenia stanowią jednocześnie ograniczenia wykonanych obliczeń własnych.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Finansowanie produktu leczniczego Berodual N ze środków publicznych wnioskowane jest przy następujących warunkach:

- Cena zbytu netto za opakowanie jednostkowe: [redacted];
- Grupa limitowa: włączenie do obecnej grupy limitowej, w skład której wchodzi złożony produkt leczniczy zawierający fenoterol + ipratropium (produkt leczniczy Berodual, kod EAN 5909990101917): 201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu – produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu
- Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy (pacjenta): 30% do wysokości limitu finansowania;
- Prognozowany czas wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Berodual N to 01.09.2015 r
- Analizowano dwa scenariusze: istniejący (przedłużenie stanu aktualnego), w którym produkt leczniczy Berodual N nie będzie refundowany w ramach wykazu leków refundowanych oraz nowy, w którym produkt leczniczy Berodual N będzie finansowany ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych.
- Rozpatrywany horyzont analizy to 6 lat.

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Berodual N będzie się wiązać z dodatkowymi wydatkami z perspektywy płatnika za świadczenia publicznego (NFZ) w analizie podstawowej wynoszącymi od min. 116 tys. PLN w 1. roku refundacji do maks. 426 tys. PLN w 2. roku refundacji. Natomiast z perspektywy pacjenta będzie się wiązać z oszczędnościami na poziomie: min. 688 tys. PLN w 1. roku refundacji do maks. 2 mln PLN w 2. roku refundacji.

Wnioskodawca nie przedstawił żadnych ograniczeń dotyczących własnej analizy BIA.

W związku ze zmianami na aktualnej liście leków refundowanych (Obwieszczenie MZ z dnia 22 października 2014 r.) w stosunku do Obwieszczenia z dnia 22 sierpnia 2014 r., na podstawie którego wnioskodawca dokonywał obliczeń, wykonano obliczenia własne. W aktualnym Obwieszczeniu zmiany zaszyły w grupie limitowej 201.1 – pojawił się nowy lek zmieniający podstawę limitu finansowania – Atrodil.

Na podstawie obliczeń własnych Agencji można stwierdzić, iż w przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Berodual N roczne wydatki budżetu NFZ na rozważane produkty lecznicze zwiększą się o: 115 tys. PLN w 1. roku refundacji oraz 457 tys. PLN w 2. roku refundacji (w analizie BIA wnioskodawcy odpowiednio o 116 tys. PLN i o 426 tys. PLN). Roczne łączne wydatki świadczeniobiorców ulegną natomiast obniżeniu o: 657 tys. PLN w 1. roku oraz 1 970 tys. PLN w 2. roku refundacji (w analizie BIA wnioskodawcy odpowiedni o 688 tys. PLN i 2 mln PLN).

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie prowadzące do wygenerowania oszczędności w budżecie NFZ polega na upowszechnieniu wśród pacjentów informacji o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu oraz korzyściach wynikających ze stosowania produktów tańszych niż limit.

W celu uwolnienia środków finansowych w budżecie płatnika w wielkości odpowiadającej najwyższym wydatkom inkrementalnym płatnika publicznego związanym z refundacją przedmiotowego produktu leczniczego na wnioskowanych warunkach, zaprezentowano skutki przeprowadzenia proponowanego rozwiązania oszczędnościowego w grupie 77.0 (Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - inhibitory 5-alfa).

W wyniku przeprowadzonej interwencji dochodzi do przesunięcia podstawy limitu na produkt o najniższej cenie detalicznej za DDD, który jest najtańszy zarówno dla płatnika jak i dla pacjenta.

Przedstawione w niniejszej analizie racjonalizacyjnej rozwiązanie oszczędnościowe zastosowane tylko w jednej zaprezentowanej grupie limitowej prowadzi do wygenerowania oszczędności w wysokości ok. **28,6 mln PLN** w horyzoncie 2-letnim (tzw. scenariusz pesymistyczny). Uzyskana kwota oszczędności przewyższa, najwyższy wykazany w wariacie podstawowym analizy BIA, szacowany wzrost kosztów NFZ związany z finansowaniem ze środków publicznych produktu Berodual N, wynoszący **426,5 tys. PLN** w 2. roku finansowania oraz najwyższy wzrost kosztów w wariacie maksymalnym wynoszący **710,1 tys. PLN** w 6. roku. W związku z tym jest ona wystarczająca, aby zrekompensować wydatki wynikające z pozytywnej decyzji refundacyjnej odnośnie Berodualu N. Należy podkreślić, iż analiza racjonalizacyjna została wykonana w horyzoncie 2 lat, natomiast analiza BIA obejmuje horyzont 6-letni.

Uwzględniając fakt, że proponowane działanie wpłynie także na pozostałe grupy limitowe obliczono, że oszczędności dla całego budżetu NFZ przeznaczonego na refundację apteczną, nawet przy założeniu uzyskania oszczędności na poziomie 4-krotnie niższym od poziomu uzyskanego w przykładowej grupie limitowej, wyniosą ok. 312,8 mln PLN rocznie (scenariusz bazowy). Przyjmując natomiast, że oszczędności dla całkowitego budżetu NFZ przeznaczonego na finansowanie produktów dostępnych w aptece na receptę będą 2-krotnie niższe od odsetka oszczędności uzyskanych w analizowanej grupie limitowej, wyniosą one ok. 625,3 mln PLN rocznie (scenariusz optymistyczny).

Tabela 39. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków (w horyzoncie 2 lat)
Upowszechnienie wśród pacjentów informacji o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu oraz korzyściach wynikających ze stosowania produktów tańszych niż limit w grupie 77.0 (Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - inhibitory 5-alfa).	28,6 mln (scenariusz bazowy)

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

W AOTM przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji dotyczących stosowania w praktyce klinicznej (rekomendacje kliniczne) w dniu 03.12.2014 r. i finansowania ze środków publicznych (rekomendacje refundacyjne) w dniu 30.12.2014 r. fenoterolu/ipratropium w aerozolu (Berodual N) w przedmiotowym wskazaniu, w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje kliniczne wydane w latach 2009-2014 oraz nie zastosowano ograniczeń czasowych dla rekomendacji refundacyjnych, opublikowane w j. polskim lub angielskim. Poniżej przedstawiono rekomendacje dotyczące stosowania FEN/IPRaero w leczeniu astmy oskrzelowej oraz POChP.

