



Rekomendacja nr 67/2011

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

z dnia 26 września 2011 r.

w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Ciclesonidum (Alvesco 160, Alvesco 80)” we wskazaniu astma oskrzelowa

Prezes Agencji rekomenduje utrzymanie dotychczasowego poziomu i sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Ciclesonidum (Alvesco 160, Alvesco 80)” we wskazaniu: astma oskrzelowa.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji przychyliła się do stanowiska Rady Konsultacyjnej¹, iż zasadne jest utrzymanie dotychczasowego poziomu i sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Ciclesonidum (Alvesco 160, Alvesco 80)” we wskazaniu: astma oskrzelowa.

Glikokortykosteroidy wziewne są obecnie najskuteczniejszymi lekami przeciwzapalnymi stosowanymi w leczeniu przewlekłej astmy. Badania dowodzą, że redukują one objawy choroby, poprawiają jakość życia oraz funkcjonowanie płuc, zmniejszają nadreaktywność dróg oddechowych, kontrolują stan zapalny, redukują częstość i siłę zaostrzeń oraz obniżają śmiertelność.⁴

Na podstawie dostępnych badań można wnioskować, że cyklezonid jest skuteczną i bezpieczną terapią. Z przeprowadzonych porównań z aktywnymi komparatorami wynika, że cyklezonid jest co najmniej równie skuteczny co pozostałe kortykosteroidy wziewne dostępne na polskim rynku. Poszerzona analiza kliniczna wykazała, że cyklezonid nie powoduje zaburzeń funkcji osi podwzgórze-przysadka-kora nadnerczy.

W porównaniu z innymi wziewnymi kortykosteroidami cyklezonid nie różni się istotnie statystycznie pod względem ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, zmniejsza natomiast ryzyko wystąpienia kandydozy jamy ustnej oraz ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z interwencją.

Cyklezonid, zarówno w porównaniu z budezonidem oraz z flutykazonem wykazał podobny wpływ na łagodzenie nadreaktywności oskrzeli w teście prowokacyjnym oraz redukcję stanu zapalnego w obrębie oskrzeli wyrażoną poziomem tlenu azotu w wydychanym powietrzu.



Lek występuje w inhalatorze ciśnieniowym w formie nieaktywnego proleku czyli związku bez aktywności biologicznej charakteryzującego się niewielkim powinowactwem do receptora glikokortykosteroidowego.

Jednocześnie, w ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej¹, uważam za niezasadne utworzenie wspólnych grup limitowych dla wszystkich wziewnych steroidowych leków przeciwastmatycznych, natomiast uważam za zasadne utworzenie oddzielnych podgrup dla poszczególnych leków.

Problem zdrowotny

Astma oskrzelowa to przewlekła choroba zapalna dróg oddechowych, w której chroniczne zapalenie skutkuje nadreaktywnością oskrzeli, prowadzącą do napadów świszczącego oddechu, duszności, uczucia ściskania w klatce piersiowej i kaszlu, występujących w szczególności w nocy i nad ranem. Napadom zwykle towarzyszy rozlana obturacja oskrzeli o zmiennym nasileniu, często ustępująca samoistnie lub pod wpływem leczenia. Z punktu widzenia etiologii astmy wyróżnia się: astmę uczuleniową (zewnątrzpochodną, alergiczną, atopową), astmę nieuczuleniową (wewnątrzpochodną, niealergiczną, nieatopową), postaci mieszane z komponentą zarówno uczuleniową, jak i niealergiczną.²

Astma jest jedną z najczęściej występujących przewlekłych chorób układu oddechowego. Chorobowość w dorosłej populacji Polski szacowana jest na 5,4%. Częściej chorują kobiety. Każdego roku z powodu astmy umiera w Polsce ok. 1500 osób.²

