



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej**

**Bronchotermoplastyka**  
**we wskazaniami: ciężka astma**

Raport w sprawie zasadności zakwalifikowania  
świadczenia opieki zdrowotnej

Nr: WS.430.9.2018

Data ukończenia: 21.12. 2018

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nazwy przedsiębiorców innych niż wnioskodawca).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nazwa przedsiębiorców innych niż wnioskodawca) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nazwy przedsiębiorców innych niż wnioskodawca).

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 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ACQ</b>	Kwestionariusz Kontroli Astmy (ang. Asthma Control Questionnaire)
<b>ACT</b>	Test kontroli astmy (ang. Asthma Control Test)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AQLQ</b>	Kwestionariusz Jakości Życia w przypadku Astmy (ang. Asthma Quality of Life Questionnaire)
<b>ATS</b>	American Thoracic Society
<b>b.d.</b>	Brak danych
<b>BDP</b>	Dawka równoważna beklometazonu (ang. beclomethasone dipropionate equivalent dose)
<b>BSC</b>	Najlepsze leczenie wspierające (ang. Best Supportive Care)
<b>BT</b>	Bronchotermoplastyka
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>ERS</b>	European Respiratory Society
<b>FDA</b>	Agencja Żywności i Leków (ang. U.S. Food and Drug Administration)
<b>FEV<sub>1</sub></b>	Natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (ang. Forced expiratory volume in 1 second)
<b>FVC</b>	Natężona pojemność życiowa (ang. Forced vital capacity)
<b>G</b>	Średnia geometryczna
<b>GINA</b>	Światowa Inicjatywa na Rzecz Zwalczania Astmy (ang. Global Initiative for Asthma)
<b>GKS</b>	Glikokortykosteroidy
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>ICS</b>	Kortykosteroid wziewny (ang. Inhaled corticosteroid)
<b>IgE</b>	Immunoglobuliny E
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KPZ</b>	Karta Problemu Zdrowotnego (dokument zawierający elementy, o których mowa w art. 31c ust. 2 Ustawy o świadczeniach)
<b>LABA</b>	Długo-działające blokery receptora $\beta_2$ -adrenergicznego (ang. Long-acting beta-2 agonists)
<b>LAMA</b>	Długo-działający lek przeciwcholinergiczny
<b>LTRA</b>	Leki przeciwleukotrienowe
<b>M</b>	Średnia (ang. Mean)
<b>MD</b>	Różnica średnich (ang. Mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>n.s.</b>	Nieistotne (ang. Non-significant)
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NLPZ</b>	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
<b>OCS</b>	Kortykosteroid doustny (ang. Oral corticosteroid)
<b>PC<sub>20</sub></b>	Prowokacyjne stężenie metacholiny powodujące 20% spadek FEV <sub>1</sub>
<b>PEF</b>	Szczytowy przepływ wydechowy (ang. peak expiratory flow)
<b>PPS</b>	Prawdopodobieństwo a posteriori przewagi (ang. Posterior probability of superiority)
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie z grupą kontrolną (ang. Randomized controlled trial)

<b>Rozporządzenie MZ ws. raportu</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 15 grudnia 2014 r. w sprawie sposobu i procedury przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2014 r., poz. 1849)
<b>SABA</b>	Krótkodziałające blokery receptora $\beta$ 2-adrenergicznego (ang. Short-acting beta-2 agonists)
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe (ang. Standard deviation)
<b>SE</b>	Standardowy błąd (ang. Standard error)
<b>SMD</b>	Standaryzowana średnia różnica (ang. Standardized mean difference)
<b>SMI</b>	Inhalator miękkiej mgły (ang. Soft Mist Inhaler)
<b>SOR</b>	Szpitalny Oddział Ratunkowy
<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 z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536 z późn. zm.)
<b>TKWR</b>	Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości
<b>TLco</b>	Współczynnik transferu płucnego dla tlenku węgla (ang. Transfer factor for carbon monoxide)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793 z późn. zm.)
<b>Vs.</b>	Kontra (ang. versus)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Streszczenie raportu .....</b>	<b>8</b>
<b>3. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>13</b>
<b>4. Problem decyzyjny .....</b>	<b>14</b>
4.1. Problem zdrowotny.....	14
4.2. Oceniana technologia medyczna .....	19
4.2.1. Opis świadczenia opieki zdrowotnej .....	19
4.2.2. Wskazania, których dotyczy zlecenie .....	20
4.2.3. Opinie ekspertów klinicznych.....	20
4.2.3.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia .....	21
4.2.3.2. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia .....	21
4.2.3.3. Znaczenie dla zdrowia obywateli .....	22
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	22
4.3.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	22
4.3.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	25
4.3.3. Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnych .....	27
4.3.4. Opis wybranych technologii alternatywnych .....	28
<b>5. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa .....</b>	<b>30</b>
5.1. Opis metodyki.....	30
5.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	30
5.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu .....	30
5.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu.....	31
5.3. Wyniki.....	32
5.3.1. Przeglądy systematyczne .....	32
5.3.1.1. Analiza skuteczności.....	32
5.3.1.2. Analiza bezpieczeństwa.....	38
5.3.2. Ograniczenia .....	42
5.3.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	42
<b>6. Analiza ekonomiczna .....</b>	<b>44</b>
<b>7. Analiza wpływu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych na system ochrony zdrowia .....</b>	<b>45</b>
7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	45
7.2. Opinia Prezesa NFZ.....	45
7.3. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia.....	45
7.3.1. Metodyka oszacowania .....	45
7.3.2. Wyniki .....	46

---

7.3.3.	Podsumowanie kosztów bronchotermoplastyki .....	47
7.3.4.	Ograniczenia .....	47
<b>8.</b>	<b>Ograniczenia .....</b>	<b>48</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rozwiązań międzynarodowych .....</b>	<b>49</b>
<b>10.</b>	<b>Opinie ekspertów .....</b>	<b>50</b>
10.1.	Opinie ekspertów klinicznych .....	50
<b>11.</b>	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>51</b>
<b>12.</b>	<b>Załączniki .....</b>	<b>52</b>
12.1.	Strategie wyszukiwania publikacji .....	52
12.2.	Diagram selekcji badań .....	53
12.3.	Publikacje wykluczone .....	53
12.4.	Charakterystyka badań pierwotnych zawartych w przeglądzie D'anci 2017 .....	54

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

06.04.2018 znak: IK.1221931.DS

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Bronchotermoplastyka we wskazaniu: ciężka astma

Typ zlecenia:

- zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego, wraz z określeniem poziomu finansowania w sposób kwotowy albo procentowy lub sposobu jego finansowania, lub warunków jego realizacji (art. 31 c ustawy o świadczeniach)
- usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo dokonanie zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego (art. 31 e-f ustawy o świadczeniach)
- realizacja innych zadań zleconych przez Ministra właściwego do spraw zdrowia (art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach)

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu:

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych

Wnioskodawca (pierwotny):



Producent / podmiot odpowiedzialny dla ocenianego świadczenia:

Boston Scientific Corporation

## 2. Streszczenie raportu

### Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31c *ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), dnia 06.04.2018, pismem znak: IK.1221931.DS Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji odnośnie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Bronchotermoplastyka we wskazaniu: ciężka astma”, jako świadczenia gwarantowanego w zakresie leczenia szpitalnego. W piśmie zawarto informację, iż termin wydania rekomendacji wynosi 270 dni od dnia otrzymania zlecenia.

Celem niniejszego raportu był przegląd systematyczny i ocena wyników w zakresie skuteczności klinicznej wykonywania zabiegu bronchotermoplastyka u chorych z ciężką astmą. Bronchotermoplastyka jest bronchofiberoskopową metodą polegającą na zmniejszeniu przerośniętej warstwy mięśniowej ściany oskrzeli przy użyciu fal elektromagnetycznych o częstotliwości 460 kHz i temperaturze 65°C. Zgodnie z teoretycznymi założeniami procedury, zmniejszenie masy mięśni gładkich ściany oskrzeli ma zmniejszać nasilenie skurczu oskrzeli i zmniejszać nadreaktywność oskrzeli, co w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia nasilenia objawów choroby. Zabieg jest wykonywany trzykrotnie z zachowaniem 3-tygodniowych przerw między kolejnymi procedurami. Bronchotermoplastyka powinna być wykonywana w warunkach szpitalnych w specjalistycznym ośrodku pulmonologicznym posiadającym doświadczenie w wykonywaniu bronchofiberoskopii w znieczuleniu ogólnym.

Do leczenia kwalifikowani są chorzy z astmą niealergiczną ciężką, trudną do leczenia, niekontrolowaną dotychczasowym zalecanym przez GINA (Global Initiative for Asthma) standardowym leczeniem (wg GINA 5 stopień leczenia) oraz chorzy z astmą alergiczną lub eozynofilową po niepowodzeniu leczenia biologicznego, np. omalizumabem, mepulizumabem lub innym lekiem biologicznym.

### Problem zdrowotny

Astma jest heterogenną chorobą, zwykle charakteryzującą się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych. Tradycyjny podział astmy opiera się na etiologii choroby i wyróżnia:

- astmę alergiczną – najczęściej rozpoczyna się w dzieciństwie, często współistnieją inne choroby atopowe. Wywiad rodzinny w kierunku astmy lub innych chorób atopowych bywa dodatni. a chorzy zwykle dobrze odpowiadają na leczenie za pomocą glikokortykosteroidów (GKS) wziewnych.
- astmę niealergiczną – występuje zwykle u osób dorosłych. Jej przebieg często jest postępujący. Odpowiedź na GKS wziewne jest często gorsza niż u chorych na astmę alergiczną.

Ze względu na rodzaj zapalenia w drogach oddechowych wyróżnia się: astmę eozynofilową, astmę neutrofilową i astmę ubogokomórkową.

Objawy astmy mają zmienne nasilenie, często ustępują samoistnie lub pod wpływem leczenia, a poza epizodami napadów i zaostrzeń mogą w ogóle nie występować. Objawami podmiotowymi może być: duszność (niektórzy chorzy odczuwają duszność jako ściskanie w klatce piersiowej), świszczący oddech, kaszel oraz objawy innych chorób alergicznych. Objawy przedmiotowe stwierdza się głównie w okresie objawowym choroby. Objawami osłuchowymi mogą być: świsty, fuczenia oraz wydłużony wydech.

W codziennej praktyce klinicznej podstawowe znaczenie ma klasyfikacja astmy ze względu na stopień kontroli. Według wytycznych GINA wyróżnia się:

- astmę dobrze kontrolowaną – objawy w ciągu dnia  $\leq 2$ x/tydz., bez przebudzeni w nocy z powodu objawów astmy, potrzeba leczenia doraźnego (nie dotyczy zapobiegawczego przyjmowania leku przed wysiłkiem fizycznym)  $\leq 2$ x/tydz. i bez ograniczenia aktywności życiowej spowodowanego astmą);
- astmę częściowo kontrolowaną – spełnione 2 lub 3 z ww. kryteriów;
- astmę niekontrolowaną – spełnione  $\leq 1$  z ww. kryteriów.

Ocena choroby, stanowiąca podstawę do podejmowania decyzji dotyczących leczenia, powinna obejmować kontrolę objawów, czynniki zaostrzeń i utrwalonej obturacji oskrzeli, czynność płuc, czynniki związane ze stosowanym leczeniem, podejście pacjenta do choroby oraz choroby współistniejące.

Glikokortykosteroidy doustne stosuje się do opanowania zaostrzeń astmy. Stosowanie przewlekłe można rozważyć w najcięższych przypadkach astmy niekontrolowanej i u chorych z częstymi zaostrzeniami pomimo leczenia stopnia 4 wg GINA. Lekami z wyboru są: prednizon, prednizolon i metyloprednizolon – ze względu na



słabe działanie mineralokortykosteroidowe, stosunkowo krótki okres półtrwania i mały niekorzystny wpływ na mięśnie poprzecznie prążkowane. Nie powinno się stosować w przewlekłym leczeniu astmy deksametazonu, triamcyolonu i hydrokortyzonu. Lekami biologicznymi w leczeniu astmy są: omalizumab (lek jest dostępny w programie leczenia finansowanym przez NFZ), mepolizumab (lek jest dostępny w programie leczenia finansowanym przez NFZ), reslizumab, benralizumab, lebrikizumab i tralokinumab oraz tezepelumab.

Szacuje się, że na astmę choruje około 340 mln osób na świecie. Chorobowość w dorosłej populacji wynosi 1–18% (w Polsce 5,4%). Częściej chorują kobiety. Regularne i odpowiednie, wcześnie rozpoczęte leczenie przeciwwzapalne 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.

W ocenie astmy stosuje się Kwestionariusz oceniający kontrolę astmy (ang. Asthma Control Questionnaire) oraz Kwestionariusz do oceny jakości życia w astmie (ang. Asthma Quality of Life Questionnaire).

### Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie przekazanych opinii ekspertów oraz odnalezionych wytycznych klinicznych, jako technologie alternatywną dla bronchotermoplastyki wybrano standardowe leczenie farmakologiczne. W KPZ oraz w opiniach eksperckich wskazano, iż bronchotermoplastyka nie zastąpi obecnie wykonywanych świadczeń. Pacjenci u których leczenie dostępnymi w programie lekami biologicznymi nie przyniosło skutku zostają wyłączeni z programu oraz ponownie leczeni dostępną standardową terapią. Zgodnie więc z kryteriami kwalifikacji pacjentów, jako komparator dla bronchotermoplastyki należy przyjąć BSC (Best Supportive Care), tj. standardowe leczenie farmakologiczne. W leczeniu farmakologicznym stosuje się przede wszystkim leki kontrolujące przebieg choroby, leki przyjmowane doraźnie oraz dodatkowe metody leczenia stosowane u chorych na astmę ciężką

W leczeniu ciężkiej astmy, zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 105), obecnie stosowane są leki, finansowane ze środków publicznych w Polsce, zawierające następujące substancje czynne: Beklometazon, Budezonid, Cyklozazon, Flutykazon, Formoterol, Bromek ipratropium, Mometazon, Salmeterol, Montelukastum (30%), Beklometazon + Formoterol, Budezonid + Furman formoterolu, Budezonid + Formoterol, Fenoterol + Bromek ipratropium (30%), Propionian flutykazonu + Salmeterol, Dipropionian betametazonu + sól sodowa fosforanu betametazonu, Hydrokortyzon, Metylprednizolon, Prednizolon, Prednizon, Salbutamol, Teofilina, Bromek tiotropiowy, Triamcynolon. Jednocześnie, istnieje Program Lekowy B.44 – Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD10 J45). W ramach programu dostępne są dla pacjentów dwa leki biologiczne – omalizumab oraz mepolizumab. Niemniej, zgodnie z opisem świadczenia w Karcie Problemu Zdrowotnego, program nie jest komparatorem dla BT.

### Rekomendacje kliniczne

W zależności od towarzystwa naukowego, w leczeniu ciężkiej astmy (kolejność chronologiczna od najnowszych do najstarszych):

- rekomenduje się rozważenie zabiegu bronchotermoplastyki jako dodatkową metodę leczenia niektórych dorosłych pacjentów z ciężką astmą (GINA 2018);
- podkreśla się istnienie ograniczonych dowodów, wskazujących na ocenę skuteczności procedury bronchotermoplastyki (NACA 2016);
- zaleca się rozważenie bronchotermoplastyki u dorosłych pacjentów, którzy pomimo optymalnej terapii mają słabo kontrolowaną astmę oraz zaleca się długoterminową obserwację leczonych pacjentów (SIGN 2016);
- rekomenduje się wykonywanie bronchotermoplastyki tylko u dorosłych z ciężką astmą w kontekście zatwierdzonego przez Institutional Review Board rejestru lub badania klinicznego (ERS/ATS 2014);
- zaleca się dalsze badania nad bronchotermoplastyką w ciężkich przypadkach astmy (NICE 2012).

### Skuteczność i bezpieczeństwo

Ocena skuteczności klinicznej **bronchotermoplastyki we wskazaniu: ciężka astma** została przeprowadzona zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o aktualne wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych. Przeprowadzono systematyczny przegląd opracowań pierwotnych i wtórnych przeszukując bazy danych: MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane. W wyniku wyszukiwania systematycznego odnaleziono 5 przeglądów systematycznych: D’Anci 2017, Niven 2017, Zhou 2015, Torrego 2014, Wu 2011 oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania Bronchotermoplastyki. Wszystkie odnalezione przeglądy

przedstawiają wyniki z części lub wszystkich badań: Cox 2007 (AIR), Castro 2010 (AIR2), Pavord 2007 (RISA), Thomson 2011 (AIR extension), Wechsler 2013 (AIR2 extension) oraz Pavord 2013 (RISA extension).

Do analizy włączono najbardziej aktualny, uwzględniający najszerszą populację przegląd systematyczny: D'Anci 2017. Wiarygodność badań włączonych do analizy została poddana ocenie za pomocą skali AMSTAR2, w której przegląd został uznany za przegląd systematyczny o umiarkowanej jakości. Punkty w skali AMSTAR2 zostały odjęte za:

- brak określenia źródeł finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu;
- nieuwzględnienie opinii ekspertów z danej dziedziny;
- brak uzasadnienia wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.

Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 11. *Załącznik*

*Wyniki w zakresie skuteczności klinicznej*

W przeglądzie systematycznym D'Anci 2017 jako istotne statystycznie w zakresie skuteczności klinicznej wskazano następujące pierwszorzędowe punkty końcowe:

- kontrola astmy wg ACQ (pkt):
  - przed BT i 12 miesięcy po BT – Bicknell 2015 (kliniczna: MD=-0,5 [95% CI (-1,5; 0,4)], RCT: MD=-0,8 [95% CI (-1,4; 0,01)], p=0,003);
  - przed BT i po 12 miesiącach – Cox 2007 (BT: M=2,5 (SD=0,92) / M=1,32 (SD=0,85), leczenie farmakologiczne: M=2,16 (SD=0,86) / M=1,69 (SD=0,99), p=0,001; u pacjentów przyjmujących wysokie dawki ICS BT: M=2,88 (SD=0,63) / M=1,34 (SD=0,95), leczenie farmakologiczne: M=2,2 (SD=0,67) / M=1,99 (SD=1,02), p=0,004);
  - w fazie stabilnej leczenia sterydami (6–22 tydzień po leczeniu) – Pavord 2007 (BT: M=-1,04 (SD=1,03), leczenie farmakologiczne: M=-0,13 (SD=1,00), p=0,02);
  - w fazie redukcji leczenia sterydami (36–52 tydzień po leczeniu) – Pavord 2007 (BT: M=-0,99 (SD=0,83), leczenie farmakologiczne: M=-0,22 (SD=0,78), p=0,01);
- nasilenie astmy:
  - zaostrzenia w ciągu 12 miesięcy – Castro 2010 (BT: M=0,48 (SD=0,067), sham: M=0,70 (SD=0,122), PPS=95,5%);
  - zaostrzenia podczas 2-tygodniowych okresów w 3, 6 i 12 miesiącu, kiedy pacjenci byli leczeni jedynie ICS w porównaniu do punktu początkowego – Cox 2007 (BT: M=-0,16 (SD=0,37), leczenie farmakologiczne: M=0,04 (SD=0,29), p=0,005);
  - łagodne zaostrzenia przed BT / po 12 miesiącach (na pacjenta na tydzień) – badanie Cox 2007 (BT: M=0,35 (SD=0,32) / M=0,18 (SD=0,31), leczenie farmakologiczne: M=0,28 (SD=0,31) / M=0,31 (SD=0,46) p=0,03);
  - wizyty w SOR z powodu objawów w układzie oddechowym na pacjenta w ciągu 12 miesięcy – Castro 2010 (BT: 0,13 (8,4%), sham: 0,45 (15,3%), PPS=99,7%);
- badania czynnościowe płuc:
  - poranny PEF (L/min) przed BT / po 12 miesiącach – Cox 2007 (BT: M=349,3 (SD=90,6) / M=388,6 (SD=105,0), leczenie farmakologiczne: M=372,4 (SD=99,9) / M=380,9 (SD=92,9), p=0,003);
  - wieczorny PEF (L/min) przed BT / po 12 miesiącach – Cox 2007 (BT: M=359,7 (SD=88,4) / M=397,4 (SD=102,8), leczenie farmakologiczne: M=379,1 (SD=98,7) / M=389 (SD=102,8), p=0,006);
  - PC<sub>20</sub> (mg/ml) przed BT / po 12 miesiącach u pacjentów przyjmujących wysokie dawki ICS – Cox 2007 (BT: G=0,33 [95% CI (0,11–0,97)] / G=1,71 [95% CI (0,65–4,49)], leczenie farmakologiczne (G=0,45 [95% CI (0,19–1,03)] / G=0,3 [95% CI (0,09–1,01)], p=0,03);
- wykorzystanie i koszty opieki zdrowotnej:
  - redukcja w stosowaniu krótko działającego b2-antagonisty w ciągu 52 tygodni – Pavord 2007 (BT: M=-25,6 (SD=31,2), leczenie farmakologiczne: M=-6,1 (SD=12,4), p <0,05);

- stosowanie leków ratunkowych przed BT / po 12 miesiącach (dawki wziewne na tydzień) – Cox 2007 (BT: M=19,8 (SD=17,2) / M=10,9 (SD=15,0), leczenie farmakologiczne: M=16,0 (SD=18,8) / M= 14,8 (SD=21,2), p=0,04);
- jakość życia w AQLQ:
  - kwestionariusz jakości życia; zmiana AQLQ w stosunku do wartości początkowej w po 12 miesiącach – Castro 2010 (BT: 1,35 (SD=1,10), sham: 1,16 (SD=1,23), PPS=96%);
  - po 12 miesiącach – Pavord 2007 (BT: M=1,53 (SD=0,79), leczenie farmakologiczne: M=0,42 (SD=0,82), p=0,001);
  - przed BT / po 12 miesiącach – Cox 2007 (BT: M=4,91 (SD=1,23) / M=6,18 (SD=0,88), leczenie farmakologiczne: M=5,15 (SD=1,19) / M=5,72 (SD=11,1), p=0,003);
  - przed BT / po 12 miesiącach u pacjentów przyjmujących wysokie dawki ICS – Cox 2007 (BT: M=4,45 (SD=1,48) / M=6,17 (SD=0,89), leczenie farmakologiczne: M=5,41 (SD=0,81) / M=5,67 (SD=1,13), p=0,002).

W przeglądzie systematycznym D’Anci 2017 jako istotne statystycznie w zakresie skuteczności klinicznej wskazano następujące drugorzędowe punkty końcowe:

- występowanie objawów astmy:
  - odsetek dni bez objawów przed BT / po 12 miesiącach – Cox 2007 (BT: M=24,7 (SD=30,5) / M=65,4 (SD=40,4), leczenie farmakologiczne: M=32,3 (SD=34,3) / M=49,4 (SD=41,3), p=0,005);
  - ogólny wynik oceny objawów (ang. total symptom score) przed BT / po 12 miesiącach – Cox 2007 (BT: M=3,16 (SD=2,21) / M=1,25 (SD=1,97), leczenie farmakologiczne: M=2,65 (SD=2,55) / M=2,00 (SD=2,23), p=0,01).

#### *Wyniki w zakresie bezpieczeństwa*

W żadnym z badań nie zanotowano zgonu spowodowanego procedurą BT. Dwa badania RCT (RISA i AIR) porównujące BT ze standardową opieką, wykazały, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi u pacjentów leczonych BT (okres leczenia ≤6 tyg. po trzeciej procedurze BT) były: podrażnienie oskrzeli, dyskomfort w klatce piersiowej, kaszel, przebarwiona płwocina, duszność, nocne przebudzenie i świszczący oddech. W obu badaniach zdarzenia niepożądane dotyczące układu oddechowego były częstsze w grupie pacjentów leczonych BT w okresie leczenia, przy czym częstości nie różniły się między grupami BT i standardowymi w obu badaniach w okresie po zakończeniu leczenia (12-miesiący).

Dodatkowo w celu odnalezienia informacji dotyczących bezpieczeństwa, przeszukano strony internetowe następujących organizacji:

- Food and Drug Administration – FDA – <https://www.fda.gov/>
- European Medicines Agency – EMA – <https://www.ema.europa.eu/>
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych – URPL – <http://urpl.gov.pl/pl>

Na stronie FDA odnaleziono dokumenty, dotyczące wydania zgodę firmie Asthmatx, Inc. na rozpoczęcie komercyjnej dystrybucji urządzenia Alair Bronchial Thermoplasty System. We wspomnianym dokumencie odnaleziono również wymagania stawiane ww. firmie, m.in. konieczność dostarczenia dokumentacji badań w zakresie: trwałości efektywności działania Alair System u pacjentów z ciężką uporczywą astmą oraz trwałości efektu leczenia i oceny krótkoterminowego oraz długoterminowego profilu bezpieczeństwa systemu Alair w populacji docelowej.

