



Opinia Rady Przejrzystości
nr 325/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r.

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

Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: prednizon w zakresie wskazań odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego we wskazaniu: obturacyjne choroby płuc

Rada Przejrzystości negatywnie opiniuje dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną budezonid, w zakresie wskazań odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego we wskazaniach: ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci.

Uzasadnienie

Dowody naukowe i wieloletnia praktyka kliniczna wskazują na celowość stosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną prednizon we wskazaniu: obturacyjne choroby płuc.

Brak wystarczających dowodów naukowych wskazujących na skuteczność produktów leczniczych zawierających substancję czynną budezonid we wskazaniach: ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci.

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: **prednizon i budezonid**, 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: prednizon i budezonid; 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.



P

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
902	Prednisonum	Encorton, tabl. , 1 mg, 20 tabl., 5909990170616	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	Obturacyjne choroby płuc w przypadkach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego
903		Encorton, tabl. , 5 mg, 20 tabl., 5909990297016	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	Obturacyjne choroby płuc w przypadkach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego
904		Encorton, tabl. , 5 mg, 100 tabl., 5909990297023	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	Obturacyjne choroby płuc w przypadkach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego
905		Encorton, tabl. , 10 mg, 20 tabl. (fiol.), 5909990405329	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	Obturacyjne choroby płuc w przypadkach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego
906		Encorton, tabl. , 20 mg, 20 tabl. (fiol.), 5909990405428	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	Obturacyjne choroby płuc w przypadkach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego
206	Budesonidum	Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 mcg, 1 poj.a 200 daw. (z ustnikiem), 5909990335169	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	Ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; Nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci
207		Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 mcg, 1 poj.a 200 daw. (+kom.inh.), 5909990335176	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	Ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; Nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci
209		Miflonide, proszek do inhalacji w kaps., 200 mcg, 60 kaps. (+ inh.), 5909990926213	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	Ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; Nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci
210		Miflonide, proszek do inhalacji w kaps., 400 mcg, 60 kaps. (+ inh.), 5909990926312	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	Ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; Nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci
211		Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml, 20 amp. po 2 ml, 5909990826773	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w średnich dawkach	Ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; Nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci
212		Neplit Easyhaler 100, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 mcg, 1 poj.a 200 daw. (zest. startowy), 5909990337354	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	Ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; Nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci



Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
213		Neplit Easyhaler 200, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 mcg, 1 poj.a 200 daw. (zest. startowy), 5909990337323	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	Ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; Nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci
214		Neplit Easyhaler 400, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 mcg, 1 poj.a 100 daw. (zest. startowy), 5909990337286	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	Ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; Nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci
215		Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml, 20 poj.a 2 ml, 5909990445615	200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w niskich dawkach	Ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; Nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci
216		Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml, 20 poj.a 2 ml, 5909990445714	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w średnich dawkach	Ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; Nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci
217		Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml, 20 poj.a 2 ml, 5909990445813	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	Ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; Nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci
218		Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 mcg/dawkę inhalacyjną, 1 poj.a 200 daw., 5909990677313	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	Ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; Nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci
219		Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 mcg/dawkę inhalacyjną, 1 poj.a 100 daw., 5909990677412	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	Ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; Nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci
220		Ribuspir, aerozol wziewny, roztwór, 200 mcg, 1 poj. (z ustnik.), 5909990335183	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	Ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; Nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci
221		Ribuspir, aerozol wziewny, roztwór, 200 mcg, 1 poj. (z komorą inhal.), 5909990335190	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	Ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; Nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci
222		Tafen Novolizer 200 (Budelin Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 mcg, 1 poj.a 200 daw. (+inhal.Novolizer), 5909991033224	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	Ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; Nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
223		Tafen Novolizer 200 (Budelin Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 mcg, 1 poj.a 200 daw., 5909991033248	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	Ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; Nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci

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

Prednizon - Choroby obturacyjne

Obturację definiuje się jako ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe, co wyraża się zmniejszeniem wskaźnika FEV1/ (F)VC poniżej dolnej granicy normy dla odpowiedniego wieku, wzrostu i płci. Do jej rozpoznania wystarczające jest spirometria.

