

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

Instytut Arcana

Ul. Płk. St. Dąbka 8

30-732 Kraków, Poland

Tel. +48 12 26 36 038



Pismo MZ:

1. AKL (analiza kliniczna) nie zawiera opisu technologii opcjonalnych z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania. Wprawdzie w analizie problemu decyzyjnego podano niniejsze informacje, ale nie dla wszystkich technologii refundowanych, np.: salbutamolu (§ 4. Ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).

INAR:

W załączniku 12.5 do przedłożonej Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) przedstawiono szczegółowy opis technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania. Zestawienie informacji dotyczących aktualnego sposobu finansowania opracowano na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 roku.

W celu uzupełnienia brakującej informacji, dotyczącej m.in. finansowania salbutamolu, w załączniku I (Tabela 8 w niniejszym opracowaniu), przedstawiono aktualny stan finansowania substancji stosowanych w Polsce we wnioskowanych wskazaniach. Informacje opracowano na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r [5].

Pismo MZ:

2. W analizie ekonomicznej analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5, m. in. dawki leku Berodual N oraz stóp dyskontowania zgodnych z polskimi wytycznymi HTA (0% dla kosztów i 3,5% dla efektów oraz 5% dla kosztów i 0% dla efektów) (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia, a tym samym § 5 ust. 9 pkt 2 i 3 Rozporządzenia).

INAR:

Poniższe Tabela 1 i Tabela 2 przedstawiają wyniki analizy ekonomicznej dla następujących zakresów zmienności wartości:

- stopa dyskontowa: 0% dla kosztów i 3,5% dla efektów; wartość przyjęta na podstawie Wytycznych AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009. Wersja 2.1. Dostęp http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf data dostępu 2014-09-02);

- stopa dyskontowa: 5% dla kosztów i 0% dla efektów; wartość przyjęta na podstawie Wytycznych AOTM;
- stopa dyskontowa: 5% dla kosztów i 5% dla efektów; wartość przyjęta na podstawie Wytycznych AOTM;
- dawkowanie produktu leczniczego Berodual N: 60 mg/dobę; na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Berodual N przyjęto stosowanie minimalnej I dawki (20 mg) w jednym rozpyleniu, 3 razy na dobę; (20 mg x 3/dobę = 60 mg /dobę);
- dawkowanie produktu leczniczego Berodual N: 160 mg/dobę; na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Berodual N przyjęto stosowanie maksymalnie 8 dawek (I dawka = 20 mg) na dobę; (20 mg x 8/dobę = 160 mg /dobę).

Tabela 1.
Wyniki analizy ekonomicznej: dodatkowe warianty analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej dla populacji chorych na POChP; próg opłacalności 111 381 PLN/QALY

Wariant obliczeń	FEN/IPRaero		IPRaero		ICUR	Progowa CZN
	Koszt [PLN]	QALY	Koszt [PLN]	QALY		
Perspektywa NFZ						
stopa dyskontowa: 0% dla kosztów i 3,5% dla efektów	■	■	■	■	■	■
stopa dyskontowa: 5% dla kosztów i 0% dla efektów	■	■	■	■	■	■
stopa dyskontowa: 5% dla kosztów i 5% dla efektów	■	■	■	■	■	■
dawkowanie produktu leczniczego Berodual N: 60 mg/dobę	■	■	■	■	■	■
dawkowanie produktu leczniczego Berodual N: 160 mg/dobę	■	■	■	■	■	■
Perspektywa NFZ+pacjent						
stopa dyskontowa: 0% dla kosztów i 3,5% dla efektów	■	■	■	■	■	■
stopa dyskontowa: 5% dla kosztów i 0% dla efektów	■	■	■	■	■	■
stopa dyskontowa: 5% dla kosztów i 5% dla efektów	■	■	■	■	■	■
dawkowanie produktu leczniczego Berodual N: 60 mg/dobę	■	■	■	■	■	■
dawkowanie produktu leczniczego Berodual N: 160 mg/dobę	■	■	■	■	■	■

Tabela 2.
Wyniki analizy ekonomicznej: dodatkowe warianty analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej dla populacji chorych na astmę; próg opłacalności 111 381 PLN/QALY

Wariant obliczeń	FEN/IPRaero		IPRaero		ICUR	Progowa CZN
	Koszt [PLN]	QALY	Koszt [PLN]	QALY		
Perspektywa NFZ						
stopa dyskontowa: 0% dla kosztów i 3,5% dla efektów	■	■	■	■	■	■
stopa dyskontowa: 5% dla kosztów i 0% dla efektów	■	■	■	■	■	■
stopa dyskontowa: 5% dla kosztów	■	■	■	■	■	■

Wariant obliczeń	FEN/IPRaero		IPRaero		ICUR	Progowa CZN
	Koszt [PLN]	QALY	Koszt [PLN]	QALY		
i 5% dla efektów						
dawkowanie produktu leczniczego Berodual N: 60 mg/dobę						
dawkowanie produktu leczniczego Berodual N: 160 mg/dobę						
Perspektywa NFZ+pacjent						
stopa dyskontowa: 0% dla kosztów i 3,5% dla efektów						
stopa dyskontowa: 5% dla kosztów i 0% dla efektów						
stopa dyskontowa: 5% dla kosztów i 5% dla efektów						
dawkowanie produktu leczniczego Berodual N: 60 mg/dobę						
dawkowanie produktu leczniczego Berodual N: 160 mg/dobę						

Pismo MZ:

3. Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana. BIA zawiera co prawda oszacowanie, ale nie jest jasno wskazane, iż jest to liczebność roczna (§ 6. ust. 1 pkt I lit a Rozporządzenia).

