



Opinia Rady Przejrzystości

nr 1/2014 z dnia 7 stycznia 2014 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: budesonid w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowania, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, produktów leczniczych zawierających budesonid, podawanych drogą wziewną we wskazaniu zapalenie wirusowe krtani u dzieci.

Uzasadnienie

Biorąc pod uwagę kryteria stosowania leków poza zarejestrowanymi wskazaniami należy podkreślić że:

- zapalenie wirusowe krtani u dzieci może stanowić zagrożenie życia (duszność wydechowa, obrzęk krtani, tchawicy, oskrzeli, upośledzenie drożności dróg oddechowych);*
- stosowanie glikokortykoidów pozwala na skrócenie czasu leczenia i zmniejszenia kosztów leczenia w sytuacji nadkażenia bakteryjnego.*

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.)” w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną **budesonid** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną budesonid, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
206	budesonidum	Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 mcg, 1 poj.a 200 daw. (z ustnikiem), 5909990335169	200.1, Wziewne kortykosteroidy -	Wirusowe zapalenie krtani u dzieci



Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
207		Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 mcg, 1 poj.a 200 daw. (+kom.inh.), 5909990335176	produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	
209		Miflonide, proszek do inhalacji w kaps., 200 mcg, 60 kaps. (+ inh.), 5909990926213		
210		Miflonide, proszek do inhalacji w kaps., 400 mcg, 60 kaps. (+ inh.), 5909990926312		
212		Neplit Easyhaler 100, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 mcg, 1 poj.a 200 daw. (zest. startowy), 5909990337354		
213		Neplit Easyhaler 200, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 mcg, 1 poj.a 200 daw. (zest. startowy), 5909990337323		
214		Neplit Easyhaler 400, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 mcg, 1 poj.a 100 daw. (zest. startowy), 5909990337286		
215		Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml, 20 poj.a 2 ml, 5909990445615		
216		Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml, 20 poj.a 2 ml, 5909990445714		
217		Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml, 20 poj.a 2 ml, 5909990445813		
218		Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 mcg/dawkę inhalacyjną, 1 poj.a 200 daw., 5909990677313		
219		Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 mcg/dawkę inhalacyjną, 1 poj.a 100 daw., 5909990677412		
220		Ribupir, aerozol wziewny, roztwór, 200 mcg, 1 poj. (z ustnik.), 5909990335183		
221		Ribupir, aerozol wziewny, roztwór, 200 mcg, 1 poj. (z komorą inhal.), 5909990335190		
222		Tafen Novolizer 200 (Budelin Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 mcg, 1 poj.a 200 daw. (+inhal.Novolizer), 5909991033224		
223		Tafen Novolizer 200 (Budelin Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 mcg, 1 poj.a 200 daw., 5909991033248		

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrycyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

Problem zdrowotny

Zapalenie krtani (ZK) to zapalenie fałdów głosowych i otaczających tkanek. Wyróżnia się zapalenie ostre (<3 tygodni) i przewlekłe (>3 tygodni).

Czynniki ryzyka: czynniki drażniące, jatrogenne (np. glikokortykosteroidy (GKS) wziewne, intubacja), zaburzenia oddychania przez nos.

Objawy: złe samopoczucie, gorączka (w przypadku zakażenia), dyskomfort przy mówieniu lub połykaniu, kaszel, chrypka (trwająca >3 tygodni jest wskazaniem do konsultacji laryngologicznej), niekiedy stridor. Przyczyną ostrej duszności wdychowej może być też ostry obrzęk krtani w przebiegu reakcji anafilaktycznej lub obrzęku naczynioruchowego.

Rozpoznanie: opiera się na obrazie klinicznym i laryngoskopii. W różnicowaniu należy uwzględnić zapalenie gruźlicze, błonicze i kiłowe. Długotrwałe zapalenie przewlekłe lub niewłaściwa emisja głosu mogą powodować obrzęk oraz powstawanie torbieli, guzków głosowych (tzw. śpiewaczych) lub polipów fałdów głosowych.

