

# **Beklometazon w połączeniu z formoterolem (proszek, Fostex Nexthaler®) w porównaniu z beklometazonem w połączeniu z formoterolem (aerozol, Fostex®) w leczeniu astmy**

**Analiza problemu decyzyjnego**

---



Warszawa  
wrzesień 2014



**Autorzy raportu:**

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

**Adres do korespondencji:**

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

**Konflikt interesów:**

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez [REDACTED]

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

**Cytowanie:** [REDACTED] Beklometazon w połączeniu z formoterolem (proszek, Fostex Nexthaler®) w porównaniu z beklometazonem w połączeniu z formoterolem (aerozol, Fostex®) w leczeniu astmy. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, wrzesień 2014.

## Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji (Fostex Nexthaler®, Chiesi; BDP/FF NEXT DPI) wleczeniu chorych na astmę.

Astma jest przewlekłą chorobą zapalną dróg oddechowych, w której przewlekłe zapalenie powoduje nadreaktywność oskrzeli, prowadzącą do napadów świszczącego oddechu, duszności, uczucia ściskania w klatce piersiowej i kaszlu, występujących szczególnie w nocy i nad ranem. Napadom tym zwykle towarzyszy rozlana obturacja oskrzeli o zmiennym nasileniu, często ustępująca samoistnie lub pod wpływem leczenia. Astmy nie można wyleczyć ale prawidłowe leczenie za pomocą leków doraźnych i kontrolujących na ogół pozwala kontrolować chorobę.

Populację docelową, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania ocenianej opcji terapeutycznej stanowią chorzy z astmą wymagającą zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego  $\beta_2$ -agonisty) z niewystarczającą kontrolą objawów choroby za pomocą kortykosteroidów wziewnych oraz stosowanego doraźnie krótko działającego  $\beta_2$ -agonisty, lub u których uzyskano odpowiednią kontrolę objawów choroby za pomocą zarówno kortykosteroidów wziewnych, jak i długo działających  $\beta_2$ -agonistów.

Ze względu na obecność tych samych substancji czynnych w tych samych dawkach w preparacie Fostex Nexthaler® oraz refundowanym ze środków publicznych preparacie Fostex® (beklometazon w dawce 100  $\mu\text{g}$  i formoterol w dawce 6  $\mu\text{g}$ ) można spodziewać się, że preparat Fostex® będzie w największym stopniu zastępowany przez analizowaną interwencję, przez co stanowi najbardziej odpowiedni komparator w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia.

Beklometazon w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji (Fostex Nexthaler®) nie jest aktualnie refundowany w Polsce - wnioskowane jest objęcie refundacją leku w ramach grupy limitowej 199.2, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Opis zagadnień kontekstu klinicznego przedstawiono zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

## **Słowa kluczowe**

beklometazon, formoterol, proszek do inhalacji, astma, analiza problemu decyzyjnego

---

## Spis treści

Streszczenie .....	4
Słowa kluczowe .....	5
Spis treści .....	6
Skróty i akronimy .....	8
<b>1 Cel analizy .....</b>	<b>10</b>
<b>2 Populacja (P) .....</b>	<b>11</b>
2.1 Definicja jednostki chorobowej.....	11
2.2 Klasyfikacja.....	11
2.3 Patogeneza i czynniki ryzyka .....	12
2.4 Epidemiologia.....	14
2.5 Objawy.....	17
2.6 Historia naturalna.....	17
2.7 Rokowanie.....	18
2.8 Rozpoznanie i diagnostyka.....	19
2.9 Leczenie .....	22
2.9.1 Leki kontrolujące .....	23
2.9.2 Leki doraźne.....	26
2.10 Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia astmy.....	28
2.10.1 <i>Global Initiative for Asthma (2014)</i> .....	28
2.10.2 <i>British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2012)</i> . 33	
2.11 Rekomendacje refundacyjne dla beklometazonu w połączeniu z formoterolem 35	
<b>3 Interwencja (I) .....</b>	<b>37</b>
3.1 Dane produktu .....	37
3.2 Mechanizm działania .....	37
3.3 Zarejestrowane wskazania.....	38
3.4 Dawkowanie i sposób podania .....	38
3.5 Przeciwwskazania .....	40
3.6 Przedawkowanie.....	40

3.7 Działania niepożądane .....	41
<b>4 Interwencje alternatywne – komparatory (C) .....</b>	<b>44</b>
4.1 Beklometazon w połączeniu z formoterolem (aerozol inhalacyjny) .....	46
4.1.1 Dane produktu .....	46
4.1.2 Mechanizm działania .....	47
4.1.3 Zarejestrowane wskazania .....	47
4.1.4 Dawkowanie .....	47
4.1.5 Przeciwwskazania .....	49
4.1.6 Przedawkowanie .....	50
4.1.7 Działania niepożądane .....	50
<b>5 Efekty zdrowotne (O) .....</b>	<b>53</b>
<b>6 Dotychczasowa ocena AOTM .....</b>	<b>55</b>
<b>7 Aktualny status finansowania ze środków publicznych .....</b>	<b>58</b>
<b>8 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny .....</b>	<b>59</b>
<b>9 Problem decyzyjny według schematu PICO .....</b>	<b>64</b>
<b>Spis tabel .....</b>	<b>66</b>
<b>Spis rycin .....</b>	<b>67</b>
<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>68</b>

---

## Skróty i akronimy

ACQ	kw estionariusz kontroli astmy ( <i>Asthma Control Questionnaire</i> )
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
BTS	<i>The British Thoracic Society</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FEF <sub>25-75%</sub>	przepływ w środku natężonego wydechu pomiędzy 25 and 75% FVC (ang. <i>forced expiratory flow between 25 and 75 percent of FVC - forced vital capacity</i> )
FEV <sub>1</sub>	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i> )
FF	fumaran formoterolu
FVC	natężona pojemność życiowa (ang. <i>forced vital capacity</i> )
GINA	Światowa Inicjatywa Zwalczenia Astmy (ang. <i>The Global Initiative for Asthma</i> )
GKS	glikokortykosteroidy
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HD	wysoka dawka (ang. <i>high dose</i> )
HFA	hydrofluoroalkan
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
ICS	wziewne kortykosteroidy (ang. <i>inhaled corticosteroids</i> )
IgE	immunoglobulina E
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
LABA	długo działające $\beta_2$ -mimetyki (ang. <i>long-acting beta<sub>2</sub>-agonist</i> )
LD	niska dawka (ang. <i>low dose</i> )
LTRA	antagonista receptora leukotrienowego (ang. <i>leukotriene receptor antagonist</i> )
MD	średnia dawka (ang. <i>medium dose</i> )
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OCS	doustne kortykosteroidy (ang. <i>oral corticosteroids</i> )
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PEF	szczytowy przepływ wydechowy (ang. <i>peak expiratory flow</i> )
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, com-</i>



*parison, outcome)*

RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RTG	rentgenografia, rentgen
SABA	krótco działający $\beta_2$ -mimetyk wziewny (ang. <i>short-acting beta<sub>2</sub>-agonist</i> )
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>

## 1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji (Fostex Nexthaler®, Chiesi; BDP/FF NEXT DPI) w leczeniu chorych na astmę.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) w odniesieniu do zastosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji (Fostex Nexthaler®, Chiesi Pharmaceuticals) w leczeniu chorych na astmę:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).<sup>1</sup>

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego wraz z uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd wybranych rekomendacji agencji HTA;
- prezentacja analizowanego preparatu;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany preparat w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych dotyczących jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematycznie ujęto opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO.

## 2 Populacja (P)

Populację docelową, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania ocenianej opcji terapeutycznej (beklometazon w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji, Fostex Nexthaler®) stanowią chorzy z astmą wymagającą zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego  $\beta_2$ -agonisty):

- z niewystarczającą kontrolą objawów choroby za pomocą kortykosteroidów wziewnych oraz stosowanego doraźnie krótko działającego  $\beta_2$ -agonisty, lub
- u których uzyskano odpowiednią kontrolę objawów choroby za pomocą zarówno kortykosteroidów wziewnych, jak i długo działających  $\beta_2$ -agonistów.<sup>2</sup>

### 2.1 Definicja jednostki chorobowej

Astma jest przewlekłą chorobą zapalną dróg oddechowych, w której przewlekłe zapalenie powoduje nadreaktywność oskrzeli, prowadzącą do napadów świszczącego oddechu, duszności, uczucia ściskania w klatce piersiowej i kaszlu, występujących szczególnie w nocy i nad ranem. Napadom tym zwykle towarzyszy rozlana obturacja oskrzeli o zmiennym nasileniu, często ustępująca samoistnie lub pod wpływem leczenia.<sup>3</sup>

### 2.2 Klasyfikacja

Astmę klasyfikuje się ze względu na:

1) etiologię na:

- alergiczną,
- niealergiczną,

2) stopień kontroli choroby;

3) ciężkość choroby.<sup>3</sup>

Określenie "kontrola" może wskazywać na prewencję choroby lub nawet jej wyleczenie. W przypadku astmy wyleczenie nie jest możliwe, w związku z czym kontrola odnosi się jedynie do opanowania objawów choroby. Poniższa tabela przedstawia charakterystykę astmy kontrolowanej, częściowo kontrolowanej i niekontrolowanej. Pełną kontrolę astmy na ogół uzyskuje się, stosując leczenie, którego celem powinno być osiągnięcie i utrzymanie kontroli astmy przez dłuższy czas, uwzględniając jednocześnie bezpieczeństwo oraz koszt zastosowanej terapii.<sup>4,5</sup>

**Tab. 1. Klasyfikacja astmy ze względu na stopień kontroli choroby u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6-11 lat w g GINA 2014.<sup>4</sup>**

Ocena kontroli astmy	Astma kontrolowana	Astma częściowo kontrolowana	Astma niekontrolowana
Czy w ciągu ostatnich 4 tygodni u pacjenta wystąpiły:			
objawy w ciągu dnia > 2 razy w tyg.	brak spełnienia kryteriów	spełnione 1-2 kryteria	spełnione 3-4 kryteria
przebudzenia w nocy z powodu astmy			
stosowanie leków doraźnych > 2 razy w tyg.			
ograniczenie aktywności z powodu astmy			

W poniższej tabeli przedstawiono klasyfikację astmy ze względu na stopień ciężkości choroby, który jest oceniany retrospektywnie w oparciu o intensywność leczenia niezbędną do kontroli objawów oraz zaostrzeń choroby stosowanego przez kilka miesięcy.<sup>4</sup>

**Tab. 2. Klasyfikacja ciężkości astmy w g GINA 2014.<sup>4</sup>**

Stopień ciężkości astmy	Definicja*
astma łagodna	astma dobrze kontrolowana za pomocą leków zalecanych dla stopnia 1 lub 2
astma umiarkowana	astma dobrze kontrolowana za pomocą leków zalecanych dla stopnia 3
astma ciężka	astma dobrze kontrolowana za pomocą leków zalecanych dla stopnia 4 lub 5 lub astma niekontrolowana pomimo stosowanego leczenia

Szczególne zalecenia dla poszczególnych stopni leczenia – patrz rozdz. 2.10.1.

## 2.3 Patogeneza i czynniki ryzyka

Istotą astmy jest przewlekły stan zapalny oskrzeli (zwłaszcza nacieki eozynofilów, mastocytów, limfocytów T), powodujący ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe i ich nadreaktywność. Ograniczenie przepływu powietrza jest spowodowane przez:

- skurcz mięśni gładkich oskrzeli;
- obrzęk błony śluzowej oskrzeli;
- tworzenie czopów śluzowych;
- przebudowę oskrzeli.<sup>3</sup>

W przypadkach astmy alergicznej, która dotyczy zwłaszcza dzieci i młodych dorosłych, u podłoża choroby leżą mechanizmy IgE-zależne; atopia występuje w około 40% przypadków astmy.<sup>3</sup>

U chorych uczulonych kontakt z alergenem prowadzi do wczesnej fazy reakcji alergicznej, zapoczątkowanej poprzez związanie antygeny ze swoistymi przeciwciałami IgE na powierzchni mastocytów. Dochodzi do uwolnienia mediatorów (m.in. histaminy, enzy-

mów proteolitycznych, heparyny) z ziarnistości tych komórek oraz wytwarzanych *de novo* (leukotrienów cysteinylowych, prostaglandyny D<sub>2</sub>, adenozyiny).<sup>6</sup> Efektem działania mediatorów jest obturacja oskrzeli. W części przypadków po fazie wczesnej reakcji alergicznej występuje po 6-8 h faza późna, w której mastocyty, bazofile i inne komórki uwalniają cytokiny i chemokiny, zwielokrotniające napływ do oskrzeli komórek zapalnych, zwłaszcza eozynofiliów. Limfocyty T pełnią nadrzędną rolę w alergicznym procesie zapalnym. Astma cechuje się przechyleniem równowagi w kierunku limfocytów T CD4+ o fenotypie Th2, które wydzielają m.in. IL-4, IL-5, IL-9, IL-13. Zjawisko to występuje najprawdopodobniej już w życiu płodowym i utrwała się w pierwszych latach po urodzeniu.<sup>3</sup>

Patomechanizm astmy niealergiczej nie jest dokładnie poznany. Być może ta postać astmy jest procesem immunologicznym wyzwalanym przez zakażenie wirusowe lub bakteryjne. Obraz histopatologiczny astmy alergicznej i niealergiczej jest podobny. Nabłonek oskrzeli, oprócz tego, że stanowi barierę fizjologiczną, również aktywnie uczestniczy w zapaleniu poprzez produkcję wielu cytokin i chemokin. Także konstytutywne komórki ściany dróg oddechowych (fibroblasty, miofibroblasty, komórki mięśni gładkich) wydzielają wiele cytokin i czynników wzrostu przyczyniających się do przewlekłej reakcji zapalnej. Uszkodzenie nabłonka oskrzeli pobudza procesy naprawcze, czego wynikiem są zmiany strukturalne i czynnościowe, określane jako przebudowa oskrzeli, które mogą być obecne nawet we wczesnym okresie choroby. Zmiany te - zwłóknienie warstwy siateczkowatej błony podstawnej, przerost mięśni gładkich i fibroblastów, przerost gruczołów śluzowych i komórek kubkowych nabłonka oskrzeli oraz wzmożona proliferacja naczyń - sprawiają, że w szczególnie ciężkich przypadkach obturacja staje się nieodwracalna.<sup>3</sup>

W patogenezie astmy zwraca się uwagę na genetyczne podłoże choroby.<sup>7</sup>

#### Główne czynniki ryzyka zachorowania na astmę:<sup>3</sup>

- czynniki osobnicze:
  - predyspozycja genetyczna (atopia, nadreaktywność oskrzeli, produkcja mediatorów zapalnych i równowaga odpowiedzi zależnej od limfocytów Th1 i Th2);<sup>8</sup>
  - płeć (astma występuje blisko dwukrotnie częściej u chłopców do 14 roku życia, w populacji osób dorosłych zależność ta jest odwrotna);<sup>9</sup>
  - rasa czarna;
  - otyłość;<sup>10</sup>
- czynniki środowiskowe, mające wpływ na rozwój astmy u osób predysponowanych:
  - alergeny występujące wewnątrz pomieszczeń (roztocze kurzu domowego, alergeny zwierząt domowych, grzyby pleśniowe i drożdżopochodne, alergeny karaluchów);
  - alergeny środowiska zewnętrznego (m.in. pyłki roślin);

- czynniki zawodowe o działaniu uczulającym;
- dym tytoniowy (palenie czynne i bierne);<sup>11</sup>
- zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego i wewnątrz pomieszczeń;
- wirusowe zakażenia układu oddechowego w dzieciństwie;
- status społeczno-ekonomiczny i środowisko życia;
- dieta.<sup>12,13</sup>

#### Czynniki wywołujące napady i zaostrzenia astmy lub powodujące ich utrzymywanie się:

- alergeny występujące w powietrzu atmosferycznym i wewnątrz pomieszczeń;
- zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego i wewnątrz pomieszczeń;
- zakażenia układu oddechowego (np. rynowirusami, często też grypa, dlatego zaleca się coroczne szczepienie), nieżyt nosa i zapalenie zatok przynosowych;
- wysiłek fizyczny;
- bardzo silne emocje (śmiech, płacz, złość) lub zaburzenia psychiczne (np. napady paniki) powodujące hiperwentylację z następczą hipokapnią, stres;
- zmiany pogody;
- pokarmy, dodatki do żywności (konserwanty, takie jak siarczyny zawarte m.in. w piwie, winie, suszonych owocach);
- leki ( $\beta$ -blokery, u niektórych chorych kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne będące inhibitorami cyklooksygenazy 1);
- dym tytoniowy (palenie czynne i bierne);
- czynniki drażniące, np. aerozole używane w gospodarstwie domowym, opary farb, inne narażenia zawodowe).<sup>3</sup>

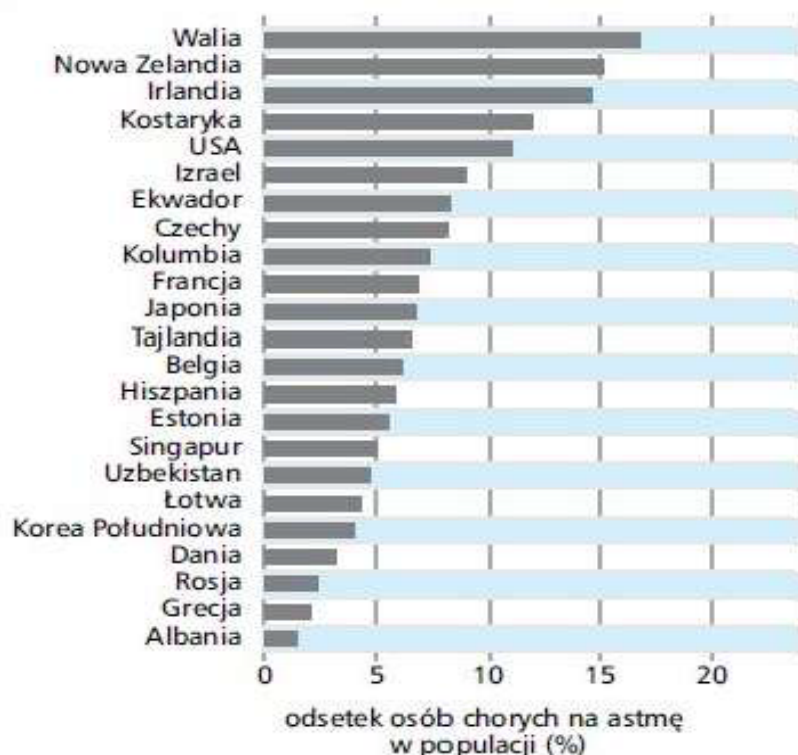
Karmienie sztuczne niemowląt na bazie mleka krowiego lub soi wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania świszczącego oddechu we wczesnym dzieciństwie,<sup>14</sup> ale brak jest jednoznacznego związku z rozwojem astmy.

