

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Wersja 2.00



ATECTURA® BREEZHALER® W LECZENIU ASTMY OSKRZELOWEJ



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

7. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorÓW	39
7.1. Mometazonu furoinian/indakaterol (Aectura® Breezhaler®).....	39
7.2. Flutikazonu propionian/salmeterol (AirFluSal®, AirFluSal® Forspiro®, Asaris®, Combotoerol®, Duexon®, Fluticomb®, Salmex®, Salfumix Easyhaler®, Seretide®, Seretide® Dysk®, Symflusal®).....	40
8. ZAKRES ANALIZY KLINICZNEJ	43
9. BIBLIOGRAFIA	44
10. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW	48
10.1. Spis tabel.....	48
10.2. Spis rysunków	48
10.3. Spis wykresów	48
ANEKS A. ANEKS	50
A.1. Dodatkowe materiały do statusu rejestracyjnego i refundacyjnego.....	50
A.2. Ślad węglowy	55

Indeks skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i>)
FEV1	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (<i>Forced expiratory volume in 1 second</i>)
FVC	Natężona pojemność życiowa (<i>Forced vital capacity</i>)
GINA	Światowa Inicjatywa Zwalczania Astmy (<i>Global Initiative for Asthma</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>fr. Haute Autorité de Santé</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
LTRA	Antagonisty receptora leukotrienowego (<i>Leukotriene receptor antagonist</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
OCS	Doustne glikokortykosteroidy (<i>Oral corticosteroids</i>)
PEF	Szczytowy przepływ wydechowy (<i>Peak expiratory flow</i>)
PICO	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
SABA	Krótkodziałający β_2 -agonista (<i>Short-acting β_2 agonists</i>)
SAMA	Krótkodziałający antagonistę receptorów muskarynowych (<i>Short-acting muscarinic antagonists</i>)
SMC	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicines Consortium</i>)

SoC	Standard postępowania (<i>Standard of care</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Tabela 1.
Indeks skrótów dla leków i schematów leczenia

Grupa	Substancja czynna
ICS glikokortykosteroidy wziewne (<i>inhaled corticosteroids</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • FF – flutazonu furoinian • FP – flutikazonu propionian • BDP – beklometazon • BUD – budezonid • MF – mometazonu furoinian • CIC - cyklezonid
LABA długodziałający β 2-agonista/beta-2 mimetyk (<i>long-acting β2 agonist</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • SAL – salmeterol • FORM – formoterol • IND – indakaterol • VI – wilanterol • OLO – olodaterol
LAMA długodziałający antagonistę receptorów muskarynowych (<i>long-acting muscarinic antagonist</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • TIO – tiotropium • UMEC – umeklidinium • GLY – glikopironium • BAKL – bromek aklidyny
ICS/LABA	<ul style="list-style-type: none"> • MF/IND – mometazonu furoinian i indakaterol • FP/SAL – flutikazonu propionian i salmeterol • FF/VI – flutikazonu furoinian i wilanterol • FP/FORM – flutikazonu propionian i formoterol • BUD/FORM – budezonid i formoterol • BDP/FORM – beklometazon i formoterol • BUD/SAL – budezonid i salmeterol
LAMA/LABA	<ul style="list-style-type: none"> • UMEC/VI – umeklidinium i wilanterol • IND/GLY – indakaterol i glikopironium • TIO/OLO – tiotropium i olodaterol • BAKL/FORM – bromek aklidyny i formoterol
ICS/LABA/LAMA	<ul style="list-style-type: none"> • MF/IND/GLY – mometazonu furoinian, indakaterol i glikopironium • FF/VI/UMEC – flutikazonu furoinian, wilanterol i umeklidinium • BDP/FORM/GLY – beklometazon, formoterol i glikopironium

Kolorem zielonym oznaczono nowozarejestrowane cząsteczki w leczeniu astmy oskrzelowej, tj. MF/IND (Atecura[®] Breezhaler[®]) oraz MF/IND/GLY (Enerzai[®] Breezhaler[®])

W ramach analiz HTA opcje terapeutyczne złożone z kilku substancji czynnych podawanych z jednego inhalatora zapisywano z wykorzystaniem symbolu „/”, natomiast terapie złożone z kilku substancji podawanych z oddzielnych inhalatorów będą zapisywane z użyciem symbolu „+”.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego było zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które stanowią część wniosku o finansowanie leku złożonego z mometazonu furoinianu oraz indakaterolu (Atecura® Breezhaler®, MF/IND), przeznaczonego do stosowania w podtrzymującym leczeniu astmy u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą wziewnych kortykosteroidów (ICS) oraz wziewnych krótkodziałających beta2-mimetyków (SABA).

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania terapeutycznego we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce,
4. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego produktu leczniczego Atecura® Breezhaler® oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
5. analizę rekomendacji dotyczących finansowania produktu leczniczego Atecura® Breezhaler® wydanych przed agencje HTA w Polsce i na świecie,
6. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać produkt leczniczy Atecura® Breezhaler® w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
7. proponowany zakres oraz metodykę analiz oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie produktu leczniczego Atecura® Breezhaler® ze środków publicznych.

1.2. Uzasadnienie celu analizy

Astma oskrzelowa jest heterogenną chorobą, zwykle charakteryzującą się przewlekłym zapaleniem dolnych dróg oddechowych [1]. Zapadalność na astmę dotyczy ludzi w każdym wieku. Astma jest obecnie jedną z najczęściej występujących chorób układu oddechowego zarówno w Polsce jak i na świecie. Najnowsze dane epidemiologiczne wskazują, że populacja chorych cierpiących na astmę obejmuje blisko 340 milionów osób, a zgon z powodu astmy stwierdza się u ponad 400 tys. osób na całym świecie [2]. Wg danych NFZ w Polsce na astmę choruje ok. 2 mln osób, z czego 31% stanowią osoby poniżej 18 r.ż. [3–5]. Astma stanowi istotny problem z punktu widzenia zdrowotności społeczeństwa, co wynika z wysokiej zapadalności, przewlekłego i zmiennego charakteru choroby, a także konieczności stosowania odpowiednich leków kontrolujących objawy, które mogą wpływać na funkcjonowanie pacjentów oraz ich jakość życia. Choć rokowanie w przypadku stwierdzenia astmy oskrzelowej jest zasadniczo korzystne, to ulega ono pogorszeniu w przypadkach niekontrolowanej choroby [6]. Istotnym problemem w jej przebiegu są także zaostrzenia choroby oraz związane z nimi

hospitalizacje. Obecnie Polska należy do krajów o najwyższym wskaźniku hospitalizacji uznawanych za możliwe do uniknięcia (np. poprzez zastosowanie odpowiedniego leczenia) w porównaniu do innych krajów europejskich [7].

Astma jest chorobą nieuleczalną, dlatego zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej za główny cel leczenia przyjmuje się uzyskanie i utrzymanie stanu, w którym objawy kliniczne choroby są kontrolowane [1]. Kluczowa jest także redukcja wystąpienia zaostrzeń, uszkodzenia dróg oddechowych, ryzyka zgonu z powodu astmy, a także ograniczenie zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem. W przypadkach niewystarczającej kontroli choroby z wykorzystaniem ICS i SABA zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej zalecana jest intensyfikacja leczenia, która w przypadku populacji docelowej (dorośli i młodzież w wieku od 12 lat z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą ICS oraz SABA) obejmuje zastosowanie terapii złożonej z ICS i LABA [1]. Obecnie w warunkach polskich finansowanych jest kilka preparatów z grupy ICS/LABA (np. FP/SAL), przy czym stosowane są one dwa razy na dobę, co utrudnia pacjentom zachowanie *adherence* (stosowanie zalecanej terapii) oraz *compliance* (stosowanie terapii zgodnie z zalecanym schematem dawkowania). Jednocześnie warto podkreślić, że zarówno organizacje jak i towarzystwa naukowe zajmujące się tematyką chorób płuc zgodnie podkreślają fakt, iż uproszczenie schematów dawkowania poprawia nie tylko komfort pacjenta, ale przede wszystkim znacząco przyczynia się do poprawy *adherence* oraz *compliance*, dzięki czemu możliwe jest osiągnięcie lepszych efektów terapeutycznych, w tym przede wszystkim uzyskanie kontroli objawów choroby.

W maju 2020 roku EMA dopuściła do obrotu produkt leczniczy Ateectura® Breezhaler® , będący preparatem złożonym ICS/LABA podawanym raz na dobę, który przeznaczony jest do stosowania w podtrzymującym leczeniu astmy u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą wziewnych kortykosteroidów (ICS) oraz wziewnych krótkodziałających beta2-mimetyków (SABA). Wyniki przeprowadzonych badań klinicznych (PALLADIUM i QUARTZ – program PLATINIUM¹) wskazują, że cechuje się on potwierdzoną skutecznością kliniczną w populacji docelowej [8, 9]. W składzie ocenianej interwencji lekiem z grupy ICS jest furoinian mometazonu, a lekiem z grupy LABA jest indakaterol. Furoinian mometazonu w monoterapii zaliczany jest do glikokortykosteroidów o wysokiej sile działania. W metaanalizie Yang 2013 wykazano, że w porównaniu do innych leków z grupy ICS cechuje się on większą skutecznością w zakresie poprawy parametrów czynnościowych płuc (np. FEV1, FVC, mPEF), co przekłada się na wyższy potencjał leku w zakresie kontroli objawów choroby mierzony zmniejszeniem częstości zastosowania leczenia ratunkowego, przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa [10]. Z kolei indakaterol jest lekiem z grupy LABA o szybkim początku działania i długotrwałym efekcie polegającym na rozszerzeniu oskrzeli, który utrzymuje się do 24 h [11]. Unikatowe właściwości substancji wchodzących w skład produktu leczniczego Ateectura® Breezhaler® sprawiają, że lek ten, podawany raz na dobę, zapewnia utrzymanie kontroli objawów choroby na poziomie zbliżonym do dotychczas stosowanych opcji terapeutycznych z grupy ICS/LABA,

¹ W ramach programu PLATIUNIUM, oceniano także skuteczność i bezpieczeństwo innowacyjnej trójskładnikowej terapii z grupy ICS/LABA/LAMA (Enerzair® Breezhaler®) przeznaczonej do leczenia pacjentów z astmą w ramach badań ARGON i IRIDIUM.

podawanych 2 razy częściej. Oceniana interwencja aplikowana jest za pomocą inhalatora proszkowego (DPI – *dry powder inhaler*) o nazwie – Breezhaler[®], urządzenia łatwego w użyciu i preferowanego przez pacjentów stosujących terapię wziewną, którego korzyści ze stosowania obejmują również istotne zmniejszenie śladu węglowego w porównaniu z inhalatorami MDI, co przyczynia się do zmniejszenia efektu cieplarnianego (Rozdz. A.2) [12, 13].

[REDACTED]

Mając na uwadze powyższe argumenty, finansowanie ze środków publicznych preparatu Ateectura[®] Breezhaler[®], zapewni pacjentom dostęp do wygodnej i łatwej w użyciu terapii kontrolującej objawy choroby, zgodnej z aktualną wiedzą medyczną oraz międzynarodowymi standardami terapeutycznymi.

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja i klasyfikacja

Astma oskrzelowa (ICD-10 J 45) jest heterogenną chorobą, zwykle charakteryzującą się przewlekłym zapaleniem dolnych dróg oddechowych. Jest rozpoznawana na podstawie obecności w wywiadzie lekarskim objawów ze strony układu oddechowego, takich jak: świst wydechowy (*wheezing*), duszność, ucisk w klatce piersiowej oraz kaszel, które charakteryzują się dużą zmiennością w czasie i nasileniu. Objawom tym zwykle towarzyszy zmienne ograniczenie przepływu powietrza podczas wydechu. Zmienność występowania oraz nasilenia objawów w czasie na ogół bywa rezultatem ekspozycji na różne czynniki, w tym wysiłek fizyczny, alergeny, czynniki drażniące, zmiany pogody lub wirusowe infekcje dróg oddechowych [1].

Wytyczne praktyki klinicznej wyróżniają kilka klasyfikacji astmy, m.in. ze względu na fenotyp, stopień nasilenia choroby czy jej etiologię. Według wytycznych GINA (*Global Initiative For Asthma*) astmę można klasyfikować ze względu na fenotypy w oparciu o interakcję pomiędzy uwarunkowaniami genetycznymi pacjenta a czynnikami środowiskowymi. Zidentyfikowano wiele klinicznych fenotypów astmy: astma alergiczna, astma niealergiczna, astma z utrzymującym się ograniczeniem przepływu powietrza, astma u dorosłych (astma o późnym początku), astma związana z otyłością oraz astma zawodowa. Klasyfikacji astmy ze względu na stopień nasilenia choroby dokonuje się retrospektywnie w zależności od poziomu leczenia wymaganego do kontrolowania objawów i zaostrzeń u pacjentów. Klasyfikację astmy zgodnie z wytycznymi GINA przedstawiono poniżej (Tabela 2). Oceny stopnia nasilenia choroby można dokonać po kilku miesiącach leczenia pacjenta i ustaleniu minimalnego stopnia leczenia astmy pozwalającego na dobrą kontrolę objawów choroby. Nasilenie astmy nie jest stałe i może się zmieniać na przestrzeni miesięcy i lat. Wytyczne GINA wyróżniają 3 poziomy nasilenia astmy: **łagodną**, **umiarkowaną** i **ciężką**, które do kontroli objawów choroby wymagają stosowania leczenia odpowiednio w: 1-2. stopniu, 3. stopniu, 4-5. stopniu [1].

Szczególną postać astmy stanowi **astma ciężka**, w przypadku której wymagane jest stosowanie leczenia 4. lub 5. stopnia lub która pozostaje niekontrolowana pomimo maksymalnej optymalizacji leczenia i przestrzegania zaleceń lekarskich [1].

Astma niekontrolowana charakteryzuje się słabą kontrolą objawów choroby i/lub zaostrzeniami występującymi ≥ 2 razy na rok, które wiążą się z koniecznością stosowania OCS lub zaostrzeniami występującymi ≥ 1 raz na rok, które wymagają hospitalizacji. O słabej kontroli objawów astmy świadczy konieczność częstego stosowania leczenia doraźnego, ograniczona aktywność oraz przebudzenia w nocy [1].

Tabela 2.
Definicje związane z problemem zdrowotnym zgodnie z GINA 2020 [1]

Astma (wymagany stopień leczenia) ^a	Definicja
Łagodna astma (stopień 1-2)	<ul style="list-style-type: none"> • astma dobrze kontrolowana za pomocą stosowanego doraźnie ICS-formoterol lub za pomocą leku podtrzymującego o niskiej intensywności, takiego jak: niska dawka ICS, LTRA lub kromony
Umiarkowana astma (stopień 3)	<ul style="list-style-type: none"> • astma dobrze kontrolowana np. za pomocą niskiej dawki ICS-LABA
Ciężka astma (stopień 4-5)	<ul style="list-style-type: none"> • astma, która pozostaje niekontrolowana pomimo maksymalnej optymalizacji leczenia, stosowania się do zaleceń lekarza oraz leczenia czynników przyczyniających się do występowania objawów choroby lub • astma, charakteryzująca się pogorszeniem objawów astmy obserwowanym w momencie zmniejszenia terapii wysokimi dawkami ICS-LABA
Astma niekontrolowana	<ul style="list-style-type: none"> • astma charakteryzująca się słabą kontrolą objawów (konieczność częstego stosowania leczenia doraźnego, ograniczona aktywność, przebudzenia w nocy) i/lub • astma z zaostrzeniami występującymi ≥ 2 razy na rok, które wymagają stosowania OCS lub z ciężkimi zaostrzeniami występującymi ≥ 1 raz na rok, które wymagają hospitalizacji

a) Stopnie leczenia wg wytycznych GINA 2020 przedstawiono w rozdziale poświęconym wytycznym praktyki klinicznej (Rozdział 3).

2.2. Epidemiologia

Ze względu na ograniczone dane epidemiologiczne niemożliwe jest podanie współczynników epidemiologicznych dla populacji docelowej. Dostępne dane literaturowe w Polsce i na świecie zostały zaprezentowane poniżej.

2.2.1. Epidemiologia astmy w Polsce i na świecie

Chorobowość

Astma stanowi istotny problem zdrowotny na całym świecie. Jest jedną z najczęściej występujących chorób układu oddechowego. Według danych WHO w 2016 r. u ponad 339 milionów ludzi na całym świecie stwierdzono astmę [2]. Odsetek pacjentów cierpiących z powodu astmy wynosi 3-5% w krajach rozwijających się, natomiast w krajach rozwiniętych nawet ponad 20% [16].

Szacuje się, że w Polsce objawy astmy występują u około 4 milionów pacjentów, z których jedynie połowa jest świadoma swojej choroby. Dane Ministerstwa Zdrowia wskazują, że na koniec 2014 r. chorobowość na astmę w Polsce wynosiła 1,85 mln. Zgodnie z danymi NFZ współczynnik chorobowości na astmę w 2014 r. wynosił 4 878,3 na 100 000 osób [3–5]. W latach 2006-2008 przeprowadzono badanie epidemiologiczne ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce) oceniające częstość występowania astmy w Polsce w oparciu o dane kwestionariuszowe. Badanie przeprowadzono w 9 regionach Polski, a udział w nim wzięło 20 454 osób z różnych grup wiekowych. Odsetek osób deklarujących astmę w badaniu ankietowym wyniósł 4,6% badanej populacji (860 pacjentów). Podczas badania ambulatoryjnego astmę zdiagnozowano u 505 pacjentów, spośród których 66,9% nie wiedziało wcześniej o swojej chorobie. Dysproporcja pomiędzy astmą deklarowaną przez pacjentów, a rozpoznaniem potwierdzonym w badaniu ambulatoryjnym świadczy o mierze nieświadomości pacjentów o analizowanej jednostce chorobowej. Spośród wszystkich osób objętych badaniem, u 39,0%

stwierdzono niezgodność pomiędzy deklarowaną astmą a wynikiem badań ambulatoryjnych (nadrozpoznowalność astmy) [17].

