



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Fenoterol + bromek ipratropium**  
**Bromek ipratropium**  
w wybranych wskazaniach innych niż wymienione  
w Charakterystyce Produktu Leczniczego  
Opracowanie na potrzeby oceny zasadności  
dalszego finansowania ze środków publicznych  
leków zawierających dane substancje czynne  
we wskazaniach innych niż wymienione  
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.434.37.2016

Data ukończenia: sierpień 2016 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

## Wykaz skrótów

<b>AAP</b>	American Academy of Pediatrics
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>bd</b>	brak danych
<b>but.</b>	butelka
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CFF</b>	Cystic Fibrosis Foundation
<b>CFT</b>	Cystic Fibrosis Trust
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CPAP</b>	ciągłe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (ang. Continuous Positive Airway Pressure)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>EAN</b>	Europejski Kod Towarowy (ang. european article number)
<b>ECFS</b>	European Cystic Fibrosis Society
<b>ERS</b>	European Respiratory Society
<b>HR</b>	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. mean difference)
<b>MQIC</b>	the Michigan Quality Improvement Consortium
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NFZ DGL</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia, Departament Gospodarki Lekami
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>poj.</b>	pojemnik
<b>PTM</b>	Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>RD</b>	różnica ryzyk (ang. risk difference)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (ang. standard error)

<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UPSTF</b>	US Preventive Services Task Force
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
<b>ZN</b>	Zdarzenia niepożądane

## Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu .....	6
2. Problem decyzyjny .....	8
3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne .....	10
3.1.1. Interwencja oceniana .....	10
3.1.2. Zagadnienia rejestracyjne .....	11
3.1.3. Wskazania zarejestrowane .....	11
3.1.4. Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości: .....	11
3.1.5. Alternatywne technologie medyczne .....	12
4. Opinie ekspertów .....	13
5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	15
6. Wskazanie dowodów naukowych .....	19
6.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna .....	19
6.2. Bezpieczeństwo stosowania .....	20
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....	21
7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	21
7.1.1. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce .....	21
8. Podsumowanie .....	23
9. Załączniki .....	25
9.1. Wcześniejsze opracowania Agencji .....	25
9.2. Strategie wyszukiwania publikacji .....	25
9.2.1. Wyszukiwanie w bazie Medline via Pubmed w dniu 22.07.2016 r. ....	25
9.2.2. Wyszukiwanie w bazie The Cochrane Library w dniu 22.07.2016 r. ....	26
9.2.3. Wyszukiwanie w bazie Embase via Ovid w dniu 22.07.2016 r. ....	27
10. Piśmiennictwo .....	29

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RRRR-MM-DD) 2016-04-01  
znak pisma zlecającego PLA.4600.207.2016.1.ISU

### Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w aptece na receptę, stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 345, z późn. zm.):

**Fenoterol+bromek ipratropium** we wskazaniu: mukowiscydoza; dysplazja oskrzelowo - płucna; dyskineza rzęsek

**Bromek ipratropium** we wskazaniu: mukowiscydoza; dysplazja oskrzelowo - płucna; dyskineza rzęsek; ostre stany zapalne oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych

Typ zlecenia: art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

### Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

### Wnioskowana technologia medyczna:

Produkty lecznicze zawierające substancje czynne fenoterol+bromek ipratropium oraz bromek ipratropium, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 345, z późn. zm.) zestawiono w Tabeli 1 (poniżej):

**Tabela 1. Zestawienie leków podlegających ocenie zawierających fenoterol+bromek ipratropium oraz bromek ipratropium na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2016 r.**

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
<b>Fenoterol + bromek ipratropium</b>		
Berodual, roztwór do nebulizacji, 0,5+0,25 mg/ml	20 ml	5909990101917
<b>Bromek ipratropium</b>		
Atrovent, płyn do inhalacji z nebulizatora, 250 µg/ml	1 but.po 20 ml	5909990322114
Atrovent N, aerozol wziewny, roztwór, 20 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 10 ml (200 daw.)	5909990999019

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

**Fenoterol+bromek ipratropium** we wskazaniu: mukowiscydoza; dysplazja oskrzelowo - płucna; dyskineza rzęsek.

**Bromek ipratropium** we wskazaniu: mukowiscydoza; dysplazja oskrzelowo - płucna; dyskineza rzęsek; ostre stany zapalne oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych

---

**Podmiot odpowiedzialny dla ocenianych technologii:**

Boehringer Ingelheim International GmbH

Źródło: [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2016/39/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2016/39/akt.pdf) (dostęp: 22.07.2016 r.)

## 2. Problem decyzyjny

Dnia 01.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych pozwalających oceniać zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego (patrz tab. 1 niniejszego opracowania).

Minister Zdrowia poprosił o uwzględnienie w materiałach analitycznych:

1. skuteczności klinicznej i praktycznej,
2. bezpieczeństwa stosowania,
3. relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
4. wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
5. istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Zlecenie przekazano w trybie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.).

Minister Zdrowia poprosił o przygotowanie ww. materiałów do 10 dnia każdego miesiąca poprzedzającego miesiąc, w którym będzie upływał termin obowiązywania decyzji o objęciu refundacją leków we wskazaniach pozarejestacyjnych w ramach wykazu *A1 Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym*.

Z uwagi na fakt, że wskazane w Rozdziale 1. technologie medyczne w podobnym problemie decyzyjnym były wcześniej przedmiotem oceny w Agencji zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych – tj. stanowiącego integralną część niniejszego opracowania - raportu nr AOTM-OT-434-22/2013, poprzez:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kątem ewentualnych zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację nowych dowodów naukowych – opublikowanych po dacie wyszukiwania na potrzeby ostatniej oceny danej technologii medycznej realizowanej przez Agencję;
- aktualizację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia otrzymanych w odpowiedzi na pismo MZ znak PLA.4600.512.2015.2.ISU.

W tabeli poniżej zawarto krótkie podsumowanie wyników ww. weryfikacji aktualności wcześniejszych opracowań:

**Tabela 2. Podsumowanie wyników weryfikacji aktualności wcześniejszego opracowania Agencji**

Weryfikacja informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych	W wyniku weryfikacji ChPL dla ocenianych produktów leczniczych nie stwierdzono zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań tych produktów, skutkujących koniecznością aktualizacji informacji zawartych w opracowaniu Agencji nr AOTM-OT-434-22/2013. Należy mieć na uwadze, że w raporcie nr AOTM-OT-434-22/2013 jednym z ocenianych leków był Steri-Neb Ipratropium, który nie podlega ocenie w niniejszym raporcie, stąd nie oceniono zmian w ChPL tego leku.
Przeprowadzenie wyszukiwania aktualnych wytycznych praktyki klinicznej	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono nowe wytyczne kliniczne (tj. opublikowane po 2013 r.) odnoszące się do postępowania w mukowiscydozie i ostrych stanach zapalnych oskrzeli (w tym w zapaleniu oskrzelików). Nie odnaleziono żadnych nowych wytycznych odnoszących się do dysplazji oskrzelowo – płucnej i dyskinezy rzęsek. Założenia strategii i wyniki wyszukiwania wraz z odnalezionymi



<p>Przeprowadzenie wyszukiwania nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii</p>	<p>wytycznymi praktyki klinicznej opisano w rozdziale 4. niniejszego opracowania.</p> <p>W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych nowych dowodów naukowych dla następujących wskazań: mukowiscydoza, dyskineza rzęsek oraz ostre stany zapalne oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych skutkujących koniecznością aktualizacji informacji w tym zakresie, zawartych w opracowaniu nr AOTM-OT-434-22/2013.</p> <p>Jedynie dla wskazania „dysplazja oskrzelowo-płucna” odnaleziono jeden przegląd niesystematyczny, który opisano w rozdz.6.1. <i>Skuteczność praktyczna i kliniczna.</i></p> <p>Założenia strategii i wyniki wyszukiwania nowych dowodów naukowych opisano w rozdziale 6. niniejszego opracowania.</p>
<p>Aktualizacja informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców</p>	<p>Oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych NFZ DGL dla wszystkich wskazań objętych refundacją opisano w rozdziale 7. niniejszego opracowania.</p>

### 3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

#### 3.1.1. Interwencja oceniana

##### Fenoterol+bromek ipratropium (produkt leczniczy Berodual)

Grupa terapeutyczna: R03AK03 – leki adrenergiczne i inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych: fenoterol i inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych

Droga podania: wziewna

Mechanizm działania

Patrz raport nr AOTM-OT-434-22/2013 rozdz. 2.2.1 Interwencja oceniana.