Ponadto, w korespondencji URPL (stanowiącym odpowiedź na pismo AOTMiT), otrzymano dokumenty zawierające instrukcję obsługi cewnika do termoplastyki oskrzelowej Alair®, wraz ze wskazaniem następujących zdarzeń niepożądanych:

- *podczas okresu leczenia* (od pierwszej bronchoskopii do 6 tygodni po ostatniej bronchoskopii) lub *w pierwszym roku po leczeniu* z częstością ≥3% mogą wystąpić m.in.: zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła i nosa, podrażnienie gardła, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, ostre zapalenie zatok, ból w obrębie nosa i gardła, alergiczny nieżyt nosa, nieżyt nosa, astmę (liczne objawy), świsty, ból w klatce piersiowej, kaszel, duszność;

- *w obrębie układu oddechowego*, które mogą wystąpić w kresie leczenia lub w pierwszym roku po leczeniu z częstością  $<3\%$  i  $\geq 1\%$  m.in.: nieprawidłowe odgłosy oddechowe, ostre zapalenie oskrzeli, obturację oskrzeli, skurcz oskrzeli, zmieniony kolor płwociny (płwocina zabarwiona krwią), krwawienie z nosa, niedotlenienie narządów i tkanek.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

W niniejszym opracowaniu odstąpiono od przeprowadzenia formalnej analizy ekonomicznej z uwagi na niską jakość dostępnych dowodów naukowych oraz fakt, iż wymagałaby ona przyjęcia szeregu założeń dotyczących ewentualnych efektów klinicznych ocenianej technologii w dłuższym horyzoncie czasowym.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Szacunkowy roczny koszt kwalifikacji świadczenia **bronchotermoplastyki we wskazaniu: ciężka astma** wynosi od [ ] dla populacji 17 pacjentów, do [ ] przy populacji 227 pacjentów. Dla szacowanej w KPZ populacji 50 pacjentów, przewidywany koszt wynosi [ ]. Powyższe szacunkowe koszty są kosztami stałymi, powtarzającymi się corocznie. Jednocześnie, dla pierwszych 7 lat kwalifikacji świadczenia, należy uwzględnić dodatkowy koszt w wysokości [ ] wynikający z amortyzacji aparatury.

### **Rozwiązania międzynarodowe**

W ramach przeglądu rozwiązań międzynarodowych odnaleziono informacje dotyczące stosowania bronchotermoplastyki we wskazaniu ciężka astma w 3 anglojęzycznych krajach: Australia, USA i Wielka Brytania. W Australii bronchotermoplastyka nie jest szeroko dostępna w Australii, a jej zastosowanie u pacjentów z astmą, korzystających z usług podstawowej opieki zdrowotnej, nie zostało określone. Medical Services Advisory Committee nie wspiera finansowania ze środków publicznych z powodu niepewnej skuteczności i opłacalności BT w populacji docelowej. W USA bronchotermoplastyka jednego lub więcej płatów oskrzeli obecnie nie jest na liście "ASC Covered Surgical Procedures", dlatego też ubezpieczenie Medicare nie pokrywa kosztów tej procedury. Obecnie w Wielkiej Brytanii astmą zarządza się za pomocą podejścia stopniowego. Łagodna astma jest leczona przy użyciu leków rozszerzających oskrzela w razie potrzeby (etap 1). Etap 2. obejmuje leczenie za pomocą wziewnych kortykosteroidów. W etapie 3. stosuje się dodatkową terapię, a w 4. kortykosteroidy wziewne o wysokiej dawce. W etapie stosuje się doustne kortykosteroidy przyjmowane stale.

### **Ograniczenia**

W trakcie opracowywania analizy stwierdzono następujące ograniczenia:

- Oszacowanie populacji docelowej jest obarczone ryzykiem błędu. Liczba chorych osób na ciężką astmę nie jest znana, ponieważ takie dane nie są raportowane. Oszacowania przedstawione w analizie opierają się na opinii ekspertów oraz danych epidemiologicznych.
- W kryteriach kwalifikacji pacjenta nie zdefiniowano proggu odcięcia dla niskiej jakości życia. (zgodnie ze wskazanymi skalami).

### 3. Przedmiot i historia zlecenia

#### Problem decyzyjny

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 06.04.2018, pismo znak: IK.1221931.DS, dotyczy przygotowania na podstawie art. 31 c ust. 1 *ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków* (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.) rekomendacji w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Bronchotermoplastyka we wskazaniu: ciężka astma”, jako świadczenia gwarantowanego w zakresie leczenia szpitalnego.

#### Tryb zlecenia

Zlecenie MZ z art. 31c ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)

Źródło: zlecenie MZ, znak: IK.1221931.DS

#### Historia zlecenia

W trakcie prac analitycznych, **dnia 31.10.2018 r.** wystąpiono do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (pismo znak: WS.430.9.2018.JrG) z prośbą o ocenę skutków finansowych dla systemu opieki zdrowotnej. Do dnia przekazania opracowania analitycznego nie otrzymano odpowiedzi na pismo.

Dodatkowo wystąpiono do następujących ekspertów z prośbą o ocenę zasadności finansowania wnioskowanego świadczenia ze środków publicznych:

- prof. dr hab. Haliny Batury-Gabryel, Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc;
- prof. dr hab. n. med. Radosława Owczuka, Konsultant Krajowy w dziedzinie anestezjologii i intensywnej terapii;
- prof. dr hab. n. med. Renaty Janowskiej, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc;
- prof. dr hab. n. med. Rafała Krenke, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc;
- prof. dr hab. n. med. Lucyny Mastalerz, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc;
- dr hab. n. med. Wojciecha Naumnika, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc;
- dr n. med. Jerzego Marcza, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc;
- prof. dr hab. n. med. Krzysztofa Śladek, Kierownik Oddziału Klinicznego Pulmonologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie;

Do dnia przekazania opracowania analitycznego otrzymano odpowiedź od 2 ekspertów.

**Dnia 31.10.2018 r.** przekazano pismo (znak: WS.430.9.2018.JrG) do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (dalej: URPL) z prośbą o przekazanie posiadanych informacji i dokumentacji dotyczących urządzenia The Alair™ Bronchial Thermoplasty System produkcji Boston Scientific Corporation. **Dnia 23.11.2018 r.** otrzymano odpowiedź.

**Dnia 5.12.2018 r.** wystąpiono do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (pismo znak: WS.430.9.2018.JrG) z prośbą o przekazanie danych. **Dnia 15.12.2018 r.** otrzymano odpowiedź.

## 4. Problem decyzyjny

### 4.1. Problem zdrowotny

#### Definiowanie problemu zdrowotnego

Astma (kod ICD10: J45) jest heterogenną chorobą, zwykle charakteryzującą się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych. Definiuje ją występowanie objawów takich jak świszczący oddech, duszność, uczucie ściskania w klatce piersiowej i kaszel, o zmiennej częstości i nasileniu oraz utrudnienie wydechowego przepływu powietrza przez drogi oddechowe o zmiennym nasileniu.

[Szczeklik 2018]

#### Klasyfikacja astmy

Astma jest chorobą niejednorodną, o różnych fenotypach, które mogą się na siebie nakładać. Tradycyjny podział astmy opiera się na etiologii choroby i wyróżnia:

- 1) **astmę alergiczną** – najczęściej rozpoczyna się w dzieciństwie, często współistnieją inne choroby atopowe, np. atopowe zapalenie skóry, alergiczne zapalenie spojówek i alergiczny nieżyt nosa. Wywiad rodzinny w kierunku astmy lub innych chorób atopowych bywa dodatni. Wyniki testów skórnych z alergenami wziewnymi są zwykle dodatnie, a we krwi stwierdza się alergenowo swoiste przeciwciała IgE. W badaniu płwociny indukowanej często stwierdza się cechy zapalenia eozynowego, a chorzy zwykle dobrze odpowiadają na leczenie za pomocą glikokortykosteroidów (GKS) wziewnych.
- 2) **astmę niealergiczną** – występuje zwykle u osób dorosłych. Jej przebieg często jest postępujący. Wyniki testów skórnych z alergenami wziewnymi są ujemne, we krwi nie stwierdza się alergenowo swoistych przeciwciał IgE. Płwocina indukowana zawiera zwiększoną liczbę eozynofiliów lub neutrofilów albo niewielką liczbę komórek zapalnych. Odpowiedź na GKS wziewne jest często gorsza niż u chorych na astmę alergiczną.

Ze względu na rodzaj zapalenia w drogach oddechowych (oceniany na podstawie dominującego typu komórek zapalnych w płwocinie indukowanej) wyróżnia się: **astmę eozynofilową, astmę neutrofilową i astmę ubogokomórkową.**

W codziennej praktyce klinicznej podstawowe znaczenie ma klasyfikacja astmy ze względu na stopień kontroli.

[Szczeklik 2018]

#### Obraz kliniczny

Objawy astmy mają zmienne nasilenie, często ustępują samoistnie lub pod wpływem leczenia, a poza epizodami napadów i zaostrzeń mogą w ogóle nie występować.

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 samoistnie lub 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”), jednak u dorosłych izolowany kaszel rzadko jest objawem astmy
- u chorych na astmę alergiczną 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 wydech.

Niekiedy można je stwierdzić tylko podczas natężonego wydechu, a w bardzo ciężkim zaostrzeniu mogą nie występować (tzw. cicha klatka piersiowa). U chorych z zaostrzeniami astmy można też obserwować prace dodatkowych mięśni oddechowych z zaciąganiem przestrzeni międzyżebrowych oraz tachykardię.

## Leczenie

Ocena choroby, stanowiąca podstawę do podejmowania decyzji dotyczących leczenia, powinna obejmować:

- 1) kontrolę objawów:

Według wytycznych GINA na podstawie oceny występowania objawów podmiotowych w ciągu ostatnich 4 tyg. wyróżnia się:

- astmę dobrze kontrolowaną – objawy w ciągu dnia  $\leq 2x/tydz.$ , bez przebudzeni w nocy z powodu objawów astmy, potrzeba leczenia doraźnego (nie dotyczy zapobiegawczego przyjmowania leku przed wysiłkiem fizycznym)  $\leq 2x/tydz.$  i bez ograniczenia aktywności życiowej spowodowanego astmą);
- astmę częściowo kontrolowaną – spełnione 2 lub 3 z ww. kryteriów;
- astmę niekontrolowaną – spełnione  $\leq 1$  z ww. kryteriów.

Stopień ciężkości choroby ocenia się nie na podstawie nasilenia objawów przez rozpoczęciem leczenia, lecz dopiero po wielomiesięcznym leczeniu, gdy zostanie ustalony poziom jego intensywności konieczny do uzyskania i utrzymania kontroli astmy: astma lekka (kontrolowana za pomocą leczenia stopnia 1 lub 2), umiarkowana (kontrolowana za pomocą leczenia stopnia 3) i ciężka (do uzyskania kontroli konieczne jest stosowanie leczenia stopnia 4 lub 5 lub astma pozostaje niekontrolowana pomimo takiego leczenia).

- 1) czynniki zaostrzeń i utrwalonej obturacji oskrzeli;
- 2) czynność płuc;
- 3) czynniki związane ze stosowanym leczeniem (prawidłowa technika inhalacji, przestrzeganie zaleceń przez chorego, skutki niepożądane leczenia);
- 4) podejście pacjenta do choroby i jego oczekiwania wobec leczenia;
- 5) choroby współistniejące (nieżyt nosa, refluks żołądkowo-przełykowy, otyłość, obturacyjny bezdech senny, zaburzenia lękowe i depresyjne) i ich nasilenie.

**Tabela 1. Leczenie kontrolujące astmy przewlekłej u dorosłych**

<b>Leczenie kontrolujące astmy przewlekłej u dorosłych</b>
<p><b>Stopień 1</b></p> <p><u>Leczenie pierwszego wyboru:</u> -</p> <p>Leczenie alternatywne: rozważyć GKS wziewny w małej dawce</p> <p>nieskuteczne<sup>a</sup> ↓</p>
<p><b>Stopień 2</b></p> <p><u>Leczenie pierwszego wyboru:</u> GKS wziewny w małej dawce</p> <p><u>Leczenie alternatywne:</u></p> <p>opcje:</p> <p>– LTRA</p> <p>– teofilina w małej dawce</p> <p>nieskuteczne<sup>a</sup> ↓    ↑ dobra kontrola<sup>b</sup></p>
<p><b>Stopień 3</b></p> <p><u>Leczenie pierwszego wyboru:</u> GKS wziewny w małej dawce + LABA</p> <p><u>Leczenie alternatywne:</u></p> <p>opcje:</p> <p>– GKS wziewny w średniej lub dużej dawce</p> <p>– GKS wziewny w małej dawce + LTRA</p> <p>– GKS wziewny w małej dawce + teofilina</p>

**Leczenie kontrolujące astmy przewlekłej u dorosłych**nieskuteczne<sup>a</sup> ↓ ↑ dobra kontrola<sup>b</sup>**Stopień 4**Leczenie pierwszego wyboru: GKS wziewny w średniej lub dużej dawce + LABALeczenie alternatywne:

opcje:

- dołączyć tiotropium<sup>c</sup>
- GKS wziewny w dużej dawce + LTRA
- GKS wziewny w dużej dawce + teofilina

nieskuteczne<sup>a</sup> ↓ ↑ dobra kontrola<sup>b</sup>**Stopień 5**Leczenie pierwszego wyboru: skierować chorego na badanie diagnostyczne i leczenie specjalistyczne w ośrodku zajmującym się ciężką astmą, w celu oceny wskazań do leczenia dodatkowego, np. zastosowania leku anti-IgELeczenie alternatywne:

opcje:

- dołączyć tiotropium<sup>c</sup> (o ile leku nie zastosowano wcześniej)
- dołączyć GKS doustny w małej dawce

Uwagi: jako leczenie doraźne (w razie wystąpienia objawów) wszyscy chorzy powinni stosować SABA. Chorzy stosujący regularnie jako leczenie kontrolujące preparat złożony zawierający formoterol (LABA) i małą dawkę GKS wziewnego (budezonidu lub beklometazonu) mogą tego samego preparatu używać również doraźnie w celu opanowania objawów.

<sup>a</sup> Brak kontroli objawów, występują zaostrzenia astmy lub czynniki ryzyka zaostrzeń i/lub utrwalonej obturacji; przed zwiększeniem intensywności leczenia należy sprawdzić, czy chory przestrzega zaleceń lekarskich i prawidłowo przyjmuje leki.

<sup>b</sup> U chorych, u których astma jest dobrze kontrolowana przez  $\geq 3$  mies. i ryzyko zaostrzeń jest małe, należy ocenić wskazania do zmniejszenia intensywności leczenia.

<sup>c</sup> U chorych z zaostrzeniem astmy w wywiadach; zaleca się stosowanie leku za pomocą inhalatora miękkiej mgły (SMI).

Według wytycznych ERS i ATS (2014) rozpoznanie astmy ciężkiej (opornej na leczenie) ustala się, gdy do uzyskania kontroli astmy konieczne było leczenie GKS wziewnym w dużej dawce w połączeniu z LABA (ew. lekiem przeciwleukotrienowym lub teofiliną) przez ostatni rok (albo GKS doustnym przez  $\geq 50\%$  ostatniego roku) albo gdy pomimo takiego leczenia astma pozostaje „niekontrolowana”.

Astmę uznaje się za niekontrolowaną, jeśli jest spełnione  $\geq 1$  z następujących kryteriów:

- słaba kontrola objawów podmiotowych – wynik kwestionariusza ACQ  $>1,5$  lub ACT  $<20$ , lub „astma częściowo kontrolowana” bądź „niekontrolowana” według wytycznych GINA 2015;
- częste zaostrzenia –  $\geq 2$ -krotne leczenie GKS ogólnoustrojowym w ostatnim roku (za każdym razem trwające  $>3$  dni);
- $\geq 1$  hospitalizacja z powodu zaostrzenia astmy w ostatnim roku;
- $FEV_1 < 80\%$  wn. +  $FEV_1/FVC$  poniżej dolnej granicy normy (pomiar po odstawieniu leków rozkurczających oskrzela);
- astma kontrolowana, która ulega pogarszaniu po zmniejszeniu dużych dawek GKS wziewnych lub GKS stosowanych ogólnoustrojowo.

Ocena takich chorych powinna się opierać na dokładnym wywiadzie (objawy, czynniki wywołujące objawy, w tym czynniki zawodowe, inne choroby o podobnych objawach, choroby współistniejące) oraz spirometrii z próbą rozkurczową. Inne badania ( $TL_{CO}$ , próby prowokacyjne, TKWR) należy rozważyć, jeśli obraz kliniczny jest nietypowy lub dane kliniczne są niespójne.

**Metody leczenia stosowane u chorych na astmę ciężką**

Glikokortykosteroidy:

GKS doustne stosuje się do opanowania zaostrzeń astmy. Stosowanie przewlekłe można rozważyć w najcięższych przypadkach astmy niekontrolowanej i u chorych z częstymi zaostrzeniami pomimo leczenia



stopnia 4 wg GINA. Decyzję o zastosowaniu GKS doustnego przewlekłe należy podjąć wspólnie z chorym, który powinien wiedzieć zarówno o ryzyku związanym z zaniechaniem przyjmowania leku, jak i o poważnych skutkach niepożądanych takiej terapii. Lekami z wyboru są: prednizon, prednizolon i metyloprednizolon – ze względu na słabe działanie mineralokortykosteroidowe, stosunkowo krótki okres półtrwania i mały niekorzystny wpływ na mięśnie poprzecznie prążkowane. Nie powinno się stosować w przewlekłym leczeniu astmy deksametazonu, triamcyolonu i hydrokortyzonu. GKS należy przyjmować raz dziennie rano, kontynuując stosowanie GKS wziewnych. Potencjalne skutki uboczne to: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zwiększone ryzyko zakażeń, otyłość, ścieńczenie skóry prowadzące do rozstępów skórnych, łatwe powstawanie wylewów krwawych, osłabienie siły mięśniowej, osteoporoza, zaćma, rzadziej jaskra.

Leki biologiczne:

- przeciwciała monoklonalne przeciwko IgE (omalizumab) wiąże krążące we krwi przeciwciała IgE, przez co uniemożliwia ich wiązanie się z mastocytami i bazofilami oraz degranulację tych komórek. Lek pozwala zmniejszyć dawkę GKS, poprawia kontrolę astmy i zmniejsza częstość zaostrzeń. Wskazaniem do jego stosowania jest niekontrolowana ciężka astma alergiczna. Jeżeli leczenie jest skuteczne, można kontynuować do 24 miesięcy. W Polsce lek jest dostępny w programie leczenia finansowanym przez NFZ.
- Przeciwciała monoklonalne przeciwko IL-5 (mepolizumab, reslizumab) – przeciwciała te, wiążąc IL-5, przeciwdziałają jej łączeniu z receptorami na powierzchni eozynofiliów, co hamuje dojrzewanie eozynofiliów i skrają ich przeżycie. Oba leki stosuje się u chorych na astmę ciężką z eozynofilią, niekontrolowaną pomimo leczenia stopnia 4 lub 5. Mepolizumab jest dostępny w programie lekowym finansowanym przez NFZ.
- Przeciwciała monoklonalne przeciwko receptorowi dla IL-5 (benralizumab) – znacznie zmniejsza liczbę eozynofiliów w płwocinie indukowanej i ścianie oskrzeli, m.in. w skutek zjawiska cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał. Lek ten stosuje się u chorych na astmę z eozynofilią, niekontrolowaną pomimo leczenia stopnia 4 lub 5. W Polsce nie jest finansowany przez NFZ.
- W trakcie badań klinicznych są m.in. przeciwciała przeciwko IL-13 (lebrikizumab i tralokinumab) oraz przeciwciała przeciwko limfopoetynie zrębu grasicy (tezepelumab).

[Interna Szczeklika 2018]

### **Etiologia i patogenez**

Istotą choroby jest przewlekły stan zapalny oskrzeli (zwłaszcza nacieki eozynofiliów, 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 w oskrzelach;
- przebudowę oskrzeli (trwałe zmiany strukturalne ściany oskrzeli prowadzące do nieodwracalnych zaburzeń przepływu powietrza przez drogi oddechowe).

Podłoże patogenetyczne astmy jest heterogenne. W klasycznym modelu choroby nadrzędną rolę odgrywa subpopulacja limfocytów pomocniczych Th2. Produkują one charakterystyczny profil cytokin (IL-4, IL5, IL-13), które wpływają na wytwarzanie IgE przez limfocyty B oraz na wzrost, różnicowanie i aktywację eozynofiliów i mastocytów. W przypadku astmy alergicznej mastocyty są aktywowane przez alergeny za pośrednictwem IgE i uwalniają mediatory odpowiedzialne za obturację oskrzeli (m.in. histaminę, leukotrieny cisteinylowe, prostaglandynę D<sub>2</sub>). Patomechanizm astmy niealergicznej nie jest dokładnie poznany; być może ta postać astmy jest wywołana przez proces immunologiczny wyzwalany przez zakażenie wirusowe lub bakteryjne. W przypadkach astmy niealergicznej eozynofilowej istotną rolę odgrywają również limfocyty Th2 i wydzielane przez nie cytokiny oraz naturalne komórki limfoidalne typu (ILC2), które produkują podobny profil cytokin jak limfocyty Th2. U części chorych, zwłaszcza na astmę ciężką niealergiczną, sugeruje się udział limfocytów Th1 i Th17 (astma z przewagą neutrofilów w płwocinie indukowanej).

Główne czynniki ryzyka zachorowania na astmę:

- czynniki osobnicze:
  - predyspozycja genetyczna (atopia, nadreaktywność oskrzeli, produkcja mediatorów zapalnych i równowaga odpowiedzi zależnej od limfocytów Th1 oraz Th2 i ILC2);
  - płeć żeńska (u dorosłych), płeć męska (u dzieci);
  - rasa czarna;

- otyłość;
- czynniki środowiskowe, mające wpływ na rozwój astmy u osób predysponowanych:
  - alergenów występujących wewnątrz pomieszczenia (roztocze kurzu domowego, alergeny zwierząt domowych, grzyby pleśniowe i drożdżopodobne, alergeny karaluchów);
  - alergeny środowiska zewnętrznego (m.in. pyłki roślin, najczęściej traw i drzew);
  - czynniki zawodowe o działaniu uczulającym;
  - dym tytoniowy (palenie czynne i bierne);
  - zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego i wewnątrz pomieszczeń;
  - wirusowe zakażenia układu oddechowego w dzieciństwie;
  - status społeczno-ekonomiczny i środowisko życia;
  - dieta.

[Interna Szczeklika 2018]

### **Epidemiologia**

Astma jest jedną z najczęstszych przewlekłych chorób układu oddechowego. Szacuje się, że choruje na nią ~340 mln osób na świecie. Chorobowość w dorosłej populacji wynosi 1–18% (w Polsce 5,4%), aczkolwiek istnieją znaczne różnice między poszczególnymi krajami. Częściej chorują kobiety.

[Interna Szczeklika 2018]

Zgodnie z danymi GUS, populacja Polski na dzień 31 grudnia 2017, w wieku powyżej 18 lat, wynosiła 34 130 604 osób. Zgodnie z powyższym, chorobowość w populacji Polski wynosi 5,4%, co daje łącznie około 1,84 mln osób chorych na astmę.

[GUS]

### **Rokowanie**

U większości chorych długoterminowe wyniki leczenia 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.

[Interna Szczeklika 2018]

### **Liczebność populacji wnioskowanej**

Liczba chorych na ciężką astmę w Polsce nie jest znana. Jest to spowodowane brakiem rejestru osób chorujących na ten rodzaj astmy. Nie zostały również przeprowadzone badania epidemiologiczne dotyczące tej grupy. Nie mniej, szacunkowa liczba chorych na ciężką astmę, którzy nie kwalifikowaliby się do leczenia omalizumabem (astma alergiczna) lub mepolizumabem (astma eozynofilowa), wynosi ok. 50 rocznie. Jest to populacja osób kwalifikująca się do procedury bronchotermoplastyki.