Odpowiedź:

W rozdziale 4.4.1.1. analizy wpływu na budżet przedstawiono oszacowanie liczebności populacji według zarejestrowanych wskazań (tj. liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów). Oszacowanie przeprowadzono w oparciu o dane epidemiologiczne dotyczące chorobowości, które to dane przedstawiają odsetek osób chorych w skali całego kraju. Oszacowana liczebność przedstawia zatem liczbę chorych w skali kraju w danej jednostce czasu; przyjmując, że zapadalność i śmiertelność nie ulegają gwałtownym zmianom w skali roku, należałoby przyjąć, że chorobowość dotyczy roku kalendarzowego. W związku z powyższym przeprowadzone oszacowanie dotyczy liczby osób chorych w skali roku.

Pismo MZ:

4. Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku. BIA zawiera co prawda oszacowanie, ale nie jest jasno wskazane, iż jest to liczebność roczna (§ 6. Ust 1 pkt I lit b Rozporządzenia).

INAR:

Wnioskowane wskazanie jest w pełni zgodne ze wskazaniem z charakterystyki produktu leczniczego Berodual N: „Produkt leczniczy jest wskazany jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy skrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli (z rozedmą płuc lub bez rozedmy płuc). U pacjentów z astmą oskrzelową i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) reagującą na kortykosteroidy należy rozważyć równoczesne stosowanie terapii przeciwzapalnej.”

W związku z powyższym wyjaśnienie dotyczące oszacowania liczebności populacji wskazanej we wniosku jest tożsame z wyjaśnieniem dotyczącym oszacowania liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana:

„W rozdziale 4.4.1.1. analizy wpływu na budżet przedstawiono oszacowanie liczebności populacji według zarejestrowanych wskazań (tj. liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów). Oszacowanie przeprowadzono w oparciu o dane epidemiologiczne dotyczące chorobowości, które to dane przedstawiają odsetek osób chorych w skali całego kraju. Oszacowana liczebność przedstawia zatem liczbę chorych w skali kraju w danej jednostce czasu; przyjmując, że zapadalność i śmiertelność nie ulegają gwałtownym zmianom w skali roku, należałoby przyjąć, że chorobowość dotyczy roku kalendarzowego. W związku z powyższym przeprowadzone oszacowanie dotyczy liczby osób chorych w skali roku”

Pismo MZ:

5. W analizie wpływu na budżet, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, nie zostały wykonane na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2 (roczna liczebność populacji). Wnioskodawca nie uzasadnił odstąpienia od obliczeń wykonywanych na podstawie populacji i jednoczesnego wyboru metody opartej na liczbie zrefundowanych opakowań, co wg Rozporządzenia stanowi wariant dodatkowy (§ 6. ust. 3 Rozporządzenia).

INAR:

W rozdziałach 4.4.1.1 i 4.4.1.2 przedstawiono oszacowania liczebności zgodne z § 6. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia. We wskazaniach klinicznych, których dotyczy przedmiotowy wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, możliwe jest stosowanie wielu technologii medycznych {na podstawie: Śliwiński P, Górecka D, Jassem E, Pierzchała W. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2014; 82 (3): 227-263.}

[REDACTED]

Przyjęte podejście nie wpływa w jakikolwiek sposób na oszacowania zgodne z § 6. ust. 1 pkt 3, 6 i 7.

Pismo MZ:

Prośby nie związane z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych.

- I. Ponadto informuję, iż wnioskodawca nie przeprowadził porównania z produktem leczniczym Berodual (fenoterolum+ipratropii bromidum) roztwór do nebulizacji, który jest aktualnie refundowany m.in. w astmie i przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc. Jest to ta sama

substancją czynną co wnioskowana, ale o innej postaci farmaceutycznej, w związku z czym wydaje się zasadne, żeby wnioskodawca przedstawił porównanie z ww. technologią medyczną.

INAR:

Należy podkreślić, iż wybór komparatorów w przedłożonej analizie klinicznej spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (porównanie technologii wnioskowanej z co najmniej jedną refundowaną procedurą stosowaną w przedmiotowym wskazaniu) [3,4], jak i zalecenia wytycznych AOTM (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi; w opinii ekspertów klinicznych stanowią najtańszą i/lub najskuteczniejszą interwencję w przedmiotowych wskazaniach).

Jednakże mając na uwadze sugestię AOTM o przeprowadzeniu porównania FEN/IPR_{aero} (fenoterolum/ipratropii bromidum, aerozol do inhalacji, roztwór [2]) z FEN/IPR_{nebu} (fenoterolum/ipratropii bromidum, roztwór do nebulizacji), autorzy analizy klinicznej (AKL) dokonali ponownej selekcji abstraktów w celu zidentyfikowania randomizowanych badań klinicznych (RCT), w których FEN/IPR_{aero} porównywany jest bezpośrednio z FEN/IPR_{nebu} w przedmiotowym wskazaniu klinicznym (na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla interwencji wnioskowanej nie zastosowano żadnych ograniczeń).

W wyniku ponownej selekcji abstraktów odnaleziono jedno badanie z randomizacją, pojedynczo zaślepione (*single-blind*), typu *cross-over*, bezpośrednio porównujące FEN/IPR_{aero} vs FEN/IPR_{nebu}: *Guerin 1999* [1]. Do badania włączono 18 pacjentów z POChP, którzy zostali zaintubowani dotchawiczo oraz wentylowani mechanicznie z powodu ostrej niewydolności oddechowej. Pacjenci otrzymywali FEN/IPR_{aero} w dawce inhalacyjnej 50 µg/20 µg w postaci 4 rozpyleń, wziewnie, za pomocą inhalatora MDI (*metered-dose inhaler*) oraz FEN/IPR_{nebu} w dawce inhalacyjnej 1,25 mg fenoterolu oraz 500 µg ipratropium w 5 ml roztworu soli fizjologicznej, za pomocą nebulizatora. Autorzy próby klinicznej *Guerin 1999* w zakresie oceny skuteczności poddali analizie punkty końcowe dotyczące mechaniki oddychania, m.in.: Rrs (*total resistance*, wartość oporu całkowitego), Rint (*interrupter resistance*, wartość oporu przerwaniowego), PEEPt (*positive end-expiratory pressure, total*; całkowite ciśnienie końcowo-wydechowego w drogach oddechowych), EELV (*end-expiratory lung volume*, końcowo wydechowa objętość płuc).