Niedostateczna kontrola choroby obserwowana jest u 35-70% pacjentów z astmą umiarkowaną do ciężkiej (leczenie stopnia 3-5 wg wytycznych GINA) [18–22]. Retrospektywna analiza danych pacjentów z astmą przeprowadzona w Wielkiej Brytanii (dane z lat 2006-2016) wykazała, że niekontrolowana astma występowała u 35% pacjentów leczonych średnimi dawkami ICS-LABA oraz u 46% pacjentów otrzymujących wysokie dawki ICS-LABA [18].

Zachorowalność

Globalnie astma zajmuje 16 miejsce wśród najczęściej występujących chorób na świecie (dane z 2016 r.) [23]. Zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) współczynnik zachorowalności na astmę w Polsce w 2014 r. wynosił 548,8 na 100 000 osób [3]. Według Organizacji Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (OECD) wskaźnik przyjęć do szpitala z powodu astmy w Polsce w 2015 r. wynosił 81,9 na 100 000 osób [24].

Śmiertelność

Większość zgonów związanych z astmą ma miejsce w krajach o niskim oraz średnim dochodzie i dotyczy osób starszych. Według WHO odnotowano 417 918 zgonów z powodu astmy w 2016 r. [2]. Zgodnie z danymi przedstawionymi w raporcie NFZ dotyczącym astmy, wskaźnik umieralności z powodu astmy w Polsce w 2017 roku wynosił 1,2 na 100 000 osób [7].

Obecność niekontrolowanej astmy w stopniu umiarkowanym do ciężkiego zostało powiązane z występowaniem częstych zaostrzeń choroby oraz wyższym ryzykiem zgonu w porównaniu z pacjentami, u których astma pozostaje kontrolowana [25, 26].

Obciążenie społeczno-ekonomiczne

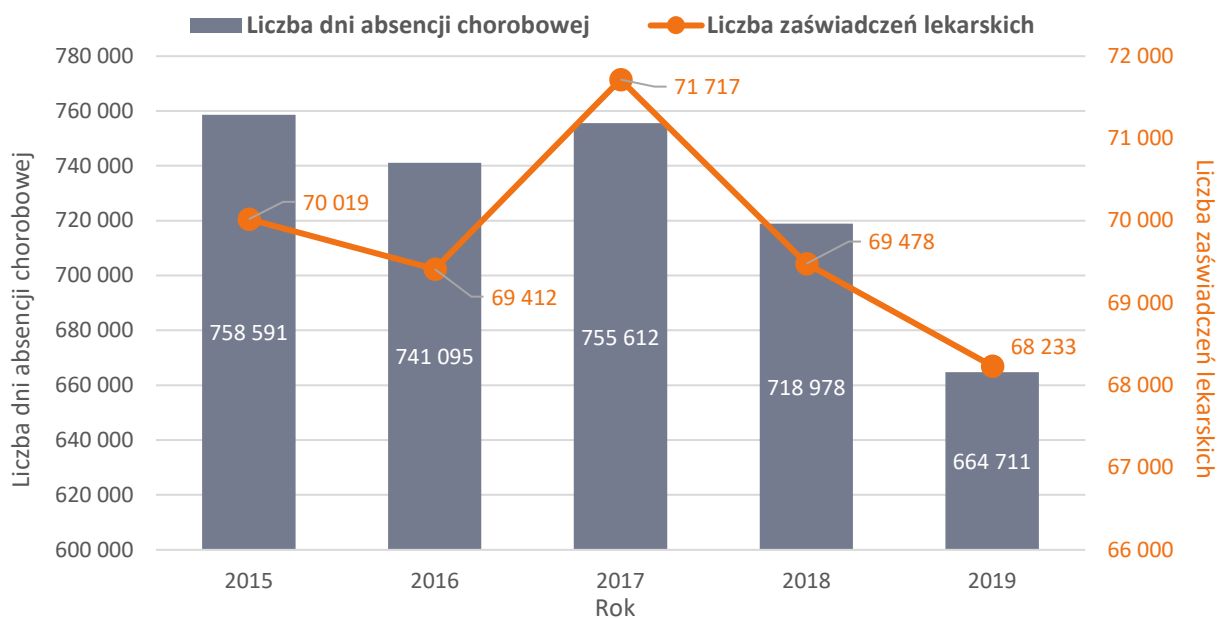
Występowanie astmy związane jest z wysokimi kosztami pośrednimi wynikającymi z obniżonej produktywności oraz wysokiego absenteizmu (absencja w pracy) oraz prezenteizmu (nieefektywna obecność w pracy), w szczególności w populacji pacjentów w starszym wieku, z ciężką postacią choroby lub ze słabą kontrolą objawów [27]. Badanie przeprowadzone w krajach europejskich wykazało, że całkowity średni koszt spowodowany utraconymi dniami w pracy z powodu astmy był 4-krotnie wyższy wśród pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną astmą (2 281 EUR) w porównaniu z chorymi z dobrze kontrolowaną astmą (509 EUR) [28].

Według danych ZUS pozyskanych z raportów o absencji chorobowej z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS, w ostatnich latach liczba dni absencji chorobowej z powodu astmy wynosiła powyżej 660 tysięcy rocznie, natomiast liczba zaświadczeń lekarskich powyżej 68 tysięcy rocznie. W Polsce w latach 2018-2019 zaobserwowano spadek liczby dni, w których pracownik nie przyszedł do pracy z powodu astmy (dla rozpoznania ICD-10: J45, Wykres 1) o 36 634 dni (w 2018 roku) oraz 90 901 dni (w 2019 roku) w porównaniu z wartościami odnotowanymi w 2017 roku. Podobną zależność

zaobserwowano w przypadku liczby zaświadczeń lekarskich, wydanych pacjentom z astmą (dla rozpoznania ICD-10: J45, Wykres 1), których liczba zmniejszyła się o 2 239 (w 2018 roku) oraz 3 484 (w 2019 roku) w porównaniu z danymi z 2017 roku [29].

Ponadto wśród pacjentów, u których astma pozostaje niekontrolowana pomimo leczenia ryzyko zaostrzenia choroby jest wyższe niż u pacjentów z dobrą kontrolą objawów, a częstość zaostrzeń jest kluczowym czynnikiem związanym z obciążeniem chorobą oraz wpływającym na jakość życia pacjentów. Pogorszenie stanu zdrowia u pacjentów często wiąże się z koniecznością hospitalizacji, wizyt na oddziale ratunkowym oraz podawania OCS, co generuje bezpośrednie koszty związane z astmą [30]. W Europie Zachodniej 25% pacjentów z astmą wymaga nieplanowanej opieki zdrowotnej związanej ze stanem nagłym, 10% wymaga wizyt na oddziale ratunkowym, a 7% jest hospitalizowanych z powodu złego stanu każdego roku [31]. Polska należy do krajów o najwyższym wskaźniku tzw. „hospitalizacji możliwych do uniknięcia” wg kryteriów OECD (np. poprzez zastosowanie odpowiedniego leczenia) w porównaniu do innych krajów europejskich – wyższe wartości obserwuje się jedynie w Turcji i na Łotwie (Wykres 2) [7].

Wykres 1.
Liczba dni absencji chorobowej oraz liczba zaświadczeń lekarskich wydanych osobom chorym na astmę (ICD-10: J45) w Polsce wg danych ZUS [29]



Wykres 2.

Standaryzowana wiekiem liczba hospitalizacji z powodu astmy osób w wieku 15+ w przeliczeniu na 100 tys. ludności w wybranych krajach europejskich (2017) [7]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.3. Etiologia i patogeneza

Dokładny mechanizm rozwoju astmy nie został w pełni wyjaśniony. Wiadomo jednak, że astma charakteryzuje się przewlekłym stanem zapalnym prowadzącym do zwiększonej reaktywności oskrzeli oraz zmniejszonej czynności płuc. W proces ten zaangażowane są komórki stanu zapalnego (limfocyty

T, komórki tuczne) oraz uwalniane przez nie mediatory (immunoglobuliny, cytokiny, interleukiny), które przyczyniają się do powstawania objawów choroby. W przypadku astmy stan zapalny w drogach oddechowych występuje nawet w sytuacji, gdy objawy choroby obserwowane są sporadycznie. Konsekwencją przewlekłego stanu zapalnego są zmiany strukturalne i przebudowa dróg oddechowych, określane w literaturze jako remodeling. Do najczęściej występujących zmian w obrębie układu oddechowego należą włóknienie, angiogeneza, hipertrofia i hiperplazja mięśni gładkich prowadząca do zgrubienia ściany oskrzeli oraz zwężenia dróg oddechowych. W ciężkich przypadkach remodeling prowadzi do nieodwracalnej obturacji oskrzeli. Przyczyną ograniczenia przepływu powietrza w drogach oddechowych może być także nadmierna produkcją gęstego śluzu, która związana jest z toczącym się stanem zapalnym [1, 16, 33–35].

Ze względu na udział różnych mediatorów zapalnych patogenezą różni się u poszczególnych pacjentów. Ta heterogeniczność doprowadziła do koncepcji „fenotypów” astmy, określonych przez cechy kliniczne, wzorzec stanu zapalnego, czynność płuc, czynniki wyzwalające i choroby współistniejące. U pacjentów z astmą ciężką ze względu na przyczynę stanu zapalnego wyróżnia się szczególne fenotypy astmy, takie jak eozynofilowa lub neutrofilowa. W oparciu o czynniki wyzwalające chorobę, astmę można podzielić na alergiczną lub nie-alergiczną. Ocena fenotypu astmy pozwala na optymalizację i dobór odpowiedniego postępowania terapeutycznego [1, 16, 36, 37].

Czynniki zwiększające ryzyko rozwoju astmy dzieli się na osobnicze i środowiskowe (Tabela 3). Jednakże mechanizmy, za pomocą których czynniki te wpływają na rozwój i ekspresję astmy, są złożone i interaktywne, przykładowo jedne geny mogą oddziaływać z innymi genami, jak również z czynnikami środowiskowymi, determinując podatność na rozwój astmy [33].

Tabela 3.
Czynniki zwiększające ryzyko rozwoju astmy [33]

Osobnicze	Środowiskowe
<ul style="list-style-type: none"> • genetyczne • otyłość • płeć • wcześniactwo lub niedobór masy urodzeniowej i/lub długości ciała noworodka do wieku ciążowego 	<ul style="list-style-type: none"> • alergen (roztocze kurzu domowego, pyłki roślin itd.) • alergeny związane z pracą zawodową • infekcje • mikrobiom • ekspozycja na dym tytoniowy (bierna lub czynna) • zanieczyszczenie powietrza • dieta • stres

2.4. Objawy i rozpoznanie

Do podmiotowych objawów astmy, obserwowanych przez pacjenta, należą duszność, problem z nabieraniem powietrza, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech i napadowy suchy kaszel. W przypadku astmy alergicznej współistnieją także objawy innych chorób alergicznych (np. nieżyt nosa). Do objawów przedmiotowych, najczęściej dostrzeganych przez lekarza, należą: rozlane, obustronne świsty, furczenia oraz wydłużony wydech [1, 35].

Rozpoznanie astmy wg GINA wymaga stwierdzenia występowania objawów choroby oraz zmiennego ograniczenia przepływu powietrza w badaniach czynnościowych. Zazwyczaj obserwowany jest >1 spośród ww. objawów astmy, jednak ich występowanie i nasilenie jest zmienne w czasie, w związku z czym w badaniu przedmiotowym nieprawidłowości mogą nie zostać wykazane. Podstawowym badaniem oceniającym stopień obturacji jest spirometria, przeprowadzana po podaniu wziewnego leku rozszerzającego oskrzela, zwykle salbutamolu. W trakcie badania przeprowadza się próbę wykonania natężonego wydechu w celu oceny nasilonej **pierwszosekundowej objętości wydechowej (FEV1)** oraz **natężonej pojemności życiowej płuc (FVC)**. Stosunek FEV1/FVC u zdrowych dorosłych osób powinien wynosić >0,75-0,80, a niższe wartości wskazują na ograniczony przepływ powietrza przez drogi oddechowe [1, 35]. U pacjentów z astmą charakterystyczne jest występowanie istotnej poprawy wartości FEV1 (>12% i >200 ml w porównaniu z wartością wyjściową) w tzw. próbie rozkurczowej, czyli 10-15 min po inhalacji szybko działającego leku rozszerzającego oskrzela (np. salbutamol). U pacjenta z typowymi objawami astmy ze strony układu oddechowego uzyskanie pozytywnego wyniku próby rozkurczowej jest istotnym elementem diagnozy astmy [1, 35].

Pomocny w rozpoznaniu oraz kontrolowaniu astmy jest także pomiar **szczytowego przepływu wydechowego (PEF)** wykonywany za pomocą pikflometru. Dla astmy charakterystyczna jest średnia dobowo zmienność PEF wynosząca >10%, w pomiarach wykonywanych 2 razy dziennie przez 2 tygodnie [1, 35]. Badanie PEF wykonywane jest także w celu identyfikacji czynników wyzwalających chorobę (np. czynniki zawodowe).

U pacjentów z objawami astmy, u których występują prawidłowe wyniki spirometrii należy rozważyć przeprowadzenie **próby prowokacyjnej** z metacholiną lub histaminą oceniającej nadreaktywność oskrzeli. Za rozpoznaniem astmy przemawia spadek FEV1 $\geq 20\%$ w porównaniu z wartością wyjściową. Dodatni wynik badania może wystąpić także w przypadku innych chorób oskrzeli [1, 35].

2.5. Rokowanie

Większość dorosłych chorych na astmę osiąga dobrą lub bardzo dobrą kontrolę choroby i jest w stanie prowadzić stosunkowo normalne życie, przerywane jedynie potrzebą regularnego przyjmowania leków. U części chorych objawy i zaostrzenia mogą utrzymywać się pomimo stosowania standardowego leczenia (astma ciężka i astma „*trudna do leczenia*”), co wpływa na pogorszenie komfortu i jakości życia pacjentów. U części chorych konieczne bywa wdrożenie zintensyfikowanego leczenia obejmującego

m. in. stosowanie OCS, co może przekładać się na zwiększone ryzyko rozwoju działań niepożądanych (np. nadciśnienie, cukrzyca, złamania czy otyłość). Istotnym problemem jest także wzrost ryzyka hospitalizacji czy wizyt na oddziałach ratunkowych z powodu astmy [6, 30, 38, 39].

Najważniejszym długoterminowym powikłaniem astmy jest rozwój utrwalonej obturacji dróg oddechowych, która nie reaguje lub reaguje w ograniczonym zakresie na leczenie, przy czym nie jest jasne, w jakim stopniu na rozwój tego powikłania wpływa regularne stosowanie terapii kontrolujących objawy. Zgony z powodu astmy występują stosunkowo rzadko w Europie i na ogół związane są z występowaniem zaostrzenia [6].

2.6. Leczenie astmy

2.6.1. Opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu astmy

Leczenie astmy ma na celu osiągnięcie i utrzymanie kontroli choroby, ograniczenie uszkodzenia dróg oddechowych, zmniejszenie ryzyka zgonu z powodu astmy oraz występowania zaostrzeń choroby, przy minimalizacji ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z terapią. Farmakoterapia astmy polega na leczeniu stanu zapalnego oraz rozszerzaniu oskrzeli. Wybór optymalnej terapii powinien być dostosowany do bieżącego stopnia kontroli astmy oraz wcześniejszego leczenia. Preferowaną drogą podania leków jest droga wziewna, ze względu na możliwość szybszego działania leku, w porównaniu z innymi formami podania leku [1, 35, 40].

Leczenie farmakologiczne w astmie obejmuje trzy główne kategorie leków: leki doraźne, leki kontrolujące objawy astmy oraz terapie dodatkowe stosowane w leczeniu ciężkiej astmy (*add-on therapy*).

Leki doraźne stosowane są w celu złagodzenia objawów, w tym podczas pogorszenia kontroli astmy i wystąpienia zaostrzeń. Zalecane są do krótkotrwałego zapobiegania skurczu oskrzeli, wywołanego różnymi czynnikami (najczęściej wysiłkiem fizycznym). Do leków stosowanych doraźnie należą preparaty z grupy krótkodziałających β 2-agonistów (SABA, ang. *short acting β 2-agonists*), wziewne kortykosteroidy (ICS, ang. *inhaled corticosteroids*) w połączeniu z formoterolem oraz preparaty z grupy krótko działających antagonistów receptorów muskarynowych (SAMA, ang. *short-acting muscarinic antagonists*). Zmniejszenie częstości lub wyeliminowanie potrzeby stosowania SABA jest wykorzystywane jako miara efektywności leczenia [1, 35].

Leki kontrolujące objawy astmy stosowane są w celu zmniejszenia stanu zapalnego dróg oddechowych, kontrolowania objawów astmy oraz zmniejszenia częstości występowania zaostrzeń i poprawy czynności płuc. Za najskuteczniejsze leki stosowane w leczeniu kontrolującym (podtrzymującym) uznaje się ICS. Terapia podtrzymująca najczęściej obejmuje połączenie leków z grup ICS oraz długodziałających β 2-agonistów (LABA, ang. *long-acting β 2-agonists*). W zależności od stopnia kontroli choroby stosuje się niskie, średnie lub wysokie dawki ICS [1, 35].