9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 40. Rekomendacje kliniczne.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Astma oskrzelowa		
GINA 2014	Leczenie i zapobieganie astmie (u dorosłych i dzieci > 5 lat)	Stosowanie krótkookresowe w ostrej astmie: dodanie wziewnego ipratropium do SABA zmniejsza ryzyko hospitalizacji.
BPS 2012	Diagnostyka i leczenie ostrych napadów astmy u dzieci	Połączenie β 2-agonistów i ipratropium nie jest rutynowo rekomendowane w leczeniu dzieci i młodzieży z łagodnymi i umiarkowanymi napadami astmy. Wczesne dodanie ipratropium może być korzystne w redukowaniu częstości hospitalizacji u dzieci z ciężkimi napadami astmy.
POChP		
PTChP 2014	Diagnostyka i leczenie POChP	U osób z łagodną i umiarkowaną obturacją oskrzeli, z niewielką dusznością i małym ryzykiem zaostrzenia (kategoria A) można stosować m.in. kombinację leków krótko działających (SABA+SAMA). U chorych z łagodną i umiarkowaną obturacją oskrzeli, z nasiloną dusznością i niskim ryzykiem zaostrzenia (kategoria B) lub z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli, z wysokim ryzykiem zaostrzenia i niewielką dusznością (kategoria C) w razie braku dostępności leków długo działających można stosować m.in. wziewnie leki krótko działające z każdej grupy lub ich kombinacje. U osób z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli, z wysokim ryzykiem zaostrzenia i z nasiloną dusznością (kategoria D) leczeniem alternatywnym (uzupełniającym) może być stosowanie m.in.: SABA i/lub SAMA.
GOLD 2014		U chorych z łagodnymi objawami i niskim ryzykiem zaostrzeń (kategoria A) pierwszym wyborem leczenia są krótko działające leki rozszerzające oskrzela. Alternatywą może być m.in. kombinacja tych leków. Kombinacje leków powinny być rozważane, gdy objawy nie są łagodzone przez pojedyncze leki. U pacjentów z bardziej istotnymi objawami, ale nadal niskim ryzykiem zaostrzeń (kategoria B) lub z objawami i wysokim ryzykiem zaostrzeń (kategoria C) lub z wieloma objawami i wysokim ryzykiem zaostrzeń (kategoria D) można zastosować krótko działające leki rozszerzające oskrzela jako inne możliwe leczenie w przypadku, gdy nie ma dostępu do leków długo działających.
CzPPs 2013		Kombinacja β 2-agonistów i cholinolityki przynoszą większą korzyść niż podwyższenie dawki pojedynczego leku. Krótko działające leki rozkurczające oskrzela (SABA i SAMA) stosuje się w łagodzeniu objawów POChP lub są głównym lekiem z wyboru u pacjentów z oligo-objawami.
BCG 2011		Pacjentom z łagodną POChP powinno się przepisywać SABA lub ipratropium do zastosowania w razie potrzeby. Leczenie zaostrzeń obejmuje terapię SABA + lek antycholinergiczny.
NICE 2010		Leczenie POChP u dorosłych w oście podstawowej i wtórnej

Z dwóch wytycznych klinicznych wynika, iż dodawanie ipratropium do SABA w ostrych/ciężkich napadach astmy w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji, w tym u dzieci.

W dwóch wytycznych klinicznych (PTChP 2014, GOLD 2014) zaleca się do stosowania kombinację SABA+SAMA u pacjentów z łagodną i umiarkowaną obturacją oskrzeli, z niewielką dusznością i małym ryzykiem zaostrzenia oraz u chorych od łagodnej i umiarkowanej do ciężkiej i bardzo ciężkiej obturacji oskrzeli, od niewielkiej do nasilonej duszności i od niskiego do wysokiego ryzyka zaostrzenia, w przypadku gdy leki długodziałające nie są dostępne. Ponadto w innej wytycznej (BCG 2011) wspomniano, że terapię SABA+SAMA stosuje się w leczeniu zaostrzeń w POChP, a w dwóch innych rekomendacjach (CzPPs 2013, NICE 2010), że krótko działające leki rozkurczające oskrzela (SABA, SAMA) zaleca się do stosowania w początkowym okresie leczenia w celu złagodzenia objawów.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Wyszukiwaniem objęto następujące strony internetowe: PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee), HAS (Haute Autorité de Santé), Ontario - Ministry of Health and Long-Term Care, CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee), NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), SMC (Scottish Medical Consortium).

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Berodual N we wnioskowanym wskazaniu, ani dla innych leków założonych zawierających substancje czynne fenoterol/ipratropium.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 41. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące grupy leków, do których należy produkt leczniczy Berodual N w leczeniu przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi	
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna		
astma oskrzelowa							
Rekomendacje kliniczne	Międzynarodowe (Świat)	GINA 2014		+		Krótkookresowo w ostrej astmie	
	Brazylia	BPS 2012		+		W astmie z ciężkimi napadami	
	POChP						
	Polska	PTChP 2014		+		z POChP w kategorii A, a także B-D w przypadku gdy nie ma dostępnych leków długo działających	
	Międzynarodowe	GOLD 2014		+		z POChP w kategorii A, a także B-D w przypadku gdy nie ma dostępnych leków długo działających	
	Czechy	CzPPs 2013		+		w leczeniu początkowym POChP	
	Stany Zjednoczone	BCG 2011		+		w leczeniu zaostrzeń POChP	
	Wielka Brytania	NICE 2010		+		w leczeniu początkowym POChP	

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 42. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA.