Status refundacyjny

Oceniany produkt leczniczy Berodual, zawierający substancje czynne fenoterol+bromek ipratropium, znajduje się w grupie limitowej „201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu”. Zakres wskazań on-label objętych refundacją obejmuje: „astmę; przewlekłą obturacyjną chorobę płuc; eozynofilowe zapalenie oskrzeli”, natomiast wskazania off-label objęte refundacją obejmują: „mukowiscydozę; dysplazję oskrzelowo-płucną; dyskinezę rzęsek”.

Tabela 3. Status refundacyjny produktu leczniczego Berodual

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ	CD	WLF	PO	WDS
Berodual, roztwór do nebulizacji, 0,5+0,25 mg/ml	20 ml	5909990101917	18,36	19,28	22,2	ryczałt	14,95

Źródło: ChPL Berodual, AOTM-OT-434-22/2013, Obwieszczenie MZ z 19.08.2016 r.

##### Bromek ipratropium (produkt leczniczy Atrovent, Atrovent N)

Grupa terapeutyczna: R03BB01– inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych podawane wziewnie, leki przeciwcholinergiczne

Droga podania: wziewna

Mechanizm działania

Patrz raport nr AOTM-OT-434-22/2013 rozdz. 2.2.1 Interwencja oceniana.

Status refundacyjny

Oceniane produkty lecznicze Atrovent i Atrovent N, zawierające substancję czynną bromek ipratropium, znajdują się w grupie limitowej „201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu”. Zakres wskazań on-label objętych refundacją obejmuje: „astmę; przewlekłą obturacyjną chorobę płuc; eozynofilowe zapalenie oskrzeli”, natomiast wskazania off-label objęte refundacją obejmują: „mukowiscydozę; dysplazję oskrzelowo-płucną; dyskinezę rzęsek; ostre stany zapalne oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych”.

Tabela 4. Status refundacyjny produktów leczniczych Atrovent i Atrovent N

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ	CD	WLF	PO	WDS
Atrovent, płyn do inhalacji z nebulizatora, 250 µg/ml	1 but.po 20 ml	5909990322114	11,61	12,19	15,11	ryczałt	7,86
Atrovent N, aerozol wziewny, roztwór, 20 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 10 ml (200 daw.)	5909990999019	19,44	20,41	25,14	ryczałt	7,8

Źródło: ChPL Atrovent, ChpL Atrovent N, AOTM-OT-434-22/2013, Obwieszczenie MZ z 19.08.2016 r.

### 3.1.2. Zagadnienia rejestracyjne

Patrz raport nr AOTM-OT-434-22/2013 rozdz. 2.2.1.1. Zagadnienia rejestracyjne.

### 3.1.3. Wskazania zarejestrowane

Patrz raport nr AOTM-OT-434-22/2013 rozdz. 2.2.1.2. Wskazania zarejestrowane..

### 3.1.4. Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości:

Tabela 5. Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości

Nr opinii Rady Przejrzystości i data	Substancja czynna	Wskazanie	Opinia Rady Przejrzystości
nr 268/2014 z dnia 5.09.2014 r.	Fenoterol+bromek ipratropium	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mukowiscydoza,</li> <li>▪ dysplazja oskrzelowo-płucna,</li> <li>▪ dyskineza rzęsek,</li> </ul>	<p>Rada Przejrzystości podtrzymuje opinię nt. finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż objęte w Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających substancje czynne: fenoterolum + ipratropii bromidum wyrażoną w opinii nr 317/2013 z dnia 25 listopada 2013 r. we wskazaniach: mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo-płucna, dyskineza rzęsek.</p> <p><b>Uzasadnienie</b> Radzie nie są znane nowe dane nt. przedmiotowej technologii medycznej, względem uprzednio wydanej opinii, co uzasadnia jej podtrzymanie.</p>
nr 269/2014 z dnia 15.09.2014 r.	Bromek ipratropium	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mukowiscydoza,</li> <li>▪ dysplazja oskrzelowo-płucna,</li> <li>▪ dyskineza rzęsek,</li> <li>▪ ostre stany zapalne oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych</li> </ul>	<p>Rada Przejrzystości podtrzymuje opinię nt. finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż objęte w Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających substancję czynną: ipratropii bromidum wyrażoną w opinii nr 317/2013 z dnia 25 listopada 2013 r. we wskazaniach: mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo-płucna, dyskineza rzęsek, ostre stany zapalne oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych</p> <p><b>Uzasadnienie</b> Radzie nie są znane nowe dane nt. przedmiotowej technologii medycznej, względem uprzednio wydanej opinii, co uzasadnia jej podtrzymanie.</p>
nr 317/2013 z dnia 25 listopada 2013 r.	Fenoterol+bromek ipratropium	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mukowiscydoza,</li> <li>▪ dysplazja oskrzelowo-płucna,</li> <li>▪ dyskineza rzęsek,</li> <li>▪ ostre stany zapalne oskrzeli - w przypadku obturacji dróg oddechowych</li> </ul>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż objęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego produkty lecznicze zawierające substancje czynne: fenoterol + bromek ipratropium oraz bromek ipratropium we wskazaniach: mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo-płucna, dyskineza rzęsek, oraz bromek ipratropium w wskazaniu: ostre stany zapalne oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych.</p> <p>Jednocześnie, Rada Przejrzystości uważa za niezasadne dalsze finansowanie ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż objęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego produktu leczniczego zawierającego substancje czynne: fenoterol + bromek ipratropium w wskazaniu: ostre stany zapalne oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych.</p> <p><b>Uzasadnienie</b> Jakkolwiek, brak jest dostatecznej jakości dowodów naukowych dotyczących stosowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: fenoterol + bromek ipratropium oraz bromek ipratropium we wskazaniach: mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo-płucna, dyskineza rzęsek, to zdaniem ekspertów leki te znajdują zastosowanie w praktyce klinicznej.</p> <p>Zdaniem Rady, we wskazaniu: ostre stany zapalne oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych, korzystniej jest stosować leki jednoskładnikowe.</p>
	Bromek ipratropium	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mukowiscydoza,</li> <li>▪ dysplazja oskrzelowo-płucna,</li> <li>▪ dyskineza rzęsek,</li> <li>▪ ostre stany zapalne oskrzeli -w przypadku obturacji dróg oddechowych</li> </ul>	

nr 219/2012 z dnia 1.10.2012 r.	Fenoterol+bromek ipratropium Bromek ipratropium	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ mukowiscydoza,</li><li>▪ dysplazja oskrzelowo-płucna,</li><li>▪ dyskineza rzęsek,</li><li>▪ ostre stany zapalne oskrzeli - w przypadku obturacji dróg oddechowych</li></ul>	<b>Uzasadnienie</b> Zdaniem Rady długotrwała praktyka kliniczna oraz istniejące dowody naukowe uzasadnia stosowanie tych leków.
------------------------------------	--	---	--

### 3.1.5. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego w praktyce klinicznej preferuje się leki krótko działające (opinia ekspercka Tabela 6)

#### 4. Opinie ekspertów

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad opracowaniem otrzymano odpowiedź od jednego z nich. Opinie ekspertów uzyskane przy poprzednim opracowaniu obejmującym ocenianie zagadnienia znajdują się w raporcie nr AOTM-OT-434-22/2013.

