



Opinia Rady Przejrzystości

nr 317/2013 z dnia 25 listopada 2013 r.

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

Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż objęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego produkty lecznicze zawierające substancje czynne: fenoterol + bromek ipratropium oraz bromek ipratropium we wskazaniach: mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo płucna, dyskineza rzęsek, oraz bromek ipratropium w wskazaniu: ostre stany zapalne oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych.

Jednocześnie, Rada Przejrzystości uważa za niezasadne dalsze finansowanie ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż objęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego produktu leczniczego zawierającego substancje czynne: fenoterol + bromek ipratropium w wskazaniu: ostre stany zapalne oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych.

Uzasadnienie

Jakkolwiek, brak jest dostatecznej jakości dowodów naukowych dotyczących stosowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: fenoterol + bromek ipratropium oraz bromek ipratropium we wskazaniach: mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo płucna, dyskineza rzęsek, to zdaniem ekspertów leki te znajdują zastosowanie w praktyce klinicznej.

Zdaniem Rady, we wskazaniu: ostre stany zapalne oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych, korzystniej jest stosować leki jednoskładnikowe.

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 substancje czynne **fenoterolum + ipratropii bromidum** oraz **ipratropii bromidum** 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 substancje czynne fenoterolum + ipratropii bromidum oraz ipratropii bromidum 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 | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN | Grupa limitowa | Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|-----------------------------------|---|--|---|
| 455 | Fenoterolum + Ipratropii bromidum | Berodual, roztwór do nebulizacji, n 0,5+0,25 mg/ml, 20 ml (but.), 5909990101917 | 201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu | Mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo-płucna, dyskineza rzęsek, ostre stany zapalne oskrzeli - w przypadku obturacji dróg oddechowych |
| 537 | Ipratropii bromidum | Atrovent, płyn do inhalacji z nebulizatora, 250 mcg/ml, 20 ml, 5909990322114 | 201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu | Mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo-płucna, dyskineza rzęsek, ostre stany zapalne oskrzeli - w przypadku obturacji dróg oddechowych |
| 538 | | Atrovent N, aerozol wziewny, roztwór, 20 mcg, 10 ml (200 daw.), 5909990999019 | | |
| 539 | | Steri-Neb Ipratropium, roztwór do nebulizacji, 250 mcg/ml, 20 amp.a 1 ml, 5909990977710 | | |
| 540 | | Steri-Neb Ipratropium, roztwór do nebulizacji, 250 mcg/ml, 20 amp.a 2 ml, 5909990977727 | | |

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” 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

Mukowiscydoza (ang. *cystic fibrosis*, CF) to genetycznie uwarunkowane zaburzenie wydzielania przez gruczoły zewnątrzwydzielniczych, dotyczące głównie układów oddechowego i pokarmowego.

Występuje ona w populacji białej choroba dziedziczona autosomalnie recesywnie. Częstość występowania w Europie 1/25 000-1/1 800 urodzeń, w Polsce 1/5 000. Bezobjawowi nosiciele to ok. 2-5% białej populacji. Natomiast populacja chorych na CF w Polsce to ok. 1 500 osób.

Przyczyną choroby jest mutacja genu odpowiedzialnego za syntezę błonowego kanału chlorkowego CFTR (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance reulator*), który znajduje się na długim ramieniu chromosomu 7. Zmiany chorobowe dotyczą transportu sodu i wody przez komórki gruczołów wydzielania zewnętrznego. Zmienia się skład chemiczny i właściwości fizyczne śluzu oskrzelowego. Leczenie obejmuje: leczenie żywieniowe; terapię niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki; profilaktykę i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej; leczenie powikłań CF.

