



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 83/2011 z dnia 26 września 2011r.
w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo
zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki
zdrowotnej „Fluticasonum (Flixotide, Flixotide Dysk)”
w postaci aerozolu wziewnego, proszku do inhalacji, zawiesiny do
inhalacji z nebulizatorem
we wskazaniach astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc**

Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Fluticasonum (Flixotide, Flixotide Dysk)” (w postaci aerozolu wziewnego, proszku do inhalacji, zawiesiny do inhalacji z nebulizatorem) we wskazaniach: astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, z wykazu świadczeń gwarantowanych.

Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne utworzenie wspólnych grup limitowych dla wszystkich wziewnych steroidowych leków przeciwastmatycznych, natomiast uważa za zasadne utworzenie oddzielnych podgrup dla poszczególnych leków.

Uzasadnienie

Flutykazon w zakresie skuteczności klinicznej jest porównywalny z innymi refundowanymi w Polsce glikokortykosteroidami wziewnymi i pomimo gorszego profilu bezpieczeństwa (szczególnie w porównaniu z cyklozonidem w terapii pacjentów z astmą oskrzelową podczas stosowania w dużych dawkach), zajmuje istotną pozycję w długotrwałej terapii astmy.

Chorzy długotrwale przyjmujący kortykosteroidy wziewne dostosowują się do określonego typu urządzenia dozującego lek. Różne systemy inhalacyjne aplikujące steroidy wziewne charakteryzuje różny potencjał wywoływania miejscowych działań niepożądanych, co przekłada się na tolerancję i skuteczność terapii. Technika inhalacji dla każdego inhalatora jest inna, złe stosowanie prowadzi do spadku depozycji płucnej nawet do zera. Stąd ważne jest dostosowanie typu inhalatora do umiejętności i preferencji pacjenta. Usunięcie flutykazonu z wykazu leków refundowanych, wydawanych po wniesieniu opłaty ryczałtowej niosłoby ryzyko związane z koniecznością przedstawienia pacjentów na wziewny kortykosteroid podawany w inny sposób, co może prowadzić do utraty kontroli astmy lub POChP w grupie osób leczonych flutykazonem, a w konsekwencji do zaostrzeń i hospitalizacji.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 22.10.2009 (znak pisma: *MZ-PL-460-8365-91/GB/09*) oraz raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Fluticasonum (Flixotide, Flixotide Dysk) w leczeniu astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc” nr AOTM-OT-269.¹



Problem zdrowotny

Astma oskrzelowa (łac. *asthma bronchiale*) jest przewlekłą chorobą zapalną dróg oddechowych, w której przewlekłe zapalenie powoduje nadreaktywność oskrzeli, prowadzącą do napadów świszczącego oddechu, duszności, uczucia ściskania w klatce piersiowej i kaszlu, występujących szczególnie w nocy i nad ranem. Napadom tym zwykle towarzyszy rozlana obturacja oskrzeli o zmiennym nasileniu, często ustępująca samoistnie lub pod wpływem leczenia. Z punktu widzenia etiologii wyróżnia się: astmę uczuleniową (zewnątrzpochodną, alergiczną, atopową), astmę nieuczuleniową (wewnątrzpochodną, niealergiczną, nieatopową), postaci mieszane z komponentą zarówno uczuleniową, jak i niealergiczną.^{2,3}

Czynniki ryzyka astmy można podzielić na osobnicze (wytwarzanie nadmiernej ilości przeciwciał klasy IgE, nadreaktywność oskrzeli, rasa czarna, płeć żeńska u dorosłych i męska u dzieci) oraz środowiskowe (alergeny, dieta, dym tytoniowy, status społeczny i ekonomiczny, zakażenia wirusowe i bakteryjne).^{2,3}

Objawy kliniczne mają zmienny charakter i są to: duszność głównie wydechowa o charakterze napadowym, najczęściej nad ranem, duszność odczuwana jako ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, suchy kaszel. W okresie objawowym stwierdza się: świsty (rozlane, obustronne, głównie wydechowe), furczenia, wydłużony wydech.^{2,3}