Opinię eksperta przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Opinia Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Chorób Płuc**

Stanowisko eksperckie	Prof. dr hab. n. med. H. Batura-Gabryel, Konsultant Krajowy w Dziedzinie Chorób Płuc
<b>Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych</b>	„Opiniowane leki fenoterolum + iptatropii bromidum powinny być finansowane w grupach chorych na mukowiscydozę; dysplazję oskrzelowo-płucną oraz na dyskinezę rzęsek, zaś ipratropii bromidum- mukowiscydoza; dysplazja oskrzelowo-płucna; dyskineza rzęsek; ostre stany zapalne oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych.” Uzasadnienie opinii poniżej.
<b>Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych</b>	Brak
<b>Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych</b>	Brak
<b>Określenie przybliżonej liczby osób na rok, u których wskazana technologia może być stosowana</b>	„Wg spisu chorych na mukowiscydozę prowadzonego przez Towarzystwo Walki z Mukowiscydozą zarejestrowano w roku 2012 ok. 1200 osób. Obecnie rejestr nie jest prowadzony. Mukowiscydoza jest najczęstszą z chorób rzadkich uwarunkowanych genetycznie. Jeśli chodzi o pozostałe choroby ich liczba jest znacznie mniejsza, niestety również nie ma rejestrów, a oszacowanie własne jest trudne.”
<b>Określenie skuteczności klinicznej i praktycznej ocenianej technologii</b>	„Jak wyżej, pkt 1 a”. Uzasadnienie opinii poniżej.
<b>Określenie bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii</b>	„Technologia jest bezpieczna, działania niepożądane występują dość rzadko, a szczególnie wtedy, kiedy przedawkowano leki. Mogą wystąpić działania niepożądane podobnie jak w innych grupach chorych (wg ChPL). W praktyce klinicznej przy starannej obserwacji chorych są to leki dobrze tolerowane.”
<b>Określenie relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii</b>	„Zdecydowanie przeważają korzyści zdrowotne- wg opinii własnej.”
<b>Wskazanie alternatywnych technologii medycznych stosowanych obecnie w Polsce we wskazaniu oraz ich efektywność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania.</b>	„W praktyce klinicznej preferuje się leki krótko działające, znajduje to potwierdzenie w zapisach Cystic Fibrosis Foundation. Leki antycholinergiczne długo działające u chorych na mukowiscydozę statystycznie nie wpływały na poprawę FEV1. Prowadzone były badania nad stosowaniem długo działających beta-2 mimetyków- przyniosły podobne rezultaty*.”
<b>Wskazanie ewentualnych dodatkowych uwag, które nie zostały ujęte w poprzednich punktach formularza</b>	„Refundacja ocenianych leków w podanych wyżej wskazaniach jest uzasadniona także ze względów społecznych. Uwarunkowane genetycznie choroby rzadkie stanowią bardzo duże obciążenie finansowe chorych i ich rodzin. Ich sytuacja finansowa jest zła, także ze względu na to, że zwykle w rodzinie pracuje tylko jeden z rodziców z powodu konieczności całodobowej opieki nad chorym. Chory z mukowiscydozą wymaga fizjoterapii prowadzonej także w domu, np. kilkukrotnego w ciągu dnia drenażu oraz ćwiczeń usuwających wydzielinę, która gromadzi się w drogach oddechowych w nadmiernych ilościach i utrudnia wymianę gazową w płucach, przez co pogarsza jakość życia chorego.”

Uzasadnienie opinii dotyczącej finansowania ze środków publicznych leków fenoterolum i ipratropii bromidum:

„Berodual do nebulizacji według ChPL jest środkiem rozszerzającym oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych zarówno w stanach ostrych, jak i w leczeniu okresowym oraz długotrwałym. Atrovent zarówno w postaci aerozolu wziewnego, jak i do nebulizacji, jest

stosowany do rozkurczania oskrzeli w leczeniu podtrzymującym w przewlekłych chorobach obturacyjnych płuc.

Mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo-płucna; dyskineza rzęsek są chorobami powodującymi przewlekły proces zapalny w układzie oddechowym, w którym dochodzi do przewlekłej obturacji oskrzeli na skutek zmian strukturalnych w układzie oddechowym z powstaniem zmian w oskrzelach powodujących obturację, rozstrzenie oskrzeli i rozedmę płuc. Są to choroby rzadkie, w których konieczne jest stosowanie leków rozkurczających oskrzela, by zmniejszyć objawy choroby przewlekłej, nasilające się w okresach zaostrzeń. Konieczne jest zatem leczenie długotrwałe lub okresowe, szczególnie w okresach zaostrzeń choroby zależnie od indywidualnej sytuacji chorego. Stosowanie leków rozkurczowych (beta-2 mimetyków i/lub o działaniu antycholinergicznym) jest niezwykle przydatne dla uzyskania poprawy- zmniejszenie nasilenia objawów klinicznych (duszności, ułatwienia odkrztuszania stale gromadzącej się wydzieliny oskrzelowej, kaszlu).

Należy zwrócić uwagę także na występowanie u wielu chorych na mukowiscydozę nadwrażliwości drzewa oskrzelowego, co kreuje objawy bardzo zbliżone do astmy oskrzelowej. Taka sytuacja wymaga stosowania leków rozkurczowych krótko działających z jednej lub w/w grup mi postaci leków.

Według zaleceń Cystic Fibrosis Foundation stosowanie długotrwałe beta-2 mimetyków nie zostało dostatecznie zbadane, natomiast krótko działające beta-2 mimetyki ewentualnie antycholinergiki powinny być stosowane:

- Bezpośrednio przed sesjami fizjoterapii i ćwiczeń w celu poprawy oczyszczania oskrzeli z nadmiernie stale gromadzących się wydzielin oskrzelowych. Taką sesję prowadzi się z częstością zależną od stanu zaawansowania choroby u chorych 2-3, niekiedy więcej razy na dzień. Oznacza to, że praktycznie konieczne jest stosowanie leków rozkurczających oskrzela codziennie u większości chorych na mukowiscydozę. Sytuacja jest podobna u innych chorych (dyspazja oskrzelowo-płucna, dyskineza rzęsek),
- Bezpośrednio przed nebulizacją soli hipertonicznej, antybiotyków i/lub dla ograniczenia wystąpienia niespecyficznego skurczu oskrzeli po stosowanym leczeniu nebulizacyjnym. Podanie leków rozkurczających potencjalnie poprawia penetrację i dystrybucję leków w drogach oddechowych.
- Jako leki ratunkowe w nadreaktywności oskrzeli w mukowiscydozie dla poprawy funkcji płuc (FEV1).”

## 5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Celem odnalezienia rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do zastosowania **fenoterolu + bromku ipratropium** we wskazaniach: mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo-płucna, dyskineza rzęsek oraz **bromku ipratropium** we wskazaniach: mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo-płucna, dyskineza rzęsek oraz ostre stany zapalne oskrzeli - w przypadku obturacji dróg oddechowych, przeszukano następujące źródła:

- NICE (*The National Institute for Health and Care Excellence*),
- NHMRC (*National Health and Medical Research Council*),
- KCE - *Belgian Health Care Knowledge Centre*,
- NGC - *National Guideline Clearinghouse*,
- *New Zealand Guidelines Group*,
- SIGN (*The Scottish Intercollegiate Guidelines Network*),
- *Trip Data Base*,
- AHRQ (*Agency for Health Research and Quality*),
- Medycyna Praktyczna,
- wydawnictwo Termedia,
- Australia - RACGP
- NHS Evidence - *UK Database of Uncertainties about the Effects of Treatments (DUETs)*
- Medline via PubMed,
- Embase via Ovid,
- strony internetowe polskich i zagranicznych towarzystw naukowych:
  - PTM (*Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy*),
  - CFF (*Cystic Fibrosis Foundation*),
  - CFT (*Cystic Fibrosis Trust*),
  - ECFS (*European Cystic Fibrosis Society*),
  - ERS (*European Respiratory Society*),
  - MQIC (*The Michigan Quality Improvement Consortium*).

Do opracowania włączono wytyczne nieopisane w poprzednim raporcie nr AOTM-OT-434-22/2013 opublikowane w 2013 r. i latach późniejszych, opublikowane w języku polskim lub angielskim. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21-22 i 25.07.2016 r.

Analitycy Agencji, za dostępną literaturą, przyjęli, że zapalenie oskrzelików u dzieci może odpowiadać ostremu zapaleniu oskrzeli, gdyż „w polskim nazewnictwie medycznym przyjęło się rezerwowanie określenia *bronchiolitis* (zapalenie oskrzelików) dla najcięższych przypadków u noworodków i najmłodszych niemowląt, natomiast chorobę o łżejszym przebiegu nazywa się obturacyjnym zapaleniem oskrzeli lub zapaleniem oskrzeli ze świszczącym oddechem”, stąd w ramach niniejszego opracowania opisano też wytyczne kliniczne, które odnosiły się do postępowania w zapaleniu oskrzelików u dzieci.

Źródło: <http://www.mp.pl/artykuly/12054> data dostępu: 04.08.2016 r.

Odnaleziono 5 wytycznych klinicznych, różnych organizacji lub towarzystw naukowych odnoszących się do terapii mukowiscydozy i ostrych stanów zapalnych oskrzeli:

- wytyczne amerykańskie CFF - *Cystic Fibrosis Foundation* z 2016 r.
- wytyczne amerykańskie MQICG - *Michigan Quality Improvement Consortium Guideline* z 2016 r.
- wytyczne *Liapikou* 2016,
- wytyczne brytyjskie NICE - *National Institute for Health and Care Excellence* z 2015 r.
- wytyczne amerykańskie ACP - *American Academy of Pediatrics* z 2014 r.