Do chorób obturacyjnych (w podziale ze względu na rodzaj zaburzenia wentylacyjnego) zalicza się: astmę; POChP; Bronchiolitis obliterans (zarostowe zapalenie oskrzelików); mukowiscydozę.

Poniżej przedstawiono krótką charakterystykę 3 z 4 powyżej wymienionych jednostek chorobowych, co jest uzasadnione brzmieniem analizowanego wskazania dla prednizonu: „obturacyjne choroby płuc w przypadkach innych niż wymienione w ChPL”, co przy uwzględnieniu jego zarejestrowanych wskazań, skutkuje nie uwzględnieniem w poniższym opisie problemu zdrowotnego astmy oskrzelowej.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) charakteryzuje się niecałkowicie odwracalnym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, które zwykle postępuje i wiąże się z nieprawidłową odpowiedzią zapalną płuc na szkodliwe pyły lub gazy, przede wszystkim na dym tytoniowy. Zmianom płucnym towarzyszą istotne zmiany pozapłucne, które mogą się przyczyniać do ciężkości stanu poszczególnych chorych.

W Polsce POChP w kategorii spirometrycznej ≥ 2 wg GOLD stwierdza się u ok. 10% populacji > 40 r.ż. (częściej u mężczyzn niż u kobiet). W innych krajach chorobowość jest różna i zależy głównie od rozpowszechnienia nałogu palenia tytoniu w przeszłości. Wg szacunków WHO POChP zajmuje 5. pozycję wśród najczęstszych przyczyn zgonów na świecie. W Polsce umieralność z powodu POChP szacuje się na ok. 17 000 zgonów rocznie. W najbliższych latach można się spodziewać zwiększenia chorobowości i umieralności spowodowanej POChP.

Leczenie i cele leczenia „Rozwiniętej POChP nie można wyleczyć i konieczne jest przewlekłe leczenie do końca życia. Leczenie POChP zależy przede wszystkim od ciężkości choroby i obejmuje:

- całkowite zaprzestanie palenia tytoniu, unikanie narażenia na bierne palenie oraz zanieczyszczenie powietrza atmosferycznego i wewnątrz pomieszczeń;
- edukację i rehabilitację;
- leczenie przewlekłe (farmakologiczne – m.in. glikokortykosteroidami wziewnymi, tlenem, wspomaganie wentylacji);
- leczenie zaostrzeń;
- leczenie operacyjne;
- wyeliminowanie narażenia na czynniki nasilające objawy choroby;
- unikanie stosowania leków uspokajających i nasennych;
- szczepienia przeciwko grypie i pneumokokom.



Zarostowe zapalenie oskrzelików

Zarostowe zapalenie oskrzelików (łac. broncholitis obliterans) charakteryzuje się występowaniem włóknienia oskrzelików, które doprowadza do ich zwężenia, a nawet do zamknięcia światła. Najczęściej występuje w:

- przebiegu chorób tkanki łącznej, szczególnie w przebiegu RZS (reumatoidalnego zapalenia stawów);
- w następstwie zakażeń (wirusowych, mikoplazmatycznych);
- inhalacji toksycznych substancji;
- po zastosowaniu leków (soli złota i penicylaminy);
- w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Po przeszczepie płuca, serca lub szpiku pojawia się zespół obliteracyjnego zapalenia oskrzelików (BOS, ang. bronchitis obliterans syndrome), mający charakter przewlekłego odrzucania. Występuje ono zwykle po upływie roku od transplantacji, a po 5 latach może dotyczyć ok 65% chorych i jest główną przyczyną zgonu. Wskaźniki zapadalności i chorobowości u dorosłych nie są znane.

Leczenie i cele leczenia „W BOS glikokortykosteroidy są nieskuteczne i zwykle zwiększa się dawki leków immunosupresyjnych, ale skuteczność tego postępowania również jest wątpliwa. Jeśli dominuje zapalenie, a nie włóknienie, korzyści może przynieść stosowanie makrolidu, szczególnie azytromycyna w dawce 250 mg co drugi dzień. W przypadkach towarzyszących RZS stosuje się etanercept w skojarzeniu z metotreksatem.

