



Opinia Rady Przejrzystości
nr 283/2013 z dnia 14 października 2013 r.
w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych
zawierających substancję fluticasonum we wskazaniu: nieżyt
infekcyjny lub alergiczny nosa, nieżyt trąbki słuchowej powikłany
wysiękowym zapaleniem ucha, w zakresie wskazań do stosowania lub
dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję fluticasonum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, we wskazaniu: nieżyt alergiczny nosa i niezasadne we wskazaniach: infekcyjny nieżyt nosa, infekcyjny nieżyt trąbki słuchowej powikłany wysiękowym zapaleniem ucha.

Uzasadnienie

Dowody skuteczności dotyczą jedynie nieżyty alergicznego nosa, który jest wskazaniem zarejestrowanym. Brak możliwości oszacowania populacji docelowej, oszacowania kosztów dla płatnika oraz przeprowadzenia pełnej i pogłębionej oceny zasadności refundacji w odniesieniu do każdego ze zleconych wskazań, uniemożliwia pełną realizację zlecenia Ministra.

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 **fluticasonum** we wskazaniach: **nieżyt infekcyjny lub alergiczny nosa, nieżyt trąbki słuchowej powikłany wysiękowym zapaleniem ucha**, 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 fluticasonum, 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 pozarejestrowane objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
489	fluticasonum	Fanipos, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/daw., 1 poj.a 120 daw., EAN 5909990570720	196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa	nieżyt infekcyjny lub alergiczny nosa, nieżyt trąbki słuchowej powikłany wysiękowym zapaleniem ucha
490		Flixonase, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/daw., 1 op.a 120 daw. (10 ml), EAN 5909990294817		
491		Flixonase Nasule, krople do nosa, zawiesina, 400 µg, 28 poj., EAN 5909990933822		

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrowanych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r.

Problem zdrowotny

Nieżyty nosa

Nieżytem nosa nazywa się zapalenie błony śluzowej, w przebiegu którego występuje jeden lub więcej z następujących objawów: niedrożność nosa, obecność wydzieliny, kichanie lub świąd. Można wyodrębnić 2 podstawowe grupy zapalnych nieżytów nosa: infekcyjny oraz alergiczny.

Uwzględniając czynnik etiologiczny infekcyjne dzieli się na: wirusowe, bakteryjne oraz grzybicze. Natomiast alergiczne zapalenia błony śluzowej nosa klasyfikuje się jako sezonowe oraz całoroczne.

Podstawowym patogenem w nieżytach infekcyjnych są wirusy. Zakażenia bakteryjne mają najczęściej wtórny charakter i występują głównie u osób z zaburzeniami odporności miejscowej lub ogólnej, jak również w przypadkach upośledzonej drożności nosa. Coraz częściej rozpoznawane są zakażenia grzybicze, które charakteryzuje bardzo agresywny przebieg kliniczny.

Z powodu znacznego zanieczyszczenia środowiska naturalnego coraz częściej rozpoznawany jest nieżyt alergiczny. Częstość jego występowania zwiększa się wraz ze wzrostem rozwoju cywilizacyjnego. Nieżyty alergiczne mogą mieć charakter sezonowy lub całoroczny. Pierwszy z nich jest ściśle związany z okresem pylenia traw, zbóż lub chwastów. Stąd też nazywany jest pyłkowicą (pollynosis). Najczęściej stwierdzana jest nadwrażliwość na pyłki olchy, leszczyny i brzozy, bylicy oraz kupkówki pospolitej. W nieżytach całorocznych objawy występują przez cały rok. Czynnikiem wywołującym są najczęściej pleśnie, roztocza – w tym również kurzu domowego, sierści zwierząt, grzyby. Należy również pamiętać o uczuleniach wywołanych ukąszeniami owadów.