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	TAK	100%	nie istnieją	nie istnieją
Belgia	TAK	55,8%	nie istnieją	nie istnieją
Bułgaria	nie dotyczy			
Cypr	nie dotyczy			
Chorwacja	nie przedstawiono			
Czechy	TAK	100%	nie istnieją	nie istnieją
Dania	TAK	100%	nie istnieją	nie istnieją
Estonia	TAK	75%	nie istnieją	nie istnieją
Finlandia	TAK	65%	nie istnieją	nie istnieją
Francja	TAK	65%	nie istnieją	nie istnieją
Grecja	nie dotyczy			
Hiszpania	nie dotyczy			
Holandia	TAK	100%	nie istnieją	nie istnieją
Irlandia	nie dotyczy			
Islandia	nie dotyczy			
Liechtenstein	TAK	90%	nie istnieją	nie istnieją
Litwa	TAK	80%	nie istnieją	nie istnieją
Luksemburg	TAK	100%	nie istnieją	nie istnieją
Łotwa	TAK	75%	nie istnieją	nie istnieją
Malta	nie dotyczy			
Niemcy	TAK	100%	nie istnieją	nie istnieją
Norwegia	nie dotyczy			
Portugalia	nie dotyczy			
Rumunia	TAK	50%	nie istnieją	nie istnieją
Słowacja	TAK	90%	nie istnieją	nie istnieją
Słowenia	TAK	100%	nie istnieją	nie istnieją
Szwajcaria	TAK	90%	nie istnieją	nie istnieją
Szwecja	nie dotyczy			
Węgry	TAK	90%	nie istnieją	nie istnieją
Wielka Brytania	nie dotyczy			

Włochy	TAK	100%	nie istnieją	nie istnieją
--------	-----	------	--------------	--------------


Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Berodual N jest finansowany w 19 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). Lek jest refundowany na poziomie 55,8-100%. W żadnym z krajów nie ma specjalnych warunków finansowania ani instrumentów podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek jest finansowany w 5 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*³ (w tabeli oznaczone czcionką bold), w 2 pozostałych nie jest finansowany ze środków publicznych, a dla 1 nie przedstawiono informacji w tym zakresie. We wspomnianych krajach lek jest finansowany na poziomie 75-100%, bez żadnych ograniczeń ani RSS.

11. Opinie ekspertów

W toku prac nad niniejszą analizą weryfikacyjną zwrócono się do 9 ekspertów klinicznych i 1 przedstawiciela organizacji reprezentujących pacjentów z prośbą o wydanie opinii w przedmiotowej sprawie. Do dnia przekazania niniejszej analizy otrzymano jedną opinię eksperta klinicznego.

Tabela 43. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Berodualu N we wnioskowanym wskazaniu.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	Astma - za: u dzieci z zaostrzeniem astmy stosowanie leku złożonego (SABA + antycholinergiczny) zmniejszało ryzyko hospitalizacji w porównaniu ze stosowaniem samego SABA oraz dawało większą poprawę czynności płuc, przy mniejszym ryzyku nudności i drżenia mięśniowego. PZO / POChP: brak informacji	Koszt – Berodual N 200 dawek: 83,50 PLN	Zgodnie z piśmiennictwem, w zaostrzeniu astmy lekami pierwszego rzutu są SABA, natomiast lek skojarzony powinien być stosowany w zaostrzeniach stopnia umiarkowanego lub ciężkiego. Problemem jest zarezerwowanie Berodualu N wyłącznie do tego wskazania (z ominięciem zaostrzeń stopnia lekkiego).

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego: Berodual N (bromowodorek fenoterolu+ bromek ipratropium) areozol inhalacyjny, roztwór, kod EAN: 5909990917815 we wskazaniu: u dorosłych i dzieci powyżej 6 lat jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli – z rozedmą lub bez rozedmy płuc i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc dotyczy przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Wnioskowana kategoria dostępności to „Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń”, poziom odpłatności – 30%. Wnioskowane jest włączenie Berodualu N do istniejącej grupy limitowej 201.1 - Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu.

Wnioskowana technologia medyczna nie była wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

Problem zdrowotny

Astma jest heterogenną chorobą zwykle cechującą się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych. Charakteryzuje się występowaniem takich objawów, jak: świszczący oddech, duszność, uczucie ściskania w klatce piersiowej i kaszel, o zmiennej częstotliwości i nasileniu, związanych z różnym stopniem utrudnieniem wydechowego przepływu powietrza przez drogi oddechowe.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest częstą chorobą, której można zapobiegać i którą można skutecznie leczyć. Charakteryzuje się trwałym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, które zwykle postępuje i wiąże się z nasiloną przewlekłą odpowiedzią zapalną dróg oddechowych i płuc na szkodliwe cząstki lub gazy (głównie dym tytoniowy). Do ogólnej ciężkości choroby u poszczególnych

³ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

pacjentów przyczyniają się zaostrzenia i choroby współistniejące. Elementem POChP jest aktualnie przewlekłe obturacyjne zapalenie oskrzeli.

Alternatywne technologie medyczne

W astmie oskrzelowej we wszystkich wytycznych zaleca się stosowanie SABA w leczeniu doraźnym, stosowanie małych dawek wGKS w astmie o łagodnym nasileniu i zwiększanie dawek wGKS i dodawanie kolejnych leków z grup LABA/LAMA/LTRA/ teofilina/doustne GKS. W ciężkich postaciach astmy rekomenduje się również stosowanie omalizumabu.

W POChP większość wytycznych praktyki klinicznej zaleca stosowanie SAMA lub SABA w razie potrzeby w łagodnej postaci POChP (kategoria A – mało objawów i małe ryzyko zaostrzeń), LAMA lub LABA w kategorii B (dużo objawów, małe ryzyko zaostrzeń), wGKS+ LABA lub LAMA w kategorii C (mało objawów, duże ryzyko zaostrzeń), wGKS+LABA i/lub LAMA w kategorii D (dużo objawów, duże ryzyko zaostrzeń).

Wnioskodawca jako komparatory dla Berodualu N w populacji pacjentów z astmą oskrzelową wybrał 3 leki: ipratropium, budezonid oraz salmeterol/flutykazon, a w populacji pacjentów z POChP – ipratropium.