Mukowiscydoza

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

CF to najczęściej występująca 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. 1500 osób.

Leczenie i cele leczenia Nie ma leczenia przyczynowego. Leczenie chorych na mukowiscydozę musi być kompleksowe i wielospecjalistyczne (pulmonolog, fizjoterapeuta, psycholog, dietetyk i in.). Ze względu na wielonarządową ekspresję choroby obejmuje ono:

- leczenie żywieniowe;
- terapię niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki;
- profilaktykę i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej;
- leczenie powikłań CF.

Budezonid: Obturacyjne stany zapalne oskrzeli u dzieci

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.

Przewlekłe zapalenie oskrzeli (PZO) charakteryzuje się występowaniem przewlekłego kaszlu (suchy lub ze skąpym odkrztuszaniem śluzowej wydzieliny), trwający co najmniej 3 mies. w roku, przez przynajmniej 2 kolejne lata, gdy wykluczono inne przyczyny przewlekłego kaszlu.

W polskim nazewnictwie medycznym przyjęło się rezerwowanie określenia bronchiolitis (zapalenie oskrzelików) dla najcięższych przypadków u noworodków i najmłodszych niemowląt, natomiast chorobę o łżejszym przebiegu nazywa się obturacyjnym zapaleniem oskrzeli lub zapaleniem oskrzeli ze świszczącym oddechem. W związku z powyższym w przebiegu poniższego opracowania analizowano zastosowanie budezonidu zarówno w obturacyjnych stanach zapalnych oskrzeli, jak również w zapaleniach oskrzelików (szczególnie w odniesieniu do opisu odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej oraz analizy klinicznej).

Zachorowania na obturacyjne zapalenia oskrzeli są powszechne wśród niemowląt i małych dzieci, gdyż obejmują ok. 30 proc. wszystkich dzieci w tej grupie wieku. Zgodnie z wynikami uzyskanymi w różnych badaniach:



- ok. 20% dzieci do 1 r.ż. przeszło co najmniej 1 epizod obturacji;
- 33,5% dzieci do 3 r.ż. oraz 48,5% do 6 r.ż. zachorowało na tą chorobą;
- nawroty są zjawiskiem częstym i są obserwowane u 30-90% dzieci.

Ostre zapalenie oskrzeli najczęściej występują u dzieci poniżej 2 r. ż., głównie jako bronchiolitis. Epidemiologia zapalenia oskrzelików wiąże się z rozpowszechnieniem zakażeń wirusem RS, a także wirusami paragrypy, grypy, metapneumowirusami i rinowirusami. Do 2 r. ż. 90% dzieci jest zakażonych wirusem RS, a połowa z nich ma objawy zakażenia dolnych dróg oddechowych. Około 2-3% dzieci z bronchiolitis wymaga leczenia w szpitalu, a zakażenie to jest przyczyną ok. 17% hospitalizacji dzieci w wieku niemowlęcym. Drugi szczyt zachorowań przypada na wiek szkolny, pomiędzy 9 a 15 r. ż., kiedy na zapalenie oskrzeli zapada od 1/5 do 1/3 ogółu dzieci. U najmniejszych dzieci przyczyną choroby są wirusy i dopiero po 3-4 r. ż., w przypadku kaszlu utrzymującego się dłużej niż 10 dni, należy brać także pod uwagę bakterie, zwykle atypowe. 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).