## **2.4 Epidemiologia**

Astma jest problemem na całym świecie, a liczbę chorych szacuje się na 300 mln. Mimo setek doniesień na temat występowania astmy w bardzo różnych populacjach brak precyzyjnej i powszechnie przyjętej definicji astmy sprawia, że wiarygodne porównanie opisywanych częstości występowania astmy w różnych częściach świata jest problematyczne. Niemniej jednak na podstawie wystandaryzowanych pomiarów częstości występowania astmy i świszczącego oddechu u dzieci i dorosłych chorobowość na świecie ocenia się na 1-18% w populacjach różnych krajów (patrz poniższy rysunek). Istnieją przekonujące dane, że różnice w rozpowszechnieniu objawów astmy na świecie uległy zmniejszeniu, zwłaszcza w grupie wiekowej 13-14 lat, ze spadkiem częstości występowania objawów astmy w krajach Ameryki Północnej i Europy Zachodniej oraz wzrostem w regionach, gdzie do tej pory była niewielka. Mimo, że częstość występowania świszczącego oddechu nie zmieniła się zbytnio, to znacząco wzrósł odsetek dzieci z rozpozna-

niem astmy, co może odzwierciedlać lepszą znajomość tej jednostki chorobowej i/lub zmianę podejścia diagnostycznego lekarzy. Wzrost rozpowszechnienia objawów astmy w Afryce, Ameryce Łacińskiej i części Azji wskazuje, że globalne obciążenia związane z tą chorobą stale wzrastają, ale zróżnicowanie częstości jej występowania ulega zmniejszeniu. Światowa Organizacja Zdrowia szacuje liczbę utraconych z powodu astmy lat z uwzględnieniem niesprawności (*disability adjusted life years* - DALY) na 15 mln, co stanowi 1% globalnego obciążenia chorobami. Nie ma wystarczających danych do wyjaśnienia prawdopodobnych przyczyn opisanych różnic w częstości występowania astmy w obrębie populacji i między populacjami.<sup>5</sup>

Ryc. 1. Astma – chorobowość.<sup>5</sup>



Ciężką astmę, trudną do leczenia stwierdza się u ok. 5-10% chorych na to schorzenie.<sup>15</sup>

Zgodnie z GINA 2004 częstość występowania astmy klinicznej w Polsce wynosi 4,1%, natomiast śmiertelność – 6,6 zgonów z powodu astmy na 100 000 chorych z astmą.<sup>5,16</sup>

Przeprowadzone w 1998 roku w Polsce badanie epidemiologiczne oceniające częstość występowania oraz czynniki ryzyka rozwoju astmy nosiło nazwę PMSEAD (*Polish Multi-center Study of Epidemiology of Allergic Diseases*).<sup>17</sup> Liczba osób, które zostały zakwalifikowane do badania wynosiła prawie 16,5 tysiąca. Średnia częstość występowania astmy wśród dorosłych osób wynosiła 5,4%, a wśród dzieci 8,6%. W grupie dzieci chłopcy chorowali częściej niż dziewczęta (10,9% v. 6,3%), wśród dorosłych natomiast sytuacja wyglądała odwrotnie - astma występowała częściej u kobiet niż u mężczyzn (4,9% v. 5,8%).

Nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi regionami Polski (wschód-zachód, północ-południe, obszary górskie czy położone nad morzem). Największa chorobowość wśród osób dorosłych występowała w Krakowie (7,6%), najmniejsza zaś w Białymstoku (3,6%).<sup>18</sup>

W latach 2006-2008 w Polsce przeprowadzono badanie epidemiologiczne ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce), którego celem była m.in. ocena częstości występowania astmy w Polsce. W badaniu wzięły udział 20 454 osoby. W całej badanej populacji 4,6% osób deklarowało, że choruje na astmę (częściej w mieście niż na wsi: 4,8% vs. 2,9%). Wystąpienie objawów astmy w ostatnim roku deklarowało aż 13,5% badanych (częściej w mieście niż na wsi: 14,0% vs. 9,1%). W trakcie badania ambulatoryjnego lekarze, w oparciu o kryteria GINA, rozpoznali astmę u 10,6% badanych (częściej w mieście niż na wsi: 10,6% vs. 10,1%). Aż 66,9% chorych nie wiedziało wcześniej o swojej chorobie (astma nierozpoznana). Jednocześnie u 39% badanych, którzy deklarowali, że chorują na astmę, diagnozę tę zweryfikowano negatywnie (nadrozpoznowalność astmy).<sup>19</sup> Częstość występowania astmy na poziomie 10,6% odpowiada liczbie ok. 4 mln chorych w Polsce (w tym ok. 3 mln chorych w wieku >18 lat) po uwzględnieniu liczby ludności Polski na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego.<sup>20</sup>

Według AOTM chorobowość szacowana jest na od 5,4% w dorosłej populacji Polski<sup>21,22,23</sup> do ok. 10% w populacji całkowitej,<sup>24,25</sup> co odpowiada liczbie chorych na astmę od 2<sup>26</sup> do 4 mln.<sup>24,25</sup>

Odnotowuje się wzrost częstości występowania astmy, szczególnie w populacji dzieci,<sup>27</sup> jednak nie odnaleziono współczynników zapadalności na astmę - zgodnie z analizą weryfikacyjną dla leku Xolair: „Literatura tematyczna nie skupia się na zapadalności”.<sup>28</sup> Dodatkowo podkreśla się niski stopień kontroli objawów astmy u pacjentów oraz konieczność weryfikacji postępowania lekarzy i pełniejszego uświadomienia pacjentom możliwości leczenia astmy.<sup>29</sup>

Na podstawie zużycia leków z grupy 199.2 zgodnie z komunikatami DGL<sup>30</sup> oszacowano, że liczebność populacji chorych z astmą wymagającą zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu w średnich dawkach i długo działającego  $\beta$ 2-agonisty) wynosiła 76 607 chorych w 2011 r., 68 542 chorych w 2012 r. (mniejsza liczebność populacji w 2012 r. w porównaniu do 2011 r. może mieć związek z wprowadzeniem ustawy refundacyjnej), 82 898 chorych w 2013 r., natomiast prognozy na 2014 r. wskazują na 95 269 chorych.

**Tab. 3. Roczna liczebność populacji chorych z astmą wymagającą zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu w średnich dawkach i długo działającego  $\beta$ 2-agonisty).**

Parametr	2011	2012	2013	2014
liczba DDD	27 980 563	25 034 930	30 278 485	34 797 100
liczba chorych, N	76 607	68 542	82 898	95 269



## 2.5 Objawy

Poza epizodami napadów i zaostrzeń astmy objawy podmiotowe i przedmiotowe mogą w ogóle nie występować.<sup>3</sup>

### Objawy podmiotowe:

- duszność (podstawowy objaw) – głównie wydechowa, ma charakter napadowy i zmienne nasilenie, może się pojawić o każdej porze dnia i nocy (charakterystyczne jest jej występowanie w nocy i nad ranem), może wystąpić po ekspozycji na czynniki wyzwalające, a ustępuje samoistnie lub (częściej) pod wpływem leczenia;
- niektórzy chorzy odczuwają duszność jako ściskanie w klatce piersiowej;
- świszczący oddech;
- kaszel – suchy, napadowy, najczęściej towarzyszy duszności lub może występować jako jedyny objaw (rozpoznaje się wówczas „wariant kaszlowy astmy”);
- w przypadku astmy alergicznej mogą współistnieć objawy innych chorób alergicznych, najczęściej alergicznego nieżytu nosa.

Objawy przedmiotowe stwierdza się głównie w okresie objawowym choroby.

### Objawy osłuchowe:

- świsty (rozlane, obustronne, głównie wydechowe);
- furczenia;
- wydłużony oddech.

Niekiedy można je stwierdzić tylko podczas natężonego wydechu, a w bardzo ciężkim zaostrzeniu mogą nie występować (tzw. cicha klatka piersiowa).<sup>3</sup>

W okresie nasilenia duszności można też obserwować pracę dodatkowych mięśni oddechowych i tachykardię.<sup>3</sup>

## 2.6 Historia naturalna

Astma jest chorobą przewlekłą o różnym nasileniu objawów, która może się rozpocząć w każdym wieku. W okresie niemowlęctwa i wczesnego dzieciństwa pojawienie się objawów zazwyczaj poprzedza zakażenie wirusowe układu oddechowego. Rozpoznanie astmy staje się zwykle pewne w 3.-5. r.ż., kiedy napady astmy pojawiają się bez towarzyszących infekcji wirusowych, a wyniki badań pomocniczych wskazują zazwyczaj na etiologię alergiczną. Choroba ma często przebieg epizodyczny, ze skłonnością do remisji. Astma rozpoczynająca się w wieku dorosłym jest częściej niealergiczna i ma cięższy przebieg.<sup>3</sup>

W przebiegu astmy dochodzi do zaostrzeń, które mogą się rozwijać stopniowo lub gwałtownie. W pierwszym przypadku objawy narastają w ciągu wielu godzin, dni lub nawet tygodni. Przyczyną jest najczęściej zakażenie układu oddechowego lub niepowodzenie

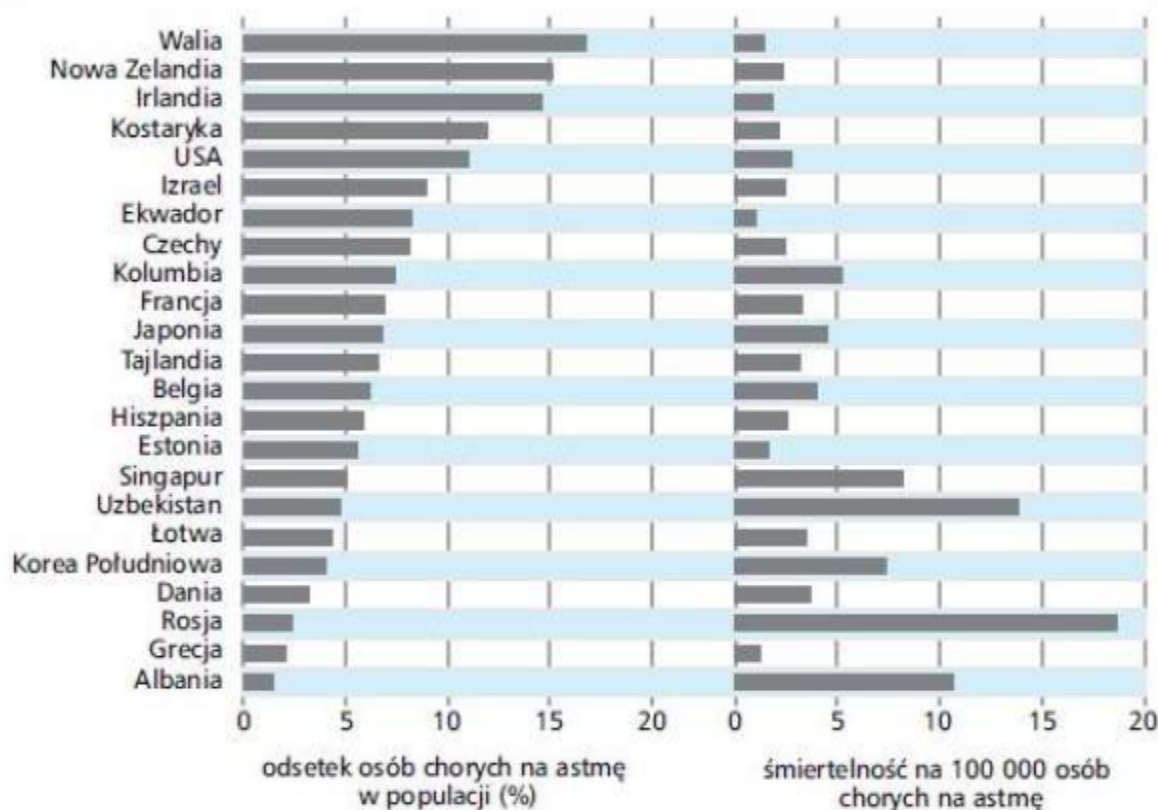
dotychczasowej terapii, a odpowiedź na leczenie jest powolna. W drugim przypadku objawy rozwijają się szybko (napad astmy), w ciągu minut do kilku godzin po zadziałaniu czynnika wyzwalającego, a odpowiedź na leczenie jest zwykle szybsza. Zaostrzenie może mieć przebieg łagodny, umiarkowany lub ciężki, a nieleczone może doprowadzić do śmierci chorego. Wieloletnia, nieleczone lub źle leczona astma z czasem prowadzi do postępującego, nieodwracalnego ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe.<sup>3</sup>

## 2.7 Rokowanie

U większości chorych długoterminowe wyniki leczenia astmy są dobre. Regularne i odpowiednie, wczesnie rozpoczęte leczenie przeciwzapalne zapewnia kontrolę choroby. Jedynie u nielicznych chorych obserwuje się przyspieszone pogarszanie się czynności płuc pomimo optymalnego leczenia – najprawdopodobniej jest to związane ze szczególnie nasiloną i postępującą przebudową ściany oskrzeli.<sup>3</sup>

Liczbę zgonów z powodu astmy na świecie szacuje się na 250 000 rocznie, a umieralność nie wykazuje dobrej korelacji z chorobowością (patrz poniższy rysunek).<sup>5</sup> Ponad 80% zgonów z powodu astmy występuje w krajach o niskich i średnich dochodach.<sup>31</sup>

Ryc. 2. Chorobowość i śmiertelność w astmie wg GINA 2008.<sup>5</sup>



Współczynnik zgonów wśród osób chorych na astmę wykazuje duże zróżnicowanie geograficzne. Największy współczynnik zgonów z powodu astmy notuje się w krajach Azji, np.: Chiny (36,7/100 000), Rosja (28,6/100 000), Uzbekistan (27,2/100 000). W Europie współczynnik ten jest najwyższy w Albanii (20,8/100 000) i Rumunii (14,7/100 000). W USA współczynnik zgonów z powodu astmy utrzymuje się na średnim poziomie (5,2/100 000) - w latach 1980-1995 obserwowano tam wzrost umieralności, natomiast ostatnie dane wskazują na jej systematyczny spadek od 2000 roku. W Ameryce Południowej najwyższy współczynnik zgonów ma Meksyk (14,5/100 000) i Kolumbia (10,1/100 000), w Afryce - RPA (18,5/100 000). Najniższy współczynnik występuje w Finlandii (1,6/100 000), Kanadzie (1,6/100 000) i Grecji (2,1/100 000).<sup>18</sup>

Umieralność z powodu astmy jest zdecydowanie największa w regionach biedniejszych, o niższym poziomie opieki zdrowotnej i mniejszej świadomości pacjentów. Również na terenie dużych miast sytuacja jest zróżnicowana. Występują rejony, w których śmiertelność z powodu astmy znacznie przekracza średnią, np. Wschodni Harlem w Nowym Jorku, gdzie umieralność z powodu astmy jest 10 razy większa niż w przeciętnej umieralności z tego powodu w USA.<sup>18</sup>

Zgony z powodu astmy nie występują często, szczególnie wśród dzieci, ale ryzyko zgonu wzrasta wraz z wiekiem. W Stanach Zjednoczonych w 2006 roku częstość występowania zgonów u dzieci poniżej 15 roku życia oszacowano na 0,22 na 100 000, u dorosłych w wieku 26-64 lat – na 1,0 na 100 000, natomiast u dorosłych powyżej 65 roku życia – na 4,4 na 100 000.<sup>32</sup> Według danych epidemiologicznych *American Lung Association* w 2009 roku w Stanach Zjednoczonych raportowano 3 388 zgonów z powodu astmy, w tym 63% u kobiet. Ryzyko zgonu wynosiło 1,1 na 100 000 mieszkańców z uwzględnieniem wieku.<sup>33</sup>