Skuteczność kliniczna

Nie przeprowadzono porównania wnioskowanej technologii z budezonidem ani salmeterolem/flutykazonem w związku z brakiem badań/danych.

W analizie skuteczności klinicznej stwierdzono istotną statystycznie przewagę FEN/IPRaero nad IPR w populacji osób z astmą oskrzelową w przypadku następujących analizowanych punktów końcowych:

- Populacja dzieci i młodzieży (od 6 do <18 roku życia) – szczytowy przepływ wydechowy po 15 min. od podania leków w zarejestrowanej dawce (*Jędrys 1994*); maksymalny przepływ wydechowy MEF_{25} w 7. i 11. godzinie po zainhalowaniu leków (*Jędrys 1994*); maksymalny przepływ wydechowy MEF_{50} w 1. godzinie po podaniu leków (*Jędrys 1994*); maksymalny przepływ wydechowy MEF_{75} w 11. godzinie po podaniu leków (*Jędrys 1994*);
- Populacja dorosłych (powyżej 18 roku życia) – natężona objętość wydechowa pierwszo-sekundową (FEV_1) po 1, 2, 4 dawkach leku (*Serra 1986*);
- Populacja młodzieży i dorosłych (w wieku powyżej 13 lat) – wysokość dawki alergenu, przy którym następuje spadek FEV_1 o 20% ($PD_{20}FEV_1$) w 2. godzinie obserwacji (*Carnimeo 1986, Crimi 2986*).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami w populacji osób cierpiących na astmę oskrzelową dla następujących punktów końcowych:

- Populacja dzieci i młodzieży (od 6 do <18 roku życia) – szczytowy przepływ wydechowy mierzony w 1., 2., 3., 4., 5., 7. 9. 11 godzinie po podaniu leków (*Jędrys 1994*); maksymalny przepływ wydechowy MEF_{25} w 15 min., 1., 2., 3., 4., 5., 9 godzinie po podaniu leków (*Jędrys 1994*); maksymalny przepływ wydechowy MEF_{50} w 15 min., 2., 3., 4., 5., 7., 9., 11. godzinie po podaniu leków (*Jędrys 1994*); maksymalny przepływ wydechowy MEF_{75} w 15 min. 1., 2., 3., 4., 5., 7., 9. godzinie po podaniu leków (*Jędrys 1994*);
- Populacja dorosłych (≥ 18 roku życia): FEV_1 i FEV_{10} po podaniu acetylocholino (*Salatova 1987*); nasilenie duszności, nasilenie kaszlu, nasilenie odkrztuszania płwociny oceniane w dzień i w nocy po 7 i 14 dniach badania (*Rutkowski 1994*);
- Populacja młodzieży i dorosłych (w wieku powyżej 13 lat): $PD_{20}FEV_1$ w 5. godzinie obserwacji (*Carnimeo 1986, Crimi 2986*).

W analizie skuteczności klinicznej stwierdzono istotną statystycznie przewagę FEN/IPRaero nad IPR w populacji osób z POChP w przypadku następujących analizowanych punktów końcowych: FEV_1 w populacji ogólnej zarówno po 15, 30, jak i 60 min po zastosowaniu leków (*Solari 1981*); FEV_1 po 4, 5 i 6 godzinach od podania leków (*Charoenpan 1990*); FVC po 5. i 6. godzinie po podaniu leków (*Charoenpan 1990*); FVC w 60, 120, 240, 360, 480 min po podaniu leków (w dawce wyższej od zarejestrowanej) (*Huhti 1986*); RV w 15. min po podaniu leków (w dawce większej od zarejestrowanej) (*Petraglia 1983*).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami w populacji osób cierpiących na POChP dla następujących punktów końcowych: FEV_1 zarówno w grupie pacjentów z pozytywnym, jak i negatywnym wynikiem testu odwracalności oskrzeli w 15, 30 i 60 min po podaniu leków (*Solari 1981*); FEV_1 po 5, 15, 20 min. 1, 2, 3 godzinach od podania leków (*Charoenpan 1990*); FEV_1 60, 120, 240, 360, 480 min. po podaniu leków (w dawce większej od zarejestrowanej) (*Huhti 1986*); FVC w grupie pacjentów zarówno z pozytywnym, jak i negatywnym wynikiem testu odwracalności oskrzeli w 15, 30 i 60 min po podaniu leków (*Solari 1981*); FVC po 5., 15., 30. min oraz 1., 2., 3., 4., godzinie po podaniu leków (*Charoenpan 1990*); maksymalny przepływ środkowo wydechowy zarówno w grupie pacjentów z negatywnym i pozytywnym wynikiem testu odwracalności obturacji oskrzeli w 15. 30. i 60. min. od podania leków (*Solar 1981*); VC w 15., 30., 120., 180., 240., 360 min po podaniu leków (w dawce większej od zarejestrowanej) (*Petraglia 1983*); RV w 30., 120, 180, 240, 360. min po podaniu leków (w dawce większej od zarejestrowanej) (*Petraglia 1983*).

Skuteczność praktyczna

W analizie skuteczności praktycznej uwzględniono jedno badanie (Morton 1984), w którym porównywano stosowanie przez pacjentów dotychczasowej terapii MDI (salbutamol, wGKS, teofilina doustnie lub kromoglikan sodu) z FEN/IPRaero. W badaniu odnotowano **istotną statystycznie różnicę na korzyść FEN/IPRaero w porównaniu z dotychczas stosowaną terapią MDI** w odniesieniu do następujących punktów końcowych: nasilenie kaszlu w ciągu dnia, świszczący oddech w ciągu nocy oraz preferencje dotyczące leczenia.