Leczenie: objawowe polega na wyeliminowaniu czynników drażniących, oszczędzaniu głosu i nawilżaniu powietrza. Ponadto stosuje się niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), antybiotyki, a w razie znacznego obrzęku łańdów głosowych – GKS ogólnoustrojowo. Leczenie przyczynowe zależy od etiologii. Organiczne zmiany przerostowe leczy się chirurgicznie. W ropnym zapaleniu nagłośni wskazana jest hospitalizacja. Niebezpiecznym powikłaniem ostrego ZK jest ropień nagłośni (objawy: ostry ból krtani, stridor, gorączka).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, leki wziewne, glikokortykosteroidy. Kod ATC: R03 BA02.

Budezonid wykazuje szeroki zakres działań hamujących na aktywność kilku rodzajów komórek (np. eozynofile, makrofagi, komórki tuczne, limfocyty i neutrofile) i mediatorów (np. cytokiny, leukotrieny, eikozanoidy i histamina) uczestniczących w alergicznych i niealergicznych zakażeniach układu oddechowego. Skuteczność budezonidu w leczeniu astmy może mieć związek z tymi działaniami, powodując zmniejszenie nadmiernego wydzielania, nadwrażliwości oskrzeli i zahamowanie skurczów oskrzeli. U pacjentów z nadwrażliwością, podanie budezonidu zmniejsza reaktywność dróg oddechowych po stymulacji histaminą lub metacholiną.

Budezonid jest lekiem o umiarkowanych właściwościach lipofilnych, ze znacznym powinowactwem do receptorów glikokortykosteroidowych, jest szybko wchłaniany przez błonę śluzową dróg oddechowych.

Dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej produktów leczniczych zawierających substancję czynną budezonid podawanych drogą wziewną dotyczy następujących wskazań:

- astmy oskrzelowej – w przypadku preparatów: Budesonide Easyhaler (Neplit Easyhaler), Budair i Ribuspir mowa jest o leczeniu łagodnej, umiarkowanej i ciężkiej przewlekłej astmy, a w przypadku preparatu Horacort mite mowa jest o astmie oskrzelowej u dzieci,
- przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) – dotyczy preparatów: Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), Miflonide, Pulmicort Turbuhaler,
- pacjentów z zespołem krup – ostrym zapaleniem krtani, tchawicy i oskrzeli – niezależnie od etiologii, wiążącym się z istotnym zwężeniem górnych dróg oddechowych, dusznością lub „szczekającym” kaszlem i prowadzącym do zaburzeń oddychania – dotyczy tylko preparatu Pulmicort.

Preparaty budezonidu w formie wzienej dopuszczone są w Polsce do stosowania w populacji pediatrycznej od 6 r.ż. (np. Miflonide) lub od 6 m.ż. (Pulmicort).

Wielkość DDD dla budezonidu określona przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) wynosi 0,8 mg dla aerozolu i proszku do inhalacji oraz 1,5 mg dla roztworu do inhalacji.

Na podstawie pozytywnej opinii Rady produkty lecznicze: Budair, Miflonide, Neplit Easyhaler, Pulmicort, Pulmicort Turbuhaler, Ribuspir, Tafen Novolizer uzyskały pozytywną decyzję Ministerstwa Zdrowia o objęciu refundacją przedmiotowego wskazania. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, począwszy od 1 maja 2012 r. dla dzieci z wirusowym zapaleniem krtani leki te są dostępne za 30% lub ryczałtowo (tylko przypadku preparatów Pulmicort w postaci zawiesiny do nebulizacji w stężeniu 0,125 i 0,25 mg/ml) odpłatnością.