W przebiegu astmy dochodzi do zaostrzeń, które mogą się rozwijać stopniowo lub gwałtownie. Przyczyną jest najczęściej zakażenie układu oddechowego lub niepowodzenie dotychczasowej terapii, a odpowiedź na leczenie jest powolna. W drugim przypadku objawy rozwijają się szybko (napady astmy), a odpowiedź na leczenie jest zwykle szybsza. Zaostrzenie może mieć charakter łagodny, umiarkowany lub ciężki, a nieleczone może doprowadzić do śmierci. Wieloletnia źle leczona astma z czasem prowadzi do postępującego, nieodwracalnego ograniczenia przepływu powietrza.²

Astma jest jedną z najczęstszych przewlekłych chorób układu oddechowego. Chorobowość w dorosłej populacji Polski szacuje się na 5,4%. Częściej chorują kobiety. Każdego roku z powodu astmy umiera w Polsce około 1500 osób.²

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest schorzeniem charakteryzującym się ograniczeniem przepływu powietrza w drogach oddechowych, które nie jest w pełni odwracalne. Ograniczenie zazwyczaj jest postępujące i wiąże się z nieprawidłową odpowiedzią zapalną płuc na uszkadzający wpływ niektórych pyłów lub gazów (według definicji GOLD, ang. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease).⁸

Czynniki ryzyka rozwoju POChP są m.in. palenie tytoniu, zanieczyszczenie środowiska pracy i powietrza atmosferycznego, infekcje układu oddechowego i palenie bierne we wczesnym dzieciństwie, nawracające infekcje oskrzelowo-płucne, uwarunkowania genetyczne, mała masa urodzeniowa, nadreaktywność oskrzeli oraz czynniki klimatyczne i społeczne.⁸

Rozwój choroby prowadzi do trwałej utraty sprężystości płuc, zwężenia drobnych oskrzeli oraz zwłóknienia okołoskrzelikowego. Dochodzi do skurczu mięśni gładkich oskrzeli oraz obrzęku ich błony śluzowej, a także zwiększonego wydzielania śluzu. Pogorszeniu ulega wartość parametrów spirometrycznych. Wzrasta liczba mediatorów procesu zapalnego, dochodzi do infekcji bakteryjnych i wirusowych, które są jedną z przyczyn występowania zaostrzeń.⁸

Epizody zaostrzeń cechują się nasileniem duszności, kaszlu i odkrztuszania plwociny, mogą również prowadzić do niewydolności oddechowej, a w efekcie do hospitalizacji i zgonu. Zaostrzenia wpływają na jakość życia, wydolność czynnościową, przyspieszają pogarszanie się czynności płuc i odpowiadają za dużą część kosztów opieki zdrowotnej nad chorymi na POChP.⁸

Rokowanie można też ustalać na podstawie czteroczynnikowego wskaźnika BODE, na który składają się: wskaźnik masy ciała (*body mass index*), stopień obturacji oskrzeli (*obturation*), duszność (*dyspnea*) oraz sprawność wysiłkowa (*exercise capacity*). Duży wpływ na rokowanie ma ogólny stan pacjenta, dieta, styl życia.^{2,8}

POChP jest najczęściej występującą przewlekłą chorobą płuc i czwartą najczęstszą przyczyną zgonów w Polsce. Badania epidemiologiczne wykazały, że na POChP choruje około 10% dorosłej populacji Polski. Liczba zgonów z powodu POChP i jej bezpośrednich powikłań (serce płucne) waha się między 14 a 15 tysięcy rocznie. Mężczyźni chorują 2-3 razy częściej od kobiet.^{2,8}

Obecna standardowa terapia

Astmy nie można wyleczyć, ale prawidłowe leczenie na ogół pozwala kontrolować chorobę. W leczeniu astmy ważną rolę odgrywa edukacja chorego, która powinna obejmować informacje dotyczące: rozpoznania i istoty choroby; dostępnych metod leczenia, z uwzględnieniem podziału na leki kontrolujące przebieg choroby i przyjmowane doraźnie, techniki przyjmowania leków wziewnych, możliwych skutków ubocznych leczenia; metod zmniejszenia narażenia na czynniki powodujące napady astmy; monitorowania kontroli choroby, metod postępowania w razie pogorszenia kontroli astmy i zaostrzeń choroby (w tym informacje, kiedy należy szukać pomocy medycznej).²