[KPZ]

### **Skale stosowane w ocenie astmy**

*ACQ – Kwestionariusz oceniający kontrolę astmy (ang. Asthma Control Questionnaire)*

Kwestionariusz oceniający kontrolę astmy ACQ (Juniper 1999) jest narzędziem służącym do pomiaru zarówno stopnia kontroli choroby, jak również zmian tej kontroli wynikających ze stosowanego leczenia, lub zachodzących spontanicznie. Ogólnie, ocena kontroli choroby opiera się na analizie objawów, ograniczeń codziennej aktywności, a także stopnia zwężenia dróg oddechowych oraz użycia leków służących szybkiej poprawie drożności oddechowej. Kwestionariusz ACQ składa się z 7 pytań, z których 5 dotyczy objawów choroby, natomiast w dwóch pozostałych ocenia się odsetek należnej wartości FEV1 oraz dzienne zużycie leków ratunkowych. Chorzy oceniają swoje objawy oraz dzienne zużycie leków ratunkowych w ciągu minionego tygodnia za pomocą siedmiostopniowej skali, gdzie 0 oznacza brak, natomiast 6 – maksymalne natężenie objawów bądź zużycia leków. Wartość należnego odsetka FEV1 również jest kategoryzowana w skali 0–6 przez lekarza oceniającego chorego. Całkowity wynik kwestionariusza mieści się więc w zakresie punktowym od 0–6, gdzie 0 oznacza najlepszą kontrolę choroby, natomiast 6 – najgorszą.

### *AQLQ – Kwestionariusz do oceny jakości życia w astmie (ang. Asthma Quality of Life Questionnaire)*

Kwestionariusz AQLQ to zestaw 32 pytań, które można pogrupować w 4 domeny oceniające różne aspekty astmy: ograniczenia aktywności, objawy, funkcjonowanie emocjonalne oraz ekspozycję na czynniki środowiskowe. Pacjenci ustosunkowują się do zadanego pytania, wybierając jedną z 7 możliwych odpowiedzi (od odpowiedzi typu „zupełnie nie”, poprzez „mało”, „trochę”, „umiarkowanie”, „znacznie” do „bardzo” oraz „całkowicie”), odzwierciedlających stopień natężenia analizowanego aspektu astmy, przedstawionych na odpowiedniej karcie. Dostępne są 4 różne rodzaje kart (oznaczone różnymi kolorami: zielona, czerwona, niebieska oraz żółta); każda zawiera nieco zmodyfikowany zestaw odpowiedzi, dzięki czemu można dostosować rodzaj odpowiedzi do kontekstu zadawanego pytania (ale każda z kart zawiera odpowiedzi umożliwiające ustosunkowanie się według 7 stopni przedstawionych powyżej) (Juniper 1992). Pierwsze pięć pytań zadawanych pacjentom dotyczy aktywności pacjentów, które według nich są ograniczone przez chorobę. Pacjent wybiera 5 najważniejszych, jego zdaniem, codziennych aktywności, w których astma najbardziej mu przeszkadza, następnie stopniuje uciążliwość astmy w tych aktywnościach za pomocą 7- stopniowej skali. Pozostałe 27 pytań jest wspólne dla wszystkich pacjentów; w sumie kwestionariusz zawiera 8 pytań oceniających aktywność, 12 oceniających objawy, 5 które odnoszą się do funkcjonowania emocjonalnego oraz 4 związane z narażeniem na czynniki środowiskowe sprzyjające astmie. Każdej z siedmiu odpowiedzi przypisana jest wartość punktowa – od 7 (brak upośledzenia, najlepszy wynik) do 1 (największe upośledzenie, najgorszy wynik), natomiast ogólny wynik jest średnią punktacji ze wszystkich pytań (Juniper 1992).

[Raport Agencji: AOTM-OT-4351-2/2012]

## **4.2. Oceniana technologia medyczna**

### **4.2.1. Opis świadczenia opieki zdrowotnej**

Bronchotermoplastyka jest bronchofiberoskopową metodą polegającą na zmniejszeniu przerośniętej warstwy mięśniowej ściany oskrzeli przy użyciu fal elektromagnetycznych (monopolarnych) o częstotliwości 460 kHz i temperaturze 65°C. Zgodnie z teoretycznymi założeniami procedury, zmniejszenie masy mięśni gładkich ściany oskrzeli ma zmniejszać nasilenie skurczu oskrzeli i zmniejszać nadreaktywność oskrzeli, co w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia nasilenia objawów choroby.

W trakcie zabiegu bronchofiberoskopowego specjalnie skonstruowany koszyczek będący elektrodą, jest umieszczany w oskrzelach o średnicy od 3 do 10 mm. Przesuwając koszyczek od obwodu ku środkowi są przeprowadzane 10-sekundowe ablacje 5-milimetrowych odcinków ściany oskrzeli. Zabieg jest wykonywany trzykrotnie z zachowaniem 3-tygodniowych przerw między kolejnymi procedurami. Pierwszy zabieg obejmuje termoplastykę oskrzeli płata dolnego prawego, po trzech tygodniach jest wykonywany drugi zabieg – termoplastyka oskrzeli płata dolnego lewego oraz po kolejnych trzech tygodniach trzeci zabieg – termoplastyka oskrzeli płata górnego prawego i lewego. W większości ośrodków termoplastyka oskrzelowa jest wykonywana w znieczuleniu ogólnym z użyciem fentanylu i propofolu.

[KPZ]

#### **Warunki realizacji:**

Bronchotermoplastyka powinna być wykonywana w warunkach szpitalnych w specjalistycznym ośrodku pulmonologicznym posiadającym doświadczenie w wykonywaniu bronchofiberoskopii w znieczuleniu ogólnym.

Kwalifikowani chorzy do leczenia z astmą niealergiczną ciężką, trudną do leczenia, niekontrolowaną dotychczasowym zalecanym przez GINA standardowym leczeniem (wg. GINA 5 stopień leczenia) oraz chorzy z astmą alergiczną lub eozynofilową po niepowodzeniu leczenia biologicznego, np. omalizumabem, mepilizumabem lub innym lekiem biologicznym.

#### *Kryteria włączenia do leczenia:*

- 1) Chorzy z ciężką astmą  $\geq 18$  rok życia, którzy pomimo leczenia maksymalnymi tolerowanymi dawkami leków mają objawy astmy i/lub mają duże ryzyko zaostrzeń w przyszłości,
- 2) Którzy wymagają stosowania kortykosteroidów doustnych przewlekłe lub w czasie zaostrzeń,
- 3) Którzy mieli dwa lub więcej zaostrzeń w ciągu roku,
- 4) Którzy mają niską jakość życia (ocenioną w kwestionariuszach ACT, AQLQ)

**Przeciwwskazania:**

- 1) Obecność stymulatora serca, kardiowertera-defibrylatora lub innych wszczepialnych urządzeń elektrycznych
- 2) Uczulenie na leki konieczne do przeprowadzenia bronchoskopii, w tym lidokaina, atropina, benzodiazepiny, propofol
- 3) Zaburzenia krzepnięcia
- 4) Przyjmowanie antykoagulantów, leków przeciwplatek, kwasu acetylosalicylowego lub innych NLPZ
- 5) Chorzy uprzedni leczeni termoplastyką oskrzelową nie powinni być ponownie leczeni w obrębie tych samych oskrzeli.

**Kryteria wymagane dla bezpiecznego wykonania BT:**

- 1) 50 mg prednizonu doustnie przez 3 dni przed BT, w dniu zabiegu i dzień po BT
- 2) PB FEV1 (po leku rozkurczowym) > 85% wartości przeciętnie uzyskiwanej przez chorego
- 3) Saturacja > 90%
- 4) Brak nasilenia objawów astmy w ciągu 48h przed BT
- 5) Brak zaostrzenia astmy oskrzelowej i zmian w leczeniu systemowym kortykosteroidami w ciągu ostatnich 14 dni.
- 6) Brak infekcji dróg oddechowych
- 7) Odstawienie leków przeciwkrzepliwych i przeciwplatek zgodnie z obowiązującymi wytycznymi

**Warunki dla personelu:** specjalista pulmonolog z doświadczeniem wykonywania badania bronchofiberoskopowego oraz z doświadczeniem leczenia chorych na ciężką astmę, anesteziolog z doświadczeniem prowadzenia znieczulenia ogólnego i wentylacji chorego przez maskę krtaniową, personel pielęgniarski.

**Warunki dla ośrodka:** oddział pulmonologii dysponujący własnym poddziałem intensywnej terapii lub z dostępem w miejscu do takiego oddziału, pracownia bronchofiberoskopii z możliwością prowadzenia znieczulenia ogólnego lub dostęp w miejscu do sali operacyjnej, sprzęt do bronchotermoplastyki.

[KPZ]

#### 4.2.2. **Wskazania, których dotyczy zlecenie**

Wnioskowane świadczenie dedykowane jest pacjentom z rozpoznaniem astmy (ICD10: J45) w następującej postaci:

- Astma niealergiczna w postaci ciężkiej, trudniej do leczenia i niekontrolowanej dotychczasowym standardowym leczeniem (wg GINA 5 stopień leczenia), lub
- Astma alergiczna lub eozynofilowa po niepowodzeniu leczenia biologicznego (Program lekowy: Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej oraz ciężkiej astmy eozynofilowej)

#### 4.2.3. **Opinie ekspertów klinicznych**

Wystąpiono o opinię do 10 ekspertów klinicznych. Otrzymało 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabelach poniżej.

W niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

## 4.2.3.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Tabela 2. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia.

Imię i nazwisko, sprawowana funkcja	Skutki następstw choroby lub stan zdrowia				
	Przedwczesny zgon	Niezdolność do samodzielnej egzystencji	Niezdolność do pracy	Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	Obniżenie jakości życia
prof. dr hab. n. med. Renata Janowska KW w dziedzinie chorób płuc			x	x	x
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Śladek Kierownik Oddziału Klinicznego Pulmonologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie	x	x	x	x	x

## 4.2.3.2. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia

Tabela 3. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia obywateli – priorytety zdrowotne.

Priorytety zdrowotne	prof. dr hab. n. med. Renata Janowska KW w dziedzinie chorób płuc	prof. dr hab. n. med. Krzysztof Śladek Kierownik Oddziału Klinicznego Pulmonologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie
Choroby układu krążenia		
Choroby nowotworowe		
Choroby układu oddechowego	x	x
Zapobieganie wypadkom i urazom oraz leczenie ich skutków		
Choroby psychiczne		
Choroby układu kostno-stawowego		
Choroby zakaźne		
Leczenie uzależnień		
Zapobieganie otyłości i cukrzycy		
Choroby środowiskowe		
Opieka nad matką, noworodkiem i dzieckiem do lat 3		
Choroby wieku rozwojowego		
Opieka długoterminowa		
Opieka geriatryczna		

Tabela 4. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia obywateli – wskaźniki epidemiologiczne.

Ekspert	Wskaźniki epidemiologiczne			
	Zapadalność	Chorobowość	Umieralność	Śmiertelność
prof. dr hab. n. med. Renata Janowska KW w dziedzinie chorób płuc		W Polsce choruje na astmę ok. 5,4% ludności; nie ma danych, ile choruje na astmę ciężką. Na świecie ok. 2,4 -10% chorych na astmę, ma astmę ciężką.	Umieralność na wszystkie postacie astmy wynosi 1,3 / 100 tys. ludności i zmniejszyła się w porównaniu z rokiem 2000 – wtedy wynosiła 3,6 /100 tys.	
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Śladek	-	-	-	-

Ekspert	Wskaźniki epidemiologiczne			
	Zapadalność	Chorobowość	Umieralność	Śmiertelność
Kierownik Oddziału Klinicznego Pulmonologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie				

#### 4.2.3.3. Znaczenie dla zdrowia obywateli

Tabela 5. Znaczenie dla zdrowia obywateli.

Ekspert	Istotność wnioskowanej technologii medycznej			
	Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość
prof. dr hab. n. med. Renata Janowska KW w dziedzinie chorób płuc		x		x
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Śladek Kierownik Oddziału Klinicznego Pulmonologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie		x	x	

### 4.3. Alternatywne technologie medyczne

#### 4.3.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 22.10.2018 r. przeszukano strony polskich oraz zagranicznych i międzynarodowych towarzystw naukowych, organizacji i instytucji zajmujących się astmą oraz internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM w celu odnalezienia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących bronchotermoplastyki w ciężkiej astmie. Wyszukiwaniem objęto lata 2012–2018.

Strony internetowe towarzystw związanych z rekomendacjami klinicznymi, zgodnie z wykazem internetowych źródeł informacji:

- Guidelines International Network (GIN), [www.g-i-n.net/](http://www.g-i-n.net/)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), [www.guidance.nice.org.uk/CG](http://www.guidance.nice.org.uk/CG)
- National Health and Medical Research Council (NHMRC), [www.nhmrc.gov.au/guidelines/index.htm](http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/index.htm)
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE) <http://kce.fgov.be>
- National Guideline Clearinghouse (NGC) [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)
- Trip Data Base (TRIP) [www.tripdatabase.com](http://www.tripdatabase.com)
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) <http://www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm>
- The Royal Australian College of General Practitioners Ltd. (RACGP) <http://www.racgp.org.au/your-practice/guidelines/>
- HealthInsite / HealthDirect, Australian Government initiative (AGI) <https://www.healthdirect.gov.au>
- Danish Health Authority (DHA) <http://www.irf.dk>
- East Lancashire Health Economy (ELHE) <http://www.elmmb.nhs.uk/guidelines>
- Registered Nurses' Association of Ontario (RNAO) [http://www.rnao.org/Page.asp?PageID=1212&SiteNodeID=155&BL\\_ExpandID=](http://www.rnao.org/Page.asp?PageID=1212&SiteNodeID=155&BL_ExpandID=)
- Medycyna Praktyczna (MP) [www.mp.pl](http://www.mp.pl)
- the Swedish National Board of Health and Welfare (SNBoHaW) <http://www.socialstyrelsen.se/nationalguidelines>
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) [https://www.icsi.org/guidelines\\_\\_more](https://www.icsi.org/guidelines__more)
- British Thoracic Society (BTS) <https://www.brit-thoracic.org.uk/>

- Polska Federacja Stowarzyszeń Chorych na Astmę, Alergię i POChP <http://www.astma-alergia-pochp.pl>
- America College of Chest Physicians (CHEST) <https://www.chestnet.org/>
- Polskie Towarzystwo Chorób Płuc <http://www.ptchp.org/>

Do opracowania włączono łącznie 5 rekomendacji z lat 2012–2018: GINA 2018, NACA 2016, SIGN 2016, ERS / ATS 2014 oraz NICE 2012.

Wszystkie odnalezione wytyczne w przedmiotowym wskazaniu powstały na podstawie przeglądów literatury (systematycznych lub niesystematycznych) oraz konsensusu eksperckiego bądź stanowią zaktualizowaną wersję poprzednich wytycznych.

Podsumowanie najważniejszych odnalezionych informacji przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Rekomendacje kliniczne w zakresie stosowania bronchotermoplastyki w ciężkiej astmie.**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>GINA 2018</b></p> <p><b>Global Initiative for Asthma</b></p> <p><b>Międzynarodowe</b></p> <p>Wytyczne dotyczące zarządzania oraz prewencji astmy</p> <p>Zalecenia opracowane na podstawie przeglądu systematycznego oraz konsensusu eksperckiego</p>	<p>Dodatkowe leczenie za pomocą <b>bronchotermoplastyki</b> można rozważyć u niektórych dorosłych pacjentów z ciężką astmą (Poziom B).</p> <p>Dla prawidłowo wyselekcjonowanych dorosłych pacjentów z niekontrolowaną astmą poza korzystaniem z rekomendowanych zasad leczenia oraz skierowaniem do specjalistycznego centrum astmy, <b>bronchotermoplastyka</b> jest potencjalną opcją terapeutyczną w niektórych krajach (Poziom B).</p> <p>Przy wyborze pacjentów do tej <b>procedury</b> (Analizy: <b>bronchotermoplastyka</b>) powinna zostać zachowana ostrożność, ponieważ liczba badań na jej temat jest mała, a pacjenci z przewlekłą chorobą zatok, częstymi infekcjami w klatce piersiowej lub <math>FEV_1 &lt; 60\%</math> byli wykluczani (Poziom D).</p> <p><u>Uwagi:</u> Poziomy dowodów: B – RCT i metaanalizy, ograniczona ilość danych. D – Konsensus.</p>
<p><b>NACA 2016</b></p> <p><b>National Asthma Council Australia</b></p> <p><b>Australia</b></p> <p>Wytyczne dotyczące zarządzania astmą u dorosłych</p> <p>Zalecenia opracowane na podstawie obecnych dowodów oraz wiedzy medycznej</p>	<p><b>Bronchotermoplastyka</b> wykorzystuje energię cieplną do ablacji mięśni gładkich w obrębie oskrzela. Obecnie, procedura jest badana pod kątem leczenia pacjentów z astmą, która nie jest dobrze kontrolowana za pomocą leków (ang. medical management).</p> <p>Istnieją ograniczone dowody, na podstawie których można ocenić skuteczność tej procedury. Wstępne wyniki sugerują, że jest dobrze tolerowana i może zmniejszyć częstość poważnych zaostrzeń i wizyt w oddziałach ratunkowych.</p> <p><u>Uwagi:</u> W wytycznych nie zawarto informacji o sile i jakości dowodów.</p>
<p><b>SIGN 2016</b></p> <p><b>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</b></p> <p><b>Szkocja</b></p> <p>Wytyczne dotyczące zarządzania astmą</p> <p>Zalecenia są aktualizacją wytycznych z 2014 roku</p>	<p>U wybranych dorosłych pacjentów z umiarkowaną lub ciężką astmą (w wieku 18–65 lat), u których astma jest słabo kontrolowana, pomimo maksymalnej terapii, stosowanie <b>bronchotermoplastyki</b> wykazało, że ta metoda zmniejsza częstość poważnych ataków astmy, liczbę wizyt w szpitalnych oddziałach ratunkowych (ang. emergency departments), liczbę dni nieobecności w pracy lub szkole po leczeniu. Liczba wizyt w oddziałach ratunkowych, ale nie w przypadku ostrych napadów astmy, jest zmniejszona w okresie od pierwszego leczenia do roku po leczeniu. Zmniejszenie częstości ataków astmy i wizyt w oddziałach ratunkowych może trwać nawet do pięciu lat po leczeniu. (Poziom 1++, 3)</p> <p><b>Bronchotermoplastyka</b> powoduje niewie ką poprawę jakości życia w astmie rok po leczeniu. (Poziom 1++)</p> <p><b>Bronchotermoplastyka</b> nie powoduje stałej poprawy w występowaniu objawów astmy lub <math>FEV_1</math> i co najwyżej bardzo mały wzrost PEF. (Poziom 1++, 1+)</p> <p><b>Bronchotermoplastyka</b> powoduje wzrost liczby objawów związanych z astmą i liczby przyjęć do szpitala w okresie leczenia. Mimo to, ogólny wzrost w przyjęciach do szpitala w związku z <b>bronchotermoplastyką</b> nie występuje podczas jednego roku. (Poziom 1++)</p> <p>Istnieje kilka dowodów na długotrwałe bezpieczeństwo procedury od jednego do pięciu lat po leczeniu w związku ze zgłaszaniem zdarzeń niepożądanych, stabilną czynnością płuc i brakiem wzrostu liczby hospitalizacji i wizyt w izbie przyjęć (ang. emergency room). (Poziom 1+, 3)</p> <p>W przypadku dorosłych pacjentów, którzy pomimo optymalnej terapii mają słabo kontrolowaną astmą, można rozważyć <b>bronchotermoplastykę</b>. (Stopień A)</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>W przypadku <b>bronchotermoplastyki</b> ocena i leczenie powinny zostać podjęte w ośrodkach, które mają doświadczenie w ocenie trudnych do kontrolowania przypadków astmy i w fibrooptycznych procedurach bronchoskopowych.*</p> <p>Równowaga między ryzykiem i korzyściami <b>bronchotermoplastyki</b> powinna być omówiona z pacjentami, w przypadkach których rozważana jest ta procedura.*</p> <p>Zaleca się długoterminową obserwację leczonych pacjentów.*</p> <p>Zaleca się, aby dalsze badania dotyczyły czynników, które identyfikują pacjentów, którzy skorzystają lub nie skorzystają z leczenia za pomocą bronchotermoplastyki.*</p> <p><u>Uwagi:</u></p> <p>* Zalecana praktyka oparta na doświadczeniach klinicznych grupy opracowującej wytyczne.</p> <p>Poziomy dowodów:</p> <p>1++ Metaanalizy wysokiej jakości, przeglądy systematyczne RCT lub RCT z niskim ryzykiem błędu</p> <p>1+ Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT z niskim ryzykiem błędu</p> <p>3 Badania nieanalityczne, np. seria przypadku, opis przypadku</p> <p>Stopnie dowodów:</p> <p>A Przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT oceniane jako 1 ++ i bezpośrednio dotyczący populacji docelowej; lub materiał dowodowy składający się głównie z badań sklasyfikowanych jako 1+, bezpośrednio dotyczący populacji docelowej i wykazujący ogólną spójność wyników</p>
<p><b>ERS / ATS 2014</b></p> <p><b>European Respiratory Society / American Thoracic Society</b></p> <p><b>Międzynarodowe</b></p> <p>Wytyczne dotyczące definicji, ewaluacji oraz leczenia ciężkiej astmy</p> <p>Zalecenia opracowane na podstawie przeglądu systematycznego oraz konsensusu eksperckiego</p>	<p>Zaleca się wykonywanie <b>bronchotermoplastyki</b> tylko u dorosłych z ciężką astmą w kontekście zatwierdzonego przez Institutional Review Board rejestru lub badania klinicznego (silne zalecenie, dowody bardzo niskiej jakości). Jest to silna rekomendacja, ze względu na bardzo niskie zaufanie do obecnie dostępnych szacunków wpływu <b>bronchotermoplastyki</b> na pacjentów z ciężką astmą. Zarówno potencjalne korzyści, jak i szkody mogą mieć duże długoterminowe skutki. Konsekwencje nowego podejścia do leczenia astmy za pomocą inwazyjnej interwencji nie są znane. Potrzebne są specjalnie ukierunkowane badania, aby określić jego wpływ na istotne pierwszorzędowe punkty końcowe, takie jak: wskaźniki zaostrzeń oraz długotrwały wpływ na parametry określające czynność płuc. Konieczne są także badania, aby lepiej zrozumieć fenotypy pacjentów, od których uzyskiwano odpowiedź na leczenie, efekty u pacjentów z ciężką obturacyjną astmą (FEV<sub>1</sub> &lt;60% wartości przewidywanej) lub u których stosowane są kortykosteroidy ogólnoustrojowe, oraz długofalowe korzyści i bezpieczeństwo. Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na brzmienie tego zalecenia w przyszłości.</p> <p><u>Uwagi:</u></p> <p>W wytycznych nie zawarto informacji o sile i jakości dowodów.</p>
<p><b>NICE 2012</b></p> <p><b>National Institute for Health and Care Excellence</b></p> <p><b>Wielka Brytania</b></p> <p>Wytyczne dotyczące bronchotermoplastyki w ciężkiej astmie</p> <p>Zalecenia opracowane na podstawie przeglądu niesystematycznego</p>	<p>Dowody na skuteczność <b>bronchotermoplastyki</b> w ciężkiej astmie pokazują pewną poprawę w zakresie występowania objawów i jakości życia oraz zmniejszenie zaostrzeń oraz przyjęć do szpitala. Dowody dotyczące bezpieczeństwa są wystarczające tylko w zakresie krótko lub średnioterminowym. Wymagane są dodatkowe dowody dotyczące bezpieczeństwa procedury w zakresie długoterminowym. Dlatego ta procedura powinna być wykorzystywana tylko ze specjalnymi ustaleniami dotyczącymi kierowania procesem leczniczym, zgody i audytu lub badań.</p> <p>NICE zachęca do dalszych badań nad <b>bronchotermoplastyką</b> w ciężkich przypadkach astmy. Wyniki badań powinny zawierać obiektywne pomiary pracy płuc, kontrolę objawów, zapotrzebowanie na leki i ocenę jakości życia. Długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność są szczególnie ważne. Współpraca pomiędzy jednostkami publikującymi dane na temat pacjentów nie uczestniczących w badaniach naukowych mogą również być cenne. Komitet odnotował niską jakość życia, często związaną z ciężką astmą i fakt, że często potrzebne są liczne leki. <b>Bronchotermoplastyka</b> ma potencjał, aby zaoferować wielu pacjentom poprawę jakości życia, jeśli dalsze dowody potwierdzą jej skuteczność. Specjaliści stwierdzili, że zredukowanie objawów i poprawa jakości życia, redukcja liczby zaostrzeń oraz przyjęć do szpitala były bardziej istotnymi wynikami skuteczności niż wyniki czynnościowych badań płuc. Komitet zauważył, że wielu pacjentów jest młodych, dlatego też szczególnie ważne jest monitorowanie ich pod kątem ewentualnych długotrwałych niekorzystnych skutków, takich jak rozwinięcie się zężeń oskrzeli.</p> <p><u>Uwagi:</u></p> <p>W wytycznych nie zawarto informacji o sile i jakości dowodów.</p>

## Podsumowanie

W zależności od towarzystwa naukowego, w leczeniu ciężkiej astmy (kolejność chronologiczna od najnowszych do najstarszych):

- rekomenduje się rozważenie zabiegu bronchotermoplastyki jako dodatkową metodę leczenia niektórych dorosłych pacjentów z ciężką astmą (GINA 2018);



- podkreśla się istnienie ograniczonych dowodów, wskazujących na ocenę skuteczności procedury bronchotermoplastyki (NACA 2016);
- zaleca się rozważenie bronchotermoplastyki u dorosłych pacjentów, którzy pomimo optymalnej terapii mają słabo kontrolowaną astmę oraz zaleca się długoterminową obserwację leczonych pacjentów (SIGN 2016);
- rekomenduje się wykonywanie bronchotermoplastyki tylko u dorosłych z ciężką astmą w kontekście zatwierdzonego przez Institutional Review Board rejestru lub badania klinicznego (ERS/ATS 2014);
- zaleca się dalsze badania nad bronchotermoplastyką w ciężkich przypadkach astmy (NICE 2012).