W Polsce z powodu astmy umiera rocznie około 1 000 osób.<sup>3</sup>

## 2.8 Rozpoznanie i diagnostyka

Prawidłowe rozpoznanie astmy jest niezbędne do zastosowania właściwej farmakoterapii. Objawy podmiotowe astmy mogą przemijać i być niedoceniane przez chorych i lekarzy bądź też – ponieważ są nieswoiste – mogą prowadzić do błędnego rozpoznania (np. zapalenia oskrzeli ze świstami, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc lub duszności związanej z podeszłym wiekiem). Szczególnie dotyczy to dzieci, u których błędne rozpoznania obejmują różne postaci zapalenia oskrzeli i prowadzą do niewłaściwego leczenia.<sup>5</sup>

Badania pomocnicze w rozpoznaniu astmy obejmują:

- Badania czynnościowe:
  - spirometria
    - a) w spirometrii podstawowej można stwierdzić cechy obturacji, aczkolwiek wynik prawidłowy nie wyklucza rozpoznania astmy;

- b) próba rozkurczowa służy do oceny odwracalności obturacji (należy pamiętać, że odwracalność obturacji w astmie nie jest cechą stałą i nie musi być stwierdzana podczas każdego badania);
- c) u osób z prawidłowym wynikiem spirometrii podstawowej, u których istnieje mocne podejrzenie astmy, wykonuje się próby prowokacyjne z metacholiną lub histaminą, umożliwiające wykrycie nadreaktywności oskrzeli;
- szczytowy przepływ wydechowy (PEF) - może być zmniejszony; charakterystyczna jest dobową zmienność PEF >20%, a stopień tej zmienności odpowiada stopniowi kontroli choroby, dlatego w astmie o cięższym przebiegu zaleca się jej monitorowanie; w astmie ze sporadycznymi napadami i astmie bardzo ciężkiej zmienność PEF może nie występować; w astmie o cięższym przebiegu zmienność dobową i wzrost PEF lub FEV<sub>1</sub> mogą się pojawić dopiero po próbnym leczeniu glikokortykosteroidami (GKS);
- RTG klatki piersiowej - w okresie bezobjawowym obraz na ogół jest bezobjawowy, w napadzie astmy mogą występować cechy rozdęcia płuc; zdarzają się też powikłania w postaci odmy opłucnowej lub odmy śródpiersia;
- badania wykrywające alergię - są mało przydatne w rozpoznawaniu astmy, ale pomocne w identyfikacji alergenów wywołujących objawy i przygotowaniu zaleceń dotyczących zapobiegania;
- badania utlenowania krwi tętniczej - pulsoksymetria i gazometria krwi tętniczej mają znaczenie w ciężkich zaostrzeniach astmy;
- badanie stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym (FE<sub>N2O</sub>) - może być przydatne do monitorowania choroby, jako badanie pomocnicze u chorych z podejrzeniem astmy, u których do rozpoznania potrzebne są wyniki badań obiektywnych, a także do oceny czy u pacjenta można bezpiecznie podjąć próbę odstawienia GKS w ziewnych.<sup>3</sup>

Rozpoznanie astmy opiera się na:

- typowym wywiadzie;
- objawach przedmiotowych, jeśli występują;
- stwierdzeniu w badaniach pomocniczych:
  - odwracalnej obturacji oskrzeli;
  - nadreaktywności oskrzeli w spirometrycznej próbie prowokacyjnej (w przypadkach bez obturacji);
  - zmniejszonego PEF lub zwiększonej dobowej zmienności PEF.<sup>3</sup>

Rozpoznanie różnicowe obejmuje przede wszystkim choroby przebiegające z dusznością:

- przewlekłą obturacyjną chorobę płuc,
- dysfunkcję fałdów głosowych,

- niewydolność serca,
- rozstrzenie oskrzeli,
- zatorowość płucną,
- zakażenia układu oddechowego,
- inne rzadsze:
  - guz lub ciało obce w drogach oddechowych,
  - zwężenie tchawicy po tracheostomii,
  - zarostowe zapalenie oskrzelików.

Inne przyczyny:

- przewlekłego kaszlu,
- napadowej duszności.<sup>3</sup>

Na poniższym schemacie przedstawiono algorytm postępowania diagnostycznego w astmie.



- zapobieganie zaostrzeniom astmy;
- unikanie działań niepożądanych stosowanych leków przeciwastmatycznych;
- niedopuszczenie do zgonu z powodu astmy.<sup>3</sup>

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.<sup>3</sup>

Leki przeciwastmatyczne można podzielić na leki kontrolujące i leki doraźne.

Leki kontrolujące przyjmuje się codziennie, przewlekle w celu utrzymania klinicznej kontroli astmy, głównie dzięki ich działaniu przeciwzapalnemu. Do tej grupy należą kortykosteroidy podawane wziewnie lub ogólnoustrojowo, leki przeciwleukotrienowe, długo działające beta<sub>2</sub>-mimetyki (LABA) wziewne w połączeniu z kortykosteroidami wziewnymi, teofilina w postaci o przedłużonym uwalnianiu, kromony, przeciwciała anty-IgE i inne leki "oszczędzające" steroidy stosowane ogólnoustrojowo. Obecnie najskuteczniejszymi z dostępnych leków kontrolujących są kortykosteroidy wziewne.

Leki doraźne są przyjmowane w razie potrzeby w celu szybkiego zniesienia skurczu oskrzeli i jego objawów podmiotowych. Do tej grupy należą: szybko działające beta<sub>2</sub>-mimetyki wziewne, wziewne leki przeciwcholinergiczne, krótko działające preparaty teofiliny oraz krótko działające beta<sub>2</sub>-mimetyki doustne.<sup>5</sup>

Należy podkreślić, że efekt placebo występuje u 30-40% pacjentów z astmą.

## **2.9.1 Lekki kontrolujące**

### **2.9.1.1 Kortykosteroidy wziewne**

Kortykosteroidy wziewne są obecnie najskuteczniejszymi lekami przeciwzapalnymi do stosowania w astmie przewlekłej. Badania wykazały ich skuteczność w zmniejszaniu objawów astmy, poprawie jakości życia i czynności płuc, zmniejszaniu nadreaktywności dróg oddechowych, kontroli zapalenia w drogach oddechowych, zmniejszaniu częstości i ciężkości zaostrzeń oraz zmniejszaniu umieralności z powodu astmy. Nie powodują one jednak wyleczenia astmy, i gdy zaprzestanie się ich stosowania, następuje pogorszenie kontroli klinicznej w ciągu następnych kilku tygodni lub miesięcy u części chorych. Kortykosteroidy wziewne różnią się pod względem siły działania i biodostępności, ale ponieważ krzywa zależności dawka-odpowiedź w astmie jest stosunkowo płaska, tylko nieliczne badania potwierdziły kliniczne znaczenie tych różnic.<sup>5</sup>

### 2.9.1.2 Leki przeciwleukotrienowe

Do leków przeciwleukotrienowych należą antagoniści receptora leukotrienów cysteininowych typu 1 (CysLT1; montelukast, pranlukast i zafirlukast) i inhibitor 5-lipooksygenazy (zileuton). Badania kliniczne wykazały, że leki przeciwleukotrienowe powodują niewielkie i zmienne rozszerzenie oskrzeli, zmniejszają objawy podmiotowe, w tym kaszel, poprawiają czynność płuc oraz zmniejszają zapalenie dróg oddechowych i częstość zaostrzeń astmy. Można je stosować jako leki alternatywne u dorosłych z astmą przewlekłą lekką i u niektórych chorych na astmę aspirynową dobrze odpowiadających na leki przeciwleukotrienowe. Jednakże leki przeciwleukotrienowe stosowane jako jedyny lek kontrolujący przebieg astmy są na ogół mniej skuteczne niż kortykosteroidy wziewne w małych dawkach, i u chorych już przyjmujących kortykosteroidy wziewne nie mogą zastąpić tych ostatnich bez ryzyka utraty kontroli astmy. Dodanie leku przeciwleukotrienowego może zmniejszyć potrzebną dawkę kortykosteroidu wziewnego u chorego z astmą umiarkowaną lub ciężką i poprawić kontrolę astmy u chorych, u których kortykosteroidy wziewne w małych lub dużych dawkach nie są wystarczająco skuteczne.<sup>5</sup>

### 2.9.1.3 Długo działające beta2-mimetyki wziewne

Długo działających beta<sub>2</sub>-mimetyków wziewnych (LABA), takich jak formoterol i salmeterol, nie powinno się stosować w monoterapii astmy, ponieważ leki te nie wpływają na zapalenie dróg oddechowych w astmie. Są one najskuteczniejsze, gdy stosuje się je w skojarzeniu z kortykosteroidami wziewnymi, i takie leczenie skojarzone jest preferowane, gdy sam kortykosteroid wziewny w średniej dawce nie zapewnia kontroli astmy. Dodanie długo działającego beta<sub>2</sub>-mimetyku wziewnego do kortykosteroidu wziewnego powoduje poprawę w zakresie objawów, zmniejszenie objawów nocnych, poprawę czynności płuc, zmniejszenie zużycia szybko działających beta<sub>2</sub>-mimetyków wziewnych oraz zmniejszenie częstości zaostrzeń, a także zapewnia uzyskanie klinicznej kontroli astmy u większej liczby chorych i szybciej oraz przy mniejszej dawce kortykosteroidu wziewnego niż sam kortykosteroid wziewny.

Większa skuteczność leczenia skojarzonego pociągnęła za sobą opracowanie **inhalatorów zawierających 2 leki - kortykosteroid i długo działający beta<sub>2</sub>-mimetyk**.<sup>5</sup>

### 2.9.1.4 Teofilina

Teofilina jest lekiem rozszerzającym oskrzela, a stosowana w mniejszej dawce wykazuje słabe właściwości przeciwzapalne. Jest dostępna w postaci o przedłużonym uwalnianiu, którą można stosować 1 lub 2 razy dziennie. Nie ma danych na temat względnej skuteczności teofiliny jako leku kontrolującego przebieg choroby, stosowanego przewlekłe. Jednakże efekty teofiliny w postaci o przedłużonym uwalnianiu, stosowanej jako pierwszy lek kontrolujący, są niewielkie. Lek ten może przynieść korzyści w terapii skojarzo-



nej u chorych, u których same kortykosteroidy wziewne nie zapewniają kontroli astmy. U takich chorych odstawienie teofiliny w postaci o przedłużonym uwalnianiu wiązało się z pogorszeniem kontroli astmy. W terapii skojarzonej teofilina jest mniej skuteczna niż długo działające beta<sub>2</sub>-mimetyki wziewne.<sup>5</sup>

#### **2.9.1.5 Kromony: kromoglikan sodu i nedokromil sodu**

Rola kromoglikanu sodu i nedokromilu sodu w przewlekłym leczeniu astmy u dorosłych jest ograniczona. Skuteczność tych leków opisano u chorych na astmę przewlekłą lekką i chorych ze skurczem oskrzeli wywoływanym przez wysiłek fizyczny. Działanie przeciwzapalne jest słabe i są one mniej skuteczne niż kortykosteroid wziewny w niskiej dawce.<sup>5</sup>

#### **2.9.1.6 Długo działające beta<sub>2</sub>-mimetyki doustne**

Długo działające beta<sub>2</sub>-mimetyki doustne to preparaty o powolnym uwalnianiu takich leków, jak salbutamol, terbutalina i bambuterol (prolek przekształcany w ustroju w terbutalinę). Stosuje się je wyjątkowo, gdy konieczne jest dodatkowe rozszerzenie oskrzeli.<sup>5</sup>

#### **2.9.1.7 Przeciwciała anti-IgE**

Przeciwciała anti-IgE (omalizumab) można stosować u chorych ze zwiększonym stężeniem IgE w surowicy. Aktualne wskazanie stanowi ciężka astma alergiczna, która nie jest kontrolowana pomimo stosowania kortykosteroidów wziewnych, aczkolwiek intensywność podstawowego leczenia w poszczególnych badaniach klinicznych była różna. O poprawie kontroli astmy świadczy zmniejszenie objawów, zużycia leków doraźnych i częstości zaostrzeń.<sup>5</sup>

#### **2.9.1.8 Kortykosteroidy stosowane ogólnoustrojowo**

Długotrwałe stosowanie kortykosteroidu doustnego (tzn. dłużej niż 2 tygodnie) może być konieczne w bardzo źle kontrolowanej astmie, ale jest ograniczone przez ryzyko wystąpienia istotnych działań niepożądanych. Wskaźnik terapeutyczny (stosunek efektów terapeutycznych do działań niepożądanych) przewlekłego leczenia kortykosteroidami wziewnymi jest zawsze bardziej korzystny niż przewlekłej kortykoterapii ogólnoustrojowej w astmie. Jeśli zachodzi konieczność długotrwałego stosowania kortykosteroidów doustnych, trzeba zwracać uwagę na metody ograniczania ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Do leczenia przewlekłego preferuje się preparaty doustne, a nie pozajelitowe (domięśniowe lub dożylnie), ze względu na ich mniejszy efekt mineralokortykosteroidowy, stosunkowo krótki okres półtrwania i słabszy wpływ na mięśnie prądkowane, jak również na większą elastyczność w dawkowaniu, pozwalającą ustalić najmniejszą dawkę zapewniającą kontrolę astmy.<sup>5</sup>

### **2.9.1.9 Doustne leki przeciwalergiczne**

W kilku krajach do leczenia łagodnej lub umiarkowanej astmy alergicznej w prowadzono doustne leki przeciwalergiczne: tranilast, rypirynast, tazanolast, emirolast, ozagrel, celastrodast, amleksanoks i ibudilast. Ich skuteczność przeciwastmatyczna jest niewielka, konieczne są jednak badania w celu określenia względnej skuteczności tych leków, zanim będzie można sformułować zalecenia odnośnie do ich roli w przewlekłym leczeniu astmy.<sup>5</sup>

### **2.9.1.10 Inne leki kontrolujące**

Zaproponowano różne metody zmniejszania dawki kortykosteroidów doustnych u chorych na astmę ciężką. Leki te powinno się stosować wyłącznie u wybranych chorych pod ścisłym nadzorem specjalisty w leczeniu astmy, ponieważ ich potencjalny efekt "oszczędzający" steroidy może nie przeważać ryzyka poważnych działań niepożądanych.<sup>5</sup>

### **2.9.1.11 Swoista immunoterapia alergenowa**

Rola immunoterapii swoistej w leczeniu astmy u dorosłych jest ograniczona. Metoda ta wymaga zidentyfikowania i zastosowania pojedynczego alergenu odpowiadającego za objawy astmy u danego chorego. Alergen ten podaje się w stopniowo zwiększanych dawkach w celu wywołania tolerancji.<sup>5</sup>

## **2.9.2 Leki doraźne**

### **2.9.2.1 Szybko działające beta<sub>2</sub>-mimetyki wziewne**

Szybko działające beta<sub>2</sub>-mimetyki wziewne są lekami z wyboru do znoszenia skurczu oskrzeli w czasie napadu astmy oraz do zapobiegania skurczowi oskrzeli wywoływane go przez wysiłek fizyczny. Do tych leków należą salbutamol, terbutalina, fenoterol, lewosalbutamol HFA, reproterol i pirbuterol. Formoterol (beta<sub>2</sub>-mimetyk długo działający) został zarejestrowany do znoszenia objawów astmy, ponieważ działa szybko, ale powinno się go stosować w tym celu wyłącznie u chorych przyjmujących regularnie kortykosteroidy wziewne (w celu kontroli astmy).

Szybko działające beta<sub>2</sub>-mimetyki wziewne powinno się stosować tylko w razie potrzeby, w minimalnej dawce. Wzrost zużycia, zwłaszcza w ciągu dnia, świadczy o pogorszeniu kontroli astmy i wskazuje na potrzebę zweryfikowania stosowanego leczenia. Podobnie brak szybkiego i trwałego efektu leczenia beta<sub>2</sub>-mimetykiem w czasie zaostrzenia astmy stanowi wskazanie do oceny lekarskiej i może wskazywać na potrzebę krótkotrwałego leczenia kortykosteroidem doustnym.<sup>5</sup>

### **2.9.2.2 Kortykosteroidy stosowane ogólnoustrojowo**

O kortykosteroidach stosowanych ogólnoustrojowo zwykle nie myśli się jako o lekach doraźnych, niemniej jednak odgrywają one ważną rolę w leczeniu ciężkich zaostrzeń astmy, ponieważ zapobiegają ich narastaniu, pozwalają uniknąć konieczności przekazania chorego na oddział pomocy doraźnej i hospitalizacji, zapobiegają wczesnemu nawrotowi zaostrzenia po leczeniu doraźnym oraz zmniejszają częstość powikłań.<sup>5</sup>

### **2.9.2.3 Leki przeciwcholinergiczne**

Do leków przeciwcholinergicznych rozszerzających oskrzela stosowanych w astmie należą bromek ipratropium i bromek oksytropium. Wziewny bromek ipratropium jest mniej skutecznym lekiem doraźnym w astmie niż szybko działające beta<sub>2</sub>-mimetyki wziewne.<sup>5</sup>

### **2.9.2.4 Teofilina**

Teofilina w postaci szybko działającej może być stosowana w celu zniesienia objawów astmy. Rola teofiliny w leczeniu zaostrzeń pozostaje kontrowersyjna. Teofilina w postaci krótko działającej może nie powodować dodatkowego rozszerzenia oskrzeli ponad efekt uzyskany dzięki stosowaniu szybko działającego beta<sub>2</sub>-mimetyku, natomiast może mieć korzystny wpływ na napęd oddechowy. Teofilina może wywoływać istotne działania niepożądane, aczkolwiek na ogół da się ich uniknąć poprzez odpowiednie dawkowanie leku i monitorowanie. Nie powinno się podawać teofiliny w postaci krótko działającej chorym przyjmującym przewlekle preparat teofiliny o przedłużonym uwalnianiu, jeśli nie ma pewności, że stężenie teofiliny w surowicy jest małe lub gdy nie można go monitorować.<sup>5</sup>

### **2.9.2.5 Krótko działające beta<sub>2</sub>-mimetyki doustne**

Krótko działające beta<sub>2</sub>-mimetyki doustne można stosować u nielicznych chorych, którzy nie są w stanie przyjmować leków wziewnie. Jednakże stosowanie tych leków wiąże się z częstszym występowaniem działań niepożądanych.<sup>5</sup>

### **2.9.2.6 Medycyna komplementarna i alternatywna**

Rola medycyny komplementarnej i alternatywnej w leczeniu astmy u dorosłych jest ograniczona, ponieważ metody te są niedostatecznie przebadane, a ich skuteczność w większości nieudowodniona. Ogólnie rzecz biorąc, metody te nie zostały zweryfikowane według konwencjonalnych standardów. Psychoterapeutyczna rola leczonego odpowiada za część efektu placebo wszystkich metod leczniczych, ale jest traktowana jako integralna składowa tzw. podejścia holistycznego przez osoby uprawiające medycynę komplementarną i alternatywną, co uniemożliwia przeprowadzenie dużych, wielośrodkowych badań z randomizacją, koniecznych do potwierdzenia skuteczności. Jednak bez takich

badania względna skuteczność tych metod pozostanie nieznana. Do metod medycyny komplementarnej i alternatywnej należą: akupunktura, homeopatia, ziołolecznictwo, medycyna ajurwedyjska, stosowanie jonizatorów, osteopatia i chiropraktyka, speleoterapia i inne. Nie udowodniono korzyści ze stosowania suplementów diety, w szczególności selenu.<sup>5</sup>

## 2.10 Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia astmy

Poniżej przedstawiono najbardziej aktualne, globalne i powszechnie uznane wytyczne kliniczne dotyczące leczenia astmy.

