



Opinia Rady Przejrzystości
nr 38/2012 z dnia 27 marca 2012 r.
w sprawie objęcia refundacją
budesonidu w produktach leczniczych
podawanych w leczeniu wziewnym
oraz flutikazonu w produktach leczniczych
stosowanych donosowo zakresie wskazań
odmiennych niż określone
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, produktów leczniczych:

- 1. zawierających budesonid, podawanych drogą wziewną we wskazaniu zapalenie wirusowe krtani u dzieci*
- 2. zawierających flutikazon, podawanych donosowo w nieżytach infekcyjnych i alergicznych nosa oraz nieżytach trąbki słuchowej powikłanych wysiękowym zapaleniem ucha.*

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)*
- nieżyt infekcyjny i alergiczny nosa, a zwłaszcza nieżyt trąbki słuchowej powikłany wysiękowym zapaleniem ucha mogą prowadzić do upośledzenia słuchu i innych powikłań – wymagają więc skutecznego leczenia, a dostępne leczenie w oparciu o zaaprobowane wskazania może nie dawać zadowalającego wyniku*
- stosowanie glikokortykoidów pozwala na skrócenie czasu leczenia i zmniejszenia kosztów leczenia w sytuacji nadkażenia bakteryjnego.*



Dodatkowe uwagi Rady

Zdaniem wielu ekspertów polskie prawo rozróżnia tylko dwie drogi ordynowania leków: zgodnie ze wskazaniami zawartymi w ChPL i poza wskazaniami, w ramach eksperymentu medycznego, co obarczone jest koniecznością spełnienia szeregu wymogów, w tym m.in. przejścia całej procedury uzyskania zgody komisji bioetycznej. Rozróżnienie na stosowanie produktów poza wskazaniami na soft- i off-label nie jest pojęciem prawnym [2]. Zdaniem Rady niezbędne jest uporządkowanie regulacji prawnych dotyczących eksperymentów medycznych i stosowania leków off-label w Polsce.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy wydania opinii w sprawie objęcia refundacją w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, leków stosowanych w pediatrii, zawierających substancje czynne:

- *Budesonidum* we wskazaniu: zapalenie wirusowe krtani u dzieci,
- *Fluticasonum* we wskazaniach: nieżyty infekcyjne i alergiczne nosa, nieżyt trąbki słuchowej powikłany wysiękowym zapaleniem ucha

oraz schorzeniach reumatologicznych, zawierających substancje czynne:

- *Acidum alendronicum* we wskazaniach: inne osteoporozy niż wymienione w ChPL, profilaktyka osteoporozy posterydowej;
- *Acidum folicum* we wskazaniu: u chorych przyjmujących metotreksat;
- *Amlodipinum* we wskazaniu: objaw Raynauda;
- *Azathioprinum* we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne;
- *Cilazaprilum* we wskazaniu: objaw Raynauda;
- *Colecalciferolum (vit. D3)* we wskazaniach: osteoporoza, profilaktyka osteoporozy posterydowej;
- *Diltiazemum* we wskazaniu: objaw Raynauda;
- *Enalaprilum* we wskazaniu: objaw Raynauda;
- *Enoxaparinum natrium* we wskazaniu: zespół antyfosfolipidowy w ciąży;
- *Lisinoprilum* we wskazaniu: objaw Raynauda;
- *Lisinoprilum + Amlodipinum* we wskazaniu: objaw Raynauda;
- *Lisinoprilum +Hydrochlorothiazidium* we wskazaniu: objaw Raynauda;
- *Nitrendipinum* we wskazaniu: objaw Raynauda;
- *Perindoprilum* we wskazaniu: objaw Raynauda;
- *Quinaprilum* we wskazaniu: objaw Raynauda;
- *Ramiprilum* we wskazaniu: objaw Raynauda;
- *Risedronatum natrium* we wskazaniach: inne osteoporozy niż wymienione w ChPL, profilaktyka osteoporozy posterydowej;
- *Valsartanum* we wskazaniu: objaw Raynauda;

- *Valsartanum + Hydrochlorothiazidium* we wskazaniu: objaw Raynauda;
- *Verapamilum* we wskazaniu: objaw Raynauda;
- *Cyclophosphamidum* we wskazaniach: choroby autoimmunizacyjne, amyloidozą;
- *Mycophenolas mofetil* we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne;

dla których wydano decyzje o objęciu refundacją, o której mowa w ustawie z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Problem zdrowotny

Wirusowe zapalenie krtani – rozpoznanie opiera się na objawach klinicznych i wynikach badania laryngoskopowego. Wyróżnia się 5 postaci choroby. Leczenie jest objawowe. W przebiegu choroby może dojść do obrzęku krtani, które jest stanem zagrożenia życia.