Leki kontrolujące stosowane w terapii dodatkowej (*add-on therapy*) wykorzystywane są w przypadku niepowodzenia dotychczasowej terapii lub w przypadku występowania częstych zaostrzeń i ciężkich objawów astmy, pomimo zoptymalizowanego leczenia lekami takimi jak ICS oraz LABA. Leczenie obejmuje zastosowanie preparatów z grup: antagonistów receptora leukotrienowego (LTRA, ang. *leukotriene receptor antagonist*), długodziałających antagonistów receptorów muskarynowych (LAMA, ang. *long-acting muscarinic antagonists*), leków biologicznych lub doustnych kortykosteroidów (OCS, ang. *oral corticosteroids*) [1, 35].

Leki stosowane w zaostrzeniach to SABA oraz OCS. Ponadto w przypadku zaostrzeń można zastosować także suplementację tlenem [1, 35].

Opis leków stosowanych w astmie przedstawiono poniżej (Tabela 4) [1, 35, 40].

Tabela 4.
Zestawienie leków stosowanych w leczeniu astmy oskrzelowej [1]

Grupa leków	Droga podania	Przykłady
Leki kontrolujące astmę		
ICS	Wziewne	beklometazon, budesonid, cyklozonid, flutikazonu propionian, flutikazonu furoinian, mometazonu furoinian, triamcynolon
LABA	Wziewne	formoterol, salmeterol
ICS/LABA	Wziewne	mometazonu furoinian/indakaterol (Atecura® Breezhaler®), beklometazon/formoterol, budesonid/formoterol, flutikazonu furoinian/wilanterol, flutikazonu propionian/formoterol, flutikazonu propionian/salmeterol, mometazonu furoinian/formoterol
ICS/LABA/LAMA	Wziewne	mometazonu furoinian/indakaterol/glikopironium (Enerzair® Breezhaler®)
LTRA	Doustne	montelukast, pranlukast, zafirlukast, zileuton
Kromony	Wziewne	kromoglikan sodowy, nedokromil sodu
Leki stosowane w terapii dodatkowej (<i>add-on therapy</i>)		
LAMA	Wziewne	tiotropium
Anty-IgE	Podskórne	omalizumab
Anty-IL5; Anty-IL5R	Podskórne/ dożylnie	mepolizumab, benralizumab, reslizumab
OCS	Doustne	prednizon, prednizolon, metyloprednizolon
Leki stosowane doraźnie		
SABA	Wziewne	salbutamol (albuterol), terbutalina
ICS-formoterol	Wziewne	beklometazon/ formoterol, budesonid/ formoterol
SAMA	Wziewne	bromek ipratropium, bromek oksytropium

2.6.2. Znaczenie i dawkowanie ICS w astmie

ICS to najskuteczniejsze leki przeciwzapalne stosowane w leczeniu przewlekłej astmy. Dostępne dowody naukowe potwierdzają ich skuteczność w zmniejszeniu nadreaktywności dróg oddechowych, zmniejszeniu objawów astmy, poprawie jakości życia, poprawie czynności płuc, zmniejszeniu częstości i ciężkości zaostrzeń a także zmniejszeniu śmiertelności z powodu astmy. Należy jednak zaznaczyć, że leki z grupy ICS nie leczą astmy, a po ich odstawieniu u około 25% pacjentów w ciągu 6 miesięcy

dochodzi do zaostrzenia. ICS różnią się siłą działania i biodostępnością, ale jedynie w nielicznych badaniach wykazano kliniczne znaczenie tych różnic [1]. Poniżej zaprezentowano sugerowane niskie, średnie i wysokie dawki leków z grupy ICS zarówno w monoterapii jak i terapii złożonej, w oparciu o dostępne badania kliniczne oraz informacje zawarte w ChPL poszczególnych leków (Tabela 5) [1].

Tabela 5.
Sugerowane grupy dawek preparatów ICS oraz wybranych preparatów zawierających ICS w swoim składzie [1, 41–43]

Substancja	Niska dawka [µg/dobę]	Średnia dawka [µg/dobę]	Wysoka dawka [µg/dobę]
ICS w monoterapii			
Beklometazon (pMDI, HFA)	100-200	>200-400	>400
Budezonid (DPI)	200-400	>400-800	>800
Cyklezonid (pMDI, HFA)	80-160	>160-320	>320
Flutikazonu propionian (DPI)	100-250	>250-500	>500
Flutikazonu furoinianu (DPI)		100	200
Mometazonu furoinian (DPI)		200	400
Mometazonu furoinian (pMDI, HFA)		200-400	>400
ICS w terapii złożonej			
Flutikazonu propionian/salmeterol (DPI)	200/100	500/100	1000/100
Mometazonu furoinian/indakaterolu (DPI)	80/150	160/80	320/80
Mometazon furoinianu/indakaterol/glikopironium (DPI)	x	x	160/150/50

Pogrubieniem wyróżniono dawkę ICS w preparacie złożonym; **Kolorem zielonym** wyróżniono ocenianą interwencję – Aectura® Breezhaler®; HFA – nośnik hydrofluoroalkanowy; DPI – inhalator suchego proszku; pMDI – inhalator ciśnieniowy z dozownikiem

2.6.3. Inhalatory

Większość leków stosowanych aktualnie w leczeniu astmy podawana jest wziewnie, co pozwala na dostarczenie leku bezpośrednio do dróg oddechowych, powodując wyższe miejscowe jego stężenie i znacznie mniejsze ryzyko ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych. Wziewne leki przeciwastmatyczne dostępne są w postaci:

- inhalatorów ciśnieniowych z odmierzoną dawką (pMDI),
- inhalatorów pMDI uruchamianych oddechem,
- inhalatorów proszkowych (DPI),
- inhalatorów miękkiej mgły (*soft mist*)
- nebulizacji lub tzw. „mokrych” aerozoli.

Inhalatory różnią się skutecznością dostarczania leku do dolnych dróg oddechowych w zależności od kształtu urządzenia, składu leku, wielkości cząstek, prędkości chmury aerozolu oraz łatwości, z jaką urządzenie może być zastosowane przez pacjenta. Istotnym zagadnieniem w leczeniu astmy opisywanym w badaniach środowiskowych jest także problem nieprawidłowej techniki inhalacji, który przekłada się na gorszą kontrolę astmy. Inhalatory ciśnieniowe z dozownikiem (pMDI) wymagają przeszkolenia i umiejętności skoordynowania aktywacji inhalatora i samej inhalacji. Obecnie

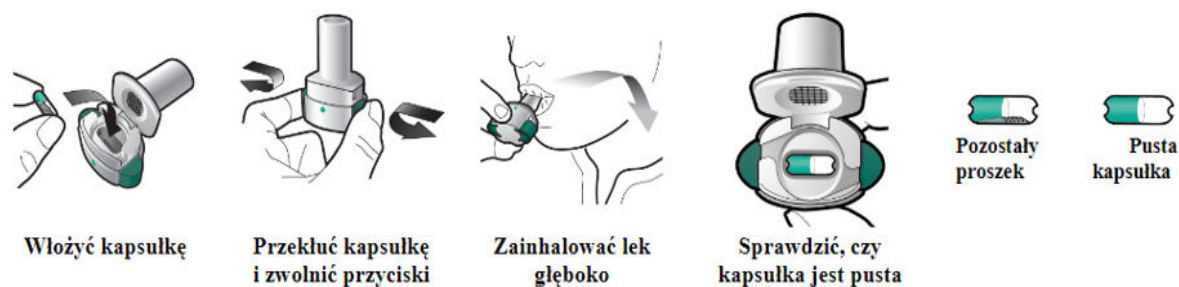
w większości pMDI wykorzystuje się hydrofluoroalkanowy nośnik (HFA) cząsteczek leku. Z kolei inhalatory suchego proszku (DPI) uznawane są za łatwiejsze w użyciu niż inhalatory pMDI, przy czym do ich aktywacji (deagregacji proszku zawierającego lek oraz nośnik i aerolizacji) wymagany jest odpowiedni przepływ wdechowy (różny dla różnych urządzeń DPI), co może stanowić pewne utrudnienie dla niektórych pacjentów. Dostępne na rynku inhalatory DPI mogą różnić się wielkością dawki dostarczanej do płuc, z tego względu w przypadku niektórych leków może zaistnieć potrzeba ponownego dostosowania dawki podczas przełączania między różnymi typami urządzeń. Do grupy inhalatorów DPI należą: Breezhaler®, Ellipta®, Turbuhaler®, Easyhaler® czy Genuair®. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami wytycznych praktyki klinicznej przy wyborze inhalatora należy uwzględnić preferencje pacjenta w zakresie doboru urządzenia, gdyż z punktu widzenia praktyki klinicznej, najlepszy inhalator to taki, który może być prawidłowo używany przez pacjenta [1]. Według dostępnych danych literaturowych problemy z prawidłową obsługą inhalatora może mieć 28-68% pacjentów, w związku z czym obserwuje się u nich zmniejszone korzyści z zastosowanego leczenia [44].

Oceniana interwencja MF/IND podawana jest za pomocą inhalatora Breezhaler®, który należy do urządzeń o niskim oporze (Rysunek 1). Inhalacja z wykorzystaniem inhalatora Breezhaler® dostarcza pacjentowi natychmiastowej informacji zwrotnej o poprawności przeprowadzonej inhalacji. Pacjenci przy prawidłowej inhalacji **słyszą** charakterystyczny dźwięk przypominający „warkot”, **czują** posmak laktozy w tylnej części gardła oraz **widzą** pustą kapsułkę (Rysunek 2). Zalety użytkowania inhalatora potwierdzają także wyniki przeprowadzonych badań wśród astmatyków jak i pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. W pracy Man 2018 wykazano, że inhalator Breezhaler® w porównaniu do inhalatorów Elipta® oraz Genuair® cechował się najwyższym komfortem użytkowania w ocenie pacjentów [12]. Jako zaletę stosowania inhalatora Breezhaler® w innej pracy (Molimard 2017) pacjenci wskazywali jego niewielkie rozmiary, które przekładały się na wygodniejsze noszenie inhalatora [13]. Ponadto w badaniu Molimard 2017 w przypadku inhalatora Breezhaler® odnotowano najniższy odsetek popełnionych błędów podczas inhalacji, w tym błędów krytycznych, w porównaniu z innymi inhalatorami DPI (Diskus®, Handihaler®, Respimat®, Turbuhaler®) czy inhalatorami pMDI.

Rysunek 1.
Produkt leczniczy Atectura® Breezhaler®



Rysunek 2.
Poprawna technika inhalacji z wykorzystaniem urządzenia Breezhaler® [42]



2.6.4. Compliance i adherence w terapii astmy

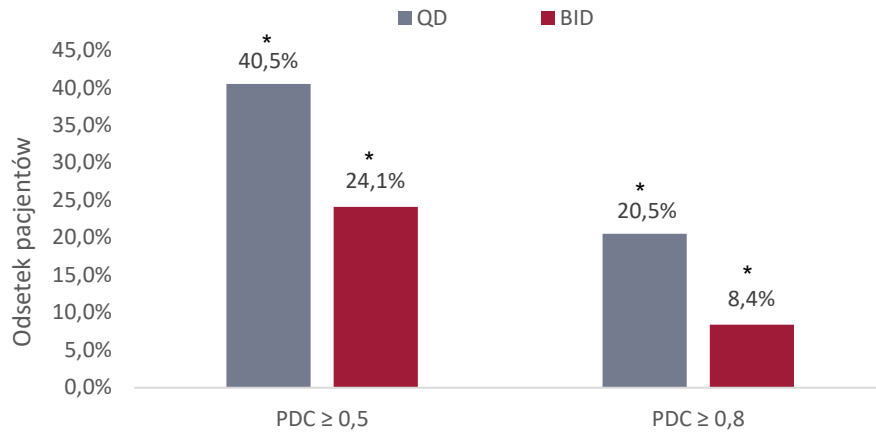
Indywidualne preferencje pacjenta, a także wygoda i łatwość stosowania urządzeń do inhalacji mogą wpływać nie tylko na skuteczność podawania leku, ale także na przestrzeganie zaleceń przez pacjenta (*compliance* i *adherence*). Terminem *compliance* określa się schemat postępowania zgodnie z zaleceniami lekarza i obejmuje on dawkowanie oraz kontrolowanie czasu przyjmowania produktu leczniczego. *Adherence* oznacza współpracę pacjenta z lekarzem w tworzeniu planów terapeutycznych oraz ich realizacji. Postępowanie zgodnie z zaleceniami lekarskimi jest podstawą do skutecznego leczenia chorób przewlekłych. Im bardziej skomplikowany schemat leczenia, tym gorszy *compliance*, co przyczynia się do pogorszenia wyników terapii osiąganych przez pacjentów chorych na astmę, a w konsekwencji zwiększa ryzyko zaostrzeń choroby, hospitalizacji oraz zgonu. W związku z czym obecnie dąży się do poprawy technologii inhalatorów, upraszcza się ich obsługę, a także upraszcza się schemat dawkowania (np. zmniejszenie liczby dawek w celu poprawy użyteczności i komfortu pacjentów chorych na astmę) [45].

Poziom *compliance* oraz *adherence* uzależniony jest od wielu czynników, w tym m.in. od częstotliwości dawkowania leku. W przeglądzie systematycznym Saini 2009 wykazano, że stopień przestrzegania zaleceń lekarskich (*compliance*) był wyższy, gdy pacjenci stosowali terapię raz na dobę niż gdy terapię podawano dwa lub trzy razy na dobę [46]. W badaniu obserwacyjnym Averell 2019 *adherence* był istotnie statystycznie lepszy w przypadku pacjentów z astmą stosujących ICS/LABA raz dziennie (QD) w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących to samo leczenie, ale podawane dwa razy dziennie (BID). We wspomnianym badaniu uczestniczyło ponad 7 tys. pacjentów z astmą przyjmujących preparaty złożone ICS/LABA podawane jeden raz dziennie (FF/VI) lub dwa razy dziennie (BUD/FORM lub FP/SAL). Poziom *adherence* oceniano z wykorzystaniem wskaźnika pokrycia dni (PDC, ang. *proportion of days covered*), który stanowił stosunek liczby dni, na które pacjent wykupił leki do liczby dni obserwacji. Odsetek pacjentów uzyskujących PDC $\geq 0,5$ oraz $\geq 0,8$ był istotnie statystycznie wyższy wśród pacjentów otrzymujących leczenie QD porównaniu z terapią stosowaną BID (Wykres 3, Wykres 4). Średni wynik PDC był także istotnie statystycznie wyższy w przypadku dawkowania QD w porównaniu ze schematem BID [47]. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami wytycznych praktyki klinicznej

(GINA) należy dążyć do uproszczenia schematu dawkowania, czyli podawania terapii złożonych najlepiej z jednego inhalatora [1].

Wykres 3.

Zależność pomiędzy schematem dawkowania a wskaźnikiem proporcji pokrycia dni (PDC) dla porównania dawkowania QD vs BID (pierwsza grupa) [47]

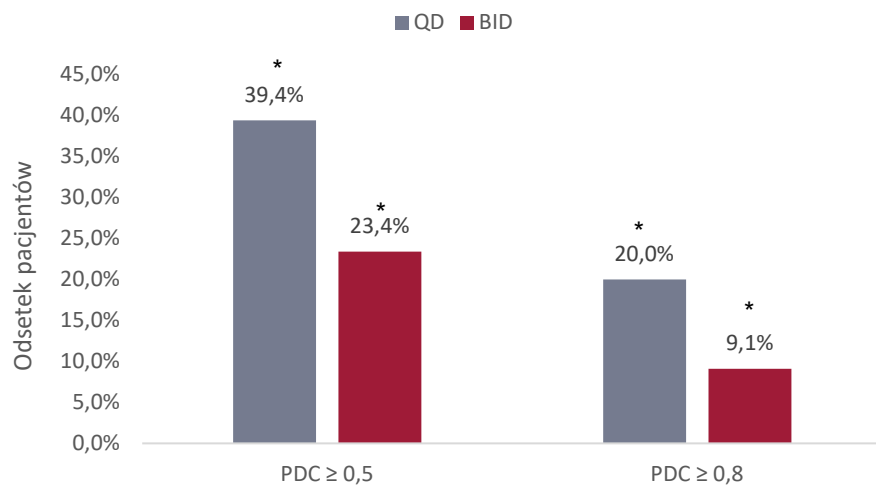


BID – dawkowanie dwa razy dziennie; PDC – wskaźnik proporcji pokrycia dni (ang. *proportion of days covered*); QD – dawkowanie jeden raz dziennie.

* oznaczono różnice istotne statystycznie ($p < 0,001$).

Wykres 4.

Zależność pomiędzy schematem dawkowania a wskaźnikiem proporcji pokrycia dni (PDC) dla porównania dawkowania QD vs BID (druga grupa) [47]



BID – dawkowanie dwa razy dziennie; PDC – wskaźnik proporcji pokrycia dni (ang. *proportion of days covered*); QD – dawkowanie jeden raz dziennie.

* oznaczono różnice istotne statystycznie ($p < 0,001$).

2.7. Ocena skuteczności leczenia

Astma oskrzelowa to heterogenna jednostka choroby, zwykle charakteryzującą się przewlekłym zapaleniem dolnych dróg oddechowych, w przebiegu której obserwuje się dolegliwości ze strony układu oddechowego, takie jak: świst wydechowy (*wheezing*), duszność, ucisk w klatce piersiowej oraz kaszel, a także ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe. Powyższe objawy charakteryzują się dużą zmiennością w czasie jak i w stopniu nasilenia. Z tego względu za główny cel terapeutyczny

w leczeniu astmy przyjmuje się uzyskanie i utrzymanie stanu, w którym objawy kliniczne choroby są kontrolowane. Kluczowa jest także redukcja wystąpienia zaostrzeń, zmniejszenie ryzyka uszkodzenia dróg oddechowych oraz ograniczenie ryzyka zgonu z powodu astmy, a także ograniczenie zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem.