### 2.10.1 *Global Initiative for Asthma (2014)*

Według wytycznych *Global Initiative for Asthma (GINA)* z 2014 roku<sup>4</sup> stopień kontroli objawów astmy, czynniki ryzyka, preferencje pacjenta, koszty, zdolność aplikacji leku oraz stosowanie się do zaleceń determinują wybór leku, inhalatora i dawki. Jeśli aktualnie stosowane leczenie nie zapewnia kontroli astmy, to powinno się je zintensyfikować, aż zostanie osiągnięta kontrola. Jeśli kontrola utrzymuje się co najmniej przez 3 miesiące, intensywność leczenia można zmniejszyć w celu ustalenia najniższego stopnia i dawek leków utrzymujących kontrolę. Jeśli astma jest częściowo kontrolowana, powinno się rozważyć zintensyfikowanie leczenia, z uwzględnieniem dostępności skuteczniejszych metod (np. zwiększenia dawki lub zastosowania dodatkowych leków), bezpieczeństwa i kosztów możliwych opcji leczenia oraz zadowolenia pacjenta z osiągniętego stopnia kontroli. Zakres i kolejność stosowania leków w różnych sytuacjach klinicznych różni się w zależności od lokalnej dostępności (determinowanej przez koszty lub inne czynniki) i preferencji.

Poniżej przedstawiono opis jakości dowodów, na podstawie których zostały wydane rekomendacje.

**Tab. 4. Jakość dowodów – wytyczne GINA 2014.**

Jakość dowodów	Opis
A	Dobrze zaprojektowane badania RCT przeprowadzone w licznej populacji chorych oraz metaanalizy. Duża liczba dowodów wysokiej jakości. Zgodność populacji, której dotyczy rekomendacja oraz badanej, zgodność wyników pomiędzy badaniami.
B	Badania RCT i metaanalizy. Ograniczona liczba i jakość dowodów (niewielka liczebność populacji, analizy <i>post hoc</i> , analizy subpopulacji, niezgodność populacji której dotyczy rekomendacja oraz badanej, niezgodność wyników pomiędzy badaniami).
C	Badania nierandomizowane, niekontrolowane i obserwacyjne.
D	Uzgodniona opinia ekspertów

## Stopnie leczenia do osiągnięcia kontroli

Każdy stopień zawiera alternatywne opcje leczenia kontrolującego, aczkolwiek ich skuteczność nie jest identyczna. Stopnie 1-5 zawierają opcje leczenia o wzrastającej skuteczności, z wyjątkiem stopnia 5, w którym o wyborze leku decyduje dostępność i bezpieczeństwo stosowania. U większości dotychczas nieleczonych chorych z utrzymującymi się objawami astmy terapię rozpoczyna się od stopnia 2. Jeśli podczas pierwszego badania lekarskiego objawy nasuwają podejrzenie bardzo źle kontrolowanej astmy, leczenie należy rozpocząć od stopnia 3. Na każdym stopniu leczenia powinno się stosować leki doraźne (szybko działające leki rozszerzające oskrzela – krótko lub długo działające) w celu szybkiego zniesienia objawów podmiotowych. Jednakże regularne stosowanie leków znoszących objawy jest jednym z kryteriów astmy niekontrolowanej i wskazuje, że powinno się zintensyfikować leczenie kontrolujące chorobę. Tak więc zmniejszenie lub wyeliminowanie zapotrzebowania na leki doraźne jest zarówno ważnym celem, jak i wskaźnikiem powodzenia leczenia. W stopniach 2-5 dostępne są różne leki kontrolujące.

### **Stopień 1: leki doraźne**

Leczenie stopnia 1 za pomocą leku doraźnego przyjmowanego w razie potrzeby jest zarezerwowane dla chorych z rzadko występującymi objawami w ciągu dnia (rzadziej niż 2 razy w miesiącu), trwającymi krótko (przez kilka godzin). Pomiedzy napadami astmy nie występują objawy i przebudzenia w nocy, a czynność płuc jest prawidłowa. W przypadku częstszych objawów, czynników ryzyka wystąpienia zaostrzenia (np.  $FEV_1 < 80\%$  najlepszej lub przewidywanej wartości) lub wystąpienia zaostrzenia w ciągu ostatnich 12 miesięcy chory wymaga, oprócz leczenia doraźnego, regularnego przyjmowania leków kontrolujących (jakość dowodów B).

U większości chorych w stopniu 1 zalecanym lekiem doraźnym jest krótko działający beta<sub>2</sub>-mimetyk wziewny (ang. *short-acting beta<sub>2</sub>-agonist*, SABA) (jakość dowodów A). Jako alternatywę można rozważyć zastosowanie wziewnego leku przeciwcholinergicznego (np. ipratropium), krótko działającego doustnego beta<sub>2</sub>-mimetyku lub krótko działającego preparatu teofiliny, aczkolwiek działanie tych leków rozwija się wolniej (jakość dowodów A) i wiąże się z większym ryzykiem działań niepożądanych w przypadku doustnych SABA i teofiliny.

W przypadku pacjentów z ryzykiem wystąpienia zaostrzenia, jako regularny lek kontrolujący w dodatku do doraźnych SABA zalecane są kortykosteroidy wziewne (ang. *inhaled corticosteroids*, ICS) w niskich dawkach (jakość dowodów B).

Formoterol (LABA) jako lek doraźny jest tak samo skuteczny jak SABA u dorosłych i dzieci, jednak jego regularne lub częste stosowanie bez ICS jest niezalecane ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia zaostrzenia (jakość dowodów A).

### **Stopień 2: leki doraźne w połączeniu z 1 lekiem kontrolującym w niskich dawkach**

Leczenie według stopni 2-5 polega na stosowaniu leków doraźnych w połączeniu z regularnym przyjmowaniem leków kontrolujących. W stopniu 2 zalecanym lekiem kontrolu-

jącym pierwszego wyboru u chorych w każdym wieku jest kortykosteroid wziewny w niskiej dawce (jakość dowodów A) jako dodatek do SABA stosowanych doraźnie. Alternatywnymi lekami kontrolującymi są mniej skuteczne niż ICS leki przeciwleukotrienowe (jakość dowodów A), szczególnie wskazane u chorych, którzy nie mogą lub nie chcą przyjmować kortykosteroidów wziewnych lub u których występują uciążliwe działania niepożądane, a także u chorych ze współistniejącym alergicznym nieżytem nosa (jakość dowodów B).

U dorosłych i młodzieży niestosujących uprzednio leków kontrolujących połączenie ICS/LABA skutecznie redukuje objawy i poprawia czynność płuc w porównaniu do ICS w monoterapii, jednak jest to opcja droższa i nie zmniejsza ryzyka wystąpienia zaostżenia w porównaniu do ICS w monoterapii (jakość dowodów A).

U pacjentów z sezonową astmą alergiczną leczenie ICS należy rozpocząć natychmiast i kontynuować przez 4 tygodnie po zakończeniu sezonu pyłkowego (jakość dowodów D).

Teofilina o przedłużonym uwalnianiu ma słabą skuteczność w leczeniu astmy (jakość dowodów B), działania niepożądane są powszechne, a podana w większych dawkach może zagrażać życiu. Kromony charakteryzują się korzystnym profilem bezpieczeństwa, ale niską skutecznością (jakość dowodów A), ponadto inhalatory wymagają codziennego mycia w celu uniknięcia blokady.

### **Stopień 3: leki doraźne w połączeniu z 1 lub 2 lekami kontrolującymi**

W stopniu 3 zalecanym postępowaniem u młodzieży i dorosłych jest **połączenie kortykosteroidu wziewnego w niskiej dawce z wziewnym beta<sub>2</sub>-mimetykiem długo działającym jako dodatek do SABA podawanych doraźnie lub połączenie kortykosteroidu wziewnego w niskiej dawce (budezonid lub beklometazon) z formoterolem jako jednocześnie leczenie kontrolujące i doraźne**. Obecnie zatwierdzone do stosowania w leczeniu stopnia 3 połączenia ICS/LABA to: flutykazon/formoterol, flutykazon/salmeterol, beklometazon/formoterol, budezonid/formoterol, mometazon/formoterol (jakość dowodów A). Mniej skuteczną opcję alternatywną w porównaniu do LD-ICS/LABA stanowi zwiększenie dawki ICS do średniej (jakość dowodów A) oraz połączenie kortykosteroidu wziewnego w małej dawce z lekiem przeciwleukotrienowym (jakość dowodów A) lub teofiliną w niskich dawkach w postaci preparatu o przedłużonym uwalnianiu (jakość dowodów B).

U dzieci w wieku 6-11 lat preferowaną opcją terapeutyczną jest MD-ICS + SABA jako lek doraźny.

### **Stopień 4: leki doraźne w połączeniu z ≥ 2 lekami kontrolującymi**

Wybór leczenia w stopniu 4 zależy od wcześniejszych wyborów w stopniu 3. Preferowaną metodą leczenia w stopniu 4 młodzieży i dorosłych jest **połączenie kortykosteroidu wziewnego w niskiej dawce (budezonid lub beklometazon) z formoterolem jako jednocześnie leczenie kontrolujące i doraźne** (jakość dowodów A) lub **połączenie**

**kortykosteroidu wziewnego w średniej dawce z długo działającym beta<sub>2</sub>-mimetykiem wziewnym oraz SABA jako leczenie doraźne** (jakość dowodów B). Opcję alternatywną może stanowić zwiększenie dawki ICS do wysokiej w przypadku połączenia ICS/LABA, jednak wiąże się to z niewielką korzyścią (jakość dowodów A) i zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych. Wykazano, że dodanie leku przeciwleukotrienowego do kortykosteroidu wziewnego stosowanego w średniej lub dużej dawce przynosi korzyści (jakość dowodów A), ale zwykle są one mniejsze niż uzyskane dzięki dodaniu długo działającego beta<sub>2</sub>-mimetyku (jakość dowodów A). Dodanie niskiej dawki teofiliny w postaci o przedłużonym uwalnianiu do kortykosteroidu wziewnego w średniej lub dużej dawce i długo działającego beta<sub>2</sub>-mimetyku również może przynieść korzyści (jakość dowodów B).

Zwiększenie skuteczności budezonidu może spowodować dawkowanie 4xd (jakość dowodów B), w przypadku pozostałych kortykosteroidów dawkowanie 2xd jest odpowiednie (jakość dowodów D).

W przypadku niewystarczającej kontroli astmy za pomocą kortykosteroidu wziewnego w średniej dawce u dzieci w wieku 6-11 lat należy poradzić się ekspertów, co do dalszego postępowania.

#### **Stopień 5: leki doraźne w połączeniu z dodatkowymi lekami kontrolującymi**

Pacjenci z niewystarczającą kontrolą astmy pomimo stosowania leków zalecanych w stopniu 4 powinni poradzić się ekspertów doświadczonych w leczeniu astmy ciężkiej (jakość dowodów D) i rozważyć leczenie add-on. Dodatkowe opcje terapeutyczne rekomendowane w leczeniu stopnia 5 to:

- antyimmunoglobulina E (omalizumab) u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką astmą niekontrolowaną za pomocą leczenia stopnia 4 (jakość dowodów A);
- leczenie oparte na liczbie eozynofiliów (>3%) w plwocinie (jakość dowodów A);
- termoplastyka oskrzeli (jakość dowodów B);
- kortykosteroidy doustne w niskich dawkach - ekwiwalent  $\leq 7,5$  mg/d prednizonu; dodanie kortykosteroidów doustnych do innych leków kontrolujących może być skuteczne (jakość dowodów D), ale wiąże się z ciężkimi działaniami niepożądanymi (jakość dowodów B) i powinno być brane pod uwagę tylko wtedy, gdy astma pozostaje bardzo źle kontrolowana pomimo leczenia stopnia 4, zwłaszcza z częstymi zaostrzeniami; pacjentów należy poinformować o potencjalnych działaniach niepożądanych (jakość dowodów D) oraz monitorować możliwość rozwoju osteoporozy (w wybranych przypadkach przy leczeniu  $\geq 3$  miesięcy może być konieczne wdrożenie leczenia zapobiegawczego).

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie zaleceń GINA 2014 dotyczące leczenia astmy.

**Tab. 5. Wytyczne leczenia astmy zgodnie z GINA 2014.<sup>4</sup>**

Lek	Stopień 1	Stopień 2	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 5
lek doraźny	SABA	SABA	SABA lub LD-ICS/FF*	SABA lub LD-ICS/FF*	SABA lub LD-ICS/FF*
preferowany lek kontrolujący	-	LD-ICS	LD-ICS/LABA	MD/HD-ICS/LABA	leczenie add-on (np. anty-IgE)
alternatywny lek kontrolujący	LD-ICS	LTRA	MD/HD-ICS	HD-ICS + LTRA	dodać LD-OCS
		teofilina (LD)**	LD-ICS + LTRA	HD-ICS + teofilina***	
			LD-ICS + teofilina***		

FF - fumaran formoterolu; HD - wysoka dawka (ang. *high dose*); ICS - wziewne kortykosteroidy (ang. *inhaled corticosteroids*); IgE - immunoglobulina E; LABA - długo działający beta<sub>2</sub>-mimetyk wziewny (ang. *long-acting beta<sub>2</sub>-agonist*); LD - niska dawka (ang. *low dose*); LTRA - antagonist receptor leukotrienowego (ang. *leukotriene receptor antagonist*); MD - średnia dawka (ang. *medium dose*); OCS - doustne kortykosteroidy (ang. *oral corticosteroids*); SABA - krótko działający beta<sub>2</sub>-mimetyk wziewny (ang. *short-acting beta<sub>2</sub>-agonist*).

\* LD-ICS/FF stanowi leczenie doraźne u pacjentów stosujących połączenie budezonidu lub beklometazonu w niskich dawkach z formoterolem;

\*\* teofilina krótko działająca jest niezalecana u dzieci w wieku 6-11 lat;

\*\*\* teofilina o przedłużonym uwalnianiu jest niezalecana u dzieci w wieku 6-11 lat - preferowana opcja leczenia astmy w stopniu 3 u dzieci to MD-ICS.

Alternatywne leki doraźne to wziewne leki przeciwcholinergiczne (np. ipratropium), krótko działające beta<sub>2</sub>-mimetyki doustne, niektóre LABA lub krótko działające preparaty teofiliny. Regularne stosowanie SABA i LABA jest niezalecane w przypadku braku jednoczesnego stosowania ICS.



Kortykosteroidy wziewne są obecnie najskuteczniejszymi lekami przeciwzapalnymi do stosowania w astmie przewlekłej. Długo działające beta<sub>2</sub>-mimetyki wziewne są najskuteczniejsze, gdy stosuje się je w skojarzeniu z kortykosteroidami wziewnymi, i takie leczenie skojarzone jest preferowane, gdy sam kortykosteroid wziewny nie zapewnia kontroli astmy. Większa skuteczność leczenia skojarzonego spowodowała opracowanie inhalatorów zawierających 2 leki – kortykosteroid i długo działający beta<sub>2</sub>-mimetyk. Zgodnie z wytycznymi **beklometazon w połączeniu z formoterolem** jest preferowaną metodą leczenia w stopniu 3 i 4.