Czynniki ryzyka astmy podzielić można na osobnicze (np. wytwarzanie nadmiernej ilości przeciwciał klasy IgE, nadreaktywność oskrzeli) oraz środowiskowe (alergeny, dieta, dym tytoniowy, status społeczny i ekonomiczny, zakażenia wirusowe i bakteryjne).²

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

Leki stosowane w astmie podzielić można na dwie kategorie: kontrolujące astmę - przyjmowane regularnie, codziennie, pozwalające uzyskać i utrzymywać kontrolę astmy przewlekłej głównie dzięki działaniu przeciwzapalnemu (glikokortykosteroidy podawane wziewnie lub ogólnoustrojowo, leki przeciwlukotrienowe, długodziałające beta-2-mimetyki wziewne w połączeniu z glikokortykosteroidami wziewnymi, teofilina o przedłużonym uwalnianiu, kromony oraz przeciwciała anti-IgE) oraz leki doraźne, tzw. terapie ratunkowe astmy – stosowane w razie potrzeby, celem szybkiego zniesienia skurczu oskrzeli i jego objawów podmiotowych (szybko działające beta2-mimetyki wziewne, wziewne leki przeciwcholinergiczne, krótko działające preparaty teofiliny oraz krótko działające beta2- mimetyki doustne).²

Opis wnioskowanego świadczenia

Alvesco 80® i Alvesco 160® dopuszczono do obrotu na terenie Polski 21 stycznia 2005 r. Preparat Alvesco® (cyklezonid) znajduje się na liście leków refundowanych, które są stosowane w chorobach przewlekłych i jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. Refundowane są obie dostępne formy farmaceutyczne: Alvesco 80® oraz Alvesco 160® (w pojemnikach 60 i 120 dawek) i wydawane po wniesieniu przez pacjenta opłaty ryczałtowej.²

Cyklezonid zawieszony jest w nośniku HFA-134a i etanolu tworząc roztwór aerozolowy. W inhalatorze ciśnieniowym występuje w formie nieaktywnego proleku, czyli związku bez aktywności biologicznej charakteryzującego się niewielkim powinowactwem do receptora glikokortykosteroidowego. Cyklezonid podany wziewnie przekształcany jest w główny metabolit (C21-demetylopropionylocyklezonid) o działaniu przeciwzapalnym. Zarejestrowany jest do leczenia dorosłych i młodzieży powyżej 12 lat, u których stwierdzono przewlekłą astmę oskrzelową.²

Wniosek dotyczy wskazania- leczenie astmy oskrzelowej.²

Efektywność kliniczna

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa cyklezonidu (Alvesco®) oraz porównanie efektywności klinicznej leku z placebo oraz innymi dostępnymi na polskim rynku kortykosteroidami wziewnymi – beklometazonem, budezonidem i flutykazonem u pacjentów powyżej 12 roku życia z przewlekłą astmą oskrzelową.

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono łącznie 155 doniesień naukowych, z których 29 randomizowanych badań klinicznych (RCT) włączono do podstawowej analizy klinicznej. Spośród nich 11 badań porównywało cyklezonid z placebo (w 1 badaniu –pacjenci przyjmowali doustne kortykosteroidy), 2 badania dotyczyły bezpośredniego porównywania cyklezonidu z beklometazonem, 7 badań - z budezonidem oraz 10 prac porównania wnioskowanej technologii z flutykazonem. Wykonano również poszerzoną analizę kliniczną, w której uwzględniono kolejnych 5 krzyżowanych badań RCT. W 18 badaniach porównano cyklezonid z aktywnymi komparatorami w stosunku dawek 1:1 lub 1:2.

Wyniki analizowanych badań wskazują, iż cyklezonid w porównaniu z placebo istotnie statystycznie zmniejsza nasilenia objawów astmy, częstość korzystania z terapii ratunkowych, wpływa na poprawę parametrów spirometrycznych (FEV1, PEF, FVC) oraz poprawę jakości życia. Zwiększa również liczbę dni wolnych od objawów astmy.