W przewlekłym leczeniu astmy stosuje się:^{2,3}

- Leki kontrolujące astmę - leki przyjmowane regularnie, codziennie, pozwalające uzyskać i utrzymywać kontrolę astmy przewlekłej głównie dzięki działaniu przeciwzapalnemu. Do tej kategorii zaliczane są 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. Najskuteczniejsze w tej grupie są glikokortykosteroidy wziewne.
- Leki przyjmowane doraźnie (objawowe), tak zwane terapie ratunkowe astmy – stosowane w razie potrzeby, w celu szybkiego zniesienia skurczu oskrzeli i jego objawów podmiotowych. Są to: szybko działające β_2 -mimetyki wziewne lub doustne, wziewne leki przeciw cholinergiczne, krótko działające preparaty teofiliny.

Większość podstawowych leków stosuje się wziewnie za pomocą różnego typu inhalatorów: ciśnieniowych, proszkowych i nebulizatorów. Dzięki tej drodze podania docierają one bezpośrednio do dróg oddechowych, a więc do miejsca, gdzie toczy się proces zapalny i mniejsze jest ich działanie ogólnoustrojowe.²

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 (jest to jedyny sposób częściowego zahamowania postępu choroby) oraz unikanie narażenia na zanieczyszczenie powietrza atmosferycznego i wewnątrz pomieszczeń; leczenie przewlekłe (leczenie farmakologiczne, leczenie tlenem, leczenie operacyjne, rehabilitacja).

Farmakoterapię stosuje się w celu zapobiegania objawom i ich łagodzenia, zmniejszenia częstości i ciężkości zaostrzeń, zwiększenia tolerancji wysiłku oraz poprawy ogólnego stanu zdrowia.

Przewlekłe leczenie farmakologiczne chorych z POChP obejmuje:

- Leki rozkurczające oskrzela (β_2 -mimetyki, leki przeciwcholinergiczne i metyloksantyny) – odgrywają główną rolę w leczeniu objawowym. Stosuje je się doraźnie lub regularnie. Na wybór leku ma wpływ m.in. indywidualna reakcja chorego, jak również bezpieczeństwo leczenia w przypadku współistnienia innych chorób, szczególnie układu krążenia. Terapia skojarzona lekami o różnych mechanizmach działania może spowodować większy efekt bronachodylacyjny niż monoterapia. Preferuje się leki wziewne. Stosowanie leków wziewnych o długim czasie działania jest skuteczniejsze i wygodniejsze. Do tej grupy leków zalicza się: β_2 -mimetyki wziewne długo działające (LABA) – formoterol, salmeterol; β_2 -mimetyki wziewne krótko działające – fenoterol, salbutamol; leki przeciwcholinergiczne wziewne długo działające – tiotropium; leki przeciwcholinergiczne wziewne krótko działające – bromek ipratropium; preparat złożony fenoterol + ipratropium; teofilina w postaci o przedłużonym uwalnianiu.
- Glikokortykosteroidy (GKS) wziewne – wskazane w celu zapobiegania zaostrzeniom POChP u chorych z objawami podmiotowymi, u których $FEV_1 < 50\%$ i w ciągu ostatniego roku wystąpiło ≥ 1 zaostrzenie wymagające zastosowania GKS doustnego lub antybiotyku. Leczenie

skojarzone GKS wziewnymi i LABA jest pod tym względem skuteczniejsze niż stosowanie tylko jednego z tych leków.

- Roflumilast – nowy lek, jest inhibitorem fosfodiesterazy typu 4 (PDE4), jednego z głównych enzymów uczestniczących w przemianach metabolicznych i procesach zapalnych w drogach oddechowych. Badania wykazały, że dodanie roflumilastu do dotychczas stosowanego leczenia (w tym LABA lub tiotropium) u chorych na ciężką POChP z cechami zapalenia oskrzeli poprawia czynność płuc i zmniejsza częstość występowania zaostrzeń.
- Inne leki – opoidy (morfina) w bardzo zaawansowanym stadium POChP w leczeniu paliatywnym; leki mukolityczne u chorych mających lepką wydzielinę w oskrzelach; antyoksydanty i leki pobudzające ośrodek oddechowy; leki przeciwkaszlowe; leczenie suplementacyjne u młodych chorych z potwierdzonym niedoborem α_1 -antytrypsyny.