Nie odnaleziono żadnych nowych wytycznych odnoszących się do dysplazji oskrzelowo – płucnej i dyskinezy rzęsek. Nie odnaleziono również żadnych bardziej aktualnych wytycznych odnoszących się do zastosowania fenoterolu i bromku ipratropium. Analitycy Agencji założyli, że rekomendacje przedstawione w poprzednim raporcie dla tych jednostek chorobowych są nadal obowiązujące.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Wytyczne praktyki klinicznej dot. zastosowania bromku ipratropium i/lub bronchodylatorów w terapii mukowiscydozy i ostrych stanów zapalnych oskrzeli.**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Mukowiscydoza</b>	
<p><b>Cystic Fibrosis Foundation</b></p> <p><b>CFF, 2016 r. (USA)</b></p>	<p>Wytyczne odnoszą się do postępowania w mukowiscydozie u dzieci w wieku przedszkolnym (od 2 do 5 r.ż.). W niniejszym raporcie opisano jedynie tę część wytycznych, która odnosi się do rozpatrywanego problemu decyzyjnego.</p> <p><u>Skryning i monitoring</u> Bronchodylatatory – dla populacji dzieci z mukowiscydozą w wieku od 2 do 5 lat, brak jest wystarczających dowodów za rekomendowaniem lub przeciwko rekomendowaniu rutynowego monitorowania odpowiedzi na leczenie lekami rozszerzającymi oskrzela (stopień: I*, poziom pewności**: niski). W wytycznych wskazano, że w 3 publikacjach wykazano, że odpowiedź na leki rozszerzające oskrzela występowała u &lt;20% dzieci z mukowiscydozą. Odpowiedź na leki rozszerzające oskrzela może być związana z polimorfizmem genów. Wytyczne wskazują, że ocena odpowiedzi na leki rozszerzające oskrzela może być rozważona, gdy istnieją objawy sugerujące nadreaktywność dróg oddechowych.</p> <p><u>Terapeutyki</u> Bronchodylatatory – u dzieci z mukowiscydozą w wieku od 2 do 5 lat, brak jest wystarczających dowodów za rekomendowaniem lub przeciwko rekomendowaniu przewlekłego stosowania wziewnych leków rozszerzających oskrzela dla polepszenia funkcji płuc i jakości życia lub dla łagodzenia zaostrzeń choroby (stopień*: I, poziom pewności**: niski). W wytycznych wskazano, że brak jest badań oceniających skuteczność leków rozszerzających oskrzela w przypadku braku astmy lub nadreaktywności oskrzeli (ang. <i>bronchial hyperresponsiveness</i>) w przebiegu mukowiscydozy. Wytyczne wskazują jednak, że świszczący oddech wywołany wirusami (ang. <i>viral-triggered wheezing</i>) lub astmą u dzieci w wieku przedszkolnym może reagować na zastosowanie leków rozszerzających oskrzela.</p> <p><b>Komentarz analityka:</b> wytyczne odnoszące się do postępowania w mukowiscydozie u dzieci w wieku ≥6 lat (CFF z 2013 r.) opisano w poprzednim raporcie nr AOTM-OT-434-22/2013.</p> <p><u>Metodyka opracowania wytycznych:</u> konsensus komitetu ekspertów i rodziców dzieci chorych na mukowiscydozę, przegląd literatury (b.d. nt. metodyki przeglądu). Wytyczne zostały poddane komentarzowi publicznemu. Wytyczne nie wymieniają nazwy konkretnej substancji czynnej, a jedynie odnoszą się do grupy leków.</p> <p><u>Poziom dowodów:</u> wg US Preventive Services Task Force (USPSTF) *Stopień I - USPSTF stwierdza, że aktualne dowody są niewystarczające dla oceny relacji korzyści do ryzyka danej interwencji. Dowody są brakujące, niskiej jakości lub niespójne pomiędzy sobą, zaś relacja korzyści do ryzyka nie może być ustalona. **Poziom pewności: niski – dostępne dowody są niewystarczające dla oceny wpływu interwencji na wynik zdrowotny. Dowody są brakujące z powodu: ograniczonej liczby badań lub niewielkiej populacji w badaniach, znaczących uchybień w projekcie lub metodyce badania, niespójności wniosków pomiędzy poszczególnymi badaniami, luk w dowodach, niemożności odniesienia wniosków z badań do rutynowej praktyki klinicznej, braku informacji nt. znaczących efektów zdrowotnych. Więcej danych może pomóc w oszacowaniu wpływu interwencji na wynik zdrowotny. <u>Źródło:</u> <a href="http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Name/grade-definitions#grade-definitions-after-july-2012">http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Name/grade-definitions#grade-definitions-after-july-2012</a> (dostęp: 02.08.2016 r.) <u>Źródła finansowania:</u> CFS.</p>
<b>Ostre stany zapalne oskrzeli</b>	
<p><b>Michigan Quality Improvement Consortium</b></p> <p><b>MQIC, 2016 r. (USA)</b></p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w niepowikłanym ostrym zapaleniu oskrzeli u osób dorosłych.</p> <p>W leczeniu ostrego zapalenia oskrzeli u osób dorosłych wytyczne zalecają m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ unikanie antybiotyków (poziom dowodów*: A),</li> <li>▪ leczenie wyłącznie objawowe,</li> <li>▪ unikanie rutynowego stosowania agonistów receptorów β2-adrenergicznych w celu łagodzenia kaszlu. U wybranych pacjentów ze znacznym świszczącym oddechem może być korzystne stosowanie agonistów receptorów β2-adrenergicznych przez krótki czas (poziom dowodów*: C),</li> <li>▪ leki przeciwkaszlowe mogą być oferowane pacjentom w celu objawowego łagodzenia kaszlu przez krótki czas (poziom dowodów*: C),</li> <li>▪ nie rekomenduje się stosowania środków mukolitycznych (poziom dowodów*: D).</li> </ul> <p><b>Komentarz analityka:</b> <u>Metodyka opracowania wytycznych:</u> brak danych Wytyczne nie wymieniają nazwy konkretnej substancji czynnej, a jedynie odnoszą się do grupy leków.</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>*<u>Poziom dowodów</u>: A – oparte na RCT, C – oparte na badaniach obserwacyjnych, D – opinia panelu ekspertów. <u>Źródła finansowania</u>: brak danych</p>
<p><b>Liapikou</b>  <b>2016 r.</b> <b>(Grecja, Hiszpania)</b></p>	<p>Wytyczne odnoszą się do postępowania w zakażeniach dolnych dróg oddechowych, w tym do zastosowania bronchodylatorów w leczeniu ostrego zapalenia oskrzeli.</p> <p><u>Leki niezalecane</u> w ostrym zapaleniu oskrzeli: leki przeciwkaszlowe, wykrztuśne, przeciwhistaminowe, wziewne kortykosteroidy i bronchodylatatory.</p> <p><u>Zaleca się</u> podjęcie działania przeciwbólowego, przeciwgorączkowego, nawodniającego oraz wsparcie usuwania lepkiej wydzieliny.</p> <p>Leki przeciwkaszlowe są jedynie czasami użyteczne w leczeniu i nie są podawane rutynowo z wziewnymi bronchodylatorami lub lekami mukolitycznymi.</p> <p>Niesteroidowe leki przeciwzapalne są pomocne w leczeniu ogólnych objawów ostrego zapalenia oskrzeli włączając w to ból (od łagodnego do umiarkowanego). Leczenie wziewnymi kortykosteroidami przynosi niewielkie efekty ponieważ infekcje wirusowe mogą powodować nadreaktywność oskrzeli.</p> <p>Antybiotyki również nie są zalecane (za wyjątkiem ściśle określonych sytuacji).</p> <p><b><u>Komentarz analityka:</u></b> <b><u>Metodyka opracowania wytycznych:</u></b> Wytyczne nie wymieniają nazwy konkretnej substancji czynnej, a jedynie odnoszą się do grupy leków. <u>Poziom dowodów</u>: brak danych <u>Źródła finansowania</u>: W tekście zamieszczone zostało oświadczenie autorów o braku konfliktu interesów.</p>
<p><b>National Institute for Health and Care Excellence</b>  <b>NICE, 2015 r.</b> <b>(Wielka Brytania)</b></p>	<p>Wytyczne odnoszą się do diagnostyki i leczenia zapalenia oskrzelików u dzieci.</p> <p><u>Nie zaleca się</u> stosowania w leczeniu u dzieci antybiotyków, hipertonicznego roztworu chlorku sodu, adrenaliny w nebulizacji, salbutamolu, montelukastu, ipratropium, kortykosteroidów systemowych i wziewnych, połączenia systemowych kortykosteroidów i adrenaliny w nebulizacji.</p> <p><u>Zaleca się</u> u dzieci: podawanie tlenu, jeśli saturacja jest poniżej 92%; metodę CPAP w przypadku wystąpienia niewydolności oddechowej; odsysanie wydzieliny z górnych dróg oddechowych (należy rozważyć) w przypadku wystąpienia niewydolności oddechowej lub trudności z karmieniem (należy wykonać) w przypadku wystąpienia bezdechu; przeprowadzenie gazometrii w przypadku pogarszającej się niewydolności oddechowej; podawanie pokarmu przez sondę nosowo-żołądkową lub żołądkową w przypadku gdy ilość pokarmu przyjmowana drogą doustną jest niewystarczająca; podawanie płynów infuzyjnych dożylnie gdy nie tolerowane jest karmienie przez sondę lub w przypadku wystąpienia niewydolności oddechowej.</p> <p><b><u>Komentarz analityka:</u></b> <b><u>Metodyka opracowania wytycznych:</u></b> Wytyczne jedynie wspominają o zastosowaniu ipratropium i bronchodylatorów w leczeniu ostrego zapalenia oskrzeli. NICE upoważnił National Collaborating Centre for Women's and Children's Health do opracowania wytycznych. Utworzono grupę roboczą (Guideline Development Group), której zadaniem była weryfikacja dowodów naukowych i opracowanie rekomendacji. <u>Poziom dowodów</u>: brak danych <u>Źródła finansowania</u>: brak danych</p>
<p><b>American Academy of Pediatrics</b>  <b>AAP, 2014 r.</b> <b>(USA)</b></p>	<p>Wytyczne dotyczą prewencji, diagnostyki i postępowania w <u>zapaleniu oskrzelików</u> u dzieci od 1 mies. do 23 mies. życia. Wytyczne nie dot. dzieci o obniżonej odporności oraz biorców przeszczepów. Wytyczne w rozdziale dotyczącym postępowania w zapaleniu oskrzelików nie dot. dzieci z zaburzeniami układu oddechowego w wywiadzie (np. dysplazji oskrzelowo-płucnej, mukowiscydozy), chyba że określono to inaczej. Wytyczne nie dotyczą też postępowania w zapaleniu oskrzelików, które utrzymuje się przez długi czas.</p> <p><b>Leczenie</b> – wytyczne wymieniają możliwość zastosowania m.in. hipertonicznego roztworu chlorku sodu (w nebulizacji, dla dzieci i niemowląt hospitalizowanych), tlenu, środków antybakteryjnych (tylko w przypadku istnienia lub podejrzenia istnienia infekcji bakteryjnej), odpowiedniej płynoterapii,</p> <p>Wytyczne nie zalecają m.in. stosowania salbutamolu u niemowląt i dzieci z zapaleniem oskrzeli (jakość dowodów*: B; siła rekomendacji**: silna). W wytycznych podkreślono, że pomimo że, w kilku badaniach oceniano bronchodylatatory w wirusowym zapaleniu oskrzelików, to większość badań RCT nie wykazała spójnych dowodów na istnienie korzyści z zastosowania leków <math>\alpha</math> lub <math>\beta</math>-adrenergicznych.</p> <p><b><u>Komentarz analityka:</u></b> <b><u>Metodyka opracowania wytycznych:</u></b> aktualizacja wytycznych z 2006 r., przegląd systematyczny i panel ekspertów. Wytyczne zostały poddane komentarzowi ekspertów wybranych przez AAP. Wytyczne nie wymieniają nazwy konkretnej substancji czynnej, a jedynie odnoszą się do grupy leków. <u>*Siła dowodów</u>: B – badania z wielkimi ograniczeniami, spójne wnioski z badań obserwacyjnych</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>**Siła rekomendacji:</u> silna – interwencja jest preferowana z powodu przeświadczenia, że korzyści znacząco przewyższają ryzyko (lub odwrotnie) a akość dowodów jest doskonała (ang. <i>excellent</i>) lub nie do określenia</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> AAP</p>