Z danych dotyczących częstości hospitalizacji z powodu zapalenia krtani wynika, że około 10% dzieci w wieku przedszkolnym wymaga nebulizacji z powodu wirusowych zapaleń krtani.

Niealergiczny nieżyt nosa, (zapalenie błony śluzowej jamy nosa i zatok przynosowych - *rhinosinusitis*) – ostre zapalenie zatok przynosowych występuje nawet do 8 razy w roku u dzieci. Stosuje się donosowe glikokortykosteroidy. Leczenie zachowawcze przewlekłego zapalenia zatok przynosowych opiera się na stosowaniu donosowo i doustnie glikokortykosteroidów.

Alergiczny nieżyt nosa – dotyczy ok. 15-20% światowej populacji. Sprzyja rozwojowi astmy, alergicznego zapalenia spojówek czy atopowego zapalenia skóry. Leczenie obejmuje stosowanie glikokortykosteroidów. Glikokortykosteroidy stosowane miejscowo (donosowo) stanowią podstawowe leczenie.

Na alergiczny nieżyt nosa cierpi prawie co piąte dziecko w Polsce, a na astmę co dziesiąty nastolatek w wieku 13-14 lat.

Nieżyt trąbki słuchowej powikłany wysiękowym zapaleniem ucha

Nagromadzona w wyniku choroby wydzielina może doprowadzić do pęknięcia błony bębenkowej. U dzieci trąbka słuchowa jest krótsza i ustawiono w sposób ułatwiający przenoszenie infekcji z jamy nosogardłowej. Zakażenie z jamy bębenkowej może przenosić się do sąsiadujących struktur czaszki, pociągając za sobą niebezpieczne powikłania. Wysiękowe zapalenie ucha występuje częściej u dzieci w wieku przedszkolnym i wczesnoszkolnym.

Szacuje się, że 84-93% dzieci przebyło chociaż jeden epizod ostrego zapalenia ucha środkowego, 50-74% chorowało trzykrotnie lub częściej, a 25 % dzieci 6 krotnie lub częściej.

Na przewlekłe wysiękowe zapalenie ucha środkowego cierpi kilkanaście procent dzieci do 10 roku życia. Największą liczbę zachorowań obserwuje się w pierwszym roku życia.

Między narodowa Klasyfikacja Choro ICD nie identyfikuje jednostki chorobowej o nazwie nieżyt trąbki słuchowej powikłany wysiękowym zapaleniem ucha.

Opis rozpatrywanej technologii medycznej

Wziewne kortykosteroidy zawierające substancję czynną *budesonidum*.

Budesonid – lek o silnym działaniu przeciwzapalnym, pozbawiony jest działań ogólnoustrojowych, w tym hamujących czynność kory nadnerczy

Kortykosteroidy do stosowania do nosa zawierające substancję czynną *fluticasonum*.

Flutikazon – lek silnym działaniu przeciwzapalnym, podawany donosowo nie działa lub w minimalnym stopniu działa ogólnie.

Alternatywne technologie medyczne

Wirusowe zapalenie krtani – leczenie objawowe, unikanie mówienia i kontaktu z czynnikami drażniącymi.

Niealergiczny nieżyt nosa – leczenie objawowe - leki przeciwgorączkowe, przeciwbólowe, alfa - sympatykomimetyki, w późniejszej fazie leki mukolityczne. Przy nadkażeniu bakteryjnym

antybiotykoterapia. Stosuje się także antybiotyki, leki mukolityczne, leki z grupy antagonistów receptora leukotrienowego.

Alergiczny nieżyt nosa – leczenie obejmuje stosowanie leków przeciwhistaminowych i glikokortykosteroidów, leków obkurczających błonę śluzową, kromonów, leki cholinolityczne i grupy antagonistów receptora leukotrienowego. Glikokortykosteroidy stosowane miejscowo (donosową) stanowią podstawowe leczenie.