Powyższe zalecenia oparto na wytycznych światowych: GINA (2010),³ SIGN (2011),⁵ NAC (2006),⁶ Prescrire (2007),⁷ GOLD (2010),⁸ ICSI (2011).⁹

Opis świadczenia

Flutykazon (Flixotide®, Flixotide Disk®), kod ATC: R03BA05 (grupa farmakoterapeutyczna: inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych podawane wziewnie, glikokortykosteroidy), podawany wziewnie w zalecanych dawkach wywiera silne działanie przeciwzapalne w obrębie płuc, którego wynikiem jest zmniejszenie nasilenia objawów i częstości występowania zaostrzeń astmy oskrzelowej; wywołuje mniej działań niepożądanych niż ogólnie działające kortykosteroidy. Preparat Flixotide Disk® został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu 27 marca 2000 roku. Z kolei Flixotide® 29 grudnia 2000 roku.

Flutykazon jest wskazany do leczenia astmy oskrzelowej oraz POChP. Dawkowanie i długość trwania terapii: podawany wziewnie, dawka uzależniona od stopnia nasilenia choroby. We wskazaniu astma oskrzelowa u dorosłych i dzieci powyżej 16 r.ż. dawka od 100 do 1000 μg 2 razy na dobę (astma łagodna od 100 do 250 μg dwa razy na dobę, astma umiarkowana – od 250 do 500 μg dwa razy na dobę, astma ciężka – od 500 do 1000 μg dwa razy na dobę). Po uzyskaniu poprawy stanu klinicznego należy zastosować najniższą skuteczną dawkę preparatu. U dzieci powyżej 4 r.ż. dawka od 50 do 100 μg dwa razy na dobę – początkowa dawka leku zależy od stopnia nasilenia choroby. We wskazaniu POChP u dorosłych dawka 500 μg dwa razy na dobę. Poprawę obserwuje się po 3-6 miesiącach leczenia.

Aktualnie preparat Flutykazon (Flixotide®, Flixotide Disk®) znajduje się na wykazie leków refundowanych, wydawanych po wniesieniu opłaty ryczałtowej we wskazaniach: astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli.

Efektywność kliniczna

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności flutykazonu, porównanie efektywności klinicznej leku z placebo (PLC) oraz z innymi dostępnymi w Polsce kortykosteroidami wziewnymi – budezonidem, beklometazonem i cyklezonidem. We wskazaniu: leczenie przewlekłej astmy oskrzelowej w ramach przeglądu systematycznego odnaleziono łącznie 45 RCT, w tym 11 RCT porównujących flutykazon vs budezonid, 25 RCT flutykazon vs beklometazon i 9 RCT flutykazon vs cyklezonid. Oprócz analizy podstawowej przeprowadzono także analizę w warstwach w zależności od wieku pacjentów (dorośli, dzieci) oraz wysokości dawek (wysokie, niskie) – w większości przypadków pokrywały się one z wynikami analizy podstawowej. We wskazaniu: leczenie POChP w ramach przeglądu systematycznego odnaleziono łącznie 41 RCT, w tym 23 RCT porównujące flutykazon vs PLC, 14 RCT budezonid vs PLC i 4 RCT beklometazon vs PLC (w analizie klinicznej przedłożonej przez podmiot odpowiedzialny porównanie skuteczności beklometazonu i PLC we wskazaniu POChP nie zostało ujęte). We wskazaniu POChP nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących technologię wnioskowaną z komparatorami, w związku z czym przeprowadzono porównanie metodą pośrednią.