### 2.10.2 *British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2012)*

Według wytycznych *British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network (BTS/SIGN)* z 2012 roku<sup>34</sup> celem leczenia astmy jest odpowiednia kontrola choroby. Całkowita kontrola astmy określona jest jako:

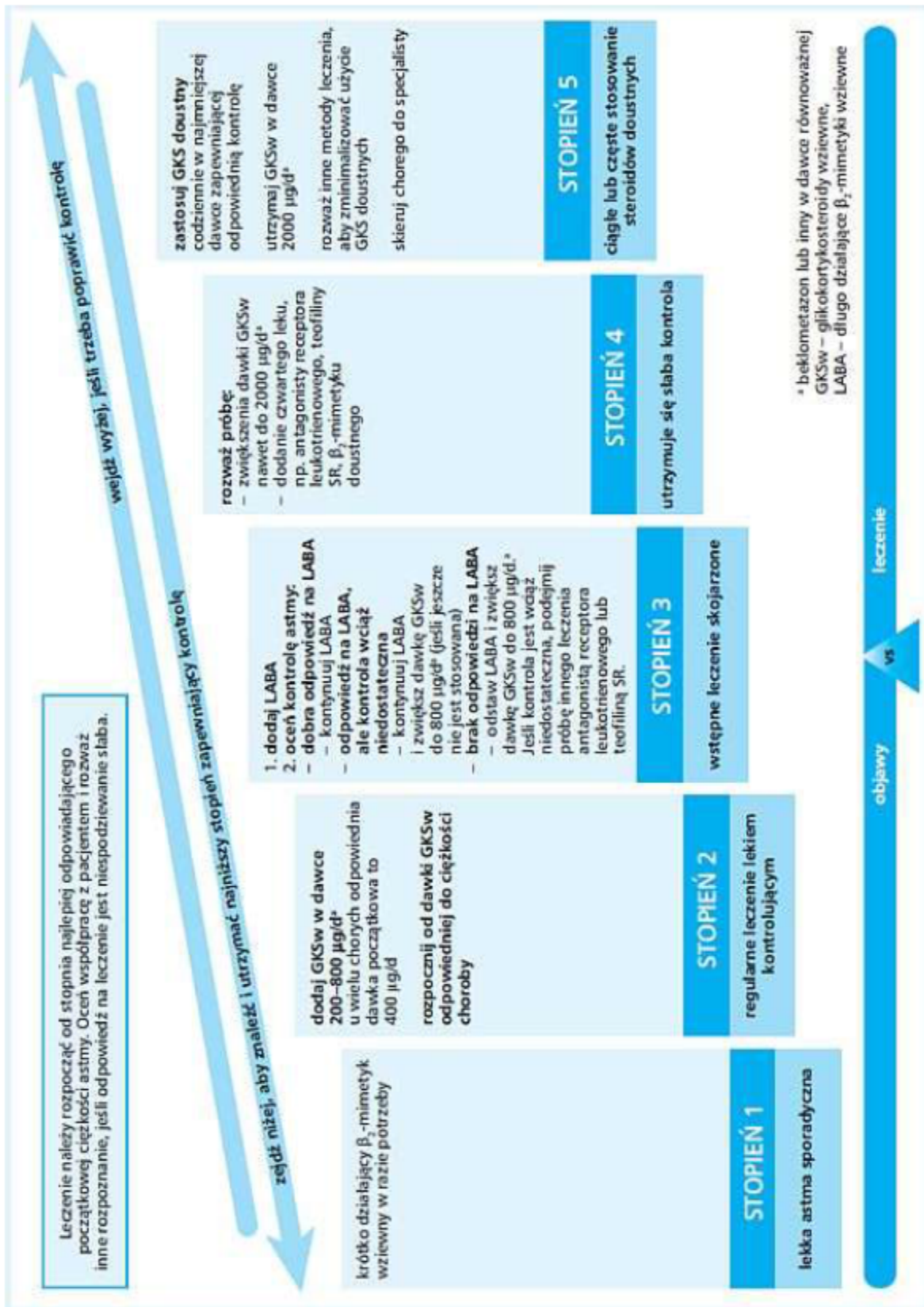
- brak objawów w ciągu dnia,
- brak objawów w ciągu nocy/przebudzeń,
- brak potrzeby stosowania leków doraźnych,
- brak zaostrzeń,
- brak ograniczenia aktywności życiowej,
- prawidłowa czynność płuc,
- minimalne działania niepożądane stosowanych leków.

Proponuje się 5-stopniowy plan postępowania w astmie (patrz poniższy rysunek). Chorzy powinni rozpocząć leczenie na etapie najbardziej odpowiednim dla początkowej ciężkości astmy.

U wybranych chorych w stopniu 3, którzy są słabo kontrolowani, lub u wybranych chorych w stopniu 2 (leczonych beklometazonem w dawce 400 µg/d lub odpowiedniej dawce innego GKS wziewnego, i słabo kontrolowanych) zaleca się stosowanie połączenie kortykosteroidu wziewnego w małej dawce z wziewnym beta<sub>2</sub>-mimetykiem długo działającym w jednym inhalatorze. Stosowanie jednego inhalatora gwarantuje, że wziewny beta<sub>2</sub>-mimetyk długo działający nie zostanie podany bez kortykosteroidu wziewnego.

W wytycznych BTS/SIGN z 2012 roku opisano przede wszystkim grupy leków stosowane na poszczególnych etapach leczenia astmy. Zgodnie z wytycznymi **beklometazon w połączeniu z formoterolem** jest preferowaną metodą leczenia w stopniu 3 i 4.

Ryc. 4. Podsumowanie stopniowanego leczenia astmy u dorosłych wg wytycznych BTS/SIGN 2012.<sup>34, 35</sup>



## 2.11 Rekomendacje refundacyjne dla beklometazonu w połączeniu z formoterolem

Beklometazon w połączeniu z formoterolem (proszek do inhalacji) został zarejestrowany na terenie Polski 04.01.2013 r. (procedura lokalna) w regularnym leczeniu astmy u dorosłych, wymagającym zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego  $\beta_2$ -agonisty):

- u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby za pomocą kortykosteroidów wziewnych oraz stosowanego doraźnie krótko działającego  $\beta_2$ -agonisty, lub
- u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę objawów choroby za pomocą zarówno kortykosteroidów wziewnych, jak i długo działających  $\beta_2$ -agonistów.

Beklometazon w połączeniu z formoterolem (aerazol inhalacyjny) w powyższym wskazaniu został zarejestrowany na terenie Polski 21.06.2007 r. (procedura lokalna).

Poniżej przedstawiono wyniki wyszukiwania rekomendacji lokalnych agencji oceny technologii medycznych dotyczących stosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem, niezależnie od postaci farmaceutycznej, w leczeniu astmy.

- Rekomendacja NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*)

Nie odnaleziono rekomendacji.<sup>36</sup>

- Rekomendacja HAS (*Haute Autorité de Santé, Francja*)

HAS rekomenduje stosowanie preparatów Formodual Nexthaler i Innovair Nexthaler (beklometazon w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji) oraz Formodual i Innovair (beklometazon w połączeniu z formoterolem w postaci aerazolu inhalacyjnego) w leczeniu astmy (poziom refundacji: 65%).<sup>37</sup>

- Rekomendacja PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Australia*)

Nie odnaleziono rekomendacji.<sup>38</sup>

- Rekomendacja SMC (*Scottish Medicines Consortium, Szkocja*)

Dnia 14.01.2008 r. beklometazon w połączeniu z formoterolem (aerazol inhalacyjny) został zaaprobowany do stosowania w ramach *NHS Scotland* w regularnym leczeniu astmy, wymagającym zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego  $\beta_2$ -agonisty):

- u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby za pomocą kortykosteroidów wziewnych oraz stosowanego doraźnie krótko działającego  $\beta_2$ -agonisty, lub

- u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę objawów choroby za pomocą zarówno kortykosteroidów wziewnych, jak i długo działających  $\beta_2$ -agonistów.

Koszty stosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem są zbliżone do kosztów innych produktów złożonych zawierających kortykosteroid i długo działającego  $\beta_2$ -agonistę przy nie gorszych (*non-inferior*) wynikach klinicznych.<sup>39</sup>

- Rekomendacja CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Kanada)

Nie odnaleziono rekomendacji.<sup>40</sup>

- Rekomendacja IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Niemcy)

Nie odnaleziono rekomendacji.<sup>41</sup>

**Tab. 6. Podsumowanie rekomendacji agencji HTA dotyczących stosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem w leczeniu astmy.**

Lek	AOTM	NICE	SMC	AWMSG	HAS	IQWiG	CADTH	PBAC
DPI	-	-	-	-	R	-	-	-
pMDI	-	-	R	-	R	-	-	-

DPI - inhalator proszkowy (ang. *dry powder inhaler*); pMDI - inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (ang. *pressurized metered-dose inhaler*); R - rekomendacja pozytywna.

### 3 Interwencja (I)

#### 3.1 Dane produktu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące beklometazonu w połączeniu z formoterolem (proszek do inhalacji). Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Fostex Nexthaler®.<sup>2</sup>

Tab. 7. Zestawienie danych dotyczących interwencji.

Nazwa międzynarodowa	Beklometazon w połączeniu z formoterolem
Nazwa handlowa	Fostex Nexthaler®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Leki adrenergiczne stosowane wziewnie (R03AK07)
Postać	Proszek do inhalacji
Dawka	100 µg beklometazonu + 6 µg formoterolu/dawkę inhalacyjną (1 inhalacja 2 razy na dobę lub 2 inhalacje 2 razy na dobę)
Data dopuszczenia do obrotu	04.01.2013
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	20878
Podmiot odpowiedzialny	Chiesi Pharmaceuticals GmbH Gonzagagasse 16/16 1010 Wiedeń, Austria

#### 3.2 Mechanizm działania

Dwie substancje czynne wykazują różny mechanizm działania. Podobnie jak w przypadku innych skojarzeń kortykosteroidów wziewnych z agonistami receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych, łączne działanie tych składników prowadzi do zmniejszenia częstości zaostrzeń astmy.

##### ***Beklometazonu dipropionian***

Beklometazonu dipropionian, stosowany wziewnie w zalecanych dawkach, wykazuje działanie przeciwzapalne w obrębie płuc, co w rezultacie powoduje zmniejszenie nasilenia objawów oraz częstości występowania zaostrzeń astmy, przy jednocześnie mniejszej częstości występowania działań niepożądanych w porównaniu do kortykosteroidów podawanych ogólnoustrojowo.

### **Formoterol**

Formoterol jest selektywnym agonistą receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych, powodującym rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli u pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych. Działanie rozszerzające oskrzela występuje szybko, w ciągu 1 do 3 minut po inhalacji, i utrzymuje się przez 12 godzin po podaniu dawki.

### **3.3 Zarejestrowane wskazania**

Beklometazon w połączeniu z formoterolem jest wskazany w regularnym leczeniu astmy, wymagającym zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego  $\beta_2$ -agonisty):

- u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby za pomocą kortykosteroidów wziewnych oraz stosowanego doraźnie krótko działającego  $\beta_2$ -agonisty, lub
- u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę objawów choroby za pomocą zarówno kortykosteroidów wziewnych, jak i długo działających  $\beta_2$ -agonistów.

Beklometazon w połączeniu z formoterolem jest wskazany do stosowania u osób dorosłych.

Uwaga: brak odpowiednich danych klinicznych dotyczących stosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem w leczeniu ostrych napadów astmy.

### **3.4 Dawkowanie i sposób podania**

Beklometazon w połączeniu z formoterolem jest przeznaczony do podawania wziewnego.

Dawkowanie beklometazonu w połączeniu z formoterolem należy ustalać indywidualnie i należy dostosować je do stopnia ciężkości choroby. Należy wziąć to pod uwagę nie tylko w momencie rozpoczynania leczenia produktami złożonymi, ale także podczas ustalania dawki. Jeśli u pacjenta jest konieczne zastosowanie skojarzenia substancji czynnych w dawkach innych niż beklometazon w połączeniu z formoterolem, należy przepisać odpowiednie dawki  $\beta_2$ -agonistów i (lub) kortykosteroidów do podania za pomocą osobnych inhalatorów.

Z powodu rozmieszczenia w drogach oddechowych typowego dla cząsteczek o bardzo małych rozmiarach (ang. *extrafine*), konieczne jest dostosowanie dawkowania u pacjentów, u których zmieniono lek w postaci farmaceutycznej charakteryzującej się dużymi rozmiarami cząsteczek na beklometazon w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji. U pacjentów, u których zmieniono lek w postaci roztworu w ciśnieniowym aerozolu inhalacyjnym na beklometazon w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji nie jest konieczne dostosowywanie dawkowania.

### ***Zalecane dawkowanie dla dorosłych w wieku 18 lat i starszych:***

Jedna lub dwie inhalacje dwa razy na dobę.

Maksymalna dawka dobową to 4 inhalacje na dobę.

### ***Zalecane dawkowanie dla dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat:***

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności beklometazonu w połączeniu z formoterolem u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak danych dotyczących stosowania u dzieci w wieku poniżej 11 lat. Dla dzieci w wieku od 12 do 17 lat brak jest zaleceń dotyczących dawkowania.

Pacjenci powinni być regularnie poddawani kontroli lekarskiej, co pozwoli utrzymać optymalne dawkowanie beklometazonu w połączeniu z formoterolem, o którego zmianie może zdecydować jedynie lekarz. Należy stopniowo ustalić najmniejszą dawkę produktu zapewniającą skuteczną kontrolę objawów choroby. Po uzyskaniu kontroli objawów astmy za pomocą najmniejszej zalecanej dawki, kolejnym etapem leczenia może być próba zastosowania tylko kortykosteroidu wziewnego.

Należy zalecić pacjentom, aby przyjmowali beklometazon w połączeniu z formoterolem codziennie, nawet w okresie bez objawów astmy.

### ***Szczególne grupy pacjentów:***

Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

### ***Sposób podawania:***

Nexthaler to inhalator aktywowany wdechem. Wykazano, że pacjenci z astmą o średnim i dużym nasileniu są w stanie wytworzyć na tyle silny przepływ wdechowy, aby uruchomić uwalnianie dawki z inhalatora Nexthaler. Uwalnianie beklometazonu w połączeniu z formoterolem nie zależy od natężenia przepływu powietrza, w zakresie przepływu wdechowego, jaki może być wygenerowany w inhalatorze przez tę populację pacjentów.

W celu zapewnienia skutecznego leczenia konieczne jest prawidłowe zastosowanie inhalatora Nexthaler. Należy zalecić pacjentowi, aby dokładnie przeczytał ulotkę dla pacjenta oraz przestrzegał instrukcji stosowania.

Jeśli to możliwe, podczas inhalacji pacjenci powinni stać lub siedzieć w pozycji wyprostowanej.

W inhalatorze Nexthaler dawka jest dostępna do inhalacji jedynie po całkowitym otwarciu wieczka. Wykonanie sekwencji: otwarcie wieczka, wykonanie inhalacji, zamknięcie wieczka uruchamia mechanizm licznika dawek. Należy poinstruować pacjenta, aby za każdym razem dokładnie zamykał wieczko. Jeżeli pacjent nie wykona inhalacji, liczba dawek widoczna w okienku nie powinna się zmienić po zamknięciu wieczka.

Należy poinstruować pacjenta, aby otwierał wieczko inhalatora jedynie w razie potrzeby. W przypadku, gdy pacjent otworzył inhalator, lecz nie wykonał inhalacji, a następnie zamknął wieczko, dawka zostaje wycofana do pojemnika z proszkiem wewnątrz inhalatora i może być użyta bezpiecznie następną dawką.

Lek jest optymalnie dostarczany do płuc, jeżeli pacjent wykona szybki, głęboki wdech przez inhalator. Zaleca się, aby przed wykonaniem wdechu wstrzymać oddech na 5-10 sekund (lub tak długo jak pacjentowi jest wygodnie).

Pacjenta należy poinformować, aby unikał wydychania powietrza przez inhalator, zarówno przed, jak i po wykonaniu wzięciu, ponieważ może to wpływać na wydajność inhalacji.

Po inhalacji pacjenci powinni wypłukać jamę ustną i gardło wodą lub umyć zęby.

### **3.5 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na beklometazonu dipropionian, formoterolu fumaran dwuwodny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

### **3.6 Przedawkowanie**

Największa zalecana dawka beklometazonu w skojarzeniu z formoterolem, która może być podana jednorazowo to 2 inhalacje. U pacjentów z astmą przeprowadzono badania z zastosowaniem 4 skumulowanych inhalacji beklometazonu w połączeniu z formoterolem (łącznie 400 µg beklometazonu dipropionianu i 24 µg formoterolu podane w pojedynczej dawce). Leczenie skumulowanymi dawkami nie miało negatywnego, klinicznie znaczącego wpływu na parametry życiowe, nie obserwowano też poważnych lub ciężkich działań niepożądanych.

U pacjentów z astmą badano działanie analogicznego produktu w postaci roztworu w ciśnieniowym aerozolu inhalacyjnym, podawanego wziewnie w ilości do 12 skumulowanych dawek (w sumie 1200 µg beklometazonu dipropionianu i 72 µg formoterolu). Leczenie skumulowanymi dawkami nie miało negatywnego wpływu na parametry życiowe, nie obserwowano też poważnych lub ciężkich działań niepożądanych.

Zastosowanie zbyt dużych dawek formoterolu może prowadzić do wystąpienia działań typowych dla agonistów receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych: nudności, wymiotów, bólu głowy, drżenia, senności, kołatania serca, częstoskurczu, arytmii komorowych, wydłużenia odstępu QTc, kwasicy metabolicznej, hipokaliemii, hiperglikemii.

W razie przedawkowania formoterolu wskazane jest leczenie podtrzymujące i objawowe. W ciężkich przypadkach pacjentów należy hospitalizować. Można rozważyć zastosowanie kardioselektywnych leków blokujących receptory beta-adrenergiczne, jednak wyłącznie zachowując szczególną ostrożność, ponieważ zastosowanie leku blokującego



receptory beta-adrenergiczne może wywołać skurcz oskrzeli. Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy.