Z uwagi na fakt, iż jednym z objawów choroby jest obturacja oskrzeli, powszechnie stosowanymi miernikami skuteczności leczenia zarówno w praktyce klinicznej jak i w ramach badań klinicznych są parametry spirometryczne, np. FEV1. Wprawdzie zaliczane są one do tzw. zastępczych punktów końcowych (surogatów), niemniej jednak charakteryzują się wysoką użytecznością, gdyż w sposób obiektywny odzwierciedlają stopień obturacji oskrzeli, a sama metoda pomiaru daje wyniki powtarzalne niezależnie od ośrodka oraz osoby dokonującej pomiaru. EMA w wytycznych dotyczących projektowania badań klinicznych w astmie zaleca, aby parametry spirometryczne były uwzględniane w ramach współistniejącego I-rzędowego punktu końcowego (*co-primary endpoints*) lub w ramach II-rzędowych punktów końcowych [48].

Kluczowymi parametrami, wykorzystywanymi również do oceny skuteczności leczenia jest częstość zaostrzeń choroby, które wg EMA, o ile to możliwe, powinny być oceniane w ramach I-rzędowego punktu końcowego. W ocenie skuteczności leczenia należy również uwzględnić objawy choroby występujące w ciągu dnia, jak również w nocy, częstość stosowania terapii ratunkowych (leczenia doraźnego), nadreaktywność oskrzeli, biomarkery, a także jakość życia [48].

3. Analiza wytycznych praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy oskrzelowej przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, a także strony towarzystw naukowych oraz organizacji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 4 dokumenty zawierające zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w omawianym problemie zdrowotnym (Tabela 6). Najnowsze oraz najbardziej szczegółowe zalecenia dotyczące leczenia astmy zostały opublikowane przez międzynarodową organizację GINA (*Global Initiative For Asthma*), powołaną przez Światową Organizację Zdrowia w 1993 roku. Odnaleziono także jeden dokument opracowany przez Polskie Towarzystwo Alergologiczne, w którym przedstawiono wytyczne praktyki klinicznej odnoszące się do pacjentów z ciężką postacią astmy oskrzelowej oparte na zaleceniach GINA wydanych w 2018 roku. Do analizy włączono także dokument opublikowany przez NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) w 2020 roku, zawierający wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia astmy oskrzelowej oraz dokument wydany w 2019 roku przez ERS/ATS (*European Respiratory Society/American Thoracic Society*) przedstawiające wytyczne diagnostyczno-terapeutyczne dla ciężkiej postaci astmy.

Tabela 6.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej

Nazwa towarzystwa / organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
PTA (Polskie Towarzystwo Alergologiczne)	Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia ciężkiej postaci astmy oskrzelowej	2019	[49]
GINA (<i>Global Initiative For Asthma</i>)	Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia astmy oskrzelowej	2020	[1]
NICE (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)	Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia astmy oskrzelowej	2020	[50]
ERS/ATS (<i>European Respiratory Society/American Thoracic Society</i>)	Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia ciężkiej postaci astmy oskrzelowej	2019	[51]

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej, za główny cel terapeutyczny u pacjentów z astmą uznaje się uzyskanie i utrzymanie stanu, w którym objawy kliniczne choroby są kontrolowane. Kluczowa jest także redukcja wystąpienia zaostrzeń, uszkodzenia dróg oddechowych, ryzyka zgonu z powodu astmy, a także ograniczenie zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem. Bardzo istotną rolę odgrywa także edukacja i poprawa techniki inhalacji, ograniczenie czynników wywołujących zaostrzenia oraz stosowanie się do zaleceń lekarskich (*adherence, compliance*). W zależności od kontroli objawów choroby leczenie powinno być odpowiednio dostosowywane – w przypadku niewystarczającej kontroli należy wdrożyć intensyfikację leczenia (*step up*), natomiast

w sytuacji, gdy kontrola objawów choroby utrzymuje się przez co najmniej 3 mies. oraz obserwuje się prawidłową funkcję płuc, należy zmniejszyć intensywność leczenia (*step down*) [1, 49, 50].

W wytycznych praktyki klinicznej GINA przedstawiono 5-stopniowy algorytm postępowania w przewlekłej astmie oskrzelowej, z wyszczególnieniem leczenia preferowanego oraz alternatywnego (Rysunek 3). W niniejszym dokumencie przedstawiono wyłączenie zalecenia dotyczące pacjentów w wieku ≥ 12 lat. Należy zaznaczyć, że aktualne wytyczne GINA 2020 zostały opublikowane przed rejestracją ocenianej interwencji, tj. produktu leczniczego Atecura® Breezhaler® [1].

Leczenie podtrzymujące

W najłagodniejszej postaci astmy oraz leczeniu inicjującym (**stopień 1.**) preferowaną opcję terapeutyczną stanowią stosowane w razie potrzeby niskie dawki ICS-formoterol. Alternatywną terapię stanowią niskie dawki ICS, gdy przyjmowane są SABA. Nie zaleca się natomiast przyjmowania wyłącznie preparatów SABA, ze względu na zwiększone ryzyko zgonu związanego z astmą. W przypadku niewystarczającej kontroli astmy w kolejnym etapie (**stopień 2.**) wytyczne rekomendują stosowanie codziennych niskich dawek ICS lub doraźne leczenie niskimi dawkami ICS-formoterol. Wśród innych opcji leczenia wyróżnia się LTRA lub niskie dawki ICS, gdy przyjmowane są SABA. Terapia teofiliną o przedłużonym uwalnianiu nie jest rekomendowana ze względu na niską skuteczność oraz często występujące zdarzenia niepożądane. **Stopień 3.** obejmuje terapię złożoną z ICS stosowanymi w niskiej dawce oraz LABA. Alternatywne leczenie stanowią średnie dawki ICS lub niskie dawki ICS w skojarzeniu z LTRA. W kolejnym etapie (**stopień 4.**) rekomendowane jest kontynuowanie terapii złożonej ICS/LABA, jednak należy zwiększyć dawki ICS z niskich do średnich. Opcjonalnie możliwe jest także zastosowanie terapii dodatkowej (*add-on*) z wykorzystaniem tiotropium oraz LTRA. U pacjentów z niedostateczną kontrolą astmy konieczne jest wdrożenie **stopnia 5.** leczenia, w którym stosuje się wysokie dawki ICS/LABA. Ponadto pacjenta należy skierować na ocenę fenotypu oraz w razie potrzeby zastosować terapie dodatkowe (*add-on*):

- tiotropium,
- anty-IgE (omalizumab),
- anty-IL-5/R5 (mepolizumab, benralizumab, reslizumab),
- anty-IL4R (dupilumab),
- azytromycynę (*off-label*) [1].

W ramach stopnia 5. można włączyć do leczenia także OCS (przy braku możliwości zastosowania innych opcji terapeutycznych), jednak należy wziąć pod uwagę zdarzenia niepożądane związane z ich stosowaniem. **Warto podkreślić, że w wytycznych GINA wszystkie preparaty ICS/LABA traktowane są równorzędnie i nie jest wskazywana opcja preferowana** [1, 49].

Wytyczne ERS/ATS zalecają by u pacjentów z ciężką postacią astmy, która pozostaje niekontrolowana pomimo stosowania leczenia w stopniu 4-5. według wytycznych GINA, włączyć do terapii tiotropium. Należy podkreślić, że spośród wszystkich zaleceń przedstawionych w wytycznych ERS/ATS

rekomendacja dotycząca dodania do terapii tiotropium charakteryzuje się najwyższą siłą rekomendacji (silna). W przypadku pozostałych zaleceń siłą rekomendacji oceniono jako warunkową [51].

Zgodnie z wytycznymi NICE w terapii pacjentów z przewlekłą astmą w I linii leczenia rekomendowane jest stosowanie niskich dawek ICS. W przypadku niewystarczającej kontroli astmy należy rozważyć dodanie LTRA do ICS i ocenić odpowiedź na leczenie po 4-8 tyg. Jeżeli w dalszym ciągu u pacjenta występuje niedostateczna kontrola astmy w kolejnym kroku należy stosować połączenie terapii ICS oraz LABA, a także ocenić skuteczność dotychczasowego leczenia LTRA oraz omówić z pacjentem zasadność kontynuacji terapii LTRA. W miarę możliwości zalecane jest stosowanie preparatów ICS/LABA dostępnych w jednym inhalatorze, przy czym decyzja ta powinna być podejmowana indywidualnie w oparciu o potrzeby terapeutyczne pacjenta oraz stopień *adherence*. W kolejnym etapie rekomendowane jest zastosowanie schematu MART (*maintenance and reliever therapy*) z niskimi dawkami ICS. Schemat MART jest formą terapii skojarzonej ICS oraz LABA podawanej w jednym inhalatorze, stosowanej zarówno w terapii podtrzymującej, jak i w leczeniu ratunkowym. W przypadku braku skuteczności w kolejnym kroku zalecane jest zwiększenie dawek ICS z niskich na średnie. W ostatnim etapie należy rozważyć zwiększenie dawek ICS ze średnich na wysokie, wdrożenie terapii dodatkowej (*add-on*, LAMA lub teofilina) lub konsultacja z lekarzami specjalizującymi się w leczeniu astmy [50].

Leczenie ratunkowe

Preferowane leczenie ratunkowe we wszystkich stopniach leczenia obejmuje doraźne stosowanie niskich dawek ICS-formoterol. Alternatywną opcję terapeutyczną stanowią doraźnie podawane SABA. Należy zwrócić uwagę, że częste stosowanie leczenia ratunkowego wskazuje na niewystarczającą kontrolę choroby i świadczy o konieczności intensyfikacji leczenia [1].

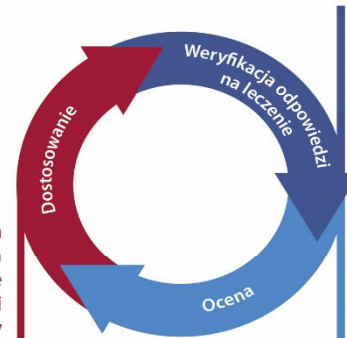
Podsumowanie

W leczeniu podtrzymującym pacjentów w wieku ≥ 12 lat z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą ICS oraz stosowanych doraźnie SABA wytyczne praktyki klinicznej zalecają terapię skojarzoną ICS-LABA. Ponadto do terapii można włączyć także terapie dodatkowe (*add-on*): LAMA (tiotropium) oraz LTRA.

Rysunek 3.
Algorytm postępowania terapeutycznego u chorych z astmą na podstawie GINA 2020 [1]

Spersalizowane postępowanie u pacjentów z astmą:
 Ocena, dostosowanie, weryfikacja odpowiedzi na leczenie

Leczenie modyfikowalnych czynników ryzyka
 lub chorób współtowarzyszących
 Strategie nie farmakologiczne
 Edukacja i poprawa techniki inhalacji
 Dobór leków



Objawy
 Zaostrzenia
 Działania niepożądane
 Funkcjonowanie płuc
 Satisfakcja pacjenta

Potwierdzenie objawów jeśli konieczne
 Kontrola objawów i ograniczenie czynników ryzyka, jeśli modyfikowane
 Choroby współtowarzyszące
 Technika inhalacji i *adherence*
 Cele pacjenta

Opcje terapeutyczne w leczeniu astmy:
 Leczenie dostosowuje się do potrzeb pacjenta poprzez jego intensyfikację (*up*) lub zmniejszenie (*down*)

Preferowane leczenie podtrzymujące
 W celu ograniczenia zaostrzeń i kontroli objawów choroby

Inne leczenie podtrzymujące

Preferowane leczenie ratunkowe

Inne leczenie ratunkowe

	Stopień 1	Stopień 2	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 5
Preferowane leczenie podtrzymujące	W razie potrzeby niskie dawki ICS-formoterol*	Niskie dzienne dawki ICS, lub stosowane doraźnie niskie dawki ICS z formoterolem*	Niskie dawki ICS-LABA	Średnie dawki ICS-LABA	Wysokie dawki ICS-LABA, skierowanie na ocenę fenotypu oraz leczenie uzupełniające z wykorzystaniem tiotropium, anty-IgE, anty-IL-5/R5, anty-IL-4R, azytromycyny (<i>off-label</i>)
Inne leczenie podtrzymujące	Niskie dawki ICS, gdy przyjmowane są SABA†	LTRA lub niskie dawki ICS, gdy przyjmowane są SABA†	Średnie dawki ICS, lub niskie dawki ICS+LTRA‡	Wysokie dawki ICS z tiotropium lub LTRA	Leczenie uzupełniające niskimi dawkami OCS (do rozważenia działania niepożądane)
Preferowane leczenie ratunkowe	Doraźnie niskie dawki ICS-formoterol†		Doraźnie niskie dawki ICS-formoterol w terapii pacjentów stosujących terapię podtrzymującą lub leczenie ratunkowe‡		
Inne leczenie ratunkowe	Doraźnie SABA				

* *Off-label* - dane dostępne tylko dla BUD-FORM
 † *Off-label* - monoterapia lub terapia złożona z ICS i SABA

‡ - terapia ratunkowa dla pacjentów stosujących terapię podtrzymującą BUD-FORM lub BDP-FORM
 # - rozważyć dodanie HDM SLIT u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i FEV1 > 70%

Kolorem bordowym wyróżniono populację docelową.

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

4.1. Aktualny status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce

W celu odnalezienia informacji na temat dostępności na rynku polskim produktów leczniczych z grup: ICS, LABA, ICS/LABA, LAMA, LTRA, leki biologiczne, OCS oraz innych (azytromycyna) wskazywanych przez wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu astmy przeszukano strony URPL, EMA oraz bazę danych iKarpro.pl [1].

Obecnie w leczeniu astmy wskazanie rejestracyjne posiadają preparaty z grupy ICS, LABA i ICS/LABA, w tym także oceniana interwencja MF/IND (Ateectura® Breezhaler®). Jedynym preparatem zawierającym tiotropium i posiadającym wskazanie rejestracyjne w leczeniu astmy jest produkt Spiriva® Respimat®. Od lipca 2020 roku wskazanie rejestracyjne w leczeniu astmy posiada innowacyjny preparat trójskładnikowy zawierający w swoim składzie lek z ICS, LABA i LAMA zamknięty w jednym inhalatorze - Enerzair® Breezhaler® (MF/IND/GLY). Ponadto w leczeniu astmy wskazanie rejestracyjne posiadają także preparaty LTRA, teofiliny o przedłużonym uwalnianiu oraz leki biologiczne (mepolizumab, omalizumab, benralizumab, reslizumab, dupilumab). W przypadku leków biologicznych wskazanie jest ograniczone do wybranych populacji [41, 52–54]. Żaden z produktów leczniczych zawierających azytromycynę aktualnie nie posiada wskazania rejestracyjnego w analizowanej populacji (Tabela 7, Tabela 15).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 roku we wskazaniu obejmującym leczenie astmy finansowane ze środków publicznych są:

- w ramach wykazu otwartego preparaty z grup: ICS, LABA, ICS/LABA, LTRA, metyloksantyny (teofilina o przedłużonym uwalnianiu) oraz OCS,
- w ramach programu lekowego B.44 „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J82)”: omalizumab, mepolizumab, benralizumab [55].

Wśród preparatów z grupy ICS, LABA oraz ICS/LABA we wskazaniu obejmującym leczenie astmy aktualnie finansowane ze środków publicznych są:

- ICS: BUD, CIC, FP, MF,
- LABA: FORM, SAL,
- ICS/LABA: FP/SAL, BUD/FORM, BDP/FORM [55].

Aktualnie w Polsce refundacją w analizowanym wskazaniu nie są objęte preparaty zawierające TIO oraz preparat trójskładnikowy tj. MF/IND/GLY (Enerzair® Breezhaler®) [55].

Podsumowanie statusu rejestracyjnego i refundacyjnego przedstawiono poniżej (Tabela 7), natomiast szczegółowe informacje dostępne są w Aneksie (Rozdz. Aneks A, Tabela 15).

Tabela 7.
Podsumowanie statusu rejestracyjnego i refundacyjnego w leczeniu astmy [52, 53, 55–58]

Grupa leków		Rejestracja w leczeniu astmy ^a	Refundacja w leczeniu astmy ^a
ICS	BDP ^b	✓	x
	BUD	✓	✓
	CIC	✓	✓
	FP	✓	✓
	MF	✓	✓
LABA	FORM	✓	✓
	SAL	✓	✓
ICS/LABA	IND	x	x
	FF/VI	✓	x
	FP/SAL	✓	✓
	FP/FORM	✓	x
	BUD/FORM	✓	✓
	BUD/SAL	✓	x
	BDP/FORM	✓	✓
LAMA	MF/IND	✓	x
	TIO	✓	x
	UMEC	x	x
	GLY	x	x
ICS/LABA/LAMA	BAKL	x	x
	MF/IND/GLY	✓	x
	FF/VI/UMEC	x	x
	BDP/FORM/GLY	x	x
LTRA	Montelukast	✓ ^c	✓ ^c
Metyloksantyny	Teofilina o przedłużonym uwalnianiu	✓ ^d	✓ ^d
Leki biologiczne	Omalizumab	✓ ^e	✓ ^e
	Mepolizumab	✓ ^e	✓ ^e
	Benralizumab	✓ ^e	✓ ^e
	Reslizumab	✓	x
	Dupilumab	✓	x
OCS	Prednizon	✓	✓
	Prednizolon	✓	✓
	Metyloprednizolon	✓	✓
	Triamcynolon	✓	✓
Inne	Azytromycyna	x	x

Kolorem oznaczono ocenianą interwencję.

a) Przynajmniej jeden preparat.

b) Dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Cortare® ważne na terytorium Polski upłynęło w kwietniu 2019 roku.

c) Dotyczy leczenia astmy w stopniu łagodnym do umiarkowanego.

d) Dotyczy leczenia i zapobiegania skurczom oskrzeli.

e) Dotyczy leczenia ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej i eozynofilowej.