Stosowanie glikokortykosteroidów wziewnych bądź leków antylekotrienowych jest uzasadnione jedynie w przypadku ostrego zapalenia oskrzeli, w którego przebiegu rozwinię się nadreaktywność dolnych dróg oddechowych, objawiająca się bardzo nasilonym kaszlem, występującym napadowo, zwłaszcza pod wpływem czynników prowokujących.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Prednizon

Kod ATC: H 02 AB 07;

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki hormonalne do stosowania wewnętrznego (bez hormonów płciowych); Kortykosteroidy do stosowania wewnętrznego; Glikokortykosteroidy; Prednisone;

Prednizon, jest syntetyczną pochodną kortyzolu. Jest to związek nieaktywny, a znaczenie kliniczne ma powstający w wątrobie metabolit prednizonu- prednizolonu, glikokortykosteroid o silnym działaniu przeciwzapalnym. Hamuje on rozwój objawów zapalenia, nie wpływając na jego przyczynę. Ponadto zmniejsza rozszerzalności i przepuszczalności kapilarów, zmniejsza przylegania leukocytów do śródbłonna naczyń włosowatych, co prowadzi zarówno do zahamowania migracji leukocytów jak i tworzenia obrzęków. Wykazuje działanie immunosupresyjne, wpływa na równowagę wodno-elektrolitową oraz hamuje oś podwzgórze – przysadka.

Dawkowanie prednizonu należy ustalać indywidualnie, zależnie od rodzaju choroby i odpowiedzi na leczenie. Po uzyskaniu pożądanego efektu leczniczego wskazane jest stopniowe zmniejszanie dawki do najmniejszej dawki skutecznej. Także przed planowanym odstawieniem leku dawkę należy zmniejszać stopniowo.

Budezonid

Kod ATC: R 03 BA 02;

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych podawane drogą wziewną, glikokortykosteroidy;

Budezonid jest glikokortykosteroidem wykazującym silne miejscowe działanie przeciwzapalne. Budezonid działa przeciwzapalnie, co powoduje, że zmniejsza skurcz oskrzeli zarówno we wczesnej, jak i późnej fazie reakcji alergicznej. U pacjentów z nadwrażliwością oskrzeli budezonid zmniejsza wpływ histaminy i metacholiny na drogi oddechowe.

Dawkowanie powinno zostać ustalano indywidualnie dla każdego pacjenta.

Produkty lecznicze zawierające powyższe substancje czynne są dopuszczone na terenie Polski w następujących wskazaniach:

Prednisonum, dotyczy wszystkich zarejestrowanych wskazań, czyli:

- Choroby układu endokrynnego: niewydolność kory nadnerczy pierwotna (choroba Addisona) i wtórna (lekami z wyboru są hydrokortyzon i kortyzon, syntetyczne pochodne mogą być stosowane z miner alokorykoidami), wrodzona hiperplazja nadnerczy, hiperkalcemia związana z chorobą nowotworową, zapalenie tarczycy (nieropne);
- Choroby alergiczne o ciężkim przebiegu, odporne na inne metody leczenia: kontaktowe zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, choroba posurowicza, reakcje nadwrażliwości na leki, całoroczny lub sezonowy alergiczny nieżyt nosa;
- Kolagenozy (glikokortykosteroidy wskazane są w okresach zaostrzenia lub w niektórych przypadkach jako leczenie podtrzymujące): ostre reumatyczne zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie skórno-mięśniowe (u dzieci glikokortykosteroidy mogą być lekiem z wyboru), toczeń rumieniowaty układowy
- Choroby skóry i błon śluzowych: złuszczone zapalenie skóry, opryszczkowe pęcherzowe zapalenie skóry, ciężkie łojotokowe zapalenie skóry, ciężki rumień wielopostaciowy (zespół Stevens-Johnsona), ziarniniak grzybiasty, pęcherzyca, ciężka łuszczyca;
- Choroby przewodu pokarmowego (w okresach zaostrzenia; długotrwałe leczenie jest niewskazane): wrzodziejące zapalenie okrężnicy, choroba Leśniowskiego-Crohna,
- Choroby układu krwiotwórczego: niedokrwistość hemolityczna nabyta (autoimmunologiczna), niedokrwistość aplastyczna wrodzona, niedokrwistość wskutek wybiórczej hipoplazji układu czerwonych krwinek, małopłytkowość wtórna u dorosłych, idiopatyczna płamica małopłytkowa (choroba Werlhofa) u dorosłych,
- Choroby nowotworowe (jako leczenie paliatywne, łącznie z odpowiednim leczeniem przeciwnowotworowym): białaczka i chłoniaki u dorosłych, ostra białaczka u dzieci,
- Zespół nerczycowy: glikokortykosteroidy wskazane są w celu wywołania diurezy lub uzyskania remisji w przypadku białkomoczu w zespole nerczycowym idiopatycznym bez mocznicy lub w celu poprawy czynności nerek u chorych z toczniem rumieniowatym. W idiopatycznym zespole nerczycowym długotrwałe leczenie może być konieczne w celu zapobieżenia częstym nawrotom.
- Choroby neurologiczne: stwardnienie rozsiane w okresach zaostrzenia.
- Choroby oka (ciężkie ostre i przewlekłe procesy alergiczne i zapalne): zapalenie tęczówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, zapalenie naczyńki i siatkówki, rozlane zapalenie błony naczyniowej tylnego odcinka oka, zapalenie nerwu wzrokowego, współczulne zapalenie naczyńki, zapalenie przedniego odcinka oka, alergiczne zapalenie spojówek, zapalenie rogówki (nie związane z zakażeniem wirusem opryszczki lub zakażeniem grzybiczym), alergiczne owrzodzenie brzeżne rogówki.
- Choroby układu oddechowego: beryloza, zespół Löfflera, zachyłkowe zapalenie płuc, objawowa sarkoidoza, piorunująca lub rozsiana gruźlica płuc (z jednoczesnym leczeniem przeciwgruźliczym), astma oskrzelowa;
- Choroby reumatyczne (jako leczenie wspomagające w stanach zaostrzenia): zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczykowe zapalenie stawów, reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów (w przypadkach opornych na inne metody leczenia);
- Inne, niereumatyczne stany zapalne układu kostno-stawowego: ostre i podostre zapalenie kaletki, ostre dnawe zapalenie stawów, ostre, nieswoiste zapalenie pochewki ścięgna, pourazowe zapalenie kości i stawów, zapalenie błony maziowej u pacjentów z zapaleniem kości i stawów, zapalenie nadkłykcia;

- Inne: gruźlicze zapalenie opon mózgowych z blokiem podpajęczynówkowym (jednocześnie z leczeniem przeciwgruźliczym), włośnica z zajęciem mięśnia sercowego lub układu nerwowego.

Budesonidum, dotyczy następujących wskazań (w brzmieniu odpowiednio dla poszczególnych produktów leczniczych):

- leczenie łagodnej, umiarkowanej i ciężkiej przewlekłej astmy. (Budair, Neplit Easyhaler – nie należy stosować produktu leczniczego w ostrym napadzie astmy, Ribuspir);
- budezonid w postaci zawiesiny do nebulizacji jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych, młodzieży oraz u niemowląt i dzieci w wieku od sześciu miesięcy do 12 lat w astmie oskrzelowej u pacjentów, u których stosowanie inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem lub inhalatora proszkowego jest niezadowalające lub niewłaściwe (Nebbud);
- wskazany u pacjentów z astmą oskrzelową, u których konieczne jest długotrwałe podawanie glikokortykosteroidów w celu kontrolowania procesu zapalnego toczącego się w układzie oddechowym (Pulmicort, w postaci zawiesiny do nebulizacji)
- astma oskrzelowa, przewlekła obturacyjna choroba płuc (Miflonide, Pulmicort Turbuhaler, Tafen Novolizer).

Alternatywne technologie medyczne

Wśród innych leków dostępnych i stosowanych w ocenianych wskazaniach: obturacyjne choroby płuc w przypadkach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego (prednizon); ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci oraz nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci (budezonid), ze szczególnym uwzględnieniem opinii eksperta klinicznego oraz w oparciu o odnalezione wytyczne praktyki klinicznej znajdują się inne leki rozszerzające oskrzela, tj.:

- dla obturacyjnych chorób płuc (prednizon) oraz ostrych obturacyjnych zapaleń oskrzeli u dzieci (budezonid): glikokortykosteroidy systemowe (zgodnie z treścią wytycznych wymieniano tu prednizon);
- dla nawracających obturacyjnych zapaleń oskrzeli u dzieci: glikokortykosteroidy wziewne (fluticasoni propionas, beclometasonum, ciclesonidum, mometazon).