Bezpieczeństwo stosowania

Pomiędzy FEN/IPRaero vs IPR wśród pacjentów z **astmą oskrzelową** po 18 roku życia nie wykazano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do następujących punktów końcowych: ból głowy, drżenie (Salat 1987). Ponadto zarówno FEN/IPRaero jak i IPR (które były stosowane w wyższej dawce) nie miały wpływu na ciśnienie tętnicze krwi, a także nie miały istotnego statystycznie wpływu na częstość akcji serca (Salat 1987). W obu grupach terapeutycznych obserwowano zmniejszenie częstości akcji serca w początkowych pomiarach, a także w grupie FEN/IPRaero wzrost częstości akcji serca w końcowych pomiarach oraz zmniejszenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, mimo to nie stwierdzono istotnego wpływu na parametry hemodynamiczne oraz parametry układu krążenia, nawet w przypadku zastosowania maksymalnych dawek analizowanych leków (zarówno FEN/IPRaero, jak i IPR) (Serra 1986). Zaletą FEN/IPRaero jest zmniejszone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, jakie są charakterystyczne dla β_2 -sympatykomimetyków (Jędrzyk 1994).

Stosowaniu FEN/IPRaero wśród pacjentów z POChP nie towarzyszyły zdarzenia niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego (nie odnotowano wystąpienia chronotropizmu sercowego), ponadto leczenie zarówno FEN/IPRaero, jak i IPR było dobrze tolerowane przez wszystkich pacjentów (Petraglia 1983). Wśród osób z POChP i astmą oskrzelową po leczeniu FEN/IPRaero do najczęstszych, subiektywnych zdarzeń niepożądanych należały: drżenie oraz ból głowy (Huhti 1986). Ponadto po podaniu FEN/IPR odnotowano największy spadek ciśnienia skurczowego krwi (10 mm Hg) po 30 min. po podaniu leków u pacjentów z POChP (Huhti 1986). W innych badaniach podano jedynie informację o braku występowania zdarzeń niepożądanych (Charoenpan 1990 oraz Solari 1981).

W poszerzonej analizie bezpieczeństwa w badaniach długoterminowych bez grupy kontrolnej dotyczących stosowania FEN/IPRaero u >10% pacjentów raportowano: zdarzenia niepożądane, utratę pacjentów z badania, łagodny kaszel (Baculard 1995) (FEN/IPRaero w dawce 100 μ g/40 μ g); kołatanie serca, ból głowy (Cecere 1986), utratę pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych oraz z innych przyczyn (Serra 1986 B), utratę pacjentów z badania (Serra 1986 B) (FEN/IPRaero w dawce 200 μ g /80 μ g). W badaniach RCT, w których porównywano FEN/IPRaero z PLC nie wykazano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do następujących punktów końcowych: częstość akcji serca (Bonsignore 1986, Petraglia 1983, Imhof 1993), ciśnienie tętnicze krwi (Imhof 1993), klinicznie istotne działania niepożądane (Imhof 1993).

Wg ChPL Berodual N do częstych działań niepożądanych należą: zwiększona pobudliwość nerwowa, suchość błony śluzowej jamy ustnej, ból głowy, zawroty głowy, drżenie mięśni szkieletowych, natomiast do obserwowanych: spadek ciśnienia rozkurczowego krwi lub wzrost ciśnienia skurczowego krwi

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W analizie ekonomicznej wykonano analizę kosztów użyteczności, w której porównano produkt leczniczy Berodual N (fenoterol/ipratropium) do leku Atrovent (ipratropium) z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ i pacjenta) w dożywotnym horyzoncie czasowym. W przypadku perspektywy NFZ zarówno w przypadku populacji chorych na astmę, jak i POChP wnioskowana interwencja okazywała się dominująca (skuteczniejsza i tańsza) w stosunku do komparatora, natomiast z perspektywy wspólnej technologia była kosztowo-efektywna (ICUR=4 384,72 zł/QALY w populacji chorych na astmę oraz 3 135,35 zł/QALY w populacji chorych na POChP). Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i proggu opłacalności wynoszącym 119 577 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Berodual N nie istnieje z perspektywy NFZ (podnoszenie ceny z tej perspektywy ograniczone jest przez limit finansowania), a z perspektywy wspólnej wynosi 377,13 w populacji chorych na astmę oraz 561,23 zł w populacji chorych na POChP.

Według aktualizujących oszacowań Agencji wg obowiązującego obwieszczenia MZ (Atrodil wyznacza podstawę limitu w grupie limitowej 201.1.) ICUR w populacji chorych na astmę wyniósł 32,98 zł/QALY z perspektywy NFZ oraz 4 518,67 zł/QALY z perspektywy wspólnej, a w populacji chorych na POChP 169,71 zł/QALY z perspektywy NFZ i 3 274,26 zł/QALY z perspektywy wspólnej. Analiza wrażliwości w żadnym ze scenariuszy zarówno w przypadku analizy wnioskodawcy jak i analizy Agencji nie wykazała zmiany wnioskowania. Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Berodual N nie istnieje z perspektywy NFZ (podnoszenie ceny z tej perspektywy ograniczone jest przez limit finansowania), a z perspektywy wspólnej wynosi 376,74 w populacji chorych na astmę oraz 560,90 zł w populacji chorych na POChP.

Analiza wrażliwości w żadnym ze scenariuszy zarówno w przypadku analizy wnioskodawcy jak i analizy Agencji nie wykazała zmiany wnioskowania.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Berodual N będzie się wiązać z dodatkowymi wydatkami z perspektywy płatnika za świadczenia publicznego (NFZ) w analizie podstawowej wynoszącymi od min. 116 tys. PLN w 1. roku refundacji do maks. 426 tys. PLN w 2. roku refundacji. Natomiast z perspektywy pacjenta będzie się wiązać z oszczędnościami na poziomie: min. 688 tys. PLN w 1. roku refundacji do maks. 2 mln PLN w 2. roku refundacji.

W związku ze zmianami na aktualnej liście leków refundowanych (Obwieszczenie MZ z dnia 22 października 2014 r.) w stosunku do Obwieszczenia z dnia 22 sierpnia 2014 r., na podstawie którego wnioskodawca dokonywał obliczeń, wykonano obliczenia własne. W aktualnym Obwieszczeniu zmiany zaszły w grupie limitowej 201.1 – pojawił się nowy lek zmieniający podstawę limitu finansowania – Atrodil.