Dysplazja oskrzelowo-płucna (ang. *bronchopulmonary dysplasia*, BPD) jest przewlekłą chorobą, rozwijającą się u wcześniaków z zespołem zaburzeń oddychania (ang. *respiratory distress syndrome*, RDS) leczonych tlenoterapią i wentylacją mechaniczną z dodatnimi ciśnieniami (ang. *positive pressure ventilation*, PPV). Rozwija się ona na skutek toksycznego działania tlenu oraz barotraumy wywołanej przez PPV. Dysplazja oskrzelowo-płucna, występuje najczęściej u noworodków urodzonych między 22, a 32 tyg. ciąży, o masie urodzeniowej często ≤ 1000 g. Wykazano, iż „ryzyko wystąpienia choroby koreluje z wiekiem płodowym i czasem prowadzenia sztucznej wentylacji: wynosi ok. 15% u noworodków wentylowanych mechanicznie dłużej niż 3 tyg. i aż 50% u wcześniaków z masą urodzeniową <1000 g”. Obecnie BPD rzadko jest rozwija się u dzieci urodzonych powyżej 32. tyg. trwania ciąży. W Europie częstość występowania BPD waha się u noworodków z urodzeniową masą ciała poniżej 1 500 g od 13,2% w Szwajcarii, 15% we Francji do 18% w Danii. Nie odnaleziono danych dotyczących epidemiologii dyskinezy rzęsek w populacji Polskiej

W przebiegu leczenia stosuje się: „suplementację surfaktantu oraz tlenoterapię bierną i tlenoterapię z utrzymaniem dodatkowych stałych ciśnień w drogach oddechowych (ang. *continuous positive airway pressure*, CPAP) lub mechaniczną wentylację.”

Aby ograniczyć rozległość urazu ciśnieniowo-objętościowego oprócz klasycznej wentylacji mechanicznej stosuje się różne jej modyfikacje, tj.: SIMV (ang. *synchronized intermittent mechanical ventilation*), HFJV (ang. *high-frequency jet ventilation*), HFOV (ang. *high frequency oscillatory ventilation*).

Testuje się również skuteczność suplementacji dysmutazy nadtlenkowej i katalazy. Ponadto wyrównuje się również niedobory energetyczne (gdyż noworodki z BPD mają zwiększone zapotrzebowanie na białko i tłuszcze), oraz suplementuje się witaminę A. Podaje się także diuretyki (furosemid) w przypadku stwierdzenia przewodnienia. Wskazane jest również zwalczanie i prewencja infekcji (np. szczepienia przeciw grypie czy RSV) oraz fizykoterapia oddechowa

Zespoły dyskinezy rzęsek dzieli się na:

- nabyte – w przewlekłych chorobach dróg oddechowych;
- wrodzone, inaczej pierwotne dyskinezy rzęsek (ang. *primary ciliary dyskinesia*, PCD), które są dziedziczne autosomalnie recesywnie oraz są związane z zaburzeniami czynności rzęsek lub ich nieprawidłową budową (najczęściej ramion dyneinowych).

Jedynie nabyta dyskineza rzęsek może być procesem odwracalnym, natomiast PCD ma stały charakter. Częstość występowania pierwotnej dyskinezy rzęsek oceniana jest na od 1:20 000 do 1:16 000 żywych urodzeń. Zgodnie z przeprowadzonym w Europie wielośrodkowym badaniem wielkości populacji chorych na PCD poniżej 20 r.ż. wykazano, iż populacja ta liczy 1 009 chorych (dane z 26 państw UE). Największy odsetek chorych przypadających na 1 milion dzieci w wieku 5-14 lat, zaobserwowano na Cyprze (111/ 1 mln), Szwajcarii (47/1 mln) oraz Danii (46/1 mln).

Nie odnaleziono danych dotyczących epidemiologii dyskinezy rzęsek w populacji Polskiej.

Z uwagi na brak podwójnie zaślepionych badań RCT, leczenie pierwotnej dyskinezy rzęsek opiera się na doświadczeniu lekarzy bądź protokołach leczenia mukowiscydozy. Metody leczenia są uzależniane od miejsca manifestacji choroby. W odniesieniu do dolnych dróg oddechowych zaleca się następujące postępowanie: retencja wydzieliny jest leczona za pomocą technik oczyszczających drogi oddechowe oraz wspierana przez regularne ćwiczenia. Stosuje się m.in.: różnorodne techniki fizjoterapii (drenaż posturalny czy autogeniczny), urządzenia mechaniczne wspomagające przy wdechu oraz wdechu i wydechu, antybiotykoterapię (jeżeli potwierdzono zakażenie bakteryjne), obowiązkowa rutynowa opieka (obejmująca: szczepienia przeciwko grypie, unikanie palenia tytoniu i zanieczyszczenia środowiska), wziewne kortykosteroidy oraz leki rozszerzające oskrzela są tylko przepisywane w przypadkach, gdy dziecko jest również chore na astmę. W pojedynczych przypadkach stosuje się również leki przeciwzapalne i mukolityczne.