Badanie *Guerin 1999* nie spełnia zatem kryteriów włączenia do przeglądu m.in. w zakresie analizowanych punktów końcowych.

W związku z brakiem możliwości dokonania porównania bezpośredniego podjęto decyzję o przeprowadzeniu wyszukiwania badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego

FEN/IPR_{aero} vs FEN/IPR_{nebu} przez wspólny komparator – placebo (przeprowadzono ponowną selekcję abstraktów).

Selekcja publikacji po tytułach i streszczeniach włączała badania, w których FEN/IPR_{nebu}, roztwór do nebulizacji, analizowany był w populacji dzieci w wieku powyżej 6 roku życia i dorosłych z astmą oskrzelową oraz przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), u których stosowane jest leczenie rozszerzające oskrzela.

Na podstawie ponownej selekcji abstraktów zidentyfikowano 23 potencjalne badania, które przeanalizowano pod kątem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego FEN/IPR_{aero} vs FEN/IPR_{nebu} poprzez wspólny komparator: placebo. Dopiero analiza publikacji po pełnych tekstach ostatecznie rozstrzygała o włączeniu lub wyłączeniu badania do analizy pośredniej.

Zgodnie z zapisem w ChPL, Berodual®, roztwór do nebulizacji, podawany jest w dawce 0,5 mg + 0,25 mg/ml, co odpowiada 1 ml (20 kropli) roztworu do nebulizacji. W zależności od populacji oraz ciężkości choroby dopuszcza się różne schematy dawkowania [2].

W poniższej tabeli przedstawiono wszystkie badania, które zostały zidentyfikowane oraz przeanalizowane pod kątem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego FEN/IPR_{aero} vs FEN/IPR_{nebu} poprzez wspólny komparator: placebo, w których FEN/IPR_{nebu} analizowany był w populacji dzieci w wieku powyżej 6 roku życia i dorosłych z astmą oskrzelową oraz przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), u których stosowane jest leczenie rozszerzające oskrzela.

Tabela 3.
Zestawienie potencjalnych badań do przeprowadzenia porównania pośredniego

Lp	Publikacja z referencją	Weryfikacja badania
1.	Acuña A, Rojas I, Pascuali D., Saad M., Barroeta L., Carrabs M.; Randomized, double blind, double dummy, placebo-controlled trial designed for comparing the effectiveness of formoterol (Foradil®) Aerolizer® and ipratropium bromide plus nebulized fenoterol (Berodual®) in asthma patients with ages ranging between 5 and 12 years who suffer acute asthma [Abstract]; European Respiratory Society Annual Congress., Barcelona., Spain., September.18.22.; 2645; 2010	Badanie niespełniające kryteriów włączenia – typ publikacji (abstrakt)
2.	Bratteby L-E, Foucard T, Lonnerholm G. Combined treatment with ipratropium bromide and beta-2-adrenoceptor agonists in childhood asthma. American Review of Respiratory Disease 1986;68:239-47.	Badanie niespełniające kryteriów włączenia – nieadekwatna interwencja (porównanie IPR_{nebu} vs PL)
3.	Bryant D.H.; Nebulized ipratropium bromide in the treatment of acute asthma; Chest; 88; 1; 24-29; 1985	Badanie niespełniające kryteriów włączenia – nieadekwatna grupa kontrolna (porównanie FEN/IPR_{nebu} vs FEN_{nebu})
4.	Cook J.J., Fergusson D.M., Dawson K.P.; Ipratropium and fenoterol in the treatment of acute asthma; Pharmatherapeutica ; 4; 6; 383-386; 1985	Badanie niespełniające kryteriów włączenia – nieadekwatna grupa kontrolna (porównanie FEN/IPR_{nebu} vs FEN_{nebu} vs IPR_{nebu})
5.	Delacourt C., De B.J., Lebourgeois M., Scheinmann P.; Ipratropium bromide in the treatment of acute asthma in children; Archives de Pediatrie; 1; 1; 87-92; 1994	Badanie niespełniające kryteriów włączenia – typ publikacji (artykuł poglądowy)
6.	Dusser D.; Nebulization in acute asthma. Association of an atropine and a beta2-sympathomimetic; Annales Francaises.d.Anesthesie.et de Reanimation; 17; 40s-43s; 1998	Badanie niespełniające kryteriów włączenia – typ publikacji (artykuł poglądowy)