Analiza kliniczna w populacji pacjentów z astmą oskrzelową

Analiza kliniczna wykazała, że flutykazon w porównaniu z budezonidem w stosunku dawek 1:2 istotnie statystycznie (i.s.) redukuje ryzyko zaostrzeń [RR = 0,75 (95% CI: 0,61; 0,92), NNT = 24 (95% CI: 14; 77)], poprawia wartości PEF bezwzględna [WMD = 8,02 (95% CI: 5,20; 10,85)] i względną [WMD = 2,37 (95% CI: 0,84; 3,91)] oraz i.s. zwiększa zmianę odsetka dni wolnych od objawów choroby w stosunku do okresu przed leczeniem [MD = 8,00 (95% CI: 2,00; 14,00)]. Porównywane interwencje nie różniły się i.s. w odniesieniu do: zmiany natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1), jakości życia (AQLQ), zmiany nasilenia objawów astmy (ASS), jak również zmiany częstości doraźnego stosowania bronchodylatorów. Dla porównania flutykazon vs budezonid w stosunku dawek 1:1 zaobserwowano i.s. różnice na korzyść flutykazonu w odniesieniu do względnej zmiany wartości naleźnej FEV1 [WMD = 2,84 (95% CI: 0,80; 4,89)], zmiany wartości PEF [WMD = 7,55 (95% CI: 4,36; 10,75)] oraz zmiany odsetka dni wolnych od objawów choroby w stosunku do okresu przed leczeniem [WMD = 6,60 (95% CI: -1,48; 14,68)]. W odniesieniu do pozostałych punktów końcowych (bezwzględna zmiana wartości FEV1, zaostrzenia, odsetek dni wolnych od objawów choroby w porównaniu do okresu przed leczeniem, zmiana częstości doraźnego stosowania bronchodylatorów, częstość doraźnego stosowania bronchodylatorów w ciągu doby, zmiana nasilenia objawów choroby) nie odnotowano i.s. różnic pomiędzy interwencjami.

Flutykazon w porównaniu z beklometazonem w stosunku dawek 1:2 i.s. zwiększał odsetek dni wolnych od objawów choroby w porównaniu do okresu przed leczeniem [WMD = 6,43 (95% CI: 0,47; 12,39)], poprawiał PEF bezwzględna [WMD = 5,05 (95% CI: 1,68; 8,41)] i względną [WMD = 0,99 (95% CI: 0,17; 1,80)], zmniejszał konieczność doraźnego zastosowania bronchodylatorów [WMD = -0,36 (95% CI: -0,65; -0,07)], a także i.s. zmniejsza ASS [WMD = -0,11 (95% CI: [-0,19; -0,03]). Nie stwierdzono i.s. różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do: ryzyka wystąpienia zaostrzeń, zmiany częstości doraźnego stosowania bronchodylatorów w ciągu dnia, zmiany dziennego i nocnego nasilenia ASS, odsetka dni i nocy wolnych od objawów choroby, poprawy FEV1.

W analizie stwierdzono również, że flutykazon w porównaniu z beklometazonem w stosunku dawek 1:1 i.s. redukuje ryzyko zaostrzeń [RR = 0,67 (95% CI: 0,51; 0,87), NNT = 17 (95% CI: 10; 48)], poprawia FEV1 bezwzględna [WMD = 0,07 (95% CI: 0,01; 0,13)] i względną [WMD = 2,17 (95% CI: 0,16; 4,18)], PEF bezwzględna [WMD = 6,78 (95% CI: 0,35; 13,21)] i względną [WMD = 1,57 (95% CI: 0,09; 3,06)], a także zmniejsza nasilenie objawów choroby w ciągu doby [MD = -0,21 (95% CI: -0,37; -0,05)] oraz zwiększa i.s. odsetek nocy wolnych od objawów choroby [MD = 8,30 (95% CI: 1,95; 14,65)]. Porównywane interwencje nie różniły się i.s. w odniesieniu do punktów końcowych: zmiana odsetka dni wolnych od objawów choroby w porównaniu do okresu przed leczeniem, zmiana częstości doraźnego stosowania bronchodylatorów w ciągu doby, dnia oraz w ciągu nocy, częstość doraźnego stosowania bronchodylatorów w ciągu dnia, zmiana dziennego i nocnego ASS.