Ostre stany zapalne oskrzeli - w przypadku obturacji dróg oddechowych

Ostre zapalenie oskrzeli (łac. *bronchitis acuta*) to ostre zakażenia układu oddechowego, przebiegające z kaszlem trwającym <3 tyg., któremu towarzyszą (bądź poprzedzają) symptomy ostrej infekcji górnych dróg oddechowych. Jest rozpoznawane po wykluczeniu zapalenia płuc.

Jest to najczęściej rozpoznawana choroba u osób zgłaszających się do lekarza z powodu kaszlu. Rozwija się ono u ok. 5% dorosłych, przy czym obserwuje się sezonowość zachorowań (najwięcej jest ich w okresie jesienno-zimowo-wczesnowiosennym). W USA pod koniec XX wieku współczynnik zachorowalności wynosił 50-60/ 1000 osób rocznie. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących populacji polskiej.

W terapii ostrego zapalenia oskrzeli stosuje się:

- leczenie przyczynowe: leki przeciwgrypowe (w przypadku chorych na grypę ze współistniejącymi objawami ostrego zapalenia oskrzeli), antybiotyki makrolidowe (tylko w przypadku chorych na ostre zapalenie oskrzeli w przebiegu krztuśca, bądź w czasie epidemii tej choroby);
- leczenie objawowe: leki przeciwgorączkowe i przeciwkaszlowe; β_2 -mimetyki tylko w przypadku chorych z wyraźnymi objawami obturacji oskrzeli (brak dowodów na skuteczność zastosowania leków z tej grupy u pozostałych chorych na ostre zapalenie oskrzeli).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Fenoterolum + Ipratropii bromidum: jest lekiem z grupy leków adrenergicznych i innych leków stosowanych w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych; fenoterol i inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych (kod ATC: R 03 AK 03). Substancje te są zarejestrowane w Polsce jako złożony produkt leczniczy zawierający dwie substancje czynne wykazujące działanie rozszerzające oskrzela: bromek ipratropiowy (o działaniu przeciwcholinergicznym) i bromowoderek fenoterolu (pobudzający receptory β -adrenergiczne). Bromowoderek fenoterolu jest bezpośrednio działającym lekiem sympatykomimetycznym, w dawkach terapeutycznych wybiórczo pobudzającym receptory β_2 , mającym działanie spazmolityczne na mięśnie gładkie oskrzeli i naczyń chroniąc oskrzela przed skurczem w wyniku działania histaminy, metacholiny, zimnego powietrza i alergenu (odpowieź wczesna). Większe dawki fenoterolu zwiększają skuteczność rzęskowo-śluzowego oczyszczania dróg oddechowych. Dawkowanie tego produktu leczniczego należy dostosować do indywidualnych wymagań pacjenta, w trakcie leczenia pacjenci powinni znajdować się pod kontrolą lekarza.

Ipratropii bromidum: jest lekiem należącym do grupy leków: Inne leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych podawane drogą wziewną. Leki przeciwcholinergiczne (kod ATC: R 03 BB 01). Bromek ipratropiowy jest czwartorzędowym związkami amoniowym o właściwościach przeciwcholinergicznymi. Rozszerzenie oskrzeli w następstwie inhalacji produktu leczniczego zawierającego bromek ipratropiowy jest wywołane miejscowym stężeniem leku, wystarczającym do wywołania działania przeciwcholinergicznego na mięśnie gładkie oskrzeli; nie jest wynikiem działania ogólnoustrojowego leku. Dawkowanie powinno zostać ustalane indywidualnie dla każdego pacjenta

Alternatywne technologie medyczne

Do innych leków dostępnych i stosowanych w ocenianych wskazaniach: mukowiscydozie, dysplazji oskrzelowo-płucnej, dyskinezie rzęsek oraz ostrych stanów zapalnych oskrzeli – w przypadku obturacji dróg oddechowych, na podstawie opinii ekspertów klinicznych oraz w oparciu o odnalezione wytyczne praktyki klinicznej, można zaliczyć inne leki rozszerzające oskrzela, tj.:

- inne leki z grupy (najczęściej stosowany jest **salbutamol**);
- inne leki z grupy leków antycholinergicznymi (cholinolityki), które są dołączane do β_2 -agonistów;
- ewentualnie metyloksantyny (**teofilina**) – ich stosowanie jest ograniczone z uwagi na drogę podania.