Cyklezonid w porównaniu z beklometazonem w stosunku dawek 1:1, wykazał istotnie statystycznie większą skuteczność w poprawie parametru PEF ,zarówno w pomiarze porannym [WMD=18,07 (95% CI: 7,69;28,45)], jak i wieczornym [WMD = 13,32 (95% CI: 3,13;23,51)]. Znamienne redukował również dobowe nasilenie objawów astmy [WMD= -1,00 (95% CI: -1,70; -0,30)] oraz zmniejszał częstość stosowania terapii ratunkowych [WMD= -0,51 (95% CI: -0,88; -0,14)]. Agregacja wyników wykazała istotny statystycznie większy odsetek dni wolnych od objawów choroby w grupie cyklezonidu (wyniki jednego badania).

W porównaniu z budezonidem w stosunku dawek 1:1 odnotowano znamienne wyższą skuteczność w odniesieniu do poprawy wartości FVC [WMD = 0,08 (95% CI: 0,02;0,15)], a także zmiany wartości klinicznego pomiaru PEF [WMD = 19,00 (95% CI: 2,37; 35,63)]- wynik z jednego badań, istotną statystycznie większą liczbę dni wolnych od objawów choroby oraz znamiennej redukcję częstości stosowania terapii ratunkowych w grupie cyklezonidu. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami dla takich punktów końcowych jak: zmiana wartości FEV1, zmiana wartości PEF, ryzyko zaostrzeń, pogorszenie astmy, dni wolne od terapii ratunkowej, zmiana dobowego, dziennego i nocnego nasilenia objawów astmy dla stosunku dawek 1:1 i 1:2 oraz dni wolne od objawów astmy, częstość stosowania terapii ratunkowych, zmiana wartości FVC i PEF dla stosunku dawek 1:2. W odniesieniu do jakości życia w stosunku dawek 1:2 metaanaliza wykazała, że cyklezonid jest nie gorszy od budezonidu (*non-inferiority*).

Cyklezonid w porównaniu z flutykazonem, znamienne poprawiał jakość życia wyłącznie dla stosunku dawek 1:1. (dla porównania w stosunku dawek 1:2 potwierdzono jedynie hipotezę *non-inferiority*). W odniesieniu do poprawy parametrów spirometrycznych (FEV1, PEF, FVC), ryzyka zaostrzeń, pogorszenia astmy, zmiany dobowego, dziennego i nocnego nasilenia objawów astmy (ASS), liczby dni wolnych od objawów astmy oraz częstości stosowania terapii ratunkowych nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic.

Cyklezonid, zarówno w porównaniu z budezonidem oraz z flutykazonem wykazał podobny wpływ na łagodzenie nadreaktywności oskrzeli w teście prowokacyjnym oraz redukcję stanu zapalnego w obrębie oskrzeli wyrażoną poziomem tlenu azotu w wydychanym powietrzu. Z przeprowadzonych porównań z aktywnymi komparatorami można wnioskować, że cyklezonid w stosunku dawek 1:1 oraz 1:2 jest co najmniej równie skuteczny co pozostałe kortykosteroidy wziewne dostępne na polskim rynku.

Bezpieczeństwo stosowania

Analiza bezpieczeństwa wykazała, iż cyklezonid w porównaniu z placebo nie powodował istotnego statystycznie wzrostu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, zarówno ogółem, ciężkich jak i związanych z interwencją, wzrostu ryzyka wystąpienia kandydoza jamy ustnej, nieżyty nosa, infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła i nosogardzieli, a także bólu gardłowo-krtaniowego. W poszerzonej analizie klinicznej nie wykazano zaburzeń funkcjonowania osi podwzgórze-przysadka-nadnercza wyrażonej poziomem kortyzolu w moczu oraz surowicy.