W przypadku wziewnego stosowania większych niż zalecane dawek beklometazonu dipropionianu może wystąpić okresowe zahamowanie czynności nadnerczy. Nie wymaga to działań doraźnych, ponieważ czynność nadnerczy powraca do normy po kilku dniach, co potwierdzają badania stężenia kortyzolu w osoczu. U tych pacjentów należy kontynuować leczenie dawkami zapewniającymi kontrolę objawów astmy.

W przypadku długotrwałego stosowania wziewnego zbyt dużych dawek beklometazonu dipropionianu istnieje ryzyko zahamowania czynności nadnerczy. Może być konieczne monitorowanie czynności nadnerczy. Leczenie należy kontynuować stosując dawkę zapewniającą kontrolę objawów astmy.

### **3.7 Działania niepożądane**

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym jest drżenie. W trwającym 12 tygodni badaniu klinicznym beklometazonu w połączeniu z formoterolem, drżenie obserwowano jedynie w schemacie z zastosowaniem największych dawek (2 inhalacje 2 razy na dobę), częściej występowało na początku leczenia i było łagodne. Żaden pacjent nie został wycofany z badania z powodu drżenia.

#### Dane z badań klinicznych u pacjentów z astmą

Bezpieczeństwo stosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem oceniano w badaniach klinicznych z aktywnym komparatorem i z placebo w grupie kontrolnej, w których badany lek podawano 719 pacjentom w wieku od 12 lat, z astmą o różnym stopniu nasilenia. Częstość występowania działań niepożądanych, które przedstawiono w tabeli poniżej, dotyczy pacjentów w wieku 12 lat i starszych, i została podana na podstawie oceny bezpieczeństwa stosowania leku w dwóch kluczowych badaniach klinicznych, w których beklometazon w połączeniu z formoterolem podawano zgodnie z dawkowaniem zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego, przez okres 8-12 tygodni. W badaniach klinicznych beklometazonu w połączeniu z formoterolem nie obserwowano zaburzeń psychicznych, jednak zostały one wymienione w tabeli, jako potencjalne możliwe działania niepożądane dotyczące całej grupy kortykosteroidów wziewnych.

Poniżej wymieniono działania niepożądane związane z beklometazonem dipropionianu i formoterolem, podawanymi w skojarzeniu, z uwzględnieniem klasyfikacji układów i narządów. Częstość występowania reakcji niepożądanych określono następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tab. 8. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia beklometazonem w połączeniu z formoterolem według Charakterystyki Produktu Leczniczego.**

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie jamy nosowej i gardła	Niezbyt często
	Kandydoza jamy ustnej	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipertriglicerydemia	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Nadmierna aktywność psychoruchowa, zaburzenia snu, niepokój, depresja, agresja, zmiany w zachowaniu (głównie u dzieci)	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Drżenie	Często
	Ból głowy	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Częstoskurcz	Niezbyt często
	Bradykardia zatokowa	Niezbyt często
	Dławica piersiowa	Niezbyt często
	Niedokrwienie mięśnia sercowego	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Podrażnienie gardła, zaostrzenie astmy	Niezbyt często
	Duszność	Niezbyt często
	Ból gardła	Częstość nieznana
	Dysfonia	Niezbyt często
	Kaszel	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Niezbyt często
	Drażliwość	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Wydłużenie odstępu QT w EKG	Niezbyt często
	Zmniejszone stężenie wolnego kortyzolu w moczu	Niezbyt często
	Zmniejszone stężenie kortyzolu we krwi	Niezbyt często
	Zwiększone stężenie potasu we krwi	Niezbyt często
	Zwiększone stężenie glukozy we krwi	Niezbyt często
	Słaba progresja załamka R w EKG	Niezbyt często

Spośród obserwowanych działań niepożądanych, działania niepożądane zazwyczaj związane z podawaniem formoterolu to: drżenie, ból głowy, częstoskurcz, bradykardia

zatokowa, dławica piersiowa, niedokrwienie mięśnia sercowego, wydłużenie odstępu QT.

Spośród obserwowanych działań niepożądanych, działania niepożądane zazwyczaj związane z podawaniem beklometazonu dipropionianu to: zapalenie jamy nosowej i gardła, kandydoza jamy ustnej, dysfonia, podrażnienie gardła, drażliwość, zmniejszone stężenie wolnego kortyzolu w moczu, zmniejszone stężenie kortyzolu we krwi, zwiększone stężenie glukozy we krwi.

Do działań niepożądanych, których nie obserwowano w badaniach klinicznych beklometazonu w połączeniu z formoterolem, ale które zwykle są związane z podawanym wziewnie beklometazonu dipropionianem, należą inne zakażenia grzybicze jamy ustnej. W trakcie leczenia kortykosteroidami wziewnymi, w pojedynczych przypadkach zgłaszano zaburzenia smaku.

Ogólnoustrojowe działania kortykosteroidów wziewnych (np. beklometazonu dipropionianu) mogą wystąpić, zwłaszcza podczas długotrwałego stosowania dużych dawek. Należą do nich: zespół Cushinga, wystąpienie cech typowych dla zespołu Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, opóźnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zaćma i jaskra.

Inne działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych z zastosowaniem terapeutycznych dawek beklometazonu w połączeniu z formoterolem, lecz które zwykle związane są z podawaniem  $\beta_2$ -agonistów, takich jak formoterol, to: kołatanie serca, migotanie przedsionków, dodatkowe skurcze komorowe, tachyarytmia oraz potencjalnie ciężka hipokaliemia. W pojedynczych przypadkach w trakcie leczenia formoterolem w postaci wziewnej obserwowano bezsenność, zawroty głowy, niepokój oraz lęk. Formoterol może również powodować skurcze oraz ból mięśni.

Zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym wysypki, pokrzywkę, świąd, rumień oraz obrzęk oczu, twarzy, warg i gardła (obrzęk naczynioruchowy).

Jak w przypadku innych leków podawanych wziewnie, może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli z natychmiastowym nasileniem świszczącego oddechu, kaszlu i duszności po podaniu leku.

### ***Dzieci i młodzież***

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem u dzieci w wieku do 11 lat i dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat. W trwającym 12 tygodni randomizowanym badaniu klinicznym z udziałem osób dorosłych i młodzieży, 162 uczestników w wieku od 12 do 17 lat, z astmą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, otrzymywało beklometazon w połączeniu z formoterolem lub odpowiadający mu produkt leczniczy w postaci roztworu w ciśnieniowym aerozolu inhalacyjnym, w dawce 1 lub 2 inhalacji dwa razy na dobę. Częstość występowania, rodzaj oraz nasilenie działań niepożądanych u młodzieży nie różniły się w porównaniu do osób dorosłych.

## 4 Interwencje alternatywne – komparatory (C)

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- najczęściej stosowaną;
- najtańszą;
- najskuteczniejszą;
- zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Istotne jest, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim.”<sup>1</sup>

Komparatorami dla preparatu Fostex Nexthaler® (beklometazon w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji) powinny być inne produkty złożone, zawierające kortykosteroid wziewny w średniej dawce z wziewnym beta<sub>2</sub>-mimetykiem długo działającym stanowiące istniejącą praktykę w Polsce.

W warunkach polskich istniejącą praktykę w ramach produktów złożonych, zawierających kortykosteroid wziewny w średniej dawce z wziewnym beta<sub>2</sub>-mimetykiem długo działającym (grupa limitowa 199.2 Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach) stanowią:

- beklometazon w połączeniu z formoterolem (aerazol inhalacyjny),
- budesonid w połączeniu z formoterolem (proszek do inhalacji),
- flutikazon w połączeniu z salmeterolem (proszek do inhalacji i aerazol wziewny).<sup>42</sup>

Wymienione leki są refundowane ze środków publicznych i wydawane po wniesieniu opłaty ryczałtowej przez chorych z astmą, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub eozynofilowym zapaleniem oskrzeli – patrz tabela poniżej.<sup>42</sup>

**Tab. 9. Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach; grupa limitowa 199.2. (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r.).**

Substancja czynna	Preparat	Zawartość opakowania	DDD**	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN	Koszt DDD, PLN
Beclometasonum + Formoterolum	Fostex, aerazol inhalacyjny, roztwór, 0,1+6 mg+µg/dawkę inhalacyjną	180 daw. (1 poj.)	45	186,31	177,23	ryczałt	13,88	4,14
Budesonidum + Formoterolum	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 60 daw.	15	85,57	59,08	ryczałt	29,69	5,70
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Asaris*, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	25	98,46	98,46	ryczałt	3,20	3,94
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Salmex, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	25	98,46	98,46	ryczałt	3,20	3,94
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Seretide 125, aerazol wziewny, zawiesina, 125+25 µg	1 szt. (120 daw.)	25	119,51	98,46	ryczałt	24,25	4,78
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Seretide Dysk 250, proszek do inhalacji, 250+50 µg	1 szt. (60 daw.)	25	127,04	98,46	ryczałt	31,78	5,08

\* lek stanowiący podstawę limitu w grupie limitowej 199.2; \*\* sposób oszacowania liczby DDD w opakowaniu – patrz rozdz. 8.

Umieszczając wymienione powyżej preparaty w jednej grupie limitowej, płatnik uznał ich porównywalną skuteczność oraz profil bezpieczeństwa, co uzasadnia przeprowadzenie porównania dla jednego z powyższych preparatów, a nie wszystkich leków z tej grupy.

Ze względu na obecność tych samych substancji czynnych w tych samych dawkach w preparacie Fostex Nexthaler® oraz preparacie Fostex® (beklometazon w dawce 100 µg i formoterol w dawce 6 µg) można spodziewać się, że preparat Fostex® będzie w największym stopniu zastępowany przez analizowaną interwencję.

W związku z powyższym, najbardziej odpowiednim komparatorem dla beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji w leczeniu chorych z astmą wymagającą zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego β<sub>2</sub>-agonisty) w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia będzie beklometazon w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego.

## 4.1 Beklometazon w połączeniu z formoterolem (aerozol inhalacyjny)

### 4.1.1 Dane produktu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące beklometazonu w połączeniu z formoterolem (aerozol inhalacyjny). Dane dotyczące komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Fostex®.<sup>43</sup>

**Tab. 10. Zestawienie danych dotyczących komparatora.**

Nazwa międzynarodowa	Beklometazon w połączeniu z formoterolem
Nazwa handlowa	Fostex®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Leki adrenergiczne stosowane wziewnie (R03AK07)
Postać	Aerozol inhalacyjny, roztwór
Dawka	100 µg beklometazonu + 6 µg formoterolu/dawkę inhalacyjną (1 inhalacja 2 razy na dobę lub 2 inhalacje 2 razy na dobę)
Data dopuszczenia do obrotu	21.06.2007
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	12954
Podmiot odpowiedzialny	Chiesi Pharmaceuticals GmbH Gonzagagasse 16/16 A-1010 Wiedeń, Austria

#### **4.1.2 Mechanizm działania**

Dwie substancje czynne wykazują różny mechanizm działania. Podobnie jak w przypadku innych skojarzeń kortykosteroidów wziewnych z agonistami receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych, łączne działanie tych składników prowadzi do zmniejszenia częstości zaostrzeń astmy.

##### ***Beklometazonu dipropionian***

Beklometazonu dipropionian, stosowany wziewnie w zalecanych dawkach, wykazuje działanie przeciwzapalne w obrębie płuc, co w rezultacie powoduje zmniejszenie nasilenia objawów oraz częstości występowania zaostrzeń astmy, przy jednocześnie mniejszej częstotliwości występowania działań niepożądanych w porównaniu do kortykosteroidów podawanych ogólnoustrojowo.

##### ***Formoterol***

Formoterol jest selektywnym agonistą receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych, powodującym rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli u pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych. Działanie rozszerzające oskrzela występuje szybko, w ciągu 1 do 3 minut po inhalacji, i utrzymuje się przez 12 godzin po podaniu pojedynczej dawki.

#### **4.1.3 Zarejestrowane wskazania**

Beklometazon w połączeniu z formoterolem jest wskazany w regularnym leczeniu astmy, wymagającym zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego  $\beta_2$ -agonisty):

- u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby za pomocą kortykosteroidów wziewnych oraz stosowanego doraźnie krótko działającego  $\beta_2$ -agonisty, lub
- u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę objawów choroby za pomocą zarówno kortykosteroidów wziewnych, jak i długo działających  $\beta_2$ -agonistów.

Uwaga: beklometazon w połączeniu z formoterolem nie jest przeznaczony do leczenia ostrych napadów astmy.

#### **4.1.4 Dawkowanie**

Beklometazon w połączeniu z formoterolem jest przeznaczony do podawania wziewnego.

Beklometazon w połączeniu z formoterolem nie jest przeznaczony w początkowym okresie leczenia astmy. Dawkowanie beklometazonu w połączeniu z formoterolem należy ustalać indywidualnie i należy dostosować je do stopnia ciężkości choroby. Należy wziąć to pod uwagę nie tylko w momencie rozpoczynania leczenia produktami złożonymi, ale także podczas ustalania dawki. Jeśli u pacjenta jest konieczne zastosowanie

skojarzenia substancji czynnych w dawkach innych niż beklometazon w połączeniu z formoterolem, należy przepisać odpowiednie dawki  $\beta_2$ -agonistów i (lub) kortykosteroidów do podania za pomocą osobnych inhalatorów.

Beklometazonu dipropionian ulega rozmieszczeniu w drogach oddechowych typowemu dla cząsteczek o bardzo małych rozmiarach (ang. *extrafine*), dzięki czemu osiągnęte jest silniejsze działanie terapeutyczne niż w przypadku beklometazonu dipropionianu o cząsteczkach większych rozmiarów (100  $\mu\text{g}$  beklometazonu dipropionianu bardzo drobnocząsteczkowego jest równoważne 250  $\mu\text{g}$  beklometazonu dipropionianu o większych cząsteczkach). Z tego względu całkowita dawka dobową beklometazonu dipropionianu drobnocząsteczkowego powinna być mniejsza niż całkowita dawka dobową beklometazonu dipropionianu o większych cząsteczkach. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów, u których zmieniono leczenie beklometazonem dipropionianu o dużych cząsteczkach na leczenie beklometazonem drobnocząsteczkowym; dawkę beklometazonu należy zmniejszyć i dostosować do indywidualnych potrzeb pacjentów.

***Zalecane dawkowanie dla dorosłych w wieku 18 lat i starszych:***

Jedna lub dwie inhalacje dwa razy na dobę.

Maksymalna dawka dobową to 4 inhalacje na dobę.

***Zalecane dawkowanie dla dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat:***

Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania u młodzieży w wieku od 12 do 18 lat. Z tego względu beklometazon w połączeniu z formoterolem nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat aż do czasu uzyskania dodatkowych danych.

Pacjenci powinni być regularnie poddawani kontroli lekarskiej, co pozwoli utrzymać optymalne dawkowanie beklometazonu w połączeniu z formoterolem, o którego zmianie może zdecydować jedynie lekarz. Należy stopniowo ustalić najmniejszą dawkę produktu zapewniającą skuteczną kontrolę objawów choroby. Po uzyskaniu kontroli objawów astmy za pomocą najmniejszej zalecanej dawki, kolejnym etapem leczenia może być próba zastosowania tylko kortykosteroidu wziewnego.

Należy zalecić pacjentom, aby przyjmowali beklometazon w połączeniu z formoterolem codziennie, nawet w okresie bez objawów astmy.

***Szczególne grupy pacjentów:***

Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.



### **Sposób podawania:**

W celu zapewnienia właściwego zastosowania produktu, lekarz lub inny wykwalifikowany pracownik opieki medycznej powinni pokazać pacjentowi, jak prawidłowo posługiwać się inhalatorem. Prawidłowe zastosowanie ciśnieniowego inhalatora z dozownikiem jest konieczne w celu zapewnienia skuteczności leczenia. Należy zalecić pacjentowi, by dokładnie przeczytał ulotkę dla pacjenta oraz przestrzegał instrukcji stosowania.

Przed pierwszym użyciem inhalatora, lub jeśli inhalator nie był używany przez 14 dni lub dłużej, należy wykonać jedno rozpylenie w powietrzu w celu upewnienia się, czy urządzenie działa prawidłowo. Jeśli to możliwe, podczas inhalacji pacjenci powinni stać lub siedzieć w pozycji wyprostowanej.

Należy postępować według poniższej instrukcji:

- 1) Zdjąć wieczko ochronne z ustnika i sprawdzić czy ustnik jest czysty i pozbawiony kurzu lub innych zanieczyszczeń.
- 2) Wykonać wydech tak głęboki i powolny jak to możliwe.
- 3) Trzymać pojemnik w pozycji pionowej, trzonem skierowanym do góry i następnie umieścić ustnik pomiędzy wargami. Nie zaciskać na nim zębów.
- 4) Wykonać głęboki i powolny wdech przez usta. Tuż po rozpoczęciu wdechu nacisnąć górną część inhalatora w celu uwolnienia jednego rozpylenia leku.
- 5) Wstrzymać oddech tak długo jak to możliwe, a następnie wyjąć inhalator z ust i wykonać powolny wydech. Nie należy wykonywać wydechu do inhalatora.

Jeśli planowane jest przyjęcie kolejnej dawki leku, inhalator należy trzymać nadal w pozycji pionowej przez około pół minuty, a następnie powtórzyć czynności opisane w punktach od 2 do 5.

Po użyciu należy nałożyć wieczko ochronne.