#### 4.3.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 10 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabelach poniżej.

Przedstawione poniżej opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 7. Najtańsza / najskuteczniejsza / rekomendowana technologia stosowana w Polsce we wskazaniu ciężka astma.

Ekspert	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wskazaniu diagnostyki chorób układu krążenia	Najskuteczniejsza technologia stosowana w Polsce we wskazaniu diagnostyki chorób układu krążenia	Rekomendowana technologia stosowana w Polsce we wskazaniu diagnostyki chorób układu krążenia
prof. dr hab. n. med. Renata Janowska KW w dziedzinie chorób płuc	Innych rozwiązań nie ma.	Innych metod leczenia nie ma.	Innych metod leczenia nie ma.
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Stadek Kierownik Oddziału Klinicznego Pulmonologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie	Leczenie farmakologiczne zgodnie ze standardami GINA 2017 oparte o wziewnych i doustnych glikokortykosteroidach oraz LAMA, LAMA z uwzględnieniem kosztów leczenia zaostrzeń, hospitalizacji i absencji w pracy.	Astma jest chorobą heterogenną i odpowiednie leczenie dostosowane jest do jej różnych postaci. W przypadku ciężkiej astmy alergicznej najskuteczniejszym leczeniem jest podawanie omalizumabu (anty-IgE), a w przypadku astmy ciężkiej eozynofilowej mepolizumabu (anty-IL5). Dzięki temu leczeniu udaje się poprawić kontrolę choroby oraz jakość życia chorych, zmniejszyć liczbę zaostrzeń choroby, liczbę dodatkowych wizyt lekarskich i hospitalizacji oraz zmniejszyć dawki wziewnych i doustnych glikokortykosteroidów. Dla chorych na ciężką astmę nie kwalifikujących się do leczenia biologicznego aktualnie nie dysponujemy żadną inną formą leczenia poza standardową farmakoterapią, która jak wiadomo nie jest dla tych chorych skuteczna.	Rekomendowanym świadczeniem w wytycznych postępowania w Polsce jest standardowe farmakologiczne leczenie ciężkiej astmy zgodnie z zaleceniami, z uwzględnieniem ewentualnie wymaganego leczenia szpitalnego w razie zaostrzeń choroby. W zaleceniach światowych GINA 2015 dla tej grupy chorych rekomendowana jest również bronchotermoplastyka, która wciąż nie jest dostępna w Polsce.

Tabela 8. Podobne rozwiązania technologiczne – wskazane przez ekspertów.

Ekspert	Podobne rozwiązania technologiczne
prof. dr hab. n. med. Renata Janowska KW w dziedzinie chorób płuc	Metoda ta jest stosowana w badaniach klinicznych (Indirect comparison of bronchial thermoplasty versus omalizumab for uncontrolled severe asthma. Robert M Niven et al. Journal of Asthma 2018, 55 443–451), także w programach badawczych (Centrum Yale dla astmy i chorób oddechowych YCAAD). Czy jest inaczej finansowana lub ma inne ramy organizacyjne nie wiem.
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Śladek Kierownik Oddziału Klinicznego Pulmonologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie	Świadczenie bronchotermoplastyki jest stosowane zgodnie z przyjętymi kryteriami leczenia ciężkiej astmy w USA, w Kanadzie, krajach Europy Zachodniej, w warunkach szpitalnych, a jego koszty pokrywane są przez dostępne, lokalne firmy ubezpieczenia zdrowia.

Tabela 9. Technologia medyczna, która w praktyce medycznej zostanie zastąpiona przez wnioskowaną technologię – wskazane przez ekspertów.

Ekspert	Technologię medyczna, która w praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez wnioskowaną technologię
prof. dr hab. n. med. Renata Janowska KW w dziedzinie chorób płuc	Aktualnie nie ma alternatywnego świadczenia w praktyce lekarskiej, gdyż jest to oryginalna metoda terapeutyczna. Jej efektem jest zmniejszenie intensywnej terapii farmakologicznej w astmie ciężkiej, zmniejszenie liczby zaostrzeń, poprawa jakości życia.
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Śladek Kierownik Oddziału Klinicznego Pulmonologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie	Bronchotermoplastyka nie jest procedurą konkurencyjną dla innych sposobów leczenia astmy i nie zastąpi inne dostępne świadczenia. Wnioskowane świadczenie bronchotermoplastyki, w przypadku poprawy stanu chorego może wpłynąć na zmniejszenie liczby świadczeń ambulatoryjnego i szpitalnego leczenia ciężkiej astmy.

Tabela 10. Mocne i słabe strony wnioskowanej technologii – wskazane przez ekspertów.

Ekspert	Wnioskowana technologia	
	mocne strony	słabe strony
prof. dr hab. n. med. Renata Janowska KW w dziedzinie chorób płuc*	-	-
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Śladek Kierownik Oddziału Klinicznego Pulmonologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skuteczność kliniczna świadczenia porównywalna do efektu leczenia biologicznego w astmie alergicznej (omalizumab) i eozynofilowej (mepolizumab) u chorych na ciężką niekontrolowaną postać choroby.</li> <li>• Świadczenie dedykowane dla chorych na ciężką astmę nie kwalifikujących się do leczenia biologicznego.</li> <li>• Jednorazowe świadczenie w przeciwieństwie do potrzeby podawania leku biologicznego co miesiąc przez minimum dwa lata lub dłużej.</li> <li>• Świadczenie bezpieczne i dobrze tolerowane.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Koszt świadczenia uniemożliwia jego stosowanie poza ewentualnym programem leczenia jako świadczenie gwarantowane.</li> <li>• Ograniczenia w wykonywaniu świadczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Posiadanie urządzenia do wykonywania bronchotermoplastyki;</li> <li>○ Dostęp do jednorazowych sond (koszyczków do termoplastyki finansowanych z programu leczenia).</li> <li>○ Konieczność wykonywania świadczenia w ośrodkach pulmonologicznych, posiadających doświadczenie w leczeniu chorych z ciężką astmą oraz doświadczenie i umiejętności wykonywania bronchof beroskopii w warunkach znieczulenia ogólnego.</li> </ul> </li> </ul>

\* - Nie udzielono odpowiedzi na to pytanie.

Tabela 11. Warunki kwalifikacji pacjentów do świadczenia – wskazane przez ekspertów.

Ekspert	Warunki kwalifikacji
prof. dr hab. n. med. Renata Janowska KW w dziedzinie chorób płuc	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci powyżej 18 roku życia z astmą ciężką, tzn. gdy do uzyskania kontroli astmy konieczne jest leczenie glikokortykosteroidami (gks) wziewnymi w dużych dawkach łącznie z długodziałającymi lekami rozszerzającymi oskrzela (LABA) lub łącznie z lekami przeciwleukotrienowymi przez poprzedzający rok lub stosujący gks doustnie przez ponad połowę roku poprzedzającego,</li> </ul>

Ekspert	Warunki kwalifikacji
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci, u których wystąpiły przynajmniej 2 ciężkie zaostrzenia astmy oskrzelowej w ostatnim roku lub zaostrzenie wymagające hospitalizacji, mimo intensywnego leczenia ambulatoryjnego,</li> <li>• Wiek powyżej 18 r.ż.,</li> <li>• FEV<sub>1</sub> po leku rozszerzającym oskrzela <math>\geq 65\%</math> wartości należytnej.</li> </ul>
<p><b>prof. dr hab. n. med. Krzysztof Śladek</b>  <b>Kierownik Oddziału Klinicznego Pulmonologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie</b></p>	<p>Do zabiegu kwalifikowani powinni być chorzy na astmę niealergiczną ciężką, trudną do leczenia, niekontrolowaną dotychczasowymi zalecanym przez GINA standardowym leczeniem farmakologicznym (wg GINA 5 stopień leczenia) oraz chorzy z astmą alergiczną lub eozynofilową po niepowodzeniu leczenia biologicznego, np. omalizumabem, mepulizumabem lub innym lekiem biologicznym.</p> <p>Zgodnie z zaleceniami zabieg bronchotermoplastyki wykonywany powinien być w oparciu o następujące kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chorzy z ciężką astmą <math>\geq 18</math> rok życia, którzy pomimo leczenia maksymalnymi tolerowanymi dawkami leków mają objawy astmy i/lub mają duże ryzyko zaostrzeń w przyszłości;</li> <li>• Chorzy, którzy wymagają stosowania kortykosteroidów doustnych przewlekłe lub w czasie zaostrzeń;</li> <li>• Chorzy, którzy mieli dwa lub więcej zaostrzeń w ciągu roku;</li> <li>• Chorzy, którzy mają niską jakość życia (ocenionych w kwestionariuszach ACT, AQLQ).</li> </ul> <p>Przeciwwskazania obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obecność stymulatora serca, kardiowertera–defibrilatora lub innych wszczepialnych urządzeń elektrycznych;</li> <li>• Uczulenie na leki konieczne do przeprowadzania bronchoskopii, w tym lidokaina, atropina, benzodiazepiny, propofol;</li> <li>• Zaburzenia krzepnięcia;</li> <li>• Przyjmowanie antykoagulantów, leków przeciwplatekcyjnych, kwasu acetylosalicylowego lub innych NLPZ;</li> <li>• Chorzy uprzednio leczeni termoplastyką oskrzelową nie powinni być ponownie leczeni w obrębie tych samych oskrzeli (nie są dostępne kliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa i efektywności ponownego leczenia).</li> </ul>

Tabela 12. Procedury alternatywne – wskazane przez ekspertów.

Ekspert	Opinia
<p><b>prof. dr hab. n. med. Renata Janowska</b>  <b>KW w dziedzinie chorób płuc</b></p>	<p>Podstawą leczenia ciężkiej astmy jest terapia farmakologiczna: stosowanie glikokortykosteroidów wziewnych w dużych dawkach oraz leków rozkurczających oskrzela. Często jest konieczne podawanie glikokortykosteroidów doustnie u niektórych chorych. Korzystne jest dodanie ipratropium wziewnie, a w astmie aspirynowej – leków antyleukotrienowych.</p> <p>Konieczne należy leczyć choroby współistniejące, które mogą wpływać na stan chorego – przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok, refluksu żołądkowo-przełykowego lub obturacyjnego zespołu bezdechu w czasie snu.</p> <p>Są to rekomendacje obecnie obowiązujące.</p>
<p><b>prof. dr hab. n. med. Krzysztof Śladek</b>  <b>Kierownik Oddziału Klinicznego Pulmonologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie</b></p>	<p>Aktualnie dysponujemy możliwością leczenia chorych na ciężką astmę alergiczną z alergią całoroczną lekiem biologicznym – omalizumab (przeciwciałem przeciw IgE) oraz chorych na ciężką astmę eozynofilową, tzn. z eozynofilią bezwzględnie <math>&gt;350</math> kom/cm<sup>3</sup> – lekiem biologicznym anty-IL5 mepolizumab w ramach programu lekowego (J-45 program lekowy leczenia ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej oraz ciężkiej astmy eozynofilowej). Pozostałym chorym, nie kwalifikującym się do programu lekowego możemy zaproponować standardowe leczenie ciężkiej astmy oparte na dużych dawkach wziewnych glikokortykosteroidów, LABA i LAMA oraz doustnych glikokortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym ze świadomością ich działań niepożądanych.</p>

#### 4.3.3. Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnych

Na podstawie przekazanych opinii ekspertów oraz odnalezionych wytycznych klinicznych, jako technologie alternatywną dla bronchotermoplastyki wybrano standardowe leczenie farmakologiczne (ostatnia linia leczenia zachowawczego).

W przedstawionej Karcie Problemu Zdrowotnego oraz w przekazanych opiniach eksperckich wskazano, iż bronchotermoplastyka nie zastąpi obecnie wykonywanych świadczeń. Jest alternatywną metodą leczenia dla pacjentów, u których nie uzyskano kontroli astmy przy wykorzystaniu dostępnego leczenia farmakologicznego lub leczenia lekami biologicznymi (program lekowy B.44) dla pacjentów z astmą alergiczną lub eozynofilową. Pacjenci u których leczenie dostępnymi w programie lekami biologicznymi nie przyniosło skutku zostają wyłączeni

z programu oraz ponownie leczeni dostępną standardową terapią. Zgodnie więc z kryteriami kwalifikacji pacjentów, jako komparator dla bronchotermoplastki należy przyjąć najlepszą możliwą terapię wspomagającą (Best Supportive Care [dalej: BSC]), tj. standardowe leczenie farmakologiczne.

W leczeniu farmakologicznym stosuje się przede wszystkim:

- Leki kontrolujące przebieg choroby, przyjmowane regularnie (stałe, codziennie) – GKS wziewne, długo działające beta2-mimetyki wziewne, długo działające leki przeciwcholinergiczne (tiotropium), leki przeciwleukotrienowe, metyloksantyny w postaci o przedłużonym działaniu (teofilina)
- Leki przyjmowane doraźnie (zwane objawowymi) – szybko działające beta2-mimetyki wziewne, krótko działające wziewne leki przeciwcholinergiczne. Do tej grupy zalicza się także GKS doustne i inne leki stosowane przez krótki czas w celu opanowania zaostrzeń astmy
- Dodatkowe metody leczenia stosowane u chorych na astmę ciężką – GKS doustne, przeciwciała monoklonalne przeciwko IgE i IL-5 (Program lekowy B.44)

Do stosowanych leków w leczeniu astmy u dorosłych zalicza się:

- Beta2-mimetyki wziewne krótko działające: fenoterol, salbutamol
- Beta2-mimetyki wziewne długo działające (LABA): formoterol, salmeterol
- Glikokortykosteroidy wziewne (GKS): beklometazon, budezonid, cyklerzonid, flutykazon (propionian), mometazon, triamcynolon
- Preparaty złożone LABA + GKS w jednym inhalatorze: formoterol + budezonid, salmeterol + flutykazon (propionian), formoterol + beklometazon, wilanterol + flutykazon (furoinian)
- Leki przeciwcholinergiczne krótko działające: ipratropium
- Leki przeciwcholinergiczne długo działające: tiotropium

#### 4.3.4. Opis wybranych technologii alternatywnych

W leczeniu ciężkiej astmy, zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. poz. 105), obecnie stosowane są leki, finansowane ze środków publicznych w Polsce, zawierające następujące substancje czynne:

- Beklometazon (łac. Beclometasonum),
- Budezonid (łac. Budesonidum),
- Cyklenozid (łac. Ciclesonidum),
- Flutykazon (łac. Fluticasonum),
- Formoterol (łac. Formoteroli fumaras, Formoterolum),
- Bromek ipratropium (łac. Ipratropii bromidum),
- Mometazon (łac. Mometasonum),
- Salmeterol (łac. Salmeterolum),
- Montelukastum (30%) (łac. Montelukastum (30%)),
- Beklometazon + Formoterol (łac. Beclometasonum + Formoterolum),
- Budezonid + Formoterol (łac. Budesonidum + Formoteroli fumaras dihydricus),
- Budezonid + Formoterol (łac. Budesonidum + Formoterolum),
- Fenoterol + Bromek ipratropium (30%) (łac. Fenoterolum + Ipratropii bromidum (30%)),
- Propionian flutykazonu + Salmeterol (łac. Fluticasoni propionas + Salmeterolum),
- Dipropionian betametazonu + sól sodowa fosforanu betametazonu (łac. Betamethasoni dipropionas + Betamethasoni natrii phosphas),
- Hydrokortyzon (łac. Hydrocortisonum),
- Metylprednizolon (łac. Methylprednisolonum),
- Prednizolon (łac. Prednisolonum),
- Prednizon (łac. Prednisonum),
- Salbutamol (łac. Salbutamolum),
- Teofilina (łac. Theophyllum),

- Bromek tiotropiowy (łac. Tiotropii bromidum),
- Triamcynolon (łac. Triamcinolonum).

Jednocześnie, istnieje Program Lekowy B.44 – *Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD10 J45)*. W ramach programu dostępne są dla pacjentów dwa leki biologiczne – omalizumab oraz mepolizumab. Niemniej, zgodnie z opisem świadczenia w Karcie Problemu Zdrowotnego, program nie jest komparatorem dla BT.

## 5. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

### 5.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących Bronchotermoplastyki we wskazaniu: ciężka astma, dokonano przeszukiwania baz danych naukowych: MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 2.11.2018 r. przez dwóch analityków. Wyszukiwanie nie było objęte ograniczeniem czasowym. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 11. *Załączniki*.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

**Populacja:** Pacjenci chorzy na astmę ciężką, powyżej 18 roku życia

**Interwencja:** Bronchotermoplastyka

**Komparator:** standardowa terapia farmakologiczna

**Punkty końcowe:** nieograniczone

**Typ badań:** Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności.

Gdyby nie odnaleziono przeglądów systematycznych z metaanalizą, włączonoby przeglądy systematyczne bez metaanalizy, a następnie badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych.

Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączonoby prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (I/II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy, włączono by inne badania, opisy serii przypadków oraz opisy przypadków.

Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.

### 5.2. Opis badań włączonych do przeglądu

#### 5.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

W wyniku wyszukiwania systematycznego odnaleziono 5 przeglądów systematycznych: D’Anci 2017, Niven 2017, Zhou 2015, Torrego 2014, Wu 2011 oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania Bronchotermoplastyki. Wszystkie odnalezione przeglądy przedstawiają wyniki z części lub wszystkich badań: Cox 2007 (AIR), Castro 2010 (AIR2), Pavord 2007 (RISA), Thomson 2011 (AIR extension), Wechsler 2013 (AIR2 extension) oraz Pavord 2013 (RISA extension).

Do analizy włączono najbardziej aktualny, uwzględniający najszerszą populację przegląd systematyczny: D’Anci 2017. Wszystkie badania uwzględnione w odrzuconych publikacjach zawierają się we włączonym do analizy przeglądzie D’Anci 2017. Charakterystykę przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego.**

Badanie	Kryteria selekcji	Włączone badania
<p><b>D’Anci 2017</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> The National Institutes of Health (NIH), National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)</p> <p><u>Cel:</u> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bronchotermoplastyki u dorosłych chorych na astmę</p> <p><u>Synteza wyników:</u> jakościowa</p>	<p><u>Populacja:</u> pacjenci chorzy na astmę powyżej 18 roku życia</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> przeglądy systematyczne, metaanalizy, randomizowane próby kontrolne (RCT), nierandomizowane badania interwencyjne z grupą kontrolną. Opisy i serie przypadków włączano by do analizy bezpieczeństwa.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Badania <i>in vivo</i>, <i>in vitro</i> oraz na zwierzętach.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bronchotermoplastyka</li> </ul>	<p><u>Włączone badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>RCT: <ul style="list-style-type: none"> <li>Pavord 2007 (RISA) <ul style="list-style-type: none"> <li>Populacja: BT (n=15), Kontrolna (n=17)</li> </ul> </li> <li>Cox 2007 (AIR) <ul style="list-style-type: none"> <li>Populacja: BT (n=56), Kontrolna (n=56)</li> </ul> </li> <li>Castro 2010 (AIR 2) <ul style="list-style-type: none"> <li>Populacja: BT (n=190), Kontrolna (n=98)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>Przedłużone badania RCT: <ul style="list-style-type: none"> <li>Pavord 2013 (RISA – badanie przedłużone) <ul style="list-style-type: none"> <li>Populacja: BT (n=14)</li> </ul> </li> <li>Thomson 2011 (AIR – badanie przedłużone) <ul style="list-style-type: none"> <li>Populacja: BT (n=45), Kontrolna (n=24)</li> </ul> </li> <li>Wechsler 2013 (AIR 2 – badanie przedłużone)</li> </ul> </li> </ul>

Badanie	Kryteria selekcji	Włączone badania
<p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 20 kwietnia 2017 r.</p>	<p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Standardowa opieka: proces leczenia określony przez lekarza prowadzącego</li> <li>• Placebo: Bronchoskopia bez termoplastyki</li> </ul> <p><u>Punkty końcowe odnoszące się do skuteczności:</u></p> <p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrola astmy: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Asthma Control Test (ACT) / Childhood ACT;</li> <li>○ Asthma Control Questionnaire (ACQ);</li> </ul> </li> <li>• Nasilenie astmy: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Systematyczne przyjmowanie kortykosteroidów przez min. 3 dni;</li> <li>○ Hospitalizacje spowodowane astmą;</li> <li>○ Wizyty w SOR spowodowane astmą;</li> <li>○ Pilne wizyty spowodowane astmą (inne niż SOR);</li> <li>○ Skierowania na OIOM lub intubację spowodowane astmą;</li> </ul> </li> <li>• Wykorzystanie i koszty opieki zdrowotnej: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Wizyty ambulatoryjne spowodowane astmą;</li> <li>○ Wykorzystane leki (uwzględniając nazwę leku, dawkę oraz czas trwania) z powodu astmy;</li> <li>○ Hospitalizację, wizyty SOR, pilne wizyty spowodowane astmą;</li> <li>○ Zasoby wykorzystane przy interwencji;</li> </ul> </li> <li>• Badania czynnościowe płuc: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Szczytowy przepływ wydechowy (PEF);</li> <li>○ Spirometria;</li> <li>○ Nadreaktywność oskrzeli;</li> </ul> </li> <li>• Jakość życia: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kwestionariusz jakości życia – astma.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Występowanie objawów astmy.</li> </ul> <p><u>Punkty końcowe odnoszące się do bezpieczeństwa:</u></p> <p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zgony (spowodowane astmą oraz wszystkie przypadki)</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zdarzenia niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zgłoszone przez pacjenta podrażnienie dróg oddechowych (kaszel, świszczący oddech, duszność, dyskomfort w klatce piersiowej);</li> <li>○ Upośledzenie funkcji dróg oddechowych (ang. airway compromise);</li> <li>○ Infekcję górnych lub dolnych dróg oddechowych;</li> <li>○ Niedodma;</li> <li>○ Krwioplucie.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Populacja: BT (n=162)</li> <li>• Retrospektywne: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bicknell 2015 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Populacja: p. kliniczni (n=10), p. z RCT(AIR, AIR2, RISA) (n=15)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Obserwacyjne: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ McCambridge 2016 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Populacja: case study (n=1)</li> </ul> </li> <li>○ Nguyen 2016 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Populacja: case study (n=1)</li> </ul> </li> <li>○ Balu 2015 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Populacja: case study (n=1)</li> </ul> </li> <li>○ Facciolongo 2015 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Populacja: case study (n=1)</li> </ul> </li> <li>○ Doeing 2013 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Populacja: case study (n=1)</li> </ul> </li> <li>○ Doeing 2013b <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Populacja: BT (n=8)</li> </ul> </li> <li>○ Mahajan 2012 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Populacja: case study (n=1)</li> </ul> </li> <li>○ Cox 2006 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Populacja: BT (n=16)</li> </ul> </li> </ul> </li></ul>

### 5.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu

Włączony do analizy przegląd systematyczny D’Anci 2017 zostały poddany ocenie za pomocą skali AMSTAR2, w której został uznany za *przegląd systematyczny o umiarkowanej jakości*. Punkty w skali AMSTAR2 zostały objęte za:

- brak określenia źródeł finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu;
- nieuwzględnienie opinii ekspertów z danej dziedziny;
- brak uzasadnienia wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.

## 5.3. Wyniki

### 5.3.1. Przeglądy systematyczne

Do analizy włączono jedno opracowanie wtórne (raport zawierający przegląd systematyczny sporządzony na zamówienie AHRQ przez ECRI Institute–Penn Medicine Evidence-based Practice Center) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bronchotermoplastyki.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki 3 badań RCT (AIR, AIR2 i RISA) wraz z badaniami przedłużonymi i 1 badania obserwacyjnego (Bicknell 2015) włączonych do publikacji D’Anci 2017.