Cyklezonid w porównaniu z innymi wziewnymi kortykosteroidami nie różnił się istotnie statystycznie pod względem ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych działań niepożądanych, działań niepożądanych związanych z interwencją, ryzyka utraty z powodu działań niepożądanych, ryzyka utraty z badania z powodu braku skuteczności za wyjątkiem jednej znamiennej różnicy na korzyść cyklezonidu w porównaniu do beklometazonu i flutykazonu w stosunku dawek 1:1 w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z interwencją. W odniesieniu do ryzyka wystąpienia zapalenia gardła, zapalenia nosogardzieli, bólu w obrębie gardła i krtani, ryzyka dysfonii, nieżyty nosa czy infekcji górnych dróg oddechowych nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy wnioskowaną technologią a komparatorami. Cyklezonid wykazał natomiast istotne statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia kandydozy jamy ustnej w porównaniu do flutykazonu i budezonidu w stosunku dawek 1:1. Dla stosunku dawek 1:2 nie zaobserwowano znamienych różnic. Poszerzona analiza kliniczna wykazała, że cyklezonid nie powoduje zaburzeń funkcji osi podwzgórze-przysadka- kora nadnerczy.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) wykazała, że u około 5% pacjentów stosujących preparat Alvesco w dawce od 40 do 1280 mikrogramów na dobę wystąpiły reakcje niepożądane. W większości przypadków reakcje te były łagodne i nie było konieczne przerwanie leczenia preparatem Alvesco.³

Do działań niepożądanych występujących niezbyt często należą: nudności, wymioty, nieprzyjemny smak, reakcje w miejscu podania, suchość w miejscu podania, infekcje grzybicze w jamie ustnej, ból głowy, dysfonia, kaszel po inhalacji, paradoksalny skurcz oskrzeli, wyprysk i wysypka. Rzadko występujące działania niepożądane to: kołatanie serca (w większości przypadków wynikało z jednoczesnego zastosowania leków wykazujących znany wpływ na serce np. teofilina lub salbutamol), ból brzucha, dyspepsja, obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość ze strony układu immunologicznego, nadciśnienie tętnicze.³

Mogą również wystąpić działania ogólnoustrojowe wziewnych kortykosteroidów, szczególnie gdy leki te są stosowane w dużych dawkach przez dłuższy okres. Możliwe działania ogólnoustrojowe obejmują: zespół Cushinga, zespół cushingoidalny, niewydolność nadnerczy, opóźnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćmę i jaskrę.³

Efektywność kosztowa

Celem przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny analizy ekonomicznej było porównanie efektywności i kosztów terapii cyklezonidem z alternatywnymi opcjami terapeutycznymi stosowanymi w leczeniu astmy oskrzelowej (beklometazon, budezonid i flutykazon) u pacjentów powyżej 12 roku życia. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i poszerzonej perspektywy płatnika (NFZ + pacjent) w horyzoncie czasowym równym 12 tygodni.

W celu porównania analizowanych schematów leczenia u pacjentów z astmą oskrzelową opracowano model drzewa decyzyjnego. Modelowanie przebiegu leczenia glikokortykosterydami rozpoczyna się od przypisania pacjenta do analizowanych interwencji (cyklezonidu, beklometazonu, budezonidu lub flutykazonu). Następnie, w przypadku wystąpienia kandydozy jamy ustnej lub gardła założono możliwość zmiany stosowanego leku z beklometazonu i flutykazonu na cyklezonid albo w przypadku pacjentów leczonych cyklezonidem, kontynuację dotychczasowej terapii.

W analizie kosztów-efektywności uwzględniono dane dotyczące efektów klinicznych:

- dla porównania: cyklezonid vs beklometazon: zmiana częstości stosowania terapii ratunkowych astmy oraz częstość występowania kandydozy jamy ustnej lub gardła,
- dla porównania: cyklezonid vs budesonid: liczba dni wolnych od objawów astmy oraz zmiana częstości stosowania terapii ratunkowych astmy,
- dla porównania: cyklezonid vs flutykazon: częstość występowania kandydozy jamy ustnej lub gardła oraz użyteczność stanu zdrowia pacjenta w skali AQLQ.