## 6. Wskazanie dowodów naukowych

Na potrzeby identyfikacji opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących oceny skuteczności zastosowania bromku ipratropium w połączeniu lub też nie z fenoterolem w analizowanych wskazaniach, obejmujących: mukowiscydozę, dysplazję oskrzelowo-płucną, dyskinezę rzęsek oraz ostre stany zapalne oskrzeli - w przypadku obturacji dróg oddechowych, przeprowadzono w dniu 22.07.2016 r. wyszukiwanie w następujących bazach informacji medycznej:

- MEDLINE przez platformę PubMed (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 9.2.1);
- Embase przez Ovid (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 9.2.2);
- The Cochrane Library (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 9.2.3).

Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji do włączenia kierowano się kryteriami opisanymi w tabeli poniżej. Ponieważ założono, że niniejszy raport będzie aktualizacją raportu nr AOTM-OT-434-22/2013, w którym data ostatniego wyszukiwania to 31.10.2013 r., przeprowadzono wyszukiwanie w bazie Medline z datą odcięcia 01.10.2013 r., zaś w bazie Embase z ograniczeniem wyszukiwania do ostatnich 4 lat. W bazie The Cochrane Library nie ograniczono czasu wyszukiwania.

Tabela 8. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pacjenci z mukowiscydozą,</li> <li>▪ pacjenci z dysplazją oskrzelowo – płucną,</li> <li>▪ pacjenci z dyskinezą rzęsek,</li> <li>▪ pacjenci z ostrymi stanami zapalnymi oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych</li> </ul>	Badania przeprowadzone na populacji innej niż wskazana w zleceniu MZ.
Interwencja	Substancje czynne: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ fenoterol+bromek ipratropium,</li> <li>▪ bromek ipratropium</li> </ul>	Wykluczano badania, w których ocenie poddano leki antycholinergiczne, agonistów receptora $\beta_2$ -adrenergicznego lub bronchodylatatory - ogólnie, bez wyszczególnienia nazw konkretnych substancji czynnych
Komparatory	Dowolne	-
Punkty końcowe	Nie ograniczono (z wyjątkiem parametrów laboratoryjnych). Włączano tylko te badania w których wyniki podawano z wyszczególnieniem konkretnej nazwy substancji czynnej, a nie grupy leków	Parametry laboratoryjne
Typ badań	Nie ograniczono.	-
Inne kryteria	Publikacje opublikowane w postaci pełnych tekstów w języku angielskim lub polskim. Publikacje, dla których nie były dostępne abstrakty. Badania przeprowadzone u ludzi.	Badania opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych lub abstraktów. Badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski.

### 6.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna

W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania baz informacji medycznych odnaleziono 1 opracowanie wtórne, które spełniło predefiniowane kryteria selekcji – *Iyengar 2015* – dotyczące dysplazji oskrzelowo-płucnej. Dla pozostałych jednostek chorobowych nie zidentyfikowano żadnej publikacji, która spełniałaby kryteria włączenia do niniejszego raportu.

**Publikacja *Iyengar 2015*** to przegląd niesystematycznym dotyczący farmakoterapii w prewencji i leczeniu dysplazji oskrzelowo – płucnej. Metodyka publikacji jest opisana bardzo pobieżnie – autorzy dokonali przeglądu publikacji w bazie Medline przez PubMed oraz na stronie *ClinicalTrials.gov*, jako kryteria włączenia przyjmując badania na zwierzętach, badania pilotażowe na ludziach, RCT, metaanalizy i przeglądy systematyczne. Nie podano daty wyszukiwania. Zadeklarowano brak konfliktu interesów i brak wsparcia finansowego ze strony podmiotów komercyjnych.

W publikacji odniesiono się m.in. do możliwości zastosowania leczniczego w dysplazji oskrzelowo – płucnej: diuretyków, bronchodylatatorów (w tym ipratropium), witaminy A, metyloksantyn, kortykosterydów, wazodylatatorów płucnych i surfaktantu.