7.	Freeman J., Landau L.I.; The effects of ipratropium bromide and fenoterol nebulizer solutions in children with asthma; <i>Clinical Pediatrics</i> ; 28; 12; 556-560; 1989	Badanie niespełniające kryteriów włączenia – nieadekwatna grupa kontrolna oraz interwencja (porównanie FEN _{nebu} vs IPR _{nebu} vs IPR _{nebu} + FEN _{nebu} vs FEN _{nebu} + IPR _{nebu})
8.	Hide D.W., Brennan P., Dodge J.A.; A dose-response study of ipratropium bromide and fenoterol nebuliser solution in asthmatic children; <i>European Respiratory Journal</i> ; 1; 2005; 1988	Badanie niespełniające kryteriów włączenia – typ publikacji (abstrakt)
9.	Iakushin S.S., Smirnova E.A.; [Nebuliser delivery of berodual in patients with bronchial asthma and chronic obstructive bronchitis]; <i>Klin.Med.(Mosk)</i> ; 77; 7; 49; 1999	Badanie niespełniające kryteriów włączenia – język publikacji
10.	Jenkins C.R., Chow C.M., Fisher B.L., Marlin G.E.; Ipratropium bromide and fenoterol by aerosolized solution; <i>British Journal of Clinical Pharmacology</i> ; 14; 1; 113-115; 1982	Badanie niespełniające kryteriów włączenia – nieadekwatna interwencja (FEN _{nebu} w dawce niezgodnej z dopuszczonym schematem dawkowania w ChPL: IPR w dawce 0,5 mg, FEN w dawce 2,0 mg)
11.	Kravchenko E.A., Gorblianskii I., Krutikova A.E.; [Efficiency of medication nebulizers in the treatment of dust obstructive bronchitis]; <i>Med.Tr.Prom Ekol.</i> ; 1; 16-19; 2003	Badanie niespełniające kryteriów włączenia – język publikacji
12.	Louw S.J., Goldin J.G., Isaacs S.; Relative efficacy of nebulised ipratropium bromide and fenoterol in acute severe asthma; <i>South African Medical Journal</i> ; 77; 1; 24-26; 1990	Badanie niespełniające kryteriów włączenia – nieadekwatna grupa kontrolna oraz interwencja (porównanie FEN _{nebu} + IPR _{nebu} vs FEN _{nebu} + FEN _{nebu} vs FEN _{nebu} + PL)
13.	Maneechotesuwan K., Suthamsmai T., Ratanasaengler K., Pipopsuthipaiboon S.; Bronchodilator effect of Ipratrol on methacholine-induced bronchoconstriction in asthmatic patients; <i>J.Med.Assoc.Thai.</i> ; 94 Suppl 1; S66-S71; 2011	Badanie niespełniające kryteriów włączenia – nieadekwatna grupa kontrolna (porównanie dwóch produktów zawierających FEN/IPR _{nebu} : Ipratrol® vs Berodual®)
14.	Marlin G.E.; Studies of ipratropium bromide and fenoterol administered by metered-dose inhaler and aerosolized solution; <i>Respiration</i> ; 50; SUPPL. 2; 290-293; 1986	Badanie niespełniające kryteriów włączenia – nieadekwatna interwencja (FEN _{nebu} w dawce niezgodnej z dopuszczonym schematem dawkowania w ChPL: IPR w dawce 0,5 mg, FEN w dawce 2,0 mg)
15.	Morrison J.F., Jones P.C., Muers M.F.; Assessing physiological benefit from domiciliary nebulized bronchodilators in severe airflow limitation; <i>European Respiratory Journal</i> ; 5; 4; 424-429; 1992	Badanie niespełniające kryteriów włączenia – brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego (w zakresie okresów obserwacji)
16.	Rebuck A.S., Chapman K.R., Abboud R., Pare P.D., Kreisman H., Wolkove N., Vickerson F.; Nebulized anticholinergic and sympathomimetic treatment of asthma and chronic obstructive airways disease in the emergency room; <i>American Journal of Medicine</i> ; 82; 1; 59-64; 1987	Badanie niespełniające kryteriów włączenia – nieadekwatna grupa kontrolna (porównanie FEN/IPR _{nebu} vs FEN _{nebu} vs IPR _{nebu})
17.	Roeseler J., Reynaert M.S.; A comparison of fenoterol, and fenoterol-ipratropium: nebulisation treatment in acute asthma; <i>Acta Therapeutica</i> ; 13; 6; 571-578; 1987	Badanie niespełniające kryteriów włączenia – nieadekwatna grupa kontrolna (porównanie FEN/IPR _{nebu} vs FEN _{nebu})
18.	Shneerson J.M.; Comparison of the bronchodilatation of ipratropium bromide and fenoterol nebuliser solutions administered alone and in combination; <i>Respiration</i> ; 50; SUPPL. 2; 274-275; 1986	Badanie niespełniające kryteriów włączenia – nieadekwatna interwencja (FEN _{nebu} w dawce niezgodnej z dopuszczonym schematem dawkowania w ChPL: IPR w dawce 0,5 mg, FEN w dawce 2,0 mg)
19.	Teale C., Morrison J.F., Jones P.C., Muers M.F.; Reversibility tests in chronic obstructive airways disease: their predictive value with reference to benefit from domiciliary nebuliser therapy; <i>Respiratory Medicine</i> ; 85; 281-284; 1991	Badanie niespełniające kryteriów włączenia – nieadekwatna metodyka (inny cel badania, ocena korelacji pomiędzy krótkoterminowym badaniem odwracalności oskrzeli i domową nebulizacją, brak oddzielnych wyników dla grupy otrzymującej FEN/IPR _{nebu} i grupą otrzymującą PL do przeprowadzenia porównania pośredniego FEN/IPR _{aero} vs FEN/IPR _{nebu})
20.	Tsoi A.N., Apkipov V.V.; [Pharmacodynamics of inhalation broncholytic agents introduced in a single dose by nebulizer in patients with severe exacerbation of bronchial asthma]; <i>Terapevticheskii Arkhiv</i> ; 74; 3; 17-21; 2002	Badanie niespełniające kryteriów włączenia – język publikacji
21.	Tsoi A.N., Shor O.A., Kepanova E.B.; [Comparative efficacy of single Berodual inhalation in patients with bronchial asthma: nebulization against dose-adjusted aerosol]; <i>Klin.Med.(Mosk)</i> ; 75; 8; 51-55; 1997	Badanie niespełniające kryteriów włączenia – język publikacji
22.	Vizel' A.A., Gil'manov A.A., Samerkhanova A.E., Gizatullina E.D., Buniat'ina A.A.; [Comparison of acute bronchiolytic effect of inhaling solutions of	Badanie niespełniające kryteriów włączenia – język publikacji

	berodual vs salgim using a nebulizer in patients with chronic obstructive bronchitis and bronchial asthma]; <i>Terapevticheskii Arkhiv</i> ; 74; 8; 49-52; 2002	publikacji
23.	Watson W.T., Becker A.B., Simons F.E.; Comparison of ipratropium solution, fenoterol solution, and their combination administered by nebulizer and face mask to children with acute asthma; <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> ; 82; 6; 1012-1018; 1988	Badanie niespełniające kryteriów włączenia – brak adekwatnej grupy kontrolnej (porównanie FEN/IPR _{nebu} vs IPR _{nebu} vs FEN _{nebu})

Dane zawarte w powyższej tabeli wskazują na brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego FEN/IPR_{aero} vs FEN/IPR_{nebu} poprzez wspólny komparator: placebo we wnioskowanym wskazaniu.