Zapalenia ucha środkowego

Stan zapalny w obrębie ucha środkowego stanowi istotny problem diagnostyczny i terapeutyczny w codziennej praktyce klinicznej. Na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat obserwowany jest stały wzrost częstości zachorowań na zapalenie ucha środkowego, zwłaszcza u dzieci. Ponad 80% dzieci do 3. roku życia przeżyło przynajmniej 1 epizod zapalenia ucha. Ze statystycznego punktu widzenia ostre zapalenie ucha zajmuje pierwsze miejsce wśród chorób zapalnych wieku dziecięcego oraz przyczyn niedosłuchu u małych pacjentów. Jest także najczęstszą przyczyną stosowania antybiotykoterapii u dzieci. W związku z powszechnym stosowaniem antybiotyków zwiększa się odsetek zakażeń opornymi szczepami bakterii (zwłaszcza bakteriami wytwarzającymi β-laktamazy), niewrażliwymi na stosowane powszechnie antybiotyki β-laktamowe – penicyliny i cefalosporyny starszych generacji.

Zgodnie z tradycyjnym podziałem obowiązującym w otolaryngologii, przez zapalenie ucha ośrodkowego rozumie się jedną z trzech jednostek chorobowych: ostre zapalenie ucha środkowego, wysiękowe zapalenie ucha środkowego oraz przewlekłe zapalenie ucha środkowego. Nie są to całkowicie odrębne schorzenia ze względu na miejsce toczącego się procesu zapalnego, rolę trąbki słuchowej w patogenezie zapaleń oraz częściowo wspólną florę bakteryjną.

Pod pojęciem ostrego zapalenia ucha środkowego należy rozumieć stan zapalny wyściółki rozwijający się za zachowaną błoną bębenkową, przebiegający z ogólnymi objawami infekcji górnych dróg oddechowych. Zapalenie wywołane jest przez patogeny wirusowe i/lub bakteryjne.

Wysiękowe zapalenie ucha środkowego to proces zapalny prowadzący do zalegania płynu w przestrzeniach ucha środkowego, przy zachowanej błonie bębenkowej i bez istotnych cech zapalenia. Stan ten jest z reguły przewlekły i trwa miesiące lub lata. Czynniki sprzyjające wysiękowemu zapaleniu ucha środkowego to

upośledzenie drożności nosa, a w konsekwencji i trąbki słuchowej, słabe upowietrzenie wyrostka sutkowatego, niedojrzałość układu odpornościowego, nawracające infekcje górnych dróg oddechowych oraz przerost migdałka gardłowego.

Przewlekłe zapalenie ucha środkowego to przewlekły proces zapalny z trwałym ubytkiem błony bębenkowej, stałym lub okresowym wyciekami z ucha i niedosłuchem przewodzeniowym (a z upływem czasu także przewodzeniowo-odbiorczym).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Flutikazon występuje w formie furoinianu (FF) lub propionianu flutikazonu (FP). W chwili obecnej do obrotu na terenie Polski dopuszczone są 3 produkty lecznicze zawierające substancję czynną propionian flutikazonu i przeznaczone do stosowania do nosa: Fanipos, Flixonase i Flixonase Nasule.

Propionian flutikazonu jest glikokortykosteroidem wykazującym silne miejscowe działanie przeciwzapalne po podaniu na błonę śluzową nosa. Podawany donosowo propionian flutikazonu powoduje niewielkie zahamowanie lub nie hamuje osi podwzgórze-przysadka-nadnercza.

Po miejscowym zastosowaniu propionianu flutikazonu (200 µg/dobę) na błonę śluzową nosa nie stwierdzono w porównaniu do placebo znamiennych zmian stężenia kortyzolu w osoczu w ciągu 24 godzin, wyrażonego wielkością pola powierzchni pod krzywą zależności zmian stężenia kortyzolu w osoczu od czasu (proporcja 1,01; 90%CI 0,9-1,14).

Propionian flutikazonu jest szybko usuwany z krwiobiegu, głównie w wyniku metabolizmu wątrobowego do nieaktywnej pochodnej karboksylowej. Reakcja ta jest katalizowana przez izoenzym CYP3A4. Połknięta część dawki propionianu flutikazonu ulega w dużym stopniu metabolizmowi pierwszego przejścia. Należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazol i rytonawir), ze względu na możliwość zwiększenia ekspozycji ogólnoustrojowej na propionian flutikazonu.

Produkt leczniczy Flixonase, aerozol do nosa jest przeznaczony wyłącznie do stosowania do nosa. Produkt leczniczy Flixonase Nasule, krople do nosa jest przeznaczony wyłącznie do stosowania na błonę śluzową nosa u pacjentów w wieku powyżej 16 lat. Fanipos przeznaczony jest wyłącznie do podawania donosowego.