W analizie ekonomicznej uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne: terapii glikokortykosterydami ponoszonymi przez płatnika i pacjenta w przypadku współpłacenia za leki (obejmującymi koszty leków oraz monitorowania stosowanej terapii), koszty leków stosowanych w trakcie terapii ratunkowej astmy (salbutamol) oraz koszty leczenia kandydozy jamy ustnej i gardła u pacjentów z astmą oskrzelową.

Dawkowanie leków opracowano w oparciu o dane Polskiego Indexu Medycznego o dawkach poszczególnych kortykosterydów wziewnych przepisywanych we wskazaniu astma oskrzelowa. Koszt dziennej dawki został określony w oparciu o dane Polskiego Indexu Medycznego o dawkach kortykosterydów wziewnych przepisywanych we wskazaniu astma oskrzelowa, a koszt 1 mg substancji czynnej równy jest średniej ważonej z kosztów 1 mg substancji czynnej wszystkich preparatów danego leku (średnia ważona wielkością zużycia w jednostkach DDD w roku 2009).

Użyteczność w analizie ekonomicznej ustalona została w oparciu o wartość jakości życia mierzonej za pomocą skali AQLQ, na podstawie badań klinicznych porównujących 12-tygodniową terapię cyklezonid z flutykazonem.

W analizie kosztów efektywności wyznaczono z poszerzonej perspektywy płatnika inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego:

- ■ PLN za uniknięcie kandydozy jamy ustnej lub gardła u 1% pacjentów oraz ok. ■ PLN za redukcję zużycia leków ratunkowych astmy o 1 dawkę w ciągu doby w przypadku zastosowania terapii cyklezonidem w miejsce beklometazonu,
- ■ PLN za zwiększenie liczby dni wolnych od objawów astmy o jeden dzień oraz ok. ■ PLN za redukcję zużycia leków ratunkowych astmy o 1 dawkę w ciągu doby w przypadku zastosowania terapii cyklezonidem w miejsce budesonidu,
- Terapia cyklezonidem jest dominująca względem terapii flutykazonem w zakresie długości życia skorygowanej jego jakością oraz częstości wystąpienia kandydozy jamy ustnej lub gardła.

W analizie wrażliwości dla porównania cyklezonid vs budesonid i cyklezonid vs beklometazon największy wpływ na wzrost kosztów inkrementalnych miało przyjęcie następujących parametrów: dawkowanie zgodne z protokołem badań klinicznych (koszt inkrementalny wyniósł ■ PLN i ■ PLN), wydłużenie do 52 tygodni horyzontu analizy (■ PLN i ■ PLN), maksymalne wielkości dawek analizowanych leków (■ PLN i ■ PLN).

W przypadku porównania cyklezonid vs flutykazon analiza wrażliwości pokazała, że porównanie to jest obciążone największą niepewnością zależną od przyjętych wartości parametrów dotyczących dawkowania i kosztów terapii leków (dawkowania zgodnego z protokołem badań klinicznych, minimalna wielkość dawek analizowanych leków, maksymalnych wielkość dawek analizowanych leków, dzienna dawka zgodna z wytycznymi GINA, dzienna dawka zgodna z Charakterystyką Produktu Leczniczego).

Wpływ na budżet płatnika

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika w finansowaniu ze środków publicznych cyklezonidu (Alvesco®) w leczeniu astmy oskrzelowej. Analizę

przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz z perspektywy poszerzonej płatnika (NFZ + pacjent w przypadku współpłacenia za leki). Przyjęto 5-letni horyzont czasowy (od 2010 do 2014).

Cyklezonid (Alvesco®) jest aktualnie dostępny w Polsce i finansowany ze środków publicznych w ramach wykazów leków refundowanych we wskazaniu astma oskrzelowa. W analizie prognozowano wydatki płatnika (NFZ) oraz pacjentów na przestrzeni kolejnych lat.