Ponadto należy podkreślić, iż nie ma możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego poprzez inny komparator. Wynika to z faktu, że w badaniach dotyczących oceny skuteczności FEN/IPR_{aero}, wnioskowana interwencja porównywana jest z FEN oraz IPR podawanych w postaci aerozolu do inhalacji. Natomiast w badaniach dotyczących oceny skuteczności FEN/IPR_{nebu}, FEN oraz IPR podawane są w postaci roztworu do nebulizacji (brak wspólnego komparatora).

W analizie ekonomicznej załączonej do przedmiotowego wniosku przedstawiono zestawienie kosztów rocznych stosowania produktów leczniczych Berodual N oraz Berodual. W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia porównania produktów leczniczych Berodual N oraz Berodual w analizie klinicznej, nie było możliwe przeprowadzenie analizy ekonomicznej (analizy koszty-żyteczność, analizy koszty-efektywność, analiza minimalizacji kosztów).

- II. W związku ze zmianą wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającą z ukazania się obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010-2012 (M.P. z 2014 r., poz. 1043), zwracam się z uprzejmą prośbą o dokonanie oszacowań w analizie ekonomicznej zgodnie z nowym progiem (119 577 zł).

INAR:

Poniższe Tabela 4, Tabela 5, Tabela 6 oraz Tabela 7 przedstawiają dodatkowe wyniki analizy progowej przy uwzględnieniu nowego progu opłacalności (119 577 zł).

Tabela 4.
Wyniki analizy progowej: analiza ekonomiczna dla populacji chorych na POChP; próg opłacalności 119 577 PLN/QALY

Wariant analizy	Wartość średnia w analizie podstawowej	Wartość średnia w analizie wrażliwości	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ+pacjent
			Progowa CZN [PLN]	Progowa CZN [PLN]
Analiza podstawowa	–	--	■	■
Odsetek kobiet	14,80%	0%	■	■

Wariant analizy	Wartość średnia w analizie podstawowej	Wartość średnia w analizie wrażliwości	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ+pacjent
			Progowa CZN [PLN]	Progowa CZN [PLN]
		100%		
Wiek	59 lat	6		
		75		
Wzrost	168 cm	161		
		175		
Wartość FEV ₁ na początku badania	1,35	0,73		
		1,39		
Zmiana procentowa FEV ₁ w stosunku do wartości na początku badania FEN/IPR _{aero} vs IPR	41,9% vs 28,9%	25,30% vs 16,40%		
Horyzont czasowy	dożywotni	5		
Dyskontowanie	koszty 5%, QALY: 3,5%	koszty 0%, QALY: 0%		
Compliance	100%	90%		
Użyteczności	Price 2013	-10%		
		10%		

Tabela 5.

Wyniki analizy progowej: dodatkowe warianty analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej dla populacji chorych na POChP; próg opłacalności 119 577 PLN/QALY

Wariant obliczeń	Progowa CZN
Perspektywa NFZ	
stopa dyskontowa: 0% dla kosztów i 3,5% dla efektów	
stopa dyskontowa: 5% dla kosztów i 0% dla efektów	
stopa dyskontowa: 5% dla kosztów i 5% dla efektów	
dawkowanie produktu leczniczego Berodual N: 60 mg/dobę	
dawkowanie produktu leczniczego Berodual N: 160 mg/dobę	
Perspektywa NFZ+pacjent	
stopa dyskontowa: 0% dla kosztów i 3,5% dla efektów	
stopa dyskontowa: 5% dla kosztów i 0% dla efektów	
stopa dyskontowa: 5% dla kosztów i 5% dla efektów	
dawkowanie produktu leczniczego Berodual N: 60 mg/dobę	
dawkowanie produktu leczniczego Berodual N: 160 mg/dobę	

Tabela 6.

Wyniki analizy progowej: analiza ekonomiczna dla populacji chorych na astmę; próg opłacalności 119 577 PLN/QALY

Wariant analizy	Wartość średnia w analizie podstawowej	Wartość średnia w analizie wrażliwości	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ+pacjent
			Progowa CZN [PLN]	Progowa CZN [PLN]
Analiza podstawowa	--	--		
Odsetek kobiet	75,00%	0%		
		100%		

Wariant analizy	Wartość średnia w analizie podstawowej	Wartość średnia w analizie wrażliwości	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ+pacjent
			Progowa CZN [PLN]	Progowa CZN [PLN]
Wiek	59 lat	6	■	■
		59	■	■
Wartość FEV ₁ na początku badania	1,96	1,42	■	■
		2,63	■	■
Zmiana FEV ₁ w stosunku do wartości na początku badania FEN/IPR _{zero} vs IPR	0,754 vs 0,609	0,85 vs 0,70	■	■
		0,42 vs 0,29	■	■
Horyzont czasowy	dożywotni	5	■	■
Dyskontowanie	koszty 5%, QALY: 3,5%	koszty 0%, QALY: 0%	■	■
Compliance	100%	90%	■	■
Użyteczności	Pickard 2008	-10%	■	■
		10%	■	■

Tabela 7.
Wyniki analizy progowej: dodatkowe warianty analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej dla populacji chorych na astmę; próg opłacalności 119 577 PLN/QALY