4.2. Aktualna praktyka kliniczna

Aktualną praktykę kliniczną w Polsce wśród pacjentów w wieku ≥ 12 lat z niedostatecznie kontrolowaną astmą pomimo stosowania leków z grupy ICS ustalono na podstawie danych sprzedażowych raportowanych przez NFZ. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej uwzględniono wyłącznie preparaty z grupy ICS/LABA dostępne i refundowane w Polsce (FP/SAL, BUD/FORM, BDP/FORM), gdyż te należąc do tej samej grupy leków, co oceniana interwencja (MF/IND) i w pierwszej kolejności będą przez nią zastępowane.

W analizie uwzględniono dane sprzedażowe NFZ z 2019 roku dla trzech grup limitowych zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia:

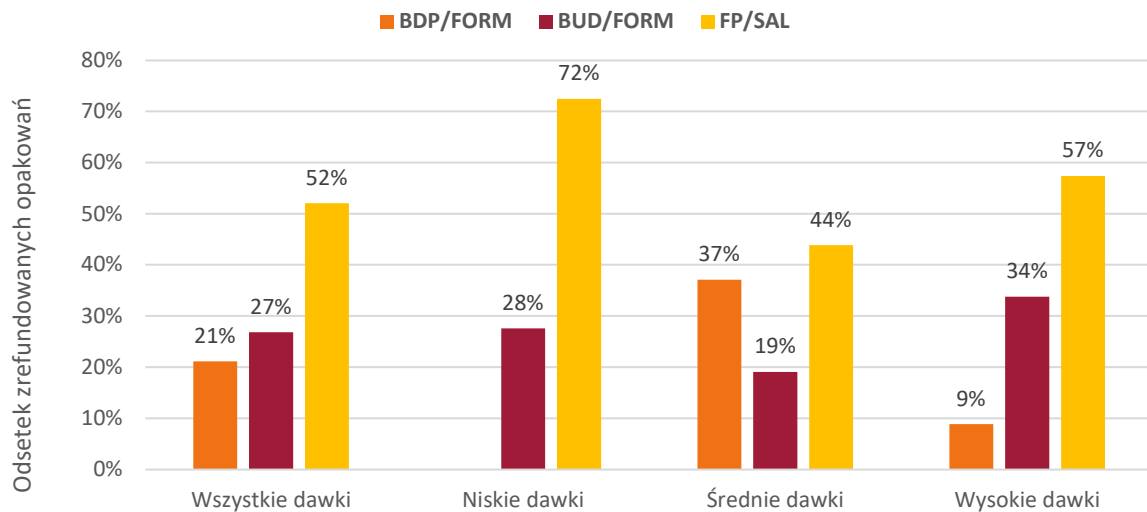
- 199.1 „wziewne leki β -2-adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach”,
- 199.2 „wziewne leki β -2-adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach”,
- 199.3 „wziewne leki β -2-adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach” [55].

Dostępne dane wskazują, że spośród wszystkich refundowanych ICS/LABA w 2019 roku największym rozpowszechnieniem charakteryzował się FP/SAL, osiągając najwyższy udział rynkowy we wszystkich grupach limitowych. Odsetek zrefundowanych opakowań FP/SAL w ramach grupy limitowej niskich, średnich oraz wysokich dawek wynosił odpowiednio 72%, 44%, 57%. Szczegółowe wyniki analizy przedstawiono poniżej (Wykres 5) [52]. Dodatkowo przeprowadzona ekstrapolacja danych wskazuje, że obserwowany trend utrzyma się także w 2020 roku (Wykres 7).

Zgodnie z opublikowaną przez NFZ analizą świadczeń udzielonych pacjentom z rozpoznaniem głównym astmy (niezależnie od grupy limitowej) FP/SAL jest najczęściej stosowanym refundowanym preparatem ICS/LABA zarówno w populacji pacjentów poniżej 18 lat (54%), jak i w populacji pacjentów powyżej 17 r.ż. (44%, Tabela 8, Wykres 6) [7].

Wykres 5.

Rozpowszechnienie preparatów z grupy ICS/LABA w Polsce w 2019 roku na podstawie informacji z bazy danych ikarpro.pl [52]



Dane dotyczą wszystkich refundowanych wskazań preparatów ICS/LABA.

Tabela 8.

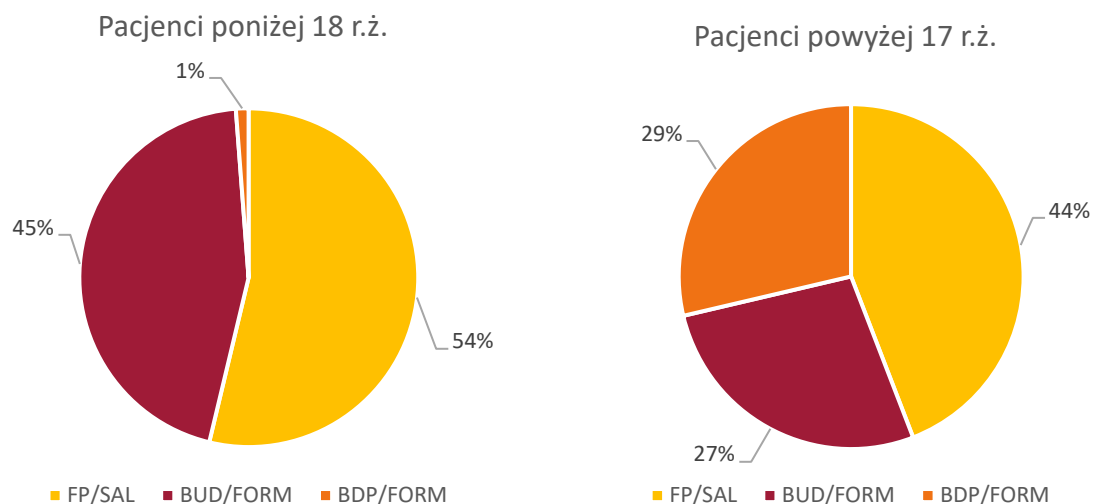
Liczba pacjentów oraz liczba DDD realizujących recepty na refundowane preparaty ICS/LABA w 2019 roku [7]

Preparat ICS/LABA	Liczba pacjentów [tys.]	Liczba DDD [tys.]
Pacjenci poniżej 18 r.ż.		
FP/SAL	45,54	2059,32
BUD/FORM	38,14	1737,71
BDP/FORM	1,03	75,64
Pacjenci powyżej 17 r.ż.		
FP/SAL	325,35	35121,40
BUD/FORM	200,68	19318,22
BDP/FORM	211,18	28295,55

DDD – dobowe dawki leku (ang. *daily defined dose*). Dane dotyczą wszystkich refundowanych wskazań preparatów ICS/LABA.

Wykres 6.

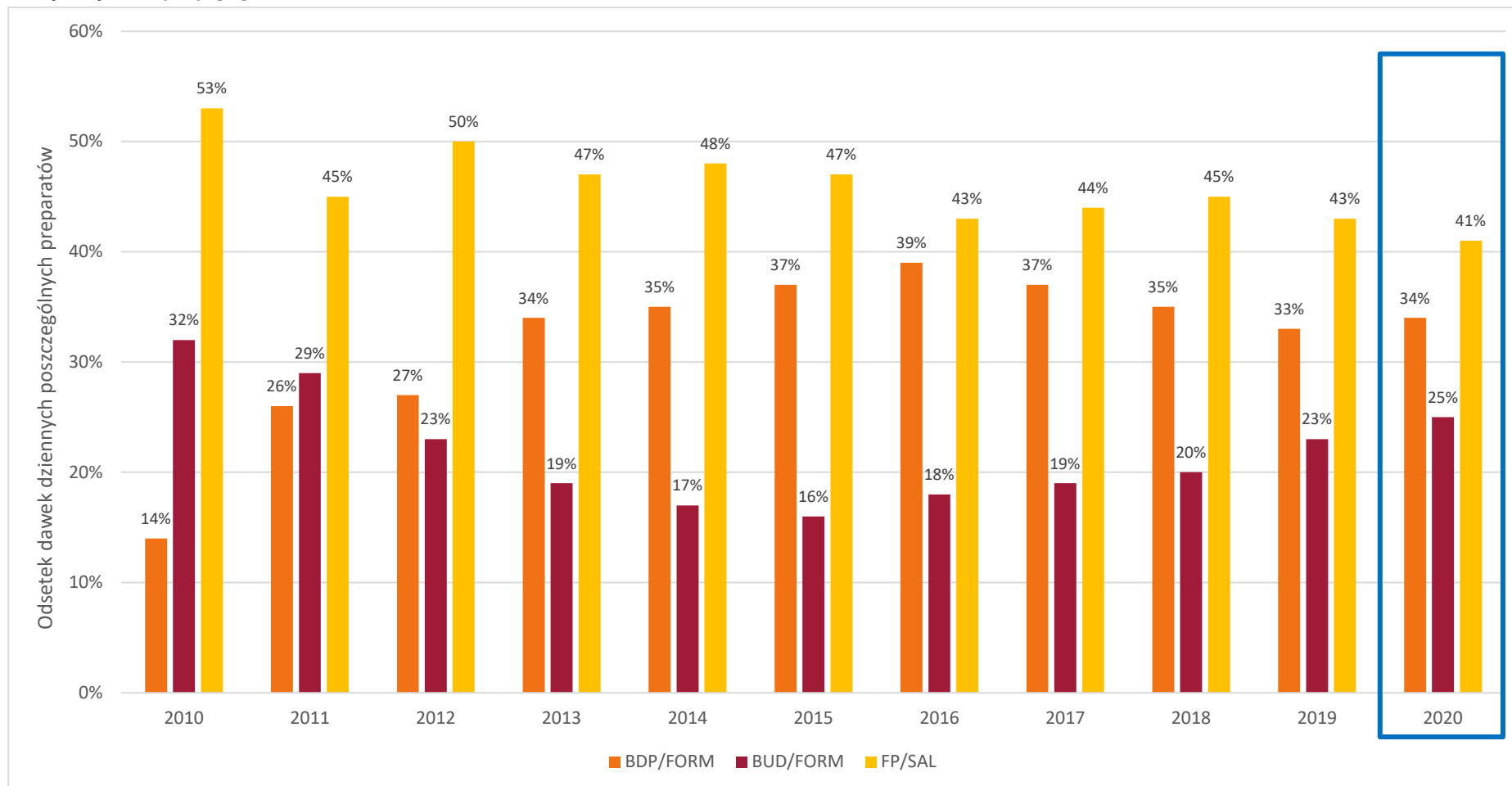
Odsetki pacjentów realizujących recepty na refundowane preparaty ICS/LABA w 2019 roku [7]



Dane dotyczą wszystkich refundowanych wskazań preparatów ICS/LABA.

Wykres 7.

Rozpowszechnienie preparatów z grupy ICS/LABA (odsetek zrefundowanych dawek dziennych) w Polsce w latach 2010-2019 oraz ekstrapolacja na 2020 rok na podstawie informacji z bazy danych ikarpro.pl [52]



Niebieską ramką zaznaczono dane ekstrapolowane na 2020 rok.
Dane dotyczą wszystkich refundowanych wskaźników preparatów ICS/LABA.

4.3. Rekomendacje finansowe

W celu odnalezienia stanowisk wybranych agencji HTA działających w Polsce i za granicą odnośnie do finansowania ze środków publicznych preparatu MF/IND w leczeniu astmy przeszukano strony internetowe następujących agencji HTA/organizacji: AOTMiT, NICE, SMC, PBAC, CADTH, HAS oraz ZIN (Tabela 9).

Do tej pory rekomendacje odnośnie do finansowania MF/IND w leczeniu podtrzymującym astmy wydały 4 organizacje – PBAC, CADTH, HAS oraz ZIN. Wszystkie rekomendacje były pozytywne i wskazywały na zasadność finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych (Tabela 9).

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dotyczących MF/IND na stronach pozostałych agencji HTA.

Tabela 9.
Rekomendacje odnośnie do finansowania MF/INDA w terapii astmy

Preparat	Nazwa handlowa	AOTMiT	NICE	SMC	PBAC	CADTH	HAS	ZIN
MF/IND	Aectura® Breezhale®	x	x	x	R [59]	R [60]	R [61]	R [62]

R – Rekomendacja pozytywna



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji komparatorem dla ocenianej interwencji (MF/IND) w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię [63, 64].

Produkt leczniczy Ateectura® Breezhaler® należy do grupy leków ICS/LABA (preparat złożony) i jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu podtrzymującym u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą kontrolą astmy, u których stosowano leczenie przy pomocy ICS oraz SABA.

Wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że wśród pacjentów, u których astma pozostaje niekontrolowana pomimo stosowania ICS oraz doraźnie SABA, należy wdrożyć leczenie schematem składającym się z ICS oraz LABA, które mogą być podawane z jednego (ICS/LABA) lub dwóch inhalatorów (ICS + LABA). W warunkach polskich, we wskazaniu obejmującym leczenie astmy, ze środków publicznych finansowane są już preparaty dwuskładnikowe ICS/LABA, tj. FP/SAL, BUD/FORM, BDP/FORM. Mając na uwadze fakt, że produkt leczniczy Ateectura® Breezhaler® należy do grupy leków ICS/LABA, należy przyjąć, że w pierwszej kolejności będzie on zastępował preparaty należące do tej samej grupy tj. ICS/LABA. W związku z powyższym komparatorem dla analizowanej interwencji powinien być preparat dwuskładnikowy ICS/LABA.

Wytyczne praktyki klinicznej wszystkie preparaty z grupy ICS/LABA traktują równorzędnie i nie wskazują leku preferowanego z tej grupy. Brak istotnych klinicznie różnic pomiędzy preparatami z grupy ICS/LABA potwierdzają także wyniki przeglądu systematycznego CADTH – Bond 2009 [65]. Dane z NFZ dotyczące rozpowszechnienia preparatów z grupy ICS/LABA wskazują, że najczęściej stosowanym preparatem jest FP/SAL (zarówno w grupie niskich, średnich, jak i wysokich dawek). W związku z czym powinien on stanowić główny komparator dla MF/IND. Istnieją dowody naukowe umożliwiające bezpośrednie porównanie wysokich dawek MF/IND z wysokimi dawkami FP/SAL (badanie PALLADIUM [8]), natomiast porównanie w zakresie niskich i średnich dawek zostanie przeprowadzone pośrednio (szczegóły opisano w Rozdz. 8).

Podsumowując, komparatorami dla produktu leczniczego Ateectura® Breezhaler® w ramach analiz HTA będą leki, które stanowią standard postępowania w leczeniu pacjentów z astmą niekontrolowaną pomimo stosowania ICS oraz SABA, tj. preparaty złożone z grupy ICS/LABA – **FP/SAL**, z uwzględnieniem ekwiwalentu dawki (Tabela 10).

Tabela 10.
Ekwiwalentne dawki dobowe MF/IND oraz FP/SAL

Preparat	Dawka		
	Niska	Średnia	Wysoka
MF/IND (oceniwana interwencja)	80/150 µg/dobę	160/150 µg/dobę	320/150 µg/dobę
FP/SAL	200/100 µg/dobę	500/100 µg/dobę	1000/100 µg/dobę

6. Definiowanie problemu decyzyjnego

6.1. Populacja

Dorośli i młodzież w wieku od 12 lat z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą wziewnych kortykosteroidów (ICS) oraz wziewnych krótko działających beta2-mimetyków (SABA).

6.2. Interwencja

Preparat złożony mometazonu furoinian/indakaterol (MF/IND, produkt leczniczy Ateectura® Breezhaler®), podawany raz na dobę w dawkach:

- 80/150 µg/dobę (niska dawka),
- 160/150 µg/dobę (średnia dawka),
- 320/150 µg/dobę (wysoka dawka).

6.3. Komparator

Komparatorami dla MF/IND w ww. dawkach będą ekwiwalentne dawki:

- flutikazonu propionian/salmeterol (FP/SAL) w dawkach:
 - 200/100 µg/dobę (niska dawka)
 - 500/100 µg/dobę (średnia dawka)
 - 1000/100 µg/dobę (wysoka dawka)

Szczegóły podano poniżej, a uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w Rozdz.0.

Tabela 11.
Ekwiwalentne dawki dobowe MF/IND oraz FP/SAL

Preparat	Dawka		
	Niska	Średnia	Wysoka
MF/IND (oceniwana interwencja)	80/150 µg/dobę	160/150 µg/dobę	320/150 µg/dobę
FP/SAL (komparator główny)	200/100 µg/dobę	500/100 µg/dobę	1000/100 µg/dobę

6.4. Punkty końcowe

- Skuteczność terapii:
 - wyniki badań czynnościowych płuc (FEV1, FVC, PEF),
 - kontrola objawów choroby (objawy choroby, użycie terapii ratunkowej, zaostrzenia),
 - jakość życia,

- śmiertelność
- Bezpieczeństwo terapii:
 - zdarzenia niepożądane ogółem, w tym także ciężkie oraz związane z leczeniem.

6.5. Metodyka

- Randomizowane badania kliniczne,
- Badania obserwacyjne (rzeczywista praktyka kliniczna),
- Przeglądy systematyczne.