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Flixonase Nasule, krople do nosa w leczeniu polipów nosa u pacjentów w wieku poniżej 16 lat. Produktu leczniczego Fanipos nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 4 lat ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Brak odpowiednich danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania propionianu flutikazonu u kobiet w ciąży. Brak także danych dotyczących przenikania propionianu flutikazonu do mleka kobiet karmiących piersią.

Na podstawie pozytywnej opinii Rady Przejrzystości produkty lecznicze Fanipos, Flixonase i Flixonase Nasule uzyskały pozytywną decyzję Ministerstwa Zdrowia o objęciu refundacją w przedmiotowych wskazaniach. 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 pacjentów z nieżytem infekcyjnym lub alergicznym nosa oraz nieżytem trąbki słuchowej powikłanym wysiękowym zapaleniem ucha, leki te są dostępne za 50% odpłatnością.

Tabela 2. Zestawienie informacji dotyczących rejestracji produktów leczniczych zawierających substancję czynną propionian flutikazonu w Polsce.

Nazwa Handlowa	Podmiot odpowiedzialny	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:	Wskazanie zarejestrowane:		
			Zapobieganie i leczenie sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (w tym kataru siennego)	Całoroczne zapalenie błony śluzowej nosa	Leczenie polipów nosa i związanej z nimi obturacji przewodów nosowych
Fanipos	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	08/02/2006	+	+	-
Flixonase	GlaxoSmithKline Export Ltd., Wielka Brytania	13/01/1994	+	+	-
Flixonase Nasule	GlaxoSmithKline Export Ltd., Wielka Brytania	22/04/2002	-	-	+

Alternatywne technologie medyczne

Wśród innych leków dostępnych i stosowanych w ocenianych wskazaniach – nieżyt infekcyjny lub alergiczny nosa, nieżyt trąbki słuchowej powikłany wysiękowym zapaleniem ucha, zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych oraz informacjami zaleceń i odnalezionych opracowań dotyczących praktyki klinicznej znajdują się:

- inne donosowe glikokortykosteroidy (np. furoinian flutikazonu i furoinian mometazonu);
- leki przeciwhistaminowe;
- leki obkurczające błonę śluzową,

przy czym wskazuje się, że najskuteczniejsze i najbezpieczniejsze w tym przypadku są jednak glikokortykosteroidy.

Furoinian mometazonu w postaci preparatu Nasonex jest wskazany m.in. w objawowym leczeniu ostrego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok u dorosłych i młodzieży powyżej 12 lat.

Spśród kortykosteroidów do stosowania do nosa (z tej samej grupy limitowej, co flutikazon) refundowany w Polsce jest budezonid w postaci preparatu Tafen Nasal. Jest on refundowany we wszystkich wskazaniach zarejestrowanych: leczenie i zapobieganie objawom podmiotowym i przedmiotowym sezonowego i całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz leczenie objawów podmiotowych i przedmiotowych polipów nosa.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego we wskazanych bazach zidentyfikowano 3 przeglądy systematyczne oraz 1 skrócony raport HTA sporządzony przez kanadyjską agencję HTA (CADTH 2011), spełniające przyjęte kryteria włączenia. Należy jednak podkreślić, że wszystkie one dotyczą jedynie ANN (alergiczny nieżyt nosa). Nie odnaleziono żadnych opracowań wtórnych dotyczących infekcyjnego nieżytu nosa oraz nieżytu trąbki słuchowej powikłanego wysiękowym zapaleniem ucha. W przypadku tego drugiego wskazania przyczyną może być fakt, że w zdecydowanej większości wytycznych nie rekomenduje się stosowania donosowych kortykosteroidów w terapii wysiękowego zapalenia ucha.

Przegląd systematyczny Keith 2009: W 4 badaniach wykazano brak wpływu FP na objawy oczne lub wyniki były nieprzekonywujące. W 6 badaniach odnotowano pewne korzyści kliniczne FP w stosunku do objawów ocznych.

Przegląd systematyczny Benninger 2010: Dane, chociaż ograniczone, potwierdziły że steroidy donosowe powodowały największą poprawę dotyczącą objawów ze strony nosa u pacjentów z sezonowym ANN. Są także skuteczne w przypadku przewlekłego ANN, przy czym dane były o różnej jakości. Doustne leki przeciwhistaminowe mogą być równie efektywne u niektórych pacjentów.