Na podstawie obliczeń własnych Agencji można stwierdzić, iż w przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Berodual N roczne wydatki budżetu NFZ na rozważane produkty lecznicze zwiększą się o: 115 tys. PLN w 1. roku refundacji oraz 457 tys. PLN w 2. roku refundacji (w analizie BIA wnioskodawcy odpowiednio o 116 tys. PLN i o 426 tys. PLN). Roczne łączne wydatki świadczeniobiorców ulegną natomiast obniżeniu o: 657 tys. PLN w 1. roku oraz 1 970 tys. PLN w 2. roku refundacji (w analizie BIA wnioskodawcy odpowiedni o 688 tys. PLN i 2 mln PLN).

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Z dwóch wytycznych klinicznych wynika, iż dodawanie ipratropium do SABA w ostrych/ciężkich napadach astmy może przynieść korzyść w zmniejszeniu ryzyka hospitalizacji, w tym u dzieci.

W dwóch wytycznych klinicznych (PTChP 2014, GOLD 2014) zaleca się do stosowania kombinację SABA+SAMA u pacjentów z łagodną i umiarkowaną obturacją oskrzeli, z niewielką dusznością i małym ryzykiem zaostrzenia oraz u chorych od łagodnej i umiarkowanej do ciężkiej i bardzo ciężkiej obturacji oskrzeli, od niewielkiej do nasilonej duszności i od niskiego do wysokiego ryzyka zaostrzenia, w przypadku gdy leki długodziałające nie są dostępne. Ponadto w innej wytycznej (BCG 2011) wspomniano, że terapię SABA+SAMA stosuje się w leczeniu zaostrzeń w POChP, a w dwóch innych rekomendacjach (CzPPs 2013, NICE 2010), że krótkodziałające leki rozkurczające oskrzela (SABA, SAMA) zaleca się do stosowania w początkowym okresie leczenia w celu łagodzenia objawów.

Żadna z odnalezionych wytycznych nie wyszczególnia produktu leczniczego Berodual N, zalecane są kombinacje leków z grupy do której należą substancje czynne wchodzące w skład produktu Berodual N.

Rekomendacji refundacyjnych nie odnaleziono.

Uwagi dodatkowe

Należy mieć na uwadze pewne rozbieżności w definicji celu wykonania poszczególnych analiz (głównie klinicznej - Berodual N stosowany jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej (zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli z rozedmą lub bez rozedmy płuc) i POChP oraz wpływu na budżet - Berodual N stosowanego jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli (z rozedmą lub bez rozedmy płuc) przez wnioskodawcę z wnioskowanym wskazaniem (u dorosłych i dzieci powyżej 6 lat jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli – z rozedmą lub bez rozedmy płuc i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc). Nie ma to większego przełożenia na przedstawione dowody naukowe w analizie klinicznej i ekonomicznej (uwzględniono dostępne badania dotyczące zastosowania produktu leczniczego Berodualu N u pacjentów z astmą oskrzelową lub POChP, w tym z odwracalną obturacją dróg oddechowych), a także analizę wpływu na budżet (szacowania dokonano na podstawie danych sprzedażowych), natomiast może mieć wpływ na oszacowanie pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku (wnioskodawca podał liczebność chorych na astmę oskrzelową i przewlekłe zapalenie oskrzeli, natomiast wskazanie wnioskowane obejmuje astmę oskrzelową, przewlekłe zapalenie oskrzeli i POChP).