7. Charakterystyka interwencji i komparatorów

Poniżej przedstawiono charakterystykę ocenianej interwencji oraz charakterystykę komparatorów wybranych na potrzeby analiz HTA.

Interwencja: MF/IND

Komparator: FP/SAL

7.1. Mometazonu furoinian/indakaterol (Ateectura® Breezhaler®)

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, leki adrenergiczne w skojarzeniu z kortykosteroidami lub innymi lekami, z wyjątkiem leków przeciwcholinergicznymi, kod ATC: R03AK14 [42].

Mechanizm działania: mometazonu furoinian i indakaterol posiadają odrębne mechanizmy działania. Mometazonu furoinian jest kortykosteroidem o wysokim powinowactwie do receptorów glikosteroidowych i miejscowych właściwościach przeciwzapalnych. Indakaterol jest długo działającym antagonistą receptora β -2-adrenergicznego (LABA). Indakaterol ma właściwości rozszerzające oskrzela w płucach [42].

Wskazania do stosowania: produkt leczniczy Ateectura® Breezhaler® wskazany jest w leczeniu podtrzymującym u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą kontrolą astmy, u których stosowano leczenie przy pomocy wziewnych kortykosteroidów oraz krótkodziałających, wziewnych β -2-mimetyków [42].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na którąkolwiek substancję czynną lub pomocniczą [42].

Dawkowanie: produkt leczniczy powinien być podawany w zależności od stopnia nasilenia choroby o tej samej porze każdego dnia. Pacjent powinien znajdować się pod regularnym nadzorem wykwalifikowanego personelu medycznego. W przypadku pominięcia dawki leku należy ją przyjąć najszybciej, jak to możliwe. Zalecana dawka to inhalacja jednej kapsułki raz dziennie (dostępne dawki: 125 μ g/62,5 μ g, 125 μ g/127,5 μ g, 125 μ g/260 μ g). Nie należy przyjmować więcej niż jednej dawki dziennie. Produkt leczniczy podaje się wyłącznie wziewnie [42].

Działania niepożądane: bardzo często (>1/10) oraz często (\geq 1/100 do <1/10) występujące działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 12) [42].

Tabela 12.

Częstość występowania działań niepożądanych podczas leczenia mometazonu furonian/indakaterolem [42]

Częstość	Działanie niepożądane
Bardzo często (>1/10)	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła
Często (≥1/100 do <1/10)	Zakażenie górnych dróg oddechowych, nadwrażliwość, ból głowy, ból jamy ustnej i gardła, dysfonia, ból mięśniowo-szkieletowy

Status rejestracyjny: produkt leczniczy Atectura® Breezhaler® po raz pierwszy został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 30 maja 2020 r. [42].

Status refundacyjny w Polsce: produkt leczniczy Atectura® Breezhaler® aktualnie nie jest finansowany w Polsce ze środków publicznych [55].

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce:

- Atectura® Breezhaler® (Novartis Europharm Limited) [42].

7.2. Flutikazonu propionian/salmeterol (AirFluSal®, AirFluSal® Forspiro®, Asaris®, Comboterol®, Duexon®, Fluticomb®, Salmex®, Salfumix Easyhaler®, Seretide®, Seretide® Dysk®, Symflusal®)

Grupa farmakoterapeutyczna: leki adrenergiczne w połączeniu z kortykosteroidami lub innymi lekami, z wyjątkiem leków przeciwcholinergicznymi; inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych. Kod ATC: R03AK06 [43, 66–75].

Mechanizm działania: salmeterol i flutikazonu propionian są substancjami o różnym mechanizmie działania. Salmeterol należy do długo działających antagonistów receptora β -2-adrenergicznego oraz powoduje długotrwałe rozszerzenie oskrzeli trwające co najmniej 12 godzin. Flutikazonu propionian jest glikokortykosteroidem podawanym wziewnie, który wykazuje działanie przeciwzapalne w obrębie płuc, co powoduje zmniejszenie nasilenia objawów oraz częstości zaostrzeń astmy [43, 66–75].

Wskazania do stosowania: produkty lecznicze AirFluSal®, AirFluSal® Forspiro®, Asaris®, Comboterol®, Duexon® Fluticomb®, Salmex®, Salfumix Easyhaler®, Seretide®, Seretide® Dysk®, Symflusal® są wskazane w leczeniu astmy oskrzelowej, gdy zalecane jest jednoczesne stosowanie długo działającego β 2-mimetyku i wziewnego kortykosteroidu u pacjentów, u których:

- objawów astmy nie można opanować mimo stosowania kortykosteroidu wziewnego oraz krótko działającego β 2-mimetyku stosowanego doraźnie,
- objawy astmy można opanować kortykosteroidem wziewnym i długo działającym β 2-mimetykiem [43, 66–75].

Ponadto produkty lecznicze AirFluSal® Forspiro®, Asaris®, Salmex®, Salfumix Easyhaler®, Seretide® Dysk®, Symflusal® są wskazane w objawowym leczeniu pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą

płuc z FEV1 < 60% wartości należnej (przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela) z występowaniem powtarzających się zaostrzeń w wywiadzie niezależnie od regularnego stosowania leków rozszerzających oskrzela [43, 66–75].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na którąkolwiek substancję czynną lub pomocniczą [43, 66–75].

Dawkowanie: produkty lecznicze AirFluSal®, AirFluSal® Forspiro®, Asaris®, Comboterol®, Duexon®, Fluticomb®, Salmex®, Salfumix Easyhaler®, Seretide®, Seretide® Dysk®, Symflusal® są przeznaczone wyłącznie do stosowania wziewnego. Dawkę produktu ustala się indywidualnie w zależności od stopnia zaawansowania choroby, uwzględniając zawartą w produkcie leczniczym dawkę flutikazonu propionianu. Należy ustalić minimalną dawkę zapewniającą skuteczną kontrolę objawów. Próbę dalszego leczenia produktem zawierającym tylko kortykosteroid wziewny należy rozpocząć, jeśli obserwuje się poprawę stanu pacjenta, u którego zastosowano minimalną dawkę produktu leczniczego złożonego z dwóch substancji, podawanego dwa razy na dobę [43, 66–75]. Zalecana dawka propionianu flutikazonu w leczeniu niekontrolowanej astmy (stopień 5 GINA) to jedna inhalacja zawierająca 500 µg flutikazonu propionianu i 50 µg salmeterolu podawana dwa razy na dobę.

Działania niepożądane: bardzo często (>1/10) oraz często (≥1/100 do <1/10) występujące działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 13) [43, 66–75].

Tabela 13.
Częstość działań niepożądanych podczas leczenia preparatem zawierającym FP/SAL [43, 66–75]

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często (>1/10)	Bóle głowy, zapalenie części nosowej gardła
Często (≥1/100 do <1/10)	Kandydoza jamy ustnej i gardła, zapalenie płuc (u pacjentów z POChP), zapalenie oskrzeli, hipokaliemia, chrypka, bezgłos, zapalenie zatok, łatwiejsze siniaczenie, złamania pourazowe, bóle stawów, bóle mięśni, podrażnienie gardła, kurcze mięśni, kontuzje

Status rejestracyjny: status rejestracyjny produktów leczniczych zawierających FP/SAL przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 14) [43, 66–75].

Tabela 14.
Status rejestracyjny produktów zawierających FP/SAL [43, 66–75]

Produkt leczniczy	Podmiot odpowiedzialny	Dopuszczenie do obrotu w Polsce	Przedłużenie pozwolenia	Kategoria dostępności
AirFluSal® Forspiro®	Sandoz GmbH	29.04.2016	-	Rp
AirFluSal®	Sandoz GmbH	14.07.2017	-	
Asaris®	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.	20.12.2012	-	
Comboterol®	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.	08.12.2016	-	
Duexon®	Adamed Sp. z o.o.	30.03.2020	-	
Fluticomb®	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.	16.05.2019	-	

Produkt leczniczy	Podmiot odpowiedzialny	Dopuszczenie do obrotu w Polsce	Przedłużenie pozwolenia	Kategoria dostępności
Salfumix Easyhaler®	Orion Corporation	24.09.2018	-	
Salmex®	Celon Pharma S.A.	20.12.2012	30.05.2018	
Seretide® Dysk®	GlaxoSmithKline (Ireland) Limited	06.10.2000	09.09.2010	
Seretide®	GlaxoSmithKline (Ireland) Limited	06.12.2001	25.10.2011	
Symflusal®	Symphar Sp. z o.o.	09.08.2013	19.07.2018	

Rp – lek wydawany z przepisu lekarza

Status refundacyjny w Polsce: produkty lecznicze **AirFluSal® Forspiro®, Asaris®, Comboterol®, Salmex®, Salfumix Easyhaler®, Seretide®, Seretide® Dysk®, Symflusal®** finansowane są w Polsce ze środków publicznych we wskazaniu obejmującym pacjentów z astmą, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc oraz eozynofilowym zapaleniem oskrzeli w ramach wykazu otwartego:

- 199.1 „wziewne leki β -2-adrenergiczne o długim działaniu–produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach”,
- 199.2 „wziewne leki β -2-adrenergiczne o długim działaniu–produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach”,
- 199.3 „wziewne leki β -2-adrenergiczne o długim działaniu–produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach” [55].

Produkty lecznicze **AirFluSal®, Duexon®, Fluticomb®** nie są finansowane w Polsce ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu [52].

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce: przedstawiono w Tabeli 14.

8. Zakres analizy klinicznej


Analiza kliniczna poprzedzona będzie systematycznym przeszukaniem źródeł informacji medycznej (przeгляд systematyczny), do których należą internetowe bazy abstraktów medycznych (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL), strony internetowe towarzystw naukowych oraz inne źródła wymienione w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Celem analizy klinicznej będzie ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu złożonego MF/IND (produkt leczniczy Ateectura® Breezhaler®), który przeznaczony jest do stosowania w podtrzymującym leczeniu astmy u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą wziewnych kortykosteroidów (ICS) oraz wziewnych krótkodziałających beta2-mimetyków (SABA) (populacja docelowa).

W ramach analizy klinicznej przeprowadzone zostanie porównanie MF/IND względem innego preparatu złożonego z grupy ICS/LABA, tj. FP/SAL. Dostępne dowody naukowe wskazują na możliwość bezpośredniego porównania ocenianej interwencji w wysokich dawkach z ekwiwalentnymi, tj. wysokimi dawkami FP/SAL (badanie PALLADIUM [8]), natomiast porównanie w zakresie niskich i średnich dawek zostanie przeprowadzone pośrednio. Przeprowadzona przez Zamawiającego szczegółowa ocena możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego (*feasibility*) wykazała, że przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem metody NMA (*network meta-analysis*) oraz MAIC (*matching-adjusted indirect comparison*) nie jest możliwe ani uprawnione [76, 77]. Ze względu na powyższe w ramach niniejszej analizy klinicznej zostanie przeprowadzone zestawienie jakościowe w zakresie porównania niskich dawek ocenianej interwencji z niskimi dawkami FP/SAL, natomiast porównanie średnich dawek MF/IND zostanie przeprowadzone względem wysokich dawek FP/SAL, z uwagi na dostępność badania typu H2H (PALLADIUM) a wnioskowanie będzie miało charakter konserwatywny.

Analiza bezpieczeństwa dla ocenianych terapii zostanie przeprowadzona na podstawie odnalezionych badań, a także uzupełniona o alerty i komunikaty ze stron EMA, FDA, MHRA i URPL.

9. Bibliografia

1. GINA. (2020) Wytyczne GINA. Globalna Strategia Zarządzania i Zapobiegania Astmie z 2020 r. Dostęp: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf.
2. WHO Fact Sheet 2020. Dostęp: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>.
3. Ministerstwo Zdrowia. (2017) Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski. Dostęp: <http://mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2019/06/polska-1.pdf>.
4. Ministerstwo Zdrowia. (2017) Mapy potrzeb zdrowotnych: wnioski i rekomendacje. Dostęp: http://mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2019/02/05_oddechowe_przewlekłe.pdf.
5. Kuprys-Lipinska I, Łęcka D, Dąbrowiecki P. (2015) Raport. Astma ciężka. Sytuacja pacjentów w Polsce. Dostęp: https://www.astma-alergia-pochp.pl/download/Raport_Astma_Ciezka_maj%202015.pdf.
6. (2013) Adult asthma - ERS. European Lung White Book Dostęp: <https://www.erswhitebook.org/chapters/adult-asthma/> (5.8.2020).
7. NFZ. (2020) NFZ o zdrowiu. Astma. Dostęp: https://www.nia.org.pl/wp-content/uploads/2020/05/nfz_o_zdrowiu_astma.pdf.
8. van Zyl-Smit RN, Krüll M, Gessner C, Gon Y, Noga O, Richard A, de los Reyes A, Shu X, Pethe A, Tanase A-M, D'Andrea P. (2020) Once-daily mometasone plus indacaterol versus mometasone or twice-daily fluticasone plus salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (PALLADIUM): a randomised, double-blind, triple-dummy, controlled phase 3 study. *The Lancet Respiratory Medicine* S2213260020301788.
9. Kornmann O, Mucsi J, Kolosa N, Bandelli L, Sen B, Satlin LC, D'Andrea P. (2020) Efficacy and safety of inhaled once-daily low-dose indacaterol acetate/mometasone furoate in patients with inadequately controlled asthma: Phase III randomised QUARTZ study findings. *Respir Med* 161:105809.
10. Yang D, Wang J, Bunjhoo H, Xiong W, Xu Y, Zhao J. (2013) Comparison of the efficacy and safety of mometasone furoate to other inhaled steroids for asthma: a meta-analysis. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 31(1):26–35.
11. Pearlman D, Greos L, LaForce. (2008) Bronchodilator efficacy of indacaterol, a novel once-daily beta2-agonist, in patients with persistent asthma. *Interventions* 101(1):90–95.
12. Man KN, Tian Z, Lam DC-L, Wan JMF, Tan-Un KC. (2018) Satisfaction, preference and error occurrence of three dry powder inhalers as assessed by a cohort naïve to inhaler operation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 13:1949–1963.
13. Molimard M, Raheison C, Lignot S, Balestra A, Lamarque S, Chartier A, Droz-Perroteau C, Lassalle R, Moore N, Girodet P-O. (2017) Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and inhaler device handling: real-life assessment of 2935 patients. *Eur. Respir. J.* 49(2):.
14. 
15. Śliwiński P, Antczak A, Barczyk A. (2020) Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc w sprawie nowych złożonych leków wziewnych IND/MF i IND/GLY/MF w leczeniu astmy. *Pneumonologia Polska* 1(3):186–194.
16. Holgate S, Thomas M. (2017) Chapter 7-Asthma. *Middleton's Allergy Essentials: Elsevier* 151–204.
17. Komorowski J. (2012) Epidemiologia astmy w Polsce w oparciu o wyniki badania ECAP. Warszawski Uniwersytet Medyczny Dostęp: <http://www.ecap.pl/doktorat.pdf>.
18. Buhl R, Heaney LG, Loeffroth E, Larbig M, Kostikas K, Conti V, Cao H. (2019) One-year follow up of asthmatic patients newly initiated on treatment with medium- or high-dose inhaled corticosteroid-long-acting β 2-agonist in UK primary care settings. *Respir Med* 162:105859.
19. CDC. (2019) AsthmaStats: Uncontrolled Asthma among Adults, 2016 | CDC. Dostęp: https://www.cdc.gov/asthma/asthma_stats/uncontrolled-asthma-adults.htm (22.7.2020).
20. Katsounou P, Odemyr M, Spranger O, Hyland ME, Kroegel C, Conde LG, Gore R, Menzella F, Domingo Ribas C, Morais-Almeida M, Gasser M, Kasjee I. (2018) Still Fighting for Breath: a patient survey of the challenges and impact of severe asthma. *ERJ Open Res* 4(4):.
21. Munoz-Cano R, Torrego A, Bartra J, Sanchez-Lopez J, Palomino R, Picado C, Valero A. (2017) Follow-up of patients with uncontrolled asthma: clinical features of asthma patients according to the level of control achieved (the COAS study). *Eur. Respir. J.* 49(3):.
22. Stone B, Davis JR, Trudo F, Schiffman B, Alzola C, Brown D, Fox KM. (2018) Characterizing patients with asthma who received Global Initiative for Asthma steps 4-5 therapy and managed in a specialty care setting. *Allergy Asthma Proc* 39(1):27–35.
23. Global Asthma Network. (2018) The Global Asthma Report 2018. Dostęp: <http://globalasthmareport.org/Global%20Asthma%20Report%202018.pdf>.