#### 5.3.1.1. Analiza skuteczności



Tabela 14. Wyniki w zakresie punktów końcowych odnoszących się do skuteczności bronchotermoplastyki pierwszorzędowych punktów końcowych w przeglądzie systematycznym D'Anci 2017.

Punkt końcowy		Badanie/Publikacja	Wyniki		Analiza statystyczna
			BT*	Komparator*	
<b>Punkty pierwszorzędowe</b>					
<b>1. Kontrola astmy wg ACQ (pkt)</b>	Przed BT – 12 miesięcy po BT	Bicknell 2015*	MD=-0,5 [95% CI (-1,5; 0,4)]*	MD=-0,8 [95% CI (-1,4; 0,01)]*	<b>p=0,003</b>
		AIR2 / Castro 2010	M=-0,82 (SD=0,95)	M=-0,77 (SD=1,08)	PPS=0,638
		<b>AIR / Cox 2007</b>	<b>M=2,5 (SD=0,92) / M=1,32 (SD=0,85)</b>	<b>M=2,16 (SD=0,86) / M=1,69 (SD=0,99)</b>	<b>p=0,001</b>
	5 lat po BT (ukończony 5-letni follow-up/nieukończony 5-letni follow-up) – przed BT	AIR2 / Wechsler 2013	M=2,1 (SD=0,84) M=2,3 (SD=1,02)	M=2,1 (SD=0,87)	–
	<b>Przed BT – 12 miesięcy po BT; pacjenci przyjmujący wysokie dawki ICS (&gt;1000 mcg lub odpowiednika)</b>	<b>AIR / Cox 2007</b>	<b>M=2,88 (SD=0,63) M=1,34 (SD=0,95)</b>	<b>M=2,2 (SD=0,67) M=1,99 (SD=1,02)</b>	<b>p=0,004</b>
	<b>W fazie stabilnej leczenia sterydami (6–22 tydzień po leczeniu)</b>	<b>RISA / Pavord 2007</b>	<b>M=-1,04 (SD=1,03)</b>	<b>M=-0,13 (SD=1,00)</b>	<b>p=0,02</b>
<b>W fazie redukcji leczenia sterydami (36–52 tydzień)</b>	<b>RISA / Pavord 2007</b>	<b>M=-0,99 (SD=0,83)</b>	<b>M=-0,22 (SD=0,78)</b>	<b>p=0,01</b>	
<b>2. Nasilenie astmy</b>	<b>Zaostrzenia w ciągu ostatnich 12 miesięcy (średnia/pacjent)</b>	Bicknell 2015*	MD=-1 [95% CI (-2;1)]*	MD=0 [95% CI (-1;0)]*	p=0,098
		<b>AIR2 / Castro 2010</b>	<b>M=0,48 (SD=0,067)</b>	<b>M=0,70 (SD=0,122)</b>	<b>PPS=0,955</b>
	Odsetek pacjentów zgłaszających zaostrzenia astmy (1/2/3/4/5 lat po BT – rok przed BT)	AIR2 / Wechsler 2013	30,9%/23,5%/34%/36,4%/21,6%	51,6%	–
	<b>Łagodne zaostrzenia początkowo / po 12 miesiącach (na pacjenta na tydzień)</b>	<b>AIR / Cox 2007</b>	<b>M=0,35 (SD=0,32) / M=0,18 (SD=0,31)</b>	<b>M=0,28 (SD=0,31) / M=0,31 (SD=0,46)</b>	<b>p=0,03</b>
	Silne zaostrzenia początkowo / po 12 miesiącach (na pacjenta na tydzień)	AIR / Cox 2007	M=0,07 (SD=0,18) / M=0,01 (SD=0,08)	M=0,09 (SD 0,31) / M=0,06 (SD 0,24)	n.s.
	<b>Zaostrzenia podczas 2-tygodniowych okresów w 3., 6. i 12 miesięcy (pacjenci leczeni jedynie ICS)</b>	<b>AIR / Cox 2007</b>	<b>M=-0,16 (SD=0,37)</b>	<b>M=0,04 (SD=0,29)</b>	<b>p=0,005</b>
	Hospitalizacje z powodu objawów w układzie oddechowym (wydarzenie/pacjent/rok; 12 miesięcy przed BT/1 rok po/w trakcie 1/2/3/4/5 i po 5 roku)	AIR2 / Wechsler 2013	95% CI 0,053 (0,04–0,08) 0,04 (0,025–0,06) 0,061 (0,042–0,087) 0,068 (0,048–0,096) 0,076 (0,054–0,105) 0,025 (0,014–0,044) 0,053 (0,038–0,073)	–	–

Punkt końcowy	Badanie/Publikacja	Wyniki		Analiza statystyczna
		BT*	Komparator*	
Liczba pacjentów wymagających kontynuacji przyjmowania OCS w ciągu 5 lat po BT (w porównaniu do początku badania)	RISA / Pavord 2013	Zmniejszenie dawki N=4 Podtrzymana dawka N=2 Zwiększona dawka N=1 N ogółem=14	–	–
Liczba pacjentów wymagających kontynuacji przyjmowania ICS w ciągu 5 lat po BT (w porównaniu do początku badania)	RISA / Pavord 2013	Dawka bez zmian N=4 Zwiększona dawka N=3 Zmniejszona dawka N=5 N ogółem=14	–	–
Liczba pacjentów wymagających kontynuacji przyjmowania LABA w ciągu 5 lat po BT (w porównaniu do początku badania)	RISA / Pavord 2013	Dawka bez zmian N=2 Zwiększona dawka N=2 Zmniejszona dawka N=2 N ogółem=14	–	–
Liczba pacjentów, którzy są w stanie odstawić OCS (36–52 tydzień)	RISA / Pavord 2007	N=4 N ogółem=15	N=1 N ogółem=17	p=0,28
Średnia redukcja w dawkach OCS	RISA / Pavord 2007	M=63,5 (SD=45,4)%	M=26,2 (SD=40,7)%	p=0,12
Liczba hospitalizacji związanych z oddychaniem na pacjenta rocznie (w trakcie 1/2/3/4/5 roku/5 lat po BT – 12 m. przed)	RISA / Pavord 2013	0,36/0,43/0,21/0,08/0,08/0,23	0,71	–
Liczba hospitalizacji z powodu zdarzeń niepożądanych w układzie oddechowym	RISA / Pavord 2007	N=7 N ogółem=15	N=0 N ogółem=17	–
	AIR2 / Castro 2010	M=0,13 (10,5%)	M=0,14 (5,1%)	PPS=57,2%
Liczba hospitalizacji po zakończeniu leczenia	RISA / Pavord 2007	N=5 N ogółem=15	N=4 N ogółem=17	p=0,32
Średnia redukcja liczby wizyt w SOR w ciągu 5 lat	AIR2 / Wechsler 2013	88%	–	–
Średnia redukcja liczby wizyt w SOR w ciągu 5 lat z powodu objawów w układzie oddechowym	AIR2 / Wechsler 2013	78%	–	–
Liczba wizyt w SOR na pacjenta na rok (przed – 5 lat po BT)	RISA / Pavord 2013	M=0,36	M=0,12	p=0,22
Stosowanie wysokich dawek kortykosteroidów (pulse/pacjent/rok (% pacjentów) 1 rok/2 rok/3 rok)	AIR / Thomson 2011	0,6 (24,5%)/0,49 (24,5%)/0,33 (25,6%)	0,42 (20,8%)/0,54 (33,3%)/0,52 (23,8%)	–
Wizyty w SOR 12 miesięcy przed BT – 5 lat po BT	AIR 2 / Wechsler 2013	88%	–	–
Liczba wizyt w SOR na pacjenta na rok (przed – 5 lat po BT)	RISA / Pavord 2013	M=0,36	M=0,12	p=0,22

Punkt końcowy	Badanie/Publikacja	Wyniki		Analiza statystyczna	
		BT*	Komparator*		
Przyjęcia do szpitala w ostatnich 12 miesiącach	Bicknell 2015*	MD= 0 [95% CI (-2;1)]*	MD= 0 [95% CI (0;0)]*	p=0,192	
<b>Wizyty w SOR z powodu objawów w układzie oddechowym na pacjenta w ciągu 12 miesięcy</b>	<b>AIR2 / Castro 2010</b>	<b>M=0,13 (8,4%)</b>	<b>M=0,45 (15,3%)</b>	<b>PPS=99,7%</b>	
<b>3. Wykorzystanie i koszty opieki zdrowotnej</b>	Kontynuacja farmakoterapii (w ciągu 5 lat po BT – przed BT)	AIR 2 / Wechsler 2013	Zmniejszenie dawki: 50% Zwiększenie dawki: 5%	2 leki: 72% 3 leki: 28%	–
	<b>Stosowanie leków ratunkowych przed BT / po 12 miesiącach (dawki wziewne na tydzień)</b>	<b>AIR / Cox 2007</b>	<b>M=19,8 (SD=17,2) / M=10,9 (SD=15,0)</b>	<b>M=16,0 (SD=18,8) / M= 14,8 (SD=21,2)</b>	<b>p=0,04</b>
	Stosowanie leku ratunkowego (dawki wziewne na tydzień) (6–22 tydzień)	RISA / Pavord 2007	M=-26,6 (SD=40,1)	M=-1,5 (SD=11,7)	p=0,05
	Ogólna redukcja w dawkach ICS	RISA / Pavord 2007	M=28,6 (SD=30,4)%	M=20 (SD=32,9)%	p=0,59
	Redukcja w stosowaniu krótko-działającego antagonisty po 52 tygodniach (dawka/tydzień)	RISA / Pavord 2007	M=-25,6 (SD=31,2)	M=-6,1 (SD=12,4)	<b>p&lt;0,05</b>
<b>4. Badania czynnościowe płuc</b>	Przewidywany odsetek wartości FEV <sub>1</sub> przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela (w ciągu 5 lat po BT – przed BT)	AIR 2 / Wechsler 2013	M=77,8 (SD=15,84)	M=77,8 (SD=15,65%)	–
	Przewidywana wartość FEV <sub>1</sub> % przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela (w ciągu 5 lat po BT – przed BT)	AIR 2 / Wechsler 2013	M=85,9 (SD=15,83)	M=86,1 (SD=15,76%)	–
	Przewidywana wartość FEV <sub>1</sub> % przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela przed BT / po 12 miesiącach	AIR / Cox 2007	M=70,4 (SD=12,1) / M=75,2 (SD=13,9)	M=70,7 (SD=10,5) / M=72,4 (SD=12,6)	n.s.
		AIR2 / Castro 2010	M=77,8 (SD=15,65) / M=75,2 (SD=13,9)	M=79,7 (SD 15,14) / M=79,1 (SD=15,98)	PPS=24,1%
	Przewidywana wartość FEV <sub>1</sub> % przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela	RISA / Pavord 2007	M=7,97% (SD=19,13%)	M=1,89% (SD=15%)	p=0,322
	<b>Poranny PEF (L/min) przed BT / po 12 miesiącach</b>	<b>AIR / Cox 2007</b>	<b>M=349,3 (SD=90,6) / M=388,6 (SD 105,0)</b>	<b>M=372,4 (SD=99,9) / M=380,9 (SD=92,9)</b>	<b>p=0,003</b>
	Przewidywalny FEV <sub>1</sub> %, różnica od wartości początkowej (zakres)	Bicknell 2015*	MD= -5 [95% CI (-11;2)]*	MD=[CI 95%(-4; 15)]*	p=0,632
	Szczytowy przepływ wdechowy (PEF); poranny (l/min) przed BT / po 12 miesiącach	AIR2 / Castro 2010	M=383,8 (SD=104,32) / M=411,6 (SD=110,45)	M=386,3 (SD=112,59) / M=408,7 (SD=117,56)	PPS=80,6%
	Spirometryczna próba prowokacyjna	AIR2 / Castro 2010	G=0,61 [95% CI (0,36; 1,03)] mg/ml co to za jednostka w nawiasie?	G=0,5 [95% CI (0,31; 0,80)] mg/ml	–
	Poranny PEF (L/min) przed BT / po 12 miesiącach u pacjentów przyjmujących wysokie dawki ICS (analiza post-hoc)	AIR / Cox 2007	M=378,2 (SD= 69,8) / M=441,8 (SD=103,9)	M=321,9 (SD=65,9) / M=346,2 (SD=66,4)	p=0,05

Punkt końcowy		Badanie/Publikacja	Wyniki		Analiza statystyczna
			BT*	Komparator*	
	<b>Wieczorny PEF (L/min) przed BT / po 12 miesiącach</b>	AIR / Cox 2007	M=359,7 (SD 88,4) / M=397,4 (SD 102,8)	M=379,1 (SD 98,7) / M=389 (SD 102,8)	p=0,006
	PC <sub>20</sub> (mg/ml) przed BT / po 12 miesiącach / podwojenie stężeń powyżej wartości początkowej	AIR / Cox 2007	G=0,24 [95% CI (0,15–0,4)] / G=0,61 [95% CI (0,36–1,03)] / 1,31 (SD 2,39)	G=0,32 [95% CI (0,20–0,51)] / G=0,5 [95% CI (0,31–0,8)] / 0,66 (SD 2,69)	p=0,17
	<b>PC<sub>20</sub> (mg/ml) przed BT / po 12 miesiącach / podwojenie stężeń powyżej wartości początkowej u pacjentów przyjmujących wysokie dawki ICS (analiza post-hoc)</b>	AIR / Cox 2007	G=0,33 [95% CI (0,11–0,97)] / G=1,71 [95% CI (0,65–4,49)] / 2,39 (SD 2,78)	G=0,45 [95% CI (0,19–1,03)] / G=0,3 [95% CI (0,09–1,01)] / -0,57 (SD 3,04)	P=0,03
<b>5. Jakość życia</b>	Liczba pacjentów, która ponownie zdecydowałaby się na BT	RISA / Pavord 2013	N=10 N ogółem=14	–	–
	Kwestionariusz jakości życia; wynik AQLQ, zmiana w stosunku do wartości początkowej przed BT	Bicknell 2015*	MD= 0,7 [95% CI (-0,1;1,6)]*	MD= 1,1 [95% CI (0,4-1,7)]*	p=0,085
	<b>Kwestionariusz jakości życia; zmiana AQLQ w stosunku do wartości początkowej przed BT do 12 miesięcy po</b>	AIR2 / Castro 2010	M=1,35 (SD=1,10)	M=1,16 (SD=1,23)	PPS=96,0 %
	Liczba pacjentów, która poleciłaby zabieg BT (zdecydowanie tak/prawdopodobnie tak)	RISA / Pavord 2013	N=9 / N=2 N ogółem=14	–	–
	<b>Po 12 miesiącach</b>	RISA / Pavord 2007	M=1,53 (SD=0,79)	M=0,42 (SD=0,82)	p=0,001
	<b>Przed BT / po 12 miesiącach</b>	AIR / Cox 2007	M=4,91 (SD=1,23) / M=6,18 (SD=0,88)	M=5,15 (SD=1,19) / M=5,72 (SD=11,1)	p=0,003
	<b>Przed BT / po 12 miesiącach u pacjentów przyjmujących wysokie dawki ICS (analiza post-hoc)</b>	AIR / Cox 2007	M=4,45 (SD=1,48) / M=6,17 (SD=0,89)	M=5,41 (SD 0,81) / M=5,67 (SD=1,13)	p=0,002
<b>Punkty drugorzędowe</b>					
<b>1. Występowanie objawów astmy</b>	<b>Odsetek dni bez objawów przed BT / po 12 miesiącach</b>	AIR / Cox 2007	M=24,7 (SD=30,5) / M=65,4 (SD=40,4)	M=32,3 (SD=34,3) / M=49,4 (SD=41,3)	p=0,005
		AIR2 / Castro 2010	M=16,4 (SD=21,04) / M=40,8 (SD=38,22)	M=16,8 (SD=23,10) / M=37,9 (SD=36,95)	PPS=0,776
	<b>Ogólny wynik oceny objawów (ang. total symptom score) przed BT / po 12 miesiącach</b>	AIR / Cox 2007	M=3,16 (SD=2,21) / M=1,25 (SD 1,97)	M=2,65 (SD 2,55) / M=2,00 (SD=2,23)	p=0,01 SMD=-0,617 SE=0,204
		AIR2 / Castro 2010	M=3,8 (SD=2,34) / M= 2,1 (SD=2,22)	M=3,9 (SD=2,53) / M=2,3 (SD=2,17)	PPS=63,7%
* Do badania Bicknell 2015 zostały włączone dwie grupy pacjentów: pacjenci z populacji klinicznej, u których wykonano BT oraz pacjenci z badania RCT, u których również wykonano BT. Objaśnienia: G – średnia geometryczna; N – liczebność próby; M – średnia, SD – odchylenie standardowe, SE – błąd standardowy, SMD – standaryzowana średnia różnica, MD – średnia różnica, PPS – prawdopodobieństwo a posteriori przewagi					

## Podsumowanie

W przeglądzie systematycznym D'Anci 2017 jako istotne statystycznie w zakresie skuteczności klinicznej wskazano następujące pierwszorzędowe punkty końcowe:

- kontrola astmy wg ACQ (pkt):
  - przed BT i 12 miesięcy po BT – Bicknell 2015 (kliniczna: MD=-0,5 [95% CI (-1,5; 0,4)], RCT: MD=-0,8 [95% CI (-1,4; 0,01)], p=0,003);
  - przed BT i po 12 miesiącach – Cox 2007 (BT: M=2,5 (SD=0,92) / M=1,32 (SD=0,85), leczenie farmakologiczne: M=2,16 (SD=0,86) / M=1,69 (SD=0,99), p=0,001; u pacjentów przyjmujących wysokie dawki ICS BT: M=2,88 (SD=0,63) / M=1,34 (SD=0,95), leczenie farmakologiczne: M=2,2 (SD=0,67) / M=1,99 (SD=1,02), p=0,004);
  - w fazie stabilnej leczenia sterydami (6–22 tydzień po leczeniu) – Pavord 2007 (BT: M=-1,04 (SD=1,03), leczenie farmakologiczne: M=-0,13 (SD=1,00), p=0,02);
  - w fazie redukcji leczenia sterydami (36–52 tydzień po leczeniu) – Pavord 2007 (BT: M=-0,99 (SD=0,83), leczenie farmakologiczne: M=-0,22 (SD=0,78), p=0,01);
- nasilenie astmy:
  - zaostrzenia w ciągu 12 miesięcy – Castro 2010 (BT: M=0,48 (SD=0,067), sham: M=0,70 (SD=0,122), PPS=95,5%);
  - zaostrzenia podczas 2-tygodniowych okresów w 3, 6 i 12 miesiącu, kiedy pacjenci byli leczeni jedynie ICS w porównaniu do punktu początkowego – Cox 2007 (BT: M=-0,16 (SD=0,37), leczenie farmakologiczne: M=0,04 (SD=0,29), p=0,005);
  - łagodne zaostrzenia przed BT / po 12 miesiącach (na pacjenta na tydzień) – badanie Cox 2007 (BT: M=0,35 (SD=0,32) / M=0,18 (SD=0,31), leczenie farmakologiczne: M=0,28 (SD=0,31) / M=0,31 (SD=0,46) p=0,03);
  - wizyty w SOR z powodu objawów w układzie oddechowym na pacjenta w ciągu 12 miesięcy – Castro 2010 (BT: 0,13 (8,4%), sham: 0,45 (15,3%), PPS=99,7%);
- badania czynnościowe płuc:
  - poranny PEF (L/min) przed BT / po 12 miesiącach – Cox 2007 (BT: M=349,3 (SD=90,6) / M=388,6 (SD=105,0), leczenie farmakologiczne: M=372,4 (SD=99,9) / M=380,9 (SD=92,9), p=0,003);
  - wieczorny PEF (L/min) przed BT / po 12 miesiącach – Cox 2007 (BT: M=359,7 (SD=88,4) / M=397,4 (SD=102,8), leczenie farmakologiczne: M=379,1 (SD=98,7) / M=389 (SD=102,8), p=0,006);
  - PC<sub>20</sub> (mg/ml) przed BT / po 12 miesiącach u pacjentów przyjmujących wysokie dawki ICS – Cox 2007 (BT: G=0,33 [95% CI (0,11–0,97)] / G=1,71 [95% CI (0,65–4,49)], leczenie farmakologiczne (G=0,45 [95% CI (0,19–1,03)] / G=0,3 [95% CI (0,09–1,01)], p=0,03);
- wykorzystanie i koszty opieki zdrowotnej:
  - redukcja w stosowaniu krótko działającego b<sub>2</sub>-antagonisty w ciągu 52 tygodni – Pavord 2007 (BT: M=-25,6 (SD=31,2), leczenie farmakologiczne: M=-6,1 (SD=12,4), p <0,05);
  - stosowanie leków ratunkowych przed BT / po 12 miesiącach (dawki wziewne na tydzień) – Cox 2007 (BT: M=19,8 (SD=17,2) / M=10,9 (SD=15,0), leczenie farmakologiczne: M=16,0 (SD=18,8) / M= 14,8 (SD=21,2), p=0,04);
- jakość życia w AQLQ:
  - kwestionariusz jakości życia; zmiana AQLQ w stosunku do wartości początkowej w po 12 miesiącach – Castro 2010 (BT: 1,35 (SD=1,10), sham: 1,16 (SD=1,23), PPS=96%);
  - po 12 miesiącach – Pavord 2007 (BT: M=1,53 (SD=0,79), leczenie farmakologiczne: M=0,42 (SD=0,82), p=0,001);
  - przed BT / po 12 miesiącach – Cox 2007 (BT: M=4,91 (SD=1,23) / M=6,18 (SD=0,88), leczenie farmakologiczne: M=5,15 (SD=1,19) / M=5,72 (SD=11,1), p=0,003);

- o przed BT / po 12 miesiącach u pacjentów przyjmujących wysokie dawki ICS – Cox 2007 (BT: M=4,45 (SD=1,48) / M=6,17 (SD=0,89), leczenie farmakologiczne: M=5,41 (SD=0,81) / M=5,67 (SD=1,13), p=0,002).

W przeglądzie systematycznym D’Anci 2017 jako istotne statystycznie w zakresie skuteczności klinicznej wskazano następujące drugorzędowe punkty końcowe:

- występowanie objawów astmy:
  - o odsetek dni bez objawów przed BT / po 12 miesiącach – Cox 2007 (BT: M=24,7 (SD=30,5) / M=65,4 (SD=40,4), leczenie farmakologiczne: M=32,3 (SD=34,3) / M=49,4 (SD=41,3), p=0,005);
  - o ogólny wynik oceny objawów (ang. total symptom score) przed BT / po 12 miesiącach – Cox 2007 (BT: M=3,16 (SD=2,21) / M=1,25 (SD=1,97), leczenie farmakologiczne: M=2,65 (SD=2,55) / M=2,00 (SD=2,23), p=0,01).

### 5.3.1.2. Analiza bezpieczeństwa

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszone zdarzenia niepożądane przedstawione w przeglądzie systematycznym D’Anci 2017.

Wśród zgłoszonych zdarzeń niepożądanych nie zarejestrowano żadnego zgonu po zastosowaniu bronchotermoplastyki.