13. Źródła

Piśmiennictwo

Albertson 2011	A bertson TE i in. Rozpoznawanie i leczenie zaostrzeń przewlekłej obturacyjnej choroby płuc i przewlekłego zapalenia oskrzeli u chorych w podeszłym wieku. <i>Medycyna Wieku Podeszłego</i> 2011, tom 1, nr 1, 1–14
Antczak 2010	Antczak A. (red.) <i>Pulmonologia. Wielka Interna. Część II.</i> Zieliński J., Choroby obturacyjne. Medical Tribune Polska, Warszawa 2010, str. 89
Baculard 1995	Baculard A. Bronchodual(registered trademark) in the long-term treatment of children with asthma. <i>Archives de Pediatrie</i> ; 2; SUPPL. 2; 149s-153s; 1995
Barnabe 1991	Barnabe R., Pirrelli M., Rossi M. Fenoterol plus ipratropium bromide aerosol in the long-term treatment of obstructive airway disease. <i>Revista Brasileira de Clinica e Terapeutica</i> ; 20; 5; 188-190; 1991
BCG 2011	Guidelines and Protocols Advisory Committee on behalf of the Medical Services Commission. <i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i> . 2011
Bonsignore 1986	Bonsignore G., Bellia V., Peralta G., Alessi N., Migliara N. The combination of fenoterol and ipratropium bromide in bronchial asthma: comparison of the acute effects of two different dosages. <i>Respiration; international review of thoracic diseases</i> ; 50 Suppl 2; 148-151; 1986
BPS 2012	Wellington B, Burns D, Sarinho H et al. Asthma in childhood: drug therapy. <i>Rev Assoc Med Bras</i> 2011; 57(4):362-369
BTS/SIGN 2012	BTS/ SIGN, British Guideline on the Management of Asthma. A national clinical guideline 2012.
Carlone 1986	Carlone S., Angelici E., Palange P., Shaqadan W., Luciani G., Serra P. Tolerance to inhaled Duovent. A long-term study. <i>Respiration</i> ; 50 Suppl 2; 218-221; 1986
Cecere 1986	Cecere L., Funaro G., De C.G., Carnicelli P., Pinto R. Long-term treatment with 'Duovent' in elderly patients affected by chronic obstructive lung disease. <i>Respiration</i> ; 50 Suppl 2; 245-248; 1986
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego Berodual N®.
Charoenpan 1990	Charoenpan P., Kiatboonsri S., Uswanopakhun P., Vongvivat K., Sulaimanee P. The effects of inhaled ipratropium bromide, fenoterol and their combination in COPD patients. <i>Chotmaiht.thangphaet.[Journal of the Medical Association of Thailand]</i> ; 73; 91-95; 1990.
Carmineo 1986	Carmineo N., Resta O., Foschino Barbaro M.P., Picca V., D'Amore M.E., Garofalo G., Carmineo R. Protective effect of Duovent on bronchospasm induced by carbachol in comparison with each of its components. <i>Respiration</i> ; 50 Suppl 2; 152-154; 1986.
Crimi 1990	Crimi N., Palermo F., Cicarello C., Distefano S.M., Vancheri C., Cacopardo B., Mistretta M. Effect of duovent (ipratropium bromide plus fenoterol) in non-specific bronchus hyperreactivity. <i>Revista Brasileira de Medicina</i> ; 47; 1-2; 46-48; 1990.
CzPPs 2013	Koblizek V, Chlumsky J, Zindr V i wsp. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthisiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. <i>Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.</i> 2013 Jun;157(2):189-201.
EMLB 2013	The European White Lung Book 2013. <i>European Respiratory Society</i> . http://www.erswhitebook.org/chapters/
ERS/ACP/ACCP/ATS 2011	Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE i wsp. American College of Physicians; American College of Chest Physicians; American Thoracic Society; European Respiratory Society. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. <i>Ann Intern Med.</i> 2011 Aug 2;155(3):179-91.
Fal 2012	Fal A, Pawłowicz R. Astma oskrzelowa i przewlekła obturacyjna choroba płuc – podobieństwa fenotypowe. <i>Alergia Astma Immunologia</i> 2012, 17(1):11-15.
Gajewski 2014	Gajewski P, Szczeklik A (red.). <i>Interna Szczeklika 2013 – Podręcznik chorób wewnętrznych.</i> Medycyna Praktyczna 2014. http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.7 . (data dostępu: 05.12.2014 r.)
Gajewski 2014 B	Gajewski P, Majeza F, Niżankowska-Mogilnicka E. Rozpoznanie i leczenie astmy u dorosłych według wytycznych GINA 2014, <i>Medycyna Praktyczna</i> 2014; 9. http://www.mp.pl/pulmonologia/artykuly-wytyczne/show.html?id=106362 (data dostępu: 05.12.2014 r.)
GINA 2014 a	Widzicka J (red). <i>Kieszonkowe wytyczne dotyczące leczenia i zapobiegania astmie (u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 5 lat).</i> GINA 2014.
GOLD 2014	Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2014).
GUS 2009	Główny Urząd Statystyczny, Stan zdrowia ludności w 2009 roku. http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie-opieka-spoeczna/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2009-r,6,5.html , data dostępu 2014-07-17.
Huhti 1986	Huhti E., Poukkula A. Comparison of fenoterol, ipratropium bromide, and their combination in patients with asthma or chronic airflow obstruction. <i>Respiration</i> ; 50; SUPPL. 2; 298-301; 1986
ICSI 2012	Sveum R, Bergstrom J, Brottmann G i wsp. Institute for Clinical Systems Improvement. <i>Diagnosis and Management of Asthma</i> . Updated July 2012.
ICSI 2013	ICSI, https://www.icsi.org/_asset/yw83gh/COPD.pdf (stan na: grudzień 2014 roku).
Imhof 1993	Imhof E, Elsasser S, Karrer W, Grossenbacher M, Emmons R, Perruchoud AP. <i>Respiration</i> . 1993;60(2):84-8. Comparison of bronchodilator effects of fenoterol/ipratropium bromide and sa butamol