24. OECD Health Statistics - Health at a Glance 2017: „Avoidable Hospital Admissions”. Dostęp: https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/health_glance-2017-en.pdf?expires=1593414935&id=id&accname=guest&checksum=644B811516E55BC883414EFC71F8543C.
25. Price D, Fletcher M, van der Molen T. (2014) Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *npj Primary Care Respiratory Medicine* 24(1):1–10.
26. Fernandes AGO, Souza-Machado C, Coelho RCP, Franco PA, Esquivel RM, Souza-Machado A, Cruz AA. (2014) Risk factors for death in patients with severe asthma. *J Bras Pneumol* 40(4):364–372.
27. Ojeda P, Sanz de Burgoa V, Coste Asma Study. (2013) Costs associated with workdays lost and utilization of health care resources because of asthma in daily clinical practice in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 23(4):234–241.
28. Accordini S, Corsico AG, Braggion M, Gerbase MW, Gislason D, Gulsvik A, Heinrich J, Janson C, Jarvis D, Jøgi R, Pin I, Schoefer Y, Bugiani M, Cazzoletti L, Cerveri I, i in. (2013) The cost of persistent asthma in Europe: an international population-based study in adults. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 160(1):93–101.
29. ZUS. (2020) Absencja chorobowa z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS. Dostęp: <https://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytułu-choroby-wlasnej-osob-ubezpieczonych-w-zus> (21.7.2020).
30. Haselkorn T, Fish JE, Zeiger RS, Szefer SJ, Miller DP, Chipps BE, Simons FER, Weiss ST, Wenzel SE, Borish L, Bleecker ER, TENOR Study Group. (2009) Consistently very poorly controlled asthma, as defined by the impairment domain of the Expert Panel Report 3 guidelines, increases risk for future severe asthma exacerbations in The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 124(5):895-902.e1–4.
31. Fleetcroft R, Noble M, Martin A, Coombes E. (2016) Emergency hospital admissions for asthma and access to primary care. *British Journal of General Practice* 66(650):e640-646.
32. [REDACTED]
33. GINA. (2020) Wytuczne GINA. Globalna Strategia Zarządzania i Zapobiegania Astmie z 2020 r. Appendix. Dostęp: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-Appendix_final-wms.pdf.
34. Kałuska K, Ziara D. (2005) Remodeling dróg oddechowych w astmie oskrzelowej i POCHP. Część I. Zmiany strukturalne w oskrzelach. *Alergia Astma Immunologia* Dostęp: http://mediton.nazwa.pl/library/aai_volume-10_issue-4_article-510.pdf.
35. Niżankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Gajewski P, Mejza F. (2019) Astma. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/chapter/B16.II.3.7>. (23.7.2020).
36. Barnes P. (2009) Intrinsic asthma: not so different from allergic asthma but driven by superantigens? *Clinical & Experimental Allergy* (39):1145–1151.
37. Moore W, Meyers D, Wenzel S. (2010) Identification of Asthma Phenotypes Using Cluster Analysis in the Severe Asthma Research Program. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 181:312–323.
38. Luskin A, Antonova E. (2016) Health care resource use and costs associated with possible side effects of high oral corticosteroid use in asthma: a claims-based analysis. *ClinicoEconomics and outcomes research* (8):641–648.
39. Barry LE, Sweeney J, O’Neill C, Price D, Heaney LG. (2017) The cost of systemic corticosteroid-induced morbidity in severe asthma: a health economic analysis. *Respiratory Research* 18(1):129.
40. GINA. (2019) Difficult-to-treat & Severe Asthma in adolescent and adult patients Diagnosis and Management. Dostęp: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf> (18.6.2019).
41. ChPL Enerzair Breezhaler (Mometazonu fuoinian/indakaterol/glikopirionium). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/energair-breezhaler-epar-product-information_pl.pdf.
42. ChPL Atecura Breezhaler (Mometazonu fuoinian/indakaterol). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/atecura-breezhaler-epar-product-information_pl.pdf.
43. ChPL Seretide Dysk (Flutikazonu propionian/salmeterol). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9740>.
44. Fink J, Rubin B. (2005) Problems with inhaler use: a call for improved clinician and patient education. *Respiratory care* 50(10):1360–1375.
45. Kubica A, Grzešek G, Sinkiewicz W, Koziński M, Grzešek E, Goch A. (2010) Compliance, concordance, adherence w przewlekłej terapii. *Folia Cardiologica* 5(2):54–57.
46. Saini SD, Schoenfeld P, Kaulback K, Dubinsky MC. (2009) Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. *Am J Manag Care* 1(15):e22-23.

47. Averell CM, Stanford RH, Laliberté F, Wu JW, Germain G, Duh MS. (2019) Medication adherence in patients with asthma using once-daily versus twice-daily ICS/LABAs. *Journal of Asthma* <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/02770903.2019.1663429?needAccess=true>:1–10.
48. EMA. (2016) Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-asthma_en.pdf.
49. Kupczyk M, Bartuzi Z, Bodzenta-Łukaszyk A, Kulus M, Kuna P, Kupryś-Lipińska I, Mazurek H. (2019) Polish Society of Allergology statement on the diagnosis and treatment of severe, difficult-to-control bronchial asthma. *Adv Dermatol Allergol* 36(2):147–157.
50. NICE. (2020) Managing asthma - NICE Pathways. Dostęp: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/asthma#path=view%3A/pathways/asthma/managing-asthma.xml&content=view-node%3Anodes-difficult-and-severe-asthma> (18.6.2019).
51. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A, Gaga M, Kellermeyer L, Khurana S, Knight S, McDonald VM, Morgan RL, Ortega VE, Rigau D, Subbarao P, i in. (2019) Management of Severe Asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society Guideline. *European Respiratory Journal* <https://erj.ersjournals.com/content/erj/early/2019/09/19/13993003.00588-2019.full.pdf>.
52. HTA Consulting. IKAR pro. Dostęp: <http://ikarpro.pl/> (19.12.2016).
53. URPL. (2020) Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 8 lipca 2020r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: <http://dziennikmz.mz.gov.pl/GetActPdf.ashx?year=2020&book=0&position=48>.
54. ChPL Spiriva (Tiotropium) Respimat (Tiotropium). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=21738>.
55. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2020 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2020-r> (30.10.2020).
56. URPL. (2019) Wykaz Produktów Leczniczych, które uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w maju 2019r. Dostęp: http://bip.urpl.gov.pl/sites/default/files/zalaczniki/Biuletyn_2019-05_EAN.pdf.
57. URPL. (2020) Wykaz Produktów Leczniczych, które uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w marcu 2020r. Dostęp: http://bip.urpl.gov.pl/sites/default/files/zalaczniki/Biuletyn_2020-03_EAN.pdf.
58. URPL. (2019) Wykaz Produktów Leczniczych, które uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w lutym 2019r. Dostęp: http://bip.urpl.gov.pl/sites/default/files/zalaczniki/Biuletyn_2019-02_EAN.pdf.
59. PBAC. (2020) Rekomendacja finansowa PBAC w sprawie Atecura® Breezhaler®. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2020-07/positive-recommendations-07-2020.pdf> (31.8.2020).
60. (2021) Rekomendacja finansowa CADTH w sprawie Atecura® Breezhaler®. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0646%20Atecura%20Breezhaler%20-%20CDEC%20Final%20CDEC%20Recommendation%20November%2026%2C%202020_for%20posting.pdf.
61. (2020) Rekomendacja finansowa HAS w sprawie Atecura® Breezhaler®. Dostęp: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3227238/fr/atecura-breezhaler-16122020-avis-ct18842.
62. (2020) Rekomendacja finansowa ZIN w sprawie Atecura® Breezhaler®. Dostęp: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2020/09/24/gvs-advies-atecura-bij-astma>.
63. Minister Zdrowia. (2012) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20120000388/O/D20120388.pdf>.
64. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych - 20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (13.4.2017).
65. Bond K, Coyle D, O’Gorman K. (2009) Long-acting beta2-agonist and inhaled corticosteroid combination therapy for adult persistent asthma: systematic review of clinical outcomes and economic evaluation. CADTH Dostęp: http://www.cadth.ca/media/pdf/480_LABA_&_ICCT_for_Adult_Persistent_Asthma_tr_e.pdf.
66. ChPL Salmex (Flutikazonu propionian/salmeterol). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=29126-c>.
67. ChPL Asaris (Flutikazonu propionian/salmeterol). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=29123>.

68. ChPL Fluticomb (Flutikazonu propionian/salmeterol). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=34374>.
69. ChPL Salfumix Easyhaler (Flutikazonu propionian/salmeterol). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=38959>.
70. ChPL Seretide (Flutikazonu propionian/salmeterol). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=10500>.
71. ChPL AirFluSal (Flutikazonu propionian/salmeterol). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=36522>.
72. ChPL AirFluSal Forspiro (Flutikazonu propionian/salmeterol). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=35603>.
73. ChPL Combaterol (Flutikazonu propionian/salmeterol). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=37916>.
74. ChPL Symflusal (Flutikazonu propionian/salmeterol). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=30220>.
75. ChPL Duexon (Flutikazonu propionian/salmeterol). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=36478>.
76. Yarrow C, Port L, Walker I. (2020) Network meta-analysis (Enerzair and Ateectura vs. other asthma therapies): feasibility report [dane dostarczone przez Zamawiającego]. Numerus Ltd.
77. Alsop J. (2020) Matching-adjusted indirect comparison implementation assessment report of Enerzair and Ateectura vs. other asthma therapies [dane dostarczone przez Zamawiającego]. Numerus Ltd.
78. Janson C, Henderson R, Löfdahl M, Hedberg M, Sharma R, Wilkinson AJK. (2020) Carbon footprint impact of the choice of inhalers for asthma and COPD. *Thorax* 75(1):82–84.
79. Kent C. (2019) World Asthma Day: counting the environmental cost of common inhaler. Dostęp: <https://www.medicaldevice-network.com/features/asthma-inhaler-emissions/>. (13.10.2020).
80. Materiały dostarczone przez Zamawiającego.
81. NHS. (2019) The environmental impact of inhalers. Dostęp: <https://northeast.devonformularyguidance.nhs.uk/formulary/chapters/3.-respiratory/the-environmental-impact-of-inhalers> (13.10.2020).
82. OECD. (2018) Effective Carbon Rates 2018. Dostęp: <https://www.oecd.org/tax/effective-carbon-rates-2018-9789264305304-en.htm> (13.10.2020).

10. Spis tabel, rysunków i wykresów

10.1. Spis tabel

Tabela 1.	Indeks skrótów dla leków i schematów leczenia.....	6
Tabela 2.	Definicje związane z problemem zdrowotnym zgodnie z GINA 2020 [1].....	11
Tabela 3.	Czynniki zwiększające ryzyko rozwoju astmy [33].....	15
Tabela 4.	Zestawienie leków stosowanych w leczeniu astmy oskrzelowej [1].....	18
Tabela 5.	Sugerowane grupy dawek preparatów ICS oraz wybranych preparatów zawierających ICS w swoim składzie [1, 41–43].....	19
Tabela 6.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej	24
Tabela 7.	Podsumowanie statusu rejestracyjnego i refundacyjnego w leczeniu astmy [52, 53, 55–58]	29
Tabela 8.	Liczba pacjentów oraz liczba DDD realizujących recepty na refundowane preparaty ICS/LABA w 2019 roku [7].....	31
Tabela 9.	Rekomendacje odnośnie do finansowania MF/INDA w terapii astmy.....	33
Tabela 10.	Ekwiwalentne dawki dobowe MF/IND oraz FP/SAL	36
Tabela 11.	Ekwiwalentne dawki dobowe MF/IND oraz FP/SAL	37
Tabela 12.	Częstość występowania działań niepożądanych podczas leczenia mometazonu furonian/indakaterolem [42].....	40
Tabela 13.	Częstość działań niepożądanych podczas leczenia preparatem zawierającym FP/SAL [43, 66–75]	41
Tabela 14.	Status rejestracyjny produktów zawierających FP/SAL [43, 66–75]	41
Tabela 15.	Szczegółowy status rejestracyjny i refundacyjny preparatów stosowanych w leczeniu astmy [52, 53, 55–58]	50
Tabela 16.	Efektywność kosztowa Enenzair® Breezhaler® (dane dla Wielkiej Brytanii) [80]	57

10.2. Spis rysunków

Rysunek 1.	Produkt leczniczy Ateectura® Breezhaler®	20
Rysunek 2.	Prawidłowa technika inhalacji z wykorzystaniem urządzenia Breezhaler® [42]	21
Rysunek 3.	Algorytm postępowania terapeutycznego u chorych z astmą na podstawie GINA 2020 [1]	27
Rysunek 4.	Oszacowania dla zmniejszenia śladu węglowego w wyniku 10% udziału na rynku produktu leczniczego Enerzair® Breezhaler® w okresie 5 lat w Wielkiej Brytanii [80].....	56
Rysunek 5.	Skutki zmniejszenia śladu węglowego po zamianie inhalatora MDI na inhalatory Breezhaler® [80].....	56

10.3. Spis wykresów

Wykres 1.	Liczba dni absencji chorobowej oraz liczba zaświadczeń lekarskich wydanych osobom chorym na astmę (ICD-10: J45) w Polsce wg danych ZUS [29].....	13
Wykres 2.	Standaryzowana wiekiem liczba hospitalizacji z powodu astmy osób w wieku 15+ w przeliczeniu na 100 tys. ludności w wybranych krajach europejskich (2017) [7]	14
Wykres 3.	Zależność pomiędzy schematem dawkowania a wskaźnikiem proporcji pokrycia dni (PDC) dla porównania dawkowania QD vs BID (pierwsza grupa) [47].....	22
Wykres 4.	Zależność pomiędzy schematem dawkowania a wskaźnikiem proporcji pokrycia dni (PDC) dla porównania dawkowania QD vs BID (druga grupa) [47].....	22

Wykres 5.	Rozpowszechnienie preparatów z grupy ICS/LABA w Polsce w 2019 roku na podstawie informacji z bazy danych ikarpro.pl [52]	31
Wykres 6.	Odsetki pacjentów realizujących recepty na refundowane preparaty ICS/LABA w 2019 roku [7]	31
Wykres 7.	Rozpowszechnienie preparatów z grupy ICS/LABA (odsetek zrefundowanych dawek dziennych) w Polsce w latach 2010-2019 oraz ekstrapolacja na 2020 rok na podstawie informacji z bazy danych ikarpro.pl [52]	32
Wykres 8.	Dzienny ślad węglowy dla różnych typów inhalatorów [80]	55

Aneks A. Aneks

A.1. Dodatkowe materiały do statusu rejestracyjnego i refundacyjnego

Tabela 15.
Szczegółowy status rejestracyjny i refundacyjny preparatów stosowanych w leczeniu astmy [52, 53, 55–58]

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Leczenie astmy		Dawka leku	KD	OD
		Rejestracja	Refundacja			
ICS						
BDP	Cortare ^{®a}	✓	✗	100 µg, 250 µg	Rp	100%
BUD	BDS N [®] , Benodil [®] , Budixon [®] Neb, Nebbud [®] , Pulmicort [®]	✓	✓	0,125 mg ^b , 0,25 mg ^b , 0,5 mg ^b	Rp	Ryczałt
	Budelin [®] Novolizer [®] 200, Budiair [®] , Ribuspir [®]	✓	✓	200 µg	Rp	Ryczałt
	Budenoside Easyhaler [®]	✓	✓	100 µg, 200 µg, 400 µg	Rp	Ryczałt
	Budezonid LEK-AM [®] , Miflonide [®] Breezhaler	✓	✓	200 µg, 400 µg	Rp	Ryczałt
	Pulmicort [®] Turbuhaler [®]	✓	✓	100 µg, 200 µg	Rp	Ryczałt
CIC	Alvesco [®]	✓	✓	80 µg, 160 µg	Rp	Ryczałt
FP	Flixotide [®]	✓	✓	50 µg, 125 µg, 250 µg, 0,5 mg ^c , 2 mg ^c	Rp	Ryczałt
	Flixotide [®] Dysk [®]	✓	✓	50 µg, 100 µg, 250 µg, 500 µg	Rp	Ryczałt
	Flutixon [®]	✓	✓	125 µg, 250 µg	Rp	Ryczałt
	Flutixon [®] Neb [®]	✓	✓	0,5 mg ^c	Rp	Ryczałt
	Flutixon [®] Neb [®]	✓	✗	2 mg ^c	Rp	100%
	Effetua [®]	✓	✗	125 µg, 250 µg	Rp	100%
MF	Asmanex [®] Twisthaler [®]	✓	✓	400 µg	Rp	Ryczałt
	Asmanex [®] Twisthaler [®]	✓	✗	200 µg	Rp	100%

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Leczenie astmy		Dawka leku	KD	OD
		Rejestracja	Refundacja			
LABA						
FORM	Oxis® Turbuhaler®	✓	✓	4,5 µg, 9 µg	Rp	Ryczałt
	Oxodil® PPH, Zafiron®, Atimos®, Foradil®, Foramed®, Forastmin®, Formoterol Easyhaler®	✓	✓	12 µg	Rp	Ryczałt
	Inhafort®	✓	✗	12 µg	Rp	100%
SAL	Pulmoterol®, Serevent® Dysk	✓	✓	50 µg	Rp	Ryczałt
	Pulveril®, Serevent®	✓	✓	25 µg	Rp	Ryczałt
IND	Hirobriz® Breezhaler®, Onbrez® Breezhaler®, Osif® Breezhaler®	✗	✗	150 µg, 300 µg	Rp	100%
ICS/LABA						
FF/VI	Relvar® Ellipta™, Revinty® Ellipta®	✓	✗	92 µg/22 µg, 184 µg/22 µg	Rp	100%
FP/SAL	Salfumix Easyhaler®, Symflusal®, AirFluSal® Forspiro®	✓	✓	250 µg/50 µg, 500 µg/50 µg	Rp	Ryczałt
	Salmex®, Seretide® Dysk®, Asaris®	✓	✓	100 µg/50 µg, 250 µg/50 µg, 500 µg/50 µg	Rp	Ryczałt
	Seretide®	✓	✓	50 µg/25 µg, 125 µg/25 µg, 250 µg/25 µg	Rp	Ryczałt
	Comboterol®	✓	✓	125 µg/25 µg, 250 µg/25 µg	Rp	Ryczałt
	AirFluSal®	✓	✗	125 µg/25 µg, 250 µg/25 µg	Rp	100%
	Duexon®, Fluticomb®	✓	✗	50 µg/25 µg, 125 µg/25 µg, 250 µg/25 µg	Rp	100%
FP/FORM	Flutiform®	✓	✗	50 µg/5 µg, 125 µg/5 µg, 250 µg/10 µg	Rp	100%
BUD/FORM	Airbufo® Forspiro®	✓	✓	160 µg/4,5 µg	Rp	Ryczałt
	Symbicort® Turbuhaler®	✓	✓	160 µg/4,5 µg, 320 µg/9 µg, 80 µg/4,5 µg	Rp	Ryczałt
	Bufomix Easyhaler®, DuoResp® Spiromax®	✓	✓	160 µg/4,5 µg, 320 µg/9 µg	Rp	Ryczałt
	Bufar® Easyhaler®	✓	✗	160 µg/4,5 µg, 320 µg/9 µg, 80 µg/4,5 µg	Rp	100%
	Bufomix® Easyhaler®	✓	✗	80 µg/4,5 µg	Rp	100%
	BiResp® Spiromax®	✓	✗	160 µg/4,5 µg, 320 µg/9 µg	Rp	100%
	Symbicort®	✗	✗	160 µg/4,5 µg	Rp	100%
BUD/SAL	Duastmin®	✓	✗	120 µg/20 µg, 240 µg/20 µg	Rp	100%