**Tabela 15. Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach włączonych do przeglądu D’Anci 2017.**

Badanie	Zdarzenie niepożądane																																																																																																																																																						
Bicknell 2015	Klinika: Zdarzenia niepożądane opisano jako podobne do zdarzeń zgłaszanych w badaniach klinicznych Jedna hospitalizacja																																																																																																																																																						
RISA 2013	<p>Tabela 1. Procent pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych w danym roku.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1 rok</th> <th>2 rok</th> <th>3 rok</th> <th>4 rok</th> <th>5 rok</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Astma</td> <td>7,1%</td> <td>35,7%</td> <td>50,0%</td> <td>16,7%</td> <td>41,7%</td> </tr> <tr> <td>Zapalenie oskrzeli</td> <td>7,1%</td> <td>14,3%</td> <td>21,4%</td> <td>8,3%</td> <td>8,3%</td> </tr> <tr> <td>Skurcz oskrzeli</td> <td>0%</td> <td>7,1%</td> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Dyskomfort w klatce piersiowej</td> <td>21,4%</td> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>8,3%</td> <td>x</td> </tr> <tr> <td>Ból w klatce piersiowej</td> <td>7,1%</td> <td>0%</td> <td>5,9%</td> <td>14,3%</td> <td>8,3%</td> </tr> <tr> <td>Kaszel</td> <td>42,9%</td> <td>0%</td> <td>7,1%</td> <td>0%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Duszność</td> <td>64,3%</td> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>8,3%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Zaostrzenie duszności</td> <td>14,3%</td> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Krwotok z nosa</td> <td>14,3%</td> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Krwisty kaszel</td> <td>7,1%</td> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Chrypka</td> <td>7,1%</td> <td>0%</td> <td>7,1%</td> <td>0%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Infekcja dolnych dróg oddechowych</td> <td>42,9%</td> <td>35,7%</td> <td>28,6%</td> <td>41,7%</td> <td>58,3%</td> </tr> <tr> <td>Zapalenie dolnych dróg oddechowych</td> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>8,3%</td> </tr> <tr> <td>Zatkanie nosa</td> <td>35,7%</td> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Zapalenie noosogardła</td> <td>28,6%</td> <td>0%</td> <td>7,1%</td> <td>8,3%</td> <td>8,3%</td> </tr> <tr> <td>Duszność nocna</td> <td>21,4%</td> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Ból gardłowo-gardłowy</td> <td>14,3%</td> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>8,3%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Efektywny kaszel</td> <td>64,3%</td> <td>0%</td> <td>7,1%</td> <td>0%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Katar</td> <td>7,1%</td> <td>0%</td> <td>14,3%</td> <td>0%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Zapalenie zatok</td> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>7,1%</td> <td>8,3%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Przebarwienia płwociny</td> <td>21,4%</td> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Podrażnienie gardła</td> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>8,3%</td> </tr> <tr> <td>Zakażenie górnych dróg oddechowych</td> <td>35,7%</td> <td>0%</td> <td>14,3%</td> <td>16,7%</td> <td>16,7%</td> </tr> <tr> <td>Świszczący oddech</td> <td>71,4%</td> <td>7,1%</td> <td>14,3%</td> <td>0%</td> <td>8,3%</td> </tr> </tbody> </table>		1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok	Astma	7,1%	35,7%	50,0%	16,7%	41,7%	Zapalenie oskrzeli	7,1%	14,3%	21,4%	8,3%	8,3%	Skurcz oskrzeli	0%	7,1%	0%	0%	0%	Dyskomfort w klatce piersiowej	21,4%	0%	0%	8,3%	x	Ból w klatce piersiowej	7,1%	0%	5,9%	14,3%	8,3%	Kaszel	42,9%	0%	7,1%	0%	0%	Duszność	64,3%	0%	0%	8,3%	0%	Zaostrzenie duszności	14,3%	0%	0%	0%	0%	Krwotok z nosa	14,3%	0%	0%	0%	0%	Krwisty kaszel	7,1%	0%	0%	0%	0%	Chrypka	7,1%	0%	7,1%	0%	0%	Infekcja dolnych dróg oddechowych	42,9%	35,7%	28,6%	41,7%	58,3%	Zapalenie dolnych dróg oddechowych	0%	0%	0%	0%	8,3%	Zatkanie nosa	35,7%	0%	0%	0%	0%	Zapalenie noosogardła	28,6%	0%	7,1%	8,3%	8,3%	Duszność nocna	21,4%	0%	0%	0%	0%	Ból gardłowo-gardłowy	14,3%	0%	0%	8,3%	0%	Efektywny kaszel	64,3%	0%	7,1%	0%	0%	Katar	7,1%	0%	14,3%	0%	0%	Zapalenie zatok	0%	0%	7,1%	8,3%	0%	Przebarwienia płwociny	21,4%	0%	0%	0%	0%	Podrażnienie gardła	0%	0%	0%	0%	8,3%	Zakażenie górnych dróg oddechowych	35,7%	0%	14,3%	16,7%	16,7%	Świszczący oddech	71,4%	7,1%	14,3%	0%	8,3%
	1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok																																																																																																																																																		
Astma	7,1%	35,7%	50,0%	16,7%	41,7%																																																																																																																																																		
Zapalenie oskrzeli	7,1%	14,3%	21,4%	8,3%	8,3%																																																																																																																																																		
Skurcz oskrzeli	0%	7,1%	0%	0%	0%																																																																																																																																																		
Dyskomfort w klatce piersiowej	21,4%	0%	0%	8,3%	x																																																																																																																																																		
Ból w klatce piersiowej	7,1%	0%	5,9%	14,3%	8,3%																																																																																																																																																		
Kaszel	42,9%	0%	7,1%	0%	0%																																																																																																																																																		
Duszność	64,3%	0%	0%	8,3%	0%																																																																																																																																																		
Zaostrzenie duszności	14,3%	0%	0%	0%	0%																																																																																																																																																		
Krwotok z nosa	14,3%	0%	0%	0%	0%																																																																																																																																																		
Krwisty kaszel	7,1%	0%	0%	0%	0%																																																																																																																																																		
Chrypka	7,1%	0%	7,1%	0%	0%																																																																																																																																																		
Infekcja dolnych dróg oddechowych	42,9%	35,7%	28,6%	41,7%	58,3%																																																																																																																																																		
Zapalenie dolnych dróg oddechowych	0%	0%	0%	0%	8,3%																																																																																																																																																		
Zatkanie nosa	35,7%	0%	0%	0%	0%																																																																																																																																																		
Zapalenie noosogardła	28,6%	0%	7,1%	8,3%	8,3%																																																																																																																																																		
Duszność nocna	21,4%	0%	0%	0%	0%																																																																																																																																																		
Ból gardłowo-gardłowy	14,3%	0%	0%	8,3%	0%																																																																																																																																																		
Efektywny kaszel	64,3%	0%	7,1%	0%	0%																																																																																																																																																		
Katar	7,1%	0%	14,3%	0%	0%																																																																																																																																																		
Zapalenie zatok	0%	0%	7,1%	8,3%	0%																																																																																																																																																		
Przebarwienia płwociny	21,4%	0%	0%	0%	0%																																																																																																																																																		
Podrażnienie gardła	0%	0%	0%	0%	8,3%																																																																																																																																																		
Zakażenie górnych dróg oddechowych	35,7%	0%	14,3%	16,7%	16,7%																																																																																																																																																		
Świszczący oddech	71,4%	7,1%	14,3%	0%	8,3%																																																																																																																																																		
Wechsler 2013	<p>Zdarzenia niepożądane występowały u ≥3.0% pacjentów w latach 1-5. Do występujących niepożądanych zdarzeń występowały: Astma, zapalenie oskrzeli, kaszel, grypa, infekcje dolnych dróg oddechowych, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zapalenie płuc, katar, zapalenie zatok, infekcje górnych dróg oddechowych, świszczący oddech</p> <p>Tabela 2. Zdarzenia niepożądane układu oddechowego i astmatyczne.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1 rok</th> <th>2 rok</th> <th>3 rok</th> <th>4 rok</th> <th>5 rok</th> <th>Średnia z 5 lat</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok	Średnia z 5 lat																																																																																																																																															
	1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok	Średnia z 5 lat																																																																																																																																																	

	Działania niepożądane po stronie układu oddechowego (średnia ilość zdarzeń na pacjenta [95% CI])	2,02 [1,764–2,318]	1,22 [1,013–1,465]	1,25 [1,037–1,499]	1,18 [0,971–1,424]	0,78 [0,616–0,982]	1,30 [1,149–1,481]
	Działania niepożądane astmatyczne [95% CI]	0,481 [0,379–0,609]	0,461 [0,357–0,594]	0,506 [0,396–0,646]	0,503 [0,393–0,644]	0,321 [0,236–0,436]	0,45 [0,374–0,554]
Thomson 2011	Tabela 3. Zdarzenia niepożądane po stronie układu oddechowego (średnia ilość zdarzeń na pacjenta).						
	1 rok BT: 4,5, Control: 3,1	2 rok BT: 1,2, Control: 1,2	3 rok BT: 1,3, Control: 1,3	4 rok BT: 1,2	5 rok BT: 1,1		
	Tabela 4. zdarzenia niepożądane w ciągu 5 lat po BT oraz podczas 3 lat kontrolnych.						
		1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok	
Duszność	Lata po BT	42,2%	8,9%	9,3%	9,3%	9,5%	
	Lata kontrolne	50,0%	12,5%	14,3%	-	-	
Kaszel	Lata po BT	37,8%	8,9%	4,7%	7,0%	4,8%	
	Lata kontrolne	29,2%	4,2%	14,3%	-	-	
Charczenie	Lata po BT	31,1%	4,4%	7,0%	7,0%	4,8%	
	Lata kontrolne	16,7%	4,2%	4,8%	-	-	
Zatkany nos	Lata po BT	28,9%	4,4%	0%	0%	2,4%	
	Lata kontrolne	20,8%	0%	0%	-	-	
Infekcje górnych dróg oddechowych	Lata po BT	22,2%	24,4%	18,6%	18,6%	9,5%	
	Lata kontrolne	8,3%	16,7%	19,1%	-	-	
Efektywny kaszel	Lata po BT	20,0%	4,4%	4,7%	0%	2,4%	
	Lata kontrolne	20,8%	4,2%	0%	-	-	
Dyskomfort w klatce piersiowej	Lata po BT	17,8%	4,4%	7,0%	2,3 %	4,8%	
	Lata kontrolne	12,5%	8,3%	4,8%	-	-	
Zapalenie nosogardła	Lata po BT	13,3%	2,2%	0%	2,3%	2,4%	
	Lata kontrolne	0%	0%	0%	-	-	
Duszność nocna	Lata po BT	13,3%	0%	0%	0%	0%	
	Lata kontrolne	8,3%	0%	0%	-	-	
Infekcja dróg oddechowych	Lata po BT	11,1%	6,7%	11,6%	11,6%	9,5%	
	Lata kontrolne	20,8%	8,3%	4,8%	-	-	
Ból gardłowo-gardłowy	Lata po BT	11,1%	0%	0%	0%	0%	
	Lata kontrolne	12,5%	0%	0%	-	-	
Zatkanie dróg oddechowych	Lata po BT	8,9%	0%	0%	0%	0%	
	Lata kontrolne	8,3%	0%	0%	-	-	
Przebarwiona plwocina	Lata po BT	8,9%	6,7%	0%	0%	0%	
	Lata kontrolne	0%	0%	0%	-	-	
Katar	Lata po BT	4,4%	0%	2,3%	0%	4,8%	
	Lata kontrolne	0%	0%	0%	-	-	
Zapalenie oskrzeli	Lata po BT	2,2%	2,2%	2,3%	2,3%	2,4%	
	Lata kontrolne	0%	4,2%	9,5%	-	-	
Zapalenie gardła	Lata po BT	2,2%	0%	0%	0%	0%	
	Lata kontrolne	4,2%	0%	0%	-	-	
Pleurodynia	Lata po BT	2,2%	0%	0%	0%	0%	
	Lata kontrolne	4,2%	0%	0%	-	-	
Katar	Lata po BT	2,2%	0%	2,3%	0%	0%	
	Lata kontrolne	4,2%	0%	0%	-	-	
Astma (wiele objawów)	Lata po BT	0%	8,9%	16,3%	16,3%	14,3%	
	Lata kontrolne	0%	8,3%	4,8%	-	-	
Zapalenie zatok	Lata po BT	0%	2,2%	4,7%	4,7%	4,8%	
	Lata kontrolne	0%	4,2%	0%	-	-	
Polipy nosa	Lata po BT	0%	2,2%	0%	4,7%	0%	
	Lata kontrolne	0%	0%	0%	-	-	
Zapalenie płuc	Lata po BT	0%	0%	2,3%	0%	0%	
	Lata kontrolne	0%	0%	4,8%	-	-	

Castro 2010	<p>Działania niepożądane występowały u 85% pacjentów po BT, u grupy placebo wystąpiły u 76% pacjentów. Zdarzenia niepożądane występowały w trzech nasileniach:          Łagodne-BT: 43,6%, grupa placebo: 58,7%          Umiarkowane-BT: 53,2%, grupa placebo: 39,8%          Silne-BT: 3,7%, grupa kontrolna: 1,5%</p> <p>Najczęściej występującymi, po operacji, zdarzeniami niepożądanymi były: nasilające się objawy astmy (świszczący oddech, dyskomfort w klatce piersiowej, kaszel i ból w klatce piersiowej) oraz infekcje górnych dróg oddechowych.</p> <p>Tabela 5. Procentowe występowanie zdarzeń niepożądanych w grupie BT i placebo.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Podczas okresu leczenia</th> <th>Po okresie leczenia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BT</td> <td>16 osób (8,4%) wymagało hospitalizacji</td> <td>70% pacjentów zgłaszało niepożądane zdarzenia</td> </tr> <tr> <td>Grupa placebo</td> <td>Dwóch (2,0%) pacjentów wymagało hospitalizacji</td> <td>80% pacjentów zgłaszało niepożądane zdarzenia</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tabela 6. Odsetek osób zgłaszających pogorszenie astmy i częstość występowania infekcji dróg oddechowych wymagających antybiotykoterapii.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>BT</th> <th>Grupa placebo</th> <th>BT vs grupa placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Odsetek osób zgłaszających pogorszenie astmy</td> <td>27,3%</td> <td>42,9%</td> <td>PPS: 99,7%</td> </tr> <tr> <td>Częstość występowania infekcji górnych i dolnych dróg oddechowych wymagających antybiotyków</td> <td>0,007 (0,014) zdarzeń/pacjent/tydzień (24,1% pacjentów)</td> <td>0,006 (0,012) zdarzeń/pacjent/tydzień (24,5% pacjentów)</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>					Podczas okresu leczenia	Po okresie leczenia	BT	16 osób (8,4%) wymagało hospitalizacji	70% pacjentów zgłaszało niepożądane zdarzenia	Grupa placebo	Dwóch (2,0%) pacjentów wymagało hospitalizacji	80% pacjentów zgłaszało niepożądane zdarzenia		BT	Grupa placebo	BT vs grupa placebo	Odsetek osób zgłaszających pogorszenie astmy	27,3%	42,9%	PPS: 99,7%	Częstość występowania infekcji górnych i dolnych dróg oddechowych wymagających antybiotyków	0,007 (0,014) zdarzeń/pacjent/tydzień (24,1% pacjentów)	0,006 (0,012) zdarzeń/pacjent/tydzień (24,5% pacjentów)	-																																																																																																																																
		Podczas okresu leczenia	Po okresie leczenia																																																																																																																																																						
	BT	16 osób (8,4%) wymagało hospitalizacji	70% pacjentów zgłaszało niepożądane zdarzenia																																																																																																																																																						
	Grupa placebo	Dwóch (2,0%) pacjentów wymagało hospitalizacji	80% pacjentów zgłaszało niepożądane zdarzenia																																																																																																																																																						
		BT	Grupa placebo	BT vs grupa placebo																																																																																																																																																					
	Odsetek osób zgłaszających pogorszenie astmy	27,3%	42,9%	PPS: 99,7%																																																																																																																																																					
Częstość występowania infekcji górnych i dolnych dróg oddechowych wymagających antybiotyków	0,007 (0,014) zdarzeń/pacjent/tydzień (24,1% pacjentów)	0,006 (0,012) zdarzeń/pacjent/tydzień (24,5% pacjentów)	-																																																																																																																																																						
Cox 2007	<p>Tabela 7. Zdarzenia niepożądane podczas okresu leczenia +6 tygodni oraz po okresie leczenia +6 tygodni.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Objaw</th> <th>Okres</th> <th>BT</th> <th>Grupa kontrolna</th> <th>BT vs. gr. kontrolna</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Duszność</td> <td>Okres leczenia +6 tygodni</td> <td>70,9%</td> <td>33,3%</td> <td>p&lt;0,001</td> </tr> <tr> <td>Okres po leczeniu &gt;6 tygodni</td> <td>49,1%</td> <td>53,8%</td> <td>p=0,70</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Świszczący oddech</td> <td>Okres leczenia +6 tygodni</td> <td>61,8%</td> <td>13,0%</td> <td>p&lt;0,001</td> </tr> <tr> <td>Okres po leczeniu &gt;6 tygodni</td> <td>29,1%</td> <td>23,1%</td> <td>p=0,52</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Kaszel</td> <td>Okres leczenia +6 tygodni</td> <td>52,7%</td> <td>18,5%</td> <td>p&lt;0,001</td> </tr> <tr> <td>Okres po leczeniu &gt;6 tygodni</td> <td>38,2%</td> <td>36,5%</td> <td>p=1,00</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Przekrwienie nosa</td> <td>Okres leczenia +6 tygodni</td> <td>12,7%</td> <td>11,1%</td> <td>p=1,00</td> </tr> <tr> <td>Okres po leczeniu &gt;6 tygodni</td> <td>27,3%</td> <td>26,9%</td> <td>p=1,00</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Dyskomfort w klatce piersiowej</td> <td>Okres leczenia +6 tygodni</td> <td>47,3%</td> <td>20,4%</td> <td>p=0,004</td> </tr> <tr> <td>Okres po leczeniu &gt;6 tygodni</td> <td>21,8%</td> <td>13,5%</td> <td>p=0,32</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Efektywny kaszel</td> <td>Okres leczenia +6 tygodni</td> <td>40,0%</td> <td>11,1%</td> <td>p&lt;0,001</td> </tr> <tr> <td>Okres po leczeniu &gt;6 tygodni</td> <td>23,6%</td> <td>23,1%</td> <td>p=1,00</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Infekcja górnych dróg oddechowych</td> <td>Okres leczenia +6 tygodni</td> <td>12,7%</td> <td>3,7%</td> <td>p=0,16</td> </tr> <tr> <td>Okres po leczeniu &gt;6 tygodni</td> <td>18,2%</td> <td>5,8%</td> <td>p=0,07</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Nocne przebudzenia</td> <td>Okres leczenia +6 tygodni</td> <td>40,0%</td> <td>9,3%</td> <td>p&lt;0,001</td> </tr> <tr> <td>Okres po leczeniu &gt;6 tygodni</td> <td>12,7%</td> <td>9,6%</td> <td>p=0,76</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Podrażnienie oskrzeli</td> <td>Okres leczenia +6 tygodni</td> <td>9,1%</td> <td>0%</td> <td>p=0,06</td> </tr> <tr> <td>Okres po leczeniu &gt;6 tygodni</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Przebarwienie płwociny</td> <td>Okres leczenia +6 tygodni</td> <td>10,9%</td> <td>0%</td> <td>p=0,03</td> </tr> <tr> <td>Okres po leczeniu &gt;6 tygodni</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Suchość w ustach</td> <td>Okres leczenia +6 tygodni</td> <td>3,6%</td> <td>0%</td> <td>p=0,50</td> </tr> <tr> <td>Okres po leczeniu &gt;6 tygodni</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Nieprawidłowe dźwięki w klatce piersiowej</td> <td>Okres leczenia +6 tygodni</td> <td>5,5%</td> <td>0%</td> <td>p=0,24</td> </tr> <tr> <td>Okres po leczeniu &gt;6 tygodni</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Skurcz oskrzeli</td> <td>Okres leczenia +6 tygodni</td> <td>7,3%</td> <td>0%</td> <td>p=0,12</td> </tr> <tr> <td>Okres po leczeniu &gt;6 tygodni</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Ból gardłowo-gardłowy</td> <td>Okres leczenia +6 tygodni</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Okres po leczeniu &gt;6 tygodni</td> <td>10,9%</td> <td>13,5%</td> <td>p=0,77</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Zapalenie nosogardła</td> <td>Okres leczenia +6 tygodni</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Okres po leczeniu &gt;6 tygodni</td> <td>10,9%</td> <td>5,8%</td> <td>p=0,49</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Przekrwienie dróg oddechowych</td> <td>Okres leczenia +6 tygodni</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Okres po leczeniu &gt;6 tygodni</td> <td>9,1%</td> <td>3,8%</td> <td>p=0,44</td> </tr> </tbody> </table>				Objaw	Okres	BT	Grupa kontrolna	BT vs. gr. kontrolna	Duszność	Okres leczenia +6 tygodni	70,9%	33,3%	p<0,001	Okres po leczeniu >6 tygodni	49,1%	53,8%	p=0,70	Świszczący oddech	Okres leczenia +6 tygodni	61,8%	13,0%	p<0,001	Okres po leczeniu >6 tygodni	29,1%	23,1%	p=0,52	Kaszel	Okres leczenia +6 tygodni	52,7%	18,5%	p<0,001	Okres po leczeniu >6 tygodni	38,2%	36,5%	p=1,00	Przekrwienie nosa	Okres leczenia +6 tygodni	12,7%	11,1%	p=1,00	Okres po leczeniu >6 tygodni	27,3%	26,9%	p=1,00	Dyskomfort w klatce piersiowej	Okres leczenia +6 tygodni	47,3%	20,4%	p=0,004	Okres po leczeniu >6 tygodni	21,8%	13,5%	p=0,32	Efektywny kaszel	Okres leczenia +6 tygodni	40,0%	11,1%	p<0,001	Okres po leczeniu >6 tygodni	23,6%	23,1%	p=1,00	Infekcja górnych dróg oddechowych	Okres leczenia +6 tygodni	12,7%	3,7%	p=0,16	Okres po leczeniu >6 tygodni	18,2%	5,8%	p=0,07	Nocne przebudzenia	Okres leczenia +6 tygodni	40,0%	9,3%	p<0,001	Okres po leczeniu >6 tygodni	12,7%	9,6%	p=0,76	Podrażnienie oskrzeli	Okres leczenia +6 tygodni	9,1%	0%	p=0,06	Okres po leczeniu >6 tygodni	-	-	-	Przebarwienie płwociny	Okres leczenia +6 tygodni	10,9%	0%	p=0,03	Okres po leczeniu >6 tygodni	-	-	-	Suchość w ustach	Okres leczenia +6 tygodni	3,6%	0%	p=0,50	Okres po leczeniu >6 tygodni	-	-	-	Nieprawidłowe dźwięki w klatce piersiowej	Okres leczenia +6 tygodni	5,5%	0%	p=0,24	Okres po leczeniu >6 tygodni	-	-	-	Skurcz oskrzeli	Okres leczenia +6 tygodni	7,3%	0%	p=0,12	Okres po leczeniu >6 tygodni	-	-	-	Ból gardłowo-gardłowy	Okres leczenia +6 tygodni	-	-	-	Okres po leczeniu >6 tygodni	10,9%	13,5%	p=0,77	Zapalenie nosogardła	Okres leczenia +6 tygodni	-	-	-	Okres po leczeniu >6 tygodni	10,9%	5,8%	p=0,49	Przekrwienie dróg oddechowych	Okres leczenia +6 tygodni	-	-	-	Okres po leczeniu >6 tygodni	9,1%	3,8%	p=0,44
	Objaw	Okres	BT	Grupa kontrolna	BT vs. gr. kontrolna																																																																																																																																																				
	Duszność	Okres leczenia +6 tygodni	70,9%	33,3%	p<0,001																																																																																																																																																				
		Okres po leczeniu >6 tygodni	49,1%	53,8%	p=0,70																																																																																																																																																				
	Świszczący oddech	Okres leczenia +6 tygodni	61,8%	13,0%	p<0,001																																																																																																																																																				
		Okres po leczeniu >6 tygodni	29,1%	23,1%	p=0,52																																																																																																																																																				
	Kaszel	Okres leczenia +6 tygodni	52,7%	18,5%	p<0,001																																																																																																																																																				
		Okres po leczeniu >6 tygodni	38,2%	36,5%	p=1,00																																																																																																																																																				
	Przekrwienie nosa	Okres leczenia +6 tygodni	12,7%	11,1%	p=1,00																																																																																																																																																				
		Okres po leczeniu >6 tygodni	27,3%	26,9%	p=1,00																																																																																																																																																				
	Dyskomfort w klatce piersiowej	Okres leczenia +6 tygodni	47,3%	20,4%	p=0,004																																																																																																																																																				
		Okres po leczeniu >6 tygodni	21,8%	13,5%	p=0,32																																																																																																																																																				
	Efektywny kaszel	Okres leczenia +6 tygodni	40,0%	11,1%	p<0,001																																																																																																																																																				
		Okres po leczeniu >6 tygodni	23,6%	23,1%	p=1,00																																																																																																																																																				
	Infekcja górnych dróg oddechowych	Okres leczenia +6 tygodni	12,7%	3,7%	p=0,16																																																																																																																																																				
		Okres po leczeniu >6 tygodni	18,2%	5,8%	p=0,07																																																																																																																																																				
	Nocne przebudzenia	Okres leczenia +6 tygodni	40,0%	9,3%	p<0,001																																																																																																																																																				
		Okres po leczeniu >6 tygodni	12,7%	9,6%	p=0,76																																																																																																																																																				
	Podrażnienie oskrzeli	Okres leczenia +6 tygodni	9,1%	0%	p=0,06																																																																																																																																																				
		Okres po leczeniu >6 tygodni	-	-	-																																																																																																																																																				
Przebarwienie płwociny	Okres leczenia +6 tygodni	10,9%	0%	p=0,03																																																																																																																																																					
	Okres po leczeniu >6 tygodni	-	-	-																																																																																																																																																					
Suchość w ustach	Okres leczenia +6 tygodni	3,6%	0%	p=0,50																																																																																																																																																					
	Okres po leczeniu >6 tygodni	-	-	-																																																																																																																																																					
Nieprawidłowe dźwięki w klatce piersiowej	Okres leczenia +6 tygodni	5,5%	0%	p=0,24																																																																																																																																																					
	Okres po leczeniu >6 tygodni	-	-	-																																																																																																																																																					
Skurcz oskrzeli	Okres leczenia +6 tygodni	7,3%	0%	p=0,12																																																																																																																																																					
	Okres po leczeniu >6 tygodni	-	-	-																																																																																																																																																					
Ból gardłowo-gardłowy	Okres leczenia +6 tygodni	-	-	-																																																																																																																																																					
	Okres po leczeniu >6 tygodni	10,9%	13,5%	p=0,77																																																																																																																																																					
Zapalenie nosogardła	Okres leczenia +6 tygodni	-	-	-																																																																																																																																																					
	Okres po leczeniu >6 tygodni	10,9%	5,8%	p=0,49																																																																																																																																																					
Przekrwienie dróg oddechowych	Okres leczenia +6 tygodni	-	-	-																																																																																																																																																					
	Okres po leczeniu >6 tygodni	9,1%	3,8%	p=0,44																																																																																																																																																					