Wariant obliczeń	Progowa CZN
Perspektywa NFZ	
stopa dyskontowa: 0% dla kosztów i 3,5% dla efektów	■
stopa dyskontowa: 5% dla kosztów i 0% dla efektów	■
stopa dyskontowa: 5% dla kosztów i 5% dla efektów	■
dawkowanie produktu leczniczego Berodual N: 60 mg/dobę	■
dawkowanie produktu leczniczego Berodual N: 160 mg/dobę	■
Perspektywa NFZ+pacjent	
stopa dyskontowa: 0% dla kosztów i 3,5% dla efektów	■
stopa dyskontowa: 5% dla kosztów i 0% dla efektów	■
stopa dyskontowa: 5% dla kosztów i 5% dla efektów	■
dawkowanie produktu leczniczego Berodual N: 60 mg/dobę	■
dawkowanie produktu leczniczego Berodual N: 160 mg/dobę	■

Załącznik I.

Tabela 8.
Aktualny stan finansowania produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce w leczeniu astmy oskrzelowej i POChP [5]

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia -biorcy [zł]
Beclometasonum	Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 250 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. (200 daw.)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - 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.)		29,05	37,29	31,79		ryczałt	8,70
	Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. (2 poj.po 200 daw.)		60,48	73,72	63,57		ryczałt	15,48
	Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 250 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. (2 poj.po 200 daw.)		75,06	94,46	94,46		ryczałt	13,33
Beclometasonum + Formoterolum	Fostex, aerozol inhalacyjny, roztwór, 0,1+6 mg+µg/dawkę inhalacyjną	180 daw. (1 poj.)	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	162,00	186,31	177,2	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	13,88
Budesonidum	Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 µg	1 poj.a 200 daw. (+inhal.Novolizer)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	62,97	76,34	63,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	18,10
	Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 µg	1 poj.a 200 daw.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	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 ustnikiem)		54,00	66,92	63,57		ryczałt	8,68
	Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg	1 poj.a 200 daw. (+kom.inh.)		55,08	68,05	63,57		ryczałt	9,81
	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardej,	60 kaps. (+ inh.)		19,00	24,88	19,07		ryczałt	9,01

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
	200 µg								
	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 400 µg	60 kaps. (+ inh.)		32,72	42,00	38,14		ryczałt	7,06
	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 amp. po 2 ml	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w średnich dawkach	46,12	57,77	57,77	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 amp. po 2 ml	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	70,74	86,21	86,21	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/2 ml	20 amp.a 2 ml	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	3,20
	Neplit Easyhaler 100, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg	1 poj.a 200 daw. (zest. startowy)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	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)		63,72	77,13	63,57		ryczałt	18,89
	Neplit Easyhaler 400, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 µg	1 poj.a 100 daw. (zest. startowy)		51,84	64,65	63,57		ryczałt	6,41
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml	20 poj.a 2 ml	200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - 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, 0,25 mg/ml	20 poj.a 2 ml	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w	64,8	77,38	57,77	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe	ryczałt	22,81

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia - biorcy [zł]
			średnich dawkach				zapalenie oskrzeli		
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 poja 2 ml	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	93,94	110,57	86,21	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	27,56
	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 poja 200 daw.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	35,62	44,19	31,79	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	15,60
	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	1 poja 100 daw.		31,86	40,24	31,79		ryczałt	11,65
	Ribuspir, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg	1 poj. (z ustnik.)		54,00	66,92	63,57		ryczałt	8,68
	Ribuspir, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg	1 poj. (z komorą inhal.)		55,08	68,05	63,57		ryczałt	9,81
Budesonidum + Formoterolum	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 80+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 poja 60 daw.	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	19,78
	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 poja 60 daw.	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	72,32	85,57	59,08	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	29,69
	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 320+9 µg/dawkę inhalacyjną	1 poja 60 daw.	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	125,45	145,95	128,8	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	20,33
Ciclesonidum	Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg	1 poja 120 daw.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	130,68	152,57	152,6	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	12,80
	Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg	1 poja 60 daw.		65,34	79,97	76,29		ryczałt	10,08
	Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 µg	1 poja 120 daw.		98,28	114,55	76,29		ryczałt	44,66

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia - biorcy [zł]
	Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 µg	I poja 60 daw.		49,14	59,25	38,14		ryczałt	24,31
Fenoterolum	Berotec N 100, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę	200 daw. (10 ml)	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	20,39	25,69	18,71	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	10,54
Fenoterolum + Ipratropii bromidum	Berodual, roztwór do nebulizacji, 0,5+0,25 mg/ml	20 ml (but.)	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 + Salmeterolum	Asaris, proszek do inhalacji, 100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	I inhalator (60 dawek)	199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	64,20	78,65	78,65	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
	Asaris, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	I inhalator (60 dawek)	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	81,60	98,46	98,46	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
	Asaris, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	I inhalator (60 dawek)	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	109,13	128,82	128,8	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
	Salmex, proszek do inhalacji, 100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	I inhalator (60 dawek)	199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	64,20	78,65	78,65	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
	Salmex, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	I inhalator (60 dawek)	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	81,60	98,46	98,46	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
	Salmex, proszek do	I inhalator (60	199.3, Wziewne leki beta-2-	109,13	128,82	128,8	Astma; Przewlekła	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia - biorcy [zł]
	inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	dawek)	adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach				obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		
	Seretide 125, aerozol wziewny, zawiesina, 125+25 µg	1 szt. (120 daw.)	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	101,65	119,51	98,46	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	24,25
	Seretide 250, aerozol wziewny, zawiesina, 250+25 µg	1 szt. (120 daw.)	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	155,15	177,14	128,8	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	51,52
	Seretide 50, aerozol wziewny, zawiesina, 50+25 µg	1 poj.a 120 daw.	199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	78,00	93,14	78,65	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	17,69
	Seretide Dysk 100, proszek do inhalacji, 100+50 µg	1 szt. (60 daw.)	199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	85,6	101,12	78,65	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	25,67
	Seretide Dysk 250, proszek do inhalacji, 250+50 µg	1 szt. (60 daw.)	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	108,82	127,04	98,46	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	31,78
	Seretide Dysk 500, proszek do inhalacji, 500+50 µg	1 szt. (60 daw.)	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	145,52	167,03	128,8	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	41,41
Fluticasonum	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 50 µg	120 daw. (1 poj.)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	29,16	34,41	12,71	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	24,9
	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg	60 daw. (1 poj.)		32,4	38,38	15,89		ryczałt	25,69