Nieżyt trąbki słuchowej powikłany wysiękowym zapaleniem ucha – leczenie polega na stosowaniu leków przeciwzapalnych, przeciwbólowych i przeciwgorączkowych, antybiotykoterapii.

Dowody naukowe

Publikacje naukowe:

- na temat budesonidu stosowanego w zapaleniu krtani u dzieci – 32 pozycje, potwierdzające skuteczność stosowania, w tym szybkie łagodzenie objawów i skrócenie czasu hospitalizacji w przypadku zapalenia krtani;
- na temat flutikazonu stosowanego w nieżytach nosa u dzieci – 27 publikacji. Większość prac dotyczyła leczenia alergicznego nieżytu;
- na temat flutikazonu stosowanego w zapaleniu ucha środkowego u dzieci – 117 publikacji, w tym 5 dotyczących stosowania różnych glikokortykoidów. Wyniki prac nie są jednoznaczne.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Wytyczne EPO z 2007 r.

W ostrym zapaleniu zatok przynosowych, w pierwszych dniach leczenia stosuje się leki przeciwbólowe, przeciwzapalne i działające obkurczająco na błonę śluzową nosa i zatok przynosowych. Podkreśla się rolę glikokortykosteroidów donorowych (zwłaszcza donosowych produktów firmy GSK). Jeżeli objawy nie ustępują lub nasilają się po 5 dniach wskazane jest podanie antybiotyku i kontynuowanie lub leczenie donorowymi kortykosteroidami. Jeżeli konieczny jest zabieg operacyjny, to po nim też należy stosować donosowe glikokortykosteroidy – hamowanie rozwoju procesu chorobowego, zmniejszenie ryzyka ponownego zabiegu operacyjnego.

Wytyczne ARIA z 2010 r.

- sugeruje się leczenie alergicznego nieżytu nosa u dzieci donosowych preparatów GSK (zalecenie 18)
- sugeruje się stosowanie preparatów donorowych GSK, zamiast doustnych leków przeciwhistaminowych w leczeniu sezonowego alergicznego nieżytu nosa u dzieci (zalecenie 19)
- zaleca się stosowanie u chorych z alergicznym nieżytem nosa - donosowych preparatów GSK zamiast donosowych preparatów z lekiem przeciwhistaminowym (zalecenie 20)
- zaleca się stosowanie u chorych z alergicznym nieżytem nosa donosowych preparatów GSK, zamiast doustnych leków z grupy antagonistów receptora leukotrienowego (dane dotyczą montelukastu) (zalecenie 21)

Brytyjska agencja MHRA zarejestrowała Flixonase nasal spray 50 mcg do leczenia sezonowego i całorocznego alergicznego nieżytu nosa u dzieci od 4 roku życia.

Opinie konsultantów krajowych

██ – opowiada się za objęciem refundacją preparatów budesonidu i flutikazonu

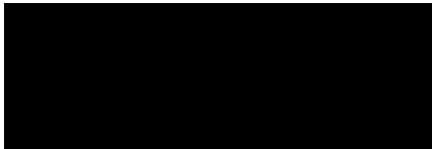
██ także stoi na stanowisku potrzeby stosowania terapii steroidowej w infekcjach wirusowych u dzieci

Podkreślono, że:

- leczenie steroidami (w formie nebulizacji) zapaleń krtani u dzieci jest podstawową formą terapii. Zapobiega konieczności wykonywania tracheotomii lub intubacji
- forma donosowa steroidu jest bezpieczna i skuteczna, zapobiega powikłaniom w postaci zapalenia zatok i zapalenia ucha

- terapia steroidowa w infekcjach wirusowych pozwala na skrócenie czasu leczenia oraz zmniejszenia kosztów w sytuacji nadważenia bakteryjnego.

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



 Rady Przejrzystości



Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych „Budesonidum i fluticasonum - stosowanie leków w pediatrii przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w CHPL”, Sprawa nr: AOTM-BP-0602-17/JTM/2012. Warszawa, marzec 2012 r.

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

1. Opinia eksperta przedstawiona podczas posiedzenia Rady Przejrzystości w dniu 27.03.2012 r.
2. Jakubiak L. *Poza wskazaniami, ale nie poza prawem*. Rynek zdrowia, 10.03.2010 r. [dostęp 27.03.2012: www.rynekzdrowia.pl/Farmacja/Leki-stosowane-pozawskazaniami-ale-nie-pozaprawem,15920,6,drukuj.html]