W grupie bronchodylatorów opisano salbutamol i ipratropium. Odnosnie do ipratropium autorzy publikacji stwierdzili, że zauważono istotną statystycznie poprawę tj. zmniejszenie oporu w przepływie powietrza i znaczący *compliance*, w przypadku zastosowania ipratropium w monoterapii lub w połączeniu z agonistą receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych – publikacja *Brundage 1990* (przy czym nie podano, z czym się porównano). Autorzy stwierdzili, że badania kliniczne nie wykazały zmian w naturalnej progresji dysplazji oskrzelowo-płucnej lub w stanie klinicznym układu oddechowego (ang. *respiratory status*) przez dłuższy czas obserwacji (*De Boeck 1998, Pantalitschka 2006*) w przypadku zastosowania ipratropium w monoterapii lub w połączeniu z agonistą receptora  $\beta_2$  adrenergicznego. W opinii autorów publikacji pomimo wniosków z wykonanego przeglądu piśmiennictwa, niemowlęta z dysplazją oskrzelowo – płucną ze świszącym oddechem mogą wymagać (ang. *warrant a trial*) podania początkowo salbutamolu, a następnie dodania ipratropium, jeśli wystąpią znaczące skutki uboczne lub w przypadku braku poprawy przy zastosowaniu agonisty receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego w monoterapii.

**Uwagi analityków Agencji:** badanie *De Boeck 1998* na które powołują się autorzy publikacji zostało włączone i opisane w poprzednim raporcie nr AOTM-OT-434-22/2013. W poprzednim raporcie został opisany też przegląd niesystematyczny *De Luca 2011*, który nie spełniał kryteriów włączenia do przeglądu autorów publikacji. Należy mieć na uwadze, iż metodyka publikacji (przegląd niesystematyczny) stanowi istotne ograniczenie możliwości wnioskowania na temat skuteczności ocenianej interwencji. W publikacji nie odniesiono się do bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

## 6.2. Bezpieczeństwo stosowania

Poniżej przedstawiono informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL dotyczące działań niepożądanych występujących najczęściej.

**Tabela 9. Informacje o bezpieczeństwie na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych**

Substancja czynna	Działania niepożądane występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Działania niepożądane występujące często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
<b>Bromek ipratropium</b>		
<b>Atrovent, Atrovent N</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ból głowy, zawroty głowy</li> <li>• Podrażnienie gardła, kaszel</li> <li>• Suchość błony śluzowej jamy ustnej, nudności, zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego</li> </ul>	nd
<b>Fenoterol + bromek ipratropium</b>		
<b>Berodual</b>	Patrz raport nr AOTM-OT-434-22/2013	

Źródło: ChPL *Atrovent*, ChPL *Atrovent N*, ChPL *Berodual*, AOTM-OT-434-22/2013

### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W dniu 01.08.2016 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie komunikatów bezpieczeństwa na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Nie znaleziono żadnych dodatkowych informacji, prócz opisanych w raporcie nr AOTM-OT-434-22/2013.

### Dodatkowe dane o bezpieczeństwie

W publikacji włączonej do niniejszego raportu nie odniesiono się do bezpieczeństwa ocenianych substancji, pozostałe zagadnienia dot. bezpieczeństwa - patrz raport nr AOTM-OT-434-22/2013.

## 7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

### 7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Poniżej przedstawiono aktualny stan finansowania rozważanych produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce w ramach obowiązującego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 24 sierpnia 2016 r.

**Tabela 10. Finansowanie rozważanych produktów leczniczych w ramach obowiązującego obwieszczenia MZ**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku,	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	PO	WDS
<b>Grupa limitowa 201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu</b>									
<b>Fenoterolum + Ipratropii bromidum</b>	Berodual, roztwór do nebulizacji, 0,5+0,25 mg/ml EAN 5909990101917	18,36	19,28	22,2	10,45	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo-płucna, dyskineza rzęsek	ryczałt	14,95
<b>Ipratropii bromidum</b>	Atrovent, płyn do inhalacji z nebulizatora, 250 mcg/ml EAN 5909990322114	11,61	12,19	15,11	10,45	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo-płucna, dyskineza rzęsek, ostre stany zapalne oskrzeli - w przypadku obturacji dróg oddechowych	ryczałt	7,86
	Atrovent N, aerozol wziewny, roztwór, 20 mcg EAN 5909990999019	19,44	20,41	25,14	20,9	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo-płucna, dyskineza rzęsek, ostre stany zapalne oskrzeli - w przypadku obturacji dróg oddechowych	ryczałt	7,8

UCZ-urzędowa cena zbytu; CHB - Cena hurtowa brutto; CD- Cena detaliczna; WLF- Wysokość limitu finansowania; PO - Poziom odpłatności; WDS - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Źródło: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/> (data dostępu 24.08.2016 r.)

#### 7.1.1. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Poniżej zestawiono wielkości kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań jednostkowych produktów leczniczych Atrovent N, Atrovent i Berodual we wszystkich refundowanych wskazaniach od początku roku do grudnia 2015 r.

**Tabela 11. Łączna wartość refundacji ocenianach produktów leczniczych (styczeń–grudzień 2015) – wg danych DGL NFZ**

Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Ilość wydanego leku	Kwota refundacji (PLN)
		Styczeń–grudzień 2015 rok	
<b>Fenoterol + bromek ipratropium</b>			
Berodual, roztwór do nebulizacji, 0,5+0,25 mg/ml, 20 ml	5909990101917	631 887	4 656 723

Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Ilość wydanego leku	Kwota refundacji (PLN)
		Styczeń–grudzień 2015 rok	
<b>Bromek ipratropium</b>			
Atrovent, płyn do inhalacji z nebulizatora, 250 µg/ml, 1 but.po 20 ml	5909990322114	175 033	1 289 834
Atrovent N, aerozol wziewny, roztwór, 20 µg/dawkę inhalacyjną, 1 poj.po 10 ml (200 daw.)	5909990999019	1 228 425*	21 406 255**

\*w tym 70 op. wydane spoza Obwieszczenia na warunkach określonych art. 7a ust.1 ustawy z dnia 19 czerwca 1997 r.

\*\*w tym 1842 zł refundowane spoza Obwieszczenia na warunkach określonych art. 7a ust.1 ustawy z dnia 19 czerwca 1997 r.

W ramach obliczeń własnych, analitycy Agencji przedstawili poniżej ekstrapolację wydatków NFZ na okres od maja 2016 r. do grudnia 2017 (ostatnie dane DGL NFZ na dzień 01.08.2016 r. dostępne są dla okresu styczeń-kwiecień 2016 r.) we wszystkich refundowanych wskazaniach ocenianych leków. Z miesięcznych danych refundacyjnych NFZ DGL za miesiące od stycznia 2015 r. do kwietnia 2016 r., na podstawie trendów liniowych i założeniu dopłaty NFZ do każdego opakowania jak wg średniego kosztu za opakowanie w 2015 r. wg danych NFZ DGL, oszacowano przewidywane wydatki NFZ na refundację ocenianych leków w kolejnych miesiącach (tj. od maja 2016 r. do grudnia 2017 r.) – patrz tabela poniżej.

**Tabela 12. Przewidywana wartość refundacji ocenianych produktów leczniczych [PLN]**

Nazwa, postać i dawka leku	Kwota refundacji styczeń-grudzień 2016 r.	Przewidywana kwota refundacji w 2017 r.
Berodual, roztwór do nebulizacji, 0,5+0,25 mg/ml, 20 ml	5 712 291 zł*	6 189 208 zł
Atrovent, płyn do inhalacji z nebulizatora, 250 µg/ml, 1 but.po 20 ml	1 305 800 zł**	1 224 951 zł
Atrovent N, aerozol wziewny, roztwór, 20 µg/dawkę inhalacyjną, 1 poj.po 10 ml (200 daw.)	18 604 956 zł***	15 399 591 zł

\*w tym, 1,96 mln zł wg danych NFZ DGL od stycznia do kwietnia 2016 r.

\*\*w tym 462 tys. zł wg danych NFZ DGL od stycznia do kwietnia 2016 r.

\*\*\*w tym 6,63 mln zł wg danych NFZ DGL od stycznia do kwietnia 2016 r.

## 8. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy przygotowania materiałów analitycznych pozwalających oceniać zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Z uwagi na fakt, że oceniana technologia medyczna w podobnym problemie decyzyjnym była wcześniej przedmiotem oceny w Agencji, przeprowadzono aktualizację wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych w ramach opracowania raportu nr: AOTM-OT-434-22/2013.

Raport nr AOTM-OT-434-22/2013 został uaktualniony poprzez:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kątem ewentualnych zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację nowych dowodów naukowych – opublikowanych po dacie wyszukiwania na potrzeby ostatniej oceny danej technologii medycznej realizowanej przez Agencję;
- aktualizację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia otrzymanych w odpowiedzi na pismo MZ znak PLA.4600.512.2015.2.ISU.