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia - biorcy [zł]
	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg	120 daw. (1 poj.)		64,80	74,83	31,79		ryczałt	46,24
	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg	60 daw. (1 poj.)		59,40	69,16	31,79		ryczałt	40,57
	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg	120 daw. (1 poj.)		112,78	128,64	63,57		ryczałt	70,40
	Flixotide, zawiesina do nebulizacji, 500 µg/2 ml	10 poja 2 ml	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w średnich dawkach	30,24	37,88	28,88	Astma; Przewłękła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	12,20
	Flixotide, zawiesina do inhalacji z nebulizatorem, 2 mg/2 ml	10 poja 2 ml	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	73,44	89,04	86,21	Astma; Przewłękła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,03
	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg	1 poja 60 daw.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	19,44	22,63	6,36	Astma, przewłękła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	19,47
	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 100 µg	1 poja 60 daw.		32,40	37,81	12,71		ryczałt	28,30
	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 250 µg	1 poja 60 daw.		64,48	74,5	31,79		ryczałt	45,91
	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 500 µg	1 poja 60 daw.		108,00	123,62	63,57		ryczałt	65,38
	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps., 125 µg	60 kaps. (60 daw.)		33,26	41,71	31,79		ryczałt	13,12
	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps., 250 µg	60 kaps. (60 daw.)		61,41	74,7	63,57		ryczałt	16,46
	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 125 µg	120 kaps.		61,41	74,7	63,57		ryczałt	16,46
	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 250 µg	120 kaps.		122,82	143,18	127,1		ryczałt	26,71
Formoterolum	Atimos, aerozol wziewny, roztwór, 12 µg	1 poja 120 daw.		198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim	101,52	120,15		114,5	Astma, przewłękła obturacyjna

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia - biorcy [zł]
	Foradil, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 kaps.	działaniu - produkty jednoskładnikowe	57,67	70,09	57,24	choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	16,05
	Foramed, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 kaps. (+ inh.)		47,52	59,45	57,24		ryczałt	5,41
	Forastmin, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 kaps. (+ inh.)		48,06	60,01	57,24		ryczałt	5,97
	Formoterol Easyhaler, proszek do inhalacji, 12 mcg	1 poj. (120 daw.) (+ op.ochr.)		97,09	115,49	114,5		ryczałt	7,41
	Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 4,5 µg/dawkę	1 szt. (60 daw.)		32,83	40,75	28,62		ryczałt	15,33
	Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 9 µg/dawkę	1 szt. (60 daw.)		41,9	53,55	53,55		ryczałt	3,20
	Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 kaps. (+ inh.)		48,57	60,55	57,24		ryczałt	6,51
	Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	120 szt.		97,14	115,55	114,5		ryczałt	7,47
	Zafiron, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	120 kaps.		96,12	114,48	114,5		ryczałt	6,40
	Zafiron, proszek do inhalacji w kaps., 12 µg	60 kaps.		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	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	115,83	136,41	136,4	Przewlekła obturacyjna choroba płuc – leczenie podtrzymujące u pacjentów powyżej 18 roku życia	30%	40,92
Indacaterolum	Onbrez Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 150 µg	30 kaps. + inhalator	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	97,98	112,43	57,24	Przewlekła obturacyjna choroba płuc – leczenie	30%	72,36

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia -biorcy [zł]
							podtrzymujące u pacjentów powyżej 18 roku życia		
	Onbrez Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 300 µg	30 kaps. + inhalator	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	97,98	116,43	114,5	Przewlekła obturacyjna choroba płuc – leczenie podtrzymujące u pacjentów powyżej 18 roku życia	30%	36,29
	Atrodil, aerozol inhalacyjny, roztwór, 20 µg	10 ml (200 daw.)	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu	15,40	20,90	20,90	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,56
	Atrovent, płyn do inhalacji z nebulizatora, 250 µg/ml	20 ml		11,61	15,11	10,45		ryczałt	7,86
	Atrovent N, aerozol wziewny, roztwór, 20 µg	10 ml (200 daw.)		20,55	26,31	20,9		ryczałt	8,97
	Steri-Neb Ipratropium, roztwór do nebulizacji, 250 µg/ml	20 amp.a 1 ml		11,34	14,83	10,45		ryczałt	7,58
	Steri-Neb Ipratropium, roztwór do nebulizacji, 250 µg/ml	20 amp.a 2 ml		22,68	28,54	20,9		ryczałt	11,2
Mometasonum	Asmanex Twisthaler, proszek do inhalacji, 400 µg/dawkę	1 poj.a 60 daw.	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
	ApoMontessan, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	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.		20,52	27,28	27,28		30%	8,18
	Astmodil, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.		11,88	15,56	11,71		30%	7,36
	Astmodil, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.		14,04	18,39	14,64		30%	8,14
	Milukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)		15,12	19,53	14,64		30%	9,28