	Infekcja dróg oddechowych	Okres leczenia +6 tygodni	-	-	-
		Okres po leczeniu >6 tygodni	9,1%	17,3%	p=0,26
	Zapalenie oskrzeli	Okres leczenia +6 tygodni	-	-	-
		Okres po leczeniu >6 tygodni	1,8%	0%	p=1,00
	Podrażnienie gardła	Okres leczenia +6 tygodni	-	-	-
		Okres po leczeniu >6 tygodni	3,6%	3,8%	p=1,00
Pavord 2007	<p>Działania niepożądane podczas procesu leczniczego:            BT: 136 zdarzeń; łagodne-49%; umiarkowane-41%, ciężkie-10%            Grupa kontrolna: 57 zdarzeń; łagodne-49%; umiarkowane-47%; ciężkie-4%            Ciężkie zdarzenia podczas procesu leczniczego:            BT: 2 pacjentów doświadczyło pięciu ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z układem oddechowym (zwiększone świsty, ucisk w klatce piersiowej, nasilenie duszności, nocne świsty, infekcje w obrębie klatki piersiowej)            Grupa kontrolna: 1 pacjent doznał ciężkiego zdarzenia (zespół grypopodobny)</p> <p>Tabela 8. Zdarzenia niepożądane w trakcie i po zakończonym leczeniu.</p>				
	Objaw	Okres	BT	Grupa kontrolna	BT vs. gr. kontrolna
	Świszczący oddech	Okres leczenia	17,6%	7,0%	p=0,072
		Okres po leczeniu	15,6%	15,4%	p=1,000
	Kaszel	Okres leczenia	16,9%	17,5%	p=1,000
		Okres po leczeniu	10,7%	8,9%	p=0,674
	Dyskomfort w klatce piersiowej	Okres leczenia	15,4%	5,3%	p=0,057
		Okres po leczeniu	3,3%	12,2%	p=0,015
	Duszność	Okres leczenia	15,4%	15,8%	p=1,000
		Okres po leczeniu	20,5%	25,2%	p=0,447
	Efektywny kaszel	Okres leczenia	11,8%	17,5%	p=0,355
		Okres po leczeniu	13,9%	11,4%	p=0,570
	Przebarwienie płwociny	Okres leczenia	5,1%	0%	p=0,107
		Okres po leczeniu	0%	0%	p=1,000
	Niedrożność nosa	Okres leczenia	2,9%	5,3%	p=0,423
		Okres po leczeniu	4,1%	4,9%	p=1,000
	Zapalenie nosogardła	Okres leczenia	2,2%	7,0%	p=0,198
		Okres po leczeniu	5,7%	4,9%	p=0,784
	Ból gardłowo-gardłowy	Okres leczenia	2,2%	1,8%	p=1,000
		Okres po leczeniu	1,6%	0,8%	p=0,622
	Niedodma	Okres leczenia	1,5%	0%	p=1,000
		Okres po leczeniu	0%	0%	p=1,000
	Podrażnienie oskrzeli	Okres leczenia	1,5%	0%	p=1,000
		Okres po leczeniu	0%	0%	p=1,000
	Infekcja dolnych dróg oddechowych	Okres leczenia	1,5%	8,8%	p=0,025
		Okres po leczeniu	7,4%	4,9%	p=0,439
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Okres leczenia	1,5%	5,3%	p=0,154
		Okres po leczeniu	8,2%	6,5%	p=0,634

## Podsumowanie

Dwa badania RCT (RISA i AIR) porównujące BT ze standardową opieką, wykazały, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi u pacjentów leczonych BT (okres leczenia ≤ 6 tyg. po trzeciej procedurze BT) były: podrażnienie oskrzeli, dyskomfort w klatce piersiowej, kaszel, przebarwiona płwocina, duszność, nocne przebudzenie i świszczący oddech. W obu badaniach zdarzenia niepożądane dotyczące układu oddechowego były częstsze w grupie pacjentów leczonych BT w okresie leczenia, przy czym częstości nie różniły się między grupami BT i standardowymi w obu badaniach w okresie po zakończeniu leczenia (12-miesiący).

Zdarzenia niepożądane (np. kaszel, podrażnienie gardła, ból głowy, chrypka) zgłaszane w badaniach opisowych były zgodne z opisanymi w badaniach RCT. Na podstawie tych raportów nie można ustalić częstości zdarzeń. Poważne działania niepożądane zgłaszane były u 30 pacjentów opisanych w pięciu opisach przypadków i dwóch małych seriach przypadków (w tym jeden opublikowany w 2006 r.) Obejmowały pięć przypadków krwiotłucia, cztery przypadki niedodmy (często opisywane jako związane z zatkaniem śluzu i wymagające hospitalizacji), dwa

przypadki infekcji dolnych dróg oddechowych wymagające hospitalizacji oraz jeden przypadek ropnia płuc w leczonym odcinku płuc wymagającym przedłużonej antybiotykoterapii.

Dodatkowo, u jednego pacjenta z niedowładem dwukrotnie wystąpiła ostra niewydolność oddechowa, z silnym skurczem oskrzeli i tachypnoe. U jednego pacjenta rozwinęła się zatorowość płucna z wysiękiem opłucnowym i obustronnymi zakrzepami żył głębokich kończyn dolnych po wykonaniu BT. Podczas leczenia przeciwzakrzepowego rozwinął się krwawk śródpiersia i krwisty wysięk opłucnowy. Stwierdzono krwotok z tętniaka rzekomego tętnicy oskrzelowej, prawdopodobnie z powodu urazu termicznego wywołanego przez BT. W żadnym z badań nie zanotowano zgonu spowodowanego BT.

### 5.3.2. Ograniczenia

- Populacja we włączonych badaniach była mała. Grupy badane często były nieliczne, przez co istnieje ryzyko, iż populacja była niereprezentatywna.
- W wielu badaniach nie było grupy kontrolnej ze względu na fakt, iż oceniano tę samą grupę pacjentów przed przeprowadzeniem BT oraz po przeprowadzeniu BT.

### 5.3.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Dnia 27.11.2018 r. w celu odnalezienia informacji dotyczących bezpieczeństwa, przeszukano strony internetowe następujących organizacji:

- Food and Drug Administration – FDA – <https://www.fda.gov/>
- European Medicines Agency – EMA – <https://www.ema.europa.eu/>
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych – URPL – <http://urpl.gov.pl/pl>

Na stronie FDA odnaleziono następujące dokumenty:

- Dnia 27 kwietnia 2010 roku FDA wydało zgodę firmie Asthmatx, Inc. na rozpoczęcie komercyjnej dystrybucji urządzenia Alair Bronchial Thermoplasty System. We wspomnianym dokumencie odnaleziono wymagania stawiane w.w. firmie-konieczność dostarczenia dokumentacji badań dotyczących:
  - trwałości efektywności działania Alair System u pacjentów z ciężką uporczywą astmą;
  - trwałości efektu leczenia i oceny krótkoterminowego oraz długoterminowego profilu bezpieczeństwa systemu Alair w populacji docelowej.
- Drugim dokumentem jest podsumowanie bezpieczeństwa i efektywności. Zawiera on informacje ogólne dotyczące Alair® Bronchial Thermoplasty System, wskazania oraz przeciwwskazania, działania niepożądane, opis urządzenia, rozwiązania alternatywne oraz podsumowanie przeprowadzonych etapów badań klinicznych.

W odpowiedzi na pismo z prośbą o przekazanie dokumentacji (znak: WS.430.9.2018.JrG) przekazanych do URPL, w odpowiedzi otrzymano dokumenty zawierające instrukcję obsługi cewnika do termoplastyki oskrzelowej Alair®. Według wspomnianego dokumentu zdarzeniami niepożądanymi mogą być:

- **Podczas okresu leczenia (od pierwszej bronchoskopii do 6 tygodni po ostatniej bronchoskopii) lub w pierwszym roku po leczeniu z częstością  $\geq 3\%$ :**  
zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła i nosa, podrażnienie gardła, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, ostre zapalenie zatok, ból w obrębie nosa i gardła, alergiczny nieżyt nosa, nieżyt nosa, astmę (liczne objawy), świsty, ból w klatce piersiowej, kaszel, duszność, dyskomfort w klatce piersiowej, zakażenie górnych dróg oddechowych, kaszel z odkrztuszaniem, niedodmę, zapalenie oskrzeli, krwioplucie, bóle głowy, lęk, niestrawność, nudności, grypę, gorączkę, ból pleców, nadciśnienie i zakażenie dróg moczowych;
- W obrębie układu oddechowego, które mogą wystąpić w kresie leczenia lub w pierwszym roku po leczeniu z częstością  $< 3\%$  i  $\geq 1\%$ :  
Nieprawidłowe odgłosy oddechowe, ostre zapalenie oskrzeli, obturację oskrzeli, skurcz oskrzeli, zmieniony kolor płwociny (płwocina zabarwiona krwią), krwawienie z nosa, niedotlenienie narządów i tkanek, zwiększoną produkcję wydzieliny w górnych drogach oddechowych, przekrwienie błony

śluzowej nosa, krwotok śródoperacyjny, zapalenie płuc, przekrwienie płuc, płynotok z nosa, wirusowe zakażenie dolnych dróg oddechowych i wirusowe zapalenie gardła;

- Poza obrębem układu oddechowego, które mogą wystąpić w okresie leczenia lub w pierwszym roku po leczeniu z częstością 3% i  $\geq$  1%:

Ból brzucha, trądzik, alergiczne zapalenie skóry, ból stawów, uraz pleców, kandydozę, zapalenie spojówek, zapalenie pęcherza moczowego, depresję, biegunkę, zawroty głowy, zmęczenie zatrucie pokarmowe, zapalenie żołądka i jelit, refluks żołądkowo-przelykowy, zakażenie żołądka i jelit, palpacje serca, zakażenie wirusem opryszczki zwykłej, czkawkę, hiperglikemię, nadwrażliwość, niedociśnienie, uraz, bezsenność, wysunięcie dysku międzykręgowego, skręcenie stawu, pęknięcie więzadła, migrenę, uszkodzenie powięści mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, kamicę nerkową, kandydozę jamy ustnej, ból kończyn, obrzęk obwodowy, ból podczas zabiegu, wysypkę, rany szarpane skóry, zapalenie ścięgna, zapalenie migdałków, ropień zębowy, usunięcie zęba, zakażenie zęba, ból zęba, wirusowe zapalenie migdałków i wymioty.

- Mogą również wystąpić inne zagrożenie związane z zabiegiem oraz towarzyszącym mu znieczuleniem i przyjmowanymi lekami.

## 6. Analiza ekonomiczna

W niniejszym opracowaniu odstąpiono od przeprowadzenia formalnej analizy ekonomicznej z uwagi na trudności w określeniu liczebności populacji docelowej. Dane epidemiologiczne dotyczące osób z astmą ciężką niekontrolowaną w Polsce nie są znane. Jednocześnie, analiza wymagałaby przyjęcia szeregu założeń dotyczących ewentualnych efektów klinicznych ocenianej technologii w dłuższym horyzoncie czasowym. W opinii analityków Agencji, na chwilę obecną, dostępnych jest zbyt mało danych, aby móc przeprowadzić wiarygodne oszacowania w ramach analizy ekonomicznej.

## 7. Analiza wpływu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych na system ochrony zdrowia

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

Aktualnie oceniane świadczenie nie jest finansowane ze środków publicznych.

Oszacowanie aktualnie wydatkowanych funduszy dla populacji docelowej procedury bronchotermoplastyki jest utrudnione z uwagi na brak możliwości precyzyjnego wskazania liczebności populacji oraz kosztów stosowanego leczenia.

Na potrzeby analizy wpływu na budżet, zostały wykorzystane dane populacji osób wyłączonych z leczenia w programie lekowym B.44.

W poniższych tabelach przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące populacji osób w programie lekowym B.44.

**Tabela 16. Liczba pacjentów objętych programem lekowym B.44 w latach 2016-2018\* w rozbiciu na pacjentów włączonych do leczenia, wyłączonych z leczenia, kontynuujących terapię i leczonych (łącznie) w danym roku kalendarzowym.**

Rok	2013	2014	2015	2016	2017	2018*
Łączna liczba pacjentów przed danym rokiem	0	247	366	459	558	684
Liczba pacjentów wyłączonych z leczenia (w danym roku)	0	15	44	59	63	46
Liczba pacjentów wyłączonych z leczenia (łącznie)	0	15	59	118	183	227
Liczba pacjentów kontynuujących leczenie	0	232	307	341	377	457
Liczba pacjentów nowołączonych	247	119	93	99	126	256
Liczba pacjentów w danym roku	247	351	400	440	503	713

\* - dane z 2018 roku dostępne do października

**Tabela 17. Liczba pacjentów objętych programem lekowym B.44 w latach 2016 - 2018\* wyłączonych z leczenia z powodu braku jego skuteczności, w rozbiciu na poszczególne lata. Według źródła (NFZ) poniższe dane mogą być obciążone ryzykiem błędu.**

Rok zakończenia programu	Przyczyna zakończenia programu	Unikalna liczba pacjentów
2014	Nieskuteczność leczenia	6
2016	Nieskuteczność leczenia	1
2017	Nieskuteczność leczenia	5
2018*	Nieskuteczność leczenia	5

\* - dane z 2018 roku dostępne do października

### 7.2. Opinia Prezesa NFZ

Dnia 31.10.2018 r. przesłano pismo do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o przedstawienie opinii dotyczącej skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia. Do dnia przekazania opracowania analitycznego nie otrzymano odpowiedzi na pismo. Dnia 31.10.2018 r. otrzymano potwierdzenie wpłynięcia pisma do Kancelarii NFZ.

### 7.3. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

#### 7.3.1. Metodyka oszacowania

##### Cel

W poniższym rozdziale przedstawiono oszacowanie przewidywanych wydatków zakwalifikowania świadczenia „Bronchotermoplastyka we wskazaniu: ciężka astma” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego.

##### Dane wejściowe

a. Populacja docelowa:**Populacja 1 – 17 pacjentów** rocznie

liczba pacjentów wyłączonych z programu B.44 -*Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD10 J45)*, z powodu nieskuteczności leczenia (suma z lat 2013–2018) [NFZ]

**Populacja 2 – 50 pacjentów** rocznie [KPZ]**Populacja 3 – 227 pacjentów** rocznie

liczba pacjentów wyłączonych z programu B.44 - *Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD10 J45)*, sumarycznie (suma z lat 2013–2018) [NFZ]

b. Koszt bronchotermoplastyki

**Koszt 1** – koszt jednorazowej elektrody (ALAIR™ – Cewnik do termoplastyki oskrzelowej) – ██████████

**Koszt 2** – diagnostyka + koszt hospitalizacji (3 hospitalizację zabiegowe) – **17 304 zł**

koszt jednej hospitalizacji zabiegowej oraz koszt diagnostyki zgodnie z KPZ na poziomie wartości JGP D06 Średnie zabiegi klatki piersiowej – 4 326 zł

**Koszt 3** – koszt amortyzacji aparatury (ALAIR™ Sterownik częstotliwości radiowej do termoplastyki oskrzelowej) – ██████████

c. Liczba świadczeniodawców

Zgodnie z danymi zawartymi w KPZ, w analizie przyjęto, iż procedura będzie realizowana w 3 ośrodkach.

[KPZ]

**Metodyka obliczeń**

W niniejszej analizie jako szacunkowe koszty procedury bronchotermoplastyki przyjęto oszacowania przedstawione w Karcie Problemu Zdrowotnego, tj.:

$$\begin{aligned} \text{Koszty bronchotermoplastyki u jednego pacjenta} \\ = \text{Diagnostyka (Koszt 2)} + \text{Koszty hospitalizacji około zabiegowej (3 x Koszt 2)} \\ + \text{Koszty jednorazowych elektrod (3 x Koszt 1)} \end{aligned}$$

$$\text{Koszty amortyzacji aparatury} = (\text{██████████ zł} / 7 \text{ lat}) * 3 \text{ ośrodki}$$

[KPZ]

**7.3.2. Wyniki**

Szacunkowy koszt wykonania procedury bronchotermoplastyki u jednego pacjenta:

$$\text{Koszt bronchotermoplastyki} = 4326 + (3 * 4326) + (3 * \text{██████████})$$

$$\text{Koszt bronchotermoplastyki} = \text{██████████ zł}$$

W poniższej tabeli przedstawiono szacunkowe koszty dla założonych wariantów populacji:

**Tabela 18. Szacunkowe koszty, zależne od populacji.**

Populacja	17 pacjentów	50 pacjentów	227 pacjentów
Szacunkowy koszt	██████████	██████████	██████████

Szacunkowy roczny koszt amortyzacji aparatury wynosił:

$$\text{Koszt amortyzacji aparatury} = (\text{██████████} \div 7) * 3$$

$$\text{Koszt amortyzacji aparatury} = \text{██████████}$$

### 7.3.3. Podsumowanie kosztów bronchotermoplastyki

Szacunkowy roczny koszt kwalifikacji świadczenia bronchotermoplastyki wynosi od ok. [REDACTED] dla populacji 17 pacjentów, do [REDACTED] przy populacji 227 pacjentów. Dla szacowanej w KPZ populacji 50 pacjentów, przewidywany koszt wynosi ok. [REDACTED].

Powyższe szacunkowe koszty są kosztami stałymi, powtarzającymi się corocznie.

Jednocześnie, dla pierwszych 7 lat kwalifikacji świadczenia, należy uwzględnić dodatkowy koszt w wysokości [REDACTED] wynikający z amortyzacji aparatury.

### 7.3.4. Ograniczenia

- Powyższa analiza obarczona jest ryzykiem błędu wynikającym z niedokładnego oszacowania populacji. Populacja chorych na ciężką astmę nie jest znana, gdyż takie dane nie są raportowane. Jednocześnie, wśród populacji osób z astmą ciężką niemożliwym jest oszacowanie odsetka pacjenta z astmą niekontrolowaną.
- Zasadnym jest przeprowadzenie procesu taryfikacji, aby oszacować rzeczywiste koszty realizacji procedury. W przypadku niedoszacowania populacji, przedstawione szacunkowe koszty mogą być wyższe.
- Koszty amortyzacji zależne są od ilości ośrodków realizująca procedurę.
- W przypadku realizacji założonego wpływu kwalifikacji bronchotermoplastyki na zmniejszenie dawek stosowanych kortykosteroidów, możliwe jest zmniejszenie wysokości środków przeznaczanych na refundację leków. Jednocześnie, tożsama zmiana może zająć w przypadku zmniejszenia ilości hospitalizacji pacjentów z astmą.
- Odstąpiono od oszacowania kosztów inkrementalnych z powodu wysokiego ryzyka błędu oszacowania aktualnie wydatkowanych środków na leczenie pacjentów z ciężką astmą niekontrolowaną.

## 8. Ograniczenia

W trakcie opracowywania analizy stwierdzono następujące ograniczenia:

- Oszacowanie populacji docelowej jest obarczone ryzykiem błędu. Liczba chorych osób na ciężką astmę nie jest znana, ponieważ takie dane nie są raportowane. Oszacowania przedstawione w analizie opierają się na opinii ekspertów oraz danych epidemiologicznych.
- W kryteriach kwalifikacji pacjenta nie zdefiniowano progu odcięcia dla niskiej jakości życia. (zgodnie ze wskazanymi skalami).



## 9. Przegląd rozwiązań międzynarodowych

W kontekście przedmiotowego zlecenia MZ przeprowadzono wyszukiwanie w kierunku stosowania bronchotermoplastyki we wskazaniu ciężka astma.

W poniższej tabeli przedstawiono odnalezione informacje w zakresie finansowania bronchotermoplastyki w innych krajach.

Tabela 19. Przegląd rozwiązań międzynarodowych.

Kraj	Rozwiązania międzynarodowe
Australia	Bronchotermoplastyka nie jest szeroko dostępna w Australii, a jej zastosowanie u pacjentów z astmą, korzystających z usług podstawowej opieki zdrowotnej, nie zostało określone. [NACA 2016] Po rozważeniu dostępnych dowodów dotyczących bezpieczeństwa, skuteczności klinicznej i opłacalności BT w leczeniu ciężkiej, uporczywej astmy Medical Services Advisory Committee nie wspiera finansowania ze środków publicznych z powodu niepewnej skuteczności i opłacalności BT w populacji docelowej. [MSAC 2016]
USA	Bronchotermoplastyka jednego lub więcej płatów oskrzeli obecnie nie jest na liście "ASC Covered Surgical Procedures", dlatego też ubezpieczenie Medicare nie pokrywa kosztów tej procedury. ASC powinny skontaktować się z płatnikami komercyjnymi, aby ustalić, czy procedura będzie objęta finansowaniem w tym rodzaju opieki. [Bronchial Thermoplasty Reimbursement Guide 2015]
Wielka Brytania	Leczenie, w tym porady dotyczące zmian stylu życia, ma na celu zmniejszenie częstotliwości i nasilenia ataków, pozwalając osobie prowadzić normalne i aktywne życie. W Wielkiej Brytanii leczenie astmy jest zgodne z wytycznymi NICE 80 i wytycznymi Global Initiative for Asthma. Astmę zarządza się za pomocą podejścia stopniowego. Łagodna astma przerywana jest leczona przy użyciu wziewnych krótko działających agonistów beta-2 (leków rozszerzających oskrzela) w razie potrzeby (etap 1). Etap 2 obejmuje leczenie za pomocą wziewnych kortykosteroidów. W etapie 3 stosuje się dodatkową terapię, taką jak wziewne długo działające agonisty beta-2. W etapie 4 stosuje się kortykosteroidy wziewne o wysokiej dawce oraz można zastosować dodatkowy lek, taki jak antagonist receptoru leukotrienowego lub teofilina. W etapie 5 potrzebne są ciągle lub częste kursy przyjmowania doustnych kortykosteroidów. [NICE 2018]

### Podsumowanie

W ramach przeglądu rozwiązań międzynarodowych odnaleziono informacje dotyczące stosowania bronchotermoplastyki we wskazaniu ciężka astma w 3 anglojęzycznych krajach: Australia, USA i Wielka Brytania. W Australii bronchotermoplastyka nie jest szeroko dostępna w Australii, a jej zastosowanie u pacjentów z astmą, korzystających z usług podstawowej opieki zdrowotnej, nie zostało określone. Medical Services Advisory Committee nie wspiera finansowania ze środków publicznych z powodu niepewnej skuteczności i opłacalności BT w populacji docelowej. W USA bronchotermoplastyka jednego lub więcej płatów oskrzeli obecnie nie jest na liście "ASC Covered Surgical Procedures", dlatego też ubezpieczenie Medicare nie pokrywa kosztów tej procedury. Obecnie w Wielkiej Brytanii astmą zarządza się za pomocą podejścia stopniowego. Łagodna astma jest leczona przy użyciu leków rozszerzających oskrzela w razie potrzeby (etap 1). Etap 2 obejmuje leczenie za pomocą wziewnych kortykosteroidów. W etapie 3 stosuje się dodatkową terapię, a w 4 kortykosteroidy wziewne o wysokiej dawce. W etapie stosuje się doustne kortykosteroidy przyjmowane stale.