	in patients with chronic obstructive lung disease.
Jędrys 1994	Jedrys U., Kurzawa R., Haluszka J., Smieszek J., Doniec Z., Willim G. Evaluation of the bronchodilatory activity of berodual in comparison to fenoterol and ipratropium bromide in children suffering from bronchial asthma. <i>Pneumonologia i Alergologia Polska</i> ; 62; 11-12; 615-622; 1994.
Jutel 2005	Jutel M. Wpływ charakterystyki inhalatora i postaci leku na depozycję płucną oraz skuteczność terapii wziewnej. <i>Przew Lek</i> 2005, 7: 30-36
Komorowski 2012	Komorowski J. <i>Epidemiologia astmy w Polsce w oparciu o wyniki badania ECAP</i> . Warszawa, 2012.
Liebhart 2007	Liebhart J, Małolepszy J, Wojtyński B i wsp. Prevalence and risk factors for asthma in Poland: results from the PMSEAD study. <i>J Investig Allergol Clin Immunol</i> . 2007;17(6):367-74.
Morton 1984	Morton O. Response to Duvent of chronic reversible airways obstruction - a controlled trial in general practice. <i>Postgraduate Medical Journal</i> ; 60; SUPPL. 1; 32-35; 1984
MQICG 2012	Michigan Quality Improvement Consortium Guideline. Management of Asthma in Children 5 to 11 years. 2012
MQICH 2012 B	Michigan Quality Improvement Consortium Guideline. Management of Asthma in Youth 12 years and older and adults. 2012
NICE 2010	National Clinical Guideline Centre. (2010) Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. London: National Clinical Guideline Centre.
Obwieszczenie MZ	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. 14.71)
Petraglia 1983	Petraglia A., Cecere L., Scarpitta M., Funaro G., Siano V. [Fenoterol, ipratropium bromide and their combination in the therapy of bronchospasm]. <i>Clinica Terapeutica</i> ; 104; 5; 395-401; 3-15-1983.
Pickard 2008	Pickard AS, Wilke C, Jung E, Patel S, Stavem K, Lee TA. Use of a preference-based measure of health (EQ-5D) in COPD and asthma. <i>Respir Med</i> . 2008 Apr;102(4):519-36. doi: 10.1016/j.rmed.2007.11.016. Epub 2008 Jan 3.
PMSEAS	http://portal.abczdrowie.pl/astma-oskrzelowa (stan na: lipiec 2014). Kuna P. Astma oskrzelowa – epidemiologia, patofizjologia, klin ka. <i>Przew Lek</i> 2002, 5,4:22-31. http://ecap.pl/pdf/ECAP_wstep_pl.pdf (stan na: lipiec 2014 rok).
Price 2011	Price D, Gray A, Gale R, Asukai Y, Mungapen L, Lloyd A, Peters L, Neidhardt K, Gantner T. Cost-utility analysis of indacaterol in Germany: a once-daily maintenance bronchodilator for patients with COPD. <i>Respir Med</i> . 2011 Nov; 105(11): 1635-47.
Price 2013	Price D, Asukai Y, Ananthapavan J, Malcolm B, Radwan A, Keyzor I. A UK-based cost-utility analysis of indacaterol, a once-daily maintenance bronchodilator for patients with COPD, using real world evidence on resource use. <i>Appl Health Econ Health Policy</i> . 2013 Jun; 11(3): 259-74.
PTChP 2014	Śliwiński P, Górecka D, Jassem E, Pierzchała W. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). <i>Pneumonol. Alergol. Pol</i> . 2014; 82 (3): 227-263.
Rutkowski 1994	Rutkowski R, Kazberuk M, Siergiejko Z, Chyrek BS. Effect of fenoterol, ipratropium bromide and combination drug-berodual-on selected clinical parameters and lung function in patients with asthma. <i>Pneumonologia i Alergologia Polska</i> 1994; 62; 358-364.
Rutten-van Mólken 2007	Rutten-van Mólken M, Oostenbrink JB, Miravittles M, Monz BU. Modelling the 5-year cost effectiveness of tiotropium, salmeterol and ipratropium for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in Spain. <i>Eur J Health Econ</i> (2007) 8: 123–135.
Salat 1987	Salat D., Palecek D., Salatova V. Bronchodilating effects of Berotec, Berodual and Atrovent in asthmatics. <i>Acta Physiol Hung.</i> ; 70; 2-3; 219-221; 1987.
Salatova 1987	Salatova V., Salat D., Palecek D. Protective effect of Berotec, Berodual and Atrovent in asthmatics. <i>Acta Physiologica Hungarica</i> ; 70; 2-3; 215-217; 1987.
Serra 1986	Serra C., Giacomelli A., Luciani G. Acute controlled study of the dose-response relationship of fenoterol, ipratropium bromide and their combination. <i>Respiration</i> ; 50; SUPPL. 2; 144-147; 1986
Serra 1986 B	Serra C., Giacomelli A. Controlled clinical study of a long-term treatment of chronic obstructive lung disease using a combination of fenoterol and ipratropium bromide in aerosol form. <i>Respiration</i> ; 50; SUPPL. 2; 249-253; 1986.
Solari 1981	Solari G. Acute bronchodilator effect of a synthetic anticholinergic compound, ipratropium bromide, of a beta 2 sympathomimetic agent, fenoterol, and of their combination in chronic obstructive pulmonary disease. <i>Schweizerische Rundschau fur Medizin/Praxis</i> ; 70; 45; 2013-2019; 1981.
Toshitaka 2013	Toshitaka M, Ikai H, Imanaka Y. Cost-Effectiveness Analysis of Omalizumab for the Treatment of Severe Asthma in Japan and the Value of Responder Prediction Methods Based on a Multinational Trial. <i>Value in Health Regional Issues</i> . Volume 2, Issue 1, May 2013, Pages 29–36.
Ulmer 1979	Ulmer W.T. Treatment of obstructive disease with Fenoterol-Ipratropiumbromid dosage aerosol (IK 6). Short and long-term results. <i>Medizinische Klinik</i> ; 74; 42; 1548-1552; 1979
UMHS 2012	Chick A, Grant P, Han M, Harrison R, Pieken E. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Guidelines for Clinical Care Ambulatory. 2012
VoA/DoD 2009	Management of Asthma Working Group. VA/DoD clinical practice guideline for management of asthma in children and adults. Washington (DC): Department of Veteran Affairs, Department of Defense; 2009. 126 p.
WLDI 2013	Asthma. In: Pulmonary (acute & chronic). Encinitas (CA): Work Loss Data Institute; 2013 Oct 29.
Yagudina 2011	Yagudina R, Kulikov A, Chuchalin AG, Belevsky A, Demko IV, Lomakin A, Shchurov D. The impact of regional data on cost-effectiveness results of salmeter-ol/fluticasone propionate (sal/fp)

fenoterol/ipratropium bromide (fen/ib) versus fen/ib only in copd treatment. Value in health 14 (2011)
A233-A510 (A949;PRS37)

14. Załączniki

- Zal. 1. [REDACTED] Analiza problemu decyzyjnego dla fenoterolu bromowodorku/ipratropiowego bromku jednowodnego (w jednym opakowaniu) w postaci aerozolu do inhalacji (Berodual N[®]) stosowanego jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej (zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli z rozedmą lub bez rozedmy płuc) i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), Instytut Arcana, Kraków, sierpień 2014.
- Zal. 2. [REDACTED] Analiza efektywności klinicznej fenoterolu/ipratropium w postaci areozolu do inhalacji (Berodual N[®]) stosowanego jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej i POChP, Instytut Arcana, Kraków, wrzesień 2014.
- Zal. 3. [REDACTED] Analiza ekonomiczna Produkt leczniczy Berodual[®] N (fenoterol + ipratropium) stosowany jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli (z rozedmą lub bez rozedmy płuc), Instytut Arcana, Kraków, październik 2014.
- Zal. 4. [REDACTED] Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych Produkt leczniczy Berodual[®] N (fenoterol + ipratropium) stosowany jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli (z rozedmą lub bez rozedmy płuc), Instytut Arcana, Kraków, wrzesień 2014.
- Zal. 5. [REDACTED] Analiza Racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Berodual N (bromek ipratropium, bromowodorek fenoterolu), Instytut Arcana, Kraków, 2014.
- Zal. 6. Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Berodual N zgodnie z uwagami AOTM zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia znak MZ-PLR-4610-720(1)/KB/14.