Populację docelową, zgodnie z zaleceniami rejestracyjnymi produktu leczniczego Alvesco® stanowią osoby dorosłe i młodzieży powyżej 12 lat, u których stwierdzono przewlekłą astmę oskrzelową.

Oszacowane wydatki poniesione w roku 2009 przez płatnika i pacjentów (w przypadku współpłacenia za leki) na preparaty stosowane w leczeniu astmy oskrzelowej stanowią w niniejszej analizie wydatki referencyjne w odniesieniu do których zaprezentowano wzrost lub spadek wydatków płatnika i pacjentów w latach 2010-2014 (wydatki inkrementalne). Prognozowane zużycie leków oraz przewidywane wydatki płatnika i pacjentów przedstawiono w 5-letnim horyzoncie czasowym (od 2010 do 2014), przy założeniu, że preparaty refundowane obecnie będą nadal finansowane przez NFZ.

Prognozowana liczba sprzedanych jednostek DDD preparatu Alvesco® wyniesie ok. ■■■ w 2010 roku, będzie rosła do ■■■ PLN w 2013 roku, po czym zmaleje do ok. ■■■ w roku 2014. Łączna prognozowana sprzedaż jednostek DDD preparatów kształtować się będzie na poziomie ok. ■■■ w roku 2010 i będzie wzrastać do ok. ■■■ w roku 2014.

Wydatki płatnika na preparaty ujęte w analizie wyniosły w roku 2009 ok. ■■■ PLN i będą systematycznie wzrastać od ■■■ PLN w roku 2010 do ■■■ PLN w roku 2014. Wydatki płatnika poniesione na finansowanie cyklezonidu (Alvesco®) wyniosły ■■■ PLN w 2009 roku i będą rosły do ■■■ PLN w 2012, po czym zmaleją do wartości ■■■ PLN w roku 2014.

Wydatki pacjentów na preparaty ujęte w analizie (w przypadku współpłacenia za leki) będą systematycznie wzrastać od ■■■ PLN w roku 2010 do ■■■ PLN w roku 2014. Wydatki pacjentów poniesione na finansowanie cyklezonidu (Alvesco®) wyniosły ■■■ PLN w 2010 roku wzrosną do ■■■ PLN w 2012 roku, po czym zmaleją do ■■■ PLN w roku 2014.

Wydatki z poszerzonej perspektywy płatnika na preparaty ujęte w analizie będą systematycznie wzrastać od ■■■ PLN w roku 2010 do ■■■ PLN w roku 2014. Wydatki z poszerzonej perspektywy płatnika poniesione na finansowanie cyklezonidu (Alvesco®) wyniosły ■■■ PLN w 2010 roku, wzrosną do ■■■ PLN w 2012 i zmaleją do ■■■ PLN w roku 2014.

Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach w odniesieniu do omawianej technologii

Rekomendacje kliniczne²

Global Initiative for Asthma (GINA) – 2010. Glikokortykosteroidy wziewne są obecnie najskuteczniejszymi lekami przeciwzapalnymi stosowanymi w leczeniu przewlekłej astmy. Badania dowodzą, że redukują one objawy choroby, poprawiają jakość życia oraz funkcjonowanie płuc, zmniejszają nadreaktywność dróg oddechowych, kontrolują stan zapalny, redukują częstość i „siłę” zaostrzeń oraz obniżają śmiertelność. Jako zaletę cyklezonidu wymieniono fakt, iż jest on stosowany raz dziennie. Stanowi on również opcję w przypadku wystąpienia miejscowych działań niepożądanych. Jako prolek, który jest aktywny dopiero w płucach a nie w gardle nie wymaga od pacjentów płukania ust po podaniu czy stosowania specjalnych „spacerów”.