### Rekomendacje kliniczne

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej CFF z 2016 r. dla populacji dzieci z mukowiscydozą brak jest wystarczających dowodów naukowych przemawiających za lub przeciwko rekomendowaniu przewlekłego stosowania wziewnych leków rozszerzających oskrzela dla polepszenia funkcji płuc i jakości życia lub łagodzenia zaostrzeń choroby. Jednocześnie wytyczne wskazują jednak, że świszczący oddech wywołany infekcjami wirusowymi lub astmą u dzieci w wieku przedszkolnym może reagować na zastosowanie leków rozszerzających oskrzela.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej MQIC 2016, Liapikou 2016 u pacjentów z ostrymi stanami zapalnymi oskrzeli leki przeciwkaszlowe są zalecane jedynie przez krótki czas w celu objawowego łagodzenia kaszlu.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej NICE 2015 i AAP 2014, nie jest zalecane stosowanie salbutamolu u dzieci i niemowląt w przypadku zapalenia oskrzeli.

### Skuteczność praktyczna i kliniczna

W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania baz informacji medycznych odnaleziono 1 opracowanie wtórne – *Iyengar 2015* – dotyczące dysplazji oskrzelowo-płucnej. Dla pozostałych jednostek chorobowych nie zidentyfikowano żadnej publikacji, która spełniałaby kryteria włączenia do niniejszego raportu.

W odnalezionej publikacji opisano salbutamol i ipratropium. W przypadku zastosowania ipratropium w monoterapii lub w połączeniu z agonistą receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych – publikacja *Brundage 1990* (nie podano, z czym się porównano) zaobserwowano istotną statystycznie poprawę tj. zmniejszenie oporu w przepływie powietrza i znaczący *compliance*. Badania nie wykazały zmian w naturalnej progresji dysplazji oskrzelowo-płucnej lub w stanie klinicznym układu oddechowego (ang. *respiratory status*) przez dłuższy czas obserwacji (*De Boeck 1998, Pantalitschka 2006*) w przypadku zastosowania ipratropium w monoterapii lub w połączeniu z agonistą receptora  $\beta_2$  adrenergicznego. W opinii autorów publikacji pomimo wniosków z wykonanego przeglądu piśmiennictwa, niemowlęta z dysplazją oskrzelowo – płucną ze świszczącym oddechem mogą wymagać (ang. *warrant a trial*) podania początkowo salbutamolu, a następnie dodania

ipratropium, jeśli wystąpią znaczące skutki uboczne lub w przypadku braku poprawy przy zastosowaniu agonisty receptora  $\beta$ 2-adrenergicznego w monoterapii.

### **Bezpieczeństwo**

W dniu 01.08.2016 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie komunikatów bezpieczeństwa na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Nie znaleziono żadnych dodatkowych informacji, prócz opisanych w raporcie nr AOTM-OT-434-22/2013.

W publikacji włączonej do niniejszego raportu nie odniesiono się do bezpieczeństwa ocenianych substancji, pozostałe zagadnienia dot. bezpieczeństwa - patrz raport nr AOTM-OT-434-22/2013.

### **Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce**

W ramach obliczeń własnych, analitycy Agencji przedstawili poniżej ekstrapolację wydatków NFZ na okres od maja 2016 r. do grudnia 2017 we wszystkich refundowanych wskazaniach ocenianych leków. W oparciu o miesięczne dane refundacyjne NFZ DGL oraz na podstawie trendów liniowych i założeniu dopłaty NFZ do każdego opakowania jak wg średniego kosztu za opakowanie w 2015 r., oszacowano przewidywane wydatki NFZ na refundację ocenianych leków w kolejnych miesiącach.

Prognozowane wydatki na refundację apteczną dla produktów leczniczych uwzględnionych w niniejszym raporcie, w okresie styczeń –grudzień 2016 r. wyniosły 25,6 mln zł łącznie, natomiast w okresie maj-grudzień 2017 r. wydatki te wyniosą 22,8 mln. zł łącznie.



## 9. Załączniki

### 9.1. Wcześniejsze opracowania Agencji

Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadność finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr AOTM-OT-434-22/2013

### 9.2. Strategie wyszukiwania publikacji

#### 9.2.1. Wyszukiwanie w bazie Medline via Pubmed w dniu 22.07.2016 r.

Tabela 13. Mukowiscydoza

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
8	Filters: Publication date from 2013/10/01 to 2016/07/22	2
7	Search (((("Ipratropium"[Mesh]) OR („Ipratropium" or N-Isopropylatropine or "N Isopropylatropine" or Sch-1178 or "Sch 1178" or Sch1178 or Sch-1000 or Sch1000 or "Sch 1000" or "ipratropium bromide")))) AND (((("Cystic Fibrosis" or Mucoviscidosis or "Fibrocystic Disease*" or mucoviscidosis)) OR "Cystic Fibrosis"[Mesh])	25
6	Search ((("Cystic Fibrosis" or Mucoviscidosis or "Fibrocystic Disease*" or mucoviscidosis)) OR "Cystic Fibrosis"[Mesh])	45258
5	Search ("Ipratropium"[Mesh]) OR („Ipratropium" or N-Isopropylatropine or "N Isopropylatropine" or Sch-1178 or "Sch 1178" or Sch1178 or Sch-1000 or Sch1000 or "Sch 1000" or "ipratropium bromide")	2187
4	Search "Cystic Fibrosis"[Mesh]	30565
3	Search "Cystic Fibrosis" or Mucoviscidosis or "Fibrocystic Disease*" or mucoviscidosis	45258
2	Search "Ipratropium" or N-Isopropylatropine or "N Isopropylatropine" or Sch-1178 or "Sch 1178" or Sch1178 or Sch-1000 or Sch1000 or "Sch 1000" or "ipratropium bromide"	1418
1	Search "Ipratropium"[Mesh]	1783

Tabela 14. Dysplazja oskrzelowo-płucna

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
8	Search "Bronchopulmonary Dysplasia"[Mesh] OR (Dysplasia AND (Bronchopulmonary) AND ("Ipratropium"[Mesh] OR "Ipratropium" or N-Isopropylatropine or "N Isopropylatropine" or Sch-1178 or "Sch 1178" or Sch1178 or Sch-1000 or Sch1000 or "Sch 1000" or "ipratropium bromide"))*	0
7	Search "Bronchopulmonary Dysplasia"[Mesh] OR (Dysplasia AND Bronchopulmonary)*	1204
6	Search Dysplasia AND Bronchopulmonary*	1204
5	Search Bronchopulmonary*	1817
4	Search Dysplasia*	9047
3	Search "Bronchopulmonary Dysplasia"[Mesh]*	499
2	Search "Ipratropium" or N-Isopropylatropine or "N Isopropylatropine" or Sch-1178 or "Sch 1178" or Sch1178 or Sch-1000 or Sch1000 or "Sch 1000" or "ipratropium bromide"	1418
1	Search "Ipratropium"[Mesh]	1783

\*Filters: Publication date from 2013/10/01 to 2016/07/22

Tabela 15. Dyskineza rzęsek

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
14	Filters: Publication date from 2013/10/01 to 2016/07/22	3
13	Search ((((((("Ciliary Motility Disorders"[Mesh]) OR (((Ciliary AND Motility)) AND (Dyskinesia* OR Disorder*))) OR (Syndrome* OR Ciliary)) OR cilia OR (ciliary OR Immotile)) OR (ciliostasis OR immotility))) AND (((("Ipratropium" or N-Isopropylatropine or "N Isopropylatropine" or Sch-1178 or "Sch 1178" or Sch1178 or Sch-1000 or Sch1000 or "Sch 1000" or "ipratropium bromide")) OR "Ipratropium"[Mesh])	63
12	Search ((((((("Ciliary Motility Disorders"[Mesh]) OR (((Ciliary AND Motility)) AND (Dyskinesia* OR Disorder*))) OR (Syndrome* OR Ciliary)) OR cilia OR (ciliary OR Immotile)) OR (ciliostasis OR immotility))	1125858
11	Search ((Ciliary AND Motility)) AND (Dyskinesia* OR Disorder*)	1075
10	Search ciliostasis OR immotility	264

9	Search ciliary OR Immotile	25399
8	Search cilia	15667
7	Search Syndrome* OR Ciliary	1115064
6	Search Dyskinesia* OR Disorder*	1667661
5	Search Ciliary AND Motility	2181
4	Search "Ciliary Motility Disorders"[Mesh]	1986
3	Search (("Ipratropium" or N-Isopropylatropine or "N Isopropylatropine" or Sch-1178 or "Sch 1178" or Sch1178 or Sch-1000 or Sch1000 or "Sch 1000" or "ipratropium bromide")) OR "Ipratropium"[Mesh]	2442
2	Search "Ipratropium" or N-Isopropylatropine or "N Isopropylatropine" or Sch-1178 or "Sch 1178" or Sch1178 or Sch-1000 or Sch1000 or "Sch 1000" or "ipratropium bromide"	2442
1	Search "Ipratropium"[Mesh]	1785