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Leczenie astmy		Dawka leku	KD	OD
		Rejestracja	Refundacja			
BDP/FORM	Fostex®	✓	✓	100 µg/6 µg, 200 µg/6 µg	Rp	Ryczałt
	Fostex® Nexthaler®	✓	x	100 µg/6 µg, 200 µg/6 µg	Rp	100%
	Formodual®	✓	x	100 µg/6 µg	Rp	100%
MF/IND	Aectura® Breezhaler® (Bemrist® Breezhaler®)	✓	x	125 µg/62,5 µg, 125 µg/127,5 µg, 125 µg/260 µg	Rp	100%
LAMA						
TIO	Spiriva®, Srivasso®, Acopair®	x	x	18 µg	Rp	100%
	Braltus®	x	x	10 µg	Rp	100%
	Spiriva® Respimat®	✓	x	2,5 µg	Rp	100%
UMEC	Incruse® Ellipta®, Rofluma® Ellipta®	x	x	55 µg	Rp	100%
GLY	Seebri® Breezhaler®, Tovanor® Breezhaler®, Enurev® Breezhaler®	x	x	44 µg	Rp	100%
BAKL	Eklira® Genuair®, Bretaris® Genuair®	x	x	322 µg	Rp	100%
ICS/LABA/LAMA						
MF/IND/GLY	Enerzai® Breezhaler® (Zimbus® Breezhaler®)	✓	x	136 µg/114 µg/46 µg	Rp	100%
FF/VI/UMEC	Trelegy™ Ellipta®, Elebrato® Ellipta®, Temybric® Ellipta®	x	x	92 µg/22 µg/55 µg	Rp	100%
BDP/FORM/GLY	Trimbow®, Riarify®, Trydonis®	x	x	87 µg/5 µg/9 µg	Rp	100%
LTRA^d						
Montelukast	Milukante®, Monkasta®, Montelukast Bluefish®, Montelukast Sandoz®, Orilukast®, Promonta®, Romilast®, Astmodil®	✓	✓	4 mg, 5 mg, 10 mg	Rp	30%
	Asmenol®	✓	✓	10 mg	Rp	30%
	Asmenol®	✓	x	5 mg	Rp	100%
	Montelukast Aurovitas®	✓	x	4 mg, 5 mg	Rp	100%
	Montelukast LEK-AM®, Montelukastum 123ratio®, Singulair®, Asmenol PPH®	✓	x	4 mg, 5 mg, 10 mg	Rp	100%
	Montelukast Medreg®	✓	x	10 mg	Rp	100%
	Singulair Mini®	✓	x	4 mg	Rp	100%

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Leczenie astmy		Dawka leku	KD	OD
		Rejestracja	Refundacja			
Metyloksantyny^e						
Teofilina o przedłużonym uwalnianiu	Theospirex [®] retard	✓	✓	150 mg, 300 mg	Rp	Ryczałt
	Theovent [®]	✓	✓	300 mg	Rp	Ryczałt
	Euphyllin [®] long	✓	✓	200 mg, 300 mg	Rp	Ryczałt
Leki biologiczne^f						
Omalizumab	Xolair [®]	✓	✓ ^g	75 mg, 150 mg	Rpz	0%
Mepolizumab	Nucala [®]	✓	✓ ^g	100 mg	Rpz	0%
Benralizumab	Fasenra [®]	✓	✓ ^g	30 mg	Rpz	0%
Reslizumab	Cinqaero [®]	✓	x	10 mg/ml	Rpz	100%
Dupilumab	Dupixent [®]	✓	x	300mg	Rpz	100%
OCS						
Prednizon	Encorton [®]	✓	✓	1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg	Rp	Ryczałt
Prednizolon	Encortolon [®]	✓	✓	5 mg	Rp	Ryczałt
	Predasol [®]	✓	✓	20 mg	Rp	Ryczałt
	Predasol [®]	✓	x	5 mg, 10 mg	Rp	100%
Metyloprednizolon	Medrol [®] , Metypred [®]	✓	✓	4 mg, 16 mg	Rp	Ryczałt
	Meprelon [®]	✓	✓	4 mg, 8 mg, 16 mg	Rp	Ryczałt
Triamcynolon	Polcortolon [®]	✓	✓	4 mg	Rp	30%
Inne						
Azytromycyna	AzitroLEK [®] , Azimycin [®]	x	x	100 mg ^h , 200 mg ^h	Rp	100%
	Azitrox [®] , Azycyna [®] , Sumamed [®] forte	x	x	200 mg ^h	Rp	100%
	Azitrox [®] , Azix [®] , Abiazyt [®] , Az bot [®] , Azithromycin Genoptim [®] , Azypronal [®] , Azytact [®] , Bactrazol [®] , Canbiox [®] , Macromax [®] , Nobaxin [®]	x	x	500 mg	Rp	100%
	Azibot [®]	x	x	20 mg ⁱ , 40 mg ^j	Rp	100%
	AzitroLEK [®] , Azigen [®] , Azimycin [®] , Azithromycin Aurovitas [®] , Azithromycin Krka [®] , Azithromycin Teva [®] , Azycyna [®] , Sumamed [®]	x	x	250 mg, 500 mg	Rp	100%

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Leczenie astmy		Dawka leku	KD	OD
		Rejestracja	Refundacja			
	Azimycin®	x	x	125 mg	Rp	100%
	Macromax®	x	x	20 mg, 100 mg	Rp	100%
	Sumamed®	x	x	100 mg ^h , 1000 mg, 125 mg	Rp	100%

KD – kategoria dostępności; OD – poziom odpłatności.

a) Dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Polski upłynęło w kwietniu 2019 roku.

b) Zawiesina do nebulizacji. Dawka podana na 1 ml roztworu.

c) Zawiesina do nebulizacji. Dawka podana na 2 ml roztworu.

d) Rejestracja oraz refundacja dotyczy leczenia astmy w stopniu łagodnym do umiarkowanego.

e) Rejestracja oraz refundacja dotyczy leczenia i zapobiegania skurczom oskrzeli.

f) Rejestracja oraz refundacja dotyczy leczenia ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej i eozynofilowej.

g) W ramach programu lekowego B.44 „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J82).

h) Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej. Dawka podana na 5 ml roztworu.

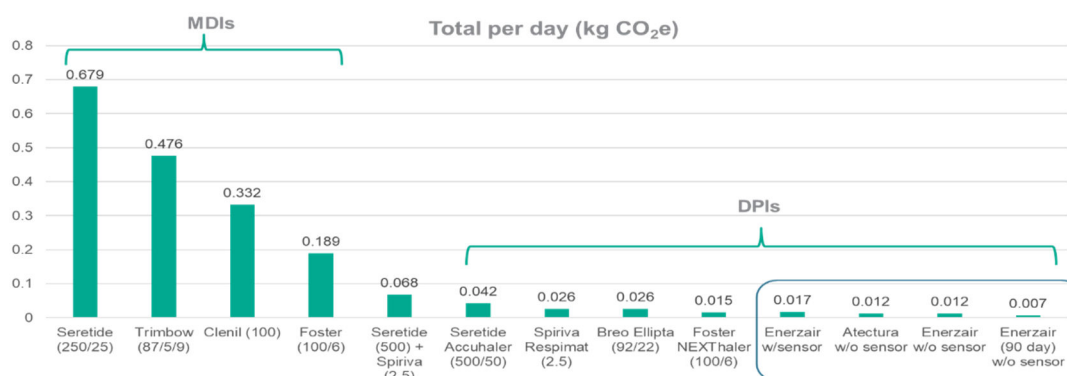
i) Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej. Dawka podana na 1 ml roztworu.

A.2. Ślad węglowy

Ślad węglowy to ilość dwutlenku węgla lub gazów cieplarnianych uwolnionych do atmosfery w wyniku działań jednostki, wydarzenia, organizacji lub produktu. Ślad węglowy jest zwykle wyrażony jako tona ekwiwalentu dwutlenku węgla (CO₂) w skali roku i obejmuje emisje bezpośrednie (spalanie paliw kopalnych) i emisje pośrednie (energia elektryczna związana z towarami i usługami) [78]. Inhalatory typu MDI zawierające wodorofluorowęglowodory (HFC) są najpowszechniejszym sposobem podawania terapii wziewnej u pacjentów z chorobami układu oddechowego, takimi jak astma. Chociaż HFC nie są substancjami zubożającymi warstwę ozonową, to nadal zaliczane są do gazów cieplarnianych o wysokim potencjale wpływającym na globalne ocieplenie [78]. Brak jest danych dla Polski, natomiast dane pochodzące z Wielkiej Brytanii wskazują, że inhalatory typu MDI stanowiły 70% wszystkich przepisywanych przez lekarzy inhalatorów w 2017 roku [78]. Większość terapii wziewnych podawanych za pomocą inhalatora MDI dystrybuowana jest w opakowaniach zawierających 100 dawek leku, co oznacza, że zużycie jednego inhalatora MDI ma taki sam wpływ na środowisko jak blisko 300-kilometrowa podróż samochodem [79, 80].

Z kolei inhalatory DPI, w tym Breezhaler[®] zawierają 25 razy mniej CO₂ na dawkę równoważną w porównaniu do inhalatorów MDI (20 g vs 500 g) [79]. Zgodnie z przeprowadzonymi badaniami, **inhalatory Breezhaler[®] (Enerzair[®], Ateectura[®]) cechują się najniższym dziennym śladem węglowym w porównaniu z innymi inhalatorami** (Wykres 8) [80]. Tym samym rezygnacja z inhalatorów MDI na rzecz Breezhaler[®] pozytywnie wpłynie na środowisko, a co za tym idzie pozwoli na uzyskanie oszczędności ekonomicznych związanych ochroną klimatyczną [80, 81]. Przykładowo zmniejszenie rozpowszechnienia stosowania inhalatorów MDI z poziomu 70% w Anglii do 13% (jak np. w Szwecji) spowoduje roczną redukcję wprowadzanego do atmosfery CO₂ o 550 kiloton, co odpowiada 3% całkowitego śladu węglowego wytwarzanego przez brytyjską służbę zdrowia (NHS, *National Health Services*). Redukcja ta oznaczałaby roczne oszczędności w wysokości 14,3 mln GBP, biorąc po uwagę, że koszt szkód spowodowanych emisją CO₂ wg oszacowania OECD (*Organization for Economic Co-operation and Development*) wynosi 26 GBP za tonę [78, 82].

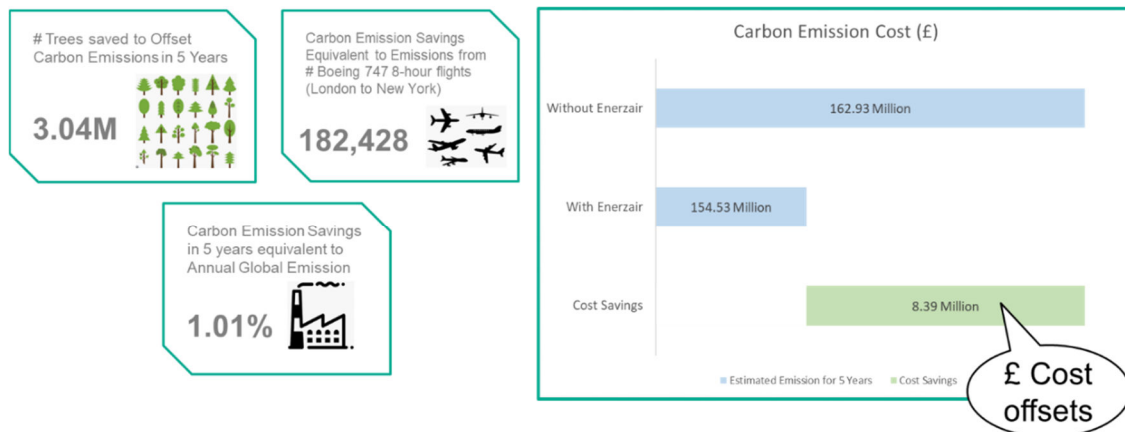
Wykres 8.
Dzienny ślad węglowy dla różnych typów inhalatorów [80]



W obliczeniu dziennego śladu węglowego uwzględniono koszt użytkowania, produkcji, sensorów, pakowania, transportu oraz utylizacji.

Zgodnie z oszacowaniami dla Wielkiej Brytanii, w scenariuszu, w którym w ciągu najbliższych 5 lat udziały inhalatora Breezhaler® (Enerzair®) wynosiłyby 10%, redukcja śladu węglowego wynosiłaby 5,2% i skutkowałaby oszczędnościami w kosztach środowiskowych w wysokości 8,4 mln GBP. Odpowiada to zasadzeniu 3,04 mln drzew, zmniejszeniu liczby 8-godzinnych lotów Boeingiem 747 o ponad 182 tys. lub zmniejszeniu globalnej emisji CO₂ o 1% (Rysunek 4) [80]. Z kolei według scenariusza, w którym 30% pacjentów z astmą zamieniło leczenie z Seretide® (FP/SAL) na Enerzair® Breezhaler® lub Ateectura® Breezhaler®, roczna emisja CO₂ w Wielkiej Brytanii zmniejszyłaby się o 48 mln kg, co odpowiada np. 6,2 bilionom ładowań smartfona lub 24 mln kg spalonego węgla (53 mln funtów) (Rysunek 5) [80]. Tym samym po uwzględnieniu kosztów związanych z redukcją emisji gazów cieplarnianych, efektywność kosztowa terapii z wykorzystaniem inhalatorów Breezhaler® (np. Enerzair®) zwiększa się o 6,5–8,0% (Tabela 16) [80].

Rysunek 4.
Oszacowania dla zmniejszenia śladu węglowego w wyniku 10% udziału na rynku produktu leczniczego Enerzair® Breezhaler® w okresie 5 lat w Wielkiej Brytanii [80]



Rysunek 5.
Skutki zmniejszenia śladu węglowego po zamianie inhalatora MDI na inhalatory Breezhaler® [80]

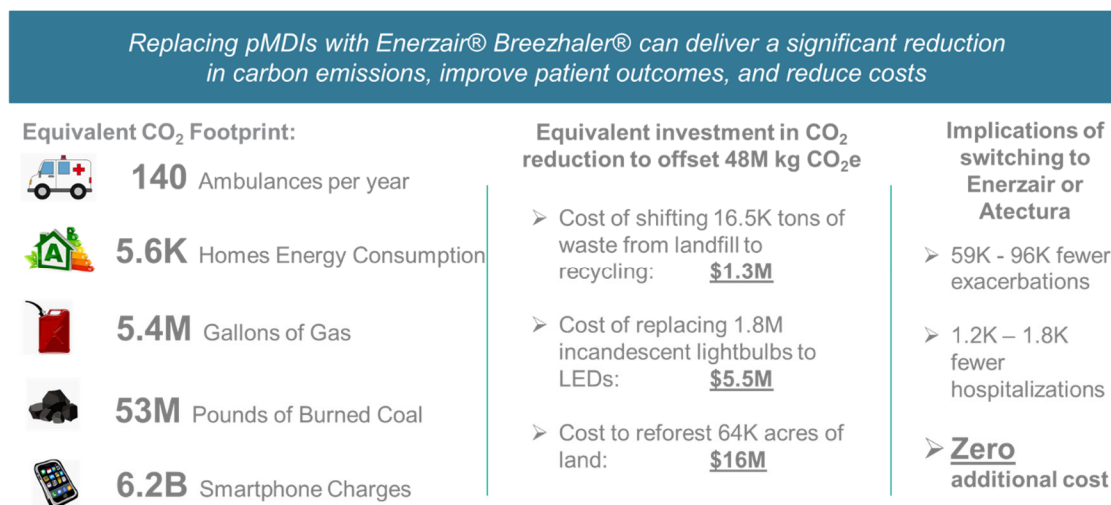


Tabela 16.
Efektywność kosztowa Enerzair® Breezhaler® (dane dla Wielkiej Brytanii) [80]

Scenariusze w oparciu o emisję CO2 (kg CO2/rok)	ICER (GBP/QALY) Enerzair® Breezhaler® vs FP/SAL + TIO	Poprawa ICER względem scenariusza (6304 GBP/QALY)
Scenariusz podstawowy : FP/SAL + TIO MDI (246 + 9 = 255)	5 844 GBP	7,2%
Scenariusz 2 (10% zmniejszenie): FP/SAL + TIO MDI (221 + 9 = 230)	5 888 GBP	6,5%
Scenariusz 2 (10% zwiększeni): FP/SAL + TIO MDI (271 + 9 = 280)	5 799 GBP	8,0%

27 USD za tonę CO2 zostało przeliczone na 0,023 GBP za kg CO2. Całkowita emisja CO2 na dawkę Seretide® wynosi 0,3395 kg oraz 0,0116 dla Enerzair® Breezhaler®