W żadnej z analizowanych Charakterystyk Produktów Leczniczych leków rozszerzających oskrzela zawierających powyższe substancje czynne nie stwierdzono jego dopuszczenia do obrotu w jednym z analizowanych wskazań, tj.: mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo-płucna, dyskineza rzęsek oraz ostre stany zapalne oskrzeli - w przypadku obturacji dróg oddechowych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku przeprowadzonego w bazach MEDLINE, Embase, The Cochrane Library i CRD wyszukiwania opracowań wtórnych oraz badań randomizowanych (lub innych opracowań w przypadku braku poprzednich), do opracowania ostatecznie włączono: jeden przegląd systematyczny, poświęcony wziewnym lekom rozszerzającym oskrzela stosowanym u chorych na mukowiscydozę (*Halfhide 2011*); jeden przegląd systematyczny, poświęcony agonistom receptora β_2 -adrenergicznego stosowanym w ostrych stanach zapalnych oskrzeli (*Becker 2011*); dwa badania (jedno będące niesystematycznym przeglądem dostępnych dowodów naukowych oraz jedno nierandomizowane badanie kontrolne, będące serią przypadków) odnoszących się do dysplazji oskrzelowo-płucnej (*De Luca 2011, De Boeck 1998*); dwa badania opisowe, poświęcone charakterystyce pierwotnych dyskinez rzęsek, w tym metodach ich leczenia (*Bush 2012, Barbato 2009*);

W czasie wykonywania powyższego przeglądu ze względu na ograniczenia czasowe zastosowano automatyczny filtr ograniczający liczbę odnalezionych abstraktów dla strategii w odniesieniu do mukowiscydozy (zastosowanej w bazie Embase) do publikacji opublikowanych w ciągu ostatnich 5 lat. Dla pozostałych wskazań nie zastosowano powyższego ograniczenia, z uwagi na małą liczbę odnalezionych publikacji.

Mukowiscydoza – na podstawie przeglądu systematycznego *Halfhide 2011*

Powyższe opracowanie wtórne zostało przygotowane przez Cochrane Collaborarion, w celu oceny skuteczności stosowania wziewnych leków rozszerzających oskrzela u chorych z mukowiscydozą. W jego przebiegu włączano jedynie badania RCT oraz badania quasi-randomizowane. Poniżej przedstawiono wyniki dla I rzędowych punktów końcowych.

Wyniki analizy skuteczności bromku ipratropium względem PLC:

FEV₁: w 3 krótko okresowych badaniach (*Avital 1992; Pitcher 1982; Wiebicke 1990*) nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zmianie wartości FEV₁ w porównaniu do PLC. W badaniu *Ziebach 2001* wykazano poprawę FEV₁: procentowa zmiana (SEM) u chorych przyjmujących bromek ipratropium wynosiła 6% (0,5%) vs. 1% (0,1%), p= 0,0045 w grupie chorych z grupy kontrolnej;

FVC: w 2 krótkoterminowych badaniach (*Pitcher 1982; Ziebach 2001*) nie wykazano zmiany w FVC;

FEF_{25-75%}: 2 badania wykazywały istotną statystycznie poprawę wartości FEF_{25-75%} (*Pitcher 1982; Ziebach 2001*), natomiast w 1 badaniu nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami dla tego parametru (*Wiebicke 1990*).

Wyniki analizy skuteczności bromku ipratropium względem salbutamolu:

FEV₁: w 3 krótkookresowych badaniach (*Avital 1992; Sanchez 1993*) nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą chorych przyjmujących salbutamol, a grupą pacjentów leczonych bromkiem ipratropium. W jednym badaniu zaobserwowano natomiast wzrost FEV₁ w grupie chorych, u których stosowano łączne leczenie salbutamolem i bromkiem ipratropium w porównaniu do pojedynczych terapii (*Sanchez 1992*);