Wielka Brytania - Szkocja: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) – 2011. Cyklezonid jest nowym wziewnym glikokortykosteroidem. Dowody z badań klinicznych wskazują na mniejszą aktywność systemową oraz mniejszą liczbę miejscowych działań niepożądanych niż konwencjonalne wziewne glikokortykosteroidy. Kliniczne korzyści jak również stosunek skuteczności do bezpieczeństwa w porównaniu do innych preparatów GSK nie zostały w pełni ustalone.

Australia: National Asthma Council Australia (NAC) – 2006. Wziewne glikokortykosteroidy (ICS) są podstawowymi lekami umożliwiającymi kontrolowanie choroby u dorosłych i dzieci z przewlekłą astmą oskrzelową. Zmniejszają one śmiertelność wśród chorych, redukują liczbę hospitalizacji, poprawiają jakość życia. Podane we wczesnym okresie choroby zapobiegają nieodwracalnemu ograniczeniu przepływu powietrza w płucach. Cyklezonid jest dobrze tolerowanym i efektywnym preparatem w leczeniu astmy o różnym stopniu nasilenia. Leczenie w ramach zalecanych dawek nie powoduje hamowania osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (pomiar stężenia kortyzolu w surowicy i w moczu). Zaleca się rozpoczęcie terapii od dawki 80µg raz dziennie u pacjentów wcześniej nieleczonych za pomocą ICS. W przypadku chorych leczonych wcześniej ICS należy dobrać odpowiednio wyższą dawkę leku.

Rekomendacje finansowe²

Wielka Brytania - Anglia: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – 2008. Wziewne GSK tłumią stan zapalny w płucach i są rekomendowane w profilaktyce astmy. Dostępne są preparaty zawierające: beklometazon, budezonid, flutikazon, mometazon oraz cyklezonid. Preparaty te charakteryzują się porównywalną skutecznością kliniczną w niskich dawkach, natomiast w dawkach równoważnych powyżej 800 mikrogramów beklometazonu zwiększa się ryzyko systemowych działań niepożądanych. Zwrócono uwagę na fakt, iż w przypadku cyklezonidu to ryzyko jest mniejsze, gdyż jako prolek jest aktywowany dopiero w płucach. Uznano, że w świetle porównywalnej efektywności klinicznej należy dobierać pacjentowi indywidualnie najskuteczniejszy dla niego i jednocześnie najtańszy preparat z tej grupy.

Wielka Brytania - Szkocja: Scottish Medicines Consortium (SMC) – 2007. Cyklezonid w postaci wziewnej (Alvesco®) jest rekomendowany do stosowania w ramach NHS Scotland w wysokich dawkach (powyżej 640 µg na dobę przez okres ponad 12 tygodni) w celu kontroli przewlekłej astmy u młodzieży (powyżej 12 lat) i dorosłych. Wyższe dawki powinny być stosowane u tych osób, u których cyklezonid jest lekiem z wyboru w terapii wziewnymi sterydami. Na rynku dostępne są inne preparaty w niższej cenie. Rekomendacja z 2006 r. odnosiła się do ograniczonego stosowania do kontroli przewlekłej astmy u młodzieży (w wieku co najmniej 12 lat i poniżej 18 roku życia). Ograniczenie to dotyczyło tych pacjentów, którzy otrzymują wziewny lek raz dziennie i których leczenie jest na etapie 2-3 stopień wg. British Guideline on the Management of Asthma. Na rynku dostępne są inne preparaty w niższej cenie. Natomiast rekomendacja z 2005 r. wskazywała cyklezonid w postaci wziewnej (Alvesco®) jako rekomendowany do ograniczonego stosowania w ramach NHS Scotland do profilaktycznego stosowania w celu kontroli przewlekłej astmy u dorosłych (powyżej 18 roku życia).