PREDNIZOLON (glikokortykosteroid systemowy) jest syntetycznym glikokortykosteroidem o silnym działaniu przeciwzapalnym. Hamuje on rozwój objawów zapalenia nie wpływając na jego przyczynę. Jego działanie mineralokortykoidowe stanowi ok. 60% aktywności hydrokortyzonu.

BEKLAMETAZON (wziewny glikokortykosteroid) jest miejscowo działającym glikokortykosteroidem oddziałującym przeciwzapalnie i przeciwproliferacyjnie w płucach. Ponadto kurczy naczynia i hamuje późną reakcję zapalną na prowokację antygenową. Przy zalecanym dawkowaniu wziewny beklometazon nie posiada znaczącego oddziaływania na czynności ogólnoustrojowe, w przeciwieństwie do GKS systemowych.

W żadnej z analizowanych Charakterystyk Produktów Leczniczych leków należących do grupy glikokortykosteroidów (systemowych i wziewnych), zawierających powyższe substancje czynne, nie stwierdzono jego dopuszczenia do obrotu w jednym z analizowanych wskazań, tj.: obturacyjne choroby płuc w przypadkach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego Encorton; ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci oraz nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku przeprowadzonego w bazach MEDLINE, Embase, The Cochrane Library wyszukiwania opracowań wtórnych do analizy klinicznej ostatecznie włączono: 2 przeglądy systematyczne dla prednizonu (odnoszących się do stosowania systemowych GSK w mukowiscydozie - *Cheng 2013* oraz zapaleniu oskrzelików - *Patel 2004*) oraz 2 przeglądy systematyczne odnoszące się do stosowania wziewnych GKS w zapaleniach oskrzelików (w tym jeden opisujący badania przeprowadzone z zastosowaniem budezonidu w tej populacji - *Hvizdos 2000* oraz *de Benedictis 2012*).

Prednizon w mukowiscydozie, na podstawie przeglądu systematycznego *Cheng 2013*

Przegląd ten miał na celu ocenę skuteczności doustnych kortykosteroidów (dGKS) w leczeniu oddechowych komplikacji mukowiscydozy (ze szczególnym uwzględnieniem funkcji płuc oraz działań niepożądanych). Badano w nim jedynie ich długotrwałe podawanie (powyżej 30 dni).

Zgodnie z konkluzją autorów przeglądu wykazano, iż: doustne kortykosteroidy podawane w dawce równoważnej do 1-2 mg/kg prednizolonu podawanej co drugi dzień, wydają się spowalniać progresję choroby płuc w przebiegu mukowiscydozy, jednakże należy mieć na uwadze, iż korzyści wynikające z ich stosowania powinny zostać porównane z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych.

Prednizon w zapaleniu oskrzelików, na podstawie przeglądu systematycznego *Patel 2004*

Przegląd ten miał na celu określenie skuteczności stosowania glikokortykosteroidów w leczeniu ostrego wirusowego zapalenia oskrzelików u niemowląt i małych dzieci.

W podsumowaniu autorzy stwierdzają nie odnotowano korzyści zarówno pod kątem zmniejszenia długości hospitalizacji jak i pod kątem oceny klinicznej u niemowląt i małych dzieci leczonych z zastosowaniem glikokortykosteroidów systemowych w porównaniu z placebo. Nie odnotowano różnic w tych wynikach między grupami leczonymi, zarówno w analizie zbiorczej lub w jednej z analiz podgrup, a analiza podgrup była ograniczona przez małą liczbę badań. Dostępne dane sugerują, że terapia kortykosteroidami nie przynosi istotnych korzyści w tej grupie pacjentów.