FVC, FEF_{25-75%}, PEFr: w 1 krótkookresowym badaniu (*Sanchez 1993*) nie wykazano dla istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami dla tych parametrów;

pomiar nadreaktywności oskrzeli: w jednym krótkookresowym badaniu (*Avital 1992*) w grupie pacjentów przyjmujących bromek ipratropium stwierdzono większy wzrost stężenia metacholiny, potrzebnych do uzyskania 20% spadku w FEV₁ (PC₂₀), 7,37mg/ml względem grupy chorych przyjmujących salbutamol: 1,24 mg/ml (p<0,0001);

inne pomiary funkcji płuc: w 1 badaniu krótkookresowym (*Sanchez 1992*), wykazano zmniejszenie oporu dróg oddechowych (Raw) w obu grupach, jednakże redukcja Raw była większa w grupie chorych, u których zastosowano łączoną terapię salbutamolem i bromkiem ipratropium (średni spadek w Raw: 32%), p<0,025. W innym badaniu (*Sanchez 1993*) nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dla Raw oraz nasyceniem tlenem w ciągu dnia pomiędzy grupami (salbutamol vs. ipratropium).

Wyniki analizy skuteczności krótkodziałających agonistów receptora β_2 -adrenergicznego względem PLC

W czasie wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań, w których był stosowany fenoterol, ani badań dla jego połączenia z bromkiem ipratropium.

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla bromku ipratropium:

vs. PLC: jedno badanie, przeprowadzone na grupie 30 chorych, wykazało znaczny spadek FEF_{25-75%} u dwójki dzieci, otrzymujących salbutamol oraz u jednego dziecka przyjmującego bromek ipratropium (*Pitcher 1982*);

vs. salbutamol: w 1 badaniu spośród 30 uczestniczących w nim dzieci, u 2 z nich po podaniu salbutamolu oraz u 1 dziecka, otrzymującego ipratropium, zaobserwowano znaczny spadek FEF_{25-75%} (*Pitcher 1982*).

Wyniki analizy bezpieczeństwa krótkodziałających agonistów receptora β_2 -adrenergicznego względem PLC

W 1 badaniu porównującym SAL vs. PLC, u 5 z 22 randomizowanych chorych wystąpiły zdarzenia niepożądane, tj.: łagodne drżenie (odpowiednio 2 przypadki vs. 0 przypadków); zmęczenie (2 vs. 1 – chory nadal odczuwał zmęczenie po przejściu z grupy SAL do PLC), kołatanie serca (0 vs. 1), zwiększenie średniego tętna o 4 uderzenia/min w grupie SAL vs. PLC.

Ostre stany zapalne oskrzeli – na podstawie przeglądu systematycznego Becker 2011

Przegląd ten został przygotowany przez The Cochrane Collaborarion, w celu oceny skuteczności stosowania β_2 -agonistów w celu poprawy objawów ostrego zapalenia oskrzeli u chorych bez choroby podstawowej płuc. W jego trakcie włączano jedynie badania RCT.

Wyniki analizy skuteczności fenoterolu względem PLC

W badaniu Melbye 1991, wykazano, iż w grupie chorych przyjmujących fenoterol zaobserwowano większy spadek produkcji plwociny niż w grupie pacjentów otrzymujących PLC w 7 dniu badania, jednakże w żadnym dniu badania nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dla zmniejszenia nasilenia kaszlu w ciągu dnia oraz kaszlu nocnego, duszności oraz całkowity objawów.

W podgrupie chorych przyjmujących fenoterol, z współwystępującym świszczącym oddechem na wstępnym badaniu, wartością $FEV_1 < 80\%$ wartości przewidywanej lub pozytywną odpowiedzią na próbę prowokacyjną z metacholiną, stwierdzono znacznie mniejsze nasilenie objawów choroby względem chorych przyjmujących PLC (począwszy od 2 dnia badania).

Jako ogólną konkluzję wyników powyższego przeglądu, jego autorzy przedstawili stanowisko, iż: **nie ma dowodów na skuteczność stosowania β_2 -adrenomimetyków u dzieci z ostrym kaszlem, u których nie ma dowodów na obturację dróg oddechowych.**

W trakcie wykonanego przez analityków Agencji wyszukiwania nie odnaleziono natomiast żadnych badań odnoszących się do stosowania fenoterolu w połączeniu z bromkiem ipratropium, bądź samego bromku ipratropium w leczeniu ostrych stanów zapalnych oskrzeli – w przypadku obturacji płuc.