**Tabela 16. Ostre stany zapalne oskrzeli**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
6	Search (bronchitis AND acut*) AND (("Ipratropium"[Mesh]) OR ("Ipratropium" or N-Isopropylatropine or "N Isopropylatropine" or Sch-1178 or "Sch 1178" or Sch1178 or Sch-1000 or Sch1000 or "Sch 1000" or "ipratropium bromide"))*	3
5	Search bronchitis AND acut**	520
4	Search acut**	150473
3	Search bronchitis*	2262
2	Search "Ipratropium" or N-Isopropylatropine or "N Isopropylatropine" or Sch-1178 or "Sch 1178" or Sch1178 or Sch-1000 or Sch1000 or "Sch 1000" or "ipratropium bromide"	1418
1	Search "Ipratropium"[Mesh]	1783

\*Filters: Publication date from 2013/10/01 to 2016/07/22

## 9.2.2. Wyszukiwanie w bazie The Cochrane Library w dniu 22.07.2016 r.

**Tabela 17. Mukowiscydoza**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Ipratropium] explode all trees	706
2	ipratropium or N-Isopropylatropine or "N Isopropylatropine" or Sch-1178 or "Sch 1178" or Sch1178 or Sch-1000 or Sch1000 or "Sch 1000"	1713
3	MeSH descriptor: [Cystic Fibrosis] explode all trees	1171
4	Cystic Fibrosis or Mucoviscidosis or "Fibrocystic Disease*" or mucoviscoidosis	4045
5	#1 or #2	1713
6	#3 or #4	4045
7	#5 and #6	61

**Tabela 18. Dysplazja oskrzelowo-płucna**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Ipratropium] explode all trees	706
2	ipratropium or N-Isopropylatropine or "N Isopropylatropine" or Sch-1178 or "Sch 1178" or Sch1178 or Sch-1000 or Sch1000 or "Sch 1000"	1713
3	#1 or #2	1713
4	MeSH descriptor: [Bronchopulmonary Dysplasia] explode all trees	341
5	Bronchopulmonary and Dysplasia	1007
6	Bronchopulmonary Dysplasia	1007
7	#4 or #5 or #6	1007
8	#3 and #7	14

**Tabela 19. Dyskineza rzęsek**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Ipratropium] explode all trees	706
2	ipratropium or N-Isopropylatropine or "N Isopropylatropine" or Sch-1178 or "Sch 1178" or Sch1178 or Sch-1000 or Sch1000 or "Sch 1000"	1713
3	#1 or #2	1713

4	MeSH descriptor: [Kartagener Syndrome] explode all trees	7
5	Ciliary and Motility	33
6	Disorder*	88850
7	#5 and #6	12
8	Ciliary and Dyskinesia*	57
9	Cilia and Syndrome*	17
10	Immotile	26
11	#9 and #10	5
12	#4 or #7 or #8 or #11	67
13	#3 and #12	5

**Tabela 20. Ostre stany zapalne oskrzeli**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Ipratropium] explode all trees	706
2	ipratropium or N-Isopropylatropine or "N Isopropylatropine" or Sch-1178 or "Sch 1178" or Sch1178 or Sch-1000 or Sch1000 or "Sch 1000"	1713
3	#1 or #2	1713
4	bronchitis	3490
5	acut*	85813
6	#4 and #5	1278
7	#3 and #6	68

### 9.2.3. Wyszukiwanie w bazie Embase via Ovid w dniu 22.07.2016 r.

**Tabela 21. Mukowiscydoza.**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	ipratropium bromide/	7910
2	("Ipratropium" or N-Isopropylatropine or "N Isopropylatropine" or Sch-1178 or "Sch 1178" or Sch1178 or Sch-1000 or Sch1000 or "Sch 1000").ti,ab,kw.	2094
3	1 or 2	8176
4	cystic fibrosis/	49269
5	("Cystic Fibrosis" or Mucoviscidosis or "Fibrocystic Disease*" or mucoviscoidosis).ti,ab,kw.	46664
6	4 or 5	58221
7	3 and 6	208
8	limit 7 to last 4 years	34

**Tabela 22. Dysplazja oskrzelowo-płucna**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	ipratropium bromide/	7910
2	("Ipratropium" or N-Isopropylatropine or "N Isopropylatropine" or Sch-1178 or "Sch 1178" or Sch1178 or Sch-1000 or Sch1000 or "Sch 1000").ti,ab,kw.	2094
3	1 or 2	8176
4	lung dysplasia/	7745
5	(Bronchopulmonary and Dysplasia).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	6694
6	4 or 5	9187
7	3 and 6	55
8	limit 7 to last 4 years	11

**Tabela 23. Dyskineza rzęsek.**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	ipratropium bromide/	7910
2	("Ipratropium" or N-Isopropylatropine or "N Isopropylatropine" or Sch-1178 or "Sch 1178" or Sch1178 or Sch-1000 or Sch1000 or "Sch 1000").ti,ab,kw.	2094

3	1 or 2	8176
4	exp ciliary dyskinesia/	1725
5	(immotility and ciliary).ti,ab,kw.	42
6	(Cilia and Syndrome*).ti,ab,kw.	1155
7	Immotile.ti,ab,kw.	1203
8	6 and 7	220
9	(Ciliary and Dyskinesia*).ti,ab,kw.	1487
10	(Ciliary and Motility).ti,ab,kw.	830
11	"Disorder* ".ti,ab,kw.	1052201
12	10 and 11	114
13	(Ciliary and Motility).ti,ab,kw.	830
14	4 or 5 or 8 or 9 or 12 or 13	2746
15	3 and 44	<b>8</b>

**Tabela 24. Ostre stany zapalne oskrzeli.**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	ipratropium bromide/	7910
2	("Ipratropium" or N-Isopropylatropine or "N Isopropylatropine" or Sch-1178 or "Sch 1178" or Sch1178 or Sch-1000 or Sch1000 or "Sch 1000").ti,ab,kw.	2094
3	1 or 2	8176
4	exp bronchitis/	39739
5	(bronchitis and acut*).ti,ab,kw.	4404
6	4 or 5	40836
7	3 and 6	706
8	limit 7 to last 4 years	<b>118</b>

## 10. Piśmiennictwo

<i>Rekomendacje kliniczne</i>	
<b>CFF 2016</b>	Lahiri T, Hempstead S, Brady C et al.: Clinical Practice Guidelines From the Cystic Fibrosis Foundation for Preschoolers With Cystic Fibrosis; Pediatrics Vol 137, nr 4, 2016
<b>MQIC 2016</b>	Management of Uncomplicated Acute Bronchitis in Adults, May 2016
<b>Liapikou 2016</b>	Liapikou A, Torres A et al.: The Clinical Management Of Lower Respiratory Tract Infections; ISSN: 1747-6348, 1747-6356, 2016
<b>NICE 2015</b>	Bronchiolitis in children: diagnosis and management; 2015
<b>ACP 2014</b>	Ralston S, Lieberthal A, Meissner H et al.: Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis; Pediatrics 2014;134:e1474;2014
<i>Analiza kliniczna</i>	
<b>Iyengar 2015</b>	Iyengar A: Drug therapy for the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia, Frontiers in Pharmacology. 6 (FEB) (no pagination), 2015. Article Number: 12. Date of Publication: 2015
<i>Pozostałe publikacje</i>	
<b>Obwieszczenie MZ z 29.06.2016 r.</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. ws. Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2016 r.
<b>ChPL Atrovent</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Atrovent (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: brak daty)
<b>ChPL Berodual</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Berodual (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: 10.12.2008)
<b>ChPL Atrovent N</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Atrovent N (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: brak daty)
<i>Strony internetowe</i>	
<a href="http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2016/39/akt.pdf">http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2016/39/akt.pdf</a> (data dostępu: 22.07.2016r.)	
<a href="http://www.mp.pl/artykuly/12054">http://www.mp.pl/artykuly/12054</a> (data dostępu: 04.08.2016r.)	
<a href="http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Name/grade-definitions#grade-definitions-after-july-2012">http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Name/grade-definitions#grade-definitions-after-july-2012</a> (data dostępu: 05.08.2016r.)	
<a href="http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/">http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/</a> (data dostępu 24.08.2016 r.)	