Raport CADTH 2011: Autorzy podkreślili, że dowody porównujące efektywność kliniczną furoinianu flutikazonu w postaci sprayu do nosa z propionianem flutikazonu w takiej samej postaci są ograniczone. Dane potwierdziły, że oba leki mają podobną efektywność kliniczną w redukowaniu objawów ze strony nosa i oczu, z preferencją furoinianu flutikazonu opartą na właściwościach sensorycznych (zapach lub posmak). Przy czym w jednym z badań wykazano, że w porównaniu do placebo redukcja objawów nastąpiła już po pierwszym dniu leczenia w grupie otrzymującej FF lub po 2 dniach w grupie otrzymującej FP. Dane dotyczące działań niepożądanych były niespójne – w jednym z badań wskaźnik działań niepożądanych obu leków był podobny (17% FF i 18% FP), w drugim był on na korzyść furoinianu flutikazonu (12% FF i 21% FP).

Przegląd systematyczny Schäfer 2011: budezonid wykazał najwyższy współczynnik skuteczności, następnie furoinian mometazonu i triamkinolon (odpowiednio: 8, 7 i 5). Najniższy współczynnik działań niepożądanych uzyskały furoinian mometazonu i triamkinolon, a następnie propionian flutikazonu (odpowiednio: 1, 1 i 2). Ostatecznie furoinian mometazonu i triamkinolon osiągnęły indeks terapeutyczny (TIX) na poziomie 7 i 5, wykazując najwyższą skuteczność przy jednoczesnym niskim potencjale działań niepożądanych. Średnie wartości TIX uzyskały budezonid (TIX = 2) i propionian flutikazonu (TIX = 2), a niskie wartości dwuproponianu beklometazonu (TIX = 0,57) i furoinianu flutikazonu (TIX = 0,33). Systematyczna agregacja i analiza danych pozwoliła na zróżnicowanie istotności klinicznej poszczególnych preparatów kortykosteroidów donosowych.

Najczęściej raportowane działania niepożądane propionianu flutikazonu w formie donosowej obejmują: krwawienie z nosa, ból głowy, nieprzyjemny smak, nieprzyjemny zapach, suchość błony śluzowej nosa, podrażnienie błony śluzowej nosa, suchość gardła, podrażnienie gardła.

Ogólnoustrojowe objawy mogą wystąpić po zastosowaniu niektórych donosowych kortykosteroidów, szczególnie jeśli są stosowane w dużych dawkach przez długi okres.

Zgłaszano, że niektóre donosowe kortykosteroidy mogą powodować opóźnienie wzrostu u dzieci, gdy są podawane w zalecanych dawkach. Zaleca się, aby wzrost u dzieci leczonych długotrwale kortykosteroidami do nosa był regularnie kontrolowany.

Wpływ na budżet płatnika publicznego i szacowana populacja

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 21 rekomendacji dotyczących postępowania w alergicznym nieżycie nosa oraz wysiękowym zapaleniu ucha.

Odnalezione zalecenia rekomendują stosowanie glikokortykosteroidów w alergicznym nieżycie nosa, często jako pierwszą linię leczenia oddzielnie lub w połączeniu z lekami przeciwhistaminowymi. W wielu opracowaniach podkreśla się skuteczność tej grupy leków.

NICE poleca stosowanie u dzieci m. in. propionianu flutikazonu.

Donosowe kortykosteroidy mogą być stosowane u kobiet ciężarnych i karmiących z uwagi na niskie ryzyko oddziaływań uogólnionych.

Z kolei w przypadku wysiękowego zapalenia ucha kortykosteroidy nie są zalecane w większości odnalezionych wytycznych, zarówno w formie donosowej, jak i doustnej. Jedynie Ministerstwo Zdrowia Malezji dopuszcza stosowanie donosowych steroidów krótkookresowo (<6 tygodni) w leczeniu wysiękowego zapalenia ucha z współwystępującym alergicznym nieżytem nosa i przerostem migdałków u dzieci starszych niż 2-letnie.

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-434-28/2013, Flutikazon we wskazaniach: nieżyt infekcyjny lub alergiczny nosa, nieżyt trąbki słuchowej powikłany wysiękowym zapaleniem ucha, październik 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.