Wyniki analizy bezpieczeństwa β_2 -agonistów (głównie fenoterolu) względem PLC

Na podstawie wszystkich odnalezionych badań stwierdzono, iż u chorych otrzymujących β_2 -agonistów istnieje większe ryzyko wystąpienia drżenia oraz nerwowości (na podstawie 4 badań, w których raportowano zdarzenia niepożądane). Zdarzenia te pojawiały się były obserwowane we wszystkich badaniach, nie zależnie od rodzaju interwencji (zarówno w grupie chorych przyjmujących wziewny fenoterol, doustny salbutamol).

Dysplazja oskrzelowo-płucna – na podstawie badań De Boeck 1998 oraz De Luca 2011

De Boeck 1998 – badanie nierandomizowane

Leki rozszerzające oskrzela są często stosowane w leczeniu pacjentów z dysplazją oskrzelowo-płucną (BPD). Jednak niewiele jest badań dotyczących oceny ich skuteczności u pacjentów stabilnych poza okresem noworodkowym.

Czynność płuc mierzono po sedacji i za pomocą systemu PEDS. Opór wydechowy (mediana 52,1 vs. 39,1 cmH₂O/l/s p<0,008) i opór wdechowy (mediana 42,5 vs 27,8 cmH₂O/l/s p <0,04) były znacząco gorsze w grupie pacjentów z dysplazją oskrzelowo-płucną u pacjentów w wieku 1 roku. Jednakże, nie odnotowano statystycznie istotnego zmniejszenia oporu płucnego po salbutamolu lub ipratropium w grupie pacjentów z dysplazją oskrzelowo-płucną. Autorzy publikacji stwierdzili, iż po podaniu salbutamolu opór płucny znacznie pogorszył się u pacjentów, u których nie rozwinęła się BPD.

W podsumowaniu autorzy publikacji wskazali, iż chociaż poszczególni pojedynczy pacjenci mogą odnieść korzyść kliniczną z zastosowania leków rozszerzające oskrzela (ang. broncholidators) ich zastosowanie nie wydaje się uzasadnione w przypadku stabilnych pacjentów z dysplazją oskrzelowo-płucną w wieku 1 roku.

De Luca 2011 – przegląd literatury

Grupa β_2 -agonistów

Zastosowanie β_2 -agonistów powinno być ograniczone tylko do niektórych wentylowanych noworodków z objawami obturacji oskrzeli lub przyspieszonym oddechem. Ponadto u niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną może wystąpić zwiększona niestabilność dróg oddechowych po podaniu β_2 -mimetyków, co powinno być brane pod uwagę w procesie leczniczym.

Brak jest rekomendacji na poparcie działania poszczególnych substancji czynnych, ze względu na brak specyficznych prób porównawczych.

Grupa leków przeciwcholinergicznyc

Bromek ipratropium jest najczęściej stosowanym lekiem antycholinergicznym. Jest on podawany noworodkom w wentylacji mechanicznej poza ostrą fazą zespołu zaburzeń oddechowych (ang. *acute chaise of respiratory distress syndrome*, iRDS), indukując u nich krótkoterminowe „polepszenie mechaniki płuc” podobnie do leków z grupy β_2 -agonistów.

Podsumowanie klinicznych wskazań do stosowania β_2 -agonistów oraz bromku ipratropium wg EBM

Mogą przejściowo poprawić mechanikę płuc u noworodków.

Rutynowe stosowanie dla zapobiegania BPD nie jest zalecane, lecz mogą być przydatne w obturacji oskrzeli lub zwiększonej pracy oddechowej.

U noworodków ipratropium może powodować przemijające usprawnienie obturacji oskrzeli podobnie do β_2 -agonistów.

Dyskineza rzęsek (w oparciu o pierwotną dyskinezę rzęsek) – na podstawie publikacji *Bush 2012* oraz *Barbato 2009*

W wyniku wykonanego przez analityków AOTM wyszukiwania nie odnaleziono żadnych opracowań wtórnych ani randomizowanych badań klinicznych odnoszących się do dyskinezy rzęsek.

W obu powyższych publikacjach podkreślono brak długookresowych, podwójnie zaślepionych badań RCT, które badałyby możliwe metody terapii PCD, zaś dostępne publikacje mają bardzo niski poziom wiarygodności dowodów. Dlatego też brak jest sprecyzowanych wytycznych odnoszących się do leczenia pierwotnej dyskinezy rzęsek, a wybór stosowanego schematu leczenia opiera się na indywidualnym doświadczeniu lekarza, bądź jest ekstrapolowany z wytycznych dotyczących leczenia CF. Bardzo mała liczba dowodów została również podkreślona przez jednego z ekspertów klinicznych.