Budezonid w zapaleniu oskrzelików, na podstawie przeglądu systematycznego *de Benedictis 2012*

Celem powyższego przeglądu było określenie zalet stosowania kortykosteroidów w pediatrycznych chorobach płuc.

W odniesieniu do zapalenia oskrzelików stwierdzono, iż stosowanie wziewnych GKS oraz systemowych GKS nie przyniosło poprawy stanu chorego. Jedynie jedno badanie wykazało, iż stosowanie deksametazonu miało pozytywny skutek u dziecka wentylowanego mechanicznie. Na podstawie badań przeprowadzonych na bardzo małej populacji wykazano potencjalną skuteczność bardzo wysokich dawek kortykosteroidów, przy czym wpływały one na rozwój mózgu oraz płuc. Ponadto wykazano, że podawanie zarówno wziewnych jak i doustnych GKS w ostrej fazie zapalenia oskrzelików nie chroniło przed nawrotem świszczącego oddechu po chorobie.

Budezonid w zapaleniu oskrzelików, na podstawie przeglądu systematycznego *Hvizdos 2000*

Na podstawie kilku odnalezionych badań dla budezonidu nie wykazano korzystnego wpływu jego stosowania na objawy ostrego zapalenia oskrzelików oraz w zapobieganiu pojawienia się świszczącego oddechu po przebyciu tej choroby w czasie od 6 miesięcy do 1 roku po leczeniu. Jednakże na podstawie otwartego, badania prospektywnego o 2-letnim okresie obserwacji, stwierdzono, iż stosowanie budezonidu w inhalacjach w czasie zapalenia oskrzelików, spowodowanego zakażeniem RSV (ang. *respiratory syncytial virus*) oraz przez 2 mies. po nim, może zmniejszyć ryzyko rozwoju kolejnych objawów oddechowych. Brak jest jednak badań RCT zastosowania wziewnego budezonidu w tym wskazaniu.

Analiza skuteczności stosowania ocenianych substancji czynnych na podstawie publikacji wskazanych przez eksperta potwierdziła wnioskowanie wynikające z analizy klinicznej oraz treści odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej.

Analiza bezpieczeństwa prednizonu - na podstawie ChPL Encorton

Krótkotrwałe stosowanie prednizonu, podobnie jak innych kortykosteroidów, tylko wyjątkowo prowadzi do działań niepożądanych. Ryzyko działań niepożądanych, podanych poniżej dotyczy przede wszystkim pacjentów, otrzymujących prednizon długotrwałe.

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych zalicza się: osłabienie mięśni, miopatię steroidową (częściej występuje u kobiet, rzadko dotyczy mięśni oddechowych), utratę masy mięśniowej, osteoporozę, kompresyjne złamanie kręgosłupa, wrzód trawienny, perforacje jelita grubego lub cienkiego, zapalenie trzustki; wzdęcia; wrzodziejące zapalenie przetyku, zaburzenia trawienia, wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego z tarczą zastoinową (guz mózgu rzekomy - najczęściej u dzieci, zwykle po zbyt szybkim zmniejszeniu dawki, objawami są bóle głowy, niewyraźne lub podwójne widzenie); wtórną niedoczynność kory nadnerczy i przysadki, zaćmę podtorebkową tylną; zaburzenia psychiczne, wzrost masy ciała, zwiększone łaknienie oraz zespoły zakrzepowosatorowe.



Analiza bezpieczeństwa budezonidu - na podstawie ChPL Pulmicort Turbuhaler

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych zalicza się: zakażenia grzybicze (kandydozy) jamy ustnej i gardła, podrażnienie gardła, kaszel oraz chrypka. Obserwowano również (rzadko <1/1 000 pacjentów): obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka, kontaktowe zapalenie skóry, skłonność do występowania wybroczyn krwawych; skurcz oskrzeli; nerwowość, niepokój, depresja, zaburzenia zachowania.