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
	Milukante, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)		22,68	29,54	29,28		30%	9,04
	Milukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt.		13,99	17,78	11,71		30%	9,58
	Monkasta, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)		14,58	18,96	14,64		30%	8,71
	Monkasta, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)		13,99	17,78	11,71		30%	9,58
	Monkasta, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)		21,6	28,41	28,41		30%	8,52
	Montelukast Arrow, tabl. powł., 10 mg	28 szt.		18,74	25,41	25,41		30%	7,62
	Montelukast Bluefish, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.		8,21	11,71	11,71		30%	3,51
	Montelukast Bluefish, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.		10,15	14,31	14,31		30%	4,29
	Montelukast Bluefish, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.		18,36	25,01	25,01		30%	7,50
	Montelukast Sandoz, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.		25,92	32,95	29,28		30%	12,45
	Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.		14,47	18,27	11,71		30%	10,07
	Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.		16,2	20,66	14,64		30%	10,41
	Promonta, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (blist.)		16,2	20,1	11,71		30%	11,9
	Promonta, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (blist.)		16,42	20,89	14,64		30%	10,64
	Promonta, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (blist.)		21,55	28,36	28,36		30%	8,51
	Romilast, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.		7,13	10,59	10,59		30%	3,18
	Romilast, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.		8,91	13,01	13,01		30%	3,9

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia -biorcy [zł]
	Romilast, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.		17,82	24,44	24,44		30%	7,33
	Symlukast 10, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)		18,36	25,01	25,01		30%	7,5
	Symlukast 4, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)		8,1	11,6	11,6		30%	3,48
	Symlukast 5, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)		10,15	14,31	14,31		30%	4,29
Natrii cromoglicas	Cromoxal, roztwór do nebulizacji, 0,01 g/ml	50 amp.a 2 ml	202.0, Wziewne kromony	32,4	41,62	41,62	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
Sa butamolium	Buventol Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg	1 poj.a 200 daw. (+poj.ochron.)	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	22,24	26,94	14,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	16,11
	Buventol Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg	1 poj.a 200 daw. (+poj.ochron.)		37,3	44,8	28,06		ryczałt	22,07
	Sabumalin, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 100 µg	1 poj. (200 dawek)		8,82	12,85	12,85		ryczałt	3,20
	Sa butamol Hasco, syrop, 2 mg/5 ml	100 ml	197.2, Doustne leki beta-2-mimetyczne o krótkim działaniu, przeznaczone do stosowania w leczeniu chorób układu oddechowego	4,86	7,13	7,13	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20
	Steri-Neb Salamol, roztwór do nebulizacji, 1 mg/ml	20 poj.po 2,5 ml	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	21,60	23,52	2,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	23,52
	Steri-Neb Salamol, roztwór do nebulizacji, 2 mg/ml	20 poj.po 2,5 ml		32,40	35,69	5,61		ryczałt	33,28
	Ventolin, aerozol wziewny, zawiesina, 100 µg/dawkę	1 poj.a 200 daw.		9,94	14,03	14,03		ryczałt	3,20
	Ventolin, Płyn do inhalacji z nebulizatora, 1 mg/ml	20 amp.a 2,5 ml		14,04	15,58	2,81		ryczałt	15,58
	Ventolin, Płyn do inhalacji z nebulizatora, 2 mg/ml	20 amp.a 2,5 ml		17,25	19,78	5,61		ryczałt	17,37

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
	Ventolin Dysk, proszek do inhalacji, 200 µg	1 poj.a 60 daw.		16,3	19,5	8,42		ryczałt	14,28
Salmeterolum	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps., 0,05 mg	60 kaps. (+ inh.)	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	49,03	61,03	57,24	Asthma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,99
	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps., 0,05 mg	90 kaps. (+ inh.)		73,55	89,3	85,86		ryczałt	8,24
	Pulveril, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 25 µg/dawkę	120 dawek		52,02	64,17	57,24		ryczałt	10,13
	Serevent, aerozol wziewny, zawiesina, 25 µg	1 szt. (120 daw.)		69,36	82,39	57,24		ryczałt	28,35
	Serevent Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg	1 szt. (60 daw.)		71,32	84,44	57,24		ryczałt	30,40
Theophyllinum	Euphyllin CR retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 250 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	203.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postaci o przedłużonym uwalnianiu	5,4	7,44	6,00	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,64
	Euphyllin Long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 200 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)		6,48	8,22	4,8		ryczałt	6,62
	Euphyllin Long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 300 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)		8,64	11,16	7,20		ryczałt	7,16
	Theospirex retard, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 tabl.		8,42	12,00	12,00		ryczałt	4,00
	Theospirex retard, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)		6,31	8,40	6,00		ryczałt	5,60
	Theovent 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)		8,51	12,09	12		ryczałt	4,09
Tiotropii bromidum	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist.)	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	119,84	140,62	140,6	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	42,19
	Spiriva, proszek do	30 kaps. (blist.)		119,84	140,62	140,6		Ciężka postać	ryczałt

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
	inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną						POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1 <50% oraz ujemną próbą rozkurczową		
	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blis. + Handihaler)		125,19	146,24	140,6	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	47,81
	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blis. + Handihaler)		125,19	146,24	140,6	Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1 <50% oraz ujemną próbą rozkurczową	ryczałt	8,82
Omalizumabum	Xolair, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg	1 amp.-strzyk. 0,5 ml	I102.0, Omalizumabum	742,5	779,63	779,63	Ciężka astma alergiczna IgE zależna	bezpłatnie	0,00
	Xolair, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg	1 amp.-strzyk. 1 ml		1485	1559,25	1559,25		bezpłatnie	0,00

Referencje wykorzystane w niniejszym opracowaniu

1. Guerin CI, Chevre A, Dessirier P, Poncet T, Becquemin MH, Dequin PF, Le Guellec C, Jacques D, Fournier G. Inhaled fenoterol-ipratropium bromide in mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Apr;159(4 Pt 1):1036-42.
2. Charakterystyka produktu leczniczego Berodual® (0,5 mg + 0,25 mg)/ml, roztwór do nebulizacji.
3. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. Zm.)
4. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
5. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r.