Ważne: czynności opisanych w punktach od 2 do 5 nie należy wykonywać zbyt szybko.

Jeśli w czasie inhalacji pojawi się „mgiełka” nad ustnikiem lub z boku jamy ustnej, należy powtórzyć wszystkie czynności zaczynając od punktu 2.

Pacjentom ze słabym chwytem może być łatwiej trzymać inhalator w obu dłoniach. Należy wtedy oba palce wskazujące umieścić na górnej części pojemnika z lekiem, a oba kciuki u podstawy inhalatora.

Po inhalacji pacjenci powinni przepłukać jamę ustną lub gardło wodą lub umyć zęby.

#### **4.1.5 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na beklometazonu dipropionian, formoterolu fumaran dwuwodny i (lub) na którąkolwiek substancję pomocniczą.

#### 4.1.6 Przedawkowanie

U pacjentów z astmą badano działanie beklometazonu w połączeniu z formoterolem podawanego wziewnie w ilości do 12 skumulowanych dawek (w sumie 1200 µg beklometazonu dipropionianu i 72 µg formoterolu). Leczenie skumulowanymi dawkami nie miało negatywnego wpływu na parametry życiowe, nie obserwowano też poważnych lub ciężkich działań niepożądanych.

Zastosowanie zbyt dużych dawek formoterolu może prowadzić do wystąpienia działań typowych dla agonistów receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych: nudności, wymiotów, bólu głowy, drżenia, senności, kołatania serca, częstoskurczu, arytmii komorowych, wydłużenia odstępu QTc, kwasicy metabolicznej, hipokaliemii, hiperglikemii.

W przypadku przedawkowania formoterolu wskazane jest leczenie podtrzymujące i objawowe. W ciężkich przypadkach pacjentów należy hospitalizować. Można rozważyć zastosowanie kardioselektywnych leków blokujących receptory beta-adrenergiczne, jednak wyłącznie zachowując szczególną ostrożność, ponieważ zastosowanie leku blokującego receptory beta-adrenergiczne może wywołać skurcz oskrzeli. Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy.

W przypadku wziewnego stosowania większych niż zalecane dawek beklometazonu dipropionianu może wystąpić okresowe zahamowanie czynności nadnerczy. Nie wymaga to działań doraźnych, ponieważ czynność nadnerczy powraca do normy po kilku dniach, co potwierdzają badania stężenia kortyzolu w osoczu. U tych pacjentów należy kontynuować leczenie dawkami zapewniającymi kontrolę objawów astmy.

W przypadku długotrwałego stosowania wziewnego zbyt dużych dawek beklometazonu dipropionianu istnieje ryzyko zahamowania czynności nadnerczy. Może być konieczne monitorowanie czynności nadnerczy. Leczenie należy kontynuować stosując dawkę zapewniającą kontrolę objawów astmy.

#### 4.1.7 Działania niepożądane

Ponieważ beklometazon w połączeniu z formoterolem to preparat złożony, można spodziewać się wystąpienia działań niepożądanych, których rodzaj i nasilenie są związane z każdą z substancji czynnych. Nie odnotowano wystąpienia dodatkowych działań niepożądanych po jednoczesnym zastosowaniu obu substancji.

Poniżej wymieniono działania niepożądane związane z beklometazonem dipropionianu i formoterolem, podawanymi w skojarzeniu oraz jako pojedyncze substancje, z uwzględnieniem klasyfikacji układów i narządów. Częstość występowania reakcji niepożądanych określono następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ) i bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ). Częste i niezbyt częste działania niepożądane pochodzą z danych z badań klinicznych. Częstość występowania działań niepożądanych w grupie placebo nie została uwzględniona.

**Tab. 11. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia beklometazonem w połączeniu z formoterolem według Charakterystyki Produktu Leczniczego.**

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie gardła	Często
	Grypa, zakażenia grzybicze jamy ustnej, kandydoza gardła i przełyku, kandydoza pochwy, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, zapalenie zatok	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Granulocytopenia	Niezbyt często
	Trombocytopenia	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Alergiczne zapalenie skóry	Niezbyt często
	Reakcje nadwrażliwości, w tym rumień, obrzęk warg, twarzy, oczu, gardła	Bardzo rzadko
Zaburzenia endokrynologiczne	Zahamowanie czynności nadnerczy	Bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperkaliemia, hiperglikemia	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Niepokój, zwłaszcza ruchowy	Niezbyt często
	Niewłaściwe zachowanie, zaburzenia snu, omamy	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Drżenie, zawroty głowy	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Jaskra, zaćma	Bardzo rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	Zapalenie trąbki Eustachiusza	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca, wydłużenie odstępu QTc w zapisie EKG, zmiany w zapisie EKG, tachykardia, tachyarytmia	Niezbyt często
	Skurcze dodatkowe komorowe, dławica piersiowa	Rzadko
	Migotanie przedsionków	Bardzo rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Przekrwienie, zaczerwienienie	Niezbyt często
	Dysfonia	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie błony śluzowej nosa, kaszel, kaszel z odksztuszaniem, podrażnienie gardła, przełom astmatyczny	Niezbyt często
	Paradoksalny skurcz oskrzeli	Rzadko
	Duszność, zaostrzenie astmy	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, suchość błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność, dysfagia, uczucie pieczenia warg, nudności, zaburzenia smaku	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd, wysypka, nadmierne pocenie się	Niezbyt często
	Pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy	Rzadko

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni, ból mięśni Opóźnienie wzrostu u dzieci i młodzieży	Niezbyt często Bardzo rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zapalenie nerek	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk obwodowy	Bardzo rzadko
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP), zwiększenie liczby płytek krwi, zwiększenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych, zwiększenie stężenia insuliny we krwi, zwiększenie stężenia ciał ketonowych we krwi	Niezbyt często
	Zwiększenie ciśnienia krwi, zmniejszenie ciśnienia krwi	Rzadko
	Zmniejszenie gęstości kości	Bardzo rzadko

Podobnie jak w przypadku innych leków podawanych wziewnie, może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli.

Do działań niepożądanych zazwyczaj związanych z leczeniem formoterolem należą: hipokaliemia, ból głowy, drżenie, kołatanie serca, kaszel, kurcze mięśni i wydłużenie odstępu QTc.

Do działań niepożądanych zazwyczaj związanych z podawaniem beklometazonu dipropionianu należą: zakażenia grzybicze jamy ustnej, kandydoza jamy ustnej, dysfonia, podrażnienie gardła.

Dysfonię i kandydozę jamy ustnej można złagodzić przez wypłukanie wodą jamy ustnej i gardła lub umycie zębów po każdym zastosowaniu produktu. Objawy kandydozy można leczyć miejscowymi lekami przeciwgrzybiczymi, kontynuując leczenie beklometazonem w połączeniu z formoterolem.

Ogólnoustrojowe działania kortykosteroidów wziewnych (np. beklometazonu dipropionianu) mogą wystąpić zwłaszcza podczas długotrwałego stosowania dużych dawek. Należą do nich: zahamowanie czynności nadnerczy, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, opóźnienia wzrostu u dzieci i młodzieży, jaskra, zaćma.

Mogą również wystąpić reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka, pokrzywka, świąd, rumień oraz obrzęk oczu, twarzy, warg i gardła.

Podczas stosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego w badaniach klinicznych najczęściej raportowano zapalenie gardła, ból głowy i dysfonię, natomiast w przypadku beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji najczęściej występowało drżenie.

## 5 Efekty zdrowotne (O)

Według wytycznych Europejskiej Agencji Leków (*European Medicines Agency, EMA*) w sprawie badań klinicznych leków stosowanych w leczeniu astmy z 2002 roku, do ważnych punktów końcowych należą:

- ocena funkcji płuc, w tym FEV<sub>1</sub> (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa, ang. *forced expiratory volume in one second*), PEF (szczytowy przepływ wydechowy, ang. *peak expiratory flow*);
- ocena objawów astmy;
- stosowanie leków doraźnych;
- częstość występowania zaostrzeń;
- jakość życia.<sup>44</sup>

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono punkty końcowe, które dotyczą jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz są istotne z perspektywy chorego. Ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o wyniki włączonych do analizy badań randomizowanych (ang. *randomized controlled trial, RCT*).

Przyjęto następujące punkty końcowe dotyczące skuteczności:

- natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV<sub>1</sub>),
- szczytowy przepływ wydechowy (PEF),
- natężona pojemność życiowa (FVC),
- przepływ w środku natężonego wydechu (FEF<sub>25-75%</sub>),
- ocena objawów astmy występujących w ciągu dnia i w nocy,
- odsetek dni bez objawów astmy,
- odsetek dni z astmą kontrolowaną,
- odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom astmy kontrolowanej,
- średni wynik kwestionariusza kontroli astmy (*Asthma Control Questionnaire, ACQ*),
- dobowe zużycie leków doraźnych (salbutamol),
- odsetek dni bez leczenia doraźnego (salbutamol),
- zaostrzenia astmy,
- odsetek eozynofilów w plwocinie indukowanej.

Zgodnie z wytycznymi GINA, oceniane parametry spirometryczne są jednym z kryteriów oceny stopnia kontroli astmy i determinują postępowanie terapeutyczne.<sup>4</sup>

Przy akceptacji ograniczeń m.in. związanych z prowadzeniem badań klinicznych o określonym czasie obserwacji i spodziewanym brakiem oceny śmiertelności całkowitej, przyjęte punkty końcowe są typowe i powszechnie stosowane w badaniach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii stosowanych w astmie.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych oraz Charakterystyki Produktu Leczniczego.<sup>2</sup>

W analizie opartej na RCT uwzględniono następujące końcowe parametry dotyczące bezpieczeństwa, m.in.:

- zdarzenia niepożądane łącznie,
- ciężkie i poważne zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów,
- inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem.

## 6 Dotychczasowa ocena AOTM

Nie odnaleziono rekomendacji Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości i Prezesa AOTM dotyczących stosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji (Fostex Nexthaler®) w leczeniu astmy.

Nie odnaleziono również rekomendacji Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości i Prezesa AOTM dotyczących stosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego (Fostex®) w leczeniu astmy.

Spśród rekomendacji Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości i Prezesa AOTM odnaleziono następujące dotyczące leków stosowanych w astmie:

1. Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Xolair, **omalizumab**, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/1 ml i 75 mg/0,5 ml 1 ampułko-strzykawka, kody EAN 5909990708406 i 5909990708376; w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J45)”. Omalizumab jest lekiem o potwierdzonej skuteczności w leczeniu IgE zależnej astmy oskrzelowej odpornej 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 (Rekomendacje nr 48/2012 i 49/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r.).<sup>24,25</sup>
2. Prezes Agencji i Rada Konsultacyjna rekomendują 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 (Rekomendacja nr 69/201 i Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 84/2011 z dnia 26 września 2011 r.).<sup>45,46</sup>
3. Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia świadczenia gwarantowanego „**Fluticasonum** (Flixotide, Flixotide Dysk)” w postaci aerozolu wziewnego, proszku do inhalacji, zawiesiny do inhalacji z nebulizatorem we wskazaniach: astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, z wykazu świadczeń gwarantowanych. 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 (Rekomendacja nr 68/2011 i Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 83/2011 z dnia 26 września 2011 r.).<sup>23,47</sup>
4. Prezes Agencji rekomenduje utrzymanie dotychczasowego poziomu i sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „**Ciclesonidum** (Alvesco 160, Alvesco 80)” we wskazaniu: astma oskrzelowa. Na podstawie dostępnych badań można

wnioskować, że cyklezonid jest skuteczną i bezpieczną terapią (Rekomendacja nr 67/2011 i Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 82/2011 z dnia 26 września 2011 r.).<sup>2248</sup>

5. Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych **omalizumabu (Xolair®)** w leczeniu astmy oskrzelowej o ciężkim przebiegu, odpornej na leczenie, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ, zgłoszonego przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie alergologii (Stanowisko nr 7/02/2009 z dnia 19 stycznia 2009).<sup>49</sup>
6. Rada Konsultacyjna 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). 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 chorym na astmę oskrzelową pod warunkiem uzyskania korzystnej ceny, zapewniającej lepszą efektywność kosztową w porównaniu z lekami dostępnymi obecnie (Stanowisko nr 2/01/2009 z dnia 5 stycznia 2009 r.).<sup>50</sup>
7. Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie **propionianu flutykazonu z salmeterolem (Seretide®)** w leczeniu astmy oskrzelowej u pacjentów, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających  $\beta_2$ -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). 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 glikokortykosteroidów i długo działających  $\beta_2$ -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 (Uchwała nr 49/12/2008 z dnia 10 września 2008 r.).<sup>2626</sup>
8. Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje Ministrowi Zdrowia finansowanie **budezonidu z formoterolem (Symbicort Turbuhaler)** w leczeniu astmy u pacjentów, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających  $\beta_2$ -mimetyków, pod warunkiem uzyskania korzystnej ceny (cena preparatu złożonego powinna być wyraźnie mniejsza niż suma cen obu preparatów oddzielnie). Lek kombinow-



wany Symbicort Turbuhaler może być stosowny w miejsce terapii wziewnej osobno inhalowanymi lekami Symbicort i Turbuhaler u pacjentów, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających  $\beta_2$ -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 zwiększona wygoda pacjenta (Uchwała 6/02/2008 z dnia 19 lutego 2008 r.).<sup>21</sup>

9. Rada Konsultacyjna nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych preparatu **omalizumab** w leczeniu astmy alergicznej o ciężkim przebiegu (Uchwała 3/02/2008 z dnia 19 lutego 2008 r.).<sup>51</sup>

## 7 Aktualny status finansowania ze środków publicznych

Beklometazon w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji (Fostex Nexthaler®) nie jest aktualnie refundowany w Polsce.

Beklometazon w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego (Fostex®) jest lekiem aktualnie refundowanym w leczeniu chorych z astmą, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub eozynofilowym zapaleniem oskrzeli (lek dostępny w ramach grupy limitowej 199.2 Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach). Lek ten jest wydawany po wniesieniu opłaty ryczałtowej.<sup>42</sup>

**Tab. 12. Finansowanie beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r.).**

Substancja czynna	Preparat	Zawartość opakowania	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Beclometasonum + Formoterolum	Fostex, aerozol inhalacyjny, roztwór, 0,1+6 mg+µg/awkę inhalacyjną	180 daw. (1 poj.)	186,31	177,23	ryczałt	13,88

## 8 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Wnioskowane warunki refundacji beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji (Fostex Nexthaler®, Chiesi) obejmują włączenie leku do istniejącej grupy limitowej: 199.2 Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach. Włączenie leku do grupy limitowej 199.2 uzasadnione jest następującymi faktami:

- w ramach grupy limitowej dostępne są produkty złożone zawierające wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu oraz kortykosteroidy w średnich dawkach, niezależnie od postaci farmaceutycznej leku (leki w postaci aerozoli inhalacyjnych, aerozoli wziewnych oraz proszków do inhalacji), a więc:
  - beklometazon w połączeniu z formoterolem (aerozol inhalacyjny),
  - budezonid w połączeniu z formoterolem (proszek do inhalacji),
  - flutikazon w połączeniu z salmeterolem (proszek do inhalacji),
  - flutikazon w połączeniu z salmeterolem (aerozol wziewny).
- w ramach grupy limitowej dostępny jest beklometazon w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego, w którym dawki obu substancji czynnych są identyczne jak dawki substancji czynnych zawartych w produkcie Fostex Nexthaler® (beklometazon 100 µg i formoterol 6 µg/dawkę inhalacyjną).<sup>42</sup>

Zgodnie z art. 15. p. 2 ustawy refundacyjnej: „Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne, zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
- 2) podobnej skuteczności.<sup>52</sup>

**Lek Fostex Nexthaler® spełnia powyższe kryteria, tym samym kwalifikuje się do wspólnej grupy limitowej z beklometazonem w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego (Fostex®) (199.2 Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach).**

Odpowiednik, zgodnie z art. 2 pkt 13 ustawy refundacyjnej, to lek zawierający tę samą substancję czynną oraz mający te same wskazania i tę samą drogę podania przy braku różnic postaci farmaceutycznej.<sup>52</sup> **Lek Fostex Nexthaler® nie jest zatem odpowiednikiem leku Fostex® ze względu na inną postać farmaceutyczną (proszek do inhalacji vs aerozol inhalacyjny).**

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o

świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.”<sup>52</sup>

Dla analizowanego problemu decyzyjnego zachodzą powyższe okoliczności (nie zidentyfikowano badań dowodzących wyższości produktu Fostex Nexthaler nad produktem Fostex), stąd urzędowa cena zbytu produktu Fostex Nexthaler powinna być dostosowana do urzędowej ceny zbytu technologii o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów (skorygowana o liczbę DDD).