Alternatywne technologie medyczne

Wśród innych leków dostępnych i stosowanych w ocenianym wskazaniu wirusowe zapalenie krtani u dzieci, zgodnie z opinią eksperta klinicznego oraz informacjami zaleceń i odnalezionych opracowań dotyczących praktyki klinicznej znajdują się:

- glikokortykosteroidy doustne, w tym najczęściej jest wymieniany deksametazon, ale także prednizolon;
- glikokortykosteroidy systemowe;

- preparaty mukolityczne;
- niesterydowe środki przeciwzapalne.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego we wskazanych bazach nie zidentyfikowano żadnych opracowań wtórnych spełniających przyjęte kryteria włączenia. Na podstawie przeglądu piśmiennictwa odnalezionych rekomendacji klinicznych zidentyfikowano 1 metaanalizę z 1999 roku (Ausejo 1999) oraz 2 przeglądy systematyczne z 2000 roku (Griffin 2000) i 2011 roku (Russell 2011). Z uwagi na brak innych publikacji postanowiono włączyć je do niniejszego opracowania.

Ausejo 1999: wnioski z metaanalizy były następujące: 1) glikokortykosteroidy wydają się przynosić kliniczną poprawę u dzieci z krupem w ciągu 6 godzin, 2) budezonid w nebulizacji lub deksametazon, podawany doustnie lub domięśniowo są skuteczne w leczeniu krupy, 3) zastosowanie glikokortykosteroidów jest związane z niższym wskaźnikiem użycia współinterwencji i skróconym czasem hospitalizacji.

Griffin 2000: steroidy w nebulizacji są skuteczne w leczeniu dzieci trafiających do szpitala z krupem. Metaanaliza oparta na danych indywidualnych pacjentów mogłaby wyjaśnić, w jakim stopniu efekt zależy od wieku i nasilenia choroby. Potrzebne są nowe badania w celu określenia wskazań do, oraz skuteczności, leczenia steroidami krupy w społeczeństwie.

Russell 2011: deksametazon i budezonid są skuteczne w łagodzeniu objawów krupy w ciągu 6 godzin od leczenia. Powodują one mniejszą ilość powtórnych wizyt lekarskich, ponownych hospitalizacji oraz skracają czas spędzony w szpitalu. Potrzebne są badania w celu określenia najbardziej korzystnej metody rozpowszechniania wytycznych praktyki leczenia krupy i zwiększenia wykorzystania dowodów.

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych budezonidu w postaci wziewnej należą: kandydoza jamy ustnej i gardła, chrypka, kaszel, podrażnienie gardła, bezgłos, dysfagia.

Mogą wystąpić ogólnoustrojowe działania kortykosteroidów wziewnych, zwłaszcza jeśli stosowane są duże dawki przez dłuższy okres. Do działań tych należy zahamowanie czynności nadnerczy, opóźnienia wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćma i jaskra oraz podatność na zakażenia. Zdolność przystosowania się do sytuacji stresowych może być zaburzona. Wystąpienie opisanych działań ogólnoustrojowych jest jednak dużo mniej prawdopodobne w przypadku stosowania budezonidu wziewnego niż w przypadku stosowania doustnych kortykosteroidów.

Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków wziewnych, w bardzo rzadkich przypadkach może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli, z nasileniem świstów bezpośrednio po przyjęciu leku.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Brak danych.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz bibliograficznych i serwisów internetowych instytucji i towarzystw naukowych do opracowania włączono 7 publikacji z lat 2007-2013 dotyczących zaleceń postępowania terapeutycznego w zapaleniu krtani, tchawicy i oskrzeli (krup).

Odnalezione zalecenia rekomendują stosowanie kortykosteroidów doustnie lub domięśniowo – deksametazonu lub prednizolonu u dzieci w leczeniu krupy o różnym nasileniu. Budezonid w nebulizacji przeważnie zalecany jest w sytuacji, gdy dziecko nie może przyjmować leków doustnych z uwagi na wymioty lub niechęć do tej drogi podawania leku.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-434-13/2013, „Budezonid we wskazaniu: wirusowe zapalenie krtani u dzieci”, styczeń 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.