Żadna z powyższych dwóch publikacji nie odnosi się bezpośrednio do stosowania analizowanych substancji czynnych w tym wskazaniu. W publikacji *Bush 2012* podano jedynie, iż leki rozszerzające oskrzela (do których należą analizowane substancje czynne) są tylko przepisywane w przypadkach, gdy dziecko jest również chore na astmę. Natomiast w konsensusie European Respiratory Society zawarto informację, iż regularne stosowanie leków rozszerzających oskrzela nie prowadzi do pogorszenia reaktywności dróg oddechowych, ale nie są one szczególnie skuteczne, dlatego też wziewne leki rozszerzające oskrzela nie powinny być podawane wszystkim chorym z PCD. Ponadto wykazano, iż u chorych na PCD odpowiednie ćwiczenia fizyczne bardziej rozszerzają drogi oddechowe niżeli β_2 -agoniści.

Analiza bezpieczeństwa fenoterolu + bromku ipratropium – na podstawie *ChPL Berodual*

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych złożonego produktu leczniczego (fenoterolu + bromku ipratropium) zalicza się: zwiększona pobudliwość nerwowa, suchość błony śluzowej jamy ustnej, ból głowy, zawroty głowy i drżenia mięśni szkieletowych. Ponadto może wystąpić również przyspieszenie czynności serca i kołatanie serca.

Analiza bezpieczeństwa bromku ipratropium - na podstawie *ChPL STERI-NEB IPRATROPIUM*

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych bromku ipratropium: ból głowy, zawroty głowy, kaszel, podrażnienie gardła, skurcz oskrzeli, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego (np. zaparcia, biegunka, wymioty).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Brak danych.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Na potrzeby identyfikacji rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania terapeutycznego w analizowanych wskazaniach: mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo-płucna, dyskineza rzęsek oraz ostre stany zapalne oskrzeli - w przypadku obturacji dróg oddechowych. Ze względu na ograniczenia czasowe zastosowano automatyczny filtr ograniczający liczbę odnalezionych abstraktów dla strategii w odniesieniu do mukowiscydozy (zastosowanej w bazie Embase) do publikacji, opublikowanych w ciągu ostatnich 5 lat. Poza powyższym nie stosowano żadnych innych filtrów (w tym uwzględniających typy opracowań), ze względu na niewielką liczbę odnalezionych publikacji, dla

pozostałych wskazań. Ponadto ze względu na ograniczenia czasowe nie uwzględniano opracowań, dla których nie były dostępne abstrakty.

Ostatecznie, do niniejszego opracowania włączono 4 opracowania, dotyczące zaleceń postępowania terapeutycznego w mukowiscydozie. Ponadto odnaleziono po jednej wytycznej odnoszącej się do leczenia pierwotnej dyskinezy rzęsek oraz ostrych stanów zapalnych oskrzeli u dorosłych. Nie odnaleziono natomiast wytycznych odnoszących się do leczenia dysplazji oskrzelowo-płucnej. Jedynie na stronie internetowej <http://www.patient.co.uk/pdf/1890.pdf> odnaleziono informacje dotyczące stosowania leków rozszerzających oskrzela (np. salbutamolu) w tym wskazaniu. Podano tam informacje, iż leki te odgrywają istotną rolę w zmniejszeniu oporu dróg oddechowych, występującego w przebiegu BPD. Ponadto terapia skojarzona albuterolu (inaczej salbutamol) z bromkiem ipratropium może być bardziej skuteczna niż leczenie każdym z tych leków osobno.

Wytyczne dotyczące leczenia:

Mukowiscydoza

Cystic Fibrosis Foundation (CFF) 2013

W poprzedniej edycji zaleceń leki z grupy agonistów receptora β 2-adrenergicznego były zalecane do stosowania u chorych z CF, natomiast obecnie CF Foundation stwierdził, iż w odniesieniu do chorych z CF od 6 r. ż. CF Foundation stwierdza, że dowody są niewystarczające, aby jednoznacznie opowiedzieć się za lub przeciw przewlekłemu stosowaniu wziewnych leków z tej grupy, przyjmowanych w celu poprawy czynności płuc, jakości życia oraz zmniejszenia częstości zaostrzeń choroby (niska pewność korzyści netto, poziom rekomendacji I, ang. insufficient evidence – niewystarczające dowody naukowe) (...)