Zgodnie z art. 5. ustawy refundacyjnej: „W przypadku, gdy lek zawiera więcej niż jedną substancję czynną za podstawę obliczeń, o których mowa w art. 4, 6, 7, 9 i art. 13-15, przyjmuje się cenę DDD lub liczbę DDD substancji czynnej zawartej w tym leku o najwyższym koszcie DDD.”<sup>52</sup>

1 opakowanie preparatu Fostex Nexthaler® i Fostex® zawiera odpowiednio 120 i 180 dawek inhalacyjnych (beklometazon 100 µg + formoterol 6 µg na 1 dawkę inhalacyjną).<sup>243</sup> Zgodnie z danymi WHO,<sup>53</sup> DDD dla beklometazonu w postaci proszku i aerozolu do inhalacji wynosi 800 µg, natomiast dla formoterolu w postaci proszku i aerozolu do inhalacji – 24 µg, co oznacza odpowiednio 15 DDD i 30 DDD w opakowaniu preparatu Fostex Nexthaler® oraz 22,5 DDD i 45 DDD w opakowaniu preparatu Fostex®. W związku z tym, substancją czynną zawartą w preparatach Fostex Nexthaler® i Fostex® o najwyższym koszcie DDD jest beklometazon – za podstawę obliczeń należałoby przyjąć odpowiednio 15 DDD i 22,5 DDD. Należy jednak zauważyć, że zgodnie z ChPL obu preparatów maksymalna dawka dobową to 4 inhalacje na dobę (400 µg beklometazonu i 24 µg formoterolu).<sup>243</sup> Po przyjęciu DDD dla beklometazonu w wysokości co najwyżej 400 µg, liczba dawek dobowych w opakowaniu preparatu Fostex Nexthaler® i Fostex® wynosi odpowiednio 30 i 45.

Podstawę limitu w grupie 199.2 stanowi preparat Asaris, proszek do inhalacji, flutykazon 250 µg + salmeterol 50 µg na 1 dawkę inhalacyjną, 60 dawek inhalacyjnych.<sup>42</sup> Zgodnie z danymi WHO,<sup>53</sup> DDD dla flutykazonu w postaci proszku do inhalacji wynosi 600 µg, natomiast dla salmeterolu w postaci proszku do inhalacji – 100 µg, co oznacza odpowiednio 25 DDD i 30 DDD w opakowaniu. W związku z tym, substancją czynną zawartą w tym leku o najwyższym koszcie DDD jest flutykazon – podstawę obliczeń stanowi liczba 25 DDD w opakowaniu. Na tej podstawie oraz zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ oszacowano, że do obliczenia wysokości limitu finansowania oraz wysokości dopłaty świadczeniobiorcy dla leku Fostex® wykorzystano liczbę 45 DDD w opakowaniu.<sup>42</sup>

**Zgodnie z podejściem zastosowanym dla leku Fostex®, w niniejszej analizie przyjęto proporcjonalnie, że 1 opakowanie preparatu Fostex Nexthaler zawiera 30 DDD.**

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności: ryczałtowej, 50%, 30% lub bezpłatnie.<sup>52</sup>

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z dnia 11 września 2014 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2015 r.,<sup>54</sup> minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2015 roku ustalono w wysokości 1 750 PLN.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Preparat Fostex Nexthaler wyposażony jest w nowoczesny licznik dawek, co może wiązać się z dodatkową korzyścią dla pacjentów ze względu na zwiększony *compliance*, co z kolei może uzasadniać [Redacted text] w przypadku produktu Fostex Nexthaler w porównaniu do Fostex.

Zestawienie cen opakowania produktu Fostex Nexthaler® oraz cen opakowania produktu Fostex® na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r. wykorzystanych w niniejszej analizie przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tab. 13. Ceny beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji (Fostex Nexthaler) i aerozolu inhalacyjnego (Fostex).**

Nazwa	Liczba DDD/opak.	Poziom odpłatności	Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Wysokość ref., PLN	Wysokość dopłaty chorego, PLN
<b>Fostex Nexthaler</b>	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Fostex	■	ryczałt	150,00	162,00	170,10	186,31	177,23	172,43	13,88

## 9 Problem decyzyjny według schematu PICO

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji (Fostex Nexthaler®, Chiesi; BDP/FF NEXT DPI) w leczeniu chorych z astmą wymagającą zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego  $\beta_2$ -agonisty) w porównaniu z beklometazonem w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego (Fostex®, Chiesi; BDP/FF pMDI).

Określony w ramach niniejszej analizy kontekst kliniczny analizy wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 14. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.**

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<p>chorzy z astmą wymagającą zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego <math>\beta_2</math>-agonisty):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z niewystarczającą kontrolą objawów choroby za pomocą kortykosteroidów wziewnych oraz stosowanego doraźnie krótko działającego <math>\beta_2</math>-agonisty, lub</li> <li>u których uzyskano odpowiednią kontrolę objawów choroby za pomocą zarówno kortykosteroidów wziewnych, jak i długo działających <math>\beta_2</math>-agonistów</li> </ul>
Interwencja (I)	beklometazon w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji (Fostex Nexthaler®, Chiesi; BDP/FF NEXT DPI)
Komparator (C)	beklometazon w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego (Fostex®, Chiesi; BDP/FF pMDI)



Kryterium	Charakterystyka
Efekty zdrowotne (O)	<p><u>ocena skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV<sub>1</sub>)</li><li>• szczytowy przepływ wydechowy (PEF)</li><li>• natężona pojemność życiowa (FVC)</li><li>• przepływ w środku natężonego wydechu (FEF<sub>25-75%</sub>)</li><li>• ocena objawów astmy występujących w ciągu dnia i w nocy</li><li>• odsetek dni bez objawów astmy</li><li>• odsetek dni z astmą kontrolowaną</li><li>• odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom astmy kontrolowanej</li><li>• średni wynik kwestionariusza kontroli astmy (<i>Asthma Control Questionnaire</i>, ACQ)</li><li>• dobowe zużycie leków doraźnych (salbutamol)</li><li>• odsetek dni bez leczenia doraźnego (salbutamol)</li><li>• zaostrzenia astmy</li><li>• odsetek eozynofilów w płwocinie indukowanej</li></ul> <p><u>ocena bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• zdarzenia niepożądane łącznie</li><li>• zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia</li><li>• ciężkie i poważne zdarzenia niepożądane</li><li>• zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów</li><li>• inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem</li></ul>

## Spis tabel

Tab. 1. Klasyfikacja astmy ze względu na stopień kontroli choroby u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6-11 lat wg GINA 2014. ....	12
Tab. 2. Klasyfikacja ciężkości astmy wg GINA 2014. ....	12
Tab. 3. Roczna liczebność populacji chorych z astmą wymagającą zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu w średnich dawkach i długo działającego $\beta$ 2-agonisty).....	16
Tab. 4. Jakość dowodów – wytyczne GINA 2014. ....	28
Tab. 5. Wytyczne leczenia astmy zgodnie z GINA 2014. ....	32
Tab. 6. Podsumowanie rekomendacji agencji HTA dotyczących stosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem w leczeniu astmy.....	36
Tab. 7. Zestawienie danych dotyczących interwencji. ....	37
Tab. 8. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia beklometazonem w połączeniu z formoterolem według Charakterystyki Produktu Leczniczego. ....	42
Tab. 9. Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach; grupa limitowa 199.2. (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r.).....	45
Tab. 10. Zestawienie danych dotyczących komparatora.....	46
Tab. 11. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia beklometazonem w połączeniu z formoterolem według Charakterystyki Produktu Leczniczego. ....	51
Tab. 12. Finansowanie beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r.).....	58
Tab. 13. Ceny beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji (Fostex Nexthaler) i aerozolu inhalacyjnego (Fostex).....	63
Tab. 14. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	64

## Spis rycin

Ryc. 1. Astma – chorobowość. <sup>5</sup> .....	15
Ryc. 2. Chorobowość i śmiertelność w astmie wg GINA 2008. <sup>5</sup> .....	18
Ryc. 3. Algorytm postępowania diagnostycznego w astmie. <sup>3</sup> .....	22
Ryc. 4. Podsumowanie stopniowanego leczenia astmy u dorosłych wg wytycznych BTS/SIGN 2012. ....	34

---

## Piśmiennictwo

---

- <sup>1</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009.  
[http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne\\_hta/2009/Wytyczne\\_HTA\\_pl\\_MS\\_29052009.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf) [dostęp 13.06.2014 r.].
- <sup>2</sup> Fostex Nexthaler®: Charakterystyka Produktu Leczniczego.  
[http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/charakterystyka/2012-12-06\\_fostex\\_nexthaler\\_smpc\\_pl\\_final.pdf](http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/charakterystyka/2012-12-06_fostex_nexthaler_smpc_pl_final.pdf) [dostęp 13.06.2014 r.].
- <sup>3</sup> Szczeklik A. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
- <sup>4</sup> Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2014. [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Report\\_2014\\_Jun11.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2014_Jun11.pdf) [dostęp 13.06.2014 r.].
- <sup>5</sup> Gajewski P, Gryga K, Strzeszyński Ł. Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji astmy (GINA). Aktualizacja 2008.  
[http://www.mp.pl/artykuly/index.php?aid=45034&\\_tc=73B1D1589251D0D02279964B764DB553](http://www.mp.pl/artykuly/index.php?aid=45034&_tc=73B1D1589251D0D02279964B764DB553) [dostęp 13.06.2014 r.].
- <sup>6</sup> Barnes PJ, Chung KF, Page CP. Inflammatory mediators of asthma: an update. *Pharmacol Rev* 1998;50(4):515-96.
- <sup>7</sup> Wiesch DG, Meyers DA, Bleecker ER. Genetics of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(5):895-901.
- <sup>8</sup> Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299(6710):1259-60.
- <sup>9</sup> Horwood LJ, Fergusson DM, Shannon FT. Social and familial factors in the development of early childhood asthma. *Pediatrics* 1985;75(5):859-68.
- <sup>10</sup> Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(2):112-9.
- <sup>11</sup> Stankiewicz-Choroszuca BL, Wawrzyniak ZM, Lipiec A, Piekarska B, Kapalczyński WJ, Samoliński BK. Consequences of smoke inhalation in the 'Epidemiology of Allergic Diseases in Poland' project (ECAP). *Ann Agric Environ Med*. 2011 Dec 18(2):420-8.
- <sup>12</sup> Malo JL, Lemiere C, Gautrin D, Labrecque M. Occupational asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10(1):57-61.
- <sup>13</sup> Venables KM, Chan-Yeung M. Occupational asthma. *Lancet* 1997;349(9063):1465-9.
- <sup>14</sup> Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(6):1238-48.
- <sup>15</sup> Jassem E. Ciężka postać astmy - rozpoznawanie i leczenie. *Przew Lek* 2009; 6: 16-19.

- <sup>16</sup> Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004;59:469-478.
- <sup>17</sup> Liebhart J, Malolepszy J, Wojtyniak B, Pisiewicz K, Plusa T, Gladysz U; Polish Multicentre Study of Epidemiology of Allergic Diseases. Prevalence and risk factors for asthma in Poland: results from the PMSEAD study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17(6):367-74.
- <sup>18</sup> Pawłowicz R, Fal AM. Epidemiologia astmy. *Alergologia Info*, 2008,III,1; 1-5.
- <sup>19</sup> Epidemiologia astmy w Polsce w oparciu o wyniki badania ECAP. Praca na stopień doktora nauk medycznych lek. Jarosław Komorowski. Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii Wydział Nauki o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny. <http://www.ecap.pl/doktorat.pdf> [dostęp 13.06.2014 r.].
- <sup>20</sup> Główny Urząd Statystyczny. Rocznik demograficzny 2013. [http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/rs\\_rocznik\\_demograficzny\\_2013.pdf](http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/rs_rocznik_demograficzny_2013.pdf) [dostęp 13.06.2014 r.].
- <sup>21</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych. Uchwała 6/02/2008 z dnia 19 lutego 2008 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych budezonidu z formoterolem (Symbicort Turbuhaler) w leczeniu astmy oskrzelowej.
- <sup>22</sup> Rekomendacja nr 67/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 26 września 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Ciclesonidum (Alvesco 160, Alvesco 80)” we wskazaniu astma oskrzelowa.
- <sup>23</sup> Rekomendacja nr 68/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 26 września 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Fluticasonum (Flixotide, Flixotide Dysk)” w postaci aerozolu wziewnego, proszku do inhalacji, zawiesiny do inhalacji z nebulizatorem we wskazaniach: astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc.
- <sup>24</sup> Rekomendacja nr 48/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 22 sierpnia 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Xolair, omalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/1 ml, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN 5909990708406; w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J45)”.
- <sup>25</sup> Rekomendacja nr 49/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 22 sierpnia 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Xolair, omalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg/0,5 ml, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN 5909990708376; w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J45)”.
- <sup>26</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych. Uchwała nr 49/12/2008 z dnia 10 września 2008 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych propionianu flutykazonu z salmeterolem (Seretide®) w leczeniu astmy oskrzelowej u pacjentów, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających  $\beta_2$ -mimetyków.
- <sup>27</sup> Kips JC, Pauwels RA. Asthma control: were do we fail? *Eur Respir J* 2000; 16: 797-798.

<sup>28</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leków 1)Xolair, omalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/1 ml, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN 5909990708406; 2)Xolair, omalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg/0,5 ml, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN 5909990708376; w ramach programu lekowego: Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J 45). Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-OT-4351-2/2012. Data ukończenia: sierpień 2012. [http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/043/AWA/043\\_AWA\\_OT\\_4351\\_2\\_XOLAIR\\_ASTMA\\_2012.08.09.pdf](http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/043/AWA/043_AWA_OT_4351_2_XOLAIR_ASTMA_2012.08.09.pdf) [dostęp 04.11.2014 r.].

<sup>29</sup> Kowalski M, Jędrzejczak M, Cielic M. The efficacy of bronchial asthma treatment in Poland as assessed by patients – results of AIRCEE (Asthma Insights & Reality In Central and Eastern Europe) survey. *Alegia Astma Immunologia* 2004, 9(4):187.

<sup>30</sup> Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami (DGL). Kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres od stycznia 2011 r. do czerwca 2014 r.

<sup>31</sup> World Health Organization (WHO). 10 facts on asthma. [http://www.who.int/features/factfiles/asthma/asthma\\_facts/en/index2.html](http://www.who.int/features/factfiles/asthma/asthma_facts/en/index2.html) [dostęp 13.06.2014 r.].

<sup>32</sup> American Lung Association. State of Lung Disease in Diverse Communities. 2010. <http://www.lung.org/assets/documents/publications/solddc-chapters/asthma.pdf> [dostęp 13.06.2014 r.].

<sup>33</sup> American Lung Association. Asthma in Adults Fact Sheet. October 2012. <http://www.lung.org/lung-disease/asthma/resources/facts-and-figures/asthma-in-adults.html> [dostęp 13.06.2014 r.].

<sup>34</sup> British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma. A national clinical guideline. Revised January 2012. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign101.pdf> [dostęp 13.06.2014 r.].

<sup>35</sup> Barnes N. Aktualizacja 2008 brytyjskich wytycznych postępowania w astmie - perspektywa historyczna i porównanie z wytycznymi GINA. *Medycyna Praktyczna* 2009/03. <http://www.mp.pl/artykuly/?aid=43176> [dostęp 13.06.2014 r.]

<sup>36</sup> National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <http://www.nice.org.uk/> [dostęp 13.06.2014 r.].

<sup>37</sup> Haute Autorité de Santé (HAS). [www.has-sante.fr/](http://www.has-sante.fr/) [dostęp 13.06.2014 r.].

<sup>38</sup> Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). <http://www.health.gov.au/> [dostęp 13.06.2014 r.].

<sup>39</sup> Scottish Medicines Consortium (SMC). <http://www.scottishmedicines.org.uk> [dostęp 13.06.2014 r.].

<sup>40</sup> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). <http://www.cadth.ca/> [dostęp 13.06.2014 r.].

<sup>41</sup> *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*. <https://www.iqwig.de/> [dostęp 13.06.2014 r.].

<sup>42</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r.

<sup>43</sup> Fostex®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. [http://leki.urpl.gov.pl/files/Fostex\\_aeroz\\_100mcg6mcg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Fostex_aeroz_100mcg6mcg.pdf) [dostęp 13.06.2014 r.].

<sup>44</sup> The European Agency for the Evaluation of Medical Products. Note for Guidance on the clinical Investigation of medicinal products in the treatment of asthma. 2002. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003555.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003555.pdf) [dostęp 13.06.2014 r.].

<sup>45</sup> Rekomendacja nr 69/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 26 września 2011 r. w sprawie zakwalifikowania 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.

<sup>46</sup> Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 84/2011 z dnia 26 września 2011 r. w sprawie zakwalifikowania 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.

<sup>47</sup> Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 83/2011 z dnia 26 września 2011r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Fluticasonum (Flixotide, Flixotide Dysk)” w postaci aerozolu wziewnego, proszku do inhalacji, zawiesiny do inhalacji z nebulizatorem we wskazaniach astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc.

<sup>48</sup> Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 82/2011 z dnia 26 września 2011r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Ciclesonidum (Alvesco 160, Alvesco 80)” we wskazaniu astma oskrzelowa.

<sup>49</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych. Stanowisko nr 7/02/2009 z dnia 19 stycznia 2009 r. w sprawie finansowania omalizumabu (Xolair®) w leczeniu astmy oskrzelowej o ciężkim przebiegu opornej na leczenie.

<sup>50</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych. Stanowisko nr 2/01/2009 z dnia 5 stycznia 2009 r. w sprawie finansowania furoinianu mometazonu (Asmanex Twisthaler®) w leczeniu podtrzymującym astmy oskrzelowej u osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat.

<sup>51</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rekomendacja Rady Konsultacyjnej dotycząca finansowania ze środków publicznych omalizumabu (Xolair®) w leczeniu astmy alergicznej o ciężkim przebiegu. Uchwała 03/02/2008 z dnia 19 lutego 2008 r.

<sup>52</sup> Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zmianami).

<sup>53</sup> WHO ATC/DDD Index 2014. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) [dostęp 13.06.2014 r.].

<sup>54</sup> Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2014 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2015 r.

<http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20140001220> [dostęp 25.09.2014 r.]