Anglia: Regional Drug and Therapeutics Centre (NYRDTC) – 2005. Jakkolwiek istnieją dowody na korzyści ze stosowania cyklezonidu w porównaniu z placebo, brak jest danych na temat udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu z innymi glikokortykosteroidami. Przedstawienie opinii nie jest wobec tego możliwe. Dopóki trwają badania nad wpływem cyklezonidu na produkcję kortyzolu (bezpośrednie porównanie z innymi ICS) stosowanie tego leku w celu uniknięcia systemowych działań niepożądanych charakterystycznych dla glikokortykosteroidów nie jest rekomendowane.

Wielka Brytania - Anglia: East Lancashire Medicines Management Board (ELMMB) – 2005. Nie rekomenduje się (*black traffic light*) preparatu Alvesco w leczeniu pierwszego lub drugiego rzutu astmy oskrzelowej u dorosłych, z uwagi na brak danych dotyczących jego długoterminowego wpływu na takie kliniczne punkty końcowe jak: zaostrzenia, hospitalizacje, jakość życia, w porównaniu do innych dostępnych glikokortykosteroidów. Brak jest również badań świadczących o jego przewadze w zmniejszaniu liczby działań niepożądanych w dłuższym niż 52 tygodnie okresie. Istnieje wiele alternatywnych preparatów o udowodnionej skuteczności w niższych cenach. Dawkowanie preparatu

Alvesco raz na dobę oraz mniejsza liczba przypadków miejscowych działań niepożądanych może być korzystna dla niektórych pacjentów. Zaletą jest także jego mała biodostępność i niewielki wpływ na produkcję kortyzolu. Nie ma jednak dowodów na długofalowe korzyści kliniczne ze stosowania cyklezonidu, dlatego trudno zdefiniować jego miejsce w terapii przewlekłej astmy do momentu uzyskania większej ilości danych.

Kanada: Committee to Evaluate Drugs (CED) 2008. Rekomenduje się finansowanie cyklezonidu w ramach Ontario Drug Benefit Formulary. Badania kliniczne dowodzą, że preparat wykazuje podobieństwo do innych wziewnych glikokortykosteroidów w odniesieniu do ich skuteczności klinicznej (FEV1, FVC, częstość stosowania terapii ratunkowych) bezpieczeństwa, działań niepożądanych i kosztów. Ponadto stosowanie cyklezonidu, który jest aktywowany dopiero w płucach, zmniejszać może liczbę przypadków grzybiczych zakażeń jamy ustnej (kandydozy związane ze stosowaniem GSK). Jednakże brak jest wystarczających dowodów na poparcie lub odrzucenie tej tezy.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 29 października 2019 r. (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-103/GB/09), doprecyzowanego pismem z dnia 19 listopada 2009 r. (znak: MZ-PLE-460-8365-121/GB/09), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego- ciclesonidum (Alvesco 160, Alvesco 80)- we wskazaniu astma oskrzelowa, na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, uzupełnionego pismem (znak: MZ-PLE-460-8365-448/GB/11) z dnia 13 lipca 2011 r., z prośbą o wydanie rekomendacji Prezesa Agencji do dnia 30 września 2011 r. i ustosunkowanie się w stanowisku Rady Konsultacyjnej oraz rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych do zasadności utworzenia wspólnej grupy limitowej dla wszystkich wziewnych sterydowych leków przeciwastmatycznych lub podgrup obejmujących poszczególne substancje czynne, oraz po uzyskaniu stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 82/2011 z dnia 26 września 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Ciclesonidum (Alvesco 160, Alvesco 80)” we wskazaniu astma oskrzelowa.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 82/2011 z dnia 26 września 2011 r., w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Ciclesonidum (Alvesco 160, Alvesco 80)” we wskazaniu astma oskrzelowa.
2. Raport AOTM-OT-0266, Alvesco (cyklezonid) w leczeniu astmy oskrzelowej, raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej, 2011.
3. Charakterystyka produktu leczniczego.
4. Global Initiative for Asthma (GINA) – 2010.