European Cystic Fibrosis Society (ECFS) 2009

Zgodnie z konsensusem leki rozszerzające oskrzela są często przepisywane chorym na CF z atopią, bądź z rozwiniętą nadreaktywnością dróg oddechowych (powstałą na skutek uszkodzeń oskrzeli). Leki te mogą zwiększać oczyszczanie śluzowo-rzęskowe oraz tolerancję na ćwiczenia fizyczne, zaś zmniejszać bezdech oraz uszkodzenia dróg oddechowych, powstałe na skutek stanu zapalnego. Najczęściej w inhalacjach jest podawany krótko działający salbutamol, bądź długo działający salmeterol.

Na podstawie opisanych w powyższych zaleceniach dowodach naukowych wykazano, iż: wziewne krótko działające leki z grupy agonistów receptora β -adrenergicznego, nie wykazały istotnej statystycznie różnicy w zwiększeniu wydajności podczas ćwiczeń lub nasilenia duszności powysiłkowej u chorych na mukowiscydozę, pomimo znacznej poprawy FEV1

Na podstawie przeglądu systematycznego The Cochrane Library stwierdzono, że zarówno krótko jak i długo działające β -sympatykomimetyki, mogą korzystnie wpływać na chorych na mukowiscydozę reagujących na leki rozszerzające oskrzela lub z ich nadreaktywnością;

Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy 2009

W odniesieniu do leków rozszerzających oskrzela polskie wytyczne podają, iż:

„Krótko- i długo działające leki rozszerzające oskrzela (najczęściej betamimetyki) stosuje się u chorych z odwracalną i częściowo odwracalną obturacją oskrzeli.

Leki krótko działające z reguły podaje się przed planowanym wysiłkiem fizycznym, fizjoterapią oraz przed wziewnym podaniem antybiotyku lub hipertonicznych roztworów NaCl. Rekomendacja nie wymienia nazw handlowych produktów leczniczych należących do grupy leków rozszerzających oskrzela.

Pierwotna dyskineza rzęsek

European Respiratory Society (ERS) 2009

Dokument ten zawiera konsensus dotyczący diagnozy i leczenia pierwotnej dyskinezy rzęsek u dzieci. Wytyczne te podkreślają, iż z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych na populacji chorych na PCD, wszystkie rekomendacje są oparte na dowodach o bardzo niskiej wiarygodności, bądź są ekstrapolowane z wytycznych dotyczących leczenia mukowiscydozy (jednakże przy uwzględnieniu faktu, iż skuteczność stosowanych leków może być różna w tych dwóch jednostkach chorobowych). Wytyczne te nie odnoszą się bezpośrednio do leków z grupy agonistów

receptora β 2-adrenergicznego, czy leków antycholinergicznym. Podają jedynie, iż regularne stosowanie leków rozszerzających oskrzela nie prowadzi do pogorszenia reaktywności dróg oddechowych, ale nie są one szczególnie skuteczne, dlatego też wziewne leki rozszerzające oskrzela nie powinny być podawane wszystkim chorym z PCD. Ponadto wykazano, iż u chorych na PCD odpowiednie ćwiczenia fizyczne bardziej rozszerzają drogi oddechowe niżeli β 2-agoniści.

Ostre stany zapalne oskrzeli- w przypadku obturacji dróg oddechowych

The Michigan Quality Improvement Consortium (MQIC) 2012

W przebiegu leczenia rekomenduje się: unikanie przyjmowania antybiotyków (poziom rekomendacji: A – na podstawie badań RCT); stosowanie jedynie leczenia objawowego; nie stosowanie rutynowo leków z grupy agonistów receptora β 2-adrenergicznego celu łagodzenia kaszlu. Jednakże u wybranych pacjentów z istotnym świszczącym oddechem krótkotrwałe podawanie leków z tej grupy może być przydatne (poziom rekomendacji: C – badania obserwacyjne);

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Rafał Suwiński

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-434-22/2013 Fenoterolum + Ipratropii bromidum; Ipratropii bromidum we wskazaniach: mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo-płucna, dyskineza rzęsek oraz ostre stany zapalne oskrzeli - w przypadku obturacji dróg oddechowych, listopad 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.