Analiza skuteczności flutykazonu w porównaniu do cyklezonidu dla stosunku dawek 1:1 oraz 2:1 nie wykazała i.s. różnic w odniesieniu do ryzyka zaostrzeń astmy, zmiany odsetka dni wolnych od objawów choroby, poprawy parametrów spirometrycznych, zmian w częstości stosowania doraźnych bronchodylatorów w ciągu doby, częstości doraźnego stosowania bronchodylatorów w ciągu doby, jak również zmian dobowego, porannego i wieczornego nasilenia objawów astmy mierzonych w skali ASS.

Analiza kliniczna w populacji pacjentów z POChP

Analiza kliniczna wykazała i.s. wyższe ryzyko zapalenia płuc i kandydozy jamy ustnej oraz mniejsze ryzyko utraty z badania w wyniku działań niepożądanych w grupie flutykazonu w porównaniu z PLC.

W porównaniu pośrednim flutykazon pozwalał uzyskać większą poprawę parametrów spirometrycznych niż budezonid. Nie wykazano i.s. różnic pomiędzy flutykazonem a budezonidem odnośnie do zgonów, zaostrzeń choroby, nasilenia objawów ani jakości życia. Flutykazon i budezonid nie różnią się pod względem ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, kandydozy, zapalenia płuc oraz utraty z badania z powodu działań niepożądanych.

Bezpieczeństwo stosowania

Analizę bezpieczeństwa oparto na tych samych badaniach co analizę kliniczną. Dodatkowe źródło informacji stanowiła ChPL.

Analiza bezpieczeństwa w populacji pacjentów z astmą oskrzelową

Dla porównania flutykazonu z budezonidem w przypadku punktów końcowych: utrata z badania z powodu zaostrzeń, utrata z badania z powodu działań niepożądanych, działania niepożądane ogółem, kandydoza, kaszel, bóle głowy, zapalenie górnych dróg oddechowych, dysfonia nie wykazano i.s. różnic pomiędzy interwencjami.

Nie wykazano i.s. różnic między flutykazonem a beklometazonem w stosunku dawek 1:2 w zakresie częstości występowania działań niepożądanych ogółem, utraty z badania z powodu zaostrzeń, utraty z badania z powodu działań niepożądanych, ryzyka wystąpienia chrypy, kandydozy jamy ustnej, zapalenia gardła, dysfonii, kataru, kaszlu, bólów głowy oraz zapalenia górnych dróg oddechowych. W porównaniu z beklometazonem w stosunku dawek 1:1 nie wykazano i.s. różnic pomiędzy analizowanymi technologiami.

Analiza wykazała, że flutykazon w porównaniu z cyklezonidem w stosunku dawek 1:1 i.s. zwiększa ryzyko występowania kandydozy jamy ustnej [RR = 3,16 (95% CI: 1,74; 5,72), NNH = 34 (95% CI: 23; 66)]. Nie wykazano i.s. różnic pomiędzy technologiami w zakresie pozostałych punktów końcowych: utraty z badania z powodu zaostrzeń, działań niepożądanych ogółem, utraty z badania z powodu działań niepożądanych, zapalenia gardła, bólu głowy, zapalenia górnych dróg oddechowych czy dysfonii.

Analiza bezpieczeństwa w populacji pacjentów z POChP

Nie zaobserwowano i.s. różnic między flutykazonem a PLC w zakresie częstości występowania działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych oraz zgonów. Stwierdzono natomiast i.s. wyższe ryzyko wystąpienia zapalenia płuc [RR = 1,68 (95% CI: 1,36; 2,09), NNH = 28 (95% CI: 20; 47)] i kandydozy jamy ustnej [RR = 3,47 (95% CI: 2,41; 4,98), NNH = 20 (95% CI: 16; 27)].

Nie wykazano i.s. różnic pomiędzy flutykazonem a budezonidem w odniesieniu do odsetka zgonów (ryzyko wyjściowe w grupie flutykazonu było wyższe niż w grupie budezonidu), ciężkich działań niepożądanych, utraty z badania z powodu działań niepożądanych, zapalenia płuc oraz kandydozy jamy ustnej.