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 odpowiednio dla poszczególnych z ocenianych substancji czynnych:

- Prednizon – obturacyjne choroby płuc w przypadkach innych niż wymienione w ChPL,
- Budezonid – ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci oraz nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci,

przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie w następujących bazach informacji: National Guideline Clearinghouse, Guidelines International Network, TRIP Database.

Ostatecznie, do niniejszego opracowania włączono 17 opracowań, dotyczących zaleceń postępowania terapeutycznego w poszczególnych jednostkach chorobowych, z czego 3 z nich zostały opisane zarówno dla prednizonu, jak i budezonidu.

Na podstawie odnalezionych wytycznych stwierdzono, iż stosowanie prednizonu (lub doustnych glikokortykosteroidów) w obturacyjnych chorobach płuc – innych niż wymienione w ChPL, jest (odpowiednio dla poszczególnych z jednostek chorobowych):

- mukowiscydoza: niezalecane do rutynowego stosowania u wszystkich chorych (z uwagi na duże ryzyko działań niepożądanych, przy długotrwałym ich podawaniu). Są one natomiast zalecane w leczeniu alergicznej aspergilozy oskrzelowo-płucnej (AAOP) oraz mogą być ponadto stosowane w leczeniu chorych na CF z progresją zmian w płucach, niereagującą na kompleksowe leczenie innymi lekami – wg. Polskich wytycznych z 2009 r. rekomendowane jest w tych przypadkach podawanie prednizonu;
- POChP: nieuzasadniony przez brak wystarczających dowodów (w odniesieniu do krótkookresowego ich podawania) oraz niezalecany w przypadku długookresowej monoterapii (niektóre wytyczne, jako powód takiej rekomendacji również wskazywały brak wystarczających dowodów). Jednakże, zaleca się ich podawanie w przypadku zaostrzeń POChP (rekomendowane jest podawanie doustnego prednizonu lub jego odpowiedników – prednizolonu, w dawce 30-40 mg/dobę przez 7-14 dni, a zgodnie z polskimi wytycznymi rekomenduje się podawanie prednizonu/prednizolonu w dawce 30 mg/dobę przez 10-14 dni);
- zapalenie oskrzelików: niezalecane u dzieci, z uwagi na niewystarczające dowody na ich skuteczność w tej chorobie, oraz brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tej grupy leków.

Natomiast w odniesieniu do treści odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej dla budezonidu (lub wziewnych glikokortykosteroidów) stosowanych w obturacyjnych zapaleniach oskrzeli u dzieci, wykazano, iż:

- zapalenie oskrzelików: nie rekomenduje się rutynowego podawania wziewnych kortykosteroidów niemowlętom i dzieciom chorych na ostre zapalenie oskrzelików (niezależnie od dawki), ponadto ich podawania nie zaleca się również w leczeniu chorych na ostre zapalenie oskrzeli, którzy są mechanicznie wentylowani;

- zapalenie oskrzeli: ich podawanie chorych na ostre zapalenie oskrzeli nie jest generalnie zalecane z uwagi na brak wystarczających dowodów potwierdzających ich skuteczność. Jednakże stosowanie wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów może być rozważone w przypadku tych chorych.

W przypadku wziewnych glikokortykosteroidów odnalezione wytyczne rekomendowały ich stosowanie jedynie u chorych na przewlekłe zapalenie oskrzeli, przy zaznaczeniu, że ich skuteczność w tej chorobie nie jest tak wysoka jak w astmie, zaś bezwzględny wskazaniem do ich stosowania jest ciężki napad duszności, w przypadku braku odpowiedzi na leki rozszerzające oskrzela. W żadnej z odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej nie odniesiono się do ocenianej substancji czynnej (budezonidu).

Nie odnaleziono odnośnych rekomendacji refundacyjnych.

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-434-23/2013, Prednizon we wskazaniu: obturacyjne choroby płuc w przypadkach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Budezonid we wskazaniach: ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci oraz nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci. 28.11.2013 r.

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

1. Nie dotyczy.