## 10. Opinie ekspertów

Wystąpiono o opinię do 10 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

### 10.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 20. Argumenty za oraz przeciw finansowaniu.

Ekspert	Argumenty przemawiające za finansowaniem	Argumenty przemawiające przeciw finansowaniu
prof. dr hab. n. med. Renata Janowska KW w dziedzinie chorób płuc	Jest to szansa dla niektórych pacjentów z ciężką astmą oskrzelową na poprawę jakości życia, zmniejszenia zaostrzeń choroby	-
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Sładek Kierownik Oddziału Klinicznego Pulmonologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie	Świadczenie bronchotermoplastyka powinno być finansowane ze środków publicznych jako świadczenie gwarantowane dla chorych na ciężką i trudną do leczenia astmę oskrzelową, gdy inne dotychczas stosowane i dostępne sposoby leczenia są nieskuteczne aby poprawić przebieg i kontrolę choroby, zmniejszyć liczbę zaostrzeń i liczbę dodatkowych wizyt i hospitalizacji, zmniejszyć absencję chorobową w pracy i w szkole lub na uczelni i generalnie zmniejszyć koszty leczenia chorych.	-

Tabela 21. Stanowisko eksperckie w kwestii finansowania wnioskowanej technologii.

Ekspert	Stanowisko eksperckie
prof. dr hab. n. med. Renata Janowska KW w dziedzinie chorób płuc	Zabiegi termoplastyki oskrzeli w ciężkiej astmie oskrzelowej mogą być finansowane w ramach programu leczniczego u niezwykle surowo wyselekcjonowanych chorych. Powinien zajmować się tym ośrodek, który ma doświadczenie w tej procedurze ze względu na ew. możliwość ciężkich powikłań.
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Sładek Kierownik Oddziału Klinicznego Pulmonologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie	Świadczenie powinno być finansowane ze środków publicznych, ponieważ dotyczy chorych pozostających pod ambulatoryjną i szpitalną publiczną opieką medyczną i wymagających leczenia, którego koszty ograniczają indywidualny do niego dostęp.

## 11. Piśmiennictwo

### Badania pierwotne i wtórne

- Bicknell 2015** Bicknell S. et.al., Effectiveness of bronchial thermoplasty in severe asthma in 'real life' patients compared with those recruited to clinical trials in the same centre, 2015, Ther Adv Respir Dis 1–5, doi: 10.1177/1753465815601332
- Castro 2010** Castro M. et.al, Effectiveness and Safety of Bronchial Thermoplasty in the Treatment of Severe Asthma, 2010, American Journal of Respiratory and Critical Medicine, vol. 181, 116–124
- Cox 2007** Cox G. et.al, Asthma Control during the Year after Bronchial Thermoplasty, 2007, The New England Journal of Medicine 356:13, 1327–1337
- D'Anci 2017** D'Anci K. E. et.al, Effectiveness and Safety of Bronchial Thermoplasty in Management of Asthma, 2017, AHRQ Publication No. 18-EHC003-EF
- Pavord 2007** Pavord I. D et.al, Safety and Efficacy of Bronchial Thermoplasty in Symptomatic, Severe Asthma, 2007, American Journal of Respiratory and Critical Medicine, vol. 176, 1186–1191
- Pavord 2013** Pavord I. D et.al, Safety of bronchial thermoplasty in patients with severe refractory asthma, 2013, American College of Allergy, Asthma & Immunology, vol. 111, 402–407
- Thomson 2011** Thomson N. C. et.al, Long-term (5 year) safety of bronchial thermoplasty: Asthma Intervention Research (AIR) trial, 2011, BMC Pulmonary Medicine 2011, 11:8, doi:10.1186/1471-2466-11-8
- Wechsler 2013** Wechsler M. E. et.al, Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma, 2013, Journal of Allergy and Clinical Immunology, vol. 132, 1295–1302

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ERS / ATS 2014** Task Force Report ERS/ATS Guidelines on severe asthma. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma  
<http://erj.ersjournals.com/content/erj/43/2/343.full.pdf> [22.10.2018]
- GINA 2018** Global Strategy for asthma management and prevention. Updated 2018.  
<https://ginasthma.org/gina-reports/> [22.10.2018]
- NACA 2016** Management of asthma. Adults.  
<http://www.astmahandbook.org.au/management/adults> [22.10.2018]
- NICE 2012** Bronchial thermoplasty for severe asthma. Interventional procedures guidance.  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ipg419/resources/bronchial-thermoplasty-for-severe-asthma-pdf-1899869577010117> [22.10.2018]
- SIGN 2016** British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline.  
<https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/asthma/btssign-asthma-guideline-2016/> [22.10.2018]

### Pozostałe publikacje

- AOTM-OT-4351-2/2012** Raport Agencji nr: AOTM-OT-4351-2/2012 z sierpnia 2012 r., pn.: "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)"
- Bronchial Thermoplasty Reimbursement Guide** Bronchial Thermoplasty Reimbursement Guide, Boston Scientific, 2015  
<https://www.bostonscientific.com/content/dam/bostonscientific/Reimbursement/bt/2015%20Bronchial%20Thermoplasty%20Reimbursement%20Guide.pdf> [4.12.2018]
- MSAC 2016** Medical Services Advisory Committee, Public Summary Document, Application No. 1384.1 – Bronchial Thermoplasty for the treatment of patient with asthma, 2016  
[http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/content/59D6322123A6871CCA25801000123C24/\\$File/PSD-1384.1-BronchialThermoplasty.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/content/59D6322123A6871CCA25801000123C24/$File/PSD-1384.1-BronchialThermoplasty.pdf) [3.12.2018]
- Szczeklik 2018** Szczeklik A. et.al, Interna Szczeklika, 2018, Medycyna Praktyczna, wyd. 9

## 12. Załączniki

### 12.1. Strategie wyszukiwania publikacji

**Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 02.11.2018).**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
7	Search ((((((bronchi*[Title/Abstract] OR broncho*[Title/Abstract])) AND thermoplast*[Title/Abstract])) OR "Bronchial Thermoplasty"[Mesh]	250
6	Search (((bronchi*[Title/Abstract] OR broncho*[Title/Abstract])) AND thermoplast*[Title/Abstract]	248
5	Search thermoplast*[Title/Abstract]	3460
4	Search (bronchi*[Title/Abstract] OR broncho*[Title/Abstract]	192257
3	Search bronchi*[Title/Abstract]	131439
2	Search broncho*[Title/Abstract]	77628
1	Search "Bronchial Thermoplasty"[Mesh]	24

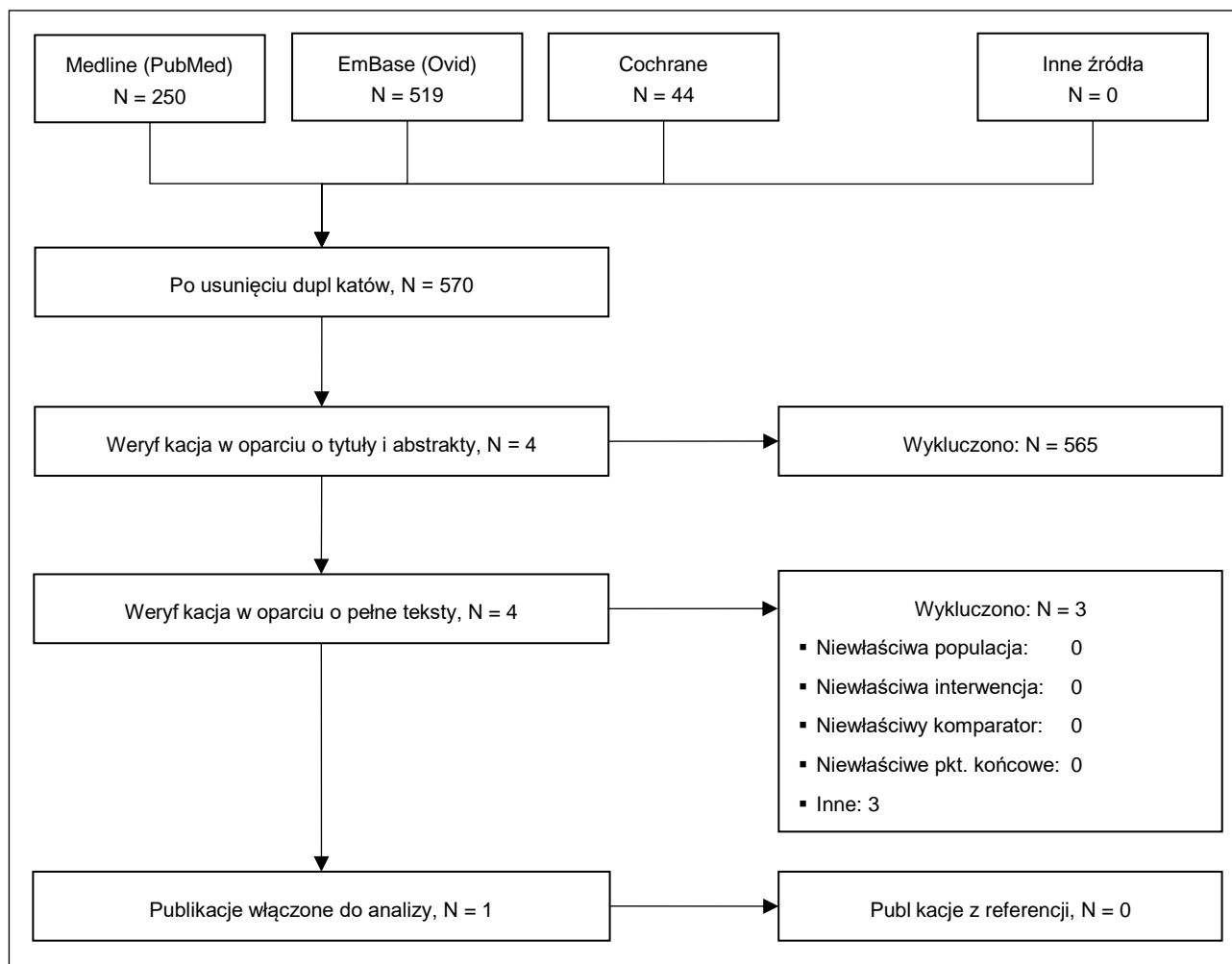
**Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 02.11.2018).**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"broncho*".ab,kw,ti.	111915
2	"bronchi*".ab,kw,ti.	108478
3	"thermoplast*".ab,kw,ti.	3651
4	1 or 2	196165
5	3 and 4	429
6	exp bronchial thermoplasty/	299
7	5 or 6	519

**Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 02.11.2018).**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Bronchial Thermoplasty] explode all trees	0
2	(bronchi*):ti,ab,kw	12968
3	(broncho*):ti,ab,kw	15990
4	#2 or #3	24930
5	(thermoplast*):ti,ab,kw	181
6	#4 and #5	44
7	#6 or #1	44

## 12.2. Diagram selekcji badań



## 12.3. Publikacje wykluczone

Tabela 25 Wykluczone badania wtórne.

Publikacja	Powód wykluczenia	Komentarz
Torrego 2014	Inne	Wszystkie badania uwzględnione w publikacji zawierają się we włączonym do analizy przeglądzie D'Anci 2017.
Wu 2011	Inne	Wszystkie badania uwzględnione w publikacji zawierają się we włączonym do analizy przeglądzie D'Anci 2017
Zhou 2015	Inne	Wszystkie badania uwzględnione w publikacji zawierają się we włączonym do analizy przeglądzie D'Anci 2017

## 12.4. Charakterystyka badań pierwotnych zawartych w przeglądzie D'anci 2017

Tabela 26 Charakterystyka badań pierwotnych zawartych w przeglądzie D'Anci 2017.

Badanie	Interwencja	Charakterystyka badania	Kryteria włączenia	Warunki demograficzne	Charakterystyka kliniczna
Bicknell 2016	BT w populacji klinicznej vs BT u pacjentów biorących udział w RCT	Rodzaj badania: retrospektywne, porównawcze Populacja całkowita: N=10 pacjentów klinicznych N=15 pacjentów biorących udział w RCT BT (Cox et al. 2007, Pavord et al. 2007, Castro et al. 2010) Kraj: U.K. Czas trwania: 1 rok	Kryteria włączenia pacjentów opisano podobnie, lecz nie identycznie jak w badaniach Cox et al. 2007, Pavord et al. 2007, Castro et al. 2010 (Uczestnicy RCT spełniali indywidualne kryteria badania) Ciężkość astmy u pacjentów niebiorących udziału w RCT(klinicznych): konieczność dziennej dawki ICS przy >1,000 mcg ekwiwalentu BPD oraz LABA 100 mcg ekwiwalentu salmeterolu; Brak ograniczeń dotyczących dawki OCS, użycia lub częstotliwości omalizumabu	Wiek (średnia [SD]): Pacjenci kliniczni: 48 (10) lat RCT: 43 (12) lata % Mężczyzn: Pacjenci kliniczni: 70% RCT: 67% Rasa: Pacjenci kliniczni: % NR RCT: % NR	Dawka kortykosteroidów wziewnych: Pacjenci kliniczni: odpowiednik BDP 2,580 (SD1,425) mcg/d RCT: odpowiednik BDP 1,757 (SD 1,578) mcg/d Doustne kortykosteroidy: 4 z 10 pacjentów klinicznych na doustnym prednizolonie (nie zgłoszono dawki) Leczenie omalizumabem: stosowane u 2/10 pacjentów klinicznych przez >3 lata FEV <sub>1</sub> (średnia [zakres]): % przewidywany: Pacjenci kliniczni: 72% (±16) RCT: 74% (±12) PC <sub>20</sub> (mg / ml [SD]): Pacjenci kliniczni: niezgłoszone RCT: 0,54 (0,84) Ciężkość astmy: British Thoracic Society Stopień 4 i 5 Współwystępowanie: niezgłoszone
Pavord et al. 2013 RISA Badanie rozszerzone 5-letni follow-up Pavord et al. 2007	BT	Rodzaj badania: RCT jednoramienne Populacja całkowita: N=14 Kraj: UK Czas trwania: 4 lata (2-5)	Wiek: 16-65 lat Ciężkość astmy: ciężka, wymagająca dziennej dawki ICS przy >750 mcg odpowiednika flutykazonu i salmeterolu LABA 100 mcg; ≤ 30 mg/d równoważnika prednizonu; Spirometria: parametr FEV <sub>1</sub> ≥ 50% wartości przewidywanej; nadreaktywność dróg oddechowych (próba metacholiną lub odpowiedź na lek rozszerzający oskrzela) Dodatkowe: niekontrolowane objawy podczas leczenia	Wiek (średnia [SD]): 38,6 (13,3)% % Mężczyzn: 43% Rasa: 100% Kaukaska	Dawka kortykosteroidów wziewnych (SD): BT: równoważnik flutikazonu 1 166,7 (421) mcg / d FEV <sub>1</sub> (średnia [SD]): % przewidywany: BT: 63,5% (12,5) PC <sub>20</sub> (mg / ml średnia geometryczna [zakres]): BT: 0,24 (0,1-1,1) Ciężkość astmy: Wszyscy spełnili kryteria Global Initiative for Asthma (GINA) dla ciężkiej uporczywej astmy Wszyscy oprócz jednego spełnili kryteria American Thoracic Society dla opornej astmy Współwystępowanie choroby: Sezonowe alergie 71%

Badanie	Interwencja	Charakterystyka badania	Kryteria włączenia	Warunki demograficzne	Charakterystyka kliniczna
			podtrzymującego- leki ratunkowe stosowane w 8 na 14 dni przed rejestracją lub objawy dzienne przez 10 dni 14; niepalący $\geq$ 1 rok		
Wechsler et al. 2013 AIR 2 rozszerzenie 5-letni follow- up Castro et al. 2010	BT	Rodzaj badania: RCT jednoramienne Populacja całkowita: N=162BT Kraj: USA Czas trwania: 5 lat	Wiek: 16-65 lat Ciężkość astmy: wymagająca diennej dawki ICS przy > 1000 mcg ekwiwalentu BPD i równoważnika salmeterolu LABA 100 mcg; <10 mg OCS / dzień; $\geq$ 2 objawowe dni w ciągu 4 tygodni Spirometria: parametr FEV <sub>1</sub> $\geq$ 60% wartości przewidywanej; Metacholina PC <sub>20</sub> <8 mg / ml Dodatkowo: AQLQ $\leq$ 6,25; <3 hospitalizacji z powodu astmy; <3 infekcji dolnych dróg oddechowych i <4 dawek OCS w poprzednim roku	Wiek (średnia[SD]): 41,5 (11,8) % Mężczyzn: 42% Rasa: 82,7% kaukaska	Średnia dawka kortykosteroidu wziewnego (mediana): BT: odpowiednik BDP 1 960,7 (2000) mcg/d Kontrola: odpowiednik BDP 1 834,8 (2000) mcg/d FEV <sub>1</sub> (średnia [SD]): % przewidywany: BT: 77,8% (15,84) PC <sub>20</sub> (mg / ml średnia geometryczna [zakres]): BT: 0,27 (0,21-0,35) Ciężkość astmy: stopnie 5 lub 6 Współwystępowanie: niezgłoszony
Thmpson et al. 2011 AIR badanie rozszerzone 5-letni follow up Cox et al. 2007	BT vs. Leczenie farmakologiczne	Rodzaj badania: rozszerzone RCT- dwuramienne Populacja całkowita: N=45 BT N=24 grupa kontrolna Kraj: U.K. Czas trwania: 5 lat	Wiek: 18-65 lat Ciężkość astmy: umiarkowana lub ciężka, wymagająca diennej dawki ICS przy >200mcg ekwiwalentu BPD i równoważnika salmeterolu LABA 100mcg; choroba stabilna Spirometria: przed podaniem parametr FEV <sub>1</sub> od 60 do 85% wartości przewidywalnej; Metacholina PC <sub>20</sub> <8 mg/ml Dodatkowo: Pogorszenie ACQ $\geq$ 0,5 przy wyłączeniu LABA na dwa tygodnie; <3 infekcji dolnych dróg oddechowych w ciągu ostatnich 12 miesięcy, żadnych w ciągu	Wiek (średnia [SD]): BT: 40,0 (11,2) Grupa kontrolna: 40,8 (12,1) % Mężczyzn: BT: 42% Grupa kontrolna: 38% Rasa: BT: 91% kaukaska Grupa kontrolna: 92% kaukaska	Dawka kortykosteroidów wziewnych (SD): BT: odpowiednik BDP 1,305 (880) mcg/d Grupa kontrolna: ekwiwalent BDP 1,141 (1,053) mcg/d FEV <sub>1</sub> (średnia [SD]): % przewidywany: BT: 72,5% (10,9) Grupa kontrolna: 74,9% (8,9) PC <sub>20</sub> (mg/ml średnia geometryczna [zakres]): BT: 0,25 (0,2-0,4) Grupa kontrolna: 0,28 (0,1-0,6) Ciężkość astmy: niezgłoszone Współwystępowanie: niezgłoszone

Badanie	Interwencja	Charakterystyka badania	Kryteria włączenia	Warunki demograficzne	Charakterystyka kliniczna
			6 tygodni; niepalący ≥ 1 roku; < 4 dawek/dzień krótko działającego beta-2 agonisty		
Castro et al. 2010 badanie AIR 2	BT vs operacja placebo	Rodzaj badania: RCT Populacja całkowita: N=190 BT N=98 grupa kontrolna Kraj: USA Czas trwania: 1 rok	Wiek: 18-65 lat Ciężkość astmy: wymagająca dziennej dawki ICS przy > 1000 mcg ekwiwalentu BPD i równoważnika salmeterolu LABA 100 mcg; < 10 mg OCS / dzień; ≥ 2 objawowe dni w ciągu 4 tygodni	Wiek (średnia [SD]): BT: 40,7 (11,89) Grupa kontrolna: 40,6 (11,85) % Mężczyzn: BT: 43% Grupa kontrolna: 39% Rasa: BT: 80% kaukaska Grupa kontrolna: 74%	Średnia dawka kortykosteroidu wziewnego (mediana): BT: równowartość BDP 1 960,7 (2000) mcg/d Grupa kontrolna: odpowiednik BDP 1 834,8 (2000) mcg/d Doustne kortykosteroidy (dawka jako średnia, SD): BT: 6,4 mg (1,97), n=7 Grupa kontrolna: 5mg, n=1 Leczenie omalizumabem: BT: n=2 Grupa kontrolna: n=3 Modyfikatory leukotrienów: BT: n=47 (24,7%) Grupa kontrolna: n=18 (18,4) FEV <sub>1</sub> (średnia [SD]): % przewidywany: BT: 77,8% (15,65) Grupa kontrolna: 79,7% (15,14) PC <sub>20</sub> (mg/ml średnia geometryczna [zakres]): BT: 0,27 (0,22-0,34) Grupa kontrolna: 0,31 (0,22-0,43) Ciężkość astmy: niezgłoszone Współwystępowanie: niezgłoszone
Cox et al. 2007 badanie AIR	BT vs. Leczenie farmakologiczne	Rodzaj badania: RCT Populacja całkowita: N=56 BT N=56 grupa kontrolna Kraj: Kanada Czas trwania: 1 rok	Wiek: 18-65 lat Ciężkość astmy: umiarkowana lub ciężka, wymagająca dziennej dawki ICS przy > 200 mcg ekwiwalentu BPD i równoważnika salmeterolu LABA 100 mcg; stabilna choroba Spirometria: parametr FEV <sub>1</sub> od 60 do 85% wartości przewidywanej; PC <sub>20</sub> < 8 mg / ml Dodatkowe: Pogorszenie ACQ ≥ 0,5, podczas wyłączenia LABA przez okres 2 tygodni; < 3 infekcji dolnych dróg oddechowych w ciągu ostatnich 12 miesięcy, brak w ciągu ostatnich 6 tygodni i < 4 dawek/dzień krótko	Wiek (średnie lata [SD]): BT: 39,36 (11,18) Grupa kontrolna: 41,65 (11,35) % Mężczyzn: BT: 44% Grupa kontrolna: 43% Rasa: BT: 93% rasy białej Grupa kontrolna: 93% rasy białej	Dawka kortykosteroidów wziewnych (SD): BT: odpowiednik BDP 1,351 (963) mcg / d Grupa kontrolna: odpowiednik BDP 1,264 (916) mcg / d FEV <sub>1</sub> (średnia [SD]): % przewidywany: BT: 72,65% (10,41) Grupa kontrolna: 76,12% (9,28) PC <sub>20</sub> (mg / ml [95% CI]): BT: 0,25 (0,16-0,40) Grupa kontrolna: 0,35 (0,23-0,52) Nasilenie astmy: umiarkowanie uporczywe-ciężko uporczywe Współwystępowanie: alergie sezonowe BT: 62% Grupa kontrolna: 65%



Badanie	Interwencja	Charakterystyka badania	Kryteria włączenia	Warunki demograficzne	Charakterystyka kliniczna
			działającego agonisty beta-2		
Pavord et al. 2007 badanie RISA	BT vs. Leczenie farmakologiczne	Rodzaj badania: RCT Populacja całkowita: N = 15 BT N = 17 grupa kontrolna Kraj: U.K. Czas trwania: 1 rok	Wiek: 18-65 lat Ciężkość astmy: umiarkowana lub ciężka, wymagająca dziennej dawki ICS przy >750 mcg odpowiednika flutykazonu i równoważnika salmeterolu LABA 100 mcg; ≤30 mg/d równoważnika prednizonu; Spirometria: parametr FEV <sub>1</sub> ≥ 50% wartości przewidywanej; nadreaktywność dróg oddechowych (próba metacholiną lub odpowiedź na lek rozszerzający oskrzela) Dodatkowe: Niekontrolowane objawy podczas leczenia podtrzymującego-leki ratunkowe stosowane w 8 na 14 dni przed rejestracją lub objawy dzienne przez 10 z 14 dni; niepalący ≥ 1 rok	Wiek (średnie lata [SD]): BT: 39,1 (13,0) Grupa kontrolna: 42,1 (12,6) % Mężczyzn: BT: 40% Grupa kontrolna: 59% Rasa: BT: 100% kaukaska Grupa kontrolna: 100% kaukaska	Dawka kortykosteroidu wziewnego (mediana): BT: równoważnik flutykazonu 1 166,7 (1000) mcg / d Grupa kontrolna: ekwiwalent flutykazonu 1,058,9 (1000) mcg / d FEV <sub>1</sub> (średnia [SD]):% przewidywany: BT: 62,9% (12,2) Grupa kontrolna: 66,4% (17,8) PC <sub>20</sub> (mg / ml średnia geometryczna [zakres]): BT: 0,19 (0,05-0,76) Grupa kontrolna: 0,31 (0,08-1,26) Nasilenie astmy: spełnione wszystkie kryteria GINA dla ciężkiej przewlekłej astmy. Wszyscy prócz jednego spełnili kryteria American Thoracic Society dotyczące opornej na leczenie astmy Współwystępowanie: alergie sezonowe BT: 67% Grupa kontrolna: 53%