Na podstawie informacji zawartych w ChPL działania niepożądane związane ze stosowaniem flutykazonu we wskazaniu astma oskrzelowa i POChP to: kandydoza jamy ustnej i gardła (bardzo częste); zapalenie płuc u pacjentów z POChP, chrypka, bezgłos (częste); skórne reakcje nadwrażliwości (niezbyt częste). Bardzo rzadkie działania niepożądane to: obrzęk naczynioruchowy (głównie twarzy, jamy ustnej i gardła, duszność i/lub skurcz oskrzeli, reakcje anafilaktyczne, zespół Cushinga, supresja czynności kory nadnerczy, spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćma i jaskra, bóle stawów, niestrawność, niepokój, zaburzenia snu i zmiany w zachowaniu, w tym nadreaktywność i drażliwość (głównie dzieci). Po zastosowaniu preparatu możliwy paradoksalny skurcz oskrzeli.

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Podmiot odpowiedzialny przedłożył dwie analizy ekonomiczne dotyczące oszacowania efektywności kosztowej terapii flutykazonem. Celem pierwszej była ocena opłacalności terapii flutykazonem w porównaniu z budezonidem, beklometazonem oraz cyklezonidem w leczeniu astmy oskrzelowej. Analizę przeprowadzono z poszerzonej perspektywy płatnika (NFZ + pacjent w przypadku współpłacenia za leki) w horyzoncie czasowym 1 roku. Celem drugiej jest ocena opłacalności terapii flutykazonem w porównaniu z beklometazonem oraz budezonidem w leczeniu POChP. Analizę przeprowadzono z poszerzonej perspektywy płatnika w horyzoncie czasowym 10 lat. Dla żadnego ze wskazań nie przedstawiono analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego.

Analiza ekonomiczna w populacji pacjentów z astmą oskrzelową.

W analizie kosztów-użyteczności dla porównania flutykazonu z budezonidem [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego QALY wynosi [REDAKTOWANE].

W analizie minimalizacji kosztów [REDAKTOWANE].

W analizie kosztów-użyteczności dla porównania flutykazonu z beklometazonem [REDAKTOWANE], koszt uzyskania dodatkowego QALY wynosi [REDAKTOWANE]. W analizie minimalizacji kosztów [REDAKTOWANE].

W analizie minimalizacji kosztów dla porównania flutykazonu z cyklezonidem [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE]. W analizie minimalizacji kosztów [REDAKTOWANE]. Mimo i.s. różnic między flutykazonem i cyklezonidem w ryzyku kandydozy jamy ustnej, nie przeprowadzono analizy kosztów-użyteczności.

Prezentowane przez podmiot odpowiedzialny wyniki dla porównań flutykazon vs budezonid [REDAKTOWANE] flutykazon vs beklometazon [REDAKTOWANE] i flutykazon vs cyklezonid [REDAKTOWANE] oparte są na wynikach badań klinicznych, w których porównywano leki w stosunkach dawek nie odpowiadających praktyce klinicznej.

Analiza ekonomiczna w populacji pacjentów z POChP.

Koszty z poszerzonej perspektywy płatnika dla porównania flutykazon vs budezonid kształtują się na poziomie [REDAKTOWANE] w przypadku flutykazonu oraz [REDAKTOWANE] dla budezonidu. W analizie kosztów-użyteczności inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego QALY wynosi około [REDAKTOWANE].

Koszty dla porównania flutykazon vs beklometazon kształtują się na poziomie [REDAKTOWANE] w przypadku flutykazonu oraz [REDAKTOWANE] dla beklometazonu. Inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania flutykazonu zamiast beklometazonu wynosi [REDAKTOWANE].

Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy NFZ oraz poszerzonej (NFZ + pacjent w przypadku współpłacenia za leki). Przyjęto 5-letni horyzont czasowy. Analiza miała na celu określenie przewidywanych wydatków płatnika w finansowaniu ze środków publicznych flutykazonu w leczeniu astmy oskrzelowej i POChP.

W ramach analizy [REDAKTOWANE]. Prognozowane zużycie leków oraz przewidywane wydatki płatnika i pacjentów przedstawiono przy założeniu, że [REDAKTOWANE]. Populację docelową, zgodnie z zaleceniami rejestracyjnymi stanowią osoby dorosłe, u których stwierdzono przewlekłą astmę oskrzelową oraz dzieci wymagające zapobiegawczego podawania leków. Dodatkowo populacja docelowa analizy, zgodnie z wskazaniem produktu leczniczego Flixotide Dysk®, obejmuje populację chorych z POChP.

Prognozowana liczba sprzedanych jednostek DDD flutykazonu wyniesie [REDAKTOWANE] w 2010 roku i [REDAKTOWANE] w roku 2014. Łączna prognozowana sprzedaż jednostek DDD preparatów stosowanych w leczeniu astmy oskrzelowej oraz POChP kształtować się będzie na poziomie [REDAKTOWANE] w roku 2010 i [REDAKTOWANE] w roku 2014 (por. 637 mln w 2010 i 827 mln w 2014 w analizach dotyczących cyklezonidu, stanowisko Rady Konsultacyjnej 82/2011 z 26 września 2011 r.).

Wydatki z perspektywy płatnika publicznego poniesione na finansowanie flutykazonu będą [REDAKTOWANE] w 2010 roku do [REDAKTOWANE] w roku 2014, podobnie jak wydatki płatnika publicznego i pacjenta – od [REDAKTOWANE] w 2010 roku do [REDAKTOWANE] w roku 2014. W porównaniu do roku 2009 łączne wydatki na finansowanie flutykazonu [REDAKTOWANE].

W przypadku wszystkich terapii stosowanych w omawianych wskazaniach wydatki płatnika publicznego będą [REDAKTOWANE] w roku 2010 do [REDAKTOWANE] w roku 2014, podobnie jak wydatki płatnika publicznego i pacjenta – od [REDAKTOWANE] w roku 2010 do [REDAKTOWANE] w roku 2014. W porównaniu do roku 2009 łączne wydatki [REDAKTOWANE].

Zarówno brytyjskie NICE (2010),¹⁰ ELMMB (2011),¹¹ jak i szwedzkie TLV (2008)¹² oraz francuskie HAS (2007)¹³ rekomendują finansowanie ze środków publicznych flutykazonu u pacjentów z przewlekłą astmą oskrzelową oraz w umiarkowanym i ciężkim stadium przewlekłej obturacyjnej choroby płuc z nawracającymi zaostrzeniami.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna przyjęła stanowisko jak na wstępie.

Piśmiennictwo

1. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Fluticasonum (Flixotide, Flixotide Dysk) w leczeniu astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.” nr AOTM-OT-269. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, wrzesień 2011.
2. Szczeklik A, et.al. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010.
3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention Updated 2010. Controller Medications. Inhaled glucocorticosteroids. GINA 2010. www.ginasthma.org
4. Charakterystyka Produktów Leczniczych Flixotide® i Flixotide Dysk®.
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma. SIGN 2011. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign101.pdf>
6. National Asthma Council Australia. Asthma Management Handbook. NAC 2006. http://www.nationalasthma.org.au/cms/images/stories/amh2006_web_5.pdf
7. Prescrire redaction. Fluticasone/Salmeterol. New indication on justified. Rev Prescrire 2008; 28(294):261.
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. GOLD 2010. <http://www.goldcopd.com>
9. Institute for Clinical Systems Improvement Health Care Guideline.: Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). ICSI 2011. http://www.icsi.org/guidelines_and_more/gl_os_prot/respiratory/chronic_obstructive_pulmonary_disease/chronic_obstructive_pulmonary_disease_guideline.html
10. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (partial update) This guideline partially updates and replaces NICE clinical guideline. NICE 2010. <http://www.nice.org.uk/>
11. East Lancashire Health Economy Medicines Management Board. Joint Medicines Formulary & Traffic Light Index; Corticosteroids; <http://www.elmmb.nhs.uk>
12. The review of medicines against asthma, COPD and coughs. Läkemedelsförmånsnämnden. TLV 2008. <http://www.tlv.se/Upload/Genomgangen/review-asthma.pdf>
13. Haute Autorité de Santé . FLIXOTIDE 50-250 µg/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurize Flacon de 120 doses (CIP: 336 703-7). HAS 